

## 脂肪肝对阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎抗病毒疗效的影响分析\*

王艳玲, 张冰<sup>△</sup>, 李炳庆, 时军利, 王磊

(承德医学院附属医院消化内科, 河北承德 067000)

**[摘要]** **目的** 探讨脂肪肝对慢性乙型肝炎(CHB)抗病毒疗效的影响。**方法** 选择 2011 年 1 月至 2014 年 4 月在该院门诊就诊的乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性 CHB 患者 204 例为研究对象,按照是否合并脂肪肝分为 2 组,其中单纯 CHB 患者 122 例为对照组,CHB 合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者 82 例为观察组。两组患者均给予阿德福韦酯(10 mg/d)口服抗病毒治疗 24 周,观察两组氨基转移酶复常率(生物化学应答)、HBeAg 阴转率(血清学应答)及 HBV-DNA 阴转率(病毒学应答)的差异。并将两组中治疗后获得病毒学应答的患者再次进行比较,观察在获得病毒学应答患者中,单纯 CHB 组和 CHB 合并 NAFLD 组氨基转移酶复常率、HBeAg 阴转率的差异。**结果** CHB 合并 NAFLD 组氨基转移酶在治疗 24 周复常率为 58.5%,显著低于单纯 CHB 组(72.1%),差异具有统计学意义;单纯 CHB 组 HBV-DNA 在治疗 24 周阴转率(67.2% vs. 51.2%)及 HBeAg 阴转率(52.5% vs. 37.8%)均显著高于合并 NAFLD 组,差异具有统计学意义;在获得病毒学应答患者中,单纯 CHB 组氨基转移酶复常率为 96.3%,显著高于 CHB 合并 NAFLD 组(66.7%),差异具有统计学意义。而在获得病毒学应答患者中,HBeAg 阴转率在单纯 CHB 组为 78.0%,在 CHB 合并 NAFLD 组为 73.8%,单纯 CHB 组略高于合并 NAFLD 组,但二者差异无统计学意义。**结论** 脂肪肝对 HBeAg 阳性 CHB 患者应用阿德福韦酯抗病毒疗效有影响,而合并 NAFLD 是 CHB 抗病毒治疗时达病毒学应答和血清学应答而未达生物化学应答的重要原因。

**[关键词]** 肝炎,乙型,慢性;脂肪肝;阿德福韦酯**[中图分类号]** R575.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)20-2772-03**Impact of fatty liver on antiviral effect in chronic hepatitis B\***Wang Yanling, Zhang Bing<sup>△</sup>, Li Bingqing, Shi Junli, Wang Lei

(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the impact of fatty liver on antiviral effect in the patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 204 patients with hepatitis B e antigen (HBeAg) positive CHB in the outpatient department of our hospital from January 2011 to April 2014 were selected as the research subjects and divided into the two groups according to whether complicating fatty liver: the simple CHB group (control group, 122 cases) and CHB complicating nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) group (observation group, 82 cases). The two groups all received the 24-week antiviral therapy of adefovir (10 mg/d). The differences in the normalization rate of ALT/AST (biochemical response), HBeAg negative conversion rate (serological response) and HBV DNA negative conversion rate (virological response) were compared between the two groups. Then the cases obtaining the virological response after treatment in the two groups were compared again. Among the cases obtaining virological response, the differences in the normalization rate of ALT/AST (biochemical response) and HBeAg negative conversion rate (serological response) were compared between the simple CHB group and CHB complicating NAFLD group. **Results** The normalization rate of ALT/AST after 24-week treatment in the CHB complicating NAFLD group was 58.5%, which was significantly lower than 72.1% in the simple CHB group, the difference was statistically significant; the negative conversion rate of HBV DNA and HBeAg after 24-week treatment in the simple CHB group was 67.2% and 52.5%, which were significantly higher than 51.2% and 37.8% respectively, the differences were statistically significant; among the cases obtaining the virological response, the normalization rate of ALT/AST in the simple CHB group was 96.3%, which was significantly higher than 66.7% in the CHB complicating NAFLD group, the difference was statistically significant. But among the cases obtaining the virological response, the negative conversion rate of HBeAg was 78.0% in the simple CHB group and 73.8% in the CHB complicating NAFLD group, the simple CHB group was slightly higher than the CHB complicating NAFLD group without statistical difference. **Conclusion** NAFLD has impact on the antiviral effect of adefovir treatment in CHB patients with positive HBeAg, whereas complicating NAFLD is an important reason for reaching the virological response and serological response, but without reaching the biochemical response in the antiviral treatment of CHB complicating NAFLD.

**[Key words]** hepatitis B, chronic; fatty liver; adefovir

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)简称乙肝是我国常见疾病,普通成人乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性率高达 10%,如果不及及时治疗部分患者可发生肝硬化和肝癌。

随着人们生活水平和饮食结构的变化,我国非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率也日渐增长。目前抗病毒治疗是 CHB 的主要治疗手段,我国已有明确

表 1 单纯 CHB 组和 CHB 合并 NAFLD 组的基本临床资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	ALT(U/L)	AST(U/L)	HBV-DNA(lg copy/mL)
单纯 CHB 组	122	29.5±5.3	82/40	200.3±71.0	112.6±48.2	6.80±0.67
合并 NAFLD 组	82	35.0±5.9	60/22	175.4±63.9	96.8±33.4	6.75±0.76

CHB 防治指南<sup>[1]</sup>,但对于合并 NAFLD 的 CHB 患者应该如何进行抗病毒治疗,至今尚存在争议。本研究通过对合并 NAFLD 的乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性 CHB 患者给予阿德福韦酯抗病毒治疗,探讨脂肪肝对 CHB 患者抗病毒治疗效果的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2011~2014 年门诊 HBeAg 阳性患者,诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南》2010 版<sup>[1]</sup>,脂肪肝诊断标准符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》<sup>[2]</sup>,并同时符合下列入选标准的患者共 154 例,其中单纯 HBeAg 阳性 CHB 患者 122 例为对照组,均经超声证实无脂肪肝,其中男 82 例,女 40 例,年龄 18~48 岁,平均(29.5±5.3)岁;合并 NAFLD 患者 82 例为观察组,其中男 60 例,女 22 例,年龄 20~50 岁,平均(35.0±5.9)岁。入选标准:(1)既往有 CHB 病史或血清 HBsAg 和 HBeAg 阳性超过 6 个月,HBV-DNA $\geq 10^5$  copy/mL;(2)丙氨酸氨基转移酶(ALT) $\geq 2 \times$  ULN;(3)从未进行抗乙型肝炎病毒(HBV)治疗或应用拉米夫定抗病毒治疗 6 个月以上未达病毒学应答及生物化学应答遂自行停药半年以上并且愿意接受阿德福韦酯治疗。排除标准:(1)年龄超过 55 岁;(2)有造成活动性肝病的原因,包括合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒感染,自身免疫性肝病,酒精及药物性肝损伤;(3)确诊为肝硬化或肝癌;(4)有失代偿肝病的临床表现;(5)有心、脑、肺、肾等重要脏器严重疾病。

**1.2 仪器与试剂** 肝脏生化功能检查采用全自动生物化学分析仪(购自美国贝克曼公司)。HBV-DNA 定量和乙型肝炎两对半定量采用荧光定量 PCR 法检测血清 HBV-DNA 载量(购自湖南圣湘生物科技有限公司),检测阴性值为小于 1 000 copy/mL;血清 HBV 标志物用电化学发光法定量检测(购自上海罗氏公司)。

**1.3 治疗方法** 所有患者均给予阿德福韦酯 10 mg/d 口服(购自天津药物研究院),疗程 24 周。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者基本临床资料比较** 两组患者治疗前性别、年龄、ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)平均水平和 HBV-DNA 平均含量差异无统计学意义,具有可比性。

**2.2 两组患者应用阿德福韦酯治疗 24 周时的疗效比较** 合并脂肪肝组 ALT/AST 复常率(即 ALT 和 AST 同时正常百分率)为 58.5%,HBV-DNA 阴转率为 51.2%,HBeAg 阴转率为 37.8%,显著低于单纯 CHB 组 ALT/AST 复常率(72.1%),低于单纯 CHB 组 HBV-DNA 阴转率(67.2%)及 HBeAg 阴转率(52.5%),差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组获得病毒学应答患者比较** 在获得病毒学应答患者中,单纯 CHB 组 ALT/AST 复常率为 96.3%,高于 CHB 合并 NAFLD 组(66.7%),差异具有统计学意义。而在获得病毒学应答患者中,HBeAg 阴转率在单纯 CHB 组为 78%,在 CHB

合并 NAFLD 组为 73.8%,单纯 CHB 组略高于合并 NAFLD 组,但二者差异无统计学意义。

表 2 两组患者应用阿德福韦酯 24 周时疗效比较[n(%)]

项目	合并 NAFLD 组	单纯 CHB 组	$\chi^2$	P
ALT/AST 复常率	48(58.5)	88(72.1)	4.078	0.043
HBV-DNA 阴转率	42(51.2)	82(67.2)	5.262	0.022
HBeAg 阴转率	31(37.8)	64(52.5)	4.232	0.040

表 3 两组获得病毒学应答患者比较[n(%)]

项目	合并 NAFLD 组	单纯 CHB 组	$\chi^2$	P
ALT/AST 复常率	28(66.7)	79(96.3)	20.674	0.000
HBeAg 阴转率	31(73.8)	64(78.0)	0.279	0.598

## 3 讨论

我国是 CHB 发生率较高的国家,HBV 可导致肝硬化甚至肝癌的发生,因此对于符合抗病毒指征的 CHB 患者需要积极进行抗病毒治疗。而随着脂肪肝发病率的增高,临床上 CHB 合并脂肪肝的患者越来越多见,CHB 合并脂肪肝时,不仅有病毒导致免疫调节紊乱引起的肝脏一系列病理学变化,甚至 HBV 本身也可诱发加重肝脂肪样变,而且肝细胞脂肪变性会造成肝细胞损伤及毛细胆管内胆汁淤积及对抗病毒药物反应的下降,所以肝脂肪样变可能对于抗病毒治疗疗效是不利因素,肝脂肪样变可能会加速 CHB 患者肝硬化甚至肝癌的发生<sup>[3-7]</sup>。对于 NAFLD 合并 CHB 患者,目前指南并未指明此类患者该如何进行抗病毒治疗。而阿德福韦酯是目前国内常用的核苷酸类抗 HBV 药物,不仅对 HBV 野生株和拉米夫定耐药变异株有较强的药效,而且耐受性好,不易出现耐药<sup>[8]</sup>,且价格相对低廉,更适于经济水平较低的患者,且在该研究中部分患者为应用拉米夫定抗病毒治疗 6 个月以上未达病毒学应答及生物化学应答遂自行停药半年以上。因此本研究选用 ADV 对 CHB 合并脂肪肝患者给予抗病毒治疗,观察其抗病毒治疗效果。本研究发现,CHB 合并肝脂肪样变组在应用阿德福韦酯治疗 24 周时,其病毒学应答率、血清转换率和生物化学应答率均低于单纯 CHB 组,且差异均具有统计学意义,提示肝脂肪样变对 CHB 患者抗病毒疗效有一定影响,这一研究结果与 Cindoruk 等<sup>[9]</sup>及 Ates 等<sup>[10]</sup>所提出的脂肪样变不影响 CHB 患者抗病毒疗效恰恰相反,我国徐亮等<sup>[11]</sup>及施军平等<sup>[12]</sup>提出脂肪肝对 CHB 应用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 抗病毒疗效无明显影响,但均未能研究核苷类似物对该类患者抗病毒疗效的影响。而 Jin 等<sup>[13]</sup>则研究发现,在应用恩替卡韦治疗时,CHB 合并脂肪肝患者 HBV-DNA 及 HBsAg 阴转率均低于单纯 CHB 组,但只有 HBV-DNA 阴转率差异有统计学意义。

另在本研究中发现,在获得病毒学应答的患者中,肝脂肪样变组生物化学应答率为 66.7%,HBeAg 阴转率为 73.8%,均低于单纯 CHB 组,但只有生物化学应答差异有统计学意义,说明肝脂肪样变对获得病毒学应答的患者能否达到生物化学应答有一定影响,提示肝脂肪样变是 CHB 患者能够达到

病毒学应答和血清学应答,而难以达到生物化学应答的重要原因,进一步提示合并脂肪性肝病是达病毒应答患者氨基转移酶持续增高不降的常见原因<sup>[14]</sup>,因此对于慢性乙型肝炎合并脂肪肝者进行抗病毒治疗时可同时加用降酶药物,可提高该类患者生化学应答率。

综上所述,脂肪肝对 CHB 患者抗病毒治疗效果有一定影响,且脂肪肝是 CHB 患者达病毒学应答却不能达到生物化学应答的重要因素,提示在临床上,对于合并脂肪肝的 CHB 患者在抗病毒治疗的同时需对肝脏脂肪样变进行同步治疗,或对脂肪肝进行干预治疗后再行抗病毒治疗<sup>[15]</sup>,从而能够最大程度地提高抗病毒治疗疗效和提高生物化学应答率。

本研究不足之处为,未能进一步根据肝脏脂肪样变的不同程度来分别进行研究,观察脂肪样变程度不同,对抗病毒疗效又存在哪些不同影响,同时也未能研究影响肝脏脂肪样变的相关因素,且尚未观察随着抗病毒药物服用时间的延长,肝脂肪样变对抗病毒疗效的影响会有何不同,为此今后需加强这一方面的临床研究,从而为临床上提供更好的治疗该类患者的方法,以期达到更好的治疗效果,减少该类患者肝纤维化、肝硬化的发生率。

#### 参考文献

[1] 中华医学会肝病学会,感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.

[2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].中华肝脏病杂志,2010,18(3):163-166.

[3] Wang CC, Tseng TC, Kao JH. Hepatitis B virus infection and metabolic syndrome: fact or fiction? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(1):14-20.

[4] Poortahmasebi V, Alavian SM, Keyvani H, et al. Hepatic steatosis; prevalence and host/viral risk factors in iranian patients with chronic hepatitis B infection[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(9):3879-3884.

[5] Zhang RN, Pan Q, Zhang Z, et al. Saturated fatty acid inhibits viral replication in chronic hepatitis B virus infection with nonalcoholic fatty liver disease by toll-like receptor 4-mediated innate immune response [J]. Hepat Mon, 2015, 15(5):e27909.

[6] Cross TJ, Quaglia A, Nolan J, et al. Do steatosis and steatohepatitis impact on sustained virological response (SVR) rates in patients receiving pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C infection[J]. J Med Virol, 2010, 82(6):958-964.

[7] Brouwer WP, Van Der Meer AJ, Boonstra AA, et al. The impact of PNPLA3 (rs738409 C > G) polymorphisms on liver histology and long-term clinical outcome in chronic hepatitis B patients[J]. Liver International, 2015, 35(2):438-447.

[8] 林明华,高海兵,潘晨,等.阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎病毒学应答的预测因素分析[J].中华传染病杂志,2011,29(8):468-473.

[9] Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Hepatic steatosis has no impact on the outcome of treatment in patients with chronic hepatitis B infection[J]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41(5):513-517.

[10] Ates F, Yalniz M, Alan S. Impact of liver steatosis on response to pegylated interferon therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(40):4517-4522.

[11] 徐亮,李萍,史琦玉,等.肝脂肪变对聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗慢性乙型肝炎疗效的影响[J].中华肝脏病杂志,2015,23(2):99-102.

[12] 施军平,陆璐,钱建成,等.肝脂肪变对慢性乙型肝炎患者聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗临床疗效的影响[J].中华肝脏病杂志,2012,20(4):285-288.

[13] Jin X, Chen YP, Yang YD, et al. Association between hepatic steatosis and entecavir treatment failure in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2012, 7(3):e34198.

[14] 张千,王江滨. HBV/HCV 感染合并脂肪肝的危险因素及其与抗病毒治疗的关系[J].中华内科杂志,2014,53(7):513-516.

[15] 陈梅琴,吴金明,陈娟,等.合并非酒精性脂肪性肝病对 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者核苷类似物抗病毒疗效的影响[J].中华传染病杂志,2014,32(3):158-161.

(收稿日期:2016-01-25 修回日期:2016-04-03)

(上接第 2771 页)

[7] Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial [J]. Br J Anaesth, 2011, 106(6):840-850.

[8] Tang N, Ou C, Liu Y, et al. Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment [J]. J Int Med Res, 2014, 42(6):1252-1261.

[9] Chan MT, Cheng BC, Lee TM, et al. BIS-guided anaesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2013, 25(1):33-42.

[10] Shoair OA, Grasso Ii MP, Lahaye LA, et al. Incidence and

risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: A prospective study [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2015, 31(1):30-36.

[11] Xu T, Bo LL, Wang JF, et al. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population [J]. J Cardiothorac Surg, 2013(8):204.

[12] Xu JH, Zhang TZ, Peng XF, et al. Effects of sevoflurane before cardiopulmonary bypass on cerebral Oxygen balance and early postoperative cognitive dysfunction [J]. Neurol Sci, 2013, 34(12):2123-2129.

(收稿日期:2016-01-19 修回日期:2016-03-28)