

# 阿德福韦酯联合恩替卡韦治疗HBV复杂耐药感染的启示——附一例病例报告

何清, 王松, 赵连三(深圳市东湖医院, 深圳市 518020)

拉米夫定耐药(lamivudine resistance, LAM-R)的慢性乙型肝炎患者, 后续治疗到底采取单药治疗还是联合治疗, 一直是目前业内专家争论的热点。本文通过1例复杂耐药的慢性乙型肝炎病例的临床治疗得到了一些有益的启示, 现报告如下。

## 1 资料和方法

1.1 一般资料 杨某, 男, 48岁, 因发现HBsAg阳性伴肝功能反复异常8年于2004年11月26日入院。患者9个月前曾因干扰素治疗无应答后即换用拉米夫定(lamivudine, LAM) 0.1g, 每日1次治疗。用药2个月后患者ALT由63 U/L降为38 U/L, HBV DNA由 $2.42 \times 10^7$  拷贝/ml下降为 $9.1 \times 10^3$  拷贝/ml。入院前1个月, 患者自感乏力、纳差、尿黄, 门诊检查ALT 186 U/L, TBil 24.7  $\mu$ mol/L, HBsAg、HBcAg均为阳性, HBV DNA  $2.5 \times 10^5$  拷贝/ml, HBV出现YMDD变异。诊断为HBcAg阴性慢性乙型病毒性肝炎住院治疗, 共住院19天。

1.2 诊断标准 2005年中华感染病学及肝脏病学颁布的慢性乙型病毒性肝炎诊疗指南中的临床及病理诊断标准<sup>[1]</sup>。

1.3 检测方法及试剂 ALT检测采用美国Beckman公司的试剂, 全自动生化仪(AU2700)按说明书检测。HBV DNA检测采用信号引物能量转移的定量PCR, AG-9600荧光分析, 由美国ACU-GEN提供试剂, 操作按文献进行。HBV YMDD检测采用基因芯片技术, 由深圳益生堂生物企业有限公司

制作, 按说明书操作。

## 2 结果

2.1 应用阿德福韦酯片治疗 患者入院后即换用阿德福韦酯片(adeferir dipivoxil, ADV) 10 mg, 每日1次治疗(与LAM重叠1月)。治疗后患者ALT为57~109 U/L, HBV DNA为 $1.18 \times 10^4 \sim 3.11 \times 10^6$  拷贝/ml, 共治疗9个月, 于2005年7月30日停用, 此过程中复查1次HBV YMDD, 结果为阴性。

2.2 停用阿德福韦酯片 患者停用ADV后, 即开始以恩替卡韦(entecavir, ETV) 1.0 mg, 每日1次治疗, 经治疗后患者ALT为37.2~179 U/L, HBV DNA为 $1.18 \times 10^4 \sim 3.68 \times 10^5$  拷贝/ml。

2.3 停用后继续加用阿德福韦酯片 2007年3月1日加用ADV 10 mg, 每日1次, 患者肝功能逐渐恢复正常, HBV DNA  $1.18 \times 10^3 \sim < 5.0 \times 10^2$  拷贝/ml, 见图1。

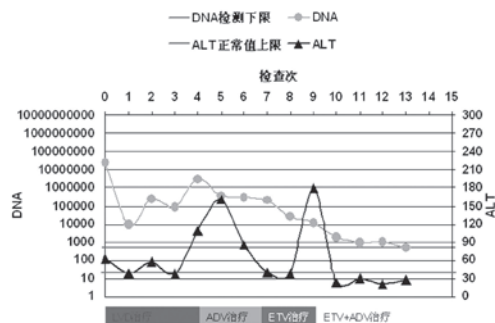


图1 患者杨某治疗过程示意图

## 3 讨论

目前上市的核苷(酸)类似物抗HBV机制均为选择性抑制HBV聚合酶, 从而终止HBV DNA链形成, 迅速地使HBV DNA水平下降而达到治疗目的。

理论上, HBV前基因组RNA反转录为DNA

缺乏校正功能,故核苷(酸)类似物长期应用后均有可能发生耐药变异。不同种类药物的耐药特点是不同的。本病例在干扰素治疗无效后即换用LAM抗HBV治疗,9个月疗程后,HBV DNA即由 $10^3$ 回升到 $10^6$ 拷贝/ml,检测发现为YMDD变异。Lok等研究报道<sup>[2]</sup>,LAM治疗1~5年的HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者发生YMDD变异率分别为23%(1年)、46%(2年)、55%(3年)、71%(4年)和65%(5年)。该患者治疗不足1年即发生YVDD变异,是否与既往曾应用干扰素治疗导致效果不佳有关,有待进一步证实。

之后换用ADV后共治疗8个月,患者HBV DNA一直在 $10^4 \sim 10^6$ 拷贝/ml波动,按照AASLD定义,HBV DNA水平始终 $\geq 10^4$ 拷贝/ml,属于ADV治疗失效<sup>[3]</sup>。

在2005年的AASLD年会上报道了133例LAM耐药患者经ADV治疗后的观察<sup>[4]</sup>,其中有病毒学应答者65.4%(87/133),无病毒学应答者34.6%(46/133)。该文从ADV治疗后无病毒学应答者中抽取了13例进行了ADV治疗前和(或)治疗中的聚合酶基因型分析和测定,结果发现ADV治疗前10例患者中,存在YMDD变异的病例为8例。而在ADV治疗中(中值3个月),13例患者中有10例转变为野生型,仅有1例检测发现为N236T位点变异。通过以上研究数据分析,笔者认为大多数LAM-R经ADV治疗后均出现病毒学应答。ADV治疗失效的主要原因可能是ADV剂量较小(10 mg/d),而并非出现耐药突变(A181S, N236T)。其次,该病例ADV疗程仅为8个月,有报道认为ADV治疗超过12个月可能增加HBV DNA病毒学应答水平<sup>[5,6]</sup>。该例患者ADV疗效欠佳也可能与其疗程不足有关,这值得大家思考。

患者换用ETV 1 mg/d治疗后,HBV DNA仍波动在 $10^4 \sim 10^5$ 拷贝/ml,有报道称虽然ETV有较强的抗病毒能力和较高的基因屏障,但是ETV对单纯LAM-R株的表型敏感性下降约8倍,随着LAM治疗选择作用的继续,M204V、L180M与额外的S202、T184或M250位点置换,ETV对LMV-R表型敏感性呈进行性下降趋势,当敏感性下降 $> 70$ 倍

时,即可因ETV失效而产生HBV病毒学突破。该例患者ETV治疗失效,可能由于LAM治疗导致了3个或以上位点的基因置换<sup>[7]</sup>。

ADV与ETV联用2个月后即出现疗效,HBV DNA由 $10^5$ 拷贝/ml降为 $< 10^2$ 拷贝/ml,且已稳定维持13个月。分析其可能的原因,最重要的是迄今尚未发现ADV与ETV交叉耐药的位点,虽然ADV单独使用对部分病例抑制HBV复制的能力欠佳,但该药却可使LAM-R选择导致的M204V、L180M以及S202、T184或M250位点置换的ETV耐药株,受到不同程度抑制或者“封闭”,从而使ETV抑制HBV的敏感性逐渐得以恢复。这样,ETV又重新获得了对HBV病毒株强力抑制的能力。

ADV与ETV单用均无效的HBV活跃复制的慢性乙型肝炎病例的治疗过程中,尝试ADV与ETV联合用药却取得了明显疗效。这为临床工作者面对复杂耐药的HBV感染治疗选择提供了一个新思路。

同样,在细菌感染中,当细菌产生 $\beta$ -内酰胺酶而使诸如哌拉西林类的抗生素产生耐药而失效后,联合使用抗菌作用极弱的 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂——舒巴坦,原本耐药的哌拉西林又恢复了对细菌的敏感性,抗生素联用成功的启发,是否为今后抗HBV联合治疗的重要发展方向,值得进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] 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[R]. 2005版.
- [2] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125: 1714-1722.
- [3] Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2007, 45: 507-539.
- [4] AASLD 2005. Abstract ID. San Francisco, USA.
- [5] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *New Engl J Med*, 2003, 348: 808-816.
- [6] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. *New Engl J Med*, 2003, 348: 800-807.
- [7] Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine[J]. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2004, 48: 3498-3507.