

阿德福韦酯初治与挽救治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎观察

桂秀海(太原市传染病医院, 太原 030012)

摘要:目的 观察阿德福韦酯初治与拉米夫定治疗耐药后联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者的疗效。方法 将45例入选患者分为两组, 其中A组为拉米夫定治疗耐药后加用阿德福韦酯治疗组, B组为阿德福韦酯初治组。治疗前及治疗后12、24、36、48周均检测肝功能、肾功能、HBV DNA载量。结果 在治疗12、24周时, A组患者的HBV DNA低于检测下限的比率明显高于B组, 差异有统计学意义; 治疗48周时, 两组HBV DNA载量变化、低于检测下限的比率、ALT复常率的差异均无统计学意义。在治疗期间两组患者的肾功能均正常, 均未发现不良反应。结论 阿德福韦酯初治与联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药后慢性乙型肝炎患者同样有效, 值得继续探索。

关键词: 慢性乙型肝炎; 阿德福韦酯; 治疗效应

Effect of adefovir dipivoxil initial treatment and adefovir dipivoxil associated with lamivudine treatment after lamivudine resistance in chronic hepatitis B therapy

GUI Xiu-hai (Taiyuan Municipal Infectious Diseases Hospital, Taiyuan 030012, China)

Abstract: Objective To observe the effect of adefovir dipivoxil initial treatment and adefovir dipivoxil associated with lamivudine treatment after lamivudine resistance in chronic hepatitis B therapy. **Methods** Total of 45 patients were divided into two groups. Group A were treated by lamivudine associated with adefovir dipivoxil after lamivudine resistance. Group B were treated by adefovir dipivoxil as initial treatment. Liver function, kidney function and HBV DNA were detected before treatment and 12, 24, 36 and 48 weeks after treatment. **Results** After 12 and 24 weeks treatment, the rate of HBV DNA undetectable in group A was obviously higher than that in group B, with statistical difference. After 48 weeks treatment, the quantitation and undetectable rate of HBV DNA, the normalization rate of ALT were not statistically significant. Normal kidney function and no adverse effect were found during treatment in two groups. **Conclusions** Effect of chronic hepatitis B therapy by adefovir dipivoxil initial treatment and lamivudine associated with adefovir dipivoxil after lamivudine resistance were equally effective, which deserves continuative exploration.

Key Words: Chronic hepatitis B; Adefovir dipivoxil; Therapeutic effect

慢性乙型肝炎是我国常见的传染病之一, 严重危害人们的身体健康。乙型肝炎病毒(HBV)持续感染可导致乙型肝炎慢性化、肝衰竭、肝硬化及原发性肝癌。慢性乙型肝炎的治疗目标是最大限度地长期抑制或消除HBV, 减少和防止肝功能失代偿、肝硬化、原发性肝癌及其并发症的发生。目前, 抗病毒治疗药物主要包括干扰素类和核苷(酸)类似物, 后者由于抗病毒作用强、服用方便等优点而被广泛应用于临床。拉米夫定是我国临床

上最早、最广泛使用的药物, 起效快、疗效好, 但随着用药时间的延长, 患者发生病毒耐药变异的比例逐年增高, 治疗4年发生YMDD变异的比例可高达66%^[1,2]。阿德福韦酯作为一种核苷酸类似物, 不仅对HBV DNA野生株有较强的抑制作用, 对拉米夫定耐药变异株也有很强的抑制作用, 与拉米夫定联合使用作用更强^[3-5]。本研究选用阿德福韦酯片(福建广生堂)作为拉米夫定耐药后联合抗病毒治疗的药物, 以期达到患者HBV DNA继续抑制、肝功能持续正常稳定的目的; 同时观察阿德福韦酯初治患者的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年1月至2009年6月于本院门诊及住院的慢性乙型肝炎患者45例,分为2组。拉米夫定耐药后加用阿德福韦酯治疗者为A组,即应用拉米夫定和阿德福韦酯共同抗病毒治疗的患者共23例,其中男9例,女14例,平均年龄47.5岁;阿德福韦酯初治者为B组,即应用阿德福韦酯抗病毒治疗的患者共22例,其中男10例,女12例,平均年龄49.1岁。诊断符合我国《慢性乙型肝炎防治指南》^[6]。拉米夫定耐药定义:因医院条件有限,不能进行HBV基因组序列变异检测,故以“病毒载量反跳大于一个 \log_{10} 拷贝/ml或治疗中HBV DNA从检测不到上升至检测线以上,同时有ALT反跳”为耐药表现。

1.2 用药剂量方法 A组:拉米夫定 100 mg/d + 阿德福韦酯 10 mg/d 口服。B组:阿德福韦酯 10 mg/d 口服。

1.3 实验室检查 治疗前及治疗后第12、24、36、48周均检测肝功能、肾功能、HBV DNA载量。采用荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR),试剂为上海科华生物技术有限公司生产,使用美国ABI-7300基因检测分析仪,严格按产品说明书进行操作。肝功能、肾功能检测采用BECKMAN-DXC-800全自动生化分析仪检测。

1.4 统计学分析 采用SPSS 11.5统计分析软件,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 A组治疗前ALT平均值为97.3 U/L, HBV DNA载量为 7.24×10^6 拷贝/ml。B组治疗前ALT平均值为121.9 U/L, HBV DNA载量为 6.35×10^6 拷贝/ml。两组各项指标比较,差异无统计学意义。

2.2 患者治疗后ALT、HBV DNA载量检测 治疗48周后,两组患者ALT复常率均较高,差异无统计学意义。两组患者HBV DNA载量变化、低于检测下限的比率比较,差异均无统计学意义。在治疗过程中,A组有1例治疗24周时HBV DNA载量无变化退出治疗,1例因出现肝功能恶化停药,均记录为治疗无效;B组有2例治疗24周时HBV DNA载量无变化退出治疗,均记录为治疗无效。两组HBV DNA低于检测下限的比率在第12、24周时,A组比B组高, χ^2 值分别为1.876和2.431, P 值均 < 0.05 ,差异有统计学意义。治疗第48周时,两者相近, $\chi^2 = 2.4762$, $P = 0.116$,差异无统计学意义,见表1。

2.3 不良反应 两组患者在治疗期间肾功能均正常,均未发现不良反应。

3 讨论

本研究慢性乙型肝炎患者应用拉米夫定治疗产生耐药后,选用阿德福韦酯片联合拉米夫定进行治疗,结果阿德福韦酯片初治与联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药后的慢性乙型肝炎患者同样有效,与相关文献^[7-9]一致。在治疗第12、24周时,

表 1 两组患者治疗后ALT和HBV DNA定量及低于检测下限的比率

	治疗后(周)	例数	ALT		HBV DNA		
			复常(例)	复常率(%)	载量(拷贝/ml)	低于检测下限(例)	低于检测下限的比率(%)
A组	12	23	5	21.74	5.30×10^5	4	17.39
	24	23	13	56.52	1.65×10^4	11	47.83
	36	23	18	78.26	2.78×10^3	17	73.91
	48	23	21	91.30	5.23×10^2	18	85.71
B组	12	22	3	13.64	5.45×10^5	1	4.55
	24	22	6	27.27	4.63×10^4	5	22.73
	36	22	13	59.09	6.25×10^3	15	68.18
	48	22	20	90.91	7.23×10^2	17	77.27

A组患者的HBV DNA低于检测下限的比率明显高于B组,差异有统计学意义。考虑原因为使用拉米夫定导致含YMDD变异的HBV重组体复制能力减弱^[10-12],从而出现了A组患者早期低于检测下限的比率明显高于B组。治疗过程中,两组共有3例原发治疗无效^[13]。因不能进行HBV基因组序列变异检测,无法早期发现基因耐药,从而不能及早治疗并调整以避免试验性用药及肝功能异常的发生。另外由于样本量较少,观察时间短,可能存在偏差,需进一步加大样本量,完善相关检查验证结果,指导临床用药。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 拉米夫定临床应用专家组.拉米夫定临床应用专家共识(2004年版)[J].实用肝脏病杂志,2005,8:60-64.
- [3] 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.
- [4] 吴杭源,尤德宏.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗YMDD变异慢性乙型肝炎的临床研究[J].中西医结合肝病杂志,2009,19:143-145.
- [5] 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.
- [6] 中华医学肝病学分会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13:881-891.
- [7] 肖时湘,韩涛,李岩,等.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗YMDD变异乙型肝炎初步临床研究[J].陕西医学杂志,2009,38:871-872.
- [8] 杨璞叶,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.
- [9] 王宇明,陈耀凯,张大志,等.阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的临床研究[J].中华肝脏病杂志,2006,14:803-805.
- [10] Peters MG, Hann HWH, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine resistant chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology,2004,126:91-101.
- [11] Suzuki F, Kumada H, Nakamura H. Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants and evolution of HBV sequences during adefovir dipivoxil therapy[J]. J Med Virol,2006,78:1025-1034.
- [12] Delaney WE IV, Yang HL, Miller MD, et al. Combination of adefovir with nucleoside analogs produce additive antiviral effects against hepatitis B virus in vitro[J]. Antimicrob Agents Chemother,2004,48:3702-3710.
- [13] 贾继东.2007版AASLD指南抗乙肝病治疗新策略[N].中国医学论坛报,2007-11-13(16).

收稿日期:2010-01-24

• 消息 •

《现代细胞周期分子生物学》已出版

由首都医科大学传染病学研究所北京地坛医院副院长、内科传染病学专业博士生导师、生物化学与分子生物学专业博士生导师成军教授主编,由30余位国内感染病基础与临床领域、分子生物学领域中青年专家撰写的“肝炎病毒·分子生物学丛书”之一——《现代细胞周期分子生物学》已经于2010年7月正式出版发行,科技出版社的编辑对本专著的内容有很高的评价。《现代细胞周期分子生物学》全书共38章,80余万字,本书内容新颖,系统、详细介绍了以细胞周期素、细胞周期素依赖性蛋白激酶为核心的细胞周期调节分子的基因结构、表达和调控机制,生物学功能调控网络,细胞外信号刺激识别,细胞内信号转导,以及上述活动与正常生理过程、疾病状态之间的相互关系等内容。体现了近年来国内外在细胞周期分子生物学领域的最新进展,特别是成军教授课题组在过去几年里,在本领域的最新研究成果和独到见解。《现代细胞周期分子生物学》的出版,必将进一步推动细胞周期的研究和学术水平的进步。

首都医科大学传染病学研究所北京地坛医院

北京市朝阳区京顺东街8号,北京市100015

医院网站: www.bjdth.com

Email: editor.ditan@gmail.com

电话: +8610-8432 2058

传真: +8610-8432 2059