

阿德福韦酯增量治疗抗HBV应答不佳的疗效研究

蔡尚原, 张兵, 杨新红, 张晓利(开封市传染病医院, 开封 475001)

摘要: 目的 观察阿德福韦酯(ADV) 10 mg/d抗HBV治疗应答不佳时, 增至15 mg/d治疗的疗效和安全性。方法 选择45例常规应用ADV 10 mg/d且服药1年以上应答不佳的患者, 排除ADV耐药及依从性差等因素, 将剂量增至15 mg/d, 观察患者HBV DNA、肝功能、肾功能和心肌酶谱的变化。结果 增加ADV剂量后, HBV DNA平均下降了2.5 log₁₀拷贝/ml, ALT及AST差异均无统计学意义; 11例患者尿素氮(BUN)及肌酐(Cr)升高, 但仍在正常范围内; 5例患者出现BUN和Cr超出正常范围而停药。结论 对于常规应用ADV 10 mg/d且抗病毒治疗应答不佳的患者, 可增加剂量至15 mg/d, 其疗效安全可靠。

关键词: 阿德福韦酯; 抗病毒药

Efficacy on increased dose of adefovir dipivoxil to anti-HBV treatment in poor responded patients

CAI Shang-yuan, ZHANG Bing, YANG Xin-hong, ZHANG Xiao-li (Kaifeng Infectious Diseases Hospital, Kaifeng 475001, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) anti-HBV treatment when the dose increased to 15 mg/d from 10 mg/d when the response is poor. **Methods** Total of 45 patients were treated with ADV was 10 mg/d conventionally. Factors such as resistance and poor compliance to ADV were excluded, the dose of patients with poor response to ADV 10 mg/d was increased to 15 mg/d and the changes of HBV DNA, liver function, kidney function and myocardial enzymes were observed. **Results** After the dose was increased by 50%, HBV DNA levels reduced to an average of 2.5 log₁₀ copies/ml, no significant difference was found in ALT and AST. Serum urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) increased in 11 patients, which were still within the normal range. However, 5 patients discontinued the treatment due to abnormal serum BUN and Cr. **Conclusions** For patients with poor antiviral response of ADV 10 mg/d, the dose of ADV could increase to 15 mg/d with safe and reliable effect.

Key words: Adefovir dipivoxil; Antiviral agents

阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)是一种疗效可靠、应用广泛且不良反应较少的核苷酸类治疗乙型肝炎的抗病毒药物, 通过抑制HBV DNA复制而达到抗病毒效果^[1]。近年来, 随着ADV应用的增多, 部分患者出现病毒学应答不佳, 为此本院开展应用ADV 15 mg/d为期2年治疗乙型肝炎的临床研究, 取得了一定效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2007年7月至2008年8月本院门诊和住院患者45例, 其中男性33例, 女性12例, 年龄18~60岁, 平均年龄35 ± 8.5岁。所有患者进行乙型肝炎病毒标志物检测, 其中HBsAg、HBeAg、HBcAb均为阳性者23例, HBsAg、HBeAb、HBcAb均为阳性者10例, HBsAg、HBcAb均为阳性者12例。45例中, ALT ≥ 2 ULN者10例, HBV DNA > 10⁵拷贝/ml者30例, HBV DNA为10³~10⁴拷贝/ml者15例。

1.2 入选标准 ①所有患者入选前服用ADV 10 mg/d

1~2.5年；②均符合2005年中华医学会肝病学分会和中华医学会传染病与寄生虫病分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[2]诊断标准；③排除服药期间合并其他肝炎病毒的感染；④排除ADV原发不应答；⑤排除依从性差的患者；⑥排除ADV变异耐药的患者；⑦排除联合其他抗乙型肝炎病毒药物的患者；⑧排除肾功能不全及应用免疫抑制剂的患者。

1.3 方法 所有患者均服用ADV 15 mg/d，每日1次，疗程为24个月。

1.4 观察指标 记录患者肝功能、肾功能、血糖、总胆固醇、甘油三酯及心肌酶谱，检测仪器为HITACHI-7180。HBV DNA定量应用PCR法进行检测，试剂为匹基公司生产，仪器为SLAN。HBV血清学标志物检测采用酶联免疫法，试剂和仪器购自安图生物（Rayto）。

1.5 统计学处理 应用SPSS 13.0软件进行统计学分析，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，均数间比较用 t 检验，计数资料用 χ^2 检验，对不良事件进行描述性分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前后不同时间段生物化学指标比较 患者治疗前及治疗后3、6、12、24个月TBil、ALT、AST、BUN、Cr、Glu及TG比较情况见表1。

2.2 患者治疗前后不同时间段血清学及病毒载量

变化比较 患者治疗前后，HBeAg阳性及HBV DNA $> 10^5$ 拷贝/ml病例数逐渐减少，HBeAb阳性及HBV DNA < 500 拷贝/ml病例数逐渐增加，提示患者治疗后症状明显改善，见表2。

2.3 不良反应 45例患者中，5例患者出现BUN和Cr超出正常范围且持续1个月无改善而停药；8例患者出现胃部不适和轻度腹泻；1例患者出现ALT升高；2例患者出现总胆红素和直接胆红素轻度升高。

3 讨论

HBV感染呈世界性流行，全世界共约3.5亿人感染HBV，每年死于HBV感染所致的终末期肝病和肝癌的人数超过100万，而降低相关病死率的关键是抗病毒治疗^[3]。目前我国口服抗HBV的药物共有4种，由于国产的ADV不仅价位低且变异率也较低，很适合我国的国情，自2005年上市应用以来，得到了非常广泛的应用，但部分患者常规应用10 mg/d应答不佳，排除依从性差、并发其他病毒感染及原发不应答外，检测未发现乙型肝炎病毒对ADV变异。目前这部分患者最常用的解决方法是加用或换用恩替卡韦、替比夫定或拉米夫定^[46]，此方法虽能解决疗效差的问题，但长期联合应用仍会发生HBV DNA变异，而且会给后续治疗带来不可想象的困难。王海生等^[7]研究结果提示，应用ADV 5~60 mg的剂量递增耐受性方案是安全、科

表 1 患者治疗前后不同时间段生物化学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

	TBil (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mmol/L)	Cr (mmol/L)	Glu (mmol/L)	TG (mmol/L)
治疗前	22.00 \pm 10.50	56.00 \pm 18.00	52.00 \pm 20.00	6.50 \pm 2.40	89.00 \pm 13.00	5.88 \pm 0.05	1.53 \pm 0.61
治疗后3个月	25.00 \pm 9.50	47.00 \pm 11.00	50.00 \pm 18.00	6.70 \pm 2.50	91.00 \pm 15.00	5.90 \pm 0.05	1.62 \pm 0.21
治疗后6个月	23.00 \pm 11.50	40.00 \pm 13.00	45.00 \pm 11.00	6.60 \pm 2.20	90.00 \pm 16.00	5.85 \pm 0.09	1.55 \pm 0.80
治疗后12个月	24.00 \pm 10.60	39.00 \pm 14.00	42.00 \pm 9.00	6.70 \pm 2.00	93.00 \pm 19.00	5.91 \pm 0.14	1.42 \pm 0.81
治疗后24个月	23.00 \pm 11.50	35.00 \pm 16.00	38.00 \pm 10.00	6.90 \pm 1.40	92.00 \pm 21.00	5.92 \pm 0.15	1.50 \pm 0.31

表 2 患者治疗前后不同时间段血清学及病毒载量变化比较 (例)

	HBeAg阳性	HBeAb阳性	HBV DNA < 500 拷贝/ml	HBV DNA $< 10^3$ 拷贝/ml	HBV DNA $> 10^5$ 拷贝/ml
治疗前	23	10	0	15	30
治疗后3个月	23	10	2	18	25
治疗后6个月	22	11	5	21	19
治疗后12个月	21	13	10	19	16
治疗后24个月	20	15	15	18	12

学、可行的。汤影子等^[8]研究表明,随着体质量增加,HBV DNA载量下降幅度越小,病毒应答越差,因此有必要根据不同体质量适当调整ADV给药量。Fung等^[9]提出ADV剂量不足可能是导致患者不能获得完全应答的因素之一,所以部分患者对ADV应答不佳较为常见,适当增量有一定研究基础。

本研究表明,ADV 15 mg/d口服2年,HBV DNA低于检测下限的比率增加30%,HBeAg血清转换率增加9%,ALT化的比率增加65%,这可能与增加剂量后对病毒抑制增强且诱生内源性干扰素的作用有关^[10,11],但剂量增加后也增加了相关的不良反应。本研究患者中,有11例BUN及Cr增高,其中6例仍在正常范围内,5例患者出现BUN和Cr超出正常范围且持续1个月以上而停药;8例患者出现胃部不适和轻度腹泻;1例患者出现ALT升高;2例患者出现总胆红素和直接胆红素轻度升高。

总之,对于应用ADV 10 mg/d效果不佳的患者,将剂量增至15 mg/d,其疗效明显改善,虽不良反应亦有所增加,但大多数患者可以耐受,说明体重在50~80 kg的患者,长期应用ADV 15 mg/d其疗效较好且安全,但由于本研究样本量较少,

需扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] 李瑞旭,刘风华.阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床观察[C].第一届全国疑难重型肝病大会、第四届全国人工肝及血液净化学术年会论文集,2008.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华传染病杂志,2005,23:421-431.
- [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].中华肝脏病杂志,2011,1:13-16.
- [4] 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略[J].中国肝脏病杂志(电子版)2011,3:61-64.
- [5] 白浪,杨文斌,刘丽,等.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗阿德福韦酯应答不佳的慢性乙型肝炎的临床观察[J].华西医学,2011,9:1281-1283.
- [6] 邢晶,韩涛,刘磊,等.恩替卡韦或其联合阿德福韦酯补救治疗拉米夫定联合阿德福韦酯应答不佳的慢性乙型肝炎[J].中华肝脏病杂志,2011,19:828-832.
- [7] 王海生,孙德清,范晓鹏,等.健康志愿者单次口服阿德福韦酯片安全性和耐受性研究[J].中华实验和临床病毒学杂志(电子版),2005,19:375-376.
- [8] 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[J].第三军医大学学报,2007,29:1805-1806.
- [9] Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2006,44:283-290.
- [10] Baker DE. Adefovir dipivoxil: focus on its use in the treatment of chronic hepatitis B[J]. Rev Gastroenterol Disord,2005,5:89-100.
- [11] 茅益民,曾民德.抗乙型病毒性肝炎新药-阿德福韦酯[J].中华肝脏病杂志,2004,12:61-63.

收稿日期:2012-03-31

• 消息 •

与本刊编辑部互动方式

尊敬的作者、尊敬的读者,有关投稿、稿件查询、杂志订阅、地坛国际感染病学术会议消息、肝脏病和感染病诊疗指南等有关咨询或学术疑难问题,您可以登陆本刊网站<http://www.j-ditan.com>、发送邮件至Email: editor.ditan@gmail.com;或拨打电话010-84322058/84322059与编辑部联系。

本刊编辑部