

## 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者三年的疗效观察

李建国 柴艳云 刘密霞 秦惠清 王先英

**【摘要】 目的** 探讨拉米夫定(lamivudine, LAM)长期治疗 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的两组慢性乙型肝炎(CHB)患者相关指标之间的关系。**方法** 将 63 例入院诊断为 CHB 的患者分为 HBeAg 阳性 CHB 患者组(30 例)及 HBeAg 阴性 CHB 患者组(33 例),拉米夫定 100 mg/d 治疗,进行 3 年的随访观察,同时检测 HBV 血清标志物、HBV DNA、ALT、AFP 等生化指标,并进行  $\chi^2$  检验来分析两组之间的关系。**结果** 63 例 CHB 患者中,HBeAg 阳性患者 30 例(47.6%),HBeAg 阴性 33 例(52.4%)。拉米夫定治疗两组患者间 ALT 复常率、HBV DNA 阴转率、肝细胞癌发生率及 HBsAg 阴转率两组比较差异均无统计学意义;其 YMDD 变异率、肝硬化的发生率两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。HBeAg 阳性组 YMDD 变异率为 43.3%,显著高于 HBeAg 阴性组的 18.2% ( $\chi^2 = 4.720, P < 0.05$ );HBeAg 阴性组肝硬化患者占 37.0%,显著高于 HBeAg 阳性组的 5.9% ( $\chi^2 = 3.866, P < 0.05$ )。**结论** 拉米夫定治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者较 HBeAg 阴性患者更易发生 YMDD 变异,HBeAg 阴性 CHB 患者较 HBeAg 阳性患者更易发生肝硬化。

**【关键词】** 慢性乙型肝炎;乙型肝炎 e 抗原;拉米夫定;肝硬化

**Clinical observation of chronic hepatitis B patients in the treatment of lamivudine for three years** LI Jian guo, CHAI Yan-yun, LIU Mi-xia, QIN Hui-qing, WANG Xian-ying. Hospital of Jincheng Coal Group, Teaching Hospital of Shanxi Medical University, Jincheng 048006, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the relationships of indicators between HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) patients in the treatment of lamivudine for the long-term. **Methods** Sixty-three patients with chronic hepatitis B from January 2006 to January 2009 were studied. The patients were divided into two groups, one with HBeAg-positive (30 cases) and the other with HBeAg-negative (33 cases). All patients were treated with lamivudine(100 mg/d) then were observed for three years. The serum HBV markers, HBV DNA, ALT, AFP and other biochemical indicators were detected and the measurement data were compared between the two groups by chi square test. **Results** All the 63 patients with chronic hepatitis

B, 30 (47.6%) patients were HBeAg-positive and the remaining 33 (52.4%) were HBeAg-negative. There were no significant difference of the ALT, HBV DNA, the incidence of hepatocellular carcinoma and the ratio of HBsAg-negative conversion between HBeAg-positive and HBeAg-negative groups in the treatment of lamivudine. However, between the two groups the ratio of YMDD mutation and the incidence of liver cirrhosis showed statistical significance ( $P < 0.05$ ). The ratio of YMDD mutation of HBeAg-positive patients was 43.3%, which was significantly higher than that in HBeAg-negative (18.2%) ( $\chi^2 = 4.720, P < 0.05$ ); the proportion of patients with liver cirrhosis in HBeAg-negative group (37.0%) was higher than that in HBeAg-positive group (5.9%) ( $\chi^2 = 3.866, P < 0.05$ ). **Conclusions** CHB patients with HBeAg-positive is more susceptible to YMDD mutation than HBeAg-negative patients but less susceptible to liver cirrhosis.

**【Key words】** Chronic hepatitis B; Hepatitis B e antigens; Lamivudine; Cirrhosis

2006年1月至2009年1月本科室以拉米夫定治疗63例HBV DNA阳性的慢性乙型肝炎患者,其中HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者30例,HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者33例,进行3年的随访观察,报道如下。

## 资料和方法

### 一、病例来源

2006年1月至2009年1月在本院门诊和病房接受LAM治疗至少3年的HBV DNA阳性的慢性乙型肝炎患者63例,其中男50例,女13例,年龄35~50岁,平均年龄( $38.8 \pm 10.2$ )岁。所有病例的诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准,HBsAg阳性史 $\geq 6$ 个月,HBsAg阳性、抗-HBs阴性、HBeAg阳性或抗-HBe阳性、抗-HBc阳性,血清HBV DNA定量 $\geq 1 \times 10^4$ 拷贝/ml,筛选前停用所有降酶药至少4周,且入选病例血清ALT $\geq 2 \times$ 正常值上限(ULN),TBil $< 3 \times$ 正常值上限(ULN),无肝功能失代偿,未合并肝细胞癌和甲状腺功能正常。排除标准:筛选前6个月内接受过抗病毒治疗及免疫抑制治疗及对核苷(酸)类似物过敏者,合并有HIV、HCV或HDV感染、重叠感染、酒精性肝病及自身免疫性肝病者,有失代偿期肝病和心、肺、肾等重要脏器损害的患者、肿瘤患者、精神病患者,HBsAg和抗-HBs同时阳性、HBeAg与抗-HBe同时阳性。

### 二、治疗方法

患者口服LAM 100 mg/d,对19例病毒变异耐药者加用或改用阿德福韦酯10 mg/d口服。

### 三、药物来源

LAM为苏州葛兰素史克制药有限公司生产,规格为100 mg/片。

#### 四、检测指标和方法

血清标本均由本院中心实验室统一检测。治疗期间定期复查 HBV 血清标志物、HBV DNA、ALT 等指标,每年至少查 1 次 B 型超声和甲胎蛋白(AFP)。HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、AFP 采用电化学发光法检测,试剂由 Roche 公司提供;HBV DNA 定量采用厦门安普利公司提供的 PCR-GL9800 仪器,行实时荧光定量检测;ALT、TBil 采用全自动生化分析仪速率法检测,仪器为罗氏 MODULAR-PPE,ALT 正常值范围 0~40 U/L。

#### 五、疗效判定

初始应答:血清 HBV DNA 阴转伴生化学应答,ALT 正常。病毒学突破:达到初始应答后,血清 HBV DNA 比治疗最低值上升  $>1 \log_{10}$  拷贝/ml。生化学突破:达到初始应答后,ALT 反弹  $\geq 1.5$  ULN。本研究病毒变异耐药指病毒学突破伴 YMDD 变异。

ALT 复常定义为 ALT 下降至正常上限以下,HBsAg 血清学转换定义为 HBsAg 由阳性转为阴性,同时抗-HBs 由阴性转为阳性,HBV DNA 完全应答指 HBV DNA  $<3 \log_{10}$  拷贝/ml,HBeAg 血清学转换定义为 HBeAg 由阳性转为阴性,同时抗-HBe 由阴性转为阳性。

#### 六、统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件分析。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  有统计学意义。

### 结 果

#### 一、随访时间

63 例患者中均进入研究对象,未出现失访病例。随访时间均  $\geq 3$  年。

#### 二、YMDD 变异率

在 63 例患者中,HBeAg 阳性组(30 例)在治疗 1 年、2 年、3 年时分别累积出现 2 例、6 例、13 例 YMDD 变异,拉米夫定累积 YMDD 变异耐药率第 1、2、3 年分别为 6.7% (2/30)、20.0% (6/30)、43.3% (13/30);HBeAg 阴性组(33 例)在治疗 1 年、2 年、3 年时分别累积出现 1 例、3 例、6 例 YMDD 变异,拉米夫定累积 YMDD 变异耐药率第 1、2、3 年分别为 3.0% (1/33)、9.1% (3/33)、18.2% (6/33),可见随着治疗时间的延长,YMDD 变异率也逐渐增加,且变异耐药率增高高峰期在第 3 年。两组患者 YMDD 变异率比较有统计学意义( $\chi^2 = 4.72, P < 0.03$ )。19 例患者出现耐药后加用或改用阿德福韦酯治疗。因耐药加用或改用阿德福韦酯的病例视为无效病例。故 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎有效病例为 17 例,HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎有效病例为 27 例。

#### 三、HBeAg 血清学转换率及 HBsAg 阴转率

17 例 HBeAg 阳性的 CHB 患者中,应用 LAM 治疗 3 年,治疗过程中有 2 例发生了 HBeAg 血清学转换,HBeAg 的血清学转换率为 11.8% (2/17)。HBeAg 阳性及 HBeAg 阴性的全部病例治疗过程中均未出现 HBsAg 阴转或血清学转换者,

HBsAg 的阴转率均为 0, 两组 HBsAg 阴转率比较无统计学意义。

#### 四、ALT 复常率及 HBV DNA 阴转率

LAM 治疗 3 年, 17 例 HBeAg 阳性的 CHB 患者中, ALT 复常率、HBV DNA 阴转率分别为 64.7% (11/17)、64.7% (11/17)。在 27 例 HBeAg 阴性的 CHB 患者中, ALT 复常率、HBV DNA 阴转率分别为 70.4% (19/27)、77.8% (21/27)。两组 ALT 复常率、HBV DNA 阴转率比较均无统计学意义。

#### 五、肝硬化发生率及肝细胞癌发生率

所有病例应用 LAM 治疗 3 年均未见肝细胞癌的发生, 肝细胞癌的发生率为 0。LAM 治疗 3 年, 30 例 HBeAg 阳性 CHB 患者, 17 例无变异患者中, 肝硬化发生率为 5.9% (1/17), 33 例 HBeAg 阴性 CHB 患者, 27 例无变异患者中, 其中有 10 例进展为肝硬化, 发生率为 37.0% (10/27); 两组肝硬化的发生率比较具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

30 例 HBeAg 阳性 CHB 患者, 13 例 YMDD 变异者, 肝硬化发生率为 23.1% (3/13); 33 例 HBeAg 阴性 CHB 患者, 6 例 YMDD 变异者, 肝硬化发生率为 50.0% (3/6)。

### 讨 论

拉米夫定 (LAM) 是一种胞嘧啶核苷类似物, 为 2,3 双脱氧核苷酸。自 1998 年 12 月, LAM 作为有效治疗 CHB 的抗病毒药物已在全国广泛应用, 能抑制 HBV 的逆转酶活性, 迅速有效抑制 HBV DNA 的复制, 从而延缓疾病的进展, 对 CHB 的治疗具有较好的临床疗效, 目前已成为治疗 CHB 的一线用药。但较长时间地应用 LAM 可引起 HBV 基因聚合酶活性区发生变异, 即“YMDD”变异。本研究以 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的 CHB 患者为研究对象, 进一步观察 LAM 对其的疗效、疗程及病毒变异耐药特点等, 以便进一步提高疗效。

本研究表明: LAM 治疗 HBeAg 阳性和阴性的 CHB 患者, 其 YMDD 变异率、肝硬化的发生率两组比较均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), HBeAg 阳性的 CHB 患者其 YMDD 变异率高于 HBeAg 阴性者, HBeAg 阴性的 CHB 患者用 LAM 治疗 3 年其肝硬化的发生率高于 HBeAg 阳性者。而 ALT 复常率、HBV DNA 阴转率、肝细胞癌发生率及 HBsAg 阴转率两组比较均无统计学意义。

有报道, LAM 治疗 1、2、3 年后 YMDD 变异率分别为 16% ~ 32%、47% ~ 56% 和 69% ~ 75%<sup>[1]</sup>。来自亚洲的研究表明, YMDD 变异率在 LAM 治疗 1、2、3 年后分别达 15%、38% 和 53%<sup>[2]</sup>。本研究结果表明, 随着治疗时间的延长, YMDD 变异的累积发生率逐渐升高。本组 CHB 患者 YMDD 变异的发生率较其它研究结果偏低, 其原因可能是本组患者 ALT 基线水平较高。本研究发现治疗前 HBeAg 阳性患者在治疗后发生 YMDD 变异的比率明显高于治疗前 HBeAg 阴性患者, 这主要是因为 HBeAg 阳性时患者病毒复制水平较高, 病毒在复制过程中产生的碱基错配也就越多, 出现 YMDD 变异的可能性也就越高。在 LAM 的选择压力下, YMDD 变异株更容易被选择出来<sup>[3]</sup>。而多数 HBeAg 阴性患者病毒复制水平较

低,复制过程中出现碱基错配的几率就低,产生 YMDD 变异的可能性就小。本研究结果表明,HBsAg 阴性患者应用 LAM 治疗 3 年,其 YMDD 变异的发生率只有 HBsAg 阳性患者的一半左右。有研究表明:LAM 治疗慢性乙型肝炎患者,未联合干扰素、基线 ALT 水平较低、HBV DNA 水平较高和乙型肝炎肝硬化可作为 YMDD 变异发生的预测因子<sup>[4]</sup>。

近年来对 HBsAg 阴性的 CHB 患者感染的形成机制有了深入研究。一般认为,这种类型的感染,患者年龄往往较 HBsAg 阳性乙型肝炎患者大,肝组织病变和纤维化较重,停药标准较难确定,停药后复发者较多。2008 年中国香港的研究者以 1197 例乙型肝炎病毒 e 抗原(HBsAg)阴性 CHB 患者为研究对象,结果发现,在 HBsAg 阴性 CHB 患者中肝硬化更常见。本研究显示:尽管 HBsAg 阴性的 CHB 患者其 YMDD 变异率明显低于 HBsAg 阳性者,但肝硬化的发生率明显高于 HBsAg 阳性者。因此,建议对 HBsAg 阴性患者用药时间可较 HBsAg 阳性患者适当延长,这样可以尽可能的抑制病毒复制,同时又不会明显增加 YMDD 变异的发生率,提高 LAM 治疗慢性乙型肝炎患者的疗效<sup>[5]</sup>。

#### 参 考 文 献

- 1 Atkins M, Hunt CM, Brown N, et al. Clinical significance of YMDD mutant hepatitis B virus (HBV) in a large cohort of lamivudine-treated hepatitis B patients (abstract). *Hepatology*, 1998, 28:319.
- 2 Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology*, 2001, 33:1527-1532.
- 3 Girones R, Miller RH. Mutation rate of the hepadnavirus genome. *Virology*, 1989, 170:595-597.
- 4 王磊, 闫杰, 张照华, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者 YMDD 变异及影响因素的研究. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12: 585-588.
- 5 拉米夫定临床应用专家组. 2003 年拉米夫定临床应用专家共识. *中华传染病杂志*, 2003, 21:301-303.

(收稿日期:2009-08-19)

(本文编辑:孙荣华)

李建国, 柴艳云, 刘密霞, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者三年的疗效观察[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2010, 4(2):166-170.