

不同剂量阿德福韦酯停药后肝炎91例临床分析

顾生旺, 赵兵, 刘欢, 蒋兆荣, 焦峰 (解放军第82医院 感染内科, 淮安 223001)

摘要: 目的 探讨不同剂量ADV治疗CHB患者停药后肝炎复发率与停药原因。方法 对635例不同剂量ADV治疗的CHB患者定期检测肝功能、HBV DNA并建立Excel随访系统, 比较各组停药后肝炎发生率。结果 半量组停药后肝炎发生率为14.2%, 常量组停药后肝炎发生率为13.7%, 1.5倍量组停药后肝炎发生率为12.5%, 2倍量组停药后肝炎发生率为16.2%, 联合治疗组停药后肝炎发生率为19.3%; 各组累计停药肝炎91例(14.3%), 停药相关肝癌2例(0.3%), 重症肝炎3例(0.5%), 死亡4例(0.6%)。结论 停药主要原因为包括效果不满意46.1%、经济困难21.9%, 抗病毒认知度不够13.1%。2倍量组与联合治疗组停药肝炎发生率均高于常量组, 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。加强健康教育与医患沟通, 提高疾病认知度、定期检查并不断优化治疗是防止停药肝炎及相关事件的关键。**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 阿德福韦酯; 依从性; 个体化; 随访管理

Clinical analysis of 91 cases with hepatitis B after discontinuation of different doses of ADV

GU Sheng-wang, ZHAO Bing, LIU Huan, JIANG Zhao-rong, JIAO Feng (Department of Infectious Disease, The 82ed Hospital of PLA, Huaian 223001, China)

Abstract: Objective To explore the different dosages of ADV for the treatment of chronic hepatitis B (CHB) patients after drug withdrawal hepatitis incidence and reason for discontinuation. **Methods** Total of 635 cases of different dosages of ADV therapy in patients with CHB liver meritorious service is regular detection, HBV DNA and build Excel follow-up system, compare each withdrawal hepatitis incidence. **Results** Half a set of drug withdrawal hepatitis 14.2%, constant withdrawal hepatitis was 13.7%, 1.5-2 times the amount of drug withdrawal hepatitis group 12.5%-16.2%, united group of drug withdrawal hepatitis, 19.3%; Each group accumulative total withdrawal hepatitis, 91 cases (14.3%), drug cessation related hepatocellular carcinoma 2 cases, 3 cases of severe hepatitis, 4 cases died. **Conclusions** Main reason for the discontinuation is effect is not satisfied with 46.1% and 21.9% economic difficulties, 13.1% antiviral awareness is not enough. The drug withdrawal hepatitis incidence of 2 times the amount group and combined treatment group was higher than constants group but no statistical difference. Obviously strengthen health education and doctor-patient communication, improve disease awareness, regular check and optimize treatment is the key to prevent withdrawal hepatitis and the related events.

Key words: Hepatitis B, chronic; Adefovir dipivoxil; Adherence; Individualization; Follow-up management

CHB长期抗病毒治疗可以控制病情向肝硬化、肝癌、肝功能衰竭发展, 由于目前各种指南均未明确具体治疗时间及经济困难等多种原因导致乙型肝炎患者长期治疗依从性差, 未达到治疗终点标准而不当停药引起肝炎复发或急性加重甚至死亡是目前

临床医生面临的严峻课题, 本文针对本院收治不同剂量ADV停药后肝炎91例进行分析, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2006年1月至2013年4月本院住院及门诊CHB患者635例, 诊断符合2000年西安第10次全国病毒性肝炎会议修订的标准。治疗前HBV DNA $< 2 \times 10^3$ 拷贝/ml者为半量组(14例), 其

中男性11例,女性3例,平均年龄(32 ± 14)岁;治疗前HBV DNA为 $2 \times 10^3 \sim 2 \times 10^6$ 拷贝/ml者为常量组(503例),其中男性385例,女性118例,平均年龄(35 ± 12)岁;治疗前HBV DNA为 $2 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 拷贝/ml者为1.5倍量组(32例),其中男性26例,女性6例,平均年龄(39 ± 11)岁;治疗前HBV DNA $> 1 \times 10^7$ 拷贝/ml者为2倍量组(105例),其中男性73例,女性32例,平均年龄(35 ± 12)岁;治疗前HBV DNA $> 1 \times 10^7$ 拷贝/ml且治疗前肌酐水平较高或加倍效果不满意者为LAM、ADV联合治疗组(以下简称联合治疗组,31例),其中男性23例,女性8例,平均年龄(36 ± 14)岁。各组年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 半量组ADV 10 mg/2d,常量组ADV 10 mg/d,1.5倍量组ADV 30 mg/2d,2倍量组ADV 20 mg/d。非常量组均经医院医学伦理委员会批准、患者同意并签署知情同意书。2倍量组ADV治疗至HBV DNA低于检测下限,可将ADV缓慢减至常量(10 mg/d);半量组若治疗过程中出现HBV DNA反弹(高于检测下限),可将ADV及时恢复至常量(10 mg/d)。

1.3 随访 635例CHB患者姓名、年龄、性别、治疗分组、每次病毒及肝功能检查时间及结果均录入Excel单元格或通过插入批注详细记载,停药病毒反弹与停药或减量肝炎通过红、黄等单元格填充色标注;建立CHB治疗随访平台。

1.4 统计学处理 采用SPSS 11.0统计软件,计数资料采用 χ^2 检验,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表述,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量ADV停药前疗程疗效与停药时间及停药肝炎发生率比较 半量组、常量组、1.5倍量组、2倍量组、联合治疗组停药前疗程 < 1 年者分别为0、16、2、5、0例,合计23例(25.2%,其中 < 6 个月者见表1);1~3年者分别为1、26、0、10、3例,合计40例(43.9%);3年以上者分别为1、20、2、2、2例,合计27例(29.6%)。

停药时间 < 1 个月者各组分别为0、6、1、3、1例,合计11例(12.08%);1~6个月者58例(63.7%);6个月~2年者19例(20.8%,见表1);2年以上者常量组2例、2倍量组1例,共3例(3.2%)。

轻度停药肝炎各组分别为1、17、2、6、1例,合计27例(29.6%);中度停药肝炎分别为1、29、2、10、4,合计46例(50.5%);重度停药肝炎18例(19.7%,见表1)。

常量组发生轻、中、重度黄疸分别为3、3、2例,其中1例总胆红素由 $79.2 \mu\text{mol/L}$ 升至 $212 \mu\text{mol/L}$ 且抢救成功;2倍量组发生轻、重度黄疸各1例,分别确诊为重度停药后肝炎(TBil $62.9 \mu\text{mol/L}$,ALT 885.2 U/L ,AST 566 U/L)和慢性重症肝炎(TBil $214 \mu\text{mol/L}$,ALB 30 g/L ,ALT 86 U/L ,AST 103 U/L ,PT 26.7 秒)均抢救成功。

常量组发生停药相关肝癌2例,1例停药8个月,1例2006年8月24日诊断重度慢性乙型肝炎肝硬化时AFP 572 ng/ml ,经治疗肝功能,HBV DNA、AFP正常,服用ADV 3年,2009年12月底停药,3年后发生停药肝炎、肝硬化腹水、肝癌伴门脉右支栓塞(TBil $32 \mu\text{mol/L}$,ALB 32.9 g/L ,ALT 335.5 U/L ,AST 267 U/L ,AFP $1314.8 \sim 3040 \text{ ng/ml}$,CA199

表1 不同剂量ADV停药前疗程疗效与停药时间及停药肝炎发生率比较

分组	例数	停药肝炎例数 [例(%)]	停药前病毒阴性 [例(%)]	疗程 < 6 个月 [例(%)]	停药1~6月 [例(%)]	停药6个月~2年 [例(%)]	重度停药肝炎 [例(%)]
半量组	14	2 (14.2)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
常量组	453	62 (13.7)	40 (64.5)	11 (17.7)	41 (66.1)	13 (20.9)	16 (25.8)
1.5倍量组	32	4 (12.5)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2倍量组	105	17 (16.2) ^a	6 (35.2)	3 (17.6)	9 (52.9)	4 (23.5)	1 (5.8)
联合治疗组	31	6 (19.3) ^b	1 (16.6)	0 (0.0)	4 (66.6)	1 (16.6)	1 (16.6)
合计	635	91 (14.3)	49 (53.8)	16 (17.5)	58 (63.7)	19 (20.8)	18 (19.7)

注:与常量组相比,^a $P > 0.05$, $\chi^2 = 0.44$; ^b $P > 0.05$, $\chi^2 = 0.77$

45.9 IU/ml), 经ADV、复方斑蝥注射液(斑蝥 1.5 g、人参 50 g、黄芪 100 g)、复方斑蝥胶囊、 γ 刀治疗腹水消失, 肝功能正常, AFP 2622 ng/ml。

常量组1例LAM耐药变异后换ADV 1年, 病毒不下降, 停用54个月, 期间发生鼻咽癌, 放、化疗结束后发生中度停药后肝炎(ALT 187 U/L, AST 166 U/L, HBV DNA 1.8×10^7 拷贝/ml), 自2011年10月ETV、ADV联合治疗, 现肝功能、HBV DNA均正常。

2.2 停药相关事件 停药相关死亡4例。1例为停药3个月且因父亲去世忧伤疲劳发生亚急性重症肝炎并发肝性脑病(TBil 259.6 μ mol/L, PT 54秒, ALB 28.3 g/L, ALT 775 U/L, AST 1020 U/L); 1例为肝硬化失代偿合并糖尿病、感染因反复停药病毒一直未能控制至检测线以下, 诱发肝功能衰竭与多脏器功能衰竭; 1例为肝硬化合并食道胃底静脉曲张出血、门脉断流术后肠梗阻及停药肝炎(TBil 35 μ mol/L, ALT 390 U/L, AST 280 U/L)、自发性细菌性腹膜炎; 1例为肝硬化停药8个月, AFP由134.8 ng/ml逐渐升高至2163 ng/ml且出现血肌酐明显异常, 超声、CT诊断为弥漫性肝癌伴腹膜后淋巴结肿大。

2.3 停药原因及停药前相关事件 半量组、常量组、1.5倍量组、2倍量组、联合治疗组效果不满意停药者分别为1、22、3、11、5例, 合计42例(46.1%); 经济困难停药者分别为2、13、0、4、1例, 合计20例(21.9%); 对长期抗病毒认知与医患沟通不够停药12例(13.1%); 其他原因停药17例(12.8%), 其中因迷信中药治本停药4例, 因怀孕或生育停药分别为3、1例, 因手术停药2例, 因出血和肝性脑病停药3例, 因ADV致停经与无精子各1例, 因断药停药2例。

停药肝炎前发生减量后病毒反弹3例, 减量相关肝炎2例, LAM停药后肝炎1例, ETV停药后肝炎1例, 多次停药后病毒反弹3例, LAM变异6例, 轻度停药肝炎1例。

2.4 停药后补救治疗 ADV治疗75例, ETV治疗3例(其中1例联合ADV), LAM与ADV联合治疗3例

(其中1例联合Peg-IFN治疗), 因经济困难放弃治疗6例, 死亡4例。

2.5 其他情况 疲劳9例, 晚睡5例, 上网3例, 生气2例, 夜班3例, 烟酒赌博等不良生活方式8例, 1例盲目加量ADV 20~40 mg/d长达1个月, 1例因生气顿服8片, 对肾功能无影响。

3 讨论

不遵医嘱用药、不定期复查是CHB复发主要原因^[2-6]。伍艳玲等^[7]报告20例应用ADV 1~3年临床治愈后停药2年内, 仅6例HBV DNA持续低于检测下限且肝功能正常, 14例复发。姚正钢^[8]报告核苷类停药后慢性乙型肝炎复发64例, 停药前完全应答15.6%, 部分应答67.2%, 无应答17.2%; 因经济困难自行停药81.2%, 停药1个月至2年内复发, 2年累计复发率90.6%。梁延秀等^[9]研究核苷类抗病毒达到治疗终点标准停药后, 1年内复发44.4%(36/81), 其中耐药复治与初治者1年复发率分别为78.6%、37.3%; 有无乙型肝炎家族史1年复发率分别为64.5%、15%; 3个月内与3个月以上病毒学应答者1年复发率分别为34%、64.3%; 停药时HBsAg $\leq 150 \mu$ g/L的患者复发率低于 $> 150 \mu$ g/L者(27.6% vs 53.8%, $\chi^2 = 5.199$, $P = 0.023$)。董培玲等^[10]研究国产ADV治疗CHB 96周, 病毒低于检测下限的比率为54.55%, HBeAg低于检测下限的比率为11.36%, 其中17例停药后随访12周, 病毒全部高于检测下限, 肝功能异常率为(15/17)88.24%, 1例死于肝功能衰竭。本研究中, 半量组、常量组、1.5倍量组、2倍量组、联合治疗组停药肝炎发生率分别为14.2%、13.7%、12.5%、16.2%、19.3%; 累计停药肝炎91例(14.3%), 停药相关肝癌2例, 重症肝炎3例, 死亡4例。2倍量组与联合治疗组停药肝炎发生率明显高于常量组, 其停药主要原因包括效果不满意46.1%, 经济困难21.9%, 抗病毒认知度不够13.1%。

数学模型计算显示, 完全清除肝细胞核内HBV ccc DNA至少需要有效抗病毒14.5年; 旧指南^[11]抗病毒1年以上明显不够, 新指南^[12]强调长期治疗但时间不明确, 必然导致患者依从性差。笔者认为:

①治疗前HBV DNA 10^4 拷贝/ml者,最短抗病毒5年以上,HBV DNA 10^5 拷贝/ml者6年以上,依此类推;决定治疗方案必须充分考虑患者经济承受力,结合初始病毒水平与肝功能,定期检查并根据疗效不断优化是保证疗效与安全、防止停药肝炎及相关事件的关键;②加强健康教育与医患沟通,提高患者对疾病与抗病毒长期性及复杂性的认知度、特别强调忌不规范治疗和中途停药,轻则贻误病情、治疗失败,重则病情进展快,并发肝硬化腹水、肝癌、肝性脑病、消化道出血、肝功能衰竭危及生命;③依从性差者,绝不轻易治疗。特别关注治疗效果不佳与经济困难的农村患者和迷信“中药治本”者;特别关注适婚男女、集体生活的大学生;特别关注不良结局家族乙型肝炎(定期查AFP, CA199, 超声等监测肝癌),特别关注心理社会因素与过度劳累等不良生活方式对肝病发展转归和预后的影响^[13];④常量组先谨慎减量,不可突然停药,以减少停药肝炎的发生;1.5倍量组和2倍量组病毒水平复常后,若发生减量病毒反弹或肝炎者,不宜停药;肝硬化者应终生服药,一旦停药应警惕重型肝炎或肝功能衰竭^[14-18];⑤有研究^[19]表明核苷类似物效果好者加用一年以上长效干扰素,可通过免疫调控、缩短服药时间,笔者认为干扰素治疗ADV停药后肝炎,可有异曲同工之效。

总之,首诊医生从初诊给患者进行抗病毒治疗就应主动、自觉、积极地对患者的长期监督管理肩负重要责任,多一份随访,就少一份失访,失访意味着停药;只有重视出院随访,形成从入院到出院后随访一体化的治疗系统,才能提高CHB患者抗病毒依从性,防止停药肝炎及相关肝癌及死亡的发生。

参考文献

- [1] 顾生旺. 不同剂量阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床观察[J]. 肝脏, 2012,8:565-567.
- [2] 吴东刚, 冯岚. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎停药复发36例再治疗探讨[J]. 西部医学, 2009,12:2131-2132.
- [3] 喻树高, 盘振宇. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎不当停药导致肝功能异常分析[J]. 中国医学工程, 2011,11:39-41.
- [4] 叶志典, 周福元. 核苷类似物停药后慢性乙型肝炎复发的临床特点[J]. 临床合理用药杂志, 2010,14:28-29.
- [5] 裴冬萍. 不规范停用阿德福韦酯致肝炎复发4例[J]. 肝脏, 2011,6:516.
- [6] 杨根领. 阿德福韦酯不规范停药47例临床观察[J]. 中国基层医药, 2012,12:1775-1776.
- [7] 伍艳玲, 高庆伟, 刘昕. 阿德福韦酯抗病毒治疗停药后临床安全性分析[J]. 中国现代药物应用, 2011,20:57-58.
- [8] 姚正钢. 核苷类似物停药后慢性乙型肝炎复发的临床特点[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012,21:48-49.
- [9] 梁延秀, 江建宁, 苏明华, 等. 核苷(酸)类似物抗乙型肝炎病毒达到治疗终点标准停药后复发的相关因素分析[J]. 中华传染病杂志, 2011,5:276-281.
- [10] 董培玲, 王冬梅, 张雪梅, 等. 国产阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效及持久性[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2009,6:473-475.
- [11] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000,8:324-329.
- [12] 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]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011,3:40-56.
- [13] 顾生旺, 刘欢, 蒋兆荣. 阿德福韦酯治疗26个月发生快速进展且AFP低水平的肝癌1例[J]. 肝脏, 2012,9:690-691.
- [14] 朱玉成, 高玉金, 闫家徽. 不恰当时停用核苷类药物后导致重型肝炎的分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2010,6:596-597.
- [15] 杨湛, 吴茂直, 陈伟烈, 等. 不规范停用阿德福韦酯后急性加重1例原因分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2009,9:711-713.
- [16] 李雅静, 董培玲, 张斌. 阿德福韦治疗慢性乙型肝炎停药后肝功能衰竭1例[J]. 中国新药杂志, 2008,10:887-888.
- [17] 张斌, 董培玲, 丁惠国, 等. 阿德福韦停用后致急性肝功能衰竭死亡[J]. 药物不良反应杂志, 2008,4:289-290.
- [18] 张蓓蓓, 蔡雄, 王俊学, 等. 7例阿德福韦酯停药发生慢加急性肝衰竭的临床分析[J]. 世界感染杂志, 2010,5:269-271.
- [19] 张鸿飞, 陈新月, 谢尧, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗核苷(酸)类似物经治者初探[J]. 传染病信息, 2012,6:1-4.

收稿日期: 2013-06-14

[1] 顾生旺. 不同剂量阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎临床观察[J]. 肝脏,