

阿德福韦酯片治疗E抗原阳性的慢性乙型肝炎临床观察

王健 (太原市传染病医院, 太原 030012)

摘要: 目的 评价国产阿德福韦酯(ADV)片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的安全性与效果。方法 采用随机对照方法, 观察131例HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者经口服阿德福韦酯片10 mg/d, 和口服苦参素胶囊0.6 g/d, 48周治疗期间和治疗后, 血清HBe DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、抗-HBe阳转率及不良反应。结果 实验组血清HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg阴转率、抗-HBe阳转率均高于对照组, 分别为53.2%/7.8%、36.0%/8.7%、13.6%/3.1%、6.2%/0 (χ^2 值分别为56.32, 23.18, $P < 0.01$; 四格表确切概率法检验, $P < 0.01$)。实验组和对照组则分别为78.0%/9.6%、56.8%/28.7%、32.1%/11.7%、18.7%/6.3% (χ^2 值分别为76.78、21.72、20.61、21.32, $P < 0.01$)。结论 国产阿德福韦酯片治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的安全性及有效性均明显优于苦参素对照组。

关键词: 阿德福韦酯; 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎e抗原; 随机对照试验

Clinical evaluation on the treatment effect of hepatitis B in HBeAg-positive patients with adefovir dipivoxil

WANG Jian (Taiyuan Hospital for Infectious Diseases, Taiyuan 030012, China)

Abstract: Objective To evaluate the safety and effect of adefovir dipivoxil (ADV) in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. **Methods** All 131 patients were divided into two groups randomly. Two groups were treated with ADV (10 mg/d) and marine capsules (0.6 g/d), respectively. The rate of HBV DNA negative, the normalization rates of ALT, HBeAg negative rate, anti-HBe seroconversion and adverse effect were evaluated, respectively. **Results** The rate of HBV DNA negative, the normalization rates of ALT, HBeAg negative rate and anti-HBe seroconversion of adefovir dipivoxil were all significantly higher than those of control group (53.2%/7.8%, 36.0%/8.7%, 13.6%/3.1%, 6.2%/0, respectively, $\chi^2 = 56.32, 23.18, P < 0.01$). The rate of experimental group and control group respectively are 78.0%/9.6%, 56.8%/28.7%, 32.1%/11.7%, 18.7%/6.3% (χ^2 are respectively 76.78, 21.72, 20.61, 21.32, $P < 0.01$). **Conclusions** The safety and efficacy of domestic adefovir dipivoxil is superior to marine capsules in HBeAg-positive patients.

Key words: Adefovir dipivoxil; Chronic hepatitis B; Hepatitis B e antigen; Randomized controlled trial

国外的临床研究资料表明^[1-3], 阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)能有效地抑制HBV DNA复制, 不良反应较小。国产阿德福韦酯片上市以来, 自2007年5月至2009年3月在本院进行随机对照治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床观察, 结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择符合纳入标准和排除标准的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者131例, 平均年龄(32.8 ± 10.3)岁; 意向治疗分析(ITT)的患者试验组为69例, 对照组为62例。因失访、违背试验方案以及不良反应等原因, 试验组脱落3例, 对照组脱落5例, 完成试验方案可纳入完成治疗分析(PP)的患者, 试验组66例, 对照组为57例。

1.2 纳入标准 慢性乙型肝炎患者, 年龄19~67岁, 性别不限, 愿意接受定期复诊随访者, HBV

血清学标志物符合以下条件: HBsAg阳性持续6个月以上、HBeAg阳性、血清HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml, 6个月内出现过ALT升高为正常参考值上限的1.5~8倍。

1.3 排除标准 B型超声或影像学检查发现可疑病灶者, 既往血清甲胎蛋白(AFP)呈持续升高趋势或AFP $> 100 \mu\text{g/L}$, 有失代偿肝病的临床表现, 血Cr $> 130 \mu\text{mol/L}$ 者, 肝病急性加重导致一过性肝脏功能失代偿者, 血清淀粉酶 > 2 倍正常参考值上限, 合并HCV、丁型肝炎病毒、HIV感染, 自身免疫性肝炎或其他活动性肝病, 除乙型肝炎外有其他严重的或活动性的身心疾病, 其他可能会干扰患者治疗、评价或对研究方案依从性的疾病, 有酗酒或吸毒史, 筛选前6个月内使用免疫抑制剂、免疫调节剂(IFN、胸腺肽 α)、细胞毒性药物、抗病毒药物, 或1个月内使用降转氨酶药物者, 筛选前3个月内接受过其他研究药物治疗, 对核苷类药物或核苷类似物过敏者。

1.4 用药剂量方法 治疗组: 在基础治疗的同时, 口服(福建广生堂产品)10 mg, 每日1次, 疗程为48周; 对照组: 在基础治疗的同时, 口服苦参素胶囊, 0.2 g/次, 每日3次, 疗程为48周。

1.5 血清HBV DNA、HBV标志物及肝脏功能检测 以实时荧光定量PCR法检测HBV DNA, 仪器为杭州博日公司PCR检测仪, 试剂为深圳匹基生物工程公司生产, 灵敏度为 5×10^2 拷贝/ml以上为阳性。应用ELISA法检测HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗-HBc-IgM, 试剂为上海实业科华公司生产。生化检测采用Olympus AU2700型全自动生化分析仪, 按国家临床检验中心标准方法、试剂检测。

1.6 疗效评价

1.6.1 病毒学应答评价标准 治疗12周和48周时的病毒应答率, 完全应答为HBV DNA $< 5 \times 10^2$ 拷贝/ml, 部分应答为未达到HBV DNA $< 5 \times 10^2$ 拷贝/ml, 但与基线相比HBV DNA水平下降 $\geq 1 \times 10^2$ 拷贝/ml。

1.6.2 肝脏功能生化疗效指标 治疗12和48周时

ALT复常的患者比例。

1.6.3 病毒血清免疫学应答率 治疗48周时与基线相比HBeAg消失的比例和抗-HBe血清阳转率。

1.7 统计学方法 采用SAS 8.1统计软件包进行统计分析, 均进行双侧检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 采用配对 t 检验比较组内治疗前后的差异, 采用成组 t 检验比较不同治疗组间基线资料的差异。计数资料用 χ^2 检验或秩和检验。治疗前后的变化采用方差分析(ANOVA)或非参数检验进行比较。

意向性分析(ITT): 全部患者按随机化纳入时的分组进行统计分析, 未能观察到治疗全过程的资料, 采用最后一次观察数据进行统计分析, 意向性分析针对疗效和安全性进行。

符合方案集(PP): 凡符合试验方案规定、依从性好且收集到所规定资料的全部患者, 对其疗效进行统计分析。

2 结果

2.1 两组患者一般情况的比较分析 根据两组完成治疗方案情况, 经四格表确切概率法检验, 差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。ITT分析和PP分析的结果均表明, 两组患者性别、年龄、体质量和身高, 经 χ^2 检验或秩和检验, 差异均无统计学意义, $P > 0.05$ 。

2.2 病毒学应答相关结果

2.2.1 HBV DNA拷贝常用对数值比较 ITT分析和PP分析的结果经秩和检验均显示, 试验组与对照组基线期的血清HBV DNA差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。治疗12周时, 试验组的血清HBV DNA较对照组低, 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。试验组与对照组治疗后的血清HBV DNA均低于治疗前, 差异有统计学意义, $P < 0.01$ 。

2.2.2 血清HBV DNA阴转率 ITT分析和PP分析的结果均显示, 治疗12周时, 试验组血清HBV DNA阴转率明显高于对照组(ITT分析的结果为53.2%/7.8%, PP分析的结果为51.6%/8.2%), 经 χ^2 检验(ITT和PP分析的 χ^2 值分别为56.32、56.27), 差异有统计学意义, $P < 0.01$ 。治疗48

周时, 试验组与对照组的血清HBV DNA阴转率 (ITT分析的结果为78%/9.6%, PP分析的结果为87.3%/9.7%), 经 χ^2 检验 (ITT和PP分析的 χ^2 值分别为76.78、78.67), 差异有统计学意义, $P < 0.01$ 。

2.2.3 肝脏功能检测结果 治疗12周时, 试验组ALT较对照组低, 经成组 t 检验, 差异有统计学意义, $P < 0.01$ 。两组基线期、治疗12周和48周时, 其他肝脏功能检查结果及其治疗前、后差值, 经成组 t 检验或秩和检验, 差异有统计学意义, $P < 0.01$ 。治疗48周后, 试验组及对照组ALT、AST、Tbil均较基线期明显降低, 经符号秩和检验或配对 t 检验, 差异均有统计学意义, $P < 0.01$, 见表1~3。

2.2.4 ALT复常率 ITT分析和PP分析的结果均表明, 治疗12周时, 试验组ALT复常率明显高于对照组 (ITT分析的结果为36.0%/8.7%, PP分析的结

果为35.8%/7.9%), 经 χ^2 检验 (ITT和PP分析 χ^2 值分别为23.18、24.91), 差异有统计学意义, $P < 0.01$ 。治疗48周时, 试验组与对照组的血清ALT复常率 (ITT分析的结果为56.8%/28.7%; PP分析的结果为57.9%/29.3%) 经 χ^2 检验 (ITT和PP分析 χ^2 值分别为21.72、20.20), 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。

2.3 HBeAg阴转率与抗-HBe血清转阳率 治疗12周时, 试验组与对照组的HBeAg阴转率为13.6%/3.1%; 抗-HBe血清转换率为6.2%/0, 经四格表确切概率法检验, 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。治疗48周时, 试验组与对照组HBeAg阴转率为32.1%/11.7%, 抗-HBe血清转换率为18.7%/6.3%, 经 χ^2 检验 (χ^2 值分别为20.61、21.32) 差异有统计学意义, $P < 0.01$ 。

3 讨论

按照试验方案, 对入组患者先进行12周的

表 1 两组患者治疗期间ALT变化比较 (PP)

	ALT (U/L)			
	基线	12周	48周	治疗前、后差值
实验组	167.37 ± 108.30	70.37 ± 72.19	46.36 ± 36.23	71.69 ± 70.86
对照组	153.21 ± 102.23	127.23 ± 98.63	95.28 ± 92.87	102.31 ± 101.23
z/t	-0.45	-8.76	8.27	-7.63
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

表 2 两组患者治疗期间AST变化比较 (PP)

	AST (U/L)			
	基线	12周	48周	治疗前、后差值
实验组	96.83 ± 69.32	52.32 ± 48.69	43.21 ± 41.58	63.21 ± 63.35
对照组	97.38 ± 67.38	67.31 ± 56.28	58.63 ± 55.97	78.79 ± 71.68
z/t	-0.53	2.98	-0.69	-0.91
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 3 两组患者治疗期间Tbil变化比较 (PP)

	Tbil (μmol/L)			
	基线	12周	48周	治疗前、后差值
实验组	69.18 ± 51.67	18.64 ± 4.78	15.36 ± 4.54	1.58 ± 3.86
对照组	73.12 ± 50.78	17.68 ± 3.89	16.87 ± 7.23	1.12 ± 4.37
z/t	-0.12	0.31	-0.58	0.51
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

对照双盲试验,12周后,服用阿德福韦酯片的患者(试验组)血清HBV DNA由(6.98 ± 0.78)拷贝/ml下降至(4.16 ± 1.30)拷贝/ml(ITT分析),其中血清HBV DNA水平 $< 5 \times 10^2$ 拷贝/ml的患者比例达51.6%,同时血清ALT由基线的(167.37 ± 108.30) U/L下降到(70.37 ± 72.19) U/L,提示服用阿德福韦酯片抗病毒治疗12周时,抑制HBV DNA复制,肝脏功能得到改善,而仅服用苦参素胶囊和基础用药的患者血清HBV DNA为(7.23 ± 1.68),较基线水平(7.36 ± 1.78)拷贝/ml无明显变化,血清HBV DNA水平 $< 5 \times 10^2$ 拷贝/ml的患者仅占5.4%,虽然服用苦参素胶囊后ALT水平有一定下降,由(153.21 ± 102.23) U/L下降至(127.23 ± 98.63) U/L,但明显不如抗病毒治疗。

试验组经过连续48周的ADV治疗,血清HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg和抗-HBe血清转换率等各项指标与国内外ADV治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床试验结果基本相似。对照组血清HBV DNA阴转率、ALT复常率、HBeAg和抗-HBe血清转换率等指标均明显低于阿德福韦酯实验组。

对试验组及对照组不良事件和安全性的分析显示,国产阿德福韦酯片在患者的耐受性、不良

事件的发生率与其他已上市的同类药物相似,耐受性和安全性良好^[4,5]。

临床试验结果表明,阿德福韦酯片治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎,抑制HBV效果显著,起效快,可明显改善肝脏功能,安全性与国内外临床研究结果相似^[6,7]。

参考文献

- [1] marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2003,348:808-816.
- [2] Liaw Y-F, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update[J]. Liver International,2005,25:472-489.
- [3] Baker DE. Adefovir dipivoxil: focus on its use in the treatment of chronic hepatitis B[J]. Rev Gastroenterol Disord,2005,5:89-100.
- [4] Qaqish RB, Mattes KA, Ritchie DJ. Adefovir dipivoxil: a new antiviral agent for the treatment of hepatitis B virus infection[J]. Clin Ther,2003,25:3084-3099.
- [5] Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th, et al. Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine-resistant hepatitis B viruses in patients[J]. J Viral Hepat,2005,12:67-73.
- [6] Dando T, Plosker G. Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B[J]. Drugs,2003,63:2215-2234.
- [7] Zeng M, Mao Y, Yao G, et al. A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2006,44:108-116.

收稿日期: 2009-09-14

•会议通知•

第四届地坛国际感染病会议

由首都医科大学北京地坛医院主办,并得到中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学分会、中华医学会热带病与寄生虫学分会、中华医学会检验学分会、中华医学会皮肤性病学分会、中华医学会呼吸病学分会和欧洲临床微生物及感染病学会(ESCMID)支持的第四届地坛国际感染病会议,定于2010年7月15日~7月18日在北京国际会议中心举行。会议将提供一个国际平台供专家们分享和讨论感染病疾病领域中的最新进展。通过这种建设性的“全球对话”,相信我国在感染病领域上的研究和实践将很快能够与外国接轨。在众多中外知名专家的参与下,您将有机会参加一系列能够反映最先进的科学研究,高标准的临床实践,以及全球的技术进步的课程。会议还将辅以卫星会议和展览,使第四届国际感染病会议将成为所有中外感染病领域研究员和专家眼中的一件瞩目盛事。