

HBV 前 C 区突变及干扰素抗体对干扰素疗效的影响

山东省立医院肝病中心(济南 250021) 韩国庆 秦成勇

摘要 目的:探讨干扰素治疗与乙型肝炎病毒前 C 区突变(1896 位点 C→A 点突变)及干扰素抗体的关系。方法:分别以 PCR 法及酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测 86 例慢性 HBV 感染患者血清中 HBV 前 C 区突变株及干扰素抗体。结果:CHB 重度组检出率明显高于慢性携带者及 CHB 轻度组, $P < 0.005$; 38 例 CHB 接受干扰素治疗, 突变株组和野生株组对干扰素近期应答率相似, 但突变株组复发率为 70.0%, 显著高于野生株组的 23.1%; 干扰素抗体阳性组的近期应答率 38.5%, 显著低于阴性组的 72.0%。结论:突变株感染与肝病严重程度有关, HBV 前 C 区突变和干扰素抗体可影响干扰素的抗病毒疗效。

关键词 乙型肝炎病毒 基因突变 干扰素 干扰素抗体

The Clinical Study of HBV Precore Mutant Infection and Interferon Antibody

Han Guo-qing, Qin Cheng-yong

The Center of Liverdisease, Shandong Provincial Hospital

Abstract Purpose: To explore the influence of HBV pre-c mutant(1896 G→A point mutation) and interferon antibody upon IFN therapy. Methods: 86 patients with chronic hepatitis B infection were investigated. PCR was used to detect HBV pre-c mutant. Interferon antibody was tested with ELISA. Results: The detective rate of mutant in severe chronic hepatitis group (66.7%) was significantly higher than that in mild chronic hepatitis group and chronic asymptomatic carriers group. 38 patients received TFN-therapy. The short-term response rate to interferon treatment in mutant type group (58.8%) was similar to that in wild type group ($P > 0.05$). But relapse rate after IFN therapy in mutant type group (70%) was significantly higher than that in wild type group(23.1%). The short-term response rate to interferon treatment in interferon antibody (+) group (38.5%) was significantl lower than that in interferon antibody (-) group (72.0%). Conclusion: Mutant infection was associated with the severity of liver disease, HBV pre-c mutant and interrferon antibody may negate the antiviral effects of interferon α -2b.

Key words Hepatitis B virus Genic mutation Interferon Interferon antibody

本课题旨在探讨 HBV 前 C 区 A1896 突变株感染与肝炎严重程度的关系; 研究 HBV 前 C 区突变及干扰素抗体对干扰素疗效的影响; 以及干扰素治疗与 HBV 前 C 区突变发生的关系。

1 资料及方法

1.1 研究对象 86 例慢性乙型肝炎(CHB)患者源自本院肝病科门诊及住院病人, 男 66 例, 女 22 例, 年龄 19~57 岁, 平均 31 岁。依据 1995 年(北京)第五次全国传染病与寄生虫学学术会议修订的病毒性肝炎的诊断标准, 其中慢性 HBsAg 携带者 13 例, 轻度 CHB 33 例, 中度 CHB 28 例, 重度 CHB 12 例。均未接受干扰素等抗病毒治疗, 并且均排除 HAV、HCV、HEV、HDV、HCMV 感染。

1.2 治疗方法 38 例患者接受干扰素 α -1b 治疗, 300

万 u, 肌肉注射, 隔日 1 次, 疗程 6 个月。

1.3 HBV 血清标志物(HBVm)、HBV-DNA 及干扰素中和抗体的检测 HBVm 及干扰素抗体采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测; HBV-DNA 定量检测采用定量 PCR 方法检测。

1.4 血清 HBV 野生株及前 C 区 A1896 突变株的检测 分别采用野生株和突变株特异性引物, 以 PCR 方法检测同一份血清中的野生株及突变株。野生株引物序列为: sense: 5'-GTG CCT TGG GTG GCT TAA-3' 1879-1896, antisense: 5'-AGT GCG AAT CCA CAC TCC-3'。突变株引物序列: sense: 5'-GTG CCT TGG GTG GCT TGG-3', antisense: 5'-AGT GCG AAT CCA CAC TCC-3'。PCR 反应条件为: 预变性 94℃ 3 分钟; 变性 94℃ 45 秒→退火 56℃ 45 秒→延伸 72℃ 45 秒, 循环 30 次; 最后延伸 72℃ 8 分钟。

1.5 疗效判断 治疗有应答: 疗程结束时 HBeAg、

HBV-DNA 均转阴, ALT 正常。否则为无应答。复发: 疗程结束时 HBeAg、HBV-DNA 均转阴, 停药后随访中恢复为阳性。

数据处理采用 χ^2 检验及四格表确切概率法。

2 结 果

2.1 HBV 前 C 区突变与临床分型的关系 CHB 中、重度组的突变株感染和突变株混合感染检出率分别为 42.9%、66.7%, 明显高于其他两组 ($P < 0.05$); 重度组的突变株混合感染检出率高于中度组, 但统计学无差异 ($P > 0.05$)。见附表。

附表 不同临床类型病人中突变株感染的检出情况 (n)

	n	突变株	野生株	突变株与野生株混合感染
慢性携带者	13	0	12	1
慢性肝炎轻度	33	1	30	2
慢性肝炎中度	28	3	16	9
慢性肝炎重度	12	3	4	5

2.2 前 C 区突变株感染之 CHB 对干扰素治疗的反应

38 例接受干扰素治疗的病例中, 单纯突变株感染者 4 例, 突变株混合感染者 13 例。其中, 有 10 例在治疗结束时有应答, 近期应答率为 58.8%, 7 例在随访 6 个月内复发, 复发率 70%, 在这 7 例复发者中, HBeAb (+) 5 例, HBeAg (+) 1 例。持续应答率 17.6%, 无应答者 7 例。与野生株组的近期应答率 61.9% 比较无差异 ($P > 0.05$)。但复发率 23.1% 及持续应答率 47.6% 均高于和低于突变株组 ($P = 0.03$, $P = 0.04$)。

2.3 干扰素治疗与 HBV 前 C 区突变的关系 21 例接受干扰素治疗的野生株感染患者, 有 3 例在治疗过程中及随访期中转变为突变株单纯或混合感染, 突变发生率 14.3%, 其中 1 例在治疗期第 3 个月检出突变株(混合感染), 治疗结束时完全应答, 但在随访期复发。另外 2 例在随访期中检出突变株, 治疗无应答。而 41 例未接受干扰素治疗的野生株感染, 有 1 例发生前 C 区突变, 并且伴有从 HBeAg 到 HBeAb 的转变, 突变发生率 2.4%, 两组比较无差异, $P > 0.05$ 。

2.4 血清中干扰素中和抗体的检出情况 38 例接受干扰素治疗的患者血清中, 治疗前均未检出干扰素中和抗体, 治疗过程中先后自 13 例患者血清中检出中和抗体, 检出率为 34.2% (13/38), 其中 3 例在治疗 1 个月时检出, 其余 10 例在治疗 2~4 月时检出。在治

疗结束 3 个月时有 10 例(10/13)患者血清中检出中和抗体, 6 个月时尚有 6 例(6/13)抗体阳性。

2.5 中和抗体对于干扰素疗效的影响 13 例中和抗体阳性者中 5 例在治疗结束时有应答, 近期反应率 38.5% (5/13), 明显低于 25 例抗体阴性组的 72.0% (18/25), $P < 0.05$ 。在随访 6 个月内抗体阳性组有 4 例复发, 复发率 80.0% (4/5), 高于抗体阴性组的 33.3% (6/18), 但无统计学差异 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

本研究的结果说明突变株感染与肝病的严重程度有关, 随肝病严重程度的增加突变株的检出率亦增加。

HBV 前 C 区 A1896 终止突变对干扰素疗效的影响尚无定论。Fattovich 等^[1]认为影响干扰素应答能力的是 C 区基因突变, 而非前 C 区突变。本研究 CHB 对干扰素近期应答率的结果表明 HBV 前 C 区 A1896 突变不影响干扰素治疗的近期应答, 但可能是影响复发的一个重要因素。HBeAb (+) 的突变株多能逃脱免疫清除, 所以在干扰素治疗结束后其复制可逐渐活跃起来, 造成复发。干扰素具有免疫调节作用, 可增加机体对 HBV 的免疫压力, 有潜在诱发突变的可能。

干扰素中和抗体可抑制或中和内、外源性干扰素的抗病毒活性, 导致 HBV 的活跃性复制和病情复发^[2]。Lok^[2]的研究表明干扰素中和抗体可显著降低干扰素治疗 CHB 时 HBV-DNA 的转阴率。而 Craxi^[3]则认为干扰素抗体不影响干扰素的抗病毒活性。本研究说明干扰素中和抗体可影响干扰素的抗病毒效果。本研究显示干扰素抗体多在干扰素治疗 2~4 个月产生, 并在血液中持续存在一段时间, 停止干扰素治疗半年后尚有 46.2% 的患者血清中检出该抗体, 这部份病人如在此期间重复使用同类干扰素治疗, 将可能影响干扰素的抗病毒疗效, 导致治疗失败。

参考文献

- 1 Fattovich G, McIntyre G, Thurs M, et al. Hepatitis B virus precore/core gene variant and interferon therapy. *Hepatology*, 1995, 22:1355.
- 2 Lok ASF, Lai CL, Leung E KY, et al. Interferon antibodies may negate the antiviral effects of recombinant α -interferon. *Hepatology*, 1990, 12:1266.
- 3 Craxi A, Oi Marco V, Volpes R, et al. Anti- α interferon antibodies after α -interferon treatment in patients with chronic viral hepatitis. *Hepato-gastroenterology*, 1988, 35:304.

(2000 09 30 收稿)