

阿德福韦酯对HBeAg(+)慢性乙型肝炎的治疗作用

王艳斌, 谢雯, 欧蔚妮, 闫杰, 成军

■背景资料

慢性乙肝治疗中抗病毒治疗越来越为医生们所共识。进口阿德福韦酯是一种在临床上应用较广泛的核苷类抗病毒药物, 相关临床试验数据较多。但同类国产药物虽然在临床应用较广泛, 但尚未有大量明确实验数据。本文目的想通过观察国产同类药物治疗一年期间效果及副作用, 使对此类药物疗效及副作用的认识更加明确, 以指导临床应用。

王艳斌, 谢雯, 欧蔚妮, 闫杰, 成军, 北京地坛医院 北京市 100011

作者贡献分布: 本课题病例搜集及资料填写由王艳斌、欧蔚妮及闫杰完成; 试验设计由成军与谢雯完成; 资料汇总、统计学处理及本论文撰写由王艳斌完成。

通讯作者: 王艳斌, 100011, 北京东城区安外大街地坛公园13号, 北京地坛医院. wangyanbin01@163.com

电话: 010-64211031-2330 传真: 010-64227308

收稿日期: 2008-07-04 修回日期: 2008-08-04

接受日期: 2008-08-06 在线出版日期: 2008-08-18

Therapeutic effect of adefovir dipivoxil for HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B

Yan-Bin Wang, Wen Xie, Wei-Ni Ou, Jie Yan, Jun Cheng

Yan-Bin Wang, Wen Xie, Wei-Ni Ou, Jie Yan, Jun Cheng, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China

Correspondence to: Yan-Bin Wang, Beijing Ditan Hospital, 13 Ditan Park, Anwai Avenue, Dongcheng District, Beijing 100011, China. wangyanbin01@163.com

Received: 2008-07-04 Revised: 2008-08-04

Accepted: 2008-08-06 Published online: 2008-08-18

Abstract

AIM: To verify the efficacy and safety of adefovir dipivoxil in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: A total of 40 HBeAg-positive patients with CHB were divided into group A ($n = 26$) and B ($n = 14$). The patients in group A and B were treated with adefovir dipivoxil (10 mg/d) and placebo, respectively, for 12 wk, and then all the patients were treated with adefovir dipivoxil (10 mg/d). The responses were observed 12, 24, and 48 wk after treatment, and the hepatitis B virus markers (HBVMs), and HBV DNA, liver function, kidney function, blood routine and urine routine were also measured.

RESULTS: After 12 wk of treatment, the viral response rates were significantly different between group A and B (80.77% vs 7.14%, $P < 0.01$); the ALT/AST normalization rates had no marked difference between the two groups. After 48 wk of treatment, the viral response rates in both groups were 78.38%, and the ALT/AST

normalization rates were 59.46%; the levels of ALT, AST and Tbil level reduced significantly ($t = 5.19, 4.48, 2.47, P < 0.01$) compared with those before treatment, and the HBeAg-negative rates were 18.92%. No severe adverse reactions were found in both groups.

CONCLUSION: Adefovir dipivoxil has obvious effect on viral and biochemical responses in CHB patients, and it is effective and safe in the treatment of CHB.

Key Words: Adefovir dipivoxil; Chronic hepatitis B; Efficacy

Wang YB, Xie W, Ou WN, Yan J, Cheng J. Therapeutic effect of adefovir dipivoxil for HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(23): 2666-2668

摘要

目的: 验证阿德福韦酯对HBeAg(+)慢性乙型肝炎的抗病毒疗效及安全性。

方法: 试验组给予阿德福韦10 mg/d, 口服, 对照组给予安慰剂治疗。试验12 wk后, 对照组全部改为阿德福韦10 mg/d治疗。在治疗12、24、48 wk时检测患者HBVMs、HBV DNA、肝功能、肾功能、血常规和尿常规。

结果: 治疗12 wk时治疗组与对照组比较病毒学应答率差异有统计学意义(80.77% vs 7.14%, $P < 0.01$), ALT/AST水平复常率在两组间差异并无统计学意义。治疗48 wk时病毒学应答率为78.38%, ALT/AST复常率为59.46%, 治疗48 wk后ALT、AST、Tbil水平较治疗前有明显下降($t = 5.19, 4.48, 2.47$, 均 $P < 0.01$), HBeAg转阴率为18.92%。所有观察病例均无严重不良反应发生。

结论: 阿德福韦酯对乙肝病毒复制有显著抑制作用, 能明显改善肝功能, 服用10 mg/d剂量对肾功能、血常规及肝脏合成功能无不良影响。

关键词: 阿德福韦酯; 慢性乙型肝炎; 疗效

■同行评议者

唐晓鹏, 教授, 中南大学肝病研究所/中南大学湘雅二医院感染科; 杨林, 副研究员, 中山大学附属第三医院感染科

王艳斌, 谢雯, 欧蔚妮, 闫杰, 成军. 阿德福韦酯对HBeAg(+)慢性乙型肝炎的治疗作用. 世界华人消化杂志 2008; 16(23): 2666-2668

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2666.asp>

0 引言

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是一种难治性疾病. 全世界约有20亿人感染过乙肝病毒(HBV), 全球每年约100万人死于与HBV感染相关的肝脏疾病^[1-3], 我国是CHB的高流行区, 约10%为乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者, 其中25%进入慢性肝病阶段, 而现在已有大量资料显示^[4], 通过有效的抗乙肝病毒治疗, 可延缓疾病进程. CHB发病机制十分复杂, 病毒持续复制和免疫功能紊乱是发病重要因素. 目前CHB的治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗, 其中抗HBV药物是目前治疗CHB最重要和有效的方法^[5]. 我院于2005-09/2006-12用阿德福韦酯治疗HBeAg(+)CHB患者40例, 结果显示治疗效果良好.

1 材料和方法

1.1 材料 选择成年HBeAg(+)CHB患者40例, 其中男33例, 平均年龄 29.91 ± 9.11 , 女7例, 平均年龄 26.5 ± 5.83 , 诊断符合2000年《病毒性肝炎防治方案》中病毒性肝炎诊断标准^[6]. 所有病例符合下列条件: (1)HBV DNA(荧光定量) $\geq 10^8$ 拷贝/L; (2)乙肝病毒血清标志物(HBVMs)为: HBsAg阳性, HBeAg阳性, 抗-HBc阳性. 抗-HBs阴性, 抗-HBe阴性; (3)ALT ≥ 80 U/L且ALT ≤ 500 U/L血总胆红素水平(SB) < 40 $\mu\text{mol/L}$ (20 $\mu\text{mol/L}$ 为正常值); (4)排除由药物、酒精和其他因素所致的肝功能异常. (5)女性排除妊娠.

1.2 方法 试验前12 wk为双盲对照, 试验组给予阿德福韦10 mg/d po, 对照组给予安慰剂治疗. 试验组与对照组在年龄、性别、病史、肝功能、HBV DNA定量方面条件齐同, 无显著性差异. 按照医学伦理学要求, 为减少对安慰剂组患者可能产生的不良影响, 试验12 wk结束时揭盲, 对照组全部改为阿德福韦10 mg/d治疗. 在治疗12、24、48 wk时分别抽取患者静脉血查HBVMs(放射免疫法检测)及HBV DNA(荧光定量聚合酶链反应法检测)、肝功能、肾功能、血常规、尿常规.

统计学处理 计数资料用mean \pm SD表示, 组间比较用成对资料t检验, 率的比较采用四格表资料 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为有显著性.

表 1 12、24、48 wk疗效前后比较

分组	n	病毒学应答		生化学应答		HBeAg转阴		HBeAg转换	
		n	应答率(%)	n	应答率(%)	n	应答率(%)	n	应答率(%)
治疗组	26	21	80.77	11	42.30	2	7.69	1	3.85
12 wk									
对照组	14	1	7.14	2	14.29	0	0.00	0	0.00
12 wk									
对照组	14	12	85.71	6	42.86	2	14.29	2	14.29
24 wk									
全部	37 ^N	29	78.38	22	59.46	7	18.92	6	16.22
48 wk									

^N至48 wk患者因妊娠, 自行停药及转氨酶升高各退出1例.

2 结果

2.1 肝功能变化: 治疗12 wk时治疗组生化学应答为11例(11/26, 42.30%), 而对照组仅为2例(2/14, 14.29%), 但经统计学检验无统计学意义($\chi^2 = 3.25$, $P > 0.05$). 至24 wk时, 对照组共有6例发生生化学应答(6/14, 42.86%), 至48 wk, 所有观察病例中22例发生生化学应答(22/37, 59.46%, 表1). 治疗前ALT、AST及TbIL水平与治疗48 wk存在明显差异, 经统计学检验有统计学意义($P < 0.01$, 表2).

2.2 HBV DNA变化: 治疗12 wk治疗组病毒学应答为21例(21/26, 80.77%), 而对照组仅为1例(1/14, 7.14%), 两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 17.07$, $P < 0.01$), 至24 wk, 对照组共有12例发生病毒学应答(12/14, 85.71%, 表1). 提示阿德福韦酯10 mg/d口服治疗12 wk即可获得较好的病毒学应答. 至48 wk, 所有观察病例中29例发生病毒学应答(29/37, 78.38%, 表1), 而其中48 wk HBV DNA阴转例数为11例(11/37, 29.73%).

2.3 HBVMs 治疗12 wk治疗组与对照组发生HBeAg转阴率分别为7.69和0, 两组间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.02$, $P > 0.05$). 治疗12 wk时治疗组与对照组发生血清学转换率(即HBeAg转阴, 抗-HBe转阳性)分别为3.85和0, 两组间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.10$, $P > 0.05$, 表1). 对照组用药至24 wk又有2例患者HBeAg转阴及HBeAg血清学转换. 全部观察病例用药至48 wk共有7例发生HBeAg转阴(7/37, 18.92%), 6例发生HBeAg血清学转换(6/37 16.22%).

2.4 安全性评价 在整个试验中共有4例患者发生不良反应, 表现为转氨酶升高1例, 恶心1例, 腹泻1例, 脱发1例, 不良反应发生率为10.26%. 未发现肾功能损害, 对血象无影响(表2). 尿常规检查未见异常.

■ 研发前沿

国内外关于此方面研究多集中在阿德福韦酯疗效、曾见大剂量时肾功能损害、耐药发生等方面, 针对其长期使用所导致乙肝病毒耐药变异位点不同, 建议使用拉米呋定或恩替卡韦耐药者换用阿德福韦酯治疗, 或在早期联合应用减少耐药发生.

■同行评价

本研究主题较新颖,设计基本合理,无伦理问题,有一定的学术价值。

表 2 治疗前后肝功能、肾功能及血常规变化的比较

		治疗前	治疗48 wk后	t	P
治肝功能	ALT	186.76 ± 152.33	55.27 ± 47.27	5.19	<0.01
		90.68 ± 71.92	36.65 ± 24.30		
	AST	19.32 ± 9.65	14.80 ± 6.16	2.47	<0.01
		9297.11 ± 3392.10	9377.03 ± 2103.64		
肾功能	CHE	9297.11 ± 3392.10	9377.03 ± 2103.64	0.13	>0.05
血常规	ALB	43.81 ± 3.84	46.73 ± 2.19	4.13	<0.01
		4.35 ± 1.16	4.61 ± 1.34		
	BUN	106.63 ± 13.06	91.07 ± 12.91	5.26	<0.01
		5.47 ± 1.31	5.03 ± 0.98		
	HBG	148.91 ± 14.67	158.53 ± 10.91	3.28	<0.01
		171.50 ± 49.62	174.17 ± 59.40	0.21	>0.05
	PLT	171.50 ± 49.62	174.17 ± 59.40		

3 讨论

阿德福韦酯是阿德福韦的前体,在体内水解为阿德福韦,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。他一方面与自然底物脱氧腺苷三磷酸竞争,另一方面整合到病毒DNA后引起DNA链延长终止,而最终抑制HBV cccDNA的复制。阿德福韦还可以诱导内生性干扰素 α ,增加自然杀伤细胞(NK)的活力和刺激机体的免疫反应,因此有较强的抗HBV作用^[7-10]。随机双盲安慰剂对照的临床试验表明^[11],在HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者,口服阿德福韦酯可明显抑制HBV DNA复制,应用1年时的HBV DNA转阴率($<10^6$ 拷贝/L)为28%,HBeAg血清学转换率为12%,其耐药发生率为0。本临床研究中口服阿德福韦酯10 mg/d治疗HBeAg(+)慢性乙型肝炎12 wk,肝功能复常率达42.30%,而对照组为14.29%。治疗12 wk治疗组病毒学应答率80.77%,对照组为7.14%,二者经统计学检验均有显著性差异,提示阿德福韦酯抗乙肝病毒复制作用并非像有些文献报道的那样起效缓慢、作用温和,但是本研究病例数较少,而且用药前患者肝功能转氨酶升高水平偏高,这样的病例往往伴有内源性病毒清除,所以

显示疗效较好,可能与此也有一定的关系。治疗48 wk肝功能复常率为59.47%,病毒学应答率为78.38%,48 wk病毒学应答率低于24 wk的原因考虑与脱落患者中2例均为12 wk即发生病毒学应答者有关。48 wk HBV DNA阴转率为29.73%,与国内文献报道^[12]随机双盲安慰剂对照治疗一年的临床试验中HBV DNA阴转率(34%)有一些差别,考虑与本结果将所有入选病例统一分析有关,而按照报道试验结果分组统计则二者结果近似(分组后HBV DNA阴转率31.25%)。48 wk HBeAg血清学转换率为16.22%,HBeAg转阴率为18.92%。不良反应发生率为10.26%,未见严重不良反应病例。本研究提示阿德福韦酯10 mg/d口服对乙肝病毒复制有显著抑制作用,且能明显改善肝功能,起效较快,作用较强,在治疗乙型肝炎时不良反应较少见,是一种有效的、安全的抗乙肝病毒治疗药物。

4 参考文献

- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-861
- Van Damme P, Van Herck K. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3: 249-267
- Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000; 61: 362-366
- 白茵, 赵桂珍. 抗病毒治疗在慢性乙型肝炎治疗中的重要性. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 5-9
- 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: 881-891
- 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Arterburn S, Xiong S, Currie G, Brosgart CL. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-2681
- Baker DE. Adefovir dipivoxil: focus on its use in the treatment of chronic hepatitis B. *Rev Gastroenterol Disord* 2005; 5: 89-100
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 475-483
- 茅益民, 曾民德. 抗乙型肝炎病毒新药-阿德福韦酯. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 61-63
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfssohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-816
- 茅益民, 曾民德, 魏来, 谢青, 陆志檬, 牛俊奇, 陈亚岗, 雷秉钧, 张鸿飞, 杨积明, 李军, 唐勤, 吴国祥, 曹爱平. 国产阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者48周的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究. *肝脏* 2007; 12: 355-359

编辑 李军亮 电编 郭海丽