维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2003)02-0169-03

慢性乙型肝炎 HBeAg 和 HBsAg 的远期转阴率随访

巫贵成,周卫平,赵有蓉,郭树华,王志毅,张定凤

(重庆医科大学病毒性肝炎研究所,重庆 400010)

【摘 要】目的:对慢性乙型肝炎 HBeAg 和 HBsAg 的远期转阴率进行研究,为其预后判断和药物疗效的评估提供佐证。方法:采用回顾性的方法随访 120 例 6~18 年前经肝穿病理组织学诊断的慢性乙型肝炎 HBeAg 和 HBsAg 的远期转阴率。结果:HBeAg 转阴 79/82 例(96.34%)。HBsAg 转阴 17/120 例(14.17%)。Cox 回归分析,LAK 细胞、阿糖腺苷、干扰素治疗均有利于 HBeAg 转阴,病情稳定有利于 HBsAg 转阴。但 χ^2 分析,干扰素等抗病毒治疗组与未抗病毒治疗组的转阴率无显著差异。结论:慢性乙型肝炎 HBeAg 的远期自然转阴率高,HBsAg 自然转阴率低。

【关键词】肝炎,乙型,慢性;HBeAg;HBsAg;转阴率;远期

【中国图书分类法分类号】R512.6+;R453 【文献标识码】A 【收稿日期】2002-04-21

Study on the long-term clearance rate of HBeAg and HBsAg of chronic hepatitis B

WU Guicheng, et al

(*Institute of Viral Hepatitis, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the long-term clearance rate of HBeAg and HBsAg in chronic hepatitis B to evaluate its long-term outcome, and the antiviral drug efficacy. *Methods*: 120 (mean age 31.53±7.52, male/female 96/24) cases of biopsy-proven chronic hepatitis B were followed up. The follow-up time was 11.77±3.75 years. The study focused on long-term clearance rate of HBeAg and HBsAg. *Results*: The clearance rate of HBeAg and HBsAg were 96.34% and 14.17%, respectively. Ara-A, LAK cell and interferon were of benefit to clear up HBeAg. Sustained normal serum aspartate aminotransferase level was of benefit to clear HBsAg, but the long-term clearance rate of HBeAg and HBsAg were not statistically different compared to those without antiviral therapy by χ^2 analysis. *Conclusion*: The long-term natural clearance rate of HBeAg in chronic hepatitis B is high, but HBsAg is low.

【Key words】Chronic hepatits B; HBeAg; HBsAg; Clearance rate; Long-term

考察慢性乙型肝炎(CHB)HBeAg 和 HBsAg 的远期转阴率及其影响因素,为其预后判断和药物的评估提供佐证。

1 对象和方法

1.1 对象

为重庆医科大学第二临床学院 1982~1993 年就诊的血清 HBsAg 阳性(RPHA/对流免疫电泳/ELISA 法两次或以上)住院患者。入选标准为:血清 HBsAg 阳性持续>6 月,经肝穿病理活组织检查诊断,分别按 1990 年 5 月上海第六次全国病毒性肝炎学术会议和 1995 年北京第五次全国传染病寄生虫病学术会议拟定的病毒性肝炎防治标准进行筛选,符合慢性乙型肝炎共 120 例,其中男 96 例、女 24 例,年龄 15~51 岁(平均 31.53±7.52 岁),随访时间 6~18 年(11.77±3.75 年)。抗病毒治疗 50 例:聚肌胞 12、LAK 细胞 5、阿糖腺苷 11、干扰素 22。

1.2 所用试剂与仪器

HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HBcAb-IgM (ELISA)试剂盒:购自北京四环生物工程制品厂。HBV DNA(斑点杂交法)试剂盒:购自上海医大预防医学研究所。酶标仪:BIO-RAD 550(美国)。

1.3 方法和标准

采用回顾性的方法随访 6~18 年前经肝穿病理组织学诊断的慢性乙型肝炎 HBeAg 和 HBsAg 的远期转阴率。随访诊断标准与入选标准相同。病情波动:肝功复常后再次出现异常;病情稳定:血清 ALT、AST、TB、ALB 持续正常。抗病毒治疗:聚肌胞 4mg, im/iv, biw, 疗程 3 月;LAK 细胞

作者介绍:巫贵成(1971-),男,主治医师,硕士,主要研究方向:慢性乙型肝炎。

基金项目:中国青年肝病科研基金。

维普资讯 http://www.cqvip.com

50ml,qod/biw,共 12 次;阿糖腺苷 10mg/(kg·d),iv,qd,疗程 28 天;干扰素 300～400 万单位,iH,qod,疗程 3 月。酗酒史:50g/d,≥5 年。

1.4 统计学处理

采用 t 检验,χ^2 检验或 Fisher 精确计算概率法。

2 结 果

2.1 血清 HBeAg 和 HBsAg 的转阴率

首诊 HBeAg 阳性 82 例,至本次随访结束转阴 79 例,转阴率 96.34%,平均年转阴率 8.19%。HBeAb 转阳 56 例,转阳率 68.29%。HBeAg 与 HBV DNA(斑点杂交法)基本一致,仅 1 例 HBeAg 转阴但 HBV DNA 为阳性。HBsAg 转阴 17 例,转阴率 14.17%(17/120 例),平均年转阴率 1.20%。有 7/120 例(5.83%)HBsAb 转阳。

不同病理类型血清 HBeAg、HBsAg 的远期转阴率比较(表 1),无显著性差异。

表 1 不同病理类型的慢性乙型肝炎血清 HBeAg、HBsAg 的远期转阴率比较

组别	HBeAg 转阴率 (n=79/82)	HBsAg 转阴率 (n=17/120)
CPH(n=44)▲	29/31(93.55%)	8/44(18.18%)
CAH(n=76)	50/51(98.04%)	9/76(11.84%)
CHB 轻度(n=75)△	50/53(94.34%)	11/75(14.67%)
CHB 中度(n=32)△	21/21(100%)	5/32(15.63%)
CHB 重度(n=13)	8/8(100%)	1/13(7.69%)

CPH:慢性迁延性肝炎;CAH:慢性活动性肝炎。

CPH 与 CAH 的 HBeAg、HBsAg 转阴率比较▲$P>0.05$,CHB 轻度、中度和重度 HBeAg、HBsAg 转阴率比较△$P>0.05$

抗病毒治疗与否 HBeAg、HBsAg 的远期转阴率比较(表 2),无显著性差异。

表 2 抗病毒治疗与否血清 HBeAg、HBsAg 的远期转阴率比较

组别	HBeAg 转阴率 (n=79/82)	HBsAg 转阴率 (n=17/120)
抗病毒(n=50)#	48/50(96.00%)	5/50(10.00%)
未抗病毒(n=70)◆	31/32(96.88%)	12/70(17.14%)
干扰素(n=22)	22/22(100%)	1/22(4.55%)

#包括聚肌胞、LAK 细胞、阿糖腺苷和干扰素。未抗病毒组与抗病毒组和干扰素组 HBeAg、HBsAg 的远期转阴率比较◆$P>0.05$

病情稳定与波动组比较:病情稳定组 HBsAg 的转阴率高于波动组(表 3),差异有显著性($P<0.05$)。

表 3 慢性乙型肝炎病情波动与否血清 HBeAg、HBsAg 的远期转阴率比较

组别	HBeAg 转阴率 (n=79/82)	HBsAg 转阴率△ (n=17/120)
波动(n=37)	26/26(100%)	1/37(2.70%)
稳定(n=83)	53/56(94.64%)	16/83(19.28%)

HBsAg 病情波动组平均年转阴率 0.85%,稳定组平均年转阴率 1.64%,两组远期转阴率比较△$P<0.05$

HBeAg 阳性组与阴性组的 HBsAg 远期转阴率比较:前者为9/82 (10.97%),后者为8/38 (21.05%),HBeAg 阳性组平均年转阴率 0.93%,HBeAg 阴性组平均年转阴率 1.79%,二者无显著差异。

此外,也比较了不同性别,是否有家族史 HBeAg、HBsAg 的远期转阴率,均未见显著差异。

2.2 影响慢性乙型肝炎血清 HBeAg、HBsAg 远期转阴率的因素

采用 Cox 回归分析,性别、年龄、家族史、饮酒史、病理类型(按 95 年标准)经逐步筛选有利于 HBeAg 转阴的因素为 LAK 细胞(Wald χ^2:12.73664,P:0.0004,RP:5.426)阿糖腺苷(Wald χ^2:4.38110,P:0.0363,RP:2.340)和干扰素(Wald χ^2:11.93005,P:0.0006,RP:3.141),与单因素分析一致。有利于 HBsAg 转阴的因素为病情稳定(Wald χ^2:3.83779,P:0.0501,RP:7.632)。

3 讨 论

乙肝病毒感染的血清学随访较多,已有不少文献报道病毒标志有一定的自然转阴率,但其结果差异甚大。HBeAg 的年转阴率从 5%～26%[1,2]不等。HBsAg 的年阴转率低者在 1%以下[3],高者 1.7%～2.5%[1,4,5],甚至有报道超过 10%者(28 个月阴转 27.9%)[6]。本研究的平均年自然转阴率 HBeAg 为 8.19%,HBsAg 为 1.20%。除地域、种族、HBV 的亚型、检测方法等不同之外,与观察的携带者类型、随访时间、年龄等有重要关系。如 HBsAg 的转阴率,有报道无症状携带者高于慢性肝炎,HBeAg 阴性高于阳性,入选时年龄>40 岁高于<40

维普资讯 http://www.cqvip.com

岁[5,7]。而随访时间太短,无法排除一过性携带。该研究的对象是全部经肝脏活组织检查确诊、随访时间较长的慢性乙型肝炎,故有助于阐明这一类型的 HBeAg、HBsAg 的远期阴转情况。

病情持久稳定有利于 HBsAg 的转阴,说明机体可以通过不引起肝组织损害的途径清除病毒,与近年来的基础研究一致[8]。

抗病毒治疗可能促进 HBeAg 转阴及 HBeAb 出现,对 HBeAg 和 HBsAg 的最终转阴率似无根本影响。这似可解释抗病毒治疗需在有肝功异常时(机体已经开始清除病毒)疗效较好。但并非肝脏病理组织损害越重,远期的自然转阴率越高。这与我们从临床上看到的病情重者病毒复制标志常转阴而作出的病理损害越重其病毒清除率越高的推测相悖,且如前所述,病情稳定者的 HBsAg 远期转阴率反而较高。说明肝脏损害与病毒清除是两个有关但又是相对独立的过程。

(致谢:感谢重庆医科大学统计教研室周燕荣老师、彭兵硕士在统计方面所给予的帮助)

参 考 文 献

[1] 洪德庆,李建树,戴汉民. 103 例 HBsAg 携带者第 16～21 年追踪观察[J]. 中华预防医学杂志,1994;28:287－290.

[2] Hsu HY, Chang MH, Lee CY, et al. Spontaneous loss of HBsAg in children with chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 1992;15:382－386.

[3] Villeneuve JP, Desrochers M, Rivard CI, et al. A long－term follow－up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen－positive carriers in Montreal[J]. Gastroenterology, 1994;106:1000－1005.

[4] Sampliner RE, Hamilton FA, Iseri OA, et al. The liver histology and frequency of the clearence of the hepatitis B surface antigen(HBsAg) in chronic carriers[J]. Am J Med Sci, 1979;27717－27722.

[5] Kato Y, Nakao K, Hamasaki K, et al. Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in chronic carriers, based on a long－term follow－up study in Goto Island, Japan[J]. J Gastroenterol, 2000;35:201－205.

[6] 洪德庆,李建树,赵健东,等. HBsAg 携带者追踪观察及影响阴转因素的探讨[J]. 中华预防医学杂志,1984;18:32－34.

[7] Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, et al. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study[J]. Hepatology, 1991;13:627－631.

[8] Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection[J]. Science, 1999;284(5415):825－829.