

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.01.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241017.1300.002\(2024-10-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241017.1300.002(2024-10-17))

ALT 正常的慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗疗效和安全性的真实世界研究*

王 静, 王佳琪, 陈 芳, 夏 杰, 李露锋[△], 毛 青

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院全军感染病研究所/感染病研究重庆市重点实验室, 重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨 ALT 正常的慢性乙型肝炎(CHB)患者抗病毒治疗的疗效和安全性。**方法** 收集 2019 年 12 月至 2023 年 12 月在该院就诊的 ALT 正常的 CHB 患者临床资料, 根据基线乙型肝炎病毒(HBV) DNA 水平分为低病毒载量组(HBV DNA $<2\times 10^6$ IU/mL, $n=76$)和高病毒载量组(HBV DNA $\geq 2\times 10^6$ IU/mL, $n=10$)。采用恩替卡韦(ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(TAF)进行抗病毒单药治疗, 收集患者基本信息、人口学特征, 初治和治疗 12、24、36、48 周的 HBV DNA 水平, 估算肾小球滤过率(eGFR); 统计各时间点的完全病毒学应答(CVR)率评估疗效, 治疗 48 周时 eGFR 水平评估药物的安全性。**结果** 低病毒载量组治疗 12、24、36、48 周的 CVR 率分别为 81.6%、94.7%、100.0%、100.0%, 高病毒载量组分别为 40.0%、80.0%、80.0%、80.0%。治疗 48 周时 eGFR 水平(109.41 ± 170.57) mL \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ 与基线(108.47 ± 110.83) mL \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ 比较无明显变化($P>0.05$)。所有患者在治疗过程中无 ALT、肌酐水平升高, 无一例因药物副作用而停药、换药。**结论** 存在肝硬化或肝癌家族史且 ALT 正常的 CHB 患者使用 ETV、TDF 和 TAF 单药治疗总体疗效及安全性好, 基线高病毒载量患者治疗 48 周不易达到 CVR。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 肝癌; 丙氨酸氨基转移酶; 乙型肝炎病毒; 完全病毒学应答率

[中图分类号] R512.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)01-0138-04

Real world study on antiviral efficacy and safety in patients with normal ALT chronic hepatitis B*

WANG Jing, WANG Jiaqi, CHEN Fang, XIA Jie, LI Lufeng[△], MAO Qing

(Whole Army Institute of Infectious Diseases/Chongqing Municipal Key Laboratory of Infectious Diseases Research, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To study the efficacy and safety of antiviral therapy in the patients with normal ALT chronic hepatitis B (CHB). **Methods** The clinical data of the patients with normal ALT CHB visiting in this hospital from December 2019 to December 2023 were collected. The patients were divided into the low viral load group (HBV DNA $<2\times 10^6$ IU/mL, $n=76$) and high viral load group (HBV DNA $\geq 2\times 10^6$ IU/mL, $n=10$). ETV, TDF and TAF were adopted to conduct the single drug antiviral therapy. The basic information, demographic characteristics, HBV DNA levels in initial treatment and after 12, 24, 36, 48 weeks of treatment, estimated glomerular filtration rate (eGFR) were collected. The rate of complete virological response (CVR) at each time point conducted the statistics for evaluating the effect. The drug safety was evaluated by the eGFR level in 48 weeks of treatment. **Results** The CVR rates in 12, 24, 36 weeks of treatment in the low viral load group were 81.6%, 94.7%, 100.0% and 100.0% respectively, which in the high viral load group were 40.0%, 80.0%, 80.0% and 80.0% respectively. There was no significant change in eGFR level (109.41 ± 170.57) mL \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ at 48 weeks of treatment compared with baseline (108.47 ± 110.83) mL \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ ($P>0.05$). The ALT and creatinine levels during the treatment process in all the patients were not increased. There was no case of drug withdrawal and drug change due to the drug side effects. **Conclusion** The overall efficacy and safety of ETV, TDF and TAF monotherapy are good in CHB patients with a family history of cirrhosis or liver cancer and normal ALT. The patients with high viral load at baseline are less likely to achieve CVR in 48 weeks of treatment.

[Key words] chronic hepatitis B; liver cirrhosis; liver cancer; alanine aminotransferase; hepatitis B virus; complete virological response rate

中国每年新发 46 万例肝癌,超过 85% 的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染相关,肝癌也是 HBV 感染者死亡的最主要原因。HBV DNA 与宿主细胞整合导致 HBV 相关 HCC 基因组中的细胞突变,整合基因的不稳定性甚至突变是 HBV 感染者发生肝硬化、肝癌的主要机制^[1]。除了 HBV DNA 水平,肝硬化和年龄可以增加肝癌的发生风险,美国一项大型队列研究对 8 359 例慢性乙型肝炎(chronic hepatitis-B, CHB)患者随访了 12 年,317 例出现了肝癌,无肝硬化的情况下发生的肝癌风险包括家族史($OR = 32.9$)^[2]。指南指出,对于有肝硬化/肝癌家族史的患者只要 HBV DNA 阳性均需要进行抗病毒治疗^[3]。

回顾抗病毒治疗适应证的历程,既往研究表明免疫耐受期患者更容易存在病毒应答不佳、耐药等风险,且乙型肝炎 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)血清学转换率低,是否需要抗病毒治疗仍存在争议^[4]。因此,随着治疗适应证的扩大,对于 ALT 正常的 CHB 患者在真实世界中的疗效如何值得进一步研究。本研究回顾性分析 ALT 正常的 CHB 患者单药抗病毒治疗的疗效和安全性。

研究表明,基线 HBV DNA 水平是预测该类患者是否能达到完全病毒学应答(complete virologic response, CVR)的主要预测指标,对于 HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/mL 的患者使用包括恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil, TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide, TAF)等一线抗病毒单药治疗在本研究中均在 48 周时获得了 CVR,治疗安全有效;而高病毒载量(HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/mL)的患者 HBV DNA 水平可早期迅速下降至低水平,但仍有部分患者到 48 周时仍未达到 CVR。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 12 月至 2023 年 12 月本院收治的 86 例 CHB 患者临床资料。纳入标准:(1)体重 > 35 kg;(2)HBsAg 和/或 HBV DNA 阳性超过 6 个月;(3)初次就诊时 ALT ≤ 42 IU/mL;(4)腹部彩超和/或 CT 等未提示肝包膜不光整、肝脏缩小(肝右叶斜径小于 11 cm)、门静脉高压(门静脉宽度 > 1.2 cm)、脾大(脾脏厚径 > 4 cm)等肝硬化相关影像学表现;(5)肝脏硬度 ≤ 7.8 kPa;(6)血浆 ALB > 35 g/L、WBC $> 4.0 \times 10^{12}$ /L、PLT $> 100 \times 10^9$ /L;(7)伴有肝硬化和/或肝癌家族史;(8)初次接受或者 2 年内未接受 ETV、TDF 或 TAF 抗病毒治疗;(9)有较为完整的初次就诊,治疗 12、24、36、48 周随访数据;(10)总体健康状况良好且依从性好,治疗期间无随意停药或换药史。排除标准:(1)追溯初诊时或治疗过程中处于妊娠期或哺乳期妇女;(2)治疗过程中有停药、漏服

等;(3)同时使用干扰素;(4)胃镜或 CT 提示食管、胃底静脉曲张;(5)有乙型肝炎相关肝外表现或患有恶性肿瘤,包括 HCC、肝内胆管癌等肝脏肿瘤;(6)人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)抗体、丙型肝炎抗体检测结果阳性;(7)病程中因其他疾病服用可致肝损伤者;(8)初诊时存在肾脏疾病、骨质疏松、肌病,或入组时存在肌酐、胱抑素 C、 β_2 微球蛋白、肌酶谱升高等异常;(9)资料不全。按基线病毒载量分为低病毒载量组(HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/mL, $n = 76$)和高病毒载量组(HBV DNA $\geq 2 \times 10^6$ IU/mL, $n = 10$)。本研究已通过医院伦理委员会批准[审批号:(B)ky202299]。

1.2 方法

所有患者采用 ETV、TDF、TAF 等单药治疗,在接受抗病毒治疗时收集患者基本信息、人口学特征,初治和治疗 12、24、36、48 周的 HBV DNA 水平,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。统计各时间点 CVR 率评估疗效,基线、治疗 48 周时 eGFR 水平评估药物的安全性。

采用 HBV DNA 磁珠法检测 HBV DNA 水平,使用荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司);化学发光酶免疫分析法检测 HBV 血清标志物,使用全自动免疫发光分析仪(美国 Abbott 公司);日立自动生化分析仪检测肝功能。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人口学特征和基线资料比较

低病毒载量组男 46 例,女 30 例,平均年龄 42.76 岁,基线 HBV DNA 水平(2.97 ± 0.87) \log_{10} IU/mL, HBeAg 阳性和阴性的比例为 21:55, PLT (208.74 ± 43.13) $\times 10^9$ /L,肝脏硬度(5.88 ± 1.67)kPa,采用 ETV、TDF、TAF 治疗的患者分别为 26 例、26 例和 24 例。高病毒载量组男 7 例,女 3 例,平均年龄 40.18 岁,基线 HBV DNA 水平 $6.95 \log_{10}$ IU/mL, HBeAg 阳性和阴性的比例为 8:2, PLT 209.35×10^9 /L,肝脏硬度 6.30 kPa,采用 ETV、TDF、TAF 治疗的患者分别为 4 例、5 例和 1 例。

2.2 两组不同治疗时间点 CVR 率比较

低病毒载量组治疗 12、24、36、48 周的 CVR 率分别为 81.6%、94.7%、100.0%、100.0%,高病毒载量组分别为 40.0%、80.0%、80.0%、80.0%,见表 1。

2.3 治疗 48 周时 eGFR 的变化情况及不良反应

治疗 48 周时 eGFR 水平(109.41 ± 170.57) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$ 与基线(108.47 ± 110.83) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{m}^{-2}$ 比较无明显变化($P > 0.05$)。

所有患者在治疗过程中无 ALT、肌酐水平升高,无一例因药物副作用而停药、换药。

表 1 两组不同治疗时间点 CVR 率比较 [% (n/n)]

组别	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗 36 周	治疗 48 周
低病毒载量组	81.6(62/76)	94.7(72/76)	100.0(76/76)	100.0(76/76)
高病毒载量组	40.0(4/10)	80.0(8/10)	80.0(8/10)	80.0(8/10)

3 讨 论

HBV DNA 水平是肝病进展为肝硬化和/或肝癌的主要风险因素,同时也是现有一线抗病毒药物单药治疗判断疗效的一个重要指标。HBV DNA 水平是 HCC 的最强预测因子,其与 HCC 发展的风险呈抛物线相关。随着 HBV DNA 水平的升高,肝硬化的发病率也逐渐升高^[5];HCC 相关的单变量分析确定了病毒抑制所需的时间也是影响 HCC 发展的因素^[6]。因此,HBV DNA 水平越低越好,越早控制 HBV 复制越好。但病毒难以彻底清除、耐药和抗病毒药物停药后反弹等仍是困扰临床的难点问题。患者肝组织病理显示炎症及纤维化是抗病毒治疗的“金标准”,同时 ALT 水平的升高是判断肝脏炎症的一个最主要指标,有指南将“ALT 正常,无肝硬化和肝纤维化的存在但有肝硬化和/或肝癌家族史”的人群纳入了抗病毒治疗的范围,期望通过抗病毒药物抑制 HBV 的复制来减少 CHB 进展为肝硬化、肝癌。本研究对象为符合指南要求的 ALT、肝脏硬度正常、无肝硬化和/或肝癌但有肝硬化和/或肝癌家族史的患者,所纳入的病例未行病理检查,多为 HBeAg 阴性,根据本院肝功的参考值,肝功各项指标均正常,ALT < 42 IU/L,无 WBC、PLT、ALB 水平下降,通过腹部彩超和 Fibroscan 检查除外肝硬化和肝纤维化的存在。本研究结果表明,HBV DNA 水平 < 2×10^6 IU/mL 患者使用 TAF、TDF 和 ETV 一线抗病毒单药治疗均在 36 周或更早达到 CVR。因此,HBV DNA 水平 < 2×10^6 IU/mL 可作为临床预判现有一线抗病毒单药治疗有效的指标,对于 ALT 正常且 HBV DNA 水平 < 2×10^6 IU/mL 的患者应更加积极地进行抗病毒治疗。

TAF 是 TDF 的一种药物前体,TDF 为核苷酸类似物替诺福韦的一种口服前药^[7],二者均通过代谢产物二磷酸替诺福韦(tenofovir diphosphate,TFV-DP)抑制 HBV DNA 聚合酶/逆转录酶来发挥抗病毒作用^[8]。FORNER 等^[7]研究提到 TAF 有提高细胞内替诺福韦浓度和降低血清 HBV DNA 水平的优势。KANEKO 等^[8]共纳入了 184 例 CHB 患者,结果显示 TAF、TDF 均有较好的 CVR 率。一项 CHB 患者对 TAF、TDF 和 ETV 病毒学反应差异的 meta 研究^[9]显示,治疗 96 周后 TDF 治疗的 CHB 患者病毒学反应明显优于 ETV 治疗,而 TAF 和 TDF 在治疗 CHB 患者方面无明显差异^[10]。

本研究结果显示,基线 HBV DNA 水平 $\geq 2 \times 10^6$ IU/mL 的患者共 10 例,治疗 48 周时仍有 2 例患者未达到 CVR,高病毒载量是抗病毒难以获得 CVR 的最主要预测指标。NAM 等^[6]纳入 325 例 HBeAg 阳性的高 HBV DNA 病毒载量的核苷(酸)类似物初治 CHB 患者,予以恩替卡韦或替诺福韦治疗,随访 1 年时仅 124 例获得 CVR。对于高病毒载量的该类人群是否进行抗病毒治疗需要考虑两方面的问题。一方面,肝癌发生的相关性不仅和 HBV 复制相关,且与 HBV DNA 水平相关,HCC 的发生率为高病毒载量组 > 低病毒载量组 > 低病毒血症(low-level viremia, LLV)组,达到 CVR 后即和无 HBV 感染组无差别^[11]。本研究表明,高病毒载量组在 12 周内 HBV DNA 均可下降 > $2 \log_{10}$ IU/mL,因此,HBV DNA 水平的下降对于降低 HCC 的发生是获益的。另一方面,本研究对象均为单药治疗的 CVR 率,而对于 LLV 和应答不佳患者采用换药和联合治疗可使大部分未获得 CVR 率的患者最终达到 < 20 IU/mL 的病毒学完全抑制^[12-13]。因此,HBV DNA 水平的大幅下降可降低 HCC 的发生,联合和更长时间的抗病毒治疗可能进一步提高该类人群的 CVR 率。本研究表明,ALT 正常的有肝硬化和/或肝癌家族史的高病毒载量患者使用抗病毒单药治疗能使 HBV DNA 水平快速下降。

对于药物安全性,本研究两组患者在治疗过程中无 ALT、肌酐水平升高,无一例因药物副作用而停药、换药;包括使用 TDF 者,eGFR 较基线稍有下降,但不明显。部分使用 TDF 的患者发生骨肾毒性的药物不良反应已在临床应用中得到重视,对于年龄 > 60 岁、原有骨肾疾病的患者不再推荐使用,每 3~6 个月需对使用者进行检测,如出现 eGFR、 β_2 微球蛋白、胱抑素 C、钙磷代谢、骨密度异常需及时干预甚至换药^[14],TAF 在骨骼和肾脏方面具有更高的安全性^[15-16]。但是也有文献报道,与 TDF 相比,TAF 更可能出现血脂异常^[17-18]。

抗病毒治疗发挥作用为抑制 HBV 复制,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,降低肝硬化和肝癌风险。本研究存在单中心、样本量较小,回顾性研究,随访时间尚短等不足,有待加大样本、开展多中心前瞻性研究。针对合并家族史的患者,应有更长的随访时间来观察其发生肝硬化、肝癌的风险是否有所降低。在所有一线抗病毒药物当中,TAF、TDF 和 ETV 对有肝硬化或/和肝癌家族史且 ALT 和肝纤维化程度均正常的 CHB 患者显示出了有效性和安全性。HBV DNA 水平 < 2×10^6 IU/mL 的患者可接受早期抗病毒治疗以达到高 CVR 率,HBV DNA 水平 $\geq 2 \times 10^6$ IU/mL 的患者 HBV DNA 水平可迅速下降,TDF 和 TAF 或许能更快降低病毒载量和远期疾病风险。因此,对于 HCC 高风险患者,建议早期应用一线药物进

行抗病毒治疗。

参考文献

- [1] YE H S, LI C L, LIN Y Y, et al. Hepatitis B virus DNA integration drives carcinogenesis and provides a new biomarker for HBV-related HCC [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(4): 921-929.
- [2] CHAYANUPATKUL M, OMINO R, MITTAL S, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2): 355-362.
- [3] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(4): 5-27.
- [4] 庄辉. 《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》修订过程中关于慢性 HBV 感染自然史的讨论[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1295-1298.
- [5] LIN C L, KAO J H. Development of hepatocellular carcinoma in treated and untreated patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(3): 605-622.
- [6] NAM J Y, CHANG Y, CHO H, et al. Delayed viral suppression during antiviral therapy is associated with increased hepatocellular carcinoma rates in HBeAg-positive high viral load chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(5): 552-560.
- [7] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [8] KANEKO S, KUROSAKI M, TAMAKI N, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(11): 2004-2010.
- [9] MA X, LIU S, WANG M, et al. Tenofovir alafenamide fumarate, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir: which is the most effective drug for chronic hepatitis B? A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(3): 335-344.
- [10] AGARWAL K, BRUNETTO M, SETO W K, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 672-681.
- [11] INVERNIZZI F, VIGANÒ M, GROSSI G, et al. The prognosis and management of inactive HBV carriers [J]. *Liver Int*, 2016, 36(Suppl. 1): 100-104.
- [12] OGAWA E, NOMURA H, NAKAMUTA M, et al. Tenofovir alafenamide after switching from entecavir or nucleos(t)ide combination therapy for patients with chronic hepatitis B [J]. *Liver Int*, 2020, 40(7): 1578-1589.
- [13] NGUYEN M H, ATSUKAWA M, ISHIKAWA T, et al. Outcomes of sequential therapy with tenofovir alafenamide after long-term entecavir [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(6): 1264-1273.
- [14] LAMPERTICO P, BUTI M, FUNG S, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(5): 441-453.
- [15] 宋玉文, 陈立震, 金文文, 等. 富马酸丙酚替诺福韦治疗青岛地区 60 岁及以上慢性乙型肝炎患者的有效性和安全性 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(5): 1061-1069.
- [16] LEE B T, CHANG M, LIM C, et al. Bone and renal safety profile at 72 weeks after switching to tenofovir alafenamide in chronic hepatitis B patients [J]. *JGH Open*, 2020, 5(2): 258-263.
- [17] CAO F, FAN T, JIANG X, et al. Effects of tenofovir alafenamide fumarate on serum lipid profiles in patients with chronic hepatitis B [J]. *Virol J*, 2024, 21(1): 234.
- [18] SUZUKI K, SUDA G, YAMAMOTO Y, et al. Effect of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide on lipid profiles in patients with hepatitis B [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1): e0261760.

(收稿日期: 2024-03-09 修回日期: 2024-08-23)

(编辑: 唐 璞)