

· 临床研究 ·

## 核苷类似物治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎疗效的预测因素分析

黄光明<sup>1</sup>, 张大志<sup>2△</sup>, 何 华<sup>2</sup>, 赵有蓉<sup>2</sup>

(1. 四川省达州市第二人民医院消化科 635000; 2. 重庆医科大学附属第二医院感染科 400010)

**摘要:**目的 分析核苷类似物治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的基线特征及治疗初始阶段(24 周)HBV-DNA 的抑制程度对未来疗效的影响。方法 100 例患者纳入分析,根据 24 周 HBV-DNA 水平将其分成阴性组(HBV-DNA $<1.0 \times 10^3$  copy/mL)和阳性组(HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^3$  copy/mL),分析两组基线特征及治疗初始阶段(24 周)HBV-DNA 抑制程度与治疗 48 周或 72 周疗效的相关性。结果 (1)阴性组基线 HBV-DNA 和 ALT 水平平均值分别为 8.25 log<sub>10</sub> copy/mL 和 167.0 u/L,而阳性组对应为 8.71 log<sub>10</sub> copy/mL 与 107.1 u/L,两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );(2)治疗 48 周或 72 周阴性组各疗效指标即 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 血清转换率、ALT 复常率、完全应答率和总有效率均优于阳性组,两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );(3)阴性组治疗 48 周各疗效指标与治疗 72 周比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );阳性组治疗 72 周各疗效指标与治疗 48 周比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );(4)治疗 48 周或 72 周病毒反弹率阴性组和阳性组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );阴性组或阳性组治疗 48 周病毒反弹率与 72 周比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 核苷类似物治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎治疗初始阶段(24 周)HBV-DNA 的抑制程度可借助治疗前 HBV-DNA 或 ALT 水平来预测,治疗初始阶段病毒的抑制程度可能与未来的疗效相关。

**关键词:**核苷类似物;乙型肝炎 e 抗原;慢性乙型肝炎;治疗;预测因素

**中图分类号:**R512.62

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2010)10-1264-03

## Analysis of predictor for efficacy in nucleoside-treated E antigen-positive chronic hepatitis B

HUANG Guang-ming<sup>1</sup>, ZHANG Da-zhi<sup>2△</sup>, HE Hua<sup>2</sup>, et al.

(1. Department of Gastroenterology, Dazhou Second People's Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China;

2. Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400010, China)

**Abstract: Objective** To analyze the impact of baseline characteristics and the degree of treatment week 24(TW24) HBV suppression with nucleoside analogue treatment on the long-term outcomes for the patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. **Methods** One hundred patients with HBeAg-positive CHB were enrolled in the study. According to HBV-DNA level of every patient at TW24, those patients were divided into two groups: the negative group(HBV-DNA $<1.0 \times 10^3$  copy/mL) and the positive group(HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^3$  copy/mL). We analyzed whether baseline characteristics and the degree of HBV suppression at week 24 were associated with therapeutic effect at weeks 48 or 72 between two groups. **Results** (1) There were the similar characteristics of sexuality and age in two groups patients. A majority of patients were men(73 percent), mean age(28 years). The mean baseline serum HBV-DNA and ALT levels were as follows: 8.25 log<sub>10</sub> copy/mL and 167.0 u/l in the negative group versus 8.71 log<sub>10</sub> copy/mL and 107.1 u/l in the corresponding group. There were statistically differences in baseline HBV-DNA and ALT levels between two groups( $P < 0.05$ );(2) At week 48 or week 72, the efficacy of the negative group was superior to that of the positive group on HBeAg seroconversion, HBV suppression, aminotransferase(ALT) normalization, complete response or total effective rates(complete response and partial response). The difference was statistically significant between two groups ( $P < 0.01$ );(3) Compared with week 48, the differences were not statistically significant in respect of the efficacy in positive group or negative group at week 72( $P > 0.05$ );(4) There was no statistically significant difference in the change of the rates of virologic rebound not only between two groups at week 48 or week 72 but also between week 48 and week 72 in positive group or negative group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** In e antigen-positive chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analogue, the HBV-DNA suppression at the initial stage of TW24 is to draw assistance from pre-treatment HBV-DNA or ALT levels to predict. The degree of HBV-DNA suppression at week 24 maybe be associated with the prospective therapeutic effect

**Key words:** nucleoside analogue; hepatitis B e antigen; chronic hepatitis B; treatment; predictive factor

乙型肝炎标志物与乙型肝炎活动期肝损伤存在相关性<sup>[1]</sup>,而 e 抗原阳性慢性乙型肝炎被认为是一种活跃的疾病状态,增加了进展为肝硬化和肝细胞癌的风险。HBeAg 阳性或延迟发生 HBeAg 血清学转化的患者发展为肝硬化的概率高于 HBeAg 阴性或较早发生 HBeAg 血清学转化者<sup>[2-3]</sup>。在 HBV 携带者中,HBeAg 阳性者其肝癌发病率明显高于其他情况者。一旦确诊为慢性乙型肝炎,抗病毒治疗是必要的,它可以持久

抑制 HBV 复制、降低传染性,从而减少或预防肝硬化和肝癌的发生<sup>[4-6]</sup>。鉴于 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的危害性,及时采取有效治疗手段,阻止或延缓疾病的进展,不仅对患者有益而且可以减轻社会的经济负担。因此,有必要建立早期预测机制来确定不同患者的治疗需要,制订个体化治疗方案,优化治疗,达到最佳的治疗效果。本文就核苷类似物治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效进行早期预测评价,分析是否具有指导临床

△ 通讯作者, E-mail: zhangdazhi.1014@163.com; 电话: 13452382818。

工作的现实意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2002 年 8 月至 2008 年 8 月重庆医科大学附属第二医院感染科门诊 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者, 诊断符合 2000 年《病毒性肝炎防治方案》诊断标准<sup>[7]</sup>。疗效判定符合 2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》治疗应答标准<sup>[8]</sup>。纳入标准:(1)年龄大于或等于 16 周岁;(2)HBeAg 阳性;(3)德国 Roche 公司生产 COBAS Amplicor PCR 检测 HBV-DNA $\geq 10^7$  copy/mL;(4)血清 ALT 水平大于或等于正常值上限的 1.2 倍;(5)血清 TBil $\leq 51 \mu\text{mol/L}$ ;(6)血清肌酐小于或等于 1.5 mg/L( $\leq 130 \mu\text{mol/L}$ );(7)治疗前 6 个月内未接受过抗病毒治疗。排除标准:(1)合并 HIV、HCV 或 HDV 感染;(2)肝癌或失代偿期肝病;(3)自身免疫性肝炎或其他活动性肝病;(4)妊娠或哺乳期妇女。符合入选标准的患者共 100 例。男 73 例, 女 27 例, 年龄 16~52 岁, 平均(28.1 $\pm$ 7.5)岁。其中, 阿德福韦酯组 39 例、恩替卡韦组 46 例、替比夫定组 8 例和拉米夫定组 7 例。

1.2 治疗方法 根据临床试验方案初用或换用的核苷类似物治疗的药物, 包括阿德福韦酯 (ADV) 10 mg/d、恩替卡韦 (ETV) 0.5 mg/d 和 1.0mg/d、替比夫定 (LdT) 600 mg/d 和拉米夫定 (LMV) 100 mg/d。

1.3 分析方法

1.3.1 根据治疗 24 周 HBV-DNA 水平将患者分成阴性组 (HBV-DNA $< 1.0 \times 10^3$  copy/mL) 和阳性组 (HBV-DNA $\geq 1.0 \times 10^3$  copy/mL)。HBV-DNA 检测下限为  $1.0 \times 10^3$  copy/mL, 小于  $1.0 \times 10^3$  copy/mL 视为 HBV-DNA 阴性。

1.3.2 比较阴性组和阳性组治疗 48 周或 72 周时的疗效 (HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率、HBeAg 血清转换率、完全应答率和总有效率) 及病毒反弹率。总有效率指完全应答率与部分应答率之和。

1.3.3 比较阴性组或阳性组治疗 48 周的疗效与 72 周的疗效。

1.3.4 分析治疗初始阶段病毒的抑制程度与治疗前患者临床特征 (包括性别、年龄、HBV-DNA 水平和 ALT 水平) 的相关性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS12.0 统计分析软件。参数统计应用条件采用正态性检验 (矩法) 或方差齐性检验。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  描述, 统计结果采用 *t* 检验。计数资料采用率描述, 统计结果采用  $\chi^2$  检验。P $< 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阴性组和阳性组基线特征比较 两组患者基线时性别和年龄的特点相似, 大多数患者为男性 (73%), 平均年龄为 28 岁。阴性组基线 HBV-DNA 水平的平均对数值为 8.25, 而阳性组为 8.71, 两组比较差异有统计学意义 (P $< 0.05$ ); 阴性组基线 ALT 水平的平均值为 167.0 u/L, 而阳性组为 107.1 u/L, 两组比较差异有统计学意义 (P $< 0.01$ ), 见表 1。

2.2 治疗 48 周或 72 周阴性组与阳性组疗效比较 治疗 48 周或 72 周阴性组各疗效指标即 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 血清转换率、ALT 复常率、完全应答率和总有效率均优于阳性组, 两组比较差异有统计学意义 (P $< 0.01$ ), 见表 2、3。

2.3 阴性组或阳性组, 治疗 72 周时各疗效指标与 48 周时比较 阴性组治疗 48 周各疗效指标即 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 血清转换率、ALT 复常率、完全应答率和总有效率与治疗 72 周比较, 差异均无统计学意义 (P $> 0.05$ ), 见表 4。阳性组治疗 72 周各疗效指标与治疗 48 周比较, 差异均无统计学

意义 (P $> 0.05$ ), 见表 5。

表 1 两组患者基线特征比较 [n(%)]

基线特点	阴性组 (n=24)	阳性组 (n=76)	总计 (n=100)
年龄(岁)	26.5(1.5)	28.6(0.9)	28.1(0.8)
性别			
男性	16(67)	57(75)	73(73)
女性	8(33)	19(25)	27(27)
HBV-DNA (log 10 copy/mL)	8.25(0.19)	8.71(0.10)*	8.60(0.09)
ALT(u/mL)	167.0(18.2)▲	107.1(11.4)	122.6(10.1)

\*: 与阴性组比较, P $< 0.05$ ; ▲: 与阳性组比较, P $< 0.01$ 。

表 2 治疗 48 周阴性组各疗效指标与阳性组比较 (%)

指标	阴性组 (n=24)	阳性组 (n=76)	$\chi^2$	P
HBVDNA 转阴率	100.00*	19.74	49.3927	0.000 0
ALT 复常率	91.67*	55.26	14.484 6	0.000 1
HBeAg 血清转换率	37.50*	6.58	10.491 3	0.001 2
完全应答率	33.33*	6.58	11.543 9	0.000 7
总有效率	95.83*	38.16	24.308 7	0.000 0

\*: 与阳性组比较, P $< 0.01$ 。

表 3 治疗 72 周阴性组各疗效指标与阳性组比较 (%)

指标	阴性组 (n=24)	阳性组 (n=76)	$\chi^2$	P
HBVDNA 转阴率	95.83▲	23.68	39.251 0	0.000 0
ALT 复常率	95.83▲	50.00	17.612 7	0.000 0
HBeAg 血清转换率	41.67▲	6.58	16.106 2	0.000 1
完全应答率	37.50▲	6.58	14.484 6	0.000 1
总有效率	95.83▲	35.53	26.535 1	0.000 0

▲: 与阳性组比较, P $< 0.01$ 。

表 4 阴性组治疗 48 周各疗效指标与治疗 72 周比较 (%)

指标	48 周	72 周	$\chi^2$	P
HBVDNA 转阴率	100	95.83*	1.021 3	0.3122
ALT 复常率	91.67	95.83*	0.087 1	0.767 9
HBeAg 血清转换率	37.50	41.67*	0.355 6	0.551 0
完全应答率	33.33	37.50*	0.091 1	0.762 8
总有效率	95.83	95.83*	0.000 0	1.000 0

\*: 与治疗 48 周组比较, P $> 0.05$ 。

表 5 阳性组治疗 72 周各疗效指标与治疗 48 周比较 (%)

指标	48 周时	72 周时	$\chi^2$	P
HBVDNA 转阴率	19.74	23.68▲	0.348 4	0.555 0
ALT 复常率	55.26	50.00▲	0.000 0	1.000 0
HBeAg 血清转换率	6.58	6.58▲	0.422 2	0.515 8
完全应答率	6.58	6.58▲	0.000 0	1.000 0
总有效率	38.16	5.53▲	0.026 4	0.871 0

▲: 与治疗 72 周组比较, P $> 0.05$ 。

2.4 病毒反弹率比较 治疗 48 周病毒反弹率阴性组和阳性

组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 72 周两组比较差异也无统计学意义( $P>0.05$ )。阴性组治疗 48 周病毒反弹率与 72 周比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );阳性组治疗 48 周与 72 周比较差异也无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 6。

表 6 治疗 48、72 周时阴性组与阳性组的病毒反弹率比较(%)

组别	48 周	72 周	P
阴性组 (24 例)	0	4.17	0.312 2
阳性组 (76 例)	10.53	11.84	0.796 9
P	0.097 5	0.274 5	

### 3 讨 论

核苷类似物在人体内通过磷酸化成为三磷酸核苷类似物后具有抗病毒作用,可以抑制病毒的 DNA 多聚酶和逆转录酶的活性,并与核苷竞争性掺入病毒的 DNA 链,终止 DNA 链的延长和合成,使病毒的复制受到抑制而发挥抗病毒作用。

核苷类似物治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎,如果 HBV-DNA 在治疗初始阶段(24 周)得到有效抑制即转为阴性(HBV-DNA $<1.0\times 10^3$  copy/mL),那么预示第 48 周达到更好的治疗效果,估计未来如 72 周或更长时间的疗效较满意。相反,治疗初始阶段病毒未得到有效抑制即仍阳性,则今后的治疗反应差<sup>[9-11]</sup>。本文结果表明,治疗初始阶段(24 周)对病毒的强效抑制作用增加了 48 周或 72 周 HBV-DNA 的维持应答、HBeAg 血清转换、ALT 复常的可能性。阴性组中,治疗 48 周或 72 周时 HBV-DNA 仍维持较高的转阴率(100.00%,95.83%),HBeAg 血清转换效果好(37.50%,41.67%),ALT 复常率较佳(91.67%,95.83%);与之相比,阳性组治疗 48 周或 72 周时,HBV-DNA 抑制效果不佳(19.74%,23.68%),HBeAg 血清转换率差(6.58%,6.58%),ALT 复常不满意(55.26%,50.00%)。这提示,在治疗初始阶段 HBV-DNA 最大程度地降低预示着未来(48 周)有较好的疗效,继续治疗(72 周)仍获得较理想的病毒学和临床结果;而治疗初始阶段病毒未得到最大程度抑制的患者即使再继续治疗半年或 1 年(48 周或 72 周)或者更长时间,今后获得理想疗效的可能性也很小。

治疗初始阶段 HBV-DNA 的抑制程度与治疗前患者的性别和年龄的关系不大。就治疗前患者 HBV-DNA 水平和 ALT 水平与治疗初始阶段 HBV-DNA 抑制程度的相关性而言,作者的初步研究结果表明:阴性组基线 HBV-DNA 水平的平均对数值为 8.25,而阳性组为 8.71,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );阴性组基线 ALT 水平的平均值为 167.0 u/L,而阳性组为 107.1 u/L,两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。这预示治疗前患者 HBV-DNA 水平较低者或 ALT 水平较高者在初始治疗阶段对核苷类似物的敏感性可能较好,今后的治疗反应可能较理想;与此相反,治疗前患者 HBV-DNA 水平较高者或 ALT 水平较低者在初始治疗阶段对核苷类似物的敏感性可能较差,未来的疗效可能不佳。

HBV-DNA 在治疗初始阶段得到有效抑制可能降低病毒反弹的危险性,但因例数太少和观察时间太短在本组资料 48 周或 72 周时病毒反弹率与早期强效抑制病毒相关性尚不明显。治疗时间更长的结果如何,有待进一步观察。

综上所述,治疗初始阶段 HBV-DNA 的抑制程度可借助治疗前 HBV-DNA 或 ALT 水平来预测,治疗初始阶段病毒的抑制程度可能与未来的疗效相关。因此,可利用治疗前 HBV-DNA 或 ALT 水平及治疗初始阶段病毒的抑制程度作为治疗的预测因子以制订个性化治疗方案来优化治疗<sup>[12-13]</sup>,从而指导患者维持原抗病毒治疗方案还是及时改用其他药物或与其他药物联合治疗。

### 参考文献:

- [1] 蒋栋能. 乙肝病毒标志物定量检测与乙肝患者肝损伤的相关性分析[J]. 重庆医学,2006,35(18):1641.
- [2] Han SH. Natural course, therapeutic options and economic evaluation of therapies for chronic hepatitis B [J]. *Drugs*,2006,66(14):1831.
- [3] Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels [J]. *Am J Med*, 2004,116(12):829.
- [4] Boxall EH, Sira J, Standish RA, et al. Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*,2004,89(5):F456.
- [5] Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2004,127(5 Suppl 1):S303.
- [6] Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2005,25(Suppl 1):40.
- [7] 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324.
- [8] 中华医学会肝病学会、感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2005,13(12):881.
- [9] Zollner B, Schafer P, Feucht HH, et al. Correlation of hepatitis B virus load with loss of e antigen and emerging drug-resistant variants during lamivudine therapy [J]. *Med Virol*,2001,65(4):659.
- [10] Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*,2005,129(2):528.
- [11] Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients [J]. *Gastroenterology*,2005,129(4):1198.
- [12] 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[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15(5):342.
- [13] 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]. *Hepatology*,2009,51(1):11.