

拉米夫定联合乙肝疫苗治疗慢性乙型肝炎39例

张俊新, 郎佳凤, 刘燕南

■背景资料

我国是乙肝大国, 慢性乙肝(CHB) 抗病毒治疗仍然面临HBV DNA清除率底, 治疗后反弹率高等问题。因此如何增加药物对HBV的敏感性, 提高HBV DNA的血清学转化仍然是目前人们普遍关注的问题。规律注射乙肝疫苗联合拉米夫定治疗CHB可明显提高抗病毒药物对CHB的总体治疗效果, 这在国内外已经有文献证实, 但在国内研究尚少。

张俊新, 昆明医学院第一附属医院感染疾病科 云南省昆明市 650032

郎佳凤, 刘燕南, 昆明医学院第一附属医院传染病科预防保健科 云南省昆明市 650032

作者贡献分布: 实验设计和资料收集, 论文撰写由张俊新完成; 郎佳凤与刘燕南参与资料收集和病例治疗。

通讯作者: 张俊新, 650032, 云南省昆明市, 昆明医学院第一附属医院感染疾病科。yinyuejia1@163.com

电话: 0871-5324888

收稿日期: 2008-11-26 修回日期: 2009-01-11

接受日期: 2009-01-19 在线出版日期: 2009-02-28

Combination therapy of lamivudine and hepatitis B vaccine for chronic hepatitis B: an analysis of 39 cases

Jun-Xin Zhang, Jia-Feng Lang, Yan-Nan Liu

Jun-Xin Zhang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Jia-Feng Lang, Yan-Nan Liu, Prevention and Health Department, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jun-Xin Zhang; Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, Yunnan Province, China. yinyuejia1@163.com

Received: 2008-11-26 Revised: 2009-01-11

Accepted: 2009-01-19 Published online: 2009-02-28

Abstract

AIM: To investigate the therapeutic efficacy of combination therapy of LAM plus hepatitis B (HB) vaccine for chronic HBV-infected patients.

METHODS: A total of 79 chronic HBV-infected patients CHB were enrolled in the study, and randomized to receive either LAM monotherapy ($n = 40$) or combination therapy of LAM and HB vaccine ($n = 39$). In the combination therapy group, 100 mg/d of LAM was administered as a baseline therapy, and 20 μ g of HB vaccine was injected subcutaneously every two weeks starting at the 13th week after LAM administration, 12 times in total.

RESULTS: After 52 weeks' treatment, the rate of ALT normalization in HBeAg⁺ patients was significantly higher in combination therapy

group than in the monotherapy group (93.3% vs 78.1%, $P = 0.026$). After 24 weeks' treatment, the HBV DNA negativity rate in HBeAg⁺ patients was significantly higher in combination therapy group than in monotherapy group (93.3% vs 43.8%, $P < 0.05$), and rates of HBeAg loss or HBeAg seroconversion in HBeAg⁺ patients were not remarkably different between monotherapy group and combination group, as well as the rates of ALT normalization or HBV DNA seroconversion in HBeAg⁻ patients between the monotherapy group and combination group. At the same time, no adverse effects with the use of HB vaccine were observed in all the patients treated with the combination therapy.

CONCLUSION: Combination therapy of LAM and HB vaccine is a safe and effective way to enhance the rate of ALT normalization and HBV DNA negativity, especially in HBeAg⁺ patients.

Key Words: Hepatitis B vaccine; Lamivudine; Chronic hepatitis B; Combination therapy

Zhang JX, Lang JF, Liu YN. Combination therapy of lamivudine and hepatitis B vaccine for chronic hepatitis B: an analysis of 39 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(6): 614-617

摘要

目的: 评价乙肝疫苗联合抗病毒药治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床疗效, 寻找更有效的CHB治疗方案。

方法: 79例CHB患者随机分成拉米夫定治疗组(A组, $n = 40$)和拉米夫定联合乙肝疫苗治疗组(B组, $n = 39$), A组采用拉米夫定抗病毒治疗; B组除口服拉米夫定外, 自第13 wk开始, 加乙肝疫苗20 μ g皮下注射, 每2 wk 1次, 共用12次。

结果: 治疗52 wk时, 联合治疗组HBeAg⁺ CHB患者血清ALT水平正常转化率显著高于单独拉米夫定治疗组(93.3% vs 78.1%, $P = 0.026$); 治疗24 wk时, 联合治疗组HBeAg⁺病例HBV DNA转阴率明显高于单独使用拉米夫定组(93.3% vs 43.8%, $P < 0.05$), 52 wk时差异仍具

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

有显著性(93.3% vs 68.8%, $P = 0.021$), 但在HBeAg⁻病例中, 两组间HBV DNA转阴率无显著性差异。两组间HBeAg⁺病例HBeAg血清学转化或消失、以及HBeAg⁻病例ALT和HBV DNA血清学转化率之间无明显差异。两组均未出现明显不良反应。

结论: 拉米夫定联合乙肝疫苗是治疗CHB安全有效的方案, 治疗期间可以提高ALT正常转化率和HBV DNA血清学转化率, 特别是对于HBeAg⁺患者更有意义。

关键词: 乙肝疫苗; 拉米夫定; 慢性乙型肝炎; 联合治疗

张俊新, 郎佳凤, 刘燕南. 拉米夫定联合乙肝疫苗治疗慢性乙型肝炎39例. 世界华人消化杂志 2009; 17(6): 614-617
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/614.asp>

0 引言

目前, 全球约有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者20亿, 其中3.5亿为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者, 每年120万人因感染HBV而死亡, HBV已经成为全球最大的健康问题之一^[1-2]。抗病毒治疗是唯一有效的CHB治疗手段, 拉米夫定(lamivudine)广泛使用于抗HBV的药物。国外文献报道拉米夫定联合乙肝疫苗治疗CHB可以增加体内应答反应, 提高病毒学应答水平^[3-4]。这为CHB的治疗提供了新的思路, 为评价这一治疗方案的临床疗效。本研究于2006-06/2007-06将符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]诊断标准的79例CHB患者, 随机分成拉米夫定组和拉米夫定加乙肝疫苗治疗组, 进行随机对照研究, 评价拉米夫定联合乙肝疫苗治疗CHB的临床疗效和安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2006-06/2007-06到我院规律就诊的CHB患者79例。拉米夫定(贺普丁, 葛兰素威康公司生产), 重组乙型肝炎疫苗20 μg(华北制药金坦生物技术股份有限公司生产), ELISA试剂盒(厦门英科新创科技有限公司生产), PCR荧光定量试剂盒(深圳匹基生物工程有限公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 研究对象纳入标准: 患者符合《慢性乙型肝炎防治指南》中慢性乙型肝炎的诊断标准^[5], 同时符合下列条件者纳入研究对象: (1)年龄18-65岁; (2)血清HBsAg、HBV DNA持续阳性6 m以上; (3)血清ALT ≥ 2 倍但 ≤ 10 倍正常值,

HBV DNA $\geq 10^8$ copies/L; (4)无HAV、HCV、HEV、HIV、CMV重叠感染; (5)B超、CT、肝功能和AFP检查提示无明显肝硬化或肝癌, 无腹水和无黄疸; (6)无明显心、脑、肾病史; (7)1年内未使用过抗病毒药物及免疫调节治疗; (8)非妊娠和哺乳妇女; (9)治疗期间未使用其他抗HBV药及中药治疗CHB; (10)向患者充分解释, 使其知晓治疗经过和目的、并获得良好的治疗依从性。

1.2.2 分组及治疗方案: 根据就诊编号随机分成拉米夫定治疗组(A组, $n = 40$)和拉米夫定+乙肝疫苗联合治疗组(B组, $n = 39$), 两组病例基本资料具有可比性(组间比较 $P < 0.05$, 表1)。A组: 拉米夫定100 mg/d po, 共52 wk; B组: 口服拉米夫定同A组, 治疗第13 wk开始三角肌注射重组乙型肝炎疫苗20 μg, 每2 wk注射1次, 共12次。治疗前、治疗后12、24、36、52 wk时采用ELISA试剂盒检验血清HBV标志5项、PCR荧光定量试剂盒检测HBV DNA载量及实验室检测肝功能; 52 wk期间每3 mo以评价CHB血清学转化、病毒学转化以及生化应答情况。同时记录治疗相关的不良反应。

统计学处理 数据采用SPSS15.0分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两种治疗方案对CHB血清学转化及病毒学转化的影响 多数CHB病例对拉米夫定单独治疗和乙肝疫苗联合拉米夫定治疗均有良好的反应, 两组患者各检测指标均获得良好的改善(表2)。与治疗前比较, 除2例拉米夫定单独治疗组和1例联合治疗组病例指标无明显改善外, 其余未达血清学和病毒学转化病例各检测指标均有不同程度改善(数据未提供)。结果同时提示, 拉米夫定联合乙肝疫苗治疗HBeAg⁺病例的总体效果优于单独用拉米夫定治疗。治疗52 wk后, 联合治疗组37例HBeAg⁺ CHB患者血清ALT水平降至正常水平, 正常转化率达到93.3%, 显著高于单独拉米夫定治疗组的78.1%($P = 0.026$); 同样联合组HBV DNA转阴率显著高于单独治疗组, 分别为93.3%和68.8%($P = 0.021$)。但是两组间HBeAg⁺病例HBeAg血清学转化或消失、以及HBeAg⁻病例ALT和HBV DNA血清学转化率之间无明显差异($P > 0.05$, 表2)。两者病例在治疗期间均未出现明显的不良反应。

■研发前沿

乙肝的抗病毒治疗是目前的热点和难点, 在有限的几个抗病毒药物应用中, 如何提高其抗病毒效果仍是临床医生最关心的问题。

■创新盘点

本研究采用随机对照研究的方法, 证实拉米夫定联合乙肝疫苗治疗可以使乙肝患者在短期受益, 这与国外同行的研究报道的短期结果相似, 但是远期效果有待进一步研究。

■应用要点

本研究证实乙肝疫苗联合抗病毒药拉米夫定治疗乙肝患者,可以提高抗病毒效果。该治疗方案在临床上方便,经济可行,具有临床治疗乙肝具有切实的实际临床意义。

表 1 两组患者治疗前基本指标比较

	A组	B组	统计量	P
平均年龄(岁)	34.4(18-63)	34.0(18-61)	$t = 1.602$	0.1020
男:女	23:17	28:11	$\chi^2 = 1.764$	0.1840
HBV DNA载量 (copies/L)	1.5×10^9	1.6×10^9	$t = 1.889$	0.0626
ALT(IU/L)	102 ± 99	103 ± 101	$t = 0.038$	1.0000
IFR治疗史 $n(\%)$	31(77.5)	29(74.4)	$\chi^2 = 0.107$	0.7440
HBeAg ⁺ $n(\%)$	32(80.0)	30(76.9)	$\chi^2 = 0.111$	0.7390
HBeAg ⁻ $n(\%)$	8(20.0)	9(23.1)	$\chi^2 = 0.111$	0.7390

表 2 治疗52 wk后两组疗效指标比较 (%)

	A组	B组	χ^2	P
HBeAg ⁺				
ALT正常率	78.1	93.3	4.972	0.026
HBV DNA转阴率	68.8	93.3	5.313	0.021
HBeAg消失率	31.3	30.0	0.006	0.941
HBeAg血清学转化率	15.6	23.3	0.837	0.361
HBeAg ⁻				
ALT正常率	87.5	100.0	2.291	0.693
HBV DNA转阴率	87.5	100.0	2.291	0.693

表 3 治疗期间两组HBV DNA转阴率比较 $n(\%)$

	n	12 wk	24 wk	36 wk	52 wk
HBeAg ⁺					
A组	32	9(28.1)	14(43.8)	23(71.9)	22(68.8)
B组	30	8(26.7)	28(93.3) ^a	29(96.7) ^a	28(93.3) ^a
HBeAg ⁻					
A组	8	5(62.5)	6(75.0)	5(62.5)	7(87.5)
B组	9	7(66.7)	6(66.7)	9(100.0)	9(100.0)

^a $P < 0.05$ vs HBeAg⁺ B组。

2.2 治疗期间CHB患者HBV DNA对两种治疗方案的反应 治疗前和治疗12 wk时,两组间HBV DNA水平无差异(表1),13 wk开始联合治疗组加用乙肝疫苗20 μg sc,每隔2 wk注射1次。24 wk后检测,联合治疗组HBeAg⁺病例HBV DNA转阴率明显高于单独使用拉米夫定组($P < 0.05$);但在HBeAg⁻病例中,虽然36 wk后联合治疗组HBeAg⁻病例HBV DNA转阴率100%,单独治疗组36wk和52wk时HBV DNA转阴率分别为62.5%和87.5%,但是两组间无显著差异($P > 0.05$,表3)。

3 讨论

拉米夫定能直接抑制HBV DNA合成,从而控制

HBV复制并可以减轻肝脏的炎症反应,目前仍是推荐的主要抗HBV药物之一^[6-7];另外,拉米夫定还可降低病毒的抗原载量和去除对高滴度抗原无反应的淋巴细胞,以恢复免疫细胞对HBV的特异性免疫反应^[8-9]。然而,使用拉米夫定治疗后存在突破性肝炎和病毒反弹的问题^[7],而且随着治疗时间延长,病毒反弹率不断增加。虽然目前出现了阿德福韦和恩替卡韦治疗CHB的核苷酸类药^[10-11],但是仍然存在病毒变异而反弹的问题。本研究结果也提示,两组患者均存在HBV DNA转阴后再次转阳的病例,这可能与HBV变异而产生对拉米夫定的耐药有关。因此,诱导持续的足够强度的特异性免疫反应是抑制HBV

复制, 从而提高HBV对拉米夫定等治疗时HBV DNA血清学转化率成为一种治疗选择. 有研究表明, 乙肝疫苗可以增强HBV的HBsAg特异性T细胞的免疫应答反应^[14-15]. 因表面抗原加入氢氧化铝佐剂制成乙肝疫苗, 其中佐剂可激发免疫细胞产生抗体, 诱导特异HBsAb的应答, HBsAg-HBsAb结合物上Fc段与抗原提呈细胞的Fc受体结合, 增强抗原提呈细胞对HBsAg的提呈作用, 对HBsAb产生取到促进作用, 从而抑制乙肝病毒复制的恶性循环. 鉴于这一理论, 推测联合应用乙肝疫苗和拉米夫定治疗CHB可能提高肝细胞对HBV的特异性免疫反应, 从而提高治疗效果. 本研究对拉米夫定联合乙肝疫苗和单独使用拉米夫定两种治疗方案进行随机对照研究, 初步证实上述理论.

研究结果显示, 拉米夫定联合乙肝疫苗治疗CHB总的效果优于单独使用拉米夫定. 在开始治疗的12 wk内, 联合组和单独治疗组见HBV DNA转化率无差异; 但12 wk后, 联合组开始注射乙肝疫苗, 到36 wk后联合组的HBV DNA转化率明显高于单独使用拉米夫定组; 在HBeAg⁺患者中, 拉米夫定联合乙肝疫苗治疗组的ALT恢复正常率和HBV DNA的转阴率显著高于单独采用拉米夫定治疗组, 而在HBeAg⁻的患者中却没有体现差异, 可见注射乙肝疫苗对于HBeAg⁺患者更具有积极的意义, 但是具体机制仍然不清楚. 不过研究也提示, 定期注射乙肝疫苗虽然可增加肝细胞对HBV的特异性免疫反应能力而增加HBV的清除或减少复制, 但是这种免疫反应的强度是有限的, 不足以达到彻底清除病毒的效果; 而且两组患者均出现转阴的病例再次转阳的情况, 提示注射乙肝疫苗可能并不能减少HBV DNA的变异几率. 不过, 结果证实, 注射乙肝疫苗可以使CHB患者在用拉米夫定治疗期间获得较高应答率, 从而使更多CHB患者受益.

4 参考文献

- 1 Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107
- 2 Kohrt HE, Ouyang DL, Keefe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1003-1016
- 3 Ishikawa T, Kakumu S. Combination therapy with lamivudine and HB vaccine on chronic hepatitis B.

- 4 Horiike N, Fazle Akbar SM, Michitaka K, Joukou K, Yamamoto K, Kojima N, Hiasa Y, Abe M, Onji M. In vivo immunization by vaccine therapy following virus suppression by lamivudine: a novel approach for treating patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2005; 32: 156-161
- 5 2007美国肝病研究学会慢性乙型肝炎防治指南(二). *中国全科医学* 2007; 10: 234-237
- 6 Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256-1263
- 7 Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-962
- 8 Boni C, Penna A, Ogg GS, Bertolotti A, Pilli M, Cavallo C, Cavalli A, Urbani S, Boehme R, Panebianco R, Fiaccadori F, Ferrari C. Lamivudine treatment can overcome cytotoxic T-cell hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectives for immune therapy. *Hepatology* 2001; 33: 963-971
- 9 Kondo Y, Asabe S, Kobayashi K, Shiina M, Niituma H, Ueno Y, Kobayashi T, Shimosegawa T. Recovery of functional cytotoxic T lymphocytes during lamivudine therapy by acquiring multi-specificity. *J Med Virol* 2004; 74: 425-433
- 10 Rivkin A. Entecavir: a new nucleoside analogue for the treatment of chronic hepatitis B. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43: 201-220
- 11 Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, Chao YC, Myers RP, Minuk GY, Jeffers L, Sievert W, Bzowej N, Harb G, Kaiser R, Qiao XJ, Brown NA; 018 Study Group. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 745-754
- 12 Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, Plym M, Pokornowski K, Yu CF, Angus P, Ayres A, Bartholomeusz A, Sievert W, Thompson G, Warner N, Locarnini S, Colonna RJ. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3498-3507
- 13 Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, Brosgart C, Colledge D, Edwards R, Ayres A, Bartholomeusz A, Locarnini S. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125: 292-297
- 14 Michel ML, Pol S, Brechot C, Tiollais P. Immunotherapy of chronic hepatitis B by anti HBV vaccine: from present to future. *Vaccine* 2001; 19: 2395-2399
- 15 Mancini-Bourguin M, Fontaine H, Bréchet C, Pol S, Michel ML. Immunogenicity of a hepatitis B DNA vaccine administered to chronic HBV carriers. *Vaccine* 2006; 24: 4482-4489

■同行评价

本文选题尚可, 设计合理, 结果可靠, 学术价值较好.

编辑 李军亮 电编 何基才