

· 临床论著 ·

慢性乙型肝炎阿德福韦酯疗效欠佳的影响因素分析及优化治疗疗效的探讨

李向永 林国莉 吴元凯 杨柳青 张秀娟 卢翠蓉 谢冬英 高志良 崇雨田

【摘要】 目的 分析阿德福韦酯(ADV)疗效欠佳的影响因素,并初步探讨对具有ADV疗效欠佳高危因素的患者进行优化治疗的疗效。**方法** ADV治疗48周时HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml定义为ADV疗效欠佳。对147例门诊服用ADV患者的临床资料进行随访统计。对可能影响ADV疗效的因素进行非条件Logistic单因素和多因素模型分析,对具有ADV疗效欠佳高危因素的患者根据是否进行优化治疗进行分层分析,以HBV DNA低于检测下限的比率为观测指标,使用乘积限法(Kaplan-Meier)进行分析,然后采用时序检验Log-rank法进行比较。**结果** Logistic回归分析结果发现,YMDD变异与否($OR:7.888, 95\% CI:2.302 \sim 27.031, P=0.001$)、基线HBeAg状态($OR:6.001, 95\% CI:2.080 \sim 17.306, P=0.001$)、基线HBV DNA水平($OR:1.635, 95\% CI:1.007 \sim 2.655, P=0.047$)、对ADV是否发生原发无应答($OR:15.214, 95\% CI:1.800 \sim 128.609, P=0.012$)、初始病毒学应答($OR:0.172, 95\% CI:0.057 \sim 0.517, P=0.002$)为ADV疗效欠佳的5个独立影响因素,且YMDD变异阳性、基线HBeAg阳性、基线HBV DNA水平越高、对ADV发生原发无应答及未发生初始病毒学应答的患者越易发生ADV疗效欠佳。本研究中优化治疗组的HBV DNA低于检测下限的比率显著高于未优化治疗组。**结论** YMDD变异阳性、基线HBeAg阳性、基线HBV DNA水平高、对ADV发生原发无应答及未发生初始病毒学应答是发生ADV疗效欠佳的高危因素,具有上述5个发生ADV疗效欠佳高危因素的患者可能从优化治疗中获益。

【关键词】 阿德福韦酯;肝炎,乙型;治疗结果;危险因素

Related factors of chronic hepatitis B patients with suboptimal virological response to adefovir dipivoxil monotherapy and discussion for optimal therapy LI Xiang-yong, LIN Guo-li, WU Yuan-kai, YANG Liu-qing, ZHANG Xiu-juan, LU Cui-rong, XIE Dong-ying, GAO Zhi-liang, CHONG Yu-tian. Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of SUN Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: CHONG Yu-tian, Email: ytchong2005@126.com

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.02.005

基金项目:国家“十一五”科技重大专项(2009ZX10001-018);广州市医药卫生重大专项(2007-ZDa-02)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染科

通讯作者:崇雨田,Email:ytchong2005@126.com

【Abstract】 Objective To identify the high risk factors of chronic hepatitis B patients with suboptimal virological response to adefovir dipivoxil (ADV) monotherapy, and analyze the efficacy of optimal therapy. **Methods** Suboptimal virological response to ADV monotherapy was defined that the serum HBV DNA level was more than 1 log₁₀ decline of viremia compared to baseline but still detectable (HBV DNA $\geq 10^3$ copies/ml) at the 48th week. All 147 patients who received ADV monotherapy for various periods were analyzed, retrospectively. The univariate and multivariate Logistic regression model were applied for high risk factors analysis. For patients with these high risk factors, the rate of virological response (HBV DNA < 10³ copies/ml) was compared between patients with or without optimal therapy by the Log-rank test. **Results** The univariate and multivariate Logistic regression model identified suboptimal virological response to ADV monotherapy correlated positively with LMV-resistance, state of HBeAg, baseline HBV DNA levels, primary virological non-response, initial virological response to ADV monotherapy. During subgroup analysis, the Log-rank test revealed that the virological response rate in patients with high risk factors (LMV-resistance, baseline HBeAg-positive, high baseline HBV DNA level, primary virological response and initial virological non-response to ADV monotherapy) treated with optimal therapy were higher than that of patients without optimal therapy. **Conclusions** LMV-resistance, baseline HBeAg positive, high baseline HBV DNA level, primary virological response and initial virological non-response to ADV monotherapy were risk factors of suboptimal virological response to ADV monotherapy. Furthermore, patients with these 5 high risk factors may benefit from optimal therapy.

【Key words】 Adefovir dipivoxil; Hepatitis B; Treatment outcome; Risk factors

临床应用阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)治疗慢性乙型肝炎过程中发现仍有相当比例的患者疗效欠佳(48周时 HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml),有报道显示 ADV 疗效欠佳率约为 50%^[1,2]。哪些因素影响 ADV 疗效欠佳及优化治疗疗效如何,目前尚无定论。本研究从治疗前基线情况、机体对 ADV 应答情况等因素入手,回顾性分析了 ADV 疗效欠佳的高危因素,并初步分析了对具有 ADV 疗效欠佳高危因素的患者进行优化治疗的疗效,以期指导选择客观、个体化的治疗方案,达到最佳疗效。

资料与方法

一、研究对象

选择 2006 年 11 月至 2008 年 11 月本院门诊以 ADV 治疗的慢性乙型肝炎患者 147 例。所有入选病例均满足以下条件:血清 HBsAg 阳性持续 6 个月以上;血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,其范围在正常值上限的 2~10 倍;血清总胆红

素 $< 85.5 \mu\text{mol/L}$; HBeAg 阳性患者 HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml, HBeAg 阴性患者 HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml; 排除重叠其他肝炎病毒及 HIV 感染、脂肪肝、酒精性肝炎、自身免疫性肝病; 肝硬化、肝功能衰竭、肝癌患者。慢性乙型肝炎的诊断符合 2005 年中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]。

二、研究方法

所有入选患者在签署核苷(酸)类似物抗病毒治疗知情同意书的情况下, 予以 ADV 10 mg/d 抗 HBV 治疗, 以 ADV 治疗前各项指标作为基线水平。

三、检测项目与方法

观察项目: 性别、年龄、乙型肝炎家族史、体重指数 (body mass index, BMI)、YMDD 变异、服用 ADV 前的基线 ALT、HBV DNA 水平、HBeAg 状态、对 ADV 是否原发无应答 (12 周时 HBV DNA 水平较基线降低 $< 1 \log_{10}$ 拷贝/ml)、是否发生早期病毒学应答 (12 周时 HBV DNA 水平 $< 10^4$ 拷贝/ml)、是否发生初始病毒学应答 (24 周时 HBV DNA 水平 $< 10^4$ 拷贝/ml)。随访过程中每 12 周监测 1 次肝肾功能、磷酸肌酸激酶 (CK)、HBsAg、HBeAg、HBeAb、HBV DNA 载量。

四、统计学处理

采用 SPSS 11.0 软件进行非条件 Logistic 单因素和多因素回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。对具有 ADV 疗效欠佳高危因素的患者根据是否优化治疗进行分层分析, 以 HBV DNA 低于检测下限的比率作为观测指标, 使用乘积限法 (Kaplan-Meier) 进行分析, HBV DNA 低于检测下限的比率的比较采用时序检验 Log-rank 法。

结 果

一、ADV 疗效欠佳影响因素 Logistic 回归分析

在对 12 个 ADV 疗效欠佳的可能影响因素进行单因素及多因素 Logistic 回归分析中 (表 1), 单因素分析有统计意义的因素 (年龄、YMDD 变异与否、服用 ADV 时的基线 HBV DNA 水平、基线 HBeAg 状态、对 ADV 是否发生原发无应答、早期病毒学应答、初始病毒学应答) 进入多因素逻辑回归模型。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量进行多因素 Logistic 回归分析结果显示, 仅 YMDD 变异与否 ($P = 0.001$)、基线 HBeAg 状态 ($P = 0.001$)、服用 ADV 前的基线 HBV DNA 水平 ($P = 0.047$)、对 ADV 原发无应答 ($P = 0.012$) 和初始病毒学应答 ($P = 0.002$) 这 5 个因素是影响 ADV 疗效欠佳的独立影响因素; 以上 5 个因素的优势比依次为 6.001、7.888、1.635、15.214 和 0.172, 提示基线 HBeAg 阳性、存在 YMDD 变异、基线 HBV DNA 水平越高、对 ADV 发生原发无应答及未发生初始病毒学应答的患者越易发生 ADV 疗效欠佳, 见表 1。

表1 非条件 Logistic 回归分析筛选 ADV 疗效欠佳的影响因素统计结果

影响因素	单因素 Logistic 回归分析			多因素 Logistic 回归分析		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
性别	0.935	0.912 ~ 1.011	0.665			
年龄(岁)	0.952	0.916 ~ 0.989	0.011			
BMI	0.975	0.896 ~ 1.061	0.554			
乙型肝炎家族史	0.916	0.892 ~ 0.997	0.737			
HBeAg 状态	7.876	3.593 ~ 17.265	< 0.001	6.001	2.080 ~ 17.306	0.001
YMDD 变异	11.099	4.020 ~ 30.647	< 0.001	7.888	2.302 ~ 27.031	0.001
ALT(U/L)	0.995	0.990 ~ 1.001	0.078			
HBV DNA(\log_{10} 拷贝/ml)	1.415	1.085 ~ 1.939	0.012	1.635	1.007 ~ 2.655	0.047
原发无应答	39.021	5.150 ~ 295.660	< 0.001	15.214	1.800 ~ 128.609	0.012
早期病毒学应答	11.85	0.153 ~ 0.598	0.001			
初始病毒学应答	0.098	0.043 ~ 0.222	< 0.001	0.172	0.057 ~ 0.517	0.002

二、具有 ADV 疗效欠佳高危因素的患者进行优化治疗的分层分析

将具有以上 5 种 ADV 疗效欠佳高危因素(YMDD 变异阳性、基线 HBeAg 阳性、基线 HBV DNA 水平高、对 ADV 原发无应答、未发生初始病毒学应答)的患者按照是否优化治疗进行分层分析发现(以 HBV DNA 低于检测下限为终点事件):在平均 120 周(72 ~ 240 周)的随访时间内,优化治疗组的 HBV DNA 低于检测下限的比率均显著高于未优化治疗组, YMDD 变异阳性、基线 HBeAg 阳性、基线 HBV DNA 水平高、对 ADV 原发无应答、未发生初始病毒学应答 5 种高危因素的 Log-rank 检验依次为 $\chi^2 = 5.089$ 、 $P = 0.024$, $\chi^2 = 8.889$ 、 $P = 0.003$, $\chi^2 = 9.699$ 、 $P = 0.002$, $\chi^2 = 4.589$ 、 $P = 0.032$, $\chi^2 = 5.306$ 、 $P = 0.021$, 见图 1 ~ 5。

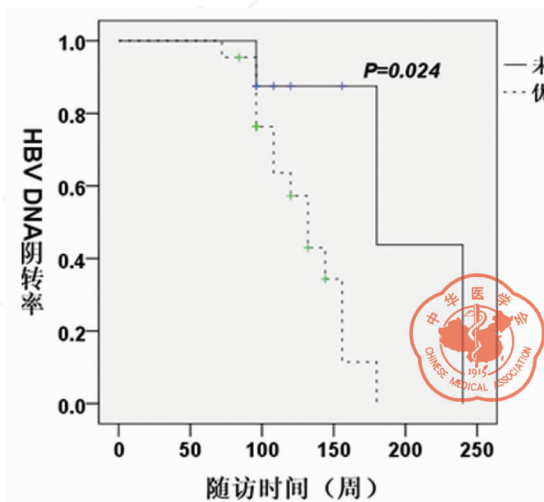


图1 YMDD 变异阳性

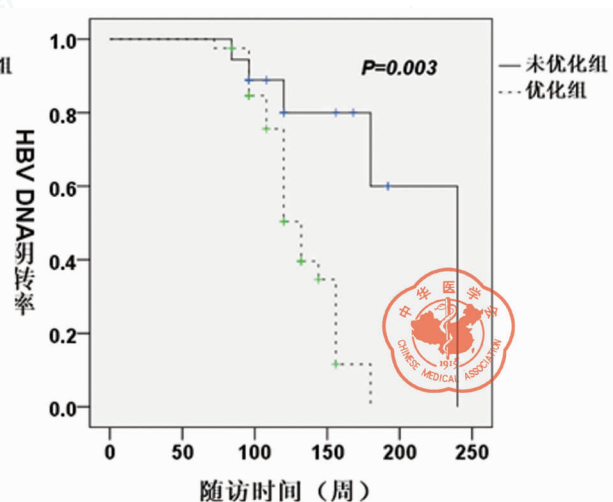


图2 基线 HBeAg 阳性

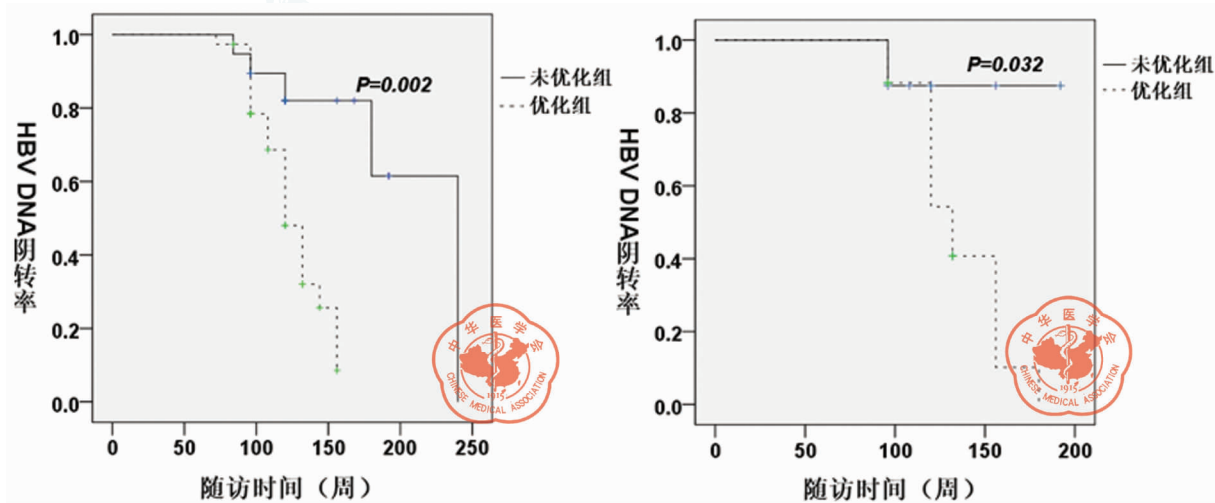


图3 基线 HBV DNA 高水平

图4 对 ADV 原发无应答

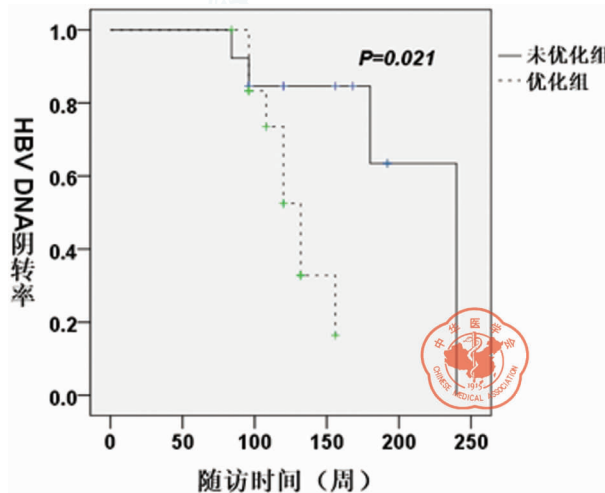


图5 对 ADV 未发生初始病毒学应答

讨 论

ADV 疗效欠佳的原因除与 ADV 潜在的肾毒性,在获准上市时选择了 10 mg 为非最优剂量及低耐药基因屏障等药物因素有关外,还可能与 HBV DNA 基线水平及早期病毒学应答等因素有关。为进一步明确 ADV 疗效欠佳的影响因素,本研究对 72 例 ADV 初始治疗及 75 例既往有 LAM 治疗史者予以 ADV 序贯治疗的 CHB 患者进行非条件 Logistic 回归分析,初步分析了对具有 ADV 疗效欠佳高危因素的患者进行优化治疗的疗效,探讨优化治疗的必要性。

本研究 Logistic 回归分析发现,是否发生 ADV 疗效欠佳与 YMDD 变异与否、基线 HBeAg 状态、基线 HBV DNA 水平、对 ADV 是否发生原发无应答、初始病毒学应答显著相关,与性别、年龄、BMI、乙型肝炎家族史、基线 ALT 水平、对 ADV 是否发生早期病毒学应答均不相关。邱源旺等^[4]报道称,ADV 疗效欠佳与基线 HBV DNA 水平高、12 周时血清仍可检测到 YMDD 变异有关,与基线 ALT 水平无

关。Dusheiko 等^[5-8]研究也证实基线 HBV DNA 水平较低的患者对 ADV 标准治疗方案(10 mg/d)应答较好。Buti 等^[8-10]发现 HBeAg 阳性是 ADV 疗效的影响因素,本研究结果也证实了上述结论。乔燕伟等^[11]研究称年龄对 ADV 抗病毒疗效存在影响。Buti 等^[8]对 LAM 耐药的慢性乙型肝炎患者予以 ADV 序贯治疗发现,性别是 ADV 疗效的影响因素之一。国内尚有报道称 BMI 可能影响 ADV 疗效^[10],认为 BMI 较低的 CHB 患者更易对 ADV 标准治疗方案(10 mg/d)产生病毒学应答,应根据不同 BMI 适当调整 ADV 剂量实行个体化治疗。Reijnders 等^[7]研究显示基线 ALT 高的慢性乙型肝炎患者对 ADV 疗效更佳。而在本实验中发现 ADV 疗效欠佳与性别、年龄、BMI、基线 ALT 水平均不相关,与上述报道结果不一致。

本研究还发现,除服用 ADV 前患者的各项基线因素对 ADV 治疗 48 周疗效有影响外,ADV 的早期病毒学应答情况也与 ADV 治疗 48 周疗效有关。邱源旺等^[4]研究发现 ADV 治疗 24 周时 HBV DNA 低于检测下限(即发生初始病毒学应答)的患者,48 周时疗效明显优于未发生初始病毒学应答的患者,均证实了早期应答与 48 周疗效显著相关。本研究发现 ADV 治疗 12 周原发无应答、24 周发生初始病毒学应答也是 ADV 疗效欠佳的影响因素,且与 ADV 疗效欠佳显著相关,也提示 ADV 早期应答情况对远期疗效有预测作用。

本研究发现基线 HBeAg 阳性、基线 HBV DNA 水平越高、存在 YMDD 变异、对 ADV 原发无应答及未发生初始病毒学应答是发生 ADV 疗效欠佳的高危因素。但鉴于 ADV 使用非最优剂量,起效缓慢,要正确评价其疗效欠佳的相关影响因素,还需要延长研究时间,扩大样本以及进行多中心研究,所得结论也需要在临床过程中进一步检验。

有报道已证实:在 ADV 治疗期间,HBV DNA 维持高复制水平是出现耐药的危险因素^[12,13]。ADV 疗效欠佳患者病毒复制水平仍较高,继续予以 ADV 治疗疗效有限,而且耐药率逐年升高,甚至导致临床治疗失败。目前,对 ADV 等低耐药基因屏障的核苷(酸)类似物治疗过程中出现疗效欠佳的患者进行优化治疗愈加受到关注。在此基础上,本研究对存在 YMDD 变异、基线 HBeAg 阳性、基线 HBV DNA 高水平、对 ADV 发生原发无应答及未发生初始病毒学应答 5 种发生 ADV 疗效欠佳高危因素的患者根据是否进行优化治疗比较分析发现:在 120 周的平均随访时间内,优化治疗组的 HBV DNA 低于检测下限的比率显著高于未优化治疗组,表明对于具有上述 5 种 ADV 疗效欠佳高危因素的患者,优化治疗能提高患者的远期 HBV DNA 低于检测下限的比率,减少耐药发生率,因而对于具有 ADV 疗效欠佳高危因素的患者应予以优化治疗。目前关于 ADV 疗效欠佳后进行优化治疗的疗效鲜有报道,其远期疗效还有待进一步证实与评估。

本研究发现基线 HBeAg 阳性、基线 HBV DNA 水平越高、存在 YMDD 变异、对 ADV 原发无应答及未发生初始病毒学应答是发生 ADV 疗效欠佳的高危因素,具有这 5 种高危因素的患者优化治疗后 HBV DNA 低于检测下限的比率显著高

于未优化治疗的患者。提示对于基线 HBeAg 阳性、基线 HBV DNA 水平高的患者初始选药时,为避免发生疗效欠佳影响远期疗效,应该选择更强效抗病毒及耐药率更低的药物,同时应加强服药过程中的早期检测,对于早期疗效不理想的患者应及早调整治疗方案,避免影响其远期疗效。

参 考 文 献

- 1 Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2006, 44(2):283-290.
- 2 Durantel S, Werle B, Durantel D, et al. Different profiles of response to adefovir dipivoxil and factors that may influence response in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2004, 40(Suppl 4):654A.
- 3 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. *中华肝病杂志*, 2005, 13(12):881-891.
- 4 邱源旺, 蒋祥虎, 黄利华, 等. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗 YMDD 变异的慢性乙型肝炎疗效相关因素分析. *实用肝病杂志*, 2009, 12(5):347-349.
- 5 Dusheiko G. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: a review of the major clinical studies. *J Hepatol*, 2003, 39(Suppl 1):S116-S123.
- 6 Tillmann HL. Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(1):125-140.
- 7 Reijnders JG, Leemans WF, Hansen BE, et al. On-treatment monitoring of adefovir therapy in chronic hepatitis B: virologic response can be assessed at 24 weeks. *J Viral Hepat*, 2009, 16(2):113-120.
- 8 Buti M, Elefsiniotis I, Jardi R, et al. Viral genotype and baseline load predict the response to adefovir treatment in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*, 2007, 47(3):366-372.
- 9 Zeng AZ, Deng H, Yang C, et al. Hepatitis B virus genotype-associated variability in antiviral response to adefovir dipivoxil therapy in Chinese Han population. *Tohoku J Exp Med*, 2008, 216(3):205-211.
- 10 汤影子, 陈耀凯, 刘霖, 等. 阿德福韦酯治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效相关因素分析. *第三军医大学学报*, 2007, 29(18):1805-1807.
- 11 乔燕伟, 游晶, 庄林, 等. 慢性 HBV 携带者外周血 T 细胞亚群的不同年龄变化. *世界华人消化志*, 2005, 13(1):35-38.
- 12 Santos SA, Uriel AJ, Park JS, et al. Effect of switching to tenofovir with emtricitabine in patients with chronic hepatitis B failing to respond to an adefovir-containing regimen. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(12):1247-1253.
- 13 Mareellin P, Mommela-Marin H, Saeks SL, et al. A Phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2004, 40(1):140-148.

(收稿日期:2010-12-07)

(本文编辑:孙荣华)

李向永, 林国莉, 吴元凯, 等. 阿德福韦酯疗效欠佳的影响因素分析及优化治疗疗效的探讨[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2011, 5(2):155-161.