

天然抗乙肝病毒 药物的筛选

TIANRAN KANGYIGAN BINGDU
YAOWU DE SHAIXUAN

刘群红 编著



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社



天然抗乙肝病毒 药物的筛选

刘群红 编著



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

天然抗乙肝病毒药物的筛选/刘群红编著. —合肥:
安徽科学技术出版社, 2012. 10

ISBN 978-7-5337-5472-3

I. ①天… II. ①刘… III. ①乙肝型肝炎-病毒性肝
炎-生药学-药物筛选 IV. ①R975②R965. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 245419 号

天然抗乙肝病毒药物的筛选

刘群红 编著

出版人: 黄和平 选题策划: 黄 轩 责任编辑: 黄 轩
责任校对: 陈会兰 责任印制: 廖小青 封面设计: 王 艳
出版发行: 时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>
安徽科学技术出版社 <http://www.ahstp.net>
(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场, 邮编: 230071)
电话: (0551)3533330

印 制: 合肥创新印务有限公司 电话: (0551)4456946
(如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与印刷厂商联系调换)

开本: 880×1230 1/32 印张: 4. 25 字数: 114 千
版次: 2012 年 10 月第 1 版 2012 年 10 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-5472-3

定价: 12. 00 元

版权所有, 侵权必究

前 言

乙型肝炎病毒(HBV)已蔓延了几个世纪,人们从中医、西医及两者结合的方向探索抗病毒治疗均取得了不俗的进展,但距离完全清除病毒的目标还有漫长的路要走。我国中草药资源丰富,中医药理论博大精深,在防治 HBV 方面积累了丰富的经验。中医药因其不良反应较小,用药原则讲究整体调节,药物作用方式可为单味发挥或多味联合作用,剂型可为本草煎剂或农本方乃至胶囊,价格比西药低廉等优势,受各阶层患者广泛选用,药物开发前景广阔。

在药物的研究开发过程中,活性物质的筛选与发现是一个至关重要的环节。本书汇集了作者在天然抗乙型肝炎病毒药物筛选方面的一些研究资料,意欲更好地与同行进行交流。

由于时间仓促,加之作者水平有限,可能在内容和编排等方面存在不足,热忱欢迎广大读者批评指正。

刘群红

2012 年 9 月于安徽理工大学

目 录

第一章 乙型病毒性肝炎概述	1
第一节 乙型病毒性肝炎简介	1
第二节 乙型病毒性肝炎常用术语	12
第三节 乙型肝炎病毒生物标志物	14
第四节 乙型病毒性肝炎治疗现状	26
第二章 药物筛选的动物/细胞模型	35
第一节 嗜肝 DNA 病毒动物模型	35
第二节 乙型肝炎病毒体外培养细胞模型	43
第三章 天然抗乙型肝炎病毒药物筛选的	
探索	46
第一节 中医药抗乙型肝炎病毒作用的研究	46
第二节 原卟啉二钠抗乙型肝炎病毒作用	52
第三节 蛞蝓多糖抗乙型肝炎病毒作用	75
第四节 菲律宾蛤仔多糖抗乙型肝炎病毒作用	96
第五节 天螺霜抗乙型肝炎病毒作用	118
参考文献	122

第一章 乙型病毒性肝炎概述

第一节 乙型病毒性肝炎简介

乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)属嗜肝 DNA 病毒科的原型病毒,是引起乙型病毒性肝炎的病原体。临床上表现为急性肝炎、慢性肝炎、急性重症型肝炎、亚急性重症型肝炎、慢性重症型肝炎、肝炎肝硬化及慢性乙型肝炎病毒携带等多种类型。1965 年 Blumberg 等发现并证实“澳大利亚抗原”就是乙型肝炎病毒。1970 年 Dane 在电镜下鉴定了 Dane 颗粒,即乙型肝炎病毒 (HBV)颗粒。

乙型病毒性肝炎是一种常见多发的感染性疾病,在世界范围流行。目前全世界乙型肝炎病毒感染者达 20 多亿,乙型肝炎病毒携带者有 3.5 亿,年发病率为 230/10 万,每年死于乙型肝炎病毒感染相关性肝病达 100 多万人。我国是乙型病毒性肝炎流行的高发地区,感染过乙型肝炎病毒(HBV)的总流行率为 50%~70%(57.63%)。乙型肝炎病毒携带者占国民人口的 8%~10%(9.09%),约有 1.3 亿人,占世界 3.5 亿人 HBsAg 流行率的 1/3 还多。我国各地区的 HBsAg 流行率不完全一致,河南、湖南、湖北、广东、广西高达 12%以上;内蒙古、北京、辽宁、吉林、黑龙江、山西、河北为 5%~6%;其他地区为 8%。我国国内约有乙型病毒性肝炎患者 3 000 万人,每年新发乙型病毒性肝炎病例数约 50 万,死于乙型病毒性肝炎相关疾病的约 28 万人,占每年因肝病死亡人数的 93%以上,其中 50%死于原发性肝癌。乙型肝炎病毒慢性携带者,在宿主与病毒长期免疫对抗中,造成肝脏不同程度的免疫损伤,很容易发展成肝硬化,甚至是肝癌。

在我国慢性乙型病毒性肝炎患者中,肝硬化失代偿的年发生率约

为 3%,5 年累计发生率约为 16%。5 年病死率中,慢性乙型病毒性肝炎为 0%~2%,肝硬化代偿期为 14%~20%,失代偿期为 70%~86%。影响病死率的因素很多,但 HBV-DNA 持续转阴和谷丙转氨酶(ALT)持续正常者生存率较高;HBsAg 和 HBeAg 均阳性的乙型肝炎病毒(HBV)复制者,原发性肝细胞癌(HCC)发生率显著高于单纯 HBsAg 阳性者。乙型肝炎病毒主要经血和血液制品、母婴间、破损的皮肤和黏膜及性传播。近年来,由于严格管理了血液及其制品,加强 HBsAg 的筛查,因输血而造成的 HBV 感染明显减少。广泛施行新生儿乙肝疫苗计划免疫,母婴传播发生率下降。但医源性传播、性传播明显上升。据世界卫生组织(WTO)的报告,全球每年新发生 HBV 感染者中,32%是由不安全注射引起的。经皮肤、黏膜破损处感染 HBV 是重要途径,美容、文身、修足、剃须、医务人员的意外暴露均是感染途径。动物实验证明,10⁻⁷ ml 含有乙型肝炎病毒的血清,就有可能引起机体感染。乙型肝炎病毒感染时的不同年龄组,对病情的预后有很大的影响。乙型肝炎病毒母婴间垂直传播,在我国仍然是主要的传染途径。因此,阻断母婴间垂直传播、产程感染,6 岁以下的儿童传染具有重大意义。乙型肝炎严重威胁人民的生命健康,且给家庭和社会造成巨大的经济损失,是当前预防 and 治疗的非常重要的任务。

一、HBV 的颗粒结构

在血清中检出 Dane 颗粒,是肝脏内 HBV 复制活跃的标志(图 1)。

外膜:含有 300~400 个主蛋白,40~80 个中蛋白和大蛋白。分泌出细胞外时,包被了细胞膜的成分,因而含有脂质和糖蛋白。携带乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg),其分子量为 24×10^6 kDa。

核壳:仅由一种主要蛋白组成,含有蛋白激酶的活性,使壳蛋白磷酸化。携带乙型肝炎病毒核心抗原(HBcAg)。乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)是一种可溶性分泌蛋白,与核壳有关。

核心:有双链 DNA 分子、DNA 多聚酶、连接 DNA 末端蛋白的

蛋白激酶。

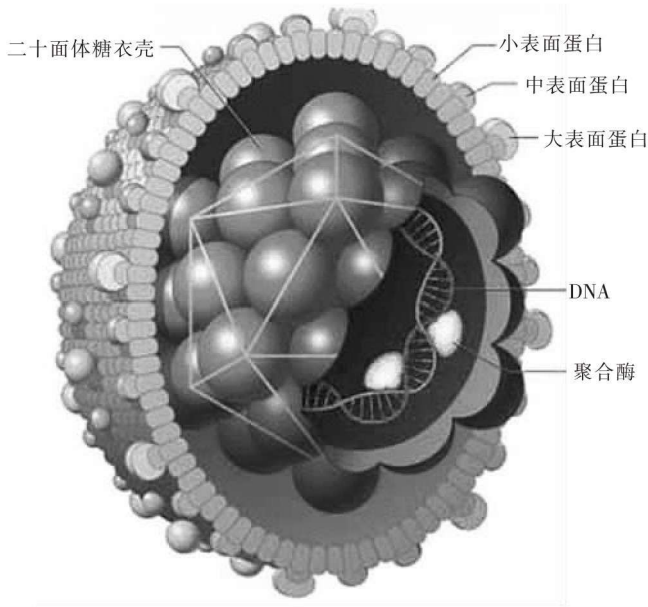


图 1 HBV 结构示意图

二、HBV 基因组

HBV 基因组具有独特的结构,是一个长约 3.2K 碱基对的不完全双链环状 DNA,分子量 $1.6 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^6$ kDa。

HBV 基因组有五个特点:①DNA 是不完全双链环状结构;②利用重叠的开放编码框架(ORF),编码多个蛋白;③所有调控序列均位于蛋白质编码区内;④基因调控序列重复,结构精练,表现出极强的自我复制能力;⑤基因序列具有多变性。

HBV-DNA 为双链结构,长链(L)也称负链,携带了 HBV-DNA 的全部遗传信息;短链(s)也称正链,长度可变,为长链的 50%~100%,仅有部分基因组的长度与 L 链组成双链结构。长链和短链

DNA 的 5' 端位置恒定不变,短链的 3' 端位置可长可短是可变的。两条链的 5' 端各有一段含有 224bp 的黏性末端,两者各自顺向直接重复的碱基序列,共由 11 个核苷酸组成,为 5'TTCACCTCTGC 3',称顺向/直接重复序列(DR),维持了 HBV-DNA 的环状结构。3' 端有 5~8 个碱基与 5' 端重复,使这一小段成为三链,也使 DR1 的末端冗余(图 2)。

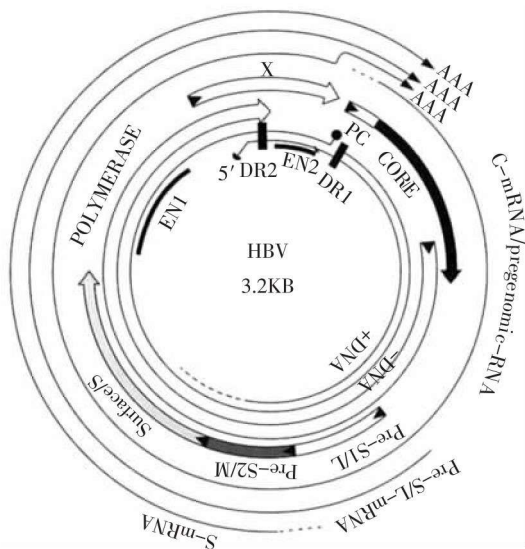


图 2 HBV 基因组

HBV 基因组 L 链上,至少有 4 个开放编码框架(OFR),分别称为 S、C、P 和 X 基因 OFR,编码外膜蛋白、核壳蛋白、聚合酶及 X 蛋白。HBV 基因组的 4 个 OFR 相互间有重叠。

S 基因区:S 基因区根据 3 个启动子的位置,可分成 S1 区、S2 区和 S 区三段,分别编码 HBV 外膜的大蛋白(前 S1、前 S2 及 S 蛋白)、中蛋白(前 S2 及 S 蛋白)、主/小蛋白(S 蛋白)三种 HBV 包膜蛋白。三种不同分子量的蛋白质都是 HBsAg 的成分,但以小分子蛋白为主,故称为主蛋白。血清中不同形态的病毒颗粒,含有这三种形态蛋

白的百分比差异很大。22 μ m 小球形态的颗粒中,大蛋白含量不足 1%;Dane 颗粒及管状颗粒含大蛋白 10%~20%,中蛋白可高达 15%以上。S 基因区变异可导致隐性感染。

C 基因区:C 基因区可分成前 C 区和 C 区两部分编码区,编码 HBcAg 和 HBeAg。在分子结构上 HBcAg 比 HBeAg 少了 29 个氨基酸序列。前 C 区是一个极易发生突变的区域。前 C 区变异可造成 HBeAg 分泌水平下降或完全停止。

P 基因区:P 基因区是 HBV-DNA 中最大的开放读码框架,横跨了整个基因组的 80%,并与其他 3 个 ORF 相重叠,P 基因区编码 HBV-DNA 多聚酶。HBV-DNA 多聚酶具有强大的反转录酶活性。P 基因区占 HBV-DNA 最长的编码序列,显示了 HBV-DNA 极强的自我复制能力。P 基因区的变异可造成 HBV-DNA 多聚酶的表达水平下降或终止。在长期抗病毒治疗过程中,常出现酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸(YMDD)变异。

X 基因区:X 基因区是 HBV-DNA 中最小的开放读码框架。不同亚型的 HBV-DNA,其 X 基因区大小常有变化,其差异波动为 452~462 个核苷酸。X 基因区编码 X 蛋白-乙型肝炎病毒 X 抗原(HBxAg)是反式调控因子,对多个启动子和增强子有激活作用,与肝细胞性肝癌的发生有密切关系。

三、HBV 血清型

HBV 的血清型主要表现在 HBsAg 的血清表型上。HBsAg 有一个特异性的共同的抗原决定簇“a”和两种亚型决定簇,“d/y”和“w/r”。w 还有 w1、w2、w3、w4 之分。此外尚有少见的 q、g、n、x 和 t 等亚型决定簇。各亚型决定簇和共同决定簇相互组成 HBsAg 的不同亚型。

现在已知的亚型有:ayw1(a1yw)、ayw2(a1/zyw)、ayw3(a3/zyw)、ayw4(a3/zyw)、ayr、adw2(a1/zdw)、adw4(a3dw)、adr。

复合亚型有:adyw、adywr、aywr、adwr。

HBsAg“a”决定簇在主蛋白的 AA139~147 位点上;在从 AA121~160 区段内亲水的赖氨酸(K)与精氨酸(R)决定了 HBsAg 血清亚型,d/y 在 AA122 位点是赖氨酸(K)/精氨酸(R);w/r 在 AA160 位点是赖氨酸(K)/精氨酸(R);q+在 AA159 位点是丙氨酸(A),q-在 AA159 位点是缬氨酸(V)。HBsAg 亚型分布有明显的种族差异和地理区域性。adw 亚型多见于欧美地区,亚太地区多见 adr 亚型。中国多见 adrq+和 adw2 两种亚型,且自北方向沿海及西南地区,多见于 adrq+亚型向 adw2 亚型过渡的趋势;而在新疆、西藏、内蒙古及四川西部少数民族地区,则为 ayw3 亚型分布地区。

血清亚型调查对乙型病毒性肝炎的流行病学和预防等研究具有重要意义。

四、HBV 基因型

HBV 基因分型是由于不同个体 HBV 全基因序列存在着规律性差异。根据 HBV 全基因序列差异 $\geq 8\%$,可将 HBV 基因分成不同基因型。Obba 等通过对 HBV 全基因序列分析发现,不同基因型之间 S 区段异质性最大,而同一基因型内 S 区段的异质性最小,从而根据 S 区基因序列异质性 $\geq 4\%$ 的原则,也可以把 HBV 分成不同的基因型。

HBV 基因型的分布具有明显的地理学特征,基因型 A 主要流行于美国及北欧国家;基因型 B 和基因型 C 主要分布于亚洲及远东地区;基因型 D 主要分布在地中海地区;基因型 E 仅限于非洲;基因型 F 则分布在中美洲,基因型 G 和 H 的分布情况尚不清楚。李亚娟等分析了 445 例 HBV 感染,其中 53.7%为 C 型,32.6%为 B 型,13.7%为 B 型、C 型混合感染;Ba 亚型占 70.0%,Sj 亚型占 17.2%,Ba/Bj 亚型占 13.8%,C2 占 56.5%,非 C1/C2 亚型占 38.1%,C1 亚型占 5.4%,表明 C 型 HBV 感染是我国优势流行株(表 1)。

表 1 HBV 基因型和基因亚型的世界分布

基因型	基因亚型	主要流行区域
A	A1~A5	欧洲西北部和中部、非洲撒哈拉地区、印度、美洲
B	B1~B7	中国、日本、印度尼西亚、菲律宾、越南
C	C1~C9	中国、日本、韩国、越南、泰国、波利尼西亚、印度东部
D	D1~D6	世界范围分布,是非洲北部、地中海地区、中东、印度的优势 基因型
E		非洲西部和中部
F	F1~F4	中南美洲、美国土著居民、波利尼西亚
G		中美洲、美国、越南、法国、德国
H		尼加拉瓜、墨西哥、美国
I		2008 年在越南和老挝发现

HBV 基因型还可分为不同的亚型,也有明确的地理分布特点。我国以 C2 和 Ba 亚型占优势,南方地区能够见到 C1 亚型。不同的血清亚型可属于同一基因型,而同一血清亚型又可分布于不同的基因型。基因序列的单个核苷酸变化即可能改变血清亚型,而血清亚型并不能反映基因组的异质性。

HBV 血清亚型与 HBV 基因型有一定相关性,常见的 adw 亚型可出现在多个 HBV 基因型中,而 adr 则仅出现在 HBV 基因 C 型。

五、HBV 基因组序列变异

HBV 基因组序列变异,是 HBV 适应宿主细胞环境及抵抗宿主免疫系统免疫清除作用的重要机制。正常情况下的 RNA 复制错误率大约是 DNA 复制过程中出现错误率的 10 000 倍。变异常引起 HBV 生物学特性改变,出现复制缺陷、编码抗原表位的改变及前基因组包装能力的变化。

(一)变异因素

1. 自然变异

自然突变率比较低,它是在 HBV 慢性持续感染过程中与人体

自身免疫系统应答反应对抗过程中产生的变异。

2. 人工突变

在疫苗接种和抗病毒治疗的压力诱导下发生的变异。这种变异常引起病毒生物学特性的改变,如复制缺陷、编码抗原表位的变化、前基因组 RNA 包装能力的改变等。

3. RNA 聚合酶和反转录酶缺乏校正功能

反转录酶是一种 RNA 介导的 DNA 聚合酶,与 RNA 聚合酶一样具有相对高的复制错误率。在 HBV 基因组的复制过程中, RNA 中间体反转录为负链 DNA,因为 RNA 聚合酶和反转录酶缺乏校正功能,导致基因复制过程中常发生核苷酸种类和数量上的代替,造成反转录失真。因此,HBV 是一种变异率较高的病毒。

4. HBV 基因组 4 个 ORF 重复

HBV 基因组的 4 个 ORF 之间有重复,启动子、增强子与基因序列重叠;4 个 ORF 可转录 5 种 mRNA,编码合成 7 种病毒蛋白,均可发生变异,使变异纷呈多样。

(二)变异类型

1. 点突变

基因序列中的单个核苷酸的碱基被改变,使相应表达的蛋白质分子中的一个氨基酸发生变化。点突变可以表现为同义突变、无义突变、错义突变、终止密码突变等多种形式。

同义突变:单一核苷酸突变,所翻译的氨基酸没有改变,仍然是原表达的氨基酸。

无义突变:突变的碱基形成终止密码子,中断蛋白质翻译,产生缩短的肽链。

错义突变:突变的碱基使密码子发生变化,所表达的氨基酸也发生改变。

终止密码突变:碱基丢失或插入,造成其后的密码子全部改变。

2. 插入变异

一个或多个核苷酸插入基因序列,可引起 ORF 迁移。

3. 缺失变异

单个核苷酸或长短不一的部分序列缺失,发生 ORF 位移,引起 HBV 生物学功能改变。缺失变异可以是 1~2 bp 基因片段甚或是一个外显子。

4. 重复变异

一小段序列在基因组中再次重复复制,可以是正向或反向重复。

5. 重排变异

同时缺失和插入一个或多个核苷酸,使基因序列有较大的变化,导致明显的 HBV 病毒生物学特性改变。

6. 重组变异

在同一细胞内的不同病毒之间的基因片段交换。

7. 移码变异

编码的核苷酸离开特定的位置,改变了编码蛋白质的空间构型和生物功能。

8. 聚集变异

集中表现在一个片段的变异,多发生在 C 区的第 84~104 位氨基酸。

六、HBV 蛋白

HBV 蛋白可以分成两类:组成病毒的核壳和外膜的结构蛋白;在 HBV-DNA 复制过程中分泌的 HBeAg、P 蛋白和 X 蛋白称为功能性蛋白。

(一)外膜蛋白

HBV 外膜蛋白由 S-ORF 编码合成。组成 HBV 外膜的三种蛋白均包埋在来自宿主细胞的双层脂质膜中。编码主(小)、中、大蛋白的基因在 5'端虽有各自的起始密码子(AUG),但在 3'端却有相同的终止密码子(ATG)。90%以上的外膜蛋白产生过剩。

主蛋白(SP)携带 HBsAg 全部抗原反应性结构单位,为外膜蛋白主要成分,由 S 基因编码,2.1 kb mRNA 调节转录。

中蛋白(MP)占外膜蛋白的 5%~10%,由 AUG 启动 2.4 kb mRNA 转录。前 S1 蛋白的 AA21~47 片段,是 HBV 附着肝细胞膜上的最重要的介导部位,与肝细胞膜上特异性的无涎糖蛋白受体结合,有高度活跃的细胞吞饮作用,是决定 HBV 嗜肝特点的重要结构基础。

大蛋白(LP)在 Dane 颗粒外膜上占 20%。由前 S1、前 S2 和 S 基因编码,2.4 kb mRNA 调节转录。在大蛋白 N 端的末端多了一段由前 S1 编码的氨基酸残基,其长度随血清亚型不同而有一定的变动。大蛋白暴露在病毒表面,前 S2 蛋白有聚合人血清白蛋白受体的作用,能与肝细胞相结合。在病毒复制活跃时期,伴随病毒血症,有较高水平的大蛋白出现在患者的血清中。在病毒非复制期,则大量滞留在肝细胞内。表明了 HBV 外膜大蛋白的前 S 区有控制病毒感染的种属特异性。

(二)核壳蛋白

核壳蛋白由 HBV 前 C-ORF 编码的结构性蛋白 HBcAg 和分泌性蛋白 HBeAg 组成。前 C-ATG 在基因序列 nt1814、C-ATG 在 nt1901。两者的共同终止密码子(ATG)位于 nt2458。

3.4kb 的 C-mRNA 含有病毒编码全部信息,独自编码转录核壳结构蛋白。HBcAg 编码区位于 nt1814~1901 的 87 个核苷酸,编码一段由 29 个氨基酸残基组成的多肽,称为前 C 基因或前 C 肽。

HBcAg 有 HBcAg/ α 和 HBcAg/ β 两个亚型,不同亚型的 HBcAg 的多肽长度有所差别,由 183~185 个氨基酸组成。180 个 HBcAg 亚单位组成 27 μ m 核心颗粒的二十面体。HBcAg 有保守的三维结构,受细胞激酶或编码的激酶作用而部分磷酸化,对核心内 DNA 合成病毒复制具有重要作用。

C 基因(nt1643~1849)是 HBV 复制的关键调节因子。HBcAg 有亲胞核性的羧基(C 端)末端,可介导核内转运信号,是 HBV-DNA 复制过程中 RNA/DNA 的结合区段。

HBeAg 是核壳分泌型可溶性蛋白,是前 C 蛋白翻译后加工的

产物,具有高度保守性。

3.5kb mRNA 编码合成 HBeAg 的前体。HBeAg 的前体是由前 C-ATG 起始合成的由 212 个氨基酸组成的蛋白,其氨基(N)端的 19 个氨基酸是导致前体蛋白嵌入内质网膜的信号肽序列。该前体被内质网信号肽酶切去后,具有穿膜蛋白结构,使之容易进入内质网腔并转运至高尔基复合体,由蛋白酶进行羧基末端(C)切割,形成具有 157 个氨基酸的 HBcAg。

HBeAg 与 HBcAg 具有很长的共同基因序列的同源性,有高度的免疫交叉反应性。HBcAg 在血液中罕见游离存在,常与白蛋白结合,以双聚体形式存在。HBeAg 不参与病毒复制,具有阻断 CTL 对 HBcAg 相关表位的免疫活性,使 HBV 逃避免疫清除,也是 HBV 母婴传播中免疫耐受状态的稳定因素。

(三)X 蛋白

0.8kb 的 X-mRNA 编码 X 蛋白。X 基因启动子序列在 nt1225~1374。X 蛋白有不同亚型,含有 145~154 个氨基酸残基不等。X 蛋白抗原性很弱,只出现在病毒持续复制的患者血清中。

X 蛋白可反式激活 HBV-DNA 本身的调节序列,介导对 RNA 聚合酶 II 和 RNA 聚合酶 III 所转录基因的反式激活作用,增强 HBV 的复制和表达。X 蛋白能激活蛋白激酶 C(PKC),PKC 途径是重要的细胞信号转录途径,影响多种生理及病理过程和一些细胞调节序列。HBV 的增强子 I (nt974~1247)是 X 蛋白反式激活作用的靶序列,增加了 HBV 的易感性及 CTL 介导的感染肝细胞坏死。

(四)P 蛋白

P 基因组序列为 nt2307~3182/0~1621。目前的研究尚未发现前 P 区起始编码的 mRNA,即使存在其含量也非常低。现在认为 P 蛋白是 P-ORF 表达的 3.5kb mRNA 的翻译产物,同时也是 HBV-DNA 多聚酶的翻译模板,因为只有 3.5kb mRNA 可以覆盖完整的 P 基因区。P 蛋白是一般含有 816 个氨基酸的蛋白,但不同 HBV 基因型的 P 基因编码的 P 蛋白的氨基酸长度不一致,不同 HBV 病毒

株的 P 基因末端蛋白和间隔区的长度也不一致,而反转录酶区的长度相对恒定,均为 344 个氨基酸,并起始于一个保守基因序列,因此,YMDD 变异的 M(蛋氨酸)位点在不同的 HBV 病毒株表现不一样。

P 蛋白参与 HBV 基因组复制的全过程,每一个结构区域在基因组复制的不同环节上发挥作用。整体 P 蛋白参与前基因组 RNA 包装入亚核心颗粒,作为反转录的复制模板。

第二节 乙型病毒性肝炎常用术语

在乙型肝炎诊断和治疗的临床实践中,学者们对一些专有名词形成共识,并赋予其含义。

(1)HBV 标志物:包括乙型病毒性肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型病毒性肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型病毒性肝炎 e 抗体(HBeAb、抗-HBe)、乙型病毒性肝炎核心抗体(HBcAb、抗-HBc)、乙型病毒性肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)。

(2)ALT 轻微增高:血清 ALT 大于正常值上限(μIN),但低于 $2 \times \mu\text{IN}$ 。

(3)肝炎发作(复燃):血清 $\text{ALT} \geq 5 \times \mu\text{IN}$ 。

(4)肝功能失代偿:肝功能显著异常,出现血清胆红素增高和凝血酶原时间延长等并发症。

(5)非活动性慢性 HBV 感染:HBsAg 阳性、抗-HBe 阳性,血清 HBV-DNA 测不出和 ALT 正常。

(6)生化应答:血清 ALT 水平恢复正常。

(7)血清 HBV-DNA 测不出:血清 HBV-DNA 低于检测水平(需要注明检测方法)。

(8)病毒学应答:HBV-DNA 测不出和 HBeAg 血清转换。

(9)持续病毒学应答:停药至少 6 个月后,HBV-DNA 测不出和 HBeAg 血清转换。

(10)病毒学反弹:治疗期间血清 HBV-DNA 增加