

恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎患者部分病毒学应答的影响因素

林丽, 刘俊英, 邓慧, 刘峰, 陈俊, 杨丽丹 (眉山市人民医院 感染科, 四川 眉山 620010)

摘要: **目的** 探讨恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者出现部分病毒学应答的影响因素。 **方法** 选取2016年1月至2017年12月于眉山市人民医院感染科门诊接受恩替卡韦连续抗病毒治疗至少1年的CHB初治患者为研究对象, 采用单因素分析和多因素Logistic回归分析恩替卡韦单药治疗患者出现部分病毒学应答的影响因素。 **结果** 共纳入197例CHB患者, 其中62例 (31.5%) 获得完全病毒学应答, 135例 (68.5%) 获得部分病毒学应答。单因素分析提示, 年龄 ($t = 2.349, P = 0.020$)、HBeAg状态 ($\chi^2 = 12.154, P < 0.001$)、治疗前HBV DNA水平 ($t = 3.314, P = 0.001$) 和错误的服药方式 ($\chi^2 = 61.167, P < 0.001$) 在完全病毒学应答和部分病毒学应答患者间差异有统计学意义。多因素Logistic回归分析表明, HBeAg状态 ($OR = 2.117, 95\% CI: 1.997 \sim 2.203, P = 0.022$)、治疗前HBV DNA水平 ($OR = 6.147, 95\% CI: 6.004 \sim 6.212, P = 0.014$) 错误的服药方式 ($OR = 37.541, 95\% CI: 35.469 \sim 40.068, P = 0.002$) 是恩替卡韦抗病毒治疗出现病毒学应答不佳的独立危险因素。 **结论** 在真实世界中, 治疗前HBV DNA水平、HBeAg状态和错误的服药方式均是恩替卡韦单药治疗CHB患者疗效欠佳的独立危险因素。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 抗病毒治疗; 恩替卡韦; 应答不佳; 影响因素

Influencing factors of partial virological response to entecavir monotherapy of patients with chronic hepatitis B

LIN Li, LIU Jun-ying, DENG Hui, LIU Feng, CHEN Jun, YANG Li-dan (Department of Infectious Diseases, Meishan City People's Hospital, Meishan 620010, Sichuan Province, China)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of partial virological response to entecavir monotherapy of patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** The newly diagnosed patients with CHB who received entecavir continuous antiviral therapy for at least one year in Meishan people's Hospital from January 2016 to December 2017 were selected as the subjects. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were performed to reveal the independent risk factors associated with partial virological response to entecavir monotherapy. **Results** A total of 197 patients with CHB were included in this retrospective study. Among those patients, 62 cases (31.5%) got complete virological response and 135 cases (68.5%) got partial virological response. Univariate analysis showed that age ($t = 2.349, P = 0.020$), HBeAg status ($\chi^2 = 12.154, P < 0.001$), serum HBV DNA levels before treatment ($t = 3.314, P = 0.001$) and incorrect ways of drug administration ($\chi^2 = 61.167, P < 0.001$) were statistically significant between complete virological response patients and partial virological response patients. Multivariate Logistic regression analysis showed that HBeAg status, serum HBV DNA levels ($OR = 6.147, 95\% CI: 6.004 \sim 6.212, P = 0.014$) and incorrect ways of drug administration ($OR = 37.541, 95\% CI: 35.469 \sim 40.068, P = 0.002$) were independent risk factors of partial virological response to entecavir monotherapy. **Conclusions** In real-life settings, HBeAg status ($OR = 2.117, 95\% CI: 1.997 \sim 2.203, P = 0.022$), serum HBV DNA levels and incorrect ways of drug administration were independent risk factors of partial virological response to entecavir monotherapy for patients with CHB.

Key words: Hepatitis B, chronic; Antiviral therapy; Entecavir; Partial virological response; Influencing factors

国慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者人数众多,约2800万患者需进行治疗,每年有超过40万人死于与肝炎相关的严重并发症^[1]。在CHB发生发展过程中,HBV DNA复制水平与肝癌发生风险密切相关,即HBV DNA水平越高,肝癌发生风险越大^[2]。因此,目前认为抗病毒治疗是延缓CHB疾病进展的关键措施,将HBV DNA持久抑制在不可检测水平可显著降低CHB患者发生肝硬化和肝癌的风险^[3]。目前CHB抗病毒治疗药物有干扰素和核苷(酸)类似物两类。核苷(酸)类似物因服药方便、价格低廉及不良反应相对较少等优点,临床应用最为普遍^[3]。目前我国已批准上市和用于临床治疗CHB的核苷(酸)类似物主要包括拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦和替诺福韦酯,其中恩替卡韦和替诺福韦酯因抑制HBV DNA能力强和耐药率低等优点,已被我国《慢性乙型肝炎防治指南(2015版)》明确推荐为初治CHB患者的首选用药^[4]。

在临床实践中,随着接受抗病毒治疗患者的增加,越来越多的患者在接受恩替卡韦治疗半年后,外周血HBV DNA水平并未达到不可检测水平,且相当一部分患者表现为病毒学应答不佳^[5-9]。有研究表明,HBV DNA长期低水平复制的患者将来发生耐药的风险显著升高,且肝硬化和肝癌等发生风险也较外周血HBV DNA低于检测下限的患者增大^[10,11]。因此,对于恩替卡韦抗病毒治疗后出现病毒学应答不佳的患者,目前多认为需进行抗病毒治疗方案的调整,如换用或联合替诺福韦酯、联合阿德福韦酯等^[12,13]。然而,目前关于恩替卡韦治疗出现病毒学应答不佳的具体原因尚未完全明确。本研究旨在探究恩替卡韦治疗后出现病毒学应答不佳的影响因素,以便为临床合理使用抗病毒药物和规范化管理CHB患者提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究,所有患者均为2016年1月至2017年12月于眉山市人民医院感染科诊治的CHB初治患者。纳入标准:①HBsAg阳性持续时间不少于6个月;②HBV DNA阳性,且丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)高于正常值上限2倍或ALT反复增高持续时间不少于6个月;③接受恩替卡韦抗病毒治疗;④于眉山市人民医院感染科门诊随访并在本院药房购买抗病毒药物。排除标准:①合并丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒等感染;②已诊断为肝硬化或肝癌;③合并高血压、糖尿病、自身免疫性肝炎、药物性肝病及遗传代谢性肝病等;④经常漏服抗病毒药物或自行间断停药者;⑤同时服用其他抗病毒药物(包括

干扰素和除恩替卡韦以外的其他口服抗病毒药物)。患者在被诊断为CHB后,均接受恩替卡韦分散片抗病毒治疗(0.5 mg,口服,每日1次)至少1年。本研究获得眉山市人民医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 研究方法 根据患者病毒学应答情况分为完全病毒学应答组和部分病毒学应答组,比较两组患者的人口学及实验室检查指标。部分病毒学应答指患者外周血HBV DNA在治疗12个月后仍处于可检测水平,但较治疗前下降幅度不少于100倍(2个log值);完全病毒学应答指患者外周血HBV DNA水平在治疗12个月后仍低于检测值下限(<100 IU/ml)。

1.3 实验室检测 所有患者均在服用恩替卡韦后的第1个月、3个月、6个月、9个月和12个月于本院感染科门诊进行随访和相关实验室检查,其中血常规、肝功能、肾功能和HBV DNA等每3个月检查1次,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)血清学标志物、甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、上腹部彩色超声和肝纤维化无创扫描每6个月检查1次。本研究主要观察指标为恩替卡韦治疗12个月后外周血HBV DNA水平。具体观察指标包括人口学特征参数和相关实验室检测指标,前者主要包括年龄、性别、身高、体重、饮酒史和吸烟史、有无肝硬化和脂肪肝以及抗病毒药物的服药方式等,后者主要包括肝功能、肾功能、HBV血清学标志物和HBV DNA等。肝功能和肾功能检测采用奥林巴斯(olympus)全自动生化分析仪,HBV血清学标志物检测采用罗氏 Elecsys411电化学发光全自动免疫分析仪,外周血HBV DNA水平采用罗氏 Light Cycler 荧光定量PCR仪定量检测(检测下限为100 IU/ml)。本研究所有实验室检测均在眉山市人民医院检验科完成。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料(如年龄、HBV DNA等)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料(如性别、吸烟和饮酒比例等)以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用多因素Logistic回归模型分析影响恩替卡韦抗病毒疗效的相关因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入接受恩替卡韦治疗的CHB初治患者197例,其中男性118例,女性79例,年龄16~75岁,平均(41.28 \pm 10.37)岁;HBsAg阳性患者118例,HBsAg阴性患者79例,恩替卡韦治疗前患者HBV DNA(4.59~8.04)lg IU/ml,平均(7.01 \pm 0.49)lg IU/ml。

2.2 恩替卡韦应答不佳的单因素分析 恩替卡韦治疗12个月后,62例(31.5%)患者实现完全病毒学应答,135例(68.5%)患者为部分病毒学应答。两组患者的年龄、HBeAg阳性率、HBV DNA水平及服药方式错误率的差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 恩替卡韦应答不佳的多因素 Logistic 回归分析 Logistic 多因素回归分析表明,治疗前HBV DNA水平、HBeAg阳性和错误的服药方式均是导致CHB患者恩替卡韦抗病毒治疗出现病毒学应答不佳的独立危险因素($P < 0.05$),见表2。

表1 197例经恩替卡韦单药治疗的完全病毒学应答与部分病毒学应答CHB患者人口学和基线资料

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 例(%)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]
完全病毒学应答组($n=62$)	38.55 ± 9.45	41 (66.1)	23.13 ± 1.00	23 (37.1)	15 (24.2)
部分病毒学应答组($n=135$)	42.53 ± 11.70	77 (57.0)	23.22 ± 0.94	36 (26.7)	39 (28.9)
统计量值	$t=2.349$	$\chi^2=1.462$	$t=0.616$	$\chi^2=2.203$	$\chi^2=0.471$
P值	0.020	0.227	0.542	0.138	0.493
组别	熬夜 [例(%)]	肝硬化 [例(%)]	乙型肝炎家族史 [例(%)]	HBeAg阳性 [例(%)]	治疗前HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, lg IU/ml)
完全病毒学应答组($n=62$)	13 (21.0)	12 (19.4)	50 (80.6)	26 (41.9)	6.85 ± 0.57
部分病毒学应答组($n=135$)	27 (20.0)	22 (16.3)	104 (77.0)	92 (68.1)	7.09 ± 0.42
统计量值	$\chi^2=0.025$	$\chi^2=0.278$	$\chi^2=0.324$	$\chi^2=12.154$	$t=3.314$
P值	0.875	0.598	0.569	< 0.001	0.001
组别	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	血小板 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	AFP ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)	错误的服药方式 [例(%)]
完全病毒学应答组($n=62$)	155.81 ± 50.49	42.13 ± 6.39	166.00 ± 57.96	5.70 ± 2.61	10 (16.1)
部分病毒学应答组($n=135$)	148.70 ± 55.38	43.05 ± 27.27	169.62 ± 56.94	5.69 ± 3.92	102 (75.6)
统计量值	$t=0.860$	$t=0.262$	$t=0.412$	$t=0.018$	$\chi^2=61.167$
P值	0.391	0.794	0.681	0.985	< 0.001

表2 135例CHB患者经恩替卡韦治疗后病毒学应答不佳的多因素 Logistic 回归分析

项目	OR	95%CI	B	SE	Wald χ^2 值	P值
年龄	1.023	0.987~1.092	0.017	0.043	0.217	0.613
HBeAg阳性	2.117	1.997~2.203	1.153	0.279	14.112	0.022
治疗前HBV DNA水平	6.147	6.004~6.212	0.291	0.277	0.899	0.014
错误的服药方式	37.541	35.469~40.068	4.349	0.355	94.102	0.002

3 讨论

HBV DNA持续复制是CHB患者病情进展的最重要原因,抗病毒治疗是当前阻止CHB进展的根本策略之一^[3-5]。抗病毒治疗后,多数CHB患者的远期预后可获得显著改善,但仍有部分患者会发生病毒学应答不佳或外周血HBV DNA持续处于可检测水平,其将来发生肝硬化和肝癌的风险较获得完全病毒学应答的患者显著增大。该部分患者的治疗成为目前研究的热点和难点,根据目前CHB抗病毒治疗的路线图,病毒学应答不佳者需调整抗病毒治疗方案,除换用或联合其他无交叉耐药位点的核苷(酸)类似物进行优化或挽救治疗外,无其他推荐意见^[10,14,15]。

恩替卡韦是目前抗病毒能力强、耐药率低的强

效抗病毒药物之一,于2006年获准进入中国市场,是国内外指南推荐的CHB患者抗病毒治疗的首选药物之一^[16-18]。对于核苷(酸)类药物初治的CHB患者,在口服恩替卡韦48周后,81%患者外周血HBV DNA可<300拷贝/ml。全球多中心研究显示,恩替卡韦10年累积不良反应发生率仅为0.2%,长期服用恩替卡韦并未显著增加包括肺部肿瘤在内的不良事件的发生风险^[19]。因此,CHB患者长期服用恩替卡韦进行抗病毒治疗是安全、有效和可行的。然而,随着恩替卡韦的广泛应用,相当一部分患者在治疗6~12个月后,外周血HBV DNA并未达到不可检测水平,多数患者的外周血HBV DNA稳定在2~3个log值水平。有研究表明,导致上述情况发生的主要原因是患者治疗前病毒水平相对较高、病毒准种

不同以及不同患者对恩替卡韦治疗存在个体差异所致^[20,21]。本研究结果表明,患者服药方式与恩替卡韦应答不佳密切相关。恩替卡韦说明书中明确阐述了食物对口服药物吸收的影响,即进食标准高脂餐或低脂餐的同时口服恩替卡韦会导致药物吸收轻微延迟, C_{max} 降低44%~46%,血药浓度-时间曲线下面积降低18%~20%。因此,恩替卡韦应空腹(餐前或餐后至少2 h)服用。由此可推测,通过改变服药时间有可能会使部分病毒学应答不佳的患者实现完全病毒学应答。需指出的是,晨起空腹服用恩替卡韦后,如果未能做到服药后至少2 h再进餐,同样会影响恩替卡韦的吸收效率。这可能也解释了为什么真实世界中相当一部分CHB患者晨起空腹服用恩替卡韦治疗相当长一段时间后,其外周血HBV DNA仍持续处于可检测水平。

鉴于本研究中相当一部分患者出现的病毒学应答不佳可能与其不科学的服药方式有关,对于这部分患者不宜盲目调整抗病毒治疗药物,特别是不要盲目联合其他核苷(酸)类似物治疗,不仅会增加治疗成本,且会使药物相关不良反应的发生概率增加。基于本研究结果,对于存在不规范服药行为的恩替卡韦治疗应答欠佳的CHB患者,可考虑先纠正服药方式3个月后,再根据HBV DNA水平决定后续是否调整抗病毒药物。

参考文献

- [1] Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures[J]. J Viral Hepat, 2004, 11(2): 97-107.
- [2] Dienstag JL. Hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 2008, 359(14): 1486-1500.
- [3] Tang LSY, Covert E, Wilson E, et al. Chronic hepatitis B infection: a review[J]. JAMA, 2018, 319(17): 1802-1813.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [5] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017

- clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [7] 隋洪华, 徐永红, 刘涵云, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎过程中应答不佳相关因素分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(3): 323-328.
- [8] Li X, Li F, Zhang Y, et al. Partial virological response to entecavir treatment in nucleos(t)ide-naïve patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B is not caused by reduced sensitivity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464(4): 1185-1191.
- [9] Lu L, Yip B, Trinh H, et al. Tenofovir-based alternate therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to entecavir[J]. J Viral Hepat, 2015, 22(8): 675-681.
- [10] 李金金, 袁有斌. 乙肝病毒载量与原发肝癌的关系[J]. 中医临床研究, 2014, 6(7): 136-138.
- [11] Marchio A, Cerapio JP, Ruiz E, et al. Early-onset liver cancer in South America associates with low hepatitis B virus DNA burden[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12031.
- [12] Petersen J, Dandri M. Optimal therapy for chronic hepatitis B: hepatitis B virus combination therapy?[J]. Liver Int, 2015, 35 (Suppl 1): 114-120.
- [13] Chen EQ, Tang H. The current status of combination therapy of chronic hepatitis B[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(15): 2023-2031.
- [14] 尤红, 洪珊. 乙肝治疗路线图与核苷类药物的耐药管理[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2009, 30(5): 19-20.
- [15] Chen EQ, Tang H. Optimization therapy for the treatment of chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(19): 5730-5736.
- [16] Ghany MG. Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2017, 31(3): 299-309.
- [17] Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update[J]. Hepatol Int, 2017, 11(4): 317-370.
- [18] Koh C, Zhao X, Samala N, et al. AASLD clinical practice guidelines: a critical review of scientific evidence and evolving recommendations[J]. Hepatology, 2013, 58(6): 2142-2152.
- [19] Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Events during long-term therapy with entecavir or other HBV nucleos(t)ide analogues in patients with chronic HBV infection[C]. Hepatology, 2017, 66(S1): 12A-13A.
- [20] 刘斐, 武静, 黄潇潇, 等. 恩替卡韦初治患者早期乙型肝炎病毒准种多样性变化与疗效关系的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2014, 28(1): 35-37.
- [21] 葛瑛, 李德明, 范毓明, 等. 替诺福韦酯对抗病毒治疗病毒学应答不佳的慢性乙型肝炎患者疗效[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(9): 697-700.

收稿日期: 2018-09-06

林丽, 刘俊英, 邓慧, 等. 恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎患者部分病毒学应答的影响因素[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 81-84.