

拉米夫定联合阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效观察

刘萍 (太原市第三人民医院, 太原 030012)

摘要: 目的 探讨拉米夫定(LAM)联合阿德福韦酯(ADV)治疗拉米夫定耐药的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的临床治疗价值。方法 将LAM耐药的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者分为A、B两组, A组(123例)继续口服LAM每日100 mg, 同时加用ADV每日10 mg; B组(108例)停用LAM, 仅口服ADV每日10 mg治疗。疗程均为48周。采用实时荧光定量PCR进行HBV DNA载量检测, 酶联免疫吸附试验进行乙型肝炎病毒表面标志物检测, 同时检测ALT、AST。结果 A组治疗48周, ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg低于检测下限的比率及抗-HBe血清转换率分别为88.6%、80.5%、35.8%、16.7%。B组治疗48周, ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg低于检测下限的比率及抗-HBe血清转换率分别为77.8%、63.9%、16.7%和13.0%。A组明显高于B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 LAM联合ADV治疗LAM耐药HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的临床治疗效果优于单用ADV治疗。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 拉米夫定; 阿德福韦酯

Effect of adefovir dipivoxil combined with lamivudine in treatment of chronic hepatitis B patients with HBeAg positive after lamivudine resistance

LIU Ping (The Third Taiyuan People's Hospital, Taiyuan 030012, China)

Abstract: Objective To investigate the value of adefovir dipivoxil combined with lamivudine treatment after lamivudine resistance in chronic hepatitis B patients with HBeAg positive. **Methods** Patients were divided into two groups. Group A were treated with lamivudine associated with adefovir dipivoxil after lamivudine resistance. Group B were treated with adefovir dipivoxil instead of lamivudine. HBV DNA was detected by real-time PCR, and HBV markers were detected by ELISA. ALT and AST were also detected. **Results** After 48 weeks treatment, the normalization rate of ALT in group A was 88.6%, the rate of HBV DNA undetectable was 80.5%, the rate of HBeAg undetectable was 35.8%, and anti-HBe serum conversion rate was 16.7%. Meanwhile, the normalization rate of ALT in group B was 77.8%, the rate of HBV DNA undetectable was 63.9%, the rate of HBeAg undetectable was 16.7%, and anti-HBe serum conversion rate was 13.0%. All indexes in group A were obviously higher than those in group B, with statistical difference. **Conclusions** Effect of lamivudine associated with adefovir dipivoxil in treatment of chronic hepatitis B patients after lamivudine resistance is better than switching to adefovir dipivoxil.

Key Words: Hepatitis B, chronic; Lamivudine; Adefovir dipivoxil

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行, 每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌^[1,2]。拉米夫定(lamivudine, LAM)是最早应用于临床的核苷类抗病毒药物, 随着其在临床的广泛应用, 逐

年升高的YMDD耐药变异问题, 使部分乙型肝炎患者的HBV DNA和肝功能出现反弹, 给临床治疗造成一定困扰。阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)是治疗慢性乙型肝炎的药物之一, 特别是对LAM耐药突变株的作用显著, 目前已广泛应用于临床^[3-5]。本研究应用LAM联合ADV治疗LAM耐药的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者, 现将结果报

道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择2007年5月至2009年6月本院门诊及住院治疗的LAM耐药的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者231例,年龄在18~65岁,将入选病例随机分为A、B两组,A组123例,其中男性84例,女性39例,平均年龄 33.6 ± 9.1 岁。B组108例,其中男性67例,女性41例,平均年龄 33.3 ± 9.8 岁。所有患者均符合2010年中华医学会肝病学分会感染病学分会联合修订的慢性乙型肝炎防治指南的诊断标准^[6]。患者均经LAM治疗6个月以上,并符合临床耐药规定标准,血清HBV DNA低于检测下限后出现HBV DNA反弹至 $5 \log_{10}$ 拷贝/ml以上,丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,排除其他原因引起的ALT升高如合并其他肝炎病毒、脂肪肝、饮酒、药物及中断治疗等。

1.2 治疗方案及观察指标 A组继续口服LAM每日100 mg,同时加用ADV每日10 mg,HBV DNA平均值(7.20 ± 1.10)拷贝/ml,平均ALT水平(140.00 ± 90.20) U/L。B组停用LAM,改为口服ADV每日10 mg治疗,HBV DNA平均值(7.28 ± 1.12)拷贝/ml,平均ALT水平(146.00 ± 87.60) U/L。两组疗程均为48周,在治疗0、4、8、12、24、36、48周检测HBV DNA、肝功能、肾功能、尿常规。

1.3 疗效评价及安全性 评价HBV DNA低于检测下限的比率、ALT复常率、HBeAg低于检测下限的比率和整个治疗过程中的不良反应等指标。

1.4 方法 采用荧光定量PCR法检测HBV DNA,试剂盒由中山大学达安公司提供。HBV DNA cut off值 $> 5 \times 10^2$ 拷贝/ml为阳性。采用ELISA法检测乙型肝炎病毒血清标志物HBsAg、抗-HBs、乙型肝炎病毒e抗原及抗体(HBeAg、抗-HBe)、乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc),试剂盒由中山生物工程公司生产。所有操作均按试剂盒说明书进行,结果判断按说明书标准。

1.5 统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件进行数据分析,率的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后ALT复常率比较 治疗12周后,A组ALT复常率高于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着疗程延长,两组ALT复常率均增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗后HBV DNA低于检测下限的比率比较 两组患者治疗12周后,每检测阶段两组HBV DNA低于检测下限的比率差异均有统计学差异($P < 0.01$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.01$)。随着治疗时间的延长,两组HBV DNA低于检测下限的比率也逐渐增高,见表2。

2.3 两组患者HBeAg/抗-HBe血清变化 两组患者不同阶段血清HBeAg低于检测下限的比率和血清学转换率结果提示,A组均高于B组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 安全性分析 两组患者治疗过程中,A组有2

表 1 两组患者治疗后ALT复常率比较[例(%)]

	12周	24周	36周	48周
A组(n = 123)	76 (61.8)	89 (72.4)	98 (79.7)	109 (88.6)
B组(n = 108)	51 (47.2)	63 (58.3)	70 (64.8)	84 (77.8)
χ^2	4.93	5.03	6.40	4.92
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 2 两组患者治疗后HBV DNA低于检测下限的比率比较[例(%)]

	12周	24周	36周	48周
A组(n = 123)	61 (49.6)	74 (60.2)	85 (69.1)	99 (80.5)
B组(n = 108)	34 (31.5)	47 (43.5)	53 (49.1)	69 (63.9)
χ^2	7.79	6.39	9.59	7.99
P	< 0.01	< 0.05	< 0.01	< 0.01

例出现头晕、恶心、腹胀等不良反应，B组有1例出现相似不良反应，均未影响用药，未处理短期内自行缓解。所观察病例均未出现血肌酐异常。

3 讨论

近年来核苷类似物在抗HBV治疗中发挥重要作用，核苷类似物主要通过作用于HBV DNA聚合酶起到抑制乙型肝炎病毒的作用，LAM可在细胞内磷酸化，依靠细胞核苷激酶转化为活性二磷酸，并以环腺磷酸形式通过HBV多聚酶嵌入到病毒DNA中，导致链合成终止，达到抗HBV作用^[7]。但随着用药时间的延长发生病毒耐药变异的比例增高（第1、2、3、4年分别为14%、38%、49%、66%）^[3,8,9]，且某些LAM耐药患者可发生重型肝炎或肝病发展，从而限制其长期应用。ADV是开环嘌呤类核苷酸类似物，体内、体外研究结果表明除了对HBV野生株外，ADV对LAM耐药株也有很强抑制作用，可显著降低YMDD变异患者的血清HBV DNA载量和ALT水平^[10-12]。

本研究结果显示，A、B两组对LAM耐药患者无论联合用药还是单独用ADV均有很好疗效，随疗程的延长，疗效提高。两组在ALT复常率、HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg低于检测下限的比率及血清学转换率等方面，A组均优于B组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），此结果与国内外文献报道一致。本研究对两组患者肾脏功能进行观察，应用ADV每日10 mg治疗48周后，无论联合用药还是单独用药均未出现血肌酐升高，且

在其他安全性方面亦未见不良反应发生。

单用ADV或与LAM联合应用均有良好疗效，但联合用药更优于单用ADV治疗，可减少病毒学突破、ALT反弹及耐药的发生，其安全性良好。至于长期联合治疗是否会出现多重耐药，仍需进一步观察。

参考文献

[1] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med,2004,350:1118-1129.

[2] World Health Organizaion. Hepatitis B. (Revised August 2008). [2010-12-9]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>

[3] 姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察[J]. 中华内科杂志,2003,42:382-387.

[4] 拉米夫定临床应用专家组. 拉米夫定临床应用专家共识(200年版)[J]. 实用肝脏病杂志,2005,8:60-64.

[5] 拉米夫定优化治疗慢性乙型肝炎专家会议纪要[J]. 肝脏,2009,14:167-169.

[6] 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[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19:13-24.

[7] 王建设. 拉米夫定对慢性乙型肝炎治疗的突破及面临的问题[J]. 临床肝胆病杂志,2000,16:134-135.

[8] 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.

[9] 姚光弼, 崔振宇, 姚集鲁, 等. 国产拉米夫定治疗2200例慢性乙型肝炎的IV期临床试验[J]. 中华肝脏病杂志,2003,11:103-108.

[10] 赵卫峰, 邵幼林, 陈良云, 等. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效和耐药率[J]. 中华传染病杂志,2008,9:550-553.

[11] 谢永海. 阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎[J]. 浙江中西医结合杂志,2008,6:379.

[12] 杨璞和, 刘山红, 冯彪. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药患者疗效观察[J]. 第四军医大学学报,2008,29:155-157.

收稿日期：2011-03-07

表 3 两组患者治疗后HBeAg低于检测下限的比率及抗-HBe血清学转换率比较[例（%）]

	HBeAg低于检测下限的比率				抗-HBe血清学转换率			
	12周	24周	36周	48周	12周	24周	36周	48周
A组 (n = 123)	17 (13.8)	25 (20.3)	34 (27.6)	44 (35.8)	15 (12.2)	18 (14.6)	23 (18.7)	35 (28.5)
B组 (n = 108)	7 (6.5)	9 (8.3)	17 (15.7)	18 (16.7)	5 (4.6)	7 (6.5)	10 (9.3)	14 (13.0)
χ^2	4.63	6.59	4.74	10.69	4.16	3.96	4.18	8.26
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.01	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.01