

替比夫定初治慢性乙型肝炎患者早期病毒学应答的影响因素

林春 周锐 黄祖雄 郑彩霞 张冬青 孙芳 黄水文 林勇 潘晨

【摘要】 目的 探讨替比夫定初治慢性乙型肝炎患者早期病毒学应答的影响因素。**方法** 选择 2007 年 1 月 ~ 2012 年 4 月本院门诊收治的慢性乙型肝炎患者共 108 例,接受替比夫定治疗至少 12 周。入组患者每 2 周随访 1 次直至 12 周,记录患者的一般临床资料、治疗基线时肝功能指标、HBV DNA 定量、HBV 表面标志物水平以及每 2 周随访时的 HBV DNA 定量情况。采用 Cox 回归模型分析替比夫定初治慢性乙型肝炎患者早期病毒学应答的影响因素。**结果** 本研究中达到早期病毒学应答患者共 76 例,占 70.4%,未达到早期病毒学应答患者 32 例,占 29.6%,Cox 回归模型分析结果显示,患者家族史、TBil 值、AST 水平、基线 HBV DNA 定量是替比夫定初治慢性乙型肝炎患者早期病毒学应答的有效预测因素。**结论** 影响替比夫定初治慢性乙型肝炎患者早期病毒学应答的主要因素有家族史、TBil、AST 和基线 HBV DNA 载量。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性;早期病毒学应答;影响因素;替比夫定

The influencing factors for early virological response of telbivudine treated patients with chronic hepatitis B LIN Chun, ZHOU Rui, HUANG Zu-xiong, ZHENG Cai-xia, ZHANG Dong-qing, SUN Fang, HUANG Shui-wen, LIN Yong, PAN Chen. Fuzhou Municipal Infectious Diseases Hospital, Infectious Diseases Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: PAN Chen, Email: panchen999@yahoo.com.cn; ZHOU Rui, Email: zhourui198318@yahoo.cn

【Abstract】 Objective To analyze the influent factors for early virological response of telbivudine treated patients with chronic hepatitis B. **Methods** Total of 108 patients with chronic hepatitis B in our hospital from January 2007 to April 2012 were enrolled in the study, retrospectively. All patients who had not been treated with oral nucleoside analogue were assigned to receive telbivudine 600 mg/d and followed up every 2 weeks until 12 weeks. The clinical features, liver function, HBV DNA, positive or negative of HBeAg and HBeAb at baseline were recorded. And HBV DNA quantitation at all following-up time were recorded. Analysis on the influencing factors for early virological response of telbivudine treatment for patients with chronic hepatitis B were carried out by the Cox proportional hazard model. **Results** Early virological response occurred on 76 patients (70.4%). The result of Cox proportional hazard model indicated that family medical history, TBil, AST and HBV DNA quantitation were the predictors for early virological response of telbivudine treated patients with chronic hepatitis B. **Conclusions** Patients with chronic hepatitis B with no family medical history, high TBil, high AST and low HBV DNA quantitation may response well to telbivudine treatment.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Early virological response; Influencing factors; Telbivudine

乙型肝炎病毒感染是我国严重的公共卫生问题之一,而慢性乙型肝炎治疗的关键是抗病毒,长期

抑制或清除病毒能防止疾病进展,提高患者的生活质量^[1]。据报道,早期病毒学应答是抗病毒药物疗效的有效预测指标^[2-4]。目前就影响核苷类似物治疗早期病毒学应答因素的研究在国内外报道尚少,本研究探讨替比夫定初治慢性乙型肝炎患者早期病毒学应答的影响因素,为临床替比夫定抗病毒治疗的病例选择提供一定的依据。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.06.009

基金项目:福州市科技计划项目(No.2009-G-102);福建省卫生厅青年科研课题(No.2011-2-43)

作者单位:350025 福州市,福州市传染病医院,福建医科大学附属传染病医院

通讯作者:潘晨,Email:panchen999@yahoo.com.cn

周锐,Email:zhourui198318@yahoo.cn

资料与方法

一、研究对象

选择 2007 年 1 月 ~ 2012 年 4 月本院门诊收治的慢性乙型肝炎患者共 108 例,其中男性 87 例,女性 21 例,平均年龄(29.99 ± 9.45)岁,诊断均符合 2010 年慢性乙型肝炎防治指南标准^[5]。入选标准:有慢性 HBV 感染史,HBsAg 阳性 > 6 个月,HBsAg 阳性,HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml, ALT 为 2 ~ 10 倍正常值,年龄 16 ~ 65 岁。排除标准:同时感染甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)、戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)或其他类型的肝脏疾病,如酒精性肝病、自身免疫性或胆汁淤积性肝病;近期(24 周内)有胰腺炎病史;使用过其他抗 HBV 核(酸)苷类药物或干扰素;妊娠和哺乳期妇女。

二、方法

所有入选患者在知情同意的基础上,接受替比夫定(600 mg/d,北京诺华制药有限公司)口服治疗。治疗前检测患者肝功能指标,HBV 表面标志物(HBsAg 阴性/阳性,HBsAb 阴性/阳性)和 HBV DNA 载量。肝功能等生物化学指标采用美国 Beckman 全自动生化分析仪检测、HBV DNA 定量采用罗氏 real-time PCR 仪检测,试剂由上海复星公司提供,检测下限为 420 拷贝/ml。所有患者每 2 周随访 1 次直至 12 周,每次随访均检测 HBV DNA 载量。

三、观察指标

所有患者入组后均记录基本临床资料(性别、年龄、家族史和 HBsAg 阳性史),记录肝功能白蛋白(Albumin, ALB)、球蛋白(Globin, GLB)、总胆红素(Total bilirubin, TBil)、直接胆红素(Direct bilirubin, DBil)、丙氨酸氨基转移酶转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、HBV 表面标志物和 HBV DNA 载量的检测数据;记录每次随访时 HBV DNA 载量低于检测下限与否及时间。

四、统计学处理

应用 SPSS 13.0 软件处理数据。应用 Cox 比例风险回归模型对接受替比夫定初治慢性乙型肝炎患者的基础资料(性别、年龄、家族史和 HBsAg 阳性史)和基线生物化学指标、HBV 表面标志物、HBV DNA 载量检测数据进行单因素或多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般情况

经过替比夫定抗病毒治疗 12 周,本组患者中 HBV DNA 低于检测下限者 76 例,占 70.4%。

二、影响替比夫定初治慢性乙型肝炎患者早期病毒学应答的因素分析

Cox 回归方程拟合结果的 χ^2 检验, $\chi^2 = 40.287, P = 0.000$ 。其中家族史、血清 TBil 水平、血清 AST 水平和 HBV DNA 载量对替比夫定初治 12 周的患者 HBV DNA 均有影响。得到风险量增加倍数为 $e(-0.991 \times \text{家族史} + 0.072 \times \text{TBil} + 0.006 \times \text{AST} - 0.368 \times \text{HBV DNA 载量})$,其中 TBil 和 AST 的变量系数为正值,提示 TBil、AST 水平越高,HBV DNA 低于检测下限的概率越高;家族史、HBV DNA 载量的变量系数为负,提示有 HBsAg 阳性家族史、HBV DNA 载量越大,HBV DNA 低于检测下限者越少,见表 1。

表 1 Cox 比例风险回归模型分析结果

	B	Wald	P	Exp(B)	95.0% CI
家族史	-0.991	12.915	0.000	0.371	0.216 ~ 0.637
TBil	0.072	9.093	0.003	1.074	1.025 ~ 1.126
AST	0.006	7.154	0.007	1.006	1.002 ~ 1.011
HBV DNA 载量	-0.368	9.256	0.002	0.692	0.546 ~ 0.877

讨 论

慢性乙型肝炎的治疗目标是最大限度地长期抑制或清除 HBV,减轻肝细胞炎性坏死和纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌的发生^[6-7]。替比夫定是 FDA 批准的 4 种治疗慢性乙型肝炎的口服核苷类似物^[8],其对 HBV 有特异性抑制作用^[9]。替比夫定进入肝细胞内,需经过磷酸化转换为三磷酸替比夫定,才能发挥抗 HBV 作用。替比夫定与天然的胸腺嘧啶竞争,从而抑制 HBV 反转录酶的活力,使 HBV 负链和正链 DNA 的合成均受阻^[10]。

替比夫定对慢性乙型肝炎的疗效取决于多种因素,包括生物化学、病毒学、免疫学、疾病的严重程度和疾病的自然史。因此,尽早了解影响药物疗效的可能因素,选择合适的病例进行治疗,从而达到更佳的治疗效果。目前大多数学者都认为抗病毒药物的早期病毒学应答可以预测其长期疗效^[2-4]。因此影响早期病毒学应答的因素在一定程度上也是抗病毒药物疗效的影响因素。

目前探讨早期病毒学应答的研究多采用 12 周或 24 周病毒学应答作为时间点;本研究选取了 12 周作为早期病毒学应答时间点,采用 Cox 比例风险回归模型对 108 例替比夫定初治慢性乙型肝炎患者基础资料和基线肝功能、HBV 表面标志物、HBV DNA 定量检测数据进行单因素和多因素分析。结果显示,家族史、血清 TBil、血清 AST 水平、HBV DNA 载量对替比夫定初治 12 周患者的 HBV DNA 低于检测下限例数均有一定影响。其中 TBil 和 AST 越高,HBV DNA 低于检测下限的概率越高;有 HBsAg 阳性家族史、HBV DNA 载量越高,替比夫定治疗 12 周后患者 HBV DNA 低于检测下限的概率越小。

由于有家族史患者 HBV 感染的时间较长, Brook 等^[11]研究提到病史长短对 IFN 疗效的意义,即较短的 HBV 感染病史和(或)急性肝炎发作史的 CHB 患者在 IFN 治疗中更有可能发生 HBsAg 消失。所以病史长短同样也可能影响替比夫定的疗效。但是本研究中的年龄和 HBsAg 阳性史也是反映病史长短的因素,这两个因素对替比夫定初治的慢性乙型肝炎患者 12 周 HBV DNA 低于检测下限比率的影响无统计学意义,可能由于本研究所纳入的病例年龄差距较小;HBsAg 阳性史是发现 HBsAg 阳性的时间,相对于家族史更不能反映病史长短。目前较明确的是治疗前肝脏病理学改变较严重者易获得较好的疗效。本研究中血清 TBil 和 AST 水平能够体现患者机体免疫系统对感染 HBV 肝细胞造成损伤,所以对替比夫定初治慢性乙型肝炎患者 12 周 HBV DNA 低于检测下限的影响具有统计学意义;而对患者 ALT 水平的影响无统计学意义,可能是因为 ALT 值较 AST 值易受五味子、甘草酸类等保肝降酶药物的影响。另有文献报道,血清 HBV DNA 低水平复制的患者对于干扰素与拉米夫定均有良好应答^[12],本研究结果显示,基线血清 HBV DNA 低水平复制的患者能够获得较高的早期病毒学应答率。

综上所述,影响替比夫定初治慢性乙型肝炎患者早期病毒学应答的主要因素有:家族史、TBil、

AST、基线 HBV DNA 载量,提示临床上选择无家族史、较高基线 TBil、AST 和 HBV DNA 低水平复制的替比夫定初治慢性乙型肝炎患者,可能会取得更好的抗病毒疗效。

参 考 文 献

- 1 徐俊斌. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(5): 374-375.
- 2 Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*, 2001, 34(4): 785-791.
- 3 Locarnini S, Mason WS. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. *J Hepatol*, 2006, 44(2): 422-431.
- 4 Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis B: early viral suppression and long-term outcomes of therapy with oral nucleos(t)ides. *J Viral Hepat*, 2009, 16(3): 149-155.
- 5 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- 6 Keeffe EB, Dieterich DT, Hart SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(8): 936-962.
- 7 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45(2): 507-539.
- 8 刘晓东, 胡春. 替比夫定(telbivudine). 中国药物化学杂志, 2007, 17(5): 335.
- 9 Bryant ML, Bridges EG, Placidi L, et al. Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(1): 229-235.
- 10 姚光弼. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎的应用. 肝脏, 2007, 12(5): 434-436.
- 11 Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology*, 1989, 10(5): 761-763.
- 12 Marinos G, Naoumov NV, Williams R. Impact of complete inhibition of viral replication on the cellular immune response in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 1996, 24(5): 991-995.

(收稿日期: 2012-08-01)

(本文编辑: 孙荣华)

林春, 周锐, 黄祖雄, 等. 替比夫定初治慢性乙型肝炎患者早期病毒学应答的影响因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(6): 555-557.