

阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗慢性乙型肝炎32例

熊英

■背景资料

核苷(酸)类似物是目前获得国家食品药品监督管理局(SFDA)批准可用于治疗CHB的抗HBV药物,具有明显抑制病毒复制的作用,长期用药多数病例能达到稳定病情和大部分病例完全清除病毒的目的,受到国内外学者的广泛关注。拉米夫定(Lamivudine, LVD)是临床上常用的治疗CHB抗HBV药物,单独用药临床效果不理想,但联合治疗方案都取得了较单一治疗更好的疗效。

熊英, 南昌大学第一附属医院感染科 江西省南昌市 330006
通讯作者: 熊英, 主任医师, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院感染科. lixueqingd@163.com
收稿日期: 2010-03-29 修回日期: 2010-05-13
接受日期: 2010-05-18 在线出版日期: 2010-06-28

Treatment of chronic hepatitis B with adefovir dipivoxil in combination with lamivudine: an analysis of 32 cases

Ying Xiong

Ying Xiong, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Ying Xiong, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lixueqingd@163.com

Received: 2010-03-29 Revised: 2010-05-13

Accepted: 2010-05-18 Published online: 2010-06-28

Abstract

AIM: To observe the efficacy of adefovir dipivoxil (ADV) in combination with lamivudine (LAM) in the treatment of chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: Sixty-two CHB patients were randomly divided into treatment group and control group. The control group was given LAM alone, while the treatment group was treated with ADV in combination with LAM. Serum ALT, AST and HBV DNA load were measured before treatment and at 6 and 12 mo after treatment and then compared between the two groups.

RESULTS: At 6 and 12 mo after treatment, serum ALT and AST levels declined significantly in both groups, significantly lower than pretreatment values (all $P < 0.05$). The decline in serum ALT and AST levels was more significant in the treatment group than in the control group (all $P < 0.05$). At 6 mo, ALT normalization rate was higher in the treatment group than in the control group, but showing no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). At 12 mo, ALT normalization rate was significantly higher in

the treatment group than in the control group ($P < 0.05$). The overall response rate, as revealed by HBV DNA load, was significantly higher in the treatment group than in the control group at 12 mo ($P < 0.05$).

CONCLUSION: ADV in combination with LAM can increase the response rate and ALT normalization rate in CHB patients.

Key Words: Adefovir dipivoxil; Lamivudine; Chronic hepatitis B; Antiviral therapy

Xiong Y. Treatment of chronic hepatitis B with adefovir dipivoxil in combination with lamivudine: an analysis of 32 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(18): 1932-1935

摘要

目的: 观察阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗慢性乙型肝炎(CHB)的临床效果。

方法: 62例CHB患者随机分为治疗组和对照组。对照组给拉米夫定治疗, 治疗组给予阿德福韦酯联合拉米夫定治疗。观察治疗前和治疗后6 mo和12 mo两组肝生化指标(ALT、AST); ALT复常率; 病毒核酸指标(HBV DNA载量)。

结果: 治疗6 mo和12 mo后两组患者ALT、AST水平显著下降, 与治疗前比较均有显著性差异($P < 0.05$), 且治疗组与对照比较均有显著性差异($P < 0.05$); 治疗6 mo后, 治疗组ALT复常率为31.3%, 高于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗12 mo后, 治疗组ALT复常率为56.3%, 显著高于对照组($P < 0.05$); 治疗12 mo后, 治疗组HBV DNA总应答率为90.6%, 显著高于对照组($P < 0.05$)。

结论: 阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗CHB可以提高HBV DNA的应答率和ALT复常率, 对肝功能的复常有较好的促进作用。联合治疗是治疗CHB有效方案之一, 值得临床推广应用。

关键词: 阿德福韦酯; 拉米夫定; 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗

■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院传染科

熊英. 阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗慢性乙型肝炎32例. 世界华人消化杂志 2010; 18(18): 1932-1935
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1932.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是世界上最常见的感染性疾病之一, 持续高HBV载量是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)病情进展的主要病因. 全球慢性HBV感染者多达3.6亿, 我国占1.2亿^[1]. 感染HBV后的患者绝大部分成为慢性HBV感染者, 慢性感染者中约50%-75%有活跃的病毒复制和肝脏炎症改变, 部分慢性肝炎可进展为肝硬化、肝衰竭或原发性肝癌, 是主要的疾病死亡因素之一^[2]. 因此, 要减轻或阻断慢性乙型肝炎向肝硬化、肝功能衰竭和肝癌发展, 必须要清除HBV, 才能减轻肝脏损害并最终恢复正常. 核苷(酸)类似物是目前获得国家食品与药物管理局(SFDA)批准可用于治疗CHB的抗HBV药物, 具有明显抑制病毒复制的作用, 长期用药多数病例能达到稳定病情和部分病例完全清除病毒的目的, 受到国内外学者的广泛关注. 拉米夫定(Lamivudine, LVD)是临床上常用的治疗CHB抗HBV药物, 单独用药临床效果不理想, 但联合治疗方案都取得了较单一治疗更好的疗效^[3]. 近年来, 我们采用阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗CHB, 取得较满意的效果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选择我院2008-03/2009-01门诊及住院部诊治的CHB患者62例为研究对象, 均符合《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准^[4]. 入选前患者病程超过半年或HBsAg(+)史>6 mo, 肝生化指标丙氨酸氨基转氨酶(ALT)持续或反复异常, 血清HBsAg、HBV DNA阳性. 排除标准: 抗-HCV、抗-HDV和抗-HIV阳性; 失代偿性慢性肝病; 疑有肝细胞癌、自身免疫性肝病、遗传性肝病; 骨髓抑制; 肾功能异常; 有严重器质性疾病、精神病; 嗜酒、吸毒; 筛选前6 mo用过抗病毒药物、免疫调节剂或抑制剂、细胞毒药物或类固醇激素; 妊娠哺乳期, 有受孕可能而未采取有效避孕措施者; 有核苷类药物过敏史者. 62例患者随机分为治疗组($n=32$)和对照组($n=30$). 治疗组中, 男21例, 女11例; 年龄23-72(平均 39.3 ± 11.5)岁; 肝生化指标ALT为 $147.6 \text{ U/L} \pm 99.1 \text{ U/L}$, 天冬氨酸氨基转氨酶(AST)为 99.5 U/L

$\pm 51.2 \text{ U/L}$; HBV DNA载量为 $(7.18 \pm 1.18) \log_{10} \text{ copies/mL}$. 对照组中, 男20例, 女10例; 年龄25-71(平均 38.6 ± 10.9)岁; 肝生化指标ALT为 $148.3 \text{ U/L} \pm 91.2 \text{ U/L}$, AST为 $97.7 \text{ U/L} \pm 56.3 \text{ U/L}$; HBV DNA载量为 $(6.9 \pm 1.2) \log_{10} \text{ copies/mL}$. 两组患者在性别、年龄、肝生化指标、HBV DNA载量等方面均无显著性差异($P>0.05$), 具可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组给予拉米夫定治疗: 拉米夫定片(商品名: 贺普丁, 葛兰素史克制药有限公司, 100 mg/每片)100 mg, 1片/次, 每天1次, 口服; 治疗组在对照组的基础上给予阿德福韦酯治疗: 阿德福韦酯胶囊(江苏正大天晴药业股份有限公司, 10 mg/粒)10 mg, 1粒/次, 每天1次, 口服. 疗程均为1年, 疗程结束后评价临床疗效.

1.2.2 指标检测: 肝生化指标: ALT、AST; ALT复常率; 病毒核酸指标: HBV DNA载量. 入选患者治疗前化验血液分析、肝功能、乙肝病毒标志物、血清HBV DNA定量, 治疗后6、12 mo分别进行肝功能、HBV DNA定量、HBV血清学检测. 肝功能检测采用IFCC法在生化分析仪上测定; HBV血清学采用ELISA法测定; HBV DNA定量采用荧光PCR法.

统计学处理 所有计量资料采用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 统计处理先用 F 检验, 再行 q 检验. 配对资料采用配对 t 检验. 数据分析采用SPSS13.0统计软件, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组治疗前后ALT和AST的变化 两组患者治疗6 mo和12 mo后ALT和AST水平显著下降, 与治疗前比较均有显著性差异($P<0.05$), 且治疗组与对照比较有显著性差异($P<0.05$, 表1).

2.2 两组ALT复常率比较 治疗6 mo后, 治疗组ALT复常率为31.3%, 高于对照组(20.0%), 但差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗12 mo后, 治疗组ALT复常率为56.3%, 显著高于对照组(30.0%), 相比较有显著性差异($P<0.05$, 表2).

2.3 治疗后12 mo后两组HBV DNA应答比较 治疗12 mo后, 治疗组HBV DNA总应答率为90.6%, 显著高于对照组(73.3%)相比较有显著性差异($P<0.05$, 表3).

3 讨论

HBV感染慢性化大致要经历: 免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低(非)复制期. HBV感染慢

■研发前沿
CHB的抗病毒治疗是治疗慢性乙型肝炎关键和临床研究的热点.

应用要点

阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗CHB可以明显加快和提高HBV DNA的应答率和ALT复常率,对乙型肝炎功能的复常有较好的促进作用。

表 1 两组治疗前后ALT和AST变化比较 (mean ± SD, U/L)

分组	n	ALT			AST		
		治疗前	治疗后6 mo	治疗后12 mo	治疗前	治疗后6 mo	治疗后12 mo
治疗组	32	147.6 ± 99.1	72.4 ± 39.7 ^{ac}	50.7 ± 31.0 ^{ac}	99.5 ± 51.2	49.3 ± 23.8 ^{ac}	33.8 ± 15.7 ^{ac}
对照组	30	148.3 ± 91.2	104.7 ± 51.3 ^a	82.2 ± 43.4 ^a	97.7 ± 56.3	60.5 ± 31.4 ^a	56.5 ± 26.4 ^a

^aP<0.05 vs 治疗前; ^cP<0.05 vs 对照组。

表 2 两组ALT复常率比较

分组	n	治疗6 mo		治疗12 mo	
		n	复常率(%)	n	复常率(%)
治疗组	32	10	31.3	18	56.3 ^a
对照组	30	6	20.0	9	30.0

^aP<0.05 vs 对照组。

表 3 治疗后12 mo后两组HBV DNA应答比较 n(%)

分组	n	完全应答	部分应答	无应答	总应答率
治疗组	32	15(46.9)	14(43.8)	3(9.4)	90.6 ^a
对照组	30	5(16.7)	17(56.7)	8(26.7)	73.3

^aP<0.05 vs 对照组。

性化是引起慢性肝炎的始发因素和发展为肝硬化、肝衰竭主要原因,所以对乙型肝炎的治疗特别是抗病毒治疗备受国内外学者的关注^[5]。目前,尽管抗病毒治疗的方法有多种,但因乙型肝炎的抗病毒治疗仍缺乏特异的针对其cccDNA药物,机体和病原体本身的状态也影响其疗效,所以仍存在治疗方法和药物种类繁多但疗效不确定,难以对某种疗法和药物进行客观评价^[6],因此CHB的抗病毒治疗是治疗慢性乙型肝炎关键和临床研究的热点。

拉米夫定是近年来抗HBV临床应用较广泛的药物,是核苷中胞嘧啶类似物,是第一个用于治疗慢性乙型肝炎病毒感染的口服药物,他在细胞内主要被转化成单磷酸盐、二磷酸盐和三磷酸盐,抗病毒的活性成分是拉米夫定的三磷酸盐,可以迅速抑制HBV病毒复制^[7]。但其长期治疗发生的病毒耐药成为最大“临床问题”之一。拉米夫定治疗CHB 1年后发生临床耐药的比率可达32%^[8],4年后可达70%或更高^[9],且某些拉米夫定耐药患者可使肝内炎症加重,甚至发生重型肝炎^[10],且HBeAg阴转率低,停药后容易复发、病毒不能彻底清除等^[11]。阿德福韦酯是5-单磷酸脱氧阿糖腺苷的无环类似物,在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用,可以选择性地抑制DNA多聚酶和逆转录酶活性,也可掺入HBV DNA而导致其合成终止^[12,13],是YMDD耐药HBV的强效抑制剂,可以用于拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎的感染^[14]。本研究采用阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗慢性乙型肝炎,两

组患者治疗6 mo和12 mo后ALT、AST水平显著下降,与治疗前比较均有显著性差异(P<0.05),且治疗组与对照比较有显著性差异(P<0.05)。治疗12 mo后,治疗组ALT复常率和HBV DNA总应答率显著高于对照组(P<0.05)。表明阿德福韦酯联合拉米夫定治疗能提高抗HBV的短期疗效。

总之,阿德福韦酯联合拉米夫定抗病毒治疗CHB可以明显加快和提高HBV DNA的应答率和ALT复常率,对乙型肝炎功能的复常有较好的促进作用。因此,联合应用是治疗CHB有效方案之一,值得临床上进一步广泛研究。

4 参考文献

- 赵英杰, 范希成. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的进展. 寄生虫与感染性疾病 2004; 2: 34-36
- Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, Levy M, Locarnini SA. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010; 52: 508-513
- 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. 中华传染病学杂志 2004; 12: 425-428
- 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. 中华传染病杂志 2005; 23: 421-431
- Werle B, Cinquin K, Marcellin P, Pol S, Maynard M, Trépo C, Zoulim F. Evolution of hepatitis B viral load and viral genome sequence during adefovir dipivoxil therapy. *J Viral Hepat* 2004; 11: 74-83
- Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2010; 40: 31-48
- 阎双媛, 张新元, 曹治宸, 陈翠英, 王素平, 唐亚芳. 拉米夫定对慢性乙型肝炎的抗病毒疗效与Th1/Th2变化的关系. 临床肝胆病杂志 2009; 25: 170-172
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis

- B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695
- 9 Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-352
- 10 Niro GA, Fontana R, Gioffreda D, Fiorella S, Accadia L, Iacobellis A, Caruso N, Conoscitore P, Andriulli A. Sequential treatment with lamivudine and alpha-interferon in anti-HBe-positive chronic hepatitis B patients: a pilot study. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 857-863
- 11 Shi M, Wang RS, Zhang H, Zhu YF, Han B, Zhang Y, Jin LJ, Yang ZJ, Xu YP. Sequential treatment with lamivudine and interferon-alpha monotherapies in hepatitis B e antigen-negative Chinese patients and its suppression of lamivudine-resistant mutations. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1031-1035
- 12 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Chang T, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim S, Goodman Z, Arterburn S, Ma J, Borroto-Esoda K, Mondou E, Chuck SL. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy. *J Clin Virol* 2006; 36 (suppl 2): S92
- 13 Dioguardi N, Grizzi F, Fiamengo B, Russo C. Metrically measuring liver biopsy: a chronic hepatitis B and C computer-aided morphologic description. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7335-7344
- 14 Kim KM, Choi WB, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Adefovir dipivoxil alone or in combination with ongoing lamivudine in patients with decompensated liver disease and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 821-828

■同行评价

本研究样本量合适, 研究方法简单实用, 研究对照的设计比较合理, 统计学分析方法应用恰当, 对临床应用该方案具有指导意义。

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2009年《世界华人消化杂志》编委审稿总结

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*)编辑委员会共计400人, 全部为副教授及副主任医师以上。WCJD编委会审稿费结算工作于次年01-05开始。本次统计为2008-01-01/2009-12-31编委审稿费费用, 共计40 850元, 数据以稿件审回日期为准。WCJD共计审稿1 418篇, 其中送审专家377位, 共计送审次数2 094次, 成功审回次数1 634, 成功率78.03%。其中审稿次数排前三位的为: 西安交通大学医学院第二附属医院感染科党双锁教授和福建医科大学附属协和医院消化内科王小众教授并列第一位, 各17篇; 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心曹秀峰教授第二位, 16篇; 中国医科大学附属第一医院消化内科王炳元教授和苏州大学附属第一医院消化科陈卫昌教授并列第三位, 各15篇。

WCJD编辑部感谢各位编委2009年对WCJD工作的支持, 同时希望各位编委更加积极主动的配合我们今后的工作。审稿费已经通过邮局汇款, 如有审稿费未收到或者审稿稿件有误差, 请各位编委与编辑部联系, 联系电话: 010-85381892, 联系人: 李军亮。(编辑部主任: 李军亮 2010-04-20)