

长期拉米夫定治疗无效慢性乙肝患者 106 例

杨守平, 胡德昌, 胡锡琪, 郑可飞

■背景资料

1998年底批准拉米夫定用于治疗CHB以来,因其药抑制病毒迅速,临床症状恢复较好,加之口服方便,总体上不良反应发生率较低等优点,而被大力推广临床应用。然而随着时间的推移,临床上遇到了一些治疗上的问题。通过对长期拉米夫定治疗无效的CHB病例分析,寻找可汲取的临床经验和教训。

杨守平, 郑可飞, 乐清市第三人民医院中西医结合肝病科 浙江省乐清市 325604
胡德昌, 复旦大学附属中山医院消化科 上海市 200032
胡锡琪, 复旦大学医学院病理系 上海市 200032
通讯作者: 杨守平, 325604, 浙江省乐清市柳市前市街335号, 乐清市第三人民医院中西医结合肝病科. weiyu1966@126.com
电话: 0577-82173698 传真: 0577-62782169
收稿日期: 2005-12-12 接受日期: 2005-12-31

Long-term ineffective treatment of chronic hepatitis B with Lamivudine: an analysis of 106 cases

Shou-Ping Yang, De-Chang Hu, Xi-Qi Hu, Ke-Fei Zheng

Shou-Ping Yang, Ke-Fei Zheng, Department of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine for Liver Disease, the Third Municipal People's Hospital, Yueqing 325604, Zhejiang Province, China

De-Chang Hu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Xi-Qi Hu, Department of Pathology, the Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Shou-Ping Yang, Department of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine for Liver Disease, the Third Municipal People's Hospital, Yueqing 325604, Zhejiang Province, China. weiyu@126.com
Received: 2005-12-12 Accepted: 2005-12-31

Abstract

AIM: To summarize the valuable experiences through analysis of long-term ineffective treatment with Lamivudine (LAM) on chronic hepatitis B patients.

METHODS: One hundred and six patients, with or without early-stage cirrhosis, were followed up and the clinical data retrospectively analyzed. All the patients were observed in terms of clinical manifestations and received tests of liver function, hepatitis B virus markers and YMDD mutations. Of these patients, 17 also received CD cell examination, and 43 received liver biopsies.

RESULTS: The percentages of elevated alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were 100% (106/106) and 92.5% (98/106), respectively. All the 106 patients were HBsAg-positive, and 104 were HBeAg-

positive while 2 were HBeAb-positive. The level of HBV DNA was lower than or equal to 10^8 copies/L in 4 patients, and higher than or equal to 10^9 copies/L in 102 patients, of which 65 (61.3%) patients had YMDD mutations. Of the 43 patients received liver biopsy, mild histological changes were found in 18 cases, moderate in 15 cases and severe in 10 cases. Of the 43 patients, 23 were accompanied with early-stage liver cirrhosis, of which 22 were severe cases.

CONCLUSION: LAM can short-termly inhibit HBV replication, reduce aminotransferase level and improve clinical manifestations effectively in chronic hepatitis B patients. However, it was ineffective in long term. The risks of severe disease increase in patients accompanied by early-stage liver cirrhosis no matter whether LAM treatment is stopped.

Key Words: Chronic hepatitis B; Ineffective treatment; Lamivudine

Yang SP, Hu DC, Hu QX, Zheng KF. Long-term ineffective treatment of chronic hepatitis B with Lamivudine: an analysis of 106 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(5):536-539

摘要

目的: 通过对长期拉米夫定治疗无效的慢性乙型肝炎(CHB)病例分析,寻找可汲取的临床经验和教训。

方法: 观察和随访长期(12-60 mo)拉米夫定治疗无效的CHB或伴有早期肝硬化患者共106例。项目包括除临床表现、肝功、乙型肝炎病毒学标志物及YMDD变异检测外,有17例进行了CD细胞检测,43例进行了肝活检。

结果: 106例患者长期持续服用拉米夫定期间(86例)和停药拉米夫定后(20例)出现ALT、AST异常率分别为100%(106/106), 92.5%(98/106)。HBsAg阳性106例, HBeAg阳性104例, HBeAb阳性2例。HBV DNA(PCR): $\leq 10^8$ copies/L 4例, $\geq 10^9$ copies/L 102例, 其中YMDD变异65例, 变异率61.3%。肝组织病

■研发前沿

拉米夫定是一个优点和缺点都非常鲜明的抗病毒药物。开始用药时抑制病毒作用显著,停药后病毒很快复制,长期应用易出现耐药变异,肝炎复发,最终导致治疗失败。其主要问题是远期疗效和停药后所引起的风险,如何避免和处理这个问题,已成为临床医师关注的热点与重点。

表 1 停药与病情变化

组别	n	停			不停		
		n	重	(%)	n	重	(%)
CHB伴CC	23	6	6	100	17	10	58.0
CHB	83	14	1	7.1	69	5	7.8
合计	106	20	7	36.8	86	15	17.8

理变化: 肝活检43例, 轻、中、重度分别为18, 15, 10例, 其中伴有早期肝硬化23例。病情类型: 重度以上22例(20%), 余为轻、中度。

结论: 拉米夫定抑制HBV DNA作用显著, 对CHB患者近期降酶、改善临床症状较快, 然乏远期持续效应。伴有早期肝硬化CHB患者停药与否均有病情加重的风险。

关键词: 慢性乙型肝炎; 治疗无效; 拉米夫定

杨守平, 胡德昌, 胡锡琪, 郑可飞. 长期拉米夫定治疗无效慢性乙肝患者106例. 世界华人消化杂志 2006;14(5):536-539
http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/536.asp

0 引言

应用拉米夫定治疗慢性乙型肝炎(CHB)停药后常有复发^[1-4], 但长期持续服用拉米夫定治疗病情反复的报道甚少, 我们对106例长期拉米夫定治疗无效的CHB或伴有早期肝硬化(代偿性肝硬化, CC)病例进行临床分析。

1 材料和方法

106例患者来源于1999-10/2004-12复旦大学附属中山医院和浙江省乐清市第三人民医院门诊和住院患者, 男90例, 女16例。年龄14-68岁, 平均35.2岁。所有CHB患者的诊断标准、临床病情程度和病理分级分期参照2000年全国传染病与寄生虫病会议制定的《病毒性肝炎防治方案》^[5]。纳入标准: (1)正在服用拉米夫定或曾服用拉米夫定; (2)服药时间在1 a以上。观察和检测项目除临床表现、血、尿常规, 肝功能, 乙型肝炎病毒标志物及YMDD变异检测外, 有17例进行了CD细胞检测, 43例进行了肝活检。治疗无效判断标准: (1)肝功能异常[血清ALT/AST升高 $\geq 3 \times$ ULN(正常值上限)]; (2)HBsAg阳性, HBeAg阳性, HBV DNA阳性; (3)排出HAV、HCV、HEV及其他病毒感染, 合用其他药物(如草药)、饮酒、服用药物依从性差等因素。

表 2 43例血清与肝组织中HBV标志存在状况

HBVDNA	n	血清阳性				肝内HBsAg	
		HBeAg/HBeAb		HBVDNA		HBcAg阳性	
		10 ⁵	10 ⁶⁻⁸	(-)	单	(+)	双(+)
(-)	3	3/0	0	0	1	1	1
YMDD野生	13	11/2	4	9	0	5	8
YMDD变异	27	27/0	14	13	1	6	20
合计	43	41/2	18	22	2	12	29

表 3 17例患者CD4/CD8比值

病型	n	CD4/CD8比值		
		<1.20	1.20-1.50	>1.50
轻	6	3	2	1
中	4	4	0	0
重	7	6	0	1
合计	17	13	2	2

2 结果

2.1 治疗无效病例的基本结果 106例患者的拉米夫定治疗12 mo以上, 最长60 mo, 平均20.3 mo。106例患者中长期持续服用拉米夫定治疗86例, 服拉米夫定达到1 a以上的疗程后停药20例, 在停药后2-11 mo出现病情反跳。肝功能: ALT异常106例, 发生率为100%; AST异常98例, 发生率为92.5%。乙型肝炎病毒学标志物: HBsAg阳性106例, HBeAg阳性104例, HBeAb阳性2例; $\leq 10^5$ cops/mL 4例, $\geq 10^6$ cops/mL 102例, 其中YMDD变异65例, 均为持续服用拉米夫定的患者, 变异率为61.3%。肝细胞病理变化: 肝活检43例, 轻、中、重度分别为18, 15, 10例, 其中伴有早期肝硬化(CC)23例。病情类型: 重度以上22例(20%), 余为轻、中度。

2.2 停药与病情变化(表1) 停药者病重出现率明显高于持续用药者, 其中CHB伴有早期肝硬化者尤为明显。

2.3 血清与肝组织中HBV标志表达(表2) 43例肝活检病例的血清或肝内HBV复制标志多呈阳性, 其中在肝组织双阳性中YMDD变异组占46.5%(20/43)。

2.4 CD4/CD8比值与病情(表3) 中重度以上CHB患者CD4/CD8比值多呈下降趋势。对42例(2/5)患者进行了随访, 其中2例3 a后转肝癌, 2例行肝移植术; 另2例病情转重后, 短期内肝功能衰竭死亡。

■相关报道

近年来, 对拉米夫定治疗CHB停药后肝炎复发和长期应用出现耐药变异的病例报道甚多, 本文只参考了部分有关研究报道。

■创新盘点

应用拉米夫定治疗CHB停药后常有复发, 但长期持续服用拉米夫定治疗病情反复的报道甚少, 本文对106例长期拉米夫定治疗无效的CHB或伴有早期肝硬化(代偿性肝硬化, CC)病例进行回顾性分析与总结, 提出对拉米夫定要慎用, 慎用, 慎用。

■应用要点

长期服用拉米夫定治疗CHB所产生的正面和负面影响,应当从潜在的临床益处、发生YMDD变异和其他可能危险和停药后应答的持久性等方面全面权衡。否则,长期治疗延缓疾病进展的益处将被抵消,尤其是已有肝纤维化或伴有肝硬化患者中更易发生负面影响。因此,医生在用药前要对患者的病情和背景要有一个综合评审,一定要严格掌握适应症,避免盲目使用。在用药期间,必须定期随访,密切监测。对于疗程已达到1 a以上的CHB患者,不要单纯从ALT复常,HBVDNA阴性,HBsAg/抗-HBe血清转换这几方面决定停药,要从多方面对患者的肝脏的代偿机能和储备功能进行判断,对可能带来的结局进行评估,尽量避免医疗风险。对复发后病情较重者,应及时收住院积极治疗,以防不测。

3 讨论

我国药品监督管理局于1998年底批准拉米夫定用于治疗CHB以来^[6],因其药抑制病毒迅速,临床症状恢复较好,多数患者的ALT可在2-3 mo内复常^[7],加之口服方便,总体上不良反应发生率较低等优点,而被大力推广临床应用。然而随着时间的推移,临床上遇到了一些治疗上的问题。应用拉米夫定治疗CHB不论用药时间长短与否,停药后常有复发,这与CHB发病机制和拉米夫定作用机制有关。从CHB发病机制来讲,一般认为HBV不会直接引起肝细胞损害,是病毒和宿主之间的相互作用所决定的,发病主要与宿主免疫应答有关^[8],最终清除病毒则要依赖宿主的特异免疫状态。而拉米夫定不能清除肝细胞内HBV的共价闭合环状DNA(cccDNA),只能抑制HBV复制。停用拉米夫定后,病毒以cccDNA为模板,又开始HBV复制过程^[9]。临床实践也显示,数周或数月的拉米夫定治疗无助于缓解病情,停药后很快复发,因此趋向于延长拉米夫定的给药时间,使HBV的复制持续受到抑制,并通过机体的免疫应答和衰老肝细胞凋亡,使肝组织损害得以显著改善。虽然延长拉米夫定的给药时间可使较多CHB患者获益,但长期服用又出现变异耐药问题,引起肝炎复发,我们曾有过类似报道^[10]。本资料显示:106例患者中不仅在20例停药后2-11 mo出现病情反跳,而且有86例长期持续服用拉米夫定治疗的患者也出现病情反跳,其中HBVYMDD变异65例,均为持续服用拉米夫定的患者,变异率为61.3%,由此可见发生HBVYMDD变异是导致病情反跳的重要因素。因此,即使服用拉米夫定治疗达到1 a以上的疗程后停药或遵医嘱长期服药仍有复发。拉米夫定治疗CHB缺乏远期持续效应已成为临床医生的共识。

在临床上抗病毒疗效的判定常以HBsAg消失和抗-HBe出现作为病毒血清学完全应答指标^[11]。但是,HBsAg/抗-HBe血清转换并不是判断抗病毒疗效的理想指标,因为一方面,他只能用于HBsAg阳性者,不适于HBsAg阴性的CHB;另一方面,HBsAg血清转换后并不表明HBV复制能力都能降低,病情也未必都能缓解,有的可能发生逆转,恢复为HBsAg阳性CHB;有的则发展为HBsAg阴性的CHB。此种e系统的转换或HBsAg消失现象,犹似干扰素治疗后HBsAg转为阴性并不意味着HBV已被清除,相反,可能导致HBV前C区突变,HBV得以继续存在^[12]。新近

报道,HBV前C区变异株患者及野生株患者CD4, CD4/CD8均呈下降趋势,两组间比较差异显著($P<0.01$),试验结果显示,随着患者病情加重变异率有升高趋势,变异株组中CD8计数明显增多,提示变异可加重肝损害^[13],这与本研究发现中重度以上CHB患者CD4/CD8比值多呈下降趋势的情况相符合。2003年我们报道了拉米夫定治疗CHB过程中,血清HBVDNA的阴转不等于肝组织内HBVDNA的消失。服药期间出现转氨酶“反跳”,肝组织内仍有不同程度的炎症活动^[14]。本研究中也对43例患者进行了肝活检,其血清或肝组织内HBV复制标志多呈阳性。血清HBsAg阳性占95.3%(41/43),HBVDNA阳性占93.0%(40/43),HBVDNA高水平($\geq 10^6$)表达者为51.2%(22/43);肝组织中HBsAg及HBcAg阳性为97.7%(42/43),双阳性者占67.4%(29/43),而且以YMDD变异组为主(20/43),这表明在服用拉米夫定治疗病情反复患者的血清或肝组织内均有HBV复制。越来越多的研究证实^[15-17],许多患者血清生化学、血清免疫学指标不能完全反映肝脏病变的真实面貌,有时往往差距甚远,单用血清学的标准判断抗病毒疗效似存在诸多弊端。因此,理想的判断疗效标准应该是综合的,包括生化指标、病毒学和组织学的持续应答,最终HBsAg消失。

在抗病毒治疗前大多数患者都经历了肝炎的长期、反复发作,不仅肝脏的代偿机能较差,而且还提示机体对HBV已有一定的免疫清除功能。服用拉米夫定后HBV复制得到抑制,肝炎病情缓解;当拉米夫定停用后,HBV得以大量复制,机体强烈的免疫清除必然导致短期内的广泛肝组织损伤,从而表现为肝炎复发,甚至于发展为重型肝炎或肝衰竭。本文23例患者在治疗前已伴有早期肝硬化,其中停药6例患者病情严重,重度或重症发生率为100%,2例短期内因肝功能衰竭死亡;未停药17例中病情严重者有10例,其发生率也有58.8%;在停药的患者中病重发生率明显高于持续用药者,其中CHB伴有早期肝硬化者尤为明显,最终治疗无效。由此可以看出,伴有早期肝硬化CHB患者停药与否均有引起病情加重的风险。

长期服用拉米夫定治疗的正面和负面影响,应当从潜在的临床益处、发生YMDD变异和其他可能危险和停药后应答的持久性等方面全面权衡。否则,长期治疗延缓疾病进展的益处将被抵消,尤其是已有肝纤维化或伴有肝硬化患者

中更易发生负面影响. 因此, 医生一定要严格掌握适应症, 避免盲目使用拉米夫定. 要充分认识患者顺应性和医患沟通的重要性, 在采用拉米夫定治疗前, 必须给患者介绍: (1)疾病的自然史, 特别是发生肝脏相关并发症的可能性; (2)拉米夫定抗病毒治疗的效果; (3)治疗所需的花费; (4)有可能出现的不良反应; (5)乙型肝炎病毒的耐药变异; (6)忌酒、避免劳累和感冒等, 力求使患者能充分合作, 遵守医嘱. 在用药期间, 必须定期随访, 密切监测. 对于疗程已达到1 a以上的CHB患者, 也不要单纯从ALT复常, HBVDNA阴性, HBeAg/抗-HBe血清转换这几方面决定停药, 要从多方面对患者的肝脏的代偿机能和储备功能进行判断, 看其是否经受起因停药后病情复发而导致的第二次打击, 尽量避免医疗风险. 总之, 停药须慎之又慎. 对复发后病情较重者, 宜及时收住院积极治疗, 以防不测.

4 参考文献

- 葛秀林. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎停药后的临床观察. 临床肝胆病杂志 2002; 18: 125-126
- 蔡皓东, 马秀云, 崔振宇. 拉米夫定停药后肝炎的临床观察. 肝脏 2002; 7: 174-175
- 温小凤, 崔小平, 李雪梅, 茹海匀, 李敏基, 曾文凤, 汤中敏, 谢后禹. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎停药后的临床观察. 广西中医学院学报 2003; 6: 5-6
- 罗生强, 张玲霞, 张文谨, 蔡少平, 高峰. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎停药后肝炎复发的临床观察. 实用肝病杂志 2004; 7: 200-202
- 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华内科杂志 2001; 40: 62-68
- 拉米夫定临床应用专家指导小组. 拉米夫定临床应用指导意见(初稿). 中华肝病杂志 1999; 7: 189-190
- 骆抗先. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的选择: 干扰素还是拉米夫定. 肝脏 2001; 6: 1-2
- 陈灏珠主编. 实用内科学(第12版). 北京: 人民卫生出版社, 2005; 326
- 姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 姚集鲁, 曾民德. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察. 中华内科杂志 2003; 42: 382-387
- 拉米夫定临床应用专家组. 2004年拉米夫定临床应用专家共识. 中华传染病杂志 2004; 22: 283-287
- 杨守平, 胡德昌, 郑可飞, 孙小兵, 陶维玉, 马宁. 基因芯片检测拉米夫定治疗慢性乙型肝炎中HBVYMDD变异25例. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1067-1068
- 胡德昌, 李晓芳, 熊思东, 屠红, 刘厚钰, 闻玉梅. 慢性乙型肝炎患者乙型肝炎病毒前C区基因突变与干扰素的关系. 中华内科杂志 1995; 34: 229-231
- 潘峻岩, 刘丽娜, 戚盛麟. HBV前C区变异与细胞免疫功能及肝损害的关系. 肝脏 2005; 10: 219-220
- 郑可飞, 杨守平, 陈孟峰, 黄志贤, 胡晚霞, 倪炼. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎过程中HBV-YMDD变异与肝组织病理状态观察. 胃肠病学和肝病杂志 2003; 12: 502-503
- 马洪波, 郎振为, 金瑞, 黄春, 段仲平, 金荣华, 吕富静, 罗岗, 李晶莹. 慢性肝炎临床与病理对照分析. 临床肝胆病杂志 2003; 19: 161-163
- 于晓辉, 赵连三, 张秀辉, 谭明珍, 吴雄志, 许倩, 马颖, 熊中华. 慢性乙型肝炎病理与临床诊断的一致性. 胃肠病学和肝病杂志 2005; 14: 71-73
- 杨飞飞, 卢洪洲, 尹有宽, 张继明, 张清波, 邬祥惠. HBsAg阴性慢性肝炎患者肝穿刺的临床意义. 肝脏 2005; 10: 30-31

电编 张敏 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

■名词解释

停药后复发: 在停用拉米夫定后, 出现的HBVDNA和ALT水平再次升高, 甚至个别患者发生肝功能失代偿的临床现象.

HBVYMDD耐药变异: 在药物选择性压力下, HBVDNA聚合酶YMDD基序上蛋氨酸被异亮氨酸(I)或缬氨酸(V)取代, 形成YI(V)DD变异, 导致对拉米夫定亲和力或敏感性下降.

HBeAg/抗-HBe血清学转换: HBeAg转阴而抗-HBe转阳, 称为HBeAg/抗-HBe血清学转换.

HBV前C区突变: HBV前C区中G1896A点发生突变, 形成终止密码子, 出现不表达HBeAg的现象.

■同行评价

拉米夫定治疗CHB的近期疗效已经得到证明, 可使患者获得病毒学、肝脏生化功能和肝组织的改善. 由于拉米夫定不能消除肝细胞内cccDNA, 当停用拉米夫定后, 以cccDNA为模板, 又开始HBV的复制过程. 因此, 从治疗策略上考虑, 拉米夫定最好长期应用. 但是长期应用可能会出现一些问题, 如能否维持持久的疗效? 病毒出现YMDD变异对临床的影响如何? 长期服药是否安全? 患者能否耐受或顺应? 这些问题均需要通过长期系统的观察来答复. 由中华医学会肝病学会和感染病学会联合制订的中国首部《慢性乙型肝炎的防治指南》已于2005年12月10日发布, 这给广大医务人员和慢性乙肝患者提供了正确的治疗理念和规范化的治疗方法.