

## · 临床论著 ·

# 替比夫定治疗慢性乙型肝炎75例疗效及影响因素分析

杨红 丁红兵 赖小欢 王锋 黄进发 严彦

【摘要】 目的 观察替比夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效及不良反应并评估影响疗效的因素。

方法 采用替比夫定600 mg/日口服治疗75例HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者,根据治疗24周时HBV DNA是否低于检测下限将所有患者分为A组和B组,根据基线ALT水平将所有患者分为2~5倍ULN组及>5倍ULN组,根据基线HBD DNA水平将所有患者分为中低载量组( $10^5$ 拷贝/ml  $\leq$  HBV DNA  $< 10^7$ 拷贝/ml)及高载量组( $\geq 10^7$ 拷贝/ml),分别计算治疗24周、48周、96周患者的ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清转换率并进行比较分析。结果 A组和B组患者替比夫定治疗48周时的ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清转换率分别为97.2% vs 66.7%、100% vs 33.3%、52.8% vs 12.1% ( $P < 0.05$ ),治疗96周时A组与B组相比分别为94.4% vs 66.7%、97.2% vs 48.7%、55.6% vs 12.1% ( $P < 0.05$ );基线ALT 2~5倍ULN组和>5倍ULN组治疗96周时的ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清转换率分别为77.8% vs 82.1%、58.3% vs 84.6%、19.4% vs 43.4%;基线HBV DNA中低载量组和高载量组治疗96周时的ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清学转换率分别为75% vs 81.4%、87.5% vs 60.5%、53.1% vs 16.3%。结论 替比夫定可迅速抑制HBV DNA复制,患者发生ALT复常、HBeAg血清学转换的比率较高,治疗24周HBV DNA下降幅度能较好预测治疗第48周、96周的疗效。

【关键词】 替比夫定; 肝炎, 乙型, 慢性; 肝炎e抗原, 乙型

**Analysis on efficacy and influencing factor of telbivudine therapy for 75 patients with chronic hepatitis B** YANG Hong, DING Hong-bing, LAI Xiao-huan, WANG Feng, HUANG Jin-fa, YAN Yan. Clinical Liver Diseases Research Center, Nanjing Military Command, 180th Hospital of PLA, Quanzhou, Fujian 362000, China

Corresponding author: DING Hong-bing, Email: dhhgreat@126.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of telbivudine on patients with chronic hepatitis B (CHB) and to explore the influencing factors. **Methods** Total of 75 HBeAg-positive CHB patients with HBeAg-positive were treated with telbivudine 600 mg per time, once a day for 96 weeks. After telbivudine treatment for 24 weeks, patients with undetectable HBV DNA were distributed as group A ( $n = 36$ ), while patients with detectable HBV DNA were distributed as group B ( $n = 39$ ). According to the baseline ALT levels, patients were divided into two groups ( $2-5 \times \text{ULN}$  group,  $n = 36$ ;  $> 5 \times \text{ULN}$  group,  $n = 39$ ). According to the baseline HBV DNA level, all patients were divided into a low DNA load group ( $10^5$  copies/ml  $\leq$  HBV DNA  $< 10^7$  copies/ml,  $n = 32$ ) and a high DNA load group (HBV DNA  $\geq 10^7$  copies/ml,  $n = 43$ ). For 24, 48 and 96 weeks of patients with the recovery rate of ALT, HBV and DNA below the lower limit of detection rate and HBeAg seroconversion rates were calculated and compared in the above two groups. **Results** The rates of ALT normalization, HBV DNA undetectable and HBeAg/anti-HBeAg seroconversion were 97.2% vs 66.7%, 100% vs 33.3%, 52.8% vs 12.1% ( $P < 0.05$ ), in group A and group B after telbivudine treatment for 48 weeks, respectively, and which were 94.4% vs 66.7%, 97.2% vs 48.7%, 55.6% vs 12.1% ( $P < 0.05$ ). In group A and group B after the treatment for 96 weeks, respectively. In the group of  $2-5 \times \text{ULN}$  and

$> 5 \times \text{ULN}$  which were 77.8% vs 82.1%, 58.3% vs 84.6% and 19.4% vs 43.4% after telbivudine treatment for 96 weeks, respectively. The rates of ALT normalization, HBV DNA undetectable and HBeAg/anti-HBeAg seroconversion were 75% vs 81.4%, 87.5% vs 60.5%, 53.1% vs 16.3% in low and high DNA load group at baseline after telbivudine treatment for 96 weeks, respectively. **Conclusions** Telbivudine could rapidly inhibit HBV replication and improve the ALT normalization and HBeAg/anti-HBeAg seroconversion. HBV DNA decline after telbivudine treatment for 24 weeks was a good predict value for the efficacy of telbivudine treatment for 48 weeks and 96 weeks.

**【Key words】** Telbivudine; Hepatitis B, chronic; Hepatitis B e antigen

替比夫定于2007年在我国上市,作为FDA批准的唯一妊娠B类核苷类似物<sup>[1]</sup>,其在抗HBV的作用、生化指标改善、HBeAg血清学改善等方面作用已得到广泛认可<sup>[2]</sup>。本文旨在探讨替比夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的2年疗效及其影响因素,以便更好地指导临床用药,现将结果报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

75例病例均为本院2008年1月至2011年12月门诊及住院治疗的HBeAg阳性慢性乙型肝炎初治患者,诊断符合中华医学会感染病学分会及肝病分会2010年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[3]</sup>,HBV DNA  $> 10^5$  拷贝/ml,其中男性62例,女性13例,年龄17~62岁,平均 $(34 \pm 12.1)$ 岁。排除标准:重叠甲型、丙型、丁型、戊型病毒性肝炎,肝硬化,肝癌,药物性肝炎,酒精性肝病,自身免疫性肝病及妊娠、哺乳期妇女。

### 二、研究方法

采用回顾性分析法对我院门诊治疗的75例HBeAg阳性慢性乙型肝炎初治患者进行研究,探讨替比夫定治疗24周时的HBV DNA水平对治疗48周、96周抗病毒疗效的影响,以及基线ALT水平、HBV DNA水平对治疗96周疗效的影响。

### 三、治疗方案

口服替比夫定600 mg,1次/d,对于ALT、胆红素明显升高者,同时予保肝、退黄治疗,每3个月复查肝肾功能、肌酸激酶、HBV DNA(检测线为500 拷贝/ml)、HBV表面标志物(HBV M)。

### 四、观察指标

ALT及CK检测采用美国贝克曼CX-10全自动生化分析仪,试剂盒由贝克曼公司提供,HBV DNA检测采用美国安捷伦MX3000P实时荧光定量PCR仪,试剂由上海申友生物公司提供,HBV M检测采用瑞士罗氏公司的Cobas e601型电化学发光仪,试剂盒由罗氏公司提供。

### 五、统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计学处理,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、抗病毒治疗疗效

替比夫定治疗24周、48周及96周后患者的ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清转换率见表1。根据24周HBV DNA水平将所有病例分为A组36例(HBV DNA  $< 500$  拷贝/ml)、B组39例(HBV DNA  $> 500$  拷贝/ml),探讨24周HBV DNA水平与48周、96周抗病毒疗效的关系,见表2。

表1 替比夫定治疗24周、48周和96周的疗效(%)

治疗时间	ALT复常率	HBV DNA低于检测下限的比率	HBeAg血清学转换率
24周	52.0 (39/75)	48.0 (36/75)	8.0 (6/75)
48周	81.3 (61/75)	65.3 (49/75)	30.7 (23/75)
96周	80.0 (60/75)	72.0 (54/75)	32.0 (24/75)

表2 治疗24周HBV DNA水平与48周、96周疗效的关系(%)

治疗时间	ALT复常率	HBV DNA低于检测下限的比率	HBeAg血清学转换率
48周			
A组	97.2 (35/36)	100 (36/36) <sup>a</sup>	52.8 (19/36) <sup>b</sup>
B组	66.7 (26/39)	33.3 (13/39)	12.1 (4/39)
96周			
A组	94.4 (34/36)	97.2 (35/36) <sup>c</sup>	55.6 (20/36) <sup>d</sup>
B组	66.7 (24/39)	48.7 (19/39)	12.1 (4/39)

注: <sup>a</sup>与B组比较,  $\chi^2 = 36.734$ ,  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup>与B组比较,  $\chi^2 = 15.919$ ,  $P < 0.05$ ; <sup>c</sup>与B组比较,  $\chi^2 = 21.864$ ,  $P < 0.05$ ; <sup>d</sup>与B组比较,  $\chi^2 = 17.653$ ,  $P < 0.05$

表3 基线ALT水平对96周抗病毒疗效的影响 (%)

基线ALT水平	例数	ALT复常率	HBV DNA低于检测下限的比率	HBeAg血清学转换率
2~5倍ULN	36	77.8 (28/36)	58.3 (21/36)	19.4 (7/36)
≥ 5倍ULN	39	82.1 (32/39)	84.6 (33/39)	43.4 (17/39)
$\chi^2$		0.214	6.44	5.515
P		< 0.05	< 0.05	< 0.05

表4 基线HBV DNA水平对96周抗病毒疗效的影响 (%)

基线HBV DNA	例数	ALT复常率	HBV DNA低于检测下限的比率	HBeAg血清学转换率
中低载量组	32	75.0 (24/32)	87.5 (28/32)	53.1 (17/32)
高载量组	43	81.4 (35/43)	60.5 (26/43)	16.3 (7/43)
$\chi^2$		0.447	6.651	11.447
P		> 0.05	< 0.05	< 0.05

## 二、基线ALT水平对替比夫定治疗96周疗效的影响

根据ALT基线水平将全部病例分为2~5倍ULN和 ≥ 5倍ULN组, 分别探讨基线ALT水平对96周ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清学转换率的影响, 结果见表3。

## 三、基线HBV DNA水平对替比夫定抗病毒疗效影响

根据抗病毒治疗前HBV DNA水平将所有病例分为 $10^5$ 拷贝/ml ≤ HBV DNA <  $10^7$ 拷贝/ml的中低载量组和 ≥  $10^7$ 拷贝/ml的高载量组, 探讨基线HBV DNA水平对96周抗病毒疗效的影响, 见表4。

## 四、不良反应

75例患者在治疗过程中均未出现明显不良反应事件, 其中41例(54.7%)出现CK升高, 无肌痛及关节酸痛等症状, 其中绝大多数病例CK升高 < 5倍ULN, 继续用药并同时予口服还原型谷胱甘肽等对症治疗后CK逐渐恢复正常, 1例因CK升高过于明显(>5倍ULN)而改为恩替卡韦抗病毒治疗(统计学处理时视为治疗无效病例)。治疗过程中有6例(8%)出现病毒学突破, 耐药基因检测提示M204I变异, 予加用阿德福韦酯治疗后HBV DNA水平逐渐下降。

## 讨 论

根据国内外文献报道, 替比夫定首先进入肝细胞内, 经过磷酸化转换为三磷酸替比夫定, 与天然胸腺嘧啶竞争, 抑制HBV DNA聚合酶的活性, 导致HBV DNA链合成终止, 从而抑制HBV复制<sup>[4-5]</sup>。目前其已在临床普遍被用作一线抗病毒药, 具有抗病毒作用起效快、HBeAg血清转换率高等特点, 且被认为具有一定的免疫调节作用。

本研究显示替比夫定治疗48周、96周后ALT

复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清学转换率等可达到较为理想的水平, 与国内外文献报道基本一致。根据国内文献报道, 替比夫定治疗24周时HBV DNA载量越低, 治疗48周时HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清转换率和ALT复常率越高<sup>[6]</sup>。本研究进一步证实了替比夫定治疗24周时HBV DNA是否低于检测下限能够很好预测治疗48、96周的疗效, 即治疗24周时HBV DNA 低于检测下限的病例在治疗48周、96周时HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清学转换率和ALT复常率均显著高于治疗24周时HBV DNA可检测到的病例。

本研究显示基线ALT水平 > 5倍ULN组在治疗48周、96周时HBV DNA低于检测下限的比率和HBeAg血清转换率显著优于基线ALT 2~5倍ULN组, 基线HBV DNA水平中低载量组替比夫定抗病毒治疗48周、96周时HBV DNA低于检测下限的比率和HBeAg血清学转换率要显著优于基线HBV DNA高载量组。ALT复常率则无显著差异, 原因可能与ALT复常率受影响因素较多, 临床对多数ALT升高患者使用保肝降酶药物等因素有关。本研究进一步证实了基线ALT、基线HBV DNA水平是影响替比夫定抗病毒疗效的重要因素, 需在临床工作中引起足够重视。

近年来陆续有替比夫定导致CK升高及肌病的报道, 并有少数病例出现横纹肌溶解的报道<sup>[7-8]</sup>, 本组病例显示替比夫定在临床治疗过程中出现CK升高的比例高达54.7%, 但绝大多数病例CK升高小于5倍ULN, 无肌痛等自觉症状, 无患者出现横纹肌溶解症, 继续用药并给予对症处理后CK可恢复正常, 仅1例因CK高于5倍ULN而停药。因此, 在治疗过程中密切检测CK水平, 及早发现CK严重升高的病例并采取相应措施及时处理, 可避免出现横纹肌溶解症等严重并发症。总之, 本研究显示, 替比

夫定抗病毒作用迅速, ALT复常率、HBeAg血清学转换率较高, 耐药率较低, 是一种安全有效的抗病毒药物, 只要在使用过程中密切监测不良反应并根据24周早期病毒学应答来指导用药, 可达到较理想的抗病毒疗效。

### 参考文献

- 1 Hodge RA. Telbivudine/Torcitabine Idenix/Novartis. Curr Opin Investig Drugs, 2004,5(2):232-241.
- 2 Tacke F, Trautwein C. Hepatitis B goes globe: Telbivudine as a new treatment option. Hepatology, 2008,47(5):1786-1787.
- 3 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南2010年版更新版. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011,5(1):50-60.
- 4 姚光弼. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎的应用. 肝脏, 2007,12(6):434-436.
- 5 Hann HW. Telbivudine: an effective anti-HBV drug for chronic hepatitis B patients with early on-treatment responses. Expert Opin Pharmacother, 2010,11(13):2243-2249.
- 6 贾继东, 侯金林, 尹有宽, 等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(5): 342-345.
- 7 刘春玉, 谢志毅, 秦龙, 等. 替比夫定少见不良反应: 横纹肌溶解症. 药物不良反应杂志, 2009,11(3):201-202.
- 8 张雪松, 金瑞. 替比夫定单用及与阿德福韦或干扰素联用出现肌病的初步观察. 药物不良反应杂志, 2008;10(3):180-183.
- 9 许洁, 陆志檬. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎的进展. 中华肝脏病杂志, 2006,14(12):958-960.
- 10 Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. J Hepatol, 2009,51(1):11-20.
- 11 Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. J Hepatol, 2008,48(Suppl 1):S2-S19.

(收稿日期: 2012-12-24)

(本文编辑: 温少芳)

杨红, 丁红兵, 赖小欢, 等. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎75例疗效及影响因素分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(4): 523-526.

