

阿德福韦酯短程联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效分析*

杨智刚 李勇富 张 流 王 军 熊华刚

(贵州省贵阳市第五人民医院肝病科 贵州 贵阳 550004)

摘要 目的:观察阿德福韦酯短程联合拉米夫定治疗 HBeAg(+)慢性乙型肝炎的疗效、病毒变异率、耐药发生率、HBV-DNA 转阴率 ($\leq 5 \times 10^2$ copies/ml)、HBeAg 血清转换率等指标的观察,探讨更合理、有效、价廉的治疗慢性乙型肝炎的方案。方法:选择 2008-2010 年我院门诊及住院的 HBeAg(+)的慢性乙型肝炎病人,根据用药不同分为三组,进行为期 24 月的治疗观察,予观察其肝肾功能、HBV-DNA、病毒变异、耐药发生率等指标的变化情况,并进行比较。结果:治疗 24 个月时,三组患者显效率分别为 90% (27/30)、46.88%(15/32)、44.82%(13/29),三组显效率比较, $\chi^2=53.982$, $P<0.05$,显效率差异有统计学意义。总体有效率(显效+有效) A 组 96.67%、B 组 68.75%、C 组 72.41%。三组患者第 3、6、12、24 个月治疗效果均有差异($\chi^2=18.746$, $P<0.05$, $\chi^2=61.723$, $P<0.05$; $\chi^2=26.821$, $P<0.05$, $\chi^2=18.291$, $P<0.05$)。三组患者第 24 个月 ALT、AST、TSB、ALB 和 PT 等肝肾功能指标比较,均有差异($t=2.107$, $P<0.05$, $t=3.113$, $P<0.01$, $t=2.764$, $P<0.01$, $t=2.155$, $P<0.01$)。治疗结束时,三组 HBeAg 血清转换例数比较, $\chi^2=8.220$, $P<0.05$,三组 HBeAg 血清转换情况差异有统计学意义。采用 t 检验比较三组第 3、6、12、24 个月 HBV-DNA 中位值,均有差异($t=1.997$, $P<0.05$; $t=2.982$, $P<0.01$, $t=2.651$, $P<0.01$, $t=3.113$, $P<0.01$)。阿德福韦酯短程联合拉米夫定组共发生 3 例不良反应,单用拉米夫定组发生 4 例不良反应,单药使用阿德福韦酯发生不良反应为 3 例。结论:阿德福韦酯短程联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效和安全性均较高,用药方案具有合理性、有效性,性价比,适合临床应用。

关键词 阿德福韦酯;拉米夫定;短程联合;慢性乙型肝炎

中图分类号 R512.62 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)06-1146-04

Clinical Effectiveness of Adefovir Dipivoxil combined with Lamivudine for Short Application to Patients with Chronic Hepatitis B*

YANG Zhi-gang, LI Yong-fu, ZHANG Liu, WANG Jun, XIONG Hua-gang

(The Guiyang People Hospital in Guizhou Province, Gui yang Guizhou 550004, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effectiveness, mutation and resistance rate, the rate of serum HBV-DNA turned to negative and HBeAg serum conversion rate of Adefovir Dipivoxil combined with Lamivudine for short application to HBeAg-positive chronic hepatitis B patients, to find the effective and safe chemotherapy treatment. **Methods:** Retrospective analysis of 91 patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B patients from Jan. 2008 to Dec. 2010 in our hospital divided to three groups by using different drugs. To compared the clinical effectiveness, mutation and resistance rate, the rate of serum HBV-DNA turned to negative and HBeAg serum conversion rate for the three groups for follow-up 24 months. **Results:** The effectiveness rates of the three groups were 90% (27/30), 46.88% (15/32), 44.82% (13/29). They were statistical different significantly ($\chi^2=53.982$, $P<0.05$). The total effective power of three groups 96.67%, 68.75%, 72.41%. The total effective power of three groups for 3rd month, 6th month, 12th month and 24th month follow-up were statistical different significantly ($\chi^2=18.746$, $P<0.05$, $\chi^2=61.723$, $P<0.05$, $\chi^2=26.821$, $P<0.05$, $\chi^2=18.291$, $P<0.05$). ALT, AST, TSB, ALB and PT of the three groups were statistical different significantly ($t=2.107$, $P<0.05$, $t=3.113$, $P<0.01$, $t=2.764$, $P<0.01$, $t=2.155$, $P<0.01$) for 24th month after treatment. HBeAg serum conversion rate of three groups were statistical different significantly ($\chi^2=8.220$, $P<0.05$). The mean value of the rate of serum HBV-DNA turned to negative were statistical different significantly ($t=1.997$, $P<0.05$, $t=2.982$, $P<0.01$, $t=2.651$, $P<0.01$, $t=3.113$, $P<0.01$). There were 3 cases for adverse reactions to drug in Adefovir Dipivoxil combined with Lamivudine group, 4 cases in Lamivudine group and 3 cases in Adefovir Dipivoxil group. **Conclusion:** The clinical effectiveness and safety of Adefovir Dipivoxil combined with Lamivudine for short application to HBeAg-positive chronic hepatitis B patients are higher. The therapeutic schemes is reasonableness, effectiveness and the total output is higher. It is suitable for clinical application.

Key words: Adenoid Dipivoxil; Lamivudine; Combined with for Short Application; Chronic hepatitis B

Chinese Library Classification(CLC): R512.62 Document code: A

Article ID 1673-6273(2012)06-1146-04

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的一种世界性疾病,多数无症状,其中 1/3 出现肝损害的临床表现,最终发

生肝衰竭、肝硬化和肝癌^[1]。慢性乙型肝炎是一种预后较严重的慢性肝病,多采用抗病毒治疗,慢性乙型肝炎治疗主要包括抗

* 基金项目:贵阳市科技局社会发展攻关计划([2009]筑科农合同字第 3-029 号)

作者简介:杨智刚(1974-),男,本科,主治医师,研究方向:传染病学病毒性肝炎,电话:13885061544, E-mail:504062469@qq.com

(收稿日期:2011-10-06 接受日期:2011-10-31)

病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键,因此有适应证,且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗^[2]。目前尚未有疗效满意的联合用药治疗方案,本文选择观察了我院 2008-2010 年门诊和住院的慢性乙型肝炎患者采用阿德福韦短程联用拉米夫定治疗的效果,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择我院 2008-2010 年门诊和住院的 HBeAg(+)慢性乙型肝炎患者 91 例,男 52 例,女 39 例,年龄 18-68 岁,平均 43.5 岁,病程为 1.5-21 年。

1.2 病例入选标准

所有患者均符合全国病毒性肝炎会议修订的慢性乙型肝炎诊断的标准,且具备下列条件:(1)HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性;血清 HBV DNA $\geq 10^4$ copies/ml;(2)超声或 CT 检查均无明显的肝内占位证据;(3)肾功能正常,肝功能转氨酶(ALT)在正常值上限 2~10 倍之间;(4)排除合并其他肝炎病毒的重叠感染;(5)在治疗前 6 个月均未接受免疫调节剂和抗病毒治疗^[3]。

1.3 方法

将患者随机分为 3 组,A 组 30 例,予拉米夫定 100mg/d,阿德福韦 10mg/d,两药(药物均为葛兰素史克公司提供,下同)联用 3~6 月,在 HBV-DNA 转阴后或 HBV-DNA $\leq 10^4$ copies/ml 时停用拉米夫定,继续阿德福韦酯治疗,B 组 32 例,单用拉米夫定治疗 100mg/d,C 组 29 例,单用阿德福韦酯治疗 10mg/d。三组同时给予维生素 C、维生素 B 等一般护肝药物进行治疗,未用其他抗病毒及免疫调节药物,连续观察 24 个月,并分别在第 6、12、24 月做耐药基因检测。三组患者的年龄、性别比、病程、肝功能及病毒载量等指标差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.4 观察指标

肝、肾功能 HBeAg/HBeAb 及 HBV-DNA;对于治疗 1 年后 HBV-DNA 仍未转阴者监测其病毒耐药位点,包括 YMDD 变异株、181 和 236 位点,各组不良反应情况。

1.5 检测方法

①肝、肾功能 取静脉血 5ml,采用美国 Beckman 全自动生化仪及其配套试剂检测。②HBeAg/HBeAb 取静脉血,采用 A-chitect 微粒子化学发光免疫分析法。③HBV-DNA 取静脉血,采用 PCR-荧光探针法,荧光定量 PCR 检测系统:杭州博日 FQD-66A,试剂由凯杰生物工程(深圳)有限公司提供,敏感度为 500IU/ml。④耐药基因检测采用 PCR 产物直接测序法,试剂由亚能生物技术(深圳)有限公司提供。

1.6 疗效评价^[3]

显效:主要症状、体征消失,肝功能各项指标均恢复并保持正常,HBV-DNA 转阴;有效:主要症状、体征明显改善,肝功能各项指标基本正常,HBV-DNA $< 10^3$ copies/ml 或定量明显下降(HBV-DNA 下降 $\geq 5 \times 10^2$ copies/ml);无效:症状、体征无好转或肝功能及病毒学指标未达到上述有效标准。

1.7 统计学方法

SPSS13.0 统计软件处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料进行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者治疗效果比较

治疗 24 个月时,三组患者显效率分别为 90%(27/30)、46.88%(15/32)、44.82%(13/29),三组显效率比较 $\chi^2=53.982$, $P<0.05$,显效率差异有统计学意义。总体有效率(显效+有效)A 组 96.67%、B 组 68.75%、C 组 72.41%。三组患者第 3、6、12、24 个月治疗效果均有差异($\chi^2=18.746$, $P<0.05$; $\chi^2=61.723$, $P<0.05$; $\chi^2=26.821$, $P<0.05$; $\chi^2=18.291$, $P<0.05$)。

表 1 三组患者第 3、6、12、24 个月治疗效果情况(例)

Table 1 Efficacy situation of three group patients in the 3rd,6th,12th,24th month

Group	3 months			6 months			12 months			24 months		
	Maked effect	Effective	Ineffective	Maked effect	Effective	Ineffective	Maked effect	Effective	Ineffective	Maked effect	Effective	Ineffective
A	6	19	5	23	6	1	25	4	1	27	2	1
B	8	18	4	22	8	2	21	6	5	15	7	10
C	1	7	21	3	9	17	6	13	12	12	9	8

2.2 三组患者肝功能比较

三组患者第 24 个月 ALT、AST、TSB、ALB 和 PT 等肝功能指标比较,均有差异($t=2.107$, $P<0.05$; $t=3.113$, $P<0.01$; $t=2.107$, $P<0.05$);

表 2 三组患者第 24 个月时肝功能情况

Table 2 Liver function situation of three group patients in the 24th month

Group	ALT(U/L)	AST(U/L)	TSB(μ mol/L)	ALB(g/L)	PT(s)
A	37.39 $\pm$ 35.23	32.27 $\pm$ 18.68	26.32 $\pm$ 19.24	27.72 $\pm$ 11.67	12.68 $\pm$ 1.21
B	69.12 $\pm$ 22.87	53.15 $\pm$ 23.43	39.84 $\pm$ 16.76	42.04 $\pm$ 13.21	22.13 $\pm$ 2.09
C	73.24 $\pm$ 26.78	66.72 $\pm$ 31.33	45.04 $\pm$ 11.91	38.99 $\pm$ 10.56	21.49 $\pm$ 2.38

764 $P<0.01$ $t=2.155$ $P<0.01$ 。

2.3 三组患者治疗前和第 24 个月 HBeAg/HBeAb 比较

治疗结束时,三组 HBeAg 血清转换例数分别为 A 组 14 例、B 组 6 例、C 组 5 例 $\chi^2=8.220$ $P<0.05$,三组 HBeAg 血清转换情况差异有统计学意义。

2.4 三组患者治疗前和第 3、6、12、24 个月 HBV-DNA 中位值比较

抗病毒治疗后 HBV-DNA 中位值均有所下降,采用 t 检验

比较三组第 3、6、12、24 个月 HBV-DNA 中位值,均有差异($t=1.997$ $P<0.05$ $t=2.982$ $P<0.01$ $t=2.651$ $P<0.01$ $t=3.113$ $P<0.01$)。A 组与 B 组治疗 3 个月及 6 个月时无显著差异 ($t=1.098$ $P>0.05$ $t=0.928$ $P>0.05$),治疗 12 个月时有差异 ($t=1.989$ $P<0.05$) 治疗 24 个月时差异显著($t=2.941$ $P<0.01$) A 组与 C 组治疗 3 个月时差异显著 ($t=3.012$ $P<0.01$)。治疗结束时 HBV-DNA 持续阴转率分别为 A 组 90%(27/30)、B 组 46.88%(15/32)、C 组 44.82%(13/29)。

表 3 三组患者治疗前和第 3、6、12、24 个月 HBV-DNA 中位值 :10ncopies/ml

Table 3 The HBV-DNA median of three group patients in the pre-treatment, 3rd,6th,12th,24th month: 10ncopies/ml

Group	pre-treatment	Treatment 3 months	Treatment 6 months	Treatment 12 months	Treatment 24 months
A	7.49± 0.72	3.27± 0.69	2.81± 1.05	2.75± 0.78	2.72± 1.25
B	7.28± 0.87	3.15± 0.78	2.84± 1.23	2.94± 1.09	3.38± 1.17
C	7.13± 0.93	5.82± 1.31	5.04± 1.12	4.23± 0.81	3.49± 1.32

2.5 三组耐药情况

A 组有 1 例患者无效,做耐药基因检测阴性,考虑为原发无应答,B 组患者治疗 12 个月时开始出现 YMDD 变异,治疗结束时 12 例患者发生 YMDD 变异株变异,C 组 1 例 181 位点变异,并有 1 例原发无应答。24 个月时 A、B、C 组患者出现 YMDD 变异株的患者分别为 0、12、0 例,C 组有 1 例 181 位点变异 A 组则无耐药变异发生,因此 A 组耐药发生率明显优于其他两组。

2.6 不良反应情况

阿德福韦酯短程联合拉米夫定组共发生 3 例不良反应,为肾功能轻度异常(CREA 升高,患者伴有高血压)1 例,乏力 2 例,但不影响治疗,单用拉米夫定组发生 4 例不良反应,1 例发热,1 例为脱发,2 例为 PLT 减少,单药使用阿德福韦酯发生不良反应为 3 例,均为乏力。

3 讨论

慢性乙型肝炎所带来的疾病负担和结局均很严重,其治疗原则是最大限度地长期有效抑制或消除 HBV,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间^[4-6],因此探讨更合理、有效、价廉的治疗慢性乙型肝炎的用药方案是临床工作中势在必行的首要问题。

拉米夫定是一种有效的治疗慢性乙型肝炎的核苷类药物,可通过特异性抑制 HBV-DNA 聚合酶反转录活性部位,快速高效的抑制 HBV-DNA 复制,但随着用药时间的延长,其耐药率逐渐增加,本文结果发现单用拉米夫定观察 24 个月有 12 例耐药,均为 YMDD 变异株,较其他两组耐药性高,这与国内部分报道^[7-9]相似。但是单用此药,随着用药时间的延长患者发生病毒耐药变异的例数也增高,部分病例在发生病毒耐药变异后会出现病情加重,少数甚至发生肝功能失代偿,从而限制其长期应用。

阿德福韦酯是阿德福韦的前体,为 AMP 的磷酸核苷酸类似物,具有抗嗜肝 DNA 病毒逆转录酶和疱疹病毒聚合酶活

性,可明显抑制 HBV-DNA 复制,其耐药突变的发生率非常低,本文仅在治疗 12 个月时发现 1 例 181 位点变异,与文献报道^[10-12]相似,但与拉米夫定的快速高效相比阿德福韦酯起效相对缓慢。

与拉米夫定的快速高效相比阿德福韦酯起效相对缓慢,当二药短程联合治疗时,初始时利用了拉米夫定的快速高效,后期利用阿德福韦酯的低耐药,机制互补,可避免拉米夫定耐药的发生且不影响之后的治疗,又可克服阿德福韦酯起效较慢、作用较弱的缺点^[11]。同时阿德福韦酯对拉米夫定耐药变异的代偿期和失代偿期肝硬化患者均有效^[13-15],从本文的治疗效果发现,观察结束时阿德福韦酯短程联合拉米夫定的总体有效率为 96.67%高于其他两组总有效率。同时观察发现阿德福韦酯短程联合拉米夫定不良反应不比单用药物增加,因此有良好的安全性。

综上所述,阿德福韦酯短程联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效高、病毒变异率和耐药发生均低率,不良反应少,安全性高,因此此种用药方案具有合理性、有效性,其治疗费用不高,较单用 1 种药物仅增加半年的拉米夫定药价,有较高的效价比,适合临床应用。

参考文献(References)

- [1] 顾而立,朱玫.慢性乙型病毒性肝炎患者的长期处理[J].肝脏,2006, 21: 29-35
Gu Er-li, Zhu Mei. A long-term cope with chronic viral Hepatitis B patients[J]. Chinese Hepatology, 2006,21:29-35
- [2] 秦艳丽,张继明.阿德福韦治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的耐药率及耐药株进化情况[J].中华肝脏病杂志,2007,15(1): 6-7
Qin Yan-li, Zhang Ji-ming. The rate of hepatitis B virus resistance to adefovir dipivoxil (ADV) and the evolution of hepatitis B virus in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients with ADV monotherapy[J]. Chinese J of Hepatology,2007,15(1):6-7
- [3] 中华医学会肝病学分会,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].中国肝脏杂志(电子版),2011, 3(1): 40-43
Chinese Society of Hepatology, Society of Infectious Diseases. A guide on the prevention and control of Chronic Hepatitis B(2010)[J].

Chinese Hepatology, 2011,3(1):40-43

- [4] 孙海霞,曹红,张卡.HBV 抗原定量对干扰素联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢乙肝的疗效预测 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011,25(2):132-133
Sun Hai-xia, Cao Hong, Zhang Ka, et al. The levels of HBsAg can predict the efficacy of pegylated interferon-alpha 2a combined with adefovir dipivoxil, in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. Chinese J Exp Clin Virol, 2011,25(2):132-133
- [5] Brunetto MR, Moriconi F, Bonono F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. Hepatol, 2009,49: 1141-1150
- [6] 陈从新,刘波,杨家宏.拉米夫定和苦参碱治疗高胆红素血症的慢性乙型肝炎临床观察[J].实用肝脏病杂志, 2009,12(4):256-257
Chen Cong-xin, Liu Bo, Yang Jia-hong, et al. Clinical effectiveness of LAM combined with Matrine for Chronic Hepatitis B with hyperbilirubinemia patients [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2009,12(4):256-257
- [7] 徐京杭,于岩岩,斯崇文,等.拉米夫定或干扰素单药治疗及序贯治疗慢性乙型肝炎的随机对照临床研究[J].北京大学学报(医学版), 2010,42(6):739-741
Xu Jing-hang, Yu Yan-yan, Si Chong-wen, et al. Comparison of lamivudine or interferon monotherapy and sequential therapy in chronic hepatitis B :a random controlled trial [J]. Journal of Peking University(Health Sciences), 2010,42(6):739-741
- [8] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2007,45(4):507-539
- [9] 王桂爽,李蔚莉,蔡皓东.干扰素或阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 2 年的成本 - 疗效比较 [J]. 中华传染病杂志, 2011,29(2):87-89
Wang Gui-shuang, Li Wei-li, Cai Hao-dong. Therapeutic effect and cost of two-year therapy with interferon compared to adefovir in patients with chronic hepatitis B: a comparative study [J]. Chin J Infect Dis, 2011,29(2):87-89
- [10] 于进红,李强,杨霞,等.恩替卡韦与阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者生存质量的影响[J].中华肝脏病杂志, 2011,19(4):305-306
Yu Jin-hong, Li Qiang, Yang Xia, et al. Improvement of health-related quality of life in chronic hepatitis B patients treated with entecavir or adefovir[J]. Chinese J of Hepatology, 2011,19(4):305-306
- [11] 欧晓娟,王小明,尤红,等.阿德福韦酯(阿迪仙)治疗慢性乙型肝炎患者 4 年临床疗效观察 [J]. 首都医科大学学报, 2010,31(5):570-572
Ou Xiao-juan, Wang Xiao-ming, You Hong, et al. Four-year efficacy and safety of Adefovir Dipivoxil for the treatment of Chronic Hepatitis B[J]. Journal of Capital Medical University, 2010,31(5):570-572
- [12] 曹芹芳,阳乔,张曜文,等.阿德福韦酯(代丁)治疗 71 例慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2011,40(1):117-119
Cao Qin-fang, Yang Qiao, Zhang Yao-wen, et al. Clinical effectiveness of Adefovir Dipivoxil for 71 patients with Chronic Hepatitis B [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2011,40(1):117-119
- [13] 刘雪峰,张长.拉米夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的早期疗效预测[J].中华肝脏病杂志, 2011,19(3):218-219
Liu Xue-feng, Zhang Chang. The early efficacy predictor on lamivudine in the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B [J]. Chinese J of Hepatology, 2011,19(3):218-219
- [14] Fung J, Lai CL, Yuen MF. Hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010,24,8:717-726
- [15] Chen E Q, Tang H. Hepatitis B e antigen as a predictor for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients with peginterferon alfa-2a therapy[J]. Hepatol, 2009,50:1677-1679