

阿德福韦酯优化治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎疗效观察

马 明, 李东良*, 杨才生, 方 坚, 陈丰穗

福建医科大学 福总临床学院(南京军区福州总医院)肝胆内科, 福建 福州 350025

摘 要: 目的 优化阿德福韦酯抗乙肝病毒治疗策略, 提高治疗效果。方法 将 42 例 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者依照 HBV DNA 载量分为 2 组, 高病毒载量组 22 例, 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗; 低病毒载量组 20 例, 阿德福韦酯单药治疗, 定期检测 HBV DNA、肝功能和乙肝病毒血清标志物(HBV-M)。结果 联合治疗组 HBV DNA 下降速度快, 12 周有效抑制率为 72.7%, 显著高于单药治疗组($\chi^2=23.49, P<0.001$); 治疗 48 周后两组患者均获得较高的病毒学应答, HBV DNA 有效抑制率(95.45% vs 95%)和测不到率(77.27% vs 80.90%)无统计学差异($P>0.05$); 治疗 12 周及 48 周两组 ALT 复常率无差异($P>0.05$), 分别为 40%、36.36%、90%、86.36%; 两组患者均未出现严重不良反应。结论 对于 HBV DNA 载量较低的初治 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者, 阿德福韦酯单药治疗可获得较好的疗效, 而 HBV DNA $\geq 6 \log$ 拷贝/mL 的高病毒载量患者则需要联合拉米夫定才能获得较高的病毒及生化学应答率。

关键词: 阿德福韦酯; 拉米夫定; 慢性乙型肝炎; HBeAg-阴性; 优化治疗

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)03-0237-03

Efficacy of HBeAg-negative chronic hepatitis B with optimization of Adefovir dipivoxil

MA Ming, LI Dong-liang, YANG Cai-sheng, FANG Jian, CHEN Feng-sui

Department of Hepatocystic Internal Medicine, Fujian Medical University Clinical Institute of Fuzhou General Hospital in Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China

Abstract: Objective Optimizing the anti-hepatitis B of virus Adefovir dipivoxil treatment strategies to improve the therapeutic effect. **Methods** Patients (42) with HBeAg-negative chronic hepatitis B were divided into two groups according to HBV DNA: one with high viral genes group ($n=22$) which took Lamivudine and Adefovir dipivoxil, the other with low viral genes group ($n=20$) which took Adefovir dipivoxil monotherapy. HBV DNA, liver function test, and HBV serum marker (HBV-M) were detected periodically. **Results** Serum HBV DNA of taking Lamivudine and Adefovir dipivoxil group declined fast. HBV DNA suppression rate was 72.7% with treatment of 12 weeks, efficacy significantly higher than that in the monotherapy group ($\chi^2=23.49, P<0.001$). There were no significant difference between the two groups of HBV DNA suppression rate (95.45% vs 95%) and HBV DNA undetectable rate (77.27% vs 80.90%) after 48 weeks treatment ($P>0.05$). There were no differences in ALT normalization rate between two groups after the treatment of 12 and 48 weeks ($P>0.05$), they were 40%, 36.36%, 90%, and 86.36%. Two groups of patients did not occur serious drug-related events. **Conclusion** By initial treatment in lower HBV DNA genes, HbeAg-negative chronic hepatitis B patients with Adefovir dipivoxil monotherapy would get a good effect, but the combination of the Lamivudine and Adefovir dipivoxil was good for patients with HBV DNA $\geq 6 \log$ copies/mL to get a higher rate of viral and biochemical response.

Key words: Adefovir dipivoxil; Lamivudine; chronic hepatitis B; HBeAg-negative; optimal treatment

阿德福韦酯是继拉米夫定之后第二个上市的抗乙肝病毒的核苷酸类似药, 由于目前临床上所使用的不是最佳剂量, 在抗病毒治疗中原发无应答或应答不佳的发生率相对较高^[1-2]。为了提高阿德福韦酯的抗病毒治疗效果, 减少原发无应答或应答不佳的发生率, 本课题组对具有抗病毒治疗适应症的 42 例 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者应用阿德福韦酯

片优化治疗 48 周, 并取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

42 例成年 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者来自于 2008 年 9 月至 2010 年 10 月南京军区福州总医院肝胆内科门诊及住院患者, 符合 2005 年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

收稿日期: 2011-02-10

*通讯作者 李东良, 医学博士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向肝胆疾病的诊断与治疗。Tel: (0591)22859128 E-mail: dongliangli@gmail.com

南》中 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的诊断标准^[3]。其中男 27 例、女 15 例, 年龄 18~68 岁、平均年龄为 (38.5 ± 8.9) 岁, HBsAg 阳性大于 6 个月, HBeAg 阴性, HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL; 入选前血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 超过正常值上限 (ULN), 从未使用过核苷 (酸) 类似物治疗。HBV DNA 平均水平 (6.65 ± 1.60) log 拷贝/mL, ALT (186.7 ± 104.8) U/L。排除标准: 同时感染人类免疫缺陷病毒, 甲型、丙型、丁型及戊型肝炎病毒感染者; 同时存在酒精性肝病、自身免疫性肝病等其他肝病; 肝硬化失代偿期, 疑有肝癌或甲胎蛋白 (AFP) 水平超过 $50 \mu\text{g/L}$ 者; 尿蛋白阳性、血尿或肌酐水平升高者, 孕妇或哺乳期妇女。

1.2 治疗方法

将 42 例入选患者按照 HBV DNA 载量的不同分为 2 组, 其中高病毒载量组 (HBV DNA ≥ 6 log 拷贝/mL) 22 例, 低病毒载量组 ($4 \text{ log 拷贝/mL} \leq \text{HBV DNA} < 6 \text{ log 拷贝/mL}$) 20 例。高病毒载量组采用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗, 于早餐前口服拉米夫定 100 mg/d, 晚餐后口服阿德福韦酯 (贺维力, 10 mg/片, 天津葛兰素史克公司生产) 10 mg/d; 低病毒载量组采用阿德福韦酯单药治疗, 晚餐后口服阿德福韦酯 10 mg/d。均每天给药 1 次。治疗 24 周进行疗效评估, 无应答的患者改变治疗策略 (无应答定义为治疗 24 周后, HBV DNA 较基线水平的降低 $< 1 \text{ log 拷贝/mL}$), 原来用联合治疗的高病毒载量组无应答者将拉米夫定换为恩替卡韦 0.5 mg/d 继续联合治疗, 原来采用阿德福韦酯单药治疗的低病毒载量组无应答者则加用拉米夫定联合治疗。

1.3 检测方法

分别于治疗前、治疗期间每隔 12 周检测 HBV DNA 定量、肝功能和乙肝病毒血清标志物 (HBV-M) 各 1 次。HBeAg 及抗-HBe 以 Abbott EIA 试剂盒检测, 其余标志物用国产标准试剂盒检测, HBV DNA 采用 Roche 公司 lightcycler PCR 系统测定, HBV DNA < 300 拷贝/mL 判定为转阴。

1.4 疗效评估

主要疗效观察指标为血清 HBV DNA 的变化, 包括: 与基线比较, 血清 HBV DNA 水平下降的数值, HBV DNA 有效抑制即 HBV 水平下降到 $\leq 10^3$ 拷贝/mL 或下降 $\geq 2 \text{ log 拷贝/mL}$ 的患者比例, 血清 HBV DNA 转阴的患者比例; 次要疗效观察指标为 ALT 复常率及药物安全性。

1.5 统计方法

采用 SPSS 11.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组数据比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者除 HBV DNA 载量外, 年龄、性别、体质量、ALT 水平等基线特征一致。HBV DNA 低载量组和高载量组分别于 12、24 周各有 1 例患者失访, 低载量组 24 周疗效评估时 HBV DNA 未达到有效抑制, 改为拉米夫定加阿德福韦酯联合治疗。中途退出或改变治疗策略的患者均作为无效处理。

2.1 血清 HBV DNA 的变化

治疗前两组患者 HBV DNA 中位数, 高载量组、低载量组分别为 7.41、5.25 log 拷贝/mL, 治疗 12、24、48 周, 联合治疗的 HBV DNA 高载量组患者 HBV DNA 中位数水平分别较基线降低 2.63、3.85、5.41 log 拷贝/mL, 而阿德福韦酯单药治疗的低载量组患者 HBV DNA 中位数水平分别较基线降低 1.02、2.04、3.25 log 拷贝/mL (图 1)。

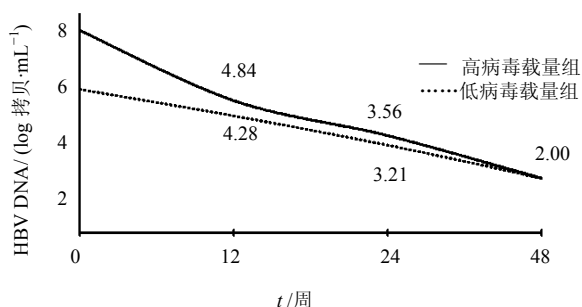


图 1 HBV DNA 中位数下降情况

Fig. 1 Decrease in median of HBV-DNA

2.2 HBV DNA 有效抑制及阴转情况

治疗 12 周时, 阿德福韦酯单药治疗的低病毒载量组所有患者均未达到有效抑制, 而联合治疗的高病毒载量组 HBV DNA 有效抑制率为 72.7% (16/22), 显著高于单药治疗的低病毒载量组 ($\chi^2=23.49$, $P < 0.001$), 但是两组患者的 HBV DNA 水平均未降到检测值下限。治疗 48 周后低病毒载量组 HBV DNA 有效抑制率为 95.00% (19/20)、HBV DNA 测不到率为 80.90% (16/20), 高病毒载量组的分别为 95.45% (21/22)、77.27% (17/22)。两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.005$ 、 $P=0.945$, $\chi^2=0.046$ 、 $P=0.830$)。两组患者均获得较高的病毒学应答率, 但联合治疗的高病毒载量组病毒下降速度较单药治疗组快, 结果见表 1。

表 1 两组患者 HBV DNA 有效抑制率及测不到率
Table 1 HBV DNA suppression rate and HBV DNA undetectable rate of two groups

组 别	有效抑制率/%		测不到率/%	
	12 周	48 周	12 周	48 周
联合治疗	72.70	95.45	0	77.27
单药治疗	0 [△]	95.00	0	80.90

与联合治疗组比较: $\Delta P \leq 0.01$

$\Delta P \leq 0.01$ vs combined treatment group

2.3 生化学应答率

治疗 12 周, 单药治疗组 ALT 复常率达 40% (8/20), 联合治疗组的为 36.36% (8/22), 两组之间无统计学差异 ($\chi^2=0.059$, $P=0.808$)。随着治疗时间的延长, 两组患者 ALT 复常率逐渐提高, 至 48 周时低病毒载量组与高病毒载量组 ALT 复常率分别达 90% (18/20) 和 86.36% (19/22), 两组之间无统计学差异 ($\chi^2=0.132$, $P=0.716$)。两组患者治疗 48 周后均获得了较高的生化学应答率。

2.4 安全性分析

所有患者每 4 周检查 1 次肝、肾功能、肌酸激酶、血细胞分析及尿液分析, 记录异常反应。结果在 48 周治疗过程中只有阿德福韦酯单药治疗的低病毒载量组 1 例老年男患者于 36 周时出现一过性血清肌酐轻度升高 (126 $\mu\text{mol/L}$), 继续用药观察, 1 周后肌酐恢复正常。其余患者均未发现与药物相关的不良反应。

3 讨论

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 复制链而导致其合成终止^[4-6]。但是由于临床上使用的该药不是最佳剂量, 在欧美颁布的《慢性乙型病毒性肝炎防治指南》中未被列入一线抗病毒药^[1-2]。如何提高抗病毒药物的疗效, 最大限度地防治应答不佳及耐药的发生, 减少药物资源的浪费是近年来慢性乙型肝炎防治研究中的热点。

本研究对具有抗病毒治疗适应症的 42 例核苷(酸)类似物初治的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者, 优化阿德福韦酯治疗的人群, 低病毒载量组采取阿德福韦酯单药治疗, 高病毒载量组采取阿德福韦酯加拉米夫定联合治疗, 通过优化治疗取得了较好的治疗效果。无论是病毒学应答率, 还是 ALT 复常率均优于该药在全球注册研究的同期疗效^[4]。对于病

毒载量较低 (HBV DNA < 6 log 拷贝/mL) 患者, 即使采用阿德福韦酯单药治疗也可获得满意的近期疗效。

拉米夫定是第一个用于治疗慢性乙型肝炎病毒感染的口服药, 属于左旋核苷胞嘧啶类似物, 可以迅速抑制乙肝病毒复制, 但长期治疗病毒耐药率较高^[7]。阿德福韦酯与拉米夫定、替比夫定和恩替卡韦均无交叉耐药, 因此, 临床常用于包括酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸耐药变异在内的上述药物应答不佳或耐药后的“挽救”治疗。近年已有报道应用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗初治的慢性乙型肝炎患者, 不仅能提高病毒学应答, 且降低了耐药^[8-9]。本研究结果支持上述观点, 但是由于入组病例较少, 观察时间较短, 目前多数患者尚未达到治疗终点, 远期疗效有待于进一步观察。

参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 227-242.
- [2] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B: update 2009 [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661-662.
- [3] 中华医学会肝病学会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- [4] Hadziyannis S J, Tassopoulos N C, Chang T, *et al*. Long-term therapy with Adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6): 1743-1751.
- [5] Marcellin P, Chang T T, Lim S G, *et al*. Long-term efficacy and safety of Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis [J]. *Hepatology*, 2008, 48(3): 750-758.
- [6] 张 玥, 周植星, 江振洲, 等. 治疗慢性乙型肝炎的核苷类药物研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(2): 120-124.
- [7] Yao G B, Zhu M, Cui Z Y, *et al*. A 7-year study of Lamivudine therapy for hepatitis B viruse antigen-positive chronic hepatitis B patients in China [J]. *J Dig Dis*, 2009, 10(2): 131-137.
- [8] Sung J J, Lai J Y, Zeuzem S, *et al*. Lamivudine compared with Lamivudine and Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2008, 48(5): 728-735.
- [9] 拉米夫定优化治疗专家组. 拉米夫定优化治疗临床应用新视点研讨会会议纪要 [J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(7): 444-446.