

# 阿德福韦酯联合拉米夫丁治疗拉米夫丁耐药失代偿期肝硬化患者14例

王方, 张俊, 张小岗, 张静, 李德明

**背景资料**  
慢性乙型肝炎患者如不进行抗病毒治疗, 常进展到肝硬化, 最终死于各种各样的并发症。临床实践已经证实, 对于肝硬化失代偿期的患者, 拉米夫丁抗病毒治疗可以有效抑制病毒复制, 改善肝功能, 提高生存质量, 但在治疗过程中病毒容易产生变异而耐药, 使病情反复甚至加重。

王方, 张俊, 张静, 李德明, 中国人民解放军兰州军区总医院安宁分院感染科 甘肃省兰州市 730070  
张小岗, 甘肃省中医院骨科 甘肃省兰州市 730050  
作者贡献分布: 此课题由王方、张俊及张小岗设计; 研究过程由王方、张静及李德明操作完成; 论文写作由王方完成。  
通讯作者: 王方, 730070, 甘肃省兰州市安宁东路818号, 中国人民解放军兰州军区总医院安宁分院感染科。  
kaixin919@163.com  
电话: 0931-7712117  
收稿日期: 2007-12-27 修回日期: 2008-03-15

## Adefovir combined with lamivudine in treatment of lamivudine-resistant patients with decompensated liver cirrhosis: an analysis of 14 cases

Fang Wang, Jun Zhang, Xiao-Gang Zhang, Jing Zhang, De-Ming Li

Fang Wang, Jun Zhang, Jing Zhang, De-Ming Li, Department of Infectious Diseases, General Hospital Anning Branch, Lanzhou Military Command of Chinese PLA, Lanzhou 730070, Gansu Province, China  
Xiao-Gang Zhang, Department of Orthopaedics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China  
Correspondence to: Fang Wang, Department of Infectious Diseases, General Hospital Anning Branch, Lanzhou Military Command of Chinese PLA, 818 Anning Eastern Road, Lanzhou 730070, Gansu Province, China. kaixin919@163.com  
Received: 2007-12-27 Revised: 2008-03-15

## Abstract

**AIM:** To observe the efficacy and safety of adefovir in combination with lamivudine in the treatment of lamivudine-resistant patients with decompensated liver cirrhosis.

**METHODS:** Fourteen decompensated liver cirrhosis patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) mutants, positive HBsAg, HBeAg, and HBcAb, and HBV DNA level  $>10^8$  copies/L were treated with lamivudine in combination with adefovir. The clinical efficacy after 6 mo and the adverse reaction during treatment were observed.

**RESULTS:** The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), albumin (Alb), and prothrombin activity (PTA) were improved distinctly after 6-mo combined treatment. The levels of serum ALT, AST and TBIL became normal in 57.1%, 42.8%, and 50.0% of patients, respectively. The percentages of patients with undetectable HBV DNA levels ( $<10^5$  copies/L), seropositive HBeAg and seroconversion were 50.0%, 28.4% and 7.1%, respectively. Ascites was retrogressed in those accompanied with ascites. There were no obvious renal toxicity and adverse reaction. No adefovir-related HBV mutations were identified.

**CONCLUSION:** Combined treatment with lamivudine and adefovir is stable and safe for lamivudine-resistant patients with decompensated liver cirrhosis.

**Key Words:** Decompensated cirrhosis; Adefovir; Lamivudine

Wang F, Zhang J, Zhang XG, Zhang J, Li DM. Adefovir combined with lamivudine in treatment of lamivudine-resistant patients with decompensated liver cirrhosis: an analysis of 14 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(13): 1468-1470

## 摘要

**目的:** 观察阿德福韦酯(贺维力)联合拉米夫丁治疗拉米夫丁耐药的慢性乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的疗效和安全性。

**方法:** 选择拉米夫丁治疗后产生耐药的HBsAg、HBeAg和HBcAb阳性、HBV DNA  $>10^8$  copies/L的肝硬化失代偿期患者14例, 加用阿德福韦联合抗病毒治疗, 于治疗6 mo后观察疗效及不良反应。

**结果:** 联合治疗6 mo后患者ALT、AST、TBIL、Alb、PTA水平较联合治疗前明显改善, ALT、AST和TBIL复常患者的比例分别为57.1%、42.8%、50.0%; HBV DNA  $<10^5$

**同行评议者**  
丁惠国, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科

copies/L、HBeAg转阴、HBeAg/抗HBeAb转化的患者比例分别为50.0%、28.4%和7.1%;产生腹水的患者腹水全部消退,对肾功能无明显影响,治疗期间未观察到阿德福韦相关的变异.

**结论:** 阿德福韦联合拉米夫丁治疗拉米夫丁耐药的肝硬化失代偿期患者的疗效肯定,安全性好.

**关键词:** 失代偿期肝硬化; 阿德福韦酯; 拉米夫丁; 耐药

王方, 张俊, 张小岗, 张静, 李德明. 阿德福韦酯联合拉米夫丁治疗拉米夫丁耐药失代偿期肝硬化患者14例. 世界华人消化杂志 2008; 16(13): 1468-1470  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1468.asp>

## 0 引言

慢性乙型肝炎患者如果不进行抗病毒治疗,常进展到肝硬化,最终死于各种各样的并发症. 临床实践已经证实,对于肝硬化失代偿期的患者而言,拉米夫丁抗病毒治疗可以有效抑制病毒复制,改善肝功能,提高生存质量<sup>[1-5]</sup>,但在治疗过程中病毒容易产生变异而耐药,使病情反复甚至加重<sup>[6-7]</sup>. 据国外文献报道在慢性活动性乙型肝炎患者,阿德福韦对于拉米夫丁耐药后产生的YMDD变异株有效<sup>[8-9]</sup>,拉米夫丁耐药后如联合使用阿德福韦酯(贺维力)抗病毒,可降低阿德福韦耐药的发生率<sup>[10-13]</sup>. 但对于慢性乙型肝炎肝硬化失代偿期的患者,拉米夫丁联合阿德福韦的疗效及安全性国外文献未见报道. 本研究用阿德福韦联合拉米夫丁治疗发生拉米夫丁耐药的肝硬化失代偿期患者,观察其疗效及安全性.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择我科2004-10/2007-10门诊和住院部治疗的肝硬化失代偿期患者14例,肝功能B-C级,全部符合2000年西安会议《病毒性肝炎防治方案》诊断标准,肝硬化分级按Child-Pugh改良分级法. 其中男性10例,女性4例,年龄26-72(平均46)岁. 全部患者拉米夫丁治疗在9 mo以上,已经发生全部和部分应答,病毒变异后出现反跳,HBV DNA $>10^8$  copies/L, HBeAg阳转,生化指标出现异常,肝功能ALT:  $205.1 \pm 67.5$  IU/L, AST:  $286.0 \pm 109.8$  U/L, TBIL:  $93.3 \pm 42.1$   $\mu$ mol/L, ALB:  $23.8 \pm 2.3$  g/L, PTA:  $35\% \pm 6.4\%$ . 部分患者临床症状恶化,9例患者出现明显乏力、纳差

症状,7例患者出现腹水. 排除合并其他的嗜肝或非嗜肝病毒感染.

**1.2 方法** 全部患者继续服用拉米夫丁100 mg ig, 1次/d,并在此基础上加用阿德福韦酯(贺维力)10 mg口服,1次/d联合抗病毒治疗. 治疗后密切监测肝功(ALT、AST、TBIL、Alb)、凝血酶原活动度(采用雅培公司的全自动生化仪)、HBV DNA定量(采用罗氏公司荧光定量PCR仪)、HBV血清标记物(采用上海复兴生物公司试剂),观察患者临床症状改善和腹水消退情况.

**统计学处理** 计数资料采用mean $\pm$ SD表示,组间比较用成对资料 $t$ 检验.  $P<0.05$ 为统计学上有显著性差异.

## 2 结果

**2.1 肝功能和凝血酶原活动度的变化** 抗病毒治疗6 mo后患者ALT、AST、TBIL、Alb和PTA分别为 $40.4 \pm 17.3$  IU/L、 $53.7 \pm 23.6$  IU/L、 $31.1 \pm 8.2$   $\mu$ mol/L、 $32.3 \pm 3.2$  g/L、 $43.4\% \pm 11.5\%$ ,与治疗前相比有显著性差异( $P<0.05$ ,表1). ALT、AST和TBIL复常的患者比例分别为57.1%(8/14)、42.8%(6/14)、50.0%(7/14).

**2.2 HBV DNA定量、HBeAg转阴及HBeAg转换情况** 治疗3 mo时患者HBV DNA逐渐下降,6 mo时HBV DNA $<10^5$  copies/L、HBeAg转阴、HBeAg/抗HBeAb转化的患者比例分别为50.0%(7/14)、28.4%(4/14)和7.1%(1/14).

**2.3 临床症状改善和腹水消退情况** 9例出现明显乏力、纳差患者治疗1 mo后症状明显缓解;7例出现腹水的患者治疗3 mo时6例患者腹水完全消退,6 mo时全部患者腹水消退.

## 3 讨论

阿德福韦是一种单磷酸腺苷的无环核苷类似物,在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物即阿德福韦二磷酸盐. 阿德福韦二磷酸盐通过下列两种方式来抑制HBV DNA多聚酶(逆转录酶);一是与自然底物脱氧腺苷三磷酸竞争,二是整合到病毒DNA后引起DNA链延长终止,抑制HBV病毒复制,使患者HBV DNA水平下降. 国外临床研究资料表明,阿德福韦酯能有效地抑制拉米夫定耐药变异株的复制. Schiff *et al*<sup>[14]</sup>报道226例等待肝移植的拉米夫丁耐药的慢性肝病患者,用阿德福韦酯治疗48 wk和96 wk后血清HBV DNA水平 $<10^6$  copies/L的患者比例分别是59%和65%,48 wk时,ALT、Alb、TBIL和PTA

**相关报道**  
据国外文献报道在慢性活动性乙型肝炎患者,阿德福韦对于拉米夫丁耐药后产生的YMDD变异株有效,拉米夫丁耐药后如联合使用阿德福韦酯(贺维力)抗病毒,可降低阿德福韦耐药的发生率.

同行评价  
本研究临床数据  
合理、可信,对临  
床有一定的参考  
价值。

表 1 肝功能各项指标及PTA在联合抗病毒治疗前后的变化(mean ± SD)

	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	TBIL(μmol/L)	Alb(g/L)	PTA(%)
治疗前	205.1 ± 67.5	286.0 ± 109.8	93.3 ± 42.1	23.8 ± 2.3	35.0 ± 6.4
治疗后	40.4 ± 17.3 <sup>c</sup>	53.7 ± 23.6 <sup>c</sup>	31.1 ± 8.2 <sup>b</sup>	32.3 ± 3.2 <sup>a</sup>	43.4 ± 11.5 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01, <sup>c</sup>*P*<0.005 vs 治疗前。

正常率分别是77%, 76%, 60%和84%。Dai *et al*<sup>[15]</sup>报道出现YMDD变异的患者, 单用阿德福韦酯治疗52 wk后HBeAg转阴率、HBeAg转化率及HBV DNA<2×10<sup>5</sup> copies/L的患者比例分别是23.5%、11.8%和48.3%, 其中20.7%的患者血清中YMDD变异株检测不到。同时国外的资料报道耐药后在拉米夫丁基础上联用阿德福韦比单用阿德福韦酯抗病毒的效果要好, 而且阿德福韦酯的耐药发生率更低<sup>[10-13]</sup>。Perrillo *et al*<sup>[12]</sup>报道拉米夫丁耐药后的代偿性慢性肝病患者分别用阿德福韦酯联合拉米夫丁治疗和单用阿德福韦酯治疗52 wk, HBV DNA下降<10<sup>8</sup> copies/L或下降>2 log(10)的患者比例分别是85%和11%, ALT正常的患者比例分别是31%和6%, 可见联用效果明显优于单用。Rapti *et al*<sup>[13]</sup>报道YMDD变异的HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者叠加阿德福韦酯治疗3年的时间尚未发现阿德福韦酯耐药者。

我们的这14例失代偿期肝硬化患者因为出现耐药后病情有加重的趋势, 为增强抗病毒效果, 一直未停用拉米夫丁, 在拉米夫丁100 mg/d的基础上联合阿德福韦酯(贺维力)10 mg/d治疗。治疗6 mo时, 肝功能ALT、TBIL、PTA和ALB等指标较治疗前明显好转, ALT、AST和TBIL复常的比例分别为57.1%、42.8%、50.0%; HBV DNA转阴率为50.0%; HBeAg转阴率28.4%, HBeAg/抗HBeAb转化率7.1%。HBeAg/抗HBeAb转化率较低, 可能与疗程短有关。治疗后大部分患者乏力、纳差等症状明显改善, 腹水消退, 表明失代偿期肝硬化患者在拉米夫丁耐药后联合阿德福韦酯抗病毒治疗有效。

治疗过程中未观察到阿德福韦酯10 mg/d的剂量对肾功能有明显影响, 也未观察到阿德福韦相关的耐药发生。综上所述, 应用阿德福韦酯(贺维力)联合拉米夫丁治疗拉米夫丁耐药的失代偿期肝硬化疗效明显, 安全性好, 无明显不良反应。

#### 4 参考文献

- 1 王明, 黄丽萍. 拉米夫定治疗早期肝硬化的疗效观察. 肝脏 2005; 10: 148-149
- 2 黄莉莉. 拉米夫丁的失代偿性肝硬化的疗效观察. 南通医学院学报 2004; 24: 206-207
- 3 刘秀珍, 候春生. 拉米夫定治疗活动性肝硬化临床探讨. 肝脏 2004; 9: 142
- 4 林向飞, 林秀英, 韩清锡, 王剑虹. 拉米夫定对慢性乙型肝炎肝硬化患者的疗效观察. 中华肝病杂志 2002; 10: 304
- 5 路宪中, 刘金鑫, 刘秀华, 许百全. 贺普丁治疗失代偿性肝硬化13例疗效观察. 山东医药 2001; 41: 31
- 6 Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999; 30: 567-572
- 7 苏关关, 赵年丰, 周勇, 应美芳. 阿德福韦治疗YMDD 13 医学版 2005; 34: 470-472
- 8 吴锦瑜, 黎明, 郎梅春. 阿德福韦酯治疗YMDD变异的乙型肝炎肝硬化患者近期疗效观察. 肝脏 2006; 11: 215-216
- 9 张蓉, 王秀燕. 阿德福韦酯治疗YMDD变异的失代偿期乙型肝炎肝硬化临床观察. 实用肝脏病杂志 2007; 10: 309-311
- 10 Hadziyannis SJ. Treatment paradigms on hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 777-786
- 11 Hadziyannis SJ. New developments in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6: 913-921
- 12 Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126: 81-90
- 13 Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 307-313
- 14 Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann H, Samuel D, Zeuzem S, Villeneuve JP, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Brosgart C, Chuck S. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007; 13: 349-360
- 15 Dai CY, Chuang WL, Hsieh MY, Lee LP, Huang JF, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Tsai JF, Chang WY, Yu ML. Adefovir dipivoxil treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antiviral Res* 2007; 75: 146-151

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕