

替比夫定对慢性乙型肝炎 HBeAg 作用的有关因素探讨

张夏华¹, 吴广通^{1*}, 石玉岚¹, 龚守军², 刘吉安² (1. 武警上海总队医院药局, 上海 201103; 2. 山东济南中山医院肝病科, 济南 250014)

摘要: 目的 探讨替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎对 HBeAg 作用的影响因素。方法 采用替比夫定治疗 124 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 48 周, 观察患者 ALT、HBV DNA、HBeAg 治疗前后变化, 分析治疗前基线 HBV DNA 载量、ALT 水平, 治疗期间不同时限 HBV DNA 降至低于检测限对替比夫定治疗 48 周时 HBeAg 的影响。结果 治疗 48 周时 HBV DNA 阴转 103 例(83.1%), ALT 恢复正常 122 例(98.4%), HBeAg 阴转 45 例(36.2%), HBeAg 转换 32 例(25.8%)。治疗前基线 HBV DNA 载量、ALT 水平对治疗 48 周时 HBeAg 的定量及阴转改变有影响, 48 周时 HBeAg 阴转率分别如下: 治疗前 HBV DNA <10⁷ Copies·mL⁻¹ 组为 47.3%, ≥10⁷ Copies·mL⁻¹ 组为 27.5%, ALT ≥200 U·L⁻¹ 组为 58.5%, <200 U·L⁻¹ 组为 19.7%。治疗中 HBV DNA 不同时限降至低于检测限对 48 周时降低 HBeAg 定量及阴转有显著影响, HBeAg 阴转率分别如下: HBV DNA <12 周内阴转组为 53.8%, 12~24 周内阴转组为 37.1%, >24 周内阴转组为 25%。结论 治疗前基线 HBV DNA 载量、ALT 水平及治疗中 HBV DNA 不同时限降至检测限以下对治疗 48 周时替比夫定对 HBeAg 作用有明显的影响。

关键词: 替比夫定; 慢性乙型肝炎; 乙肝病毒; 核糖核酸; 乙肝 e 抗原

中图分类号: R978.7; R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2010)08-0750-04

Investigation of Relevant Influential Factors of HBeAg Quantitation with Telbivudine Treatment on Chronic Hepatitis B Patients

ZHANG Xiahua¹, WU Guangtong^{1*}, SHI Yulan¹, GONG Shoujun², LIU Ji'an² (1. Shanghai General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Shanghai 201103, China; 2. Zhongshan Hospital of Shandong, Jinan 250014, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the influential factors of HBeAg quantitation with telbivudine treatment on HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. **METHODS** Totally 124 HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B were therapied with telbivudine for 48 weeks. Observed the change of ALT levels, HBV DNA load and HBeAg quantitation before and after the treatment, and analyzed the influences of baseline HBV DNA load before treatment, ALT levels, and different phases of HBV DNA undetectable during the treatment to HBeAg quantitation with telbivudine treatment on HBeAg-positive patients for 48 weeks. **RESULTS** The number of HBV DNA undetectable was 103(83.1%), the number of ALT normalization was 122(98.4%), the number of HBeAg undetectable was 45(36.2%), and the number of HBeAg seroconversion was 32(25.8%) after treatment for 48 weeks. Baseline HBV DNA load before treatment and ALT levels had influence on HBeAg quantitation and the rate of HBeAg undetectable. The rate of HBeAg undetectable was 47.3% in HBV DNA <10⁷ Copies·mL⁻¹ group and 27.5% in HBV DNA ≥10⁷ Copies·mL⁻¹ group after treated with telbivudine for 48 weeks; the rate of HBeAg undetectable was 58.5% and 19.7% in ALT ≥200 U·L⁻¹ group and ALT <200 U·L⁻¹ group after treated with telbivudine for 48 weeks. Different phases of HBV DNA undetectable during treatment had significant influence on degrading HBeAg quantitation and the rate of HBeAg undetectable after treated with telbivudine for 48 weeks. The rate of HBeAg undetectable was 53.8% in the group which the time of HBeAg undetectable was less than 12 weeks, the rate of HBeAg undetectable was 37.1% in the group which the time of HBeAg undetectable between 12 and 24 weeks, and the rate of HBeAg undetectable was 25% in the group which the time of HBeAg undetectable was more than 24 weeks. **CONCLUSION** Baseline HBV DNA load before treatment, ALT levels, and different phases of HBV DNA undetectable have significant influences on HBeAg quantitation after treatment with telbivudine for 48 weeks.

KEY WORDS: telbivudine; chronic hepatitis B; hepatitis B virus; ribonucleic acid; HBeAg

慢性乙型肝炎治疗目标是持久抑制和清除 HBV, HBV 的免疫清除依赖于 HBV 特异性细胞

免疫反应的激活, Hultgren 等在应用拉米夫定治疗慢性乙肝时发现, 伴随着血清 HBeAg 水平降低/

作者简介: 张夏华, 女, 副主任药师 *通信作者: 吴广通, 男, 硕士, 副主任药师

Tel: 021(51724377) E-mail: wugtsh@163.com

消失, 体内出现 HBV 特异性细胞免疫反应^[1], 定期的 HBeAg 定量水平检测有助于预测长期疗效。核苷(酸)药物均有较好的抑制病毒复制的作用, 但对 HBeAg 作用较差, 1 年的阴转率在 17%~26%^[2], 替比夫定对 HBeAg 作用报告不一, 治疗 2 年的阴转率为 35%, 国内 3 年的报告为 42%, 可能与病例的选择及某些影响因素有关。慢性乙型肝炎抗病毒需要长期治疗, 寻找疗效预测因子, 早期评估药物的持久疗效, 对指导临床治疗具有重要的意义。2009 年欧洲肝病研究学会乙型肝炎治疗指南指出治疗中的预测因子, 核苷(酸)类药物治疗 24 周或 48 周 HBV DNA 低于实时 PCR 检测下限者, 病毒耐药发生率低, 病毒学应答率更高, HBeAg 血清转换率更高^[3]。笔者应用替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢乙肝中探讨有关因素对 HBeAg 作用的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

124 例患者均为两家医院 2006 年 10 月—2008 年 6 月门诊和住院的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎, 其中男性 76 例, 女性 48 例; 年龄 18~59 岁, 平均年龄(33.6±9.5)岁。入选者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准^[4], ALT 间歇或持续≥2×ULN 超过 6 个月、HBV DNA≥1×10⁵ Coples·mL⁻¹。既往无应用干扰素或核苷(酸)类似药抗病毒治疗史, 并排除合并甲、丙、戊型肝炎及自身免疫性、药物性、酒精性肝炎、中、重度脂肪肝、肝硬化等其他肝病, 无心、肾、甲状腺疾患, 糖尿病等伴发症。入选者得到医院伦理委员会的批准, 告知并得到患者同意, 无特殊情况 48 周内按治疗要求服药及定期复查。

1.2 方法

替比夫定(北京诺华公司)600 mg、口服, 每日 1 次, 当肝功能异常时给予护肝药物, 所有患者不作免疫调节治疗。按时服药治疗 48 周以上者列入统计分析。

1.3 观察项目及方法

血清 HBV DNA 采用荧光定量 PCR 法(试剂由广州中山大学达安基因股份有限公司提供); HBeAg, 抗 HBe 采用时间分辨荧光免疫法检测(试剂由广州中山大学达安基因股份有限公司提供)。分别在治疗前, 治疗第 12 周、24 周及 48 周进行 HBV DNA、HBeAg、抗 HBe 检测, 肝功能异常时每月

检测肝功能, 正常后每 3 个月复查 1 次。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示 计量资料用 *t* 检验, 计数资料用 χ^2 检验

2 结果

2.1 替比夫定治疗 48 周时疗效

124 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者治疗 48 周时 HBV DNA 低于检测下限 103 例(83.1%)、ALT 恢复正常 122 例(98.4%)、HBeAg 阴转 45 例(36.3%)、HBeAg 血清学转换 32 例(25.8%)。治疗前后 HBVDNA、HBeAg、ALT 变化详见表 1。

表 1 替比夫定治疗前与治疗 48 周时 HBV DNA、HBeAg、ALT 变化比较(*n*=124)

Tab 1 The comparison of the change of HBV DNA quantitation, HBeAg quantitation, and ALT levels before and after treatment with telbivudine for 48 weeks(*n*=124)

项 目	治疗前	治疗后
HBV DNA/log ₁₀ Coples·mL ⁻¹	8.7±1.7	1.4±1.2 ¹⁾
HBeAg/DRU·mL ⁻¹	7.2±1.4	4.1±1.8 ¹⁾
ALT/U·L ⁻¹	195.2±58.4	25.6±9.1 ¹⁾

注: 与治疗前相比, ¹⁾*P*<0.01

Note: Compared with before treatment, ¹⁾*P*<0.01

2.2 治疗前基线 HBV DNA 载量、ALT 水平对治疗 48 周时 HBeAg 变化的影响

本组 124 例 HBeAg 阴转率: 治疗前 HBV DNA ≥10⁷ Coples·mL⁻¹ 组共 69 例, 阴转 19 例(27.5%); <10⁷ Coples·mL⁻¹ 组共 55 例, 阴转 26 例(47.3%) (*P*<0.05)。ALT<200U·L⁻¹ 组共 71 例, 阴转 14 例(19.7%); ≥200U·L⁻¹ 组共 53 例, 阴转 31 例(58.5%) (*P*<0.01)。HBV DNA, ALT 不同基线对治疗 48 周时 HBeAg 变化, 见表 2。

表 2 基线 HBV DNA 载量、ALT 水平对治疗 48 周时 HBeAg 的影响

Tab 2 The influences of baseline HBV DNA load and ALT levels to HBeAg quantitation after treatment with telbivudine for 48 weeks

时间	HBV DNA/Coples·mL ⁻¹		ALT/U·L ⁻¹	
	<10 ⁷	≥10 ⁷	<200	≥200
治疗前	6.9±2.2	7.3±1.9 ¹⁾	7.6±1.3	7.1±1.2 ¹⁾
治疗后	3.5±2.1	6.1±1.8 ²⁾	4.7±1.4	2.9±1.8 ²⁾

注: 两组比较, ¹⁾*P*>0.05, ²⁾*P*<0.01

Note: Compared with the other group, ¹⁾*P*>0.05, ²⁾*P*<0.01

2.3 替比夫定治疗中患者 HBV DNA 阴转时限对 48 周 HBeAg 变化的影响

本组 103 例患者治疗至 48 周时 HBV DNA 在检测下限范围内。其中阴转率: HBV DNA<12 周内

阴转组为 53.8%(28/52); 12~24 周内阴转组为 37.1%(13/35); >24 周内阴转组为 25.0%(4/16)。组间比较 $P<0.05$ 。不同时限 HBV DNA 阴转对治疗 48 周时 HBeAg 变化, 见表 3。

表 3 103 例不同时限 HBV DNA 阴转与 48 周 HBeAg 变化的关系

Tab 3 The relationship between different phases HBV DNA undetectable and the change of HBeAg quantitation after treatment for 48 weeks in 103 patients

组别	例数	HBeAg(DRU/ULP)	
		治疗前	治疗后
<12 周	52	6.9±1.5	2.5±1.9
12~24 周	35	7.1±1.2 ¹⁾	4.4±1.8 ²⁾
≥24 周	16	7.2±1.4 ¹⁾	5.8±2.1 ²⁾³⁾

注: 与 12 周比较, ¹⁾ $P>0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与 12~24 周比较, ³⁾ $P>0.05$
Note: Compared with 12 weeks group, ¹⁾ $P>0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with 12~24 weeks group, ³⁾ $P>0.05$

3 讨论

核苷(酸)类药抗病毒治疗的终点是目前尚未解决的问题, 抗病毒治疗取得完全病毒学应答包括血清 HBV DNA 低于检测水平和 HBeAg 血清转换。各学者提出了慢性乙型肝炎防治指南和疗效预测因子, Keffe 提出的慢性乙型肝炎治疗路线图^[5]仅以 HBV DNA 作为指标, 不够全面。美国慢性乙型肝炎诊治推荐意见提出以 HBeAg 血清转换(HBeAg 阳性 CHB)为参考终点^[6]。能否达到治疗终点, 除血清 HBV DNA 检测不到外, HBeAg 血清转换是个关键, HBeAg 血清转换意味着治疗终点的希望。

目前核苷(酸)类药能取得 HBeAg 血清转换机会较低, 常表现血清 HBV DNA 已检测不出, 但 HBeAg 呈持续阳性。替比夫定是合成的胸腺嘧啶核苷类药物, 通过阻止病毒逆转录活性, 抑制病毒的复制, 有明显的降低血清中 HBV DNA 和 HBeAg 阴转作用, 有研究表明替比夫定治疗比拉米夫定具有更高的 HBeAg 血清转换率^[7-8]。SHI 等^[9]报道替比夫定治疗 e 抗原阳性慢乙肝效果优于恩替卡韦。有研究报道, 核苷(酸)药联合免疫调节剂可提高 HBV DNA, HBeAg 的阴转率^[10]。本研究应用替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎取得较好疗效。

慢性乙型肝炎治疗成功与否取决于药物作用、病毒复制、机体免疫状况、疾病严重程度及其他有关等多种因素以外, 在各项实验室检测指标中, 基线 ALT 水平和 HBV DNA 载量对患者的疗效和预后有明显的影响^[11], 应根据基线 ALT, HBV DNA

选择合适的患者^[12]。本组病例观察治疗前基线 HBV DNA 载量、ALT 水平对治疗 48 周时 HBeAg 影响, 结果显示基线 HBV DNA 载量及 ALT 水平影响患者血清 HBeAg 阴转。

血清中 HBV 的半衰期很短, 仅为 4 h, 血清中 HBV DNA 载量可以间接反映近期肝组织内病毒总量及复制速度^[13]。慢性乙型肝炎治疗路线图及有关研究将血清 HBV DNA 作为唯一的监测指标, 并把治疗 24 周 HBV DNA 变化作为预测因子^[4,14]。本研究显示治疗期间不同时限 HBVDNA 阴转对降低 48 周时 HBeAg 定量有明显的关系。HBeAg 是由 HBV DNA 直接转录为 mRNA 并以此为模板编码而成的一种分泌的蛋白, 监测患者 HBeAg 定量水平的变化有助于预测抗病毒持久性疗效^[15]。HBeAg 血清转换不仅表示有停药的可能, 亦是患者机体对 HBV 免疫清除机制建立的标志, 提示将更能获得持久性疗效。

REFERENCES

- [1] HULTGREN C, WEILAND O, MILICH D R, et al. Cell-mediated immune responses and loss of hepatitis B e-antigen (HBeAg) during successful lamivudine and famciclovir combination therapy for chronic replicating hepatitis B virus infection [J]. Clin Infect Dis, 1999, 29(5): 1575-1577.
- [2] HE C L. Evaluation of effectiveness of oral antiviral drugs for chronic hepatitis B [J]. Chin Hepatol (肝脏), 2008, 13(2): 154-157.
- [3] European Association for the Study of the Liver. Easl clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2009, 50(2): 227-242.
- [4] Society of Hepatology CMA, Society of Infection Diseases CMA. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B [J]. Chin J Hepatol (中华肝脏病杂志), 2005, 13(12): 881-891.
- [5] KEEFF E B, ZEUZEM S, KOFF R S, et al. Report of an international workshop roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B [J]. Clin Gastroenterol Hepatology, 2007, 48(5): 890-897.
- [6] HOOFF J H, DOOE, LIAG T J, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop [J]. Hepatology, 2007, 45(5): 1056-1075.
- [7] LAI C L, GANE E, HAU C W, et al. Two-year results from the globe trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine(LaT) VS Lamivudine [J]. Hepatology, 2006, 44(4): 222-226.
- [8] LAI C L, LEUNG N, TEO E K, et al. A-year trial of telbivudine, lamivudine and the combination in patients with hepatitis B eantigen-positive chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2005, 129(4): 528-536.
- [9] SHI K Q, ZHANG D Z, GUO S H, et al. Telbivudine versus entecavir for HBeAg-positive chronic HBV infection [J]. Chin J Hepatol (中华肝脏病杂志), 2008, 16(9): 641-645.
- [10] SHI J P, ZHENG S F, GUO J C, et al. A long-term observation

and follow-up for patients with chronic hepatitis B after treatment of lamivudine with ZADAXIN(thymosin α 1) [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2007, 24(1): 78-81.

- [11] CHIEN R N, LIAW Y F. Short-term lamivudine therapy in HBeAg-negative chronic active hepatitis B in Taiwan [J]. Antivir Ther, 2006, 11(7): 947-952.
- [12] WAN M B. The expert panel symposium on treatment for chronic hepatitis B with lamivudine [J]. Chin Hepatol(肝脏), 2009, 14(2): 167-169.

- [13] MURRAY J M, PURCELL RH, WIELAND S F. The half-life of hepatitis B virions [J]. Hepatology, 2006, 44(5): 1117-1121.
- [14] CAI W, XIE Q, AN B Y, et al. The clinic outcome of telbivudine and its influencing factors in treatment of hepatitis B [J]. Chin Hepatol (肝脏), 2009, 14(1): 17-19.
- [15] PARK N H, SHIN J M, PARK J H, et al. Monitoring of HBeAg levels may help to predict the outcomes of lamivudine therapy for HBeAg positive chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2005, 12(2): 216-221.

收稿日期: 2009-08-18