

阿德福韦酯及拉米夫定治疗乙肝肝硬化的研究

张 健 李 冰 李 梵 纪 冬 韩 萍 邵 清 李永纲 陈国凤 王慧芬 陈菊梅

摘 要 **目的** 探讨联合使用阿德福韦酯与拉米夫定在乙型肝炎肝硬化失代偿期病人中抗病毒治疗的安全性及疗效,从而寻找更加有效的治疗方法。**方法** 应用前瞻性随机分组的方法,对 64 例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者随机分成两组。A 组予阿德福韦酯(10mg/d)联合拉米夫定(100mg/d)治疗;B 组予阿德福韦酯(10mg/d)治疗;直至治疗结束。以上两组的疗程均为 48 周,分别在治疗的 12、24、36 和 48 周抽血,检测各组血清 ALT、HBeAg、HBV DNA 及 child 分级变化。**结果** 治疗结束后,两组患者 HBV DNA 阴转率为 87.1% 及 78.8%,有效率分别为 96.8% 及 87.9%;HBeAg 阴转率分别为 83.9% 及 57.6%;HBeAg/抗-HBe 血清转换率分别为 41.9% 及 24.2%;血清 ALT 复常率分别为 96.8% 及 97.0%。**结论** 联合用药可减少耐药的发生,并可增加抗病毒效果,且其安全性良好,但需扩大样本进一步研究。

关键词 肝硬化 乙型 失代偿 拉米夫定 阿德福韦酯

Therapeutic Effectiveness of Adefovir Dipivoxil Monotherapy or Adefovir Dipivoxil Combined with Lamivudine on Patients with Hepatitis B-related Cirrhosis. Zhang Jian, Li Bing, Li Fan, Ji Dong, Han Ping, Shao Qing, Li Yonggang, Chen Guofeng, Wang Huijen, Chen Jumei. 302 Military Hospital, Beijing 100039, China

Abstract Objective To assess the therapeutic effectiveness of monotherapy of adefovir dipivoxil (ADV) and lamivudine (LAM), or ADV administered in combination with LAM, in order to find the effective and secure therapy for decompensated cirrhosis patients following chronic hepatitis B. **Methods** Totally 64 decompensated cirrhosis patients following chronic hepatitis B were divided into 2 groups by using a prospective randomized grouping method. In group A, patients received the therapy of adefovir dipivoxil (10mg/d) combined with lamivudine (100mg/d); and in group B, a monotherapy of adefovir dipivoxil (10mg/d) was used. The period of treatment was 48 weeks. Levels of serum ALT, HBeAg and HBV-DNA were detected in week 12, 24, 36 and 48 respectively. The liver function was evaluated with Child scores on these time points. Data were analyzed by a blinded independent investigator. **Results** After 48 weeks treatment, HBV DNA negative conversion rate of the two groups were 87.1% and 78.8%. The virtual rate were 96.8% and 87.9%; HBeAg negative conversion rate were 83.9%, and 57.6%. HBeAg/anti-HBe seroconversion rates of the two groups were 41.9% and 24.2%. Normalization of serum ALT levels were observed in 96.8% patients of group A and 97.0% of group B. **Conclusion** The combination therapy of adefovir dipivoxil (ADV) and lamivudine (LAM) could reduce the occurrence of drug resistance, and increase the anti-viral effect. It is a secure management for chronic hepatitis B virus infection.

Key words Cirrhosis; Type B; Decompensation; Lamivudine; Adefovir dipivoxil

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染发病率高,对人类健康危害极大。HBV 持续感染是导致乙型肝炎慢性化、肝硬化和原发性肝癌的重要因素,而抗病毒治疗是治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的一个主要措施。

拉米夫定是脱氧核苷类抗病毒药物的代表,具有高效的抗病毒效果。但其在治疗乙型肝炎时存在周期长,易反跳和长期应用诱发耐药突变的缺点。目前

研究证实拉米夫定与其他抗病毒药物联合应用可以延缓或减少乙型肝炎病毒酪氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸-天冬氨酸(YMDD)变异的发生。联合用药较单用拉米夫定疗效好,且 YMDD 变异率也较单用拉米夫定低。阿德福韦酯是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦的前药,口服后可快速转化成阿德福韦从而发挥抗病毒作用。因其对肾功能的影响,安全应用剂量相对较小,所以单独应用阿德福韦酯抗病毒作用相对较弱,但对拉米夫定耐药变异株具有显著抑制作用,是目前世界范围内临床所推荐拉米夫定耐药患者的治疗药物之一^[1-3]。拉米夫定与阿德福韦酯联合使用抗乙型肝炎的报道尚少,因此本研究旨在探讨联合使用阿德福韦酯与拉米夫定的抗病毒效果。

基金项目:军队“十一五”中医药研发推广专项重大临床攻关课题(2006231001)

作者单位:100039 北京,解放军第 302 医院

通讯作者:陈国凤,电子信箱:bjchen302@yahoo.com.cn;陈菊梅,电子信箱:cjm88245081@yahoo.com.cn

对象与方法

1. 病例选择:64例患者均为2006年7月~2008年3月我院住院病人,诊断均符合2000年全国第10次病毒性肝炎与肝病学术会议病毒性肝炎肝硬化诊断标准^[4],且符合以下条件:①PCR法检测HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/毫升;②肝功能处于失代偿期,Child-Pugh分级为B级或C级;③均未曾用过核苷类抗病毒药物;④均排除甲、丙、丁、戊和庚型肝炎病毒重叠感染及人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性或有其他导致肝硬化或肝炎活动的病因(自身免疫性肝炎、酒精性、药物性、遗传代谢性肝病);⑤无明显心、脑、肾疾病,无糖尿病,无酗酒史,依从

性良好;⑥非妊娠或哺乳妇女;⑦非原发性肝癌;⑧未正在参加其他药物验证试验。本研究严格遵守伦理学准则,得到解放军302医院伦理委员会的批准,患者签署知情同意书后,随机分组。

拉米夫定联合阿德福韦酯组(A组)31例,男性26例,女性5例,年龄23~65岁,阿德福韦酯组(B组)33例,男性25例,女性8例,年龄25~66岁。各组患者年龄、性别构成比、ALT水平、HBV DNA定量检测、HBeAg阳性与阴性例数、child分级等统计学处理无显著性差异,具有可比性。各组患者基线情况比较见表1。

表1 各组患者基线情况构成

组别	男/女	年龄(岁)	ALT(U/L)	HBV DNA 定量(拷贝/毫升)	HBeAg 阳性/阴性
A	26/5	49 ± 10	124.5 ± 124.1	9.83 × 10 ⁶ ± 1.82 × 10 ⁷	16/15
B	25/8	46 ± 11	108.1 ± 170.7	7.28 × 10 ⁶ ± 1.38 × 10 ⁷	18/15

各组间构成比较, $P > 0.05$ (A: ADV + LAM; B: ADV)

2. 治疗方法:阿德福韦酯应用江苏正大天晴公司的阿德福韦酯胶囊,拉米夫定应用葛兰素史克公司的拉米夫定片。A组阿德福韦酯(ADV)10mg,1次/天及拉米夫定(LAM)0.1g,1次/天口服;B组阿德福韦酯(ADV)10mg,1次/天口服。两组疗程均为48周。

3. 观察方法:(1)安全性观察:48周时不良事件的发生率。(2)临床疗效评价指标:①ALT复常率($< 40U/L$);②HBV-DNA(PCR法) $< 1 \times 10^3$ 拷贝/毫升的患者比例;③HBeAg阴转的比例(表3)。

4. 统计学处理:采用SPSS10.0统计软件进行分析,3组比较采用单项有序等级资料秩和检验。

结 果

1. 安全性评价各组总的不良事件发生率:A组总的不良事件发生率为3.3%(1/31),不良事件为头痛、头晕;B组总的不良事件发生率为3.1%(1/33),不良事件为头痛。两组治疗期间均只有1例发生不良事件,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。乙型肝炎失代偿期肝硬化患者对本研究抗病毒应用方案中的

治疗剂量的耐受性均良好,各组均无因不良事件而终止用药者。

2. 治疗后12周各组病人都出现HBV DNA效价下降,随着时间的延长,各组发生HBV DNA阴转的比例均有所增加,见表2。有效率为HBV DNA下降2个对数值(A:ADV + LAM;B:ADV;C:LAM)。

表2 两组治疗后HBV DNA阴转情况

时间	A组有效率	A组阴转率	B组有效率	B组阴转率
	有效例数/ 总例数(%)	有效例数/ 总例数(%)	有效例数/ 总例数(%)	有效例数/ 总例数(%)
12周	28/31(90.3)	20/31(64.5)	26/33(78.8)	11/33(33.3)
24周	29/31(93.5)	22/31(71.0)	25/33(87.9)	16/33(48.5)
36周	30/31(96.8)	27/31(87.1)	27/33(81.8)	23/33(69.7)
48周	30/31(96.8)	27/31(87.1)	29/33(87.9)	26/33(78.8)

3. 治疗后各组HBeAg血清转换A组13例,B组13例。治疗后抗病毒治疗的3组患者的临床表现、体征、肝功能均有不同程度的改善,见表3。

表3 两组治疗48周疗效比较

组别	总例数	ALT复常例数/ 总例数(%)	DNA有效例数/ 总例数(%)	DNA阴转例数/ 总例数(%)	Child分级下降 一级例数(%)	HBeAg阴转例数/ 总例数(%)	HBeAg血清转换例数/ 总例数(%)
A	31	30/31(96.8)	30/31(96.8)	27/31(87.1)	13(41.9)	26/31(83.9)	13/31(41.9)
B	33	32/33(97.0)	29/33(87.9)	26/33(78.8)	11(33.3)	19/33(57.6)	8/33(24.2)

A: ADV + LAM; B: ADV

讨 论

慢性乙型肝炎由于肝细胞中HBV不断复制,造成肝组织的反复炎症,尤其在活动性肝硬化和失代偿

性肝硬化,是病情不断加重的关键因素,因为HBV的复制激发了肝组织的免疫损伤,造成肝组织炎症活动加重,有可能进展为终末期肝病或原发性肝癌。控制

病情的关键是要抑制 HBV 的复制。

拉米夫定抑制 HBV 复制的作用机制,系药物在细胞内经磷酸化后,与脱氧胞嘧啶核苷(dCTP)竞争,进入合成中的 DNA 链,使其不能继续延伸而终止复制。阿德福韦是单磷酸腺苷的核苷酸类似物,在体内通过细胞激酶作用被磷酸化为具有活性作用的二磷酸阿德福韦,其通过竞争脱氧腺苷三磷酸底物,来抑制 HBV DNA 多聚酶或反转录酶的活性,终止病毒 DNA 链延伸,从而抑制病毒复制^[5-7]。临床研究表明阿德福韦酯不仅对野生 HBV 具有显著抑制作用,而且对拉米夫定 YDMM 变异株也有显著抑制作用^[8-11]。有研究表明,二者联合治疗,可降低耐药发生,效果更持久,病情更稳定,是慢性乙型肝炎、肝硬化患者长期维持治疗的理想选择。

失代偿期乙肝肝硬化患者治疗起点是 HBV DNA 阳性则立即可使用核苷(酸)类似物抗病毒治疗,一般多采用终身治疗方案。在临床实际中,在选择核苷类药物抗病毒治疗时应考虑能较长期应用而病毒变异率、抗病毒药物耐药发生率较低的药物,根据患者经济承受能力,国内经常选用 ADV 治疗,多数患者可以取得较好效果。但是,由于 ADV 抗病毒作用起效慢、降低病毒 HBV DNA 平均值水平较低,如果患者为活动性肝硬化,尤其是有重症化趋势的肝硬化患者,单用 ADV 短期内较难取得满意疗效,基线时病毒复制水平较高的患者,HBV DNA 定量难以达到低于检测值水平,应用起始的联合治疗即阿德福韦酯加拉米夫定可能是一种稳妥的方案。对活动性乙型肝炎肝硬化患者肝功能损害严重、肝储备功能差,快速抑制病毒,减少变异毒株耐药的发生,显得尤为重要。阿德福韦酯联合拉米夫定可迅速显著地抑制 HBV DNA 的复制,减轻肝脏的炎症反应,促进肝功能恢复,疗效更好^[12-16]。

本资料显示:治疗后 12 周起各组病人均发生 HBV DNA 阴转,随着时间的延长,各组发生 HBV DNA 阴转的比例均有所增加。治疗 12 周阿德福韦联合拉米夫定组(A 组)HBV DNA 阴转率高于阿德福韦组(B 组),HBeAg 阴转率 A 组好于 B 组。以上各组比较在统计学意义上均有显著性差异。此外,治疗 36 周及 48 周时 A 组 HBV DNA 阴转的比例均高于 B 组,治疗结束时 child 分级好转率 A 组好于 B 组,但无统计学意义。提示两组在抗病毒治疗及生化学指标改善方面均有较好疗效。研究表明,ADV 联合拉米夫定治疗 HBV 感染安全性良好;ADV 与 LAM 联

合应用及 ADV 单药应用均有较好的疗效;早期疗效前者好于后者,治疗结束时之间差别无统计学意义,但需扩大样本进一步研究。总之,联合用药可减少耐药的发生,并可增加抗病毒效果,且其安全性良好。至于长期联合治疗是否会出现多重耐药,有待进一步观察。

参考文献

- Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in - HBeAg - negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Gastroenterology*, 2008, 2(8):46
- 俞海英,冯艳红,蔡莉静,等.阿德福韦酯对拉米夫定耐药的 HBV 抑制作用观察. *肝脏*, 2007, 12(4):320-321
- 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. *第四军医大学学报*, 2008, 29(2):155-157
- 中华医学会肝病学分会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(12):881-891
- Marcellin P, Cheng TT, Lim S G, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigenpositive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, 348(9):848-850
- Westland C, Delaney WE, Yang H, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology*, 2003, 125(1):107-116
- 沈龙,彭晋.阿德福韦和拉米夫定抗乙型肝炎病毒作用比较. *临床荟萃*, 2006, 4(3):235-237
- 周先珊,漠彬,郑瑞英.阿德福韦酯单药或联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的临床研究. *解放军医学杂志*, 2009, 34(2):135-138
- 孙建民,朱增红,胡庆军.阿德福韦酯单用或联合拉米夫定治疗 YMDD 变异的慢性乙型肝炎的疗效比较. *临床肝胆病杂志*, 2008, 24(4):293-295
- 杨清,龚作炯,胡丹凤.阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床观察. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(11):821-824
- 陈文郁,陈兰春.阿德福韦酯与拉米夫定联合抗乙型肝炎病毒效果的临床研究. *实用医学杂志*, 2008, 24(14):2492-2494
- 占劲松.阿德福韦酯单用与拉米夫定/阿德福韦酯序贯治疗对慢性乙型肝炎的疗效对比观察. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(3):546-547
- 朱蔚岗,周稳兰,移军,尹建红,刘玉斌,李军,宋鸿范.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化 18 例疗效观察. *淮海医药*, 2009, 27(2):154
- 赵林.阿德福韦酯和拉米夫定治疗活动性肝炎肝硬化的临床比较. *徐州医学院学报*, 2009, 29(1):48-50
- 霍丽亚.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床观察. *实用肝脏病杂志*, 2008, 11(6):378-379
- 陈小萍,李耀才,伍思国,陈春.阿德福韦酯单用或联用拉米夫定对拉米夫定失效 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效观察. *广东医学院学报*, 2008, 26(1):23-25

(收稿:2009-10-27)