

阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎 DNA 阳性肝硬化疗效观察

徐 浩 梁雪松[△] 范文翰 万 谔

(第二军医大学附属长海医院感染科 上海 200433)

摘要 目的:探讨阿德福韦酯联合拉米夫定治疗 HBV DNA 阳性乙型肝炎肝硬化的疗效。**方法:**46 例 HBV DNA 阳性乙型肝炎肝硬化患者随机分为对照组及观察组。在保肝等对症治疗基础上,观察组 22 例患者联用阿德福韦酯与拉米夫定,对照组 24 例患者予阿德福韦酯,总疗程均为 48 周。**结果:**在治疗 12 周后,观察组与对照组 HBV DNA 转阴率分别为 54.5%、20.8%($P<0.05$),ALT 复常率分别为 63.6%、33.3%($P<0.05$)。治疗 24 周、48 周后上述指标无统计学差异。两组患者未见明显药物不良反应。**结论:**阿德福韦酯联合拉米夫定治疗 HBV DNA 阳性乙型肝炎肝硬化起效快,降低病毒载量疗效佳,安全性好。

关键词:乙型肝炎;肝硬化;阿德福韦酯;拉米夫定

中图分类号:R512.62 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2011)12-2276-03

Efficacy of Adefovir Dipivoxil and Lamivudine on Treatment of Hepatitis B Related Cirrhosis with DNA Positive

XU Hao, LIANG Xue-song[△], FAN Wen-han, WAN Mo

(The department of infectious of Chang Hai hospital of second military medical university, shang hai, 200433)

ABSTRACT Objective: To investigate efficacy of adefovir dipivoxil and lamivudine on treatment of hepatitis B related cirrhosis with DNA positive. **Methods:** 46 patients with liver cirrhosis and HBV DNA positive were randomly divided into the control group and observation group. Based on the symptomatic treatment, the observation group (22 patients) were treated with adefovir dipivoxil combined with lamivudine, and the control group (24 patients) were treated with adefovir dipivoxil. The total course of treatment was 48 weeks. **Results:** After 12 weeks of treatment, HBV DNA negative conversion rate of the observation and control group were 54.5% and 20.8%, respectively ($P<0.05$). ALT normalization rate of the observation and control group were 63.6% and 33.3%, respectively ($P<0.05$). After 24 weeks and 48 weeks of treatment, the above indexes showed no significant difference between the two groups. No significant adverse drug reactions were found in the two groups. **Conclusion:** On treatment of hepatitis B related cirrhosis with DNA positive, adefovir dipivoxil combined with lamivudine shows rapid onset, good effect in reducing viral load and good security.

Key words: Hepatitis B; Cirrhosis; Adefovir dipivoxil; Lamivudine

Chinese Library Classification R512.61 **Document code** A

Article ID:1673-6273(2011)12-2276-03

乙型肝炎病毒(HBV)感染导致的肝硬化及一系列并发症严重危害人类的生命健康。抗病毒治疗是目前控制慢性乙肝病情发展的主要措施,在失代偿期肝硬化患者显得尤为迫切^[1]。近年来,核苷类抗病毒药物在慢性活动性乙肝的治疗中取得较好疗效,其代表性药物有拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦等。但也存在着长期使用单种药物耐药率高、停药后病情反复等问题。我们在临床实践中联合阿德福韦酯与拉米夫定治疗 DNA 阳性的肝硬化患者,疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

入选 2008 年 1 月至 10 月我院收治的乙型肝炎肝硬化患者 46 例,诊断参照 2000 年全国第 10 次病毒性肝炎与肝病学术会议病毒性肝炎肝硬化诊断标准^[2]。入选标准 ①PCR 法检

测 HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/毫升;②肝功能失代偿,Child-Pugh 分级为 B 级或 C 级;③近 6 个月内未接受抗 HBV 药物治疗;④排除 HBV 以外其它原因引起的肝硬化;⑤无严重心、脑、肾疾病,无糖尿病;⑥能接受全疗程治疗与随访,依从性良好。根据患者知情、自愿的原则签署治疗知情同意书,并随机分为观察组与对照组。观察组男 17 例,女 5 例,平均年龄(47.4 ± 8.5)岁。对照组男 18 例,女 6 例,平均年龄(46.8 ± 7.3)岁。两组患者的年龄、性别构成、ALT 与 HBV DNA 水平、HbeAg 阳性比例等均无统计学差异。

1.2 治疗方法

两组患者均常规予保肝、支持及对症治疗。观察组予阿德福韦酯片(江苏正大天晴药业有限公司生产)10 mg qd 口服,及拉米夫定片(葛兰素史克公司生产)0.1 qd 口服。对照组予阿德福韦酯 10 mg qd 口服。疗程均为 48 周。

1.3 观察指标

两组患者均在治疗前、治疗后 12、24、48 周检测血常规、肝功能、HBV DNA 定量。肝功能采用国产自动生化分析仪检查,HBV DNA 通过荧光定量 PCR 法检测,试剂均购自华美生物工程公司。治疗 48 周为观察终点,随访 12 周。

作者简介:徐浩(1982-),男,本科,医师,从事肝炎、肝硬化临床诊治

[△]通讯作者:梁雪松(1970-),女,博士,研究方向:肝炎肝硬化诊治及病毒性肝炎的预防,电话:021-81873508

(收稿日期:2010-12-27 接受日期:2011-01-23)

1.4 统计学方法

所有数据通过 SPSS 13.0 软件包进行处理，计数资料以例数(率)表示，组间比较采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后 HBV DNA 转阴情况

两组患者治疗后 HBV DNA 均不同程度转阴，在治疗 12

周后，观察组与对照组转阴率分别为 54.5%、20.8%，差异有统计学意义($P<0.05$)，治疗 24 周、48 周后 HBV DNA 转阴率无统计学差异，见表 1。

2.2 两组患者治疗 ALT 复常情况

治疗 12 周后，观察组与对照组患者 ALT 复常率分别为 63.6%、33.3%，差异有统计学意义($P<0.05$)，治疗 24 周、48 周后 ALT 复常率无统计学差异，见表 2。

表 1 两组患者治疗后 HBV DNA 转阴情况(%)

Table1 The HBV DNA negative conversion of two groups of patients after treating

group	n	12 week	24 week	48 week
Observation	22	12(54.5)	18(81.8)	21(95.5)
Control	24	5(20.8)	17(70.8)	20(83.3)
χ^2 value		5.6	0.76	0.71
P value		<0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患者治疗 ALT 复常情况(%)

Table2 The complex constant of two groups of patients in treating ALT

group	n	12 week	24 week	48 week
Observation	22	14(63.6)	19(86.4)	21(95.5)
Control	24	8(33.3)	18(75.0)	20(83.3)
χ^2 value		4.22	0.36	0.71
P value		<0.05	>0.05	>0.05

2.3 两组患者不良反应发生情况

两组患者治疗过程中血常规、尿常规及肾功能均未发生明显异常。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化伴有 HBV 复制的患者，由于受病毒破坏、免疫炎症损伤，肝细胞坏死持续，易导致肝功能衰竭或原发性肝癌^[3]。HBV 的致病机制尚不十分明确。通常认为，病毒 DNA 嵌入宿主肝细胞核后，HBV DNA 环以共价方式与宿主 DNA 紧密结合，并产生多个 cccDNA，形成“cccDNA 池”，同时作为模板持续复制并释放 cccDNA，破坏肝细胞。此外，免疫耐受也与乙型肝炎慢性化有关。对乙型肝炎肝硬化患者，除了保肝等对症治疗外，持久抑制 HBV DNA 复制是治疗的关键措施。

核苷类似物、干扰素等是目前抗 HBV 治疗的公认有效药物^[4]，其中又以拉米夫定、阿德福韦酯应用最广，因其疗效确切，安全性好，价格相对适中。阿德福韦是新型核苷类似药物，可明显抑制 HBV 复制，但其口服吸收差，将其制成前体药物阿德福韦酯可大大提高口服生物利用度。后者经肠道吸收后在体内迅速转化为阿德福韦，再经细胞摄取或自尿中排出。核苷类似物进入细胞后须三磷酸化后才转为活性型，阿德福韦因自身有一个磷酸基，只需二磷酸化即可转为活性型，在多种细胞中更能发挥抗病毒作用。活化阿德福韦在细胞内的半衰期约 18 小时，作用持久。在病毒 DNA 的合成过程中，阿德福韦与合成底物

dATP 竞争，在病毒多聚酶作用下进入合成中的 DNA，因无 3'-羟基，使后续的核苷酸无法连接，DNA 链合成终止，从而抑制病毒的复制。研究发现，阿德福韦对病毒多聚酶较哺乳动物多聚酶更具选择性^[5]。除具有直接的抗病毒作用，阿德福韦还诱导 α -干扰素产生及自然杀伤细胞活性，产生免疫调节作用^[6]。临床研究已证实，10mg/d 的阿德福韦可显著改善慢性活动性乙型肝炎患者的组织学、生物化学和病毒学指标^[7]。拉米夫定对 HBV 也具有较强的抑制作用，不良反应少，临床应用早，但长期应用耐药发生率高，在应用 6、12、18 月时耐药率分别为 0%、30%、66%，主要是易发生 YMDD 变异株。而阿德福韦对病毒的 YMDD 变异株也具有较强的抑制作用，因此阿德福韦也适用于对拉米夫定耐药或不敏感的患者^[8-10]。在本组资料中，HBV DNA 阳性的乙肝肝硬化患者接受抗病毒治疗，阿德福韦与拉米夫定联用治疗 3 月时，HBV DNA 转阴率及 ALT 复常率均明显高于单用阿德福韦的对照组，但在治疗 6 月、12 月时上述指标虽进一步改善，但组间比较无统计学差异，表明阿德福韦抑制 HBV 作用强，改善肝功作用好，但拉米夫定起效快，二者联用在早期可快速起效。由于长期抗病毒治疗药费高昂，对于 HBV DNA 阳性的乙肝肝硬化患者，早期可联用阿德福韦与拉米夫定，起效后可单用阿德福韦继续抗病毒治疗，以减轻患者负担，提高治疗依从性。阿德福韦更长时间用药的治疗效果、耐药发生率，以及相应变异株的治疗，仍是需要进一步深入研究的课题。

参考文献(References)

- [1] EASL. Clinical Practice Guidelines Management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol 2009, 50(5): 227-242
- [2] 中华医学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62
Chinese medical association. control scheme of viral hepatitis [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2001, 19(1): 56-62
- [3] 罗生强, 张玲霞. 2007 年美国慢性乙型肝炎诊治推荐意见简介 [J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(4): 477-480
Luo ShengQiang, Zhang Lin-xia. The introduction of suggestion about diagnosis to Chronic Hepatitis B Survey in American in 2007 [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2007, 15(4): 477-480
- [4] 陈晶, 贾继东. 肝硬化的诊断及治疗进展 [J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(5): 241-243
Research development and diagnosis of Liver Cirrhosis [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2009, 17(5): 241-243
- [5] 祝振华. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎研究进展 [J]. 临床荟萃, 2006, 5(6): 439-441
Zhu Zhen-hua. Advancement in treatment of chronic hepatitis B with adefovir dipivoxil [J]. LINCHUANG HUICUI, 2006, 5(6): 439-441
- [6] Del Gobbo V, Foli A, Balzarini J, et al. Immunomodulatory activity of 9- (2-phosphonylmethoxyethyl) adenine (PMEA), a potent anti-HIV nucleotide analogue, on in vivo murine models [J]. Antiviral Res, 1991, 16(2): 65-75
- [7] Davis GL. Update on the management of chronic hepatitis B [J]. Rev Gastroenterol Disord, 2002, 2(3): 106-115
- [8] De Vruet RL, Rump ET, van De Bilt E, et al. Carrier-mediated delivery of 9- (2-phosphonylmethoxyethyl) adenine to parenchymal liver cells: a novel therapeutic approach for hepatitis B [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(9): 477-483
- [9] Lee HJ, Eun JR, Lee CH, et al. Long-term clevudine therapy in nucleos(t)ide-naïve and lamivudine-experienced patients with hepatitis B virus-related chronic liver diseases [J]. Korean J Hepatol, 2009, 15(2): 179-192
- [10] Palumbo E. New drugs for chronic hepatitis B: a review [J]. Am J Ther, 2008, 15(2): 167-172
- (上接第 2285 页)
- [11] Hashimoto Y, Traverso LW. Incidence of pancreatic anastomotic failure and delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in 507 consecutive patients: Use of a web-based calculator to improve homogeneity of definition [J]. Surgery, 2010, 147: 503-515
- [12] Ohwada S, Iwazaki S, Nakamura S, et al. Pancreaticojejunostomy-securing technique: Duct-to-mucosa anastomosis by continuous running suture and parachuting Using monofilament absorbable thread [J]. J Am Coll Surg, 1997, 185: 190-194
- [13] Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition [J]. Surgery, 2005, 138: 8-13
- [14] Hamanaka Y, Nishihara K, Hamasaki T, et al. Pancreatic juice output after pancreatoduodenectomy in relation to pancreatic consistency, duct size, and leakage [J]. Surgery, 1996, 119(3): 281-287
- [15] Klempa J, Schwedes U, Usadel KH. Prevention of postoperative pancreatic complications following duodenopancreatectomy using somatostatin [J]. Chirurg, 1979, 50: 427-431
- [16] Konstadoulakis MM, Filippakis GM, Lagoudianakis E, et al. Intraarterial bolus octreotide administration during Whipple procedure in patients with fragile pancreas: a novel technique for safer pancreaticojejunostomy [J]. J Surg Oncol, 2005, 89: 268-272
- [17] Yeo CJ, Cameron JL, Lillmoen KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial [J]. Ann Surg, 2000, 232: 419-429
- [18] Henegouwen MI, Gulik TM, Akkermans LMA, et al. The effect of octreotide on gastric emptying at a dosage used to prevent complications after pancreatic surgery: a randomized, placebo controlled study in volunteers [J]. Gut, 1997, 41: 758-762
- [19] Berberat PO, Friess H, Uhl W, et al. The role of octreotide in the prevention of complications following pancreatic resection [J]. Digestion, 1999, 60(Suppl): 15-22
- [20] Belyaev O, Herden H, Meier JJ, et al. Assessment of Pancreatic Hardness-Surgeon versus durometer [J]. J Surg Res, 2010, 158: 53-60