

核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎停药后的效果持久性研究

项波*(杭州市西溪医院,杭州 310014)

中图分类号 R512.6*2;Q524 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3280-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.39

摘要 目的:研究核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎(CHB)停药后的效果持久性。方法:选取150例CHB患者,均行核苷(酸)类似物治疗至少1年。根据《慢性乙型肝炎防治指南》停药标准,排除7例虽达标停药但随访时间不足1年者,将剩下患者分为达标组($n=56$)和未达标组($n=87$),行1年随访。对两组患者乙型肝炎病毒(HBV)血清标志物(HBVM)、HBV-DNA进行定量检测,并对两组患者停药后复发、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)消失、HBV血清变化情况进行观察。结果:达标组和未达标组乙型肝炎病毒E抗原(HBeAg)(+)者复发率均比HBeAg(-)者复发率低,差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);达标组HBeAg(+)者复发率比未达标组HBeAg(+)者复发率低,差异有统计学意义($P<0.05$);达标组HBeAg(-)者与未达标组HBeAg(-)者复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);达标组总复发率低于未达标组,差异有统计学意义($P<0.05$)。达标组、未达标组4种核苷(酸)类似物单药治疗后停药复发率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。持久应答患者中,达标组3例HBsAg消失,其中2例HBsAg血清转换,1例无HBsAg血清转换。复发患者中,达标组2例再次出现HBeAg(+),1例HBeAg(-)者发展为肝癌;未达标组5例再次出现HBeAg(+),其中1例死亡,1例HBeAg(-)者发展为肝癌。结论:以《慢性乙型肝炎防治指南》为停药标准,核苷(酸)类似物停药后仍然具有较高复发率,并且HBeAg(-)患者复发率高于HBeAg(+)患者,未达标患者复发率高于达标患者。核苷(酸)类似物的药物品种不会对停药后复发率带来影响。

关键词 核苷(酸)类似物;停药;慢性乙型肝炎;药效;持久性

Persistence of the Effects of Nucleoside (Acid) Analogues in the Treatment of Chronic Hepatitis B after Drug Withdrawal

XIANG Bo(Hangzhou Xixi Hospital, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the persistence of the effects of nucleoside (acid) analogues in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) after drug withdrawal. METHODS: 150 cases of CHB were selected and received nucleoside (acid) analogues for one year at least. They were divided into the standard group ($n=56$) and non standard group ($n=87$) according to the drug withdrawal standard stated in *Guidelines for Prevention and Treatment of CHB*, and followed up for one year except 7 cases of drug withdrawal who were followed up less than one year. HBV serum markers HBVM and HBV-DNA were detected quantitatively in 2 groups. CHB recurrence, HBsAg disappearance and the change of HBV in serum were observed in 2 groups after drug withdrawal. RESULTS: The recurrence rate of CHB patients with HBeAg (+) in standard group and non standard group were lower than those with HBeAg (-), with statistical significance ($P<0.01$ or $P<0.05$); that of CHB patients with HBeAg (+) in standard group was lower than those with HBeAg (+) in non standard group, with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance in recurrence rate of CHB patients with HBeAg (-) between standard group and non standard group ($P>0.05$); the total recurrence rate of standard group was lower than that of non standard group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in recurrence rate between 2 groups after drug withdrawal following 4 kinds of nucleoside (acid) analogue monotherapy ($P>0.05$). Among sustained responders, HBsAg of 3 patients disappeared in standard group, including 2 cases of HBsAg seroconversion, 1 case of no HBsAg seroconversion. Among patients with recurrent CHB, 2 patients suffered from HBeAg (+) again in standard group, and 1 patient with HBeAg (-) developed liver cancer; 5 patients suffered from HBeAg (+) again in non standard group, including 1 patient died and 1 patient with HBeAg (-) developed liver cancer. CONCLUSIONS: Taking *Guidelines for Prevention and Treatment of CHB* as drug withdrawal standard, there still is a high recurrence rate after stopping nucleoside (acid) analogues; the recurrence rate of patients with HBeAg (-) is higher than those with HBeAg (+), and that of patients in non standard group is higher than in standard group. The types of nucleoside (acid) analogues do not influence recurrence rate after drug withdrawal.

KEYWORDS Nucleoside (acid) analogues; Drug withdrawal; Chronic hepatitis B; Effect; Persistence

慢性乙型肝炎(Chronic viral hepatitis B, CHB)是一种治愈难度较大的进展性疾病,在近十年的时间里,国内外关于抗乙

型肝炎病毒(HBV)治疗的药物研究和临床实践持续不断。1991年,以调节免疫、抗病毒为主要功效的干扰素成功获得国际批准,应用于CHB的治疗;至1998年新一代口服核苷(酸)类抗HBV药物的成功应用,使得CHB的治疗进入了一个新纪

* 主治医师。研究方向:传染病。电话:0571-86481532。E-mail: xb791126@tom.com

元^[1]。随着核苷(酸)类抗HBV药物的广泛应用,其不良反应少、服用方便等特点在受到肯定的同时,无确定疗程、服用周期长等问题成为了研究重点。目前,关于核苷(酸)类似物治疗CHB的停药标准尚无充足的循证医学证据^[2]。鉴于此,本研究选取核苷(酸)类似物治疗的CHB患者,对其停止服用药物后的临床效果持久性进行探讨,旨在进一步了解核苷(酸)类似物抗病毒特性,为该类药物的临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院2011年1月—2014年12月接诊的150例CHB患者,所有患者均行门诊/住院核苷(酸)类似物治疗,总疗程至少达到1年。结果有56例患者达到《慢性乙型肝炎防治指南》(2010年版)^[2]停药标准(简称达标停药),停药后行1年随访,其中39例为乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)(+),17例为HBeAg(-);男性35例,女性21例,平均年龄(31.92±10.52)岁。87例未达到《慢性乙型肝炎防治指南》(2010年版)^[2]停药标准(简称未达标停药),停药后随访1年,其中68例为HBeAg(+),19例为HBeAg(-);男性66例,女性21例,平均年龄(32.11±10.86)岁。余7例达到停药标准,但停药随访时间低于1年,仍然继续跟踪随访,其中5例为HBeAg(+),2例为HBeAg(-);男性5例,女性2例,平均年龄(33.01±12.26)岁。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法

对患者性别、年龄、基线丙氨酸氨基转移酶(AST)水平、基线天冬氨酸氨基转移酶(ALT)水平、HBV-DNA转阴时间、基线HBV-DNA定量值、巩固时间、HBeAg血清学转换时间、用药时间进行随访记录,包括核苷(酸)类似物治疗起始时间、治疗期间、停药时与停药后病情变化。

1.3 观察指标及随访

1.3.1 HBV血清标志物(HBVM)定量检测 采用意大利索林全自动化学发光免疫分析系统DiaSorin LIAISON HBeAg assay和LIAISON乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg) assay检测血清HBeAg和HBsAg;乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBe)。HBsAg、HBeAg试剂的线性范围分别为240~1.10、254~1.08 index。

1.3.2 HBV-DNA定量检测 采用中山大学达安基因股份有限公司HBV核酸扩增(PCR)荧光定量检测试剂盒对血清HBV-DNA进行定量检测,下限为103 copies/ml,分析仪器为ABI 7300荧光定量PCR仪。

1.3.3 停药跟踪随访 对核苷(酸)类似物单药治疗停药后1年的肝脏生化指标、HBVM和HBV-DNA定量结果进行随访,若HBV-DNA≥103 copies/ml,则为复发,即研究终点;未复发者停药1年后随访1年为研究终点。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示有差异统计学意义。

2 结果

2.1 核苷(酸)类似物单药治疗停药后随访情况

核苷(酸)类似物停药后随访1年情况分别见表1~表3。

表1 核苷(酸)类似物停药后随访1年情况(例)

Tab 1 1 year follow-up after stopping nucleoside (acid) analogue (case)

组别	n	HBeAg(+)		HBeAg(-)			
		例数	复发	持久应答	例数	复发	持久应答
达标组	56	39	15	24	17	11	6
未达标组	87	68	58	10	19	10	9

表2 核苷(酸)类似物停药后1年复发时间及复发率

Tab 2 Recurrence time and recurrence rate within 1 year after stopping nucleoside (acid) analogue

组别	HBeAg(+)/(-)	例数	对应各复发时间(月)的例数				复发率, %	总复发率, %
			1	2~3	4~6	7~12		
达标组	HBeAg(+)(n=39)	15	0	9	2	4	38.46	46.43
(n=56)	HBeAg(-)(n=17)	11	3	5	2	1	64.71**	
未达标组	HBeAg(+)(n=68)	58	1	15	9	33	85.29 ^a	78.16 ^a
(n=87)	HBeAg(-)(n=19)	17	2	7	5	3	89.47*	

注:与HBeAg(+)比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与达标组比较,^a $P < 0.05$

Note: vs. HBeAg(+), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. standard group, ^a $P < 0.05$

表3 核苷(酸)类似物各单药治疗后停药随访1年的复发情况 [n/N(%)]

Tab 3 1 year follow-up of CHB recurrence after drug withdrawal following nucleoside (acid) analogue monotherapy [n/N(%)]

组别	HBeAg(+)/(-)	药物品种			
		拉米夫定	阿德福韦酯	替比夫定	恩替卡韦
达标组	HBeAg(+)(n=34)	7/16(43.75)	4/8(50.00)	5/12(41.67)	2/3(66.67)
(n=56)	HBeAg(-)(n=17)	4/7(57.14)	5/8(62.50)	0(0)	1/2(50.00)
未达标组	HBeAg(+)(n=68)	30/36(83.33)	12/13(92.31)	10/13(76.92)	6/6(100)
(n=87)	HBeAg(-)(n=19)	8/10(80.00)	5/7(71.43)	1/2(50.00)	0(0)

表2结果显示,达标组HBeAg(+)者复发率与HBeAg(-)者复发率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);未达标组HBeAg(+)者复发率与HBeAg(-)者复发率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);达标组HBeAg(+)者复发率与未达标组HBeAg(+)者复发率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);达标组HBeAg(-)者复发率与未达标组HBeAg(-)者复发率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);达标组总复发率较未达标组总复发率更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。即表明达标停药的CHB患者复发率较高,但未达标停药的CHB患者复发率更高。无论是否达标停药,HBeAg(-)患者的复发率均明显高于HBeAg(+)患者。

表3结果显示,达标组HBeAg(+)者4种核苷(酸)类似物单药治疗后停药复发率比较, $\chi^2 = 1.386, P = 0.752$;达标组HBeAg(-)者3种核苷(酸)类似物单药治疗后停药复发率比较, $\chi^2 = 0.561, P = 0.841$;未达标组HBeAg(+)者3种核苷(酸)

类似物单药治疗后停药复发率比较, $\chi^2=0.362, P=0.948$; 未达标组 HBeAg(-) 者 4 种核苷(酸)类似物单药治疗后停药复发率比较, $\chi^2=0.122, P=1.000$ 。即表明 4 种核苷(酸)类似物单药治疗后的停药复发率比较, 差异均无统计学意义, 故可认为核苷(酸)类似物类型并不会给停药后复发率带来影响。当然, 不排除本研究样本量较小, 对结果造成影响这一可能性。

2.2 核苷(酸)类似物治疗与停药随访中 HBsAg 转变情况及停药复发者 HBV 血清学变化情况

在核苷(酸)类似物治疗和随访期间, 持久应答组患者中, 达标组有 3 例 HBsAg 消失, 其中 2 例为 HBeAg(+), 1 例为 HBeAg(-); 3 例中有 2 例出现 HBsAg 血清转换, 其中 1 例出现在停药后; 有 2 例采用替比夫定治疗, 1 例采用拉米夫定治疗。3 例 HBsAg 消失患者停药后未见复发。复发组中, 达标组有 2 例再次出现 HBeAg(+), 1 例 HBeAg(-) 者在停药之后最终发展为肝癌; 未达标组有 5 例再次出现 HBeAg(+), 其中 1 例停药后因严重肝衰竭死亡, 1 例 HBeAg(-) 者在停药之后最终发展为肝癌。

3 讨论

关于核苷(酸)类抗 HBV 药物停药后治疗效果持久性的研究, 多见于拉米夫定^[9]。根据最初的拉米夫定治疗 HBeAg(+) CHB 患者 HBeAg 血清转换后停药的研究来看, 患者在停止用药后, 复发率非常高^[9]。Song BC 等^[4]通过回顾性分析, 对拉米夫定停药后 2~24 个月的疗效持久性进行研究。结果显示, 12 个月累计复发率为 38.5%, 24 个月累计复发率为 49.2%。庄辉等^[5]采用拉米夫定对 HBeAg 血清转换后的 CHB 患者行 2 个月以上巩固治疗, 并进行为期 12 个月的随访, 结果显示, 12 个月累计复发率为 48%。上述研究结果表明, 拉米夫定停药后高复发率与血清转换后巩固治疗时间不足、治疗周期短等因素有关。此后, 在核苷(酸)类抗 HBV 药物停药后疗效持久性的研究中, 逐渐延长了治疗时间与巩固治疗时间, 这使其复发率得到了较好控制、疗效持久性显著提升。陈宇等^[6]通过前瞻性研究, 对 HBeAg 血清转换后的 CHB 患者行 25~59 个月的拉米夫定巩固治疗, 并在停药后行 12~31 个月的随访。结果显示, 6 个月复发率为 15%, 12 个月复发率为 21%, 24 个月复发率为 31%。这充分表明, 严格的停药标准在提升拉米夫定停药后持久性疗效上有着重要意义。

本研究参考《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 年版)^[2]停药标准进行试验, 发现 CHB 患者在核苷(酸)类似物停药后仍然具有较高复发率, 达标组总复发率为 46.43%, 未达标组总复发率为 78.16%。此结果与阎丽等^[7]、韩国 Lee HW 等^[8]报道中采用拉米夫定治疗 HBeAg(+) CHB 患者 HBeAg 血清转换停药后 1、2 年累计复发率分别为 13.6%、18.9% 的结果差异较大, 原因可能是本研究样本量较小所致。本研究还发现, 不管是否达标停药, HBeAg(-) 患者的复发率均显著高于 HBeAg(+) 患

者。此外, 本研究对 CHB 患者使用的 4 种治疗药物的复发情况进行了观察, 结果显示, 拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦 4 种核苷(酸)类似物均不会对停药后复发率造成影响^[9-10]。

综上所述, 以《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 年版)^[2]为停药标准, CHB 患者在达标停药后仍然具有非常高的复发率。但本研究还存在一定的局限性: (1) 未获得患者的组织学数据; (2) 未考虑停药后复发与 HBV 的基因型是否有关。为此, 在下一步研究中, 笔者将扩大研究样本量、延长研究时间和增加对影响因素的分析。

参考文献

- [1] 刘志红, 江建宁, 李华东, 等. 核苷(酸)类似物对乙肝患者肝细胞内 HBV cccDNA 和 tDNA 及血清 HBsAg 的影响研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(8): 865.
- [2] 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: 2010 年版[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13.
- [3] 王海艳. 核苷类似物联合治疗 HBeAg 阴性慢性乙肝患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 33(17): 4 772.
- [4] Song BC, Suh DJ, Lee HC, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea[J]. *Hepatology*, 2000, 32(4 Pt 1): 803.
- [5] 庄辉, 翁心华. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(6): 408.
- [6] 陈宇, 邱隆敏, 姚新生, 等. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 19(35): 3 521.
- [7] 阎丽, 王战会, 杨洁, 等. 恩替卡韦联合阿德福韦酯对既往核苷类似物治疗失败的慢性乙肝患者疗效分析[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(6): 1 009.
- [8] Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg Seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic Hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2010, 51(2): 415.
- [9] Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, et al. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy[J]. *Hepatology*, 2003, 38(5): 1 267.
- [10] 杨静, 朱莹. 核苷(酸)类似物抗乙型肝炎病毒耐药的分子机制与临床对策[J]. 海南医学, 2010, 21(21): 116.

(收稿日期: 2015-01-03 修回日期: 2015-05-26)

(编辑: 胡晓霖)