

恩替卡韦治疗甲胎蛋白升高慢性乙型肝炎患者的临床观察

郇述玲 王者令 王维科

【摘要】 目的 观察恩替卡韦抗病毒治疗对甲胎蛋白(AFP)升高的慢性乙型肝炎患者肝功能、HBV DNA 载量及甲胎蛋白水平的影响。**方法** 65 例甲胎蛋白升高的慢性乙型肝炎患者(观察组)分别于恩替卡韦抗病毒治疗前及治疗 96 周内每隔 12 周测定其血清 AFP、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)、HBV DNA 载量,以 65 例健康体检者作为对照组。**结果** 治疗前及治疗后 60 周观察组患者血清 AFP 水平与对照组相比存在显著统计学差异($P < 0.01$),治疗 60 周后两组血清 AFP 水平比较无显著统计学差异($P > 0.01$);恩替卡韦治疗前后观察组患者血清 AFP 与同期 ALT、TBil、HBV DNA 水平呈显著正相关(分别为 $r = 0.9954, P < 0.01$; $r = 0.9911, P < 0.01$; $r = 0.9270, P < 0.01$)。**结论** 恩替卡韦抗病毒治疗可有效抑制病毒复制、改善肝功能、降低患者血清 AFP 水平。另外,恩替卡韦可能延缓甚至阻断慢性乙型肝炎进展为肝癌。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性;恩替卡韦;治疗,抗病毒;甲胎蛋白

Clinical observation on patients with chronic hepatitis B of high serum alpha-fetal protein level in entecavir treatment HUAN Shu-ling, WANG Zhe-ling, WANG Wei-ke. Qingdao Infectious Diseases Hospital, Qingdao 266033, China

Corresponding author: HUAN Shu-ling, Email: hslfgh@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of entecavir on liver function, levels of HBV DNA and AFP in patients with chronic hepatitis B (CHB) of higher alpha-fetal protein (AFP). **Methods** Serum AFP, alanine aminotransferase (ALT), the total bilirubin (TBil) and HBV DNA were detected before and every 12 weeks during entecavir treatment in 65 patients with CHB. Total of 65 health examination cases were taken as control group. **Results** The serum AFP level of the two groups before and after treatment were compared. There was significantly statistical difference before and during the early 60 weeks' entecavir treatment ($P < 0.01$) and no significantly statistical difference during the later 36 weeks' entecavir treatment ($P >$

0.01)。Serum AFP was positively correlated with ALT, TBil and HBV DNA levels ($r = 0.9954, P < 0.01$; $r = 0.9911, P < 0.01$; $r = 0.9270, P < 0.01$) before and during antiviral treatment with entecavir. **Conclusions** Antiviral treatment with entecavir can effectively inhibit HBV replication and improve liver function of CHB patients and reduce serum AFP level of the patients. So entecavir treatment may suspend or even block the progress to hepatocellular carcinoma (HCC) for CHB patients.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Entecavir; Antiviral treatment; Alpha fetal protein

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的、以肝脏炎症和坏死性病变为主的传染性疾病,其通常表现为反复肝功能破坏、病情迁延不愈,最终发展为肝硬化,甚至发生门脉高压、腹水、消化道出血、肝性脑病以及肝癌等并发症^[1]。慢性乙型肝炎患者甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)持续升高,有发生肝细胞癌的高度危险,AFP 超过 400 $\mu\text{g/L}$,肝脏影像学上可出现占位性病变,可作为肝细胞癌的临床诊断^[2]。但不论急、慢性肝炎还是重型肝炎患者 AFP 升高的现象很常见,即使 AFP 超过 400 $\mu\text{g/L}$ 的患者,也不一定发生肝细胞癌。本研究采用恩替卡韦初治 65 例甲胎蛋白升高的慢性乙型肝炎患者,疗程为两年,现将结果报道如下。

资料与方法

一、一般资料

65 例慢性乙型肝炎患者均为 2006 年 8 月至 2008 年 10 月本院门诊及住院患者,诊断均符合 2000 年第十次全国病毒性肝炎防治方案的慢性乙型肝炎诊断标准^[3]。其中男 37 例,女 28 例,年龄 25 ~ 56 岁,中位年龄 42.8 岁;选择同期 65 例健康体检者为对照组,其中男 40 例,女 25 例,年龄 23 ~ 54 岁,中位年龄 42.5 岁。观察组患者治疗前 HBsAg 和 HBeAg 均为阳性,血清 HBV DNA 载量 $> 10^5$ 拷贝/ml,排除脂肪肝、药物性肝炎、自身免疫性肝病及其他嗜肝病毒感染,所有观察对象均经腹部 B 超、CT 排除原发性肝癌及继发性肝癌。治疗前半年内未使用过抗病毒药物。

二、治疗方法

观察组患者常规保肝治疗,口服恩替卡韦 0.5 mg/次,肝功能正常后单服恩替卡韦 0.5 mg/次,1 次/天,疗程为 96 周,所有病例在治疗方法上无差异。

三、临床观察指标

观察患者治疗前后临床症状及体征、肝功能(速率法)、HBV DNA 载量(实时荧光定量 PCR 法)、AFP(电化学发光免疫分析法),取其平均值作为统计数据并动态观测其变化。AFP $> 400 \mu\text{g/L}$ 者常规行肝脏彩超及 CT 检查以排除肝癌,每 12 周复查。选择同期 65 例健康体检者作为对照组。

四、统计学处理

采用 SPSS 12.0 软件进行统计学处理,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。进行 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

一、对照组和观察组患者治疗前及治疗后观察期血清甲胎蛋白的测定结果

观察组慢性乙型肝炎患者血清 AFP 水平治疗前及治疗前期(前 60 周)与对照组相比,存在显著统计学差异($P < 0.01$);治疗后期(60 周以后)差异无显著统计学意义,见表 1。

表 1 血清甲胎蛋白(AFP)水平测定结果($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗 36 周
观察组	65	245.67 \pm 128.4	68.45 \pm 27.65	47.36 \pm 19.78	33.52 \pm 14.65
对照组	65	12.86 \pm 4.52	12.75 \pm 4.46	12.26 \pm 4.65	12.54 \pm 4.27
T		14.5989	16.0339	13.9270	11.0846
P		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

组别	治疗 48 周	治疗 60 周	治疗 72 周	治疗 84 周	治疗 96 周
观察组	18.32 \pm 8.56	15.24 \pm 6.45	14.67 \pm 5.87	13.78 \pm 5.48	13.74 \pm 5.25
对照组	12.63 \pm 4.38	12.39 \pm 4.26	12.84 \pm 4.59	12.87 \pm 4.76	12.75 \pm 4.43
T	4.7709	2.9726	1.9800	1.0107	1.1619
P	0.0000	0.0036	0.0500	0.3140	0.2474

二、观察组治疗前后各项指标的变化趋势

随着治疗时间的延长,观察组患者的 AFP、ALT、TBil、HBV DNA 载量逐渐降低,治疗 60 周后基本稳定,见表 2、图 1。开始抗病毒治疗后,ALT、TBil、HBV DNA 载量随着 AFP 降低也逐渐降低,治疗 60 周后结果基本稳定,见图 2。

表 2 观察组患者 AFP、ALT、TBil、HBV DNA 治疗前及治疗期间结果

	AFP(g/L)	ALT(U/L)	TBil(mol/L)	HBV DNA(\log_{10} 拷贝/ml)
治疗前	245.67	580.64	182.36	7.28
治疗 12 周	68.45	136.52	65.47	5.65
治疗 24 周	47.36	58.93	21.35	3.74
治疗 36 周	33.52	29.65	18.16	3.26
治疗 48 周	18.32	25.78	14.28	3.16
治疗 60 周	15.24	24.93	13.25	2.96
治疗 72 周	14.67	22.89	11.78	2.87
治疗 84 周	13.78	22.54	10.35	2.75
治疗 96 周	13.74	20.16	10.24	2.52

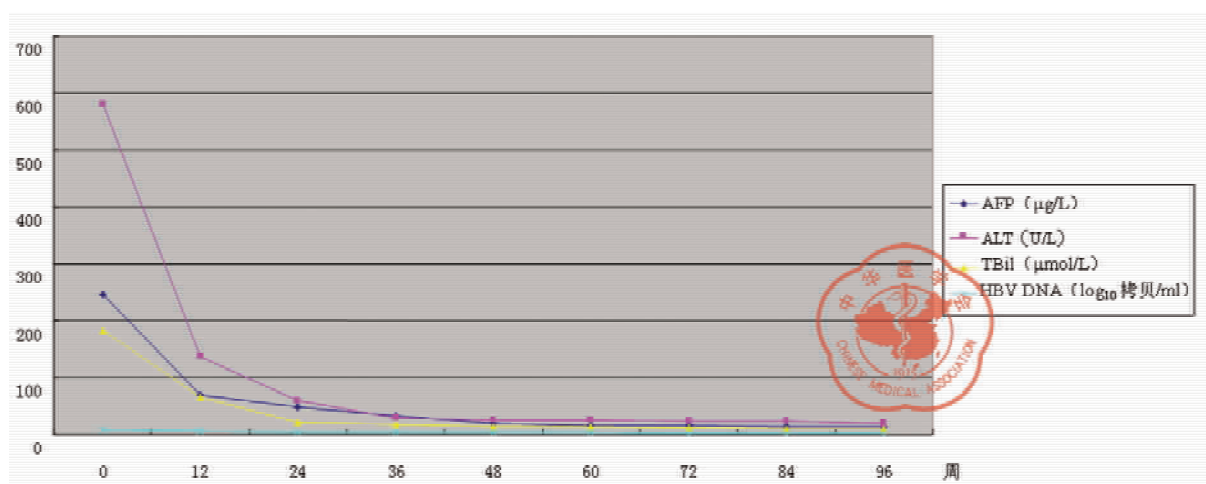


图 1 观察组患者治疗前后 AFP 等指标随时间变化趋势图

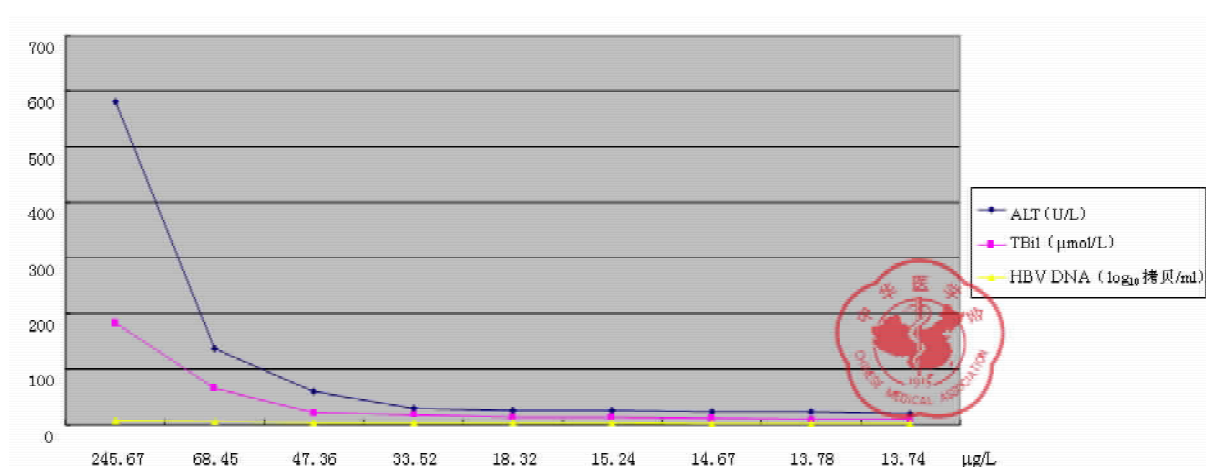


图 2 观察组患者治疗前后 ALT、TBil、HBV DNA 水平随 AFP 变化趋势图

三、观察组患者治疗前及治疗后观察期 AFP 水平与同期血清 ALT、TBil 和 HBV DNA 载量相关性分析结果

AFP 与 ALT 水平的 Pearson 相关分析: $r = 0.9954$, $tr = 27.4108$, $P = 0.0000$, 总体相关系数(ρ)95% 的可信区间为(0.9773, 0.9991); AFP 与 TBil 水平 Pearson 相关分析: $r = 0.9911$, $tr = 19.7314$, $P = 0.0000$; 总体相关系数(ρ)95% 的可信区间为(0.9568, 0.9982); AFP 与 HBV DNA Pearson 相关分析 $r = 0.9270$, $tr = 6.5417$, $P = 0.0003$, 总体相关系数(ρ)95% 的可信区间为(0.6841, 0.9848)。

分析结果表明血清 AFP 升高的慢性乙型肝炎患者血清 AFP 含量变化与恩替卡韦抗病毒治疗前及疗程中肝功能及 HBV DNA 载量变化呈非常显著的正相关。

讨 论

由于乙型肝炎病毒(HBV)的不断复制和免疫攻击,造成慢性乙型肝炎患者

肝细胞炎症损害和肝纤维化,最终导致肝硬化甚至肝癌。AFP 为一种含糖蛋白,分子量约 70 kD,在胎儿期由卵黄囊和肝脏产生,出生后 AFP 迅速降至正常。AFP 功能研究表明,其对许多细胞有调节作用,参与转运雌激素、脂肪酸、胆红素,调节肝巨噬细胞、骨髓及淋巴细胞的生长和 T 淋巴细胞的免疫反应。肝硬化及其他慢性肝病患者血清中 AFP 升高反映了炎症、坏死、肝细胞再生现象^[4]。成人时血清中 AFP 正常值在 25 $\mu\text{g/L}$ 以内^[5],慢性乙型肝炎患者的血清 AFP 持续异常升高,常提示有转变为肝细胞癌(HCC)的高度危险性。有研究发现 7 例 AFP 高水平而 ALT 仅轻度升高的患者,历时 2~5 年演变为肝硬化,最终进展为肝癌^[6]。另一方面,严重肝损害时 AFP 升高又被看作肝细胞再生能力强的标志之一,与重型肝炎、暴发性肝衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)患者的预后有密切联系^[4,7-8]。肝细胞炎症、坏死、再生是慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭的基本病理改变。慢性肝炎、肝硬化患者肝组织的重度不规则肝细胞再生是发生 HCC 的高危因素^[9],肝硬化患者肝组织中增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)标记指数较高者,转变为 HCC 的可能性远高于肝细胞增生指数偏低者^[10],提示肝细胞过度增生与转变为 HCC 有密切联系,因此,AFP 作为肝细胞再生、预测临床转归及是否存在转变为 HCC 危险性的标志具有重要的临床价值^[2]。病毒性肝炎患者 AFP 升高,可能与 HBV 感染关系密切。有资料显示肝癌细胞中存在 HBsAg 和 AFP,均主要存在于细胞浆中,提示 AFP 升高可能与 HBV DNA 整合有关。HBV DNA 与肝细胞 DNA 的整合可引起肝细胞遗传特性异常,推测肝细胞遗传特性的改变可能会引起 AFP 调控基因的改变,在其他因素如肝细胞炎症、坏死等影响下,带有 AFP 调控基因改变的肝细胞再生,AFP 合成再次活跃,从而合成大量的 AFP^[11]。有研究显示 6 例患者在慢性肝炎基础上出现异常高水平的 AFP,表明这些患者的肝细胞增生过度异常,尤其是 1 例患者的 AFP 有 3 次超过 1000 ng/ml,最高时达 8106 ng/ml,有转变为 HCC 的高度危险性,但影像学未见肝脏占位性病变,以重组人干扰素 $\alpha 1b$ 及 γ 干扰素治疗,降低 HBV 水平,改善肝脏炎症,抑制肝细胞过度增生,阻断了其向 HCC 的转变^[2]。恩替卡韦为环戊基鸟嘌呤核苷类似物,具有明显的抗 HBV 作用,能够抑制 HBV 聚合酶的 3 个作用环节,对病毒具有特异性和作用力强、不良反应小、临床耐药发生率低^[12]的优点,ETV 较其他已批准或正在研制的抗病毒药物,如拉米夫定(LVD)、阿德福韦酯(ADV)等抗 HBV 能力强,可持久抑制 HBV 复制^[13-14],目前被认为有很好的临床应用前景^[15-16]。魏丽荣等研究发现恩替卡韦治疗 48 例慢性乙型重型肝炎患者,可快速强力抑制 HBV 复制,而且安全有效^[17]。本研究采用具有高耐药基因屏障的恩替卡韦治疗 65 例 HBV 活跃复制且 AFP 明显升高的慢性乙型肝炎患者,治疗后患者自觉症状均有好转且病毒载量明显降低,同时肝功能明显改善,ALT、TBil 降至正常范围,AFP 合成降低,治疗 60 周以后 AFP 与对照组相比无显著统计学差异,表明 AFP 水平已接近健康人水平,且血清 AFP 水平与同期血清 ALT、TBil、HBV DNA 水平呈显著正相关。两年的治疗过程中 65 例患者无 1 例转变为肝癌,提示

恩替卡韦对改善慢性乙型肝炎患者的预后具有非常重要的意义,可能延缓甚至阻断慢性乙型肝炎进展为肝癌。

参 考 文 献

- 1 Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al. Response to long term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotype A, B, and C. *J Med Virol*, 2006, 78(10):1276-1283.
- 2 李国钦. 6 例高甲胎蛋白慢性乙型肝炎患者用干扰素治疗的随访分析. *临床肝胆病杂志*, 2009, 25(2):105-106.
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1):56-62.
- 4 韩晓群, 龚慧欣. 甲胎蛋白和空腹血糖测定在重症肝炎预后判断中的意义. *中国中西医结合消化杂志*, 2009, 17(4):260-261.
- 5 陈文彬, 潘祥林, 康熙雄, 等. 诊断学. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社. 2007:418.
- 6 王邦松, 李庆兴, 苏刚. 慢性乙肝患者 AFP 异常升高的临床预后观察. *中国现代医学杂志*, 2001, 11(1):55-56.
- 7 Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*, 2005, 41(1):26-31.
- 8 李国钦, 高碧华, 叶报春. 甲胎蛋白在重型肝炎中改变的分析. *中西医结合肝病杂志*, 2007, 17(4):198-199.
- 9 Shibata M, Morizane T, Uchida T, et al. Irregular regeneration of hepatocytes and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis and cirrhosis with hepatitis-c-virus infection. *Lancet*, 1998, 351(9118):1773-1777.
- 10 Donato MF, Arosio E, Ninno ED, et al. High rates of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with high liver cell proliferative activity. *Hepatology*, 2001, 34(3):523-528.
- 11 俞炜真. 肝病患者检测甲胎蛋白的意义. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(4):806-807.
- 12 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*, 2009, 49(5):1503-1514.
- 13 LoK AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45(2):507-539.
- 14 Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm of the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(8):936-962.
- 15 曾鸿毅. 恩替卡韦治疗慢性乙肝 AFP 升高 15 例分析. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(22):5494-5495.
- 16 Y Gao. Entecavir is a potent anti-HBV drug superior to lamivudine experience from clinical trials in China. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60(2):201-205.
- 17 魏丽荣, 刘景院, 刘庄. 恩替卡韦治疗慢性重型乙型肝炎的近期疗效. *临床肝胆病杂志*, 2009, 25(1):56-58.

(收稿日期:2011-04-12)

(本文编辑:孙荣华)

邰述玲, 王者令, 王维科. 恩替卡韦治疗甲胎蛋白升高慢性乙型肝炎患者的临床观察[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(3):318-323.