

• 临床评价 •

替比夫定联合阿德福韦酯治疗青年高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察

郑长涛¹, 李东良^{1*}, 吴志贤², 郑娇龙², 苏妙芳², 尤伟宾², 周晓玲²

1. 安徽医科大学福总临床医学院(南京军区福州总医院)肝胆内科, 福建 福州 350025

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

摘要: 目的 对比观察替比夫定(LdT)联合阿德福韦酯(ADV)治疗青年高病毒载量乙型肝炎e抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎(CHB)的疗效。方法 106例HBeAg阳性、HBV DNA $\geq 10^7$ 拷贝/mL的青年CHB初治患者分为替比夫定(LdT)联合阿德福韦酯(ADV)联合治疗组(54例)和恩替卡韦(ETV)对照组(52例)。联合治疗组口服LdT 600 mg/d + ADV 10 mg/d, 1次/d; 对照组口服ETV 0.5 mg/d, 1次/d。总疗程48周, 观察两组患者治疗12、24、36、48周时乙型肝炎病毒(HBV) DNA阴转率、HBeAg血清学转换率及丙氨酸氨基转移酶(ALT)的复常率。结果 治疗后, 两组患者均取得较好的疗效, 获得较高的HBV DNA转阴率和ALT复常率。在治疗第12、24、36、48周时两组的HBV DNA阴转率及ALT复常率比较, 差异均无统计学意义; 但联合治疗组HBeAg血清学转换率24周后明显高于ETV对照组(33.3% vs 13.5%, $\chi^2=5.804$, $P=0.016$), 差异有统计学意义, 且36周和48周统计学差异更加显著(42.6% vs 15.4%, $\chi^2=9.477$, $P=0.002$; 48.1% vs 19.2%, $\chi^2=9.877$, $P=0.002$)。结论 替比夫定联合阿德福韦酯治疗青年高病毒载量的初治HBeAg阳性CHB患者, 不仅获得较高的病毒学应答率和肝功能复常率, 与恩替卡韦相比还能获得更高的HBeAg血清转换率。

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 替比夫定; 阿德福韦酯; 恩替卡韦

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)04-0619-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.04.020

Clinical observation on curative effect of telbivudine combined with adefovir in treatment of young adult patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B and high levels of hepatitis B virus DNAZHENG Chang-tao¹, LI Dong-liang¹, WU Zhi-xian², ZHENG Jiao-long², SU Miao-fang², YOU Wei-bin², ZHOU Xiao-ling²

1. Anhui Medical University Clinical institute of General Hospital·department of hepatobiliary disease 350025, China

2. Fujian Medical University Clinical institute of General Hospital·department of hepatobiliary disease 350025, China

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy of telbivudine combined with adefovir and entecavir alone in young adult patients with Hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B and high levels of hepatitis B virus (HBV) DNA. **Methods** Totally 106 young adult patients with HBeAg positive chronic hepatitis B and HBV DNA $\geq 10^7$ copies/mL were divided into two groups, and 54 patients received combination therapy with telbivudine (600 mg/d) and adefovir dipivoxil (10 mg/d), while 52 patients received entecavir (0.5 mg/d) monotherapy. All the patients were treated for at least 48 weeks. The HBV DNA negative-conversion rate, alanine amino transferase (ALT) normalization rate, and HBeAg seroconversion rate were observed at 12, 24, 36, and 48 weeks. **Results** After the treatment, the levels of ALT and HBV DNA were significantly decreased in both groups. There were no statistical significances in the rates of HBV-DNA negative conversion and ALT normalization between the two groups at week 12, 24, 36, and 48 ($P > 0.05$ for all). The HBeAg seroconversion rate in the combination group was significantly higher than that in entecavir group at

收稿日期: 2016-05-08

基金项目: 福建省重点课题 (2016Y0068)

作者简介: 郑长涛 (1991—), 男, 硕士研究生, 研究方向为病毒性肝炎的治疗。Tel: 18859110607 E-mail: 466685264@qq.com

*通信作者 李东良 (1963—), 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为肝胆疾病的诊治。Tel: (0591)22859128 E-mail: Dongliangli93@163.com

week 24 (33.3% vs 13.5%, $\chi^2 = 5.804$, $P = 0.016$), 36 (42.6% vs 15.4%, $\chi^2 = 9.477$, $P = 0.002$) and 48 (48.1% vs 19.2%, $\chi^2 = 9.877$, $P = 0.002$), respectively. **Conclusion** In young adult patients with HBeAg positive chronic hepatitis B and high levels of HBV DNA, the treatment of telbivudine combined with adefovir achieved not only high HBV-DNA negative-conversion rate and ALT normalization rate, but also higher HBeAg seroconversion rate than entecavir did.

Key words: chronic hepatitis B; antiviral therapy; telbivudine; adefovir; entecavir

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 治疗的理想终点是乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 阳性与阴性患者, 停药后获得持久的 HBsAg 消失, 可伴或不伴 HBsAg 血清转换。满意的治疗终点是 HBeAg 阳性患者停药后获得持久的病毒性应答, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 复常, 并伴有 HBeAg 血清转换; HBeAg 阴性的患者, 停药后获得持续的病毒学应答和 ALT 复常^[1]。恩替卡韦 (ETV) 和替诺福韦酯 (TDF) 是强效、快速、高耐药基因屏障药物, 是《慢性乙型肝炎防治指南》建议对初治患者优先推荐使用的药物^[1]。但是, 这两种药品最大的缺点是 HBeAg 血清转换率不高, 患者停药困难。

青年 CHB 患者, 由于有结婚和生育要求, 与高龄患者相比有更强烈的停药愿望。替比夫定 (LdT) 为抗乙型肝炎病毒 (HBV) 左旋核苷类似物, 在体外和动物实验中有较强的抑制 HBV 复制作用, HBeAg 血清转换率相对较高^[2-3]。但是其为低耐药基因屏障药物, 单独使用易发生耐药。阿德福韦酯 (ADV) 是一种单磷酸核苷酸类似物, 与左旋类核苷类似物没有交叉耐药突变位点, 因此, 与 LdT 联合不仅可以降低其耐药的发生, 还有助于进一步提高其抗病毒治疗的疗效^[4]。

但是由于联合用药的临床疗效和安全性尚缺乏长期的较高证据等级的循证医学根据, 尤其对于高病毒载量 (HBV DNA $\geq 1 \times 10^7$ 拷贝/mL) 的青年患者尚鲜有报道。本课题组采取前瞻性对照研究方法, 对 106 例高病毒载量的青年 HBeAg 阳性 CHB 患者分别采用 LdT 联合 ADV 治疗和 ETV 单药治疗, 对比观察了两组患者的病毒学、血清学及生化学应答情况, 以期高病毒载量的年轻 CHB 患者提供新的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2012 年 12 月—2014 年 12 月南京军区福州总医院肝胆内科门诊及住院收治的 106 例初治青年 HBeAg 阳性 CHB 患者, 符合中华医学会肝病学分会、感染病学分会 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南临床诊断标准》^[5]。

入组标准: HBV DNA $\geq 1 \times 10^7$ 拷贝/mL, ALT 大于正常值 (ULN) 上线 2 倍以上, 年龄 16~35 岁, 从未使用过核苷酸类似物及干扰素抗病毒药物治疗的 HBeAg 阳性 CHB 患者, 均知情同意并签署知情同意书。按照治疗方法的不同分为两组, 其中 LdT+ADV 联合治疗组 54 例, 男女各 27 例, 平均年龄 (26.79 \pm 4.57) 岁; ETV 对照组 52 例, 男 28 例、女性 24 例, 平均年龄 (28.00 \pm 4.73) 岁。两组患者一般资料相比无统计学差异, 具有可比性。

排除标准: 合并其他病毒性肝炎、同时感染人类免疫缺陷病毒、自身免疫性肝炎、酒精性肝病、脂肪性肝炎等因素引起的肝功异常, 排除肝硬化失代偿期, 合并肾脏疾病或尿蛋白阳性、血尿或肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 异常及孕妇、哺乳期妇女。

1.2 试验药品

替比夫定, 北京诺华制药有限公司生产, 产品批号 X0712、X0724、X0737, 规格 600 mg/片; 阿德福韦酯, 福建广生堂药业有限公司生产, 产品批号 1108201、1206304、1306112, 规格 10 mg/片; 恩替卡韦, 江西青峰药业有限公司生产, 产品批号 20111012、20120924、20131022, 规格 0.5 mg/片。

1.3 治疗方法

采用前瞻性、单中心、非随机、开放设计。LdT+ADV 联合治疗组口服替比夫定 600 mg/d, 阿德福韦酯 10 mg/d, 1 次/d; ETV 组口服恩替卡韦 0.5 mg/d, 1 次/d。两组总疗程均 48 周。

1.4 检测方法

两组患者在治疗前, 治疗后第 12、24、36、48 周时静脉采血, 荧光定量 PCR 检测 HBV DNA (广州中山大学达安基因荧光定量 PCR 试剂); HBV 血清标志物检测采用 Liaisonxl 全自动化学发光免疫分析系统, 肝功能检测采用 Roche、RobasE801。

1.5 疗效评估

根据 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南抗病毒治疗推荐意见》^[5]。主要观察指标为血清 HBV DNA 转阴率、HBeAg 血清转换率。次要观察指标为 ALT 复常率和药物的安全性。分别于治疗前及治

疗后第 12、24、36、48 周统计对比分析上述指标的变化。

1.6 不良反应

所有患者每 12 周检测一次肝功能、肾功能、肌酸激酶 (CK)、尿液分析, 记录异常反应, 并观察是否有皮疹、恶心呕吐等不良反应。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对检测数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及基线情况

两组患者性别、年龄、HBV DNA 及 ALT 水平基线特征一致, 无统计学差异, 见表 1。

2.2 HBV DNA 转阴情况

两组患者抗病毒治疗后 HBV DNA 均迅速下

降, 联合治疗组与强效快速的抗乙肝病毒药物 ETV 相比, HBV DNA 转阴率 (检测不出率) 在 12、24、36、48 周相比均无明显差异 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.3 HBeAg 变化情况

联合治疗组 HBeAg 血清转换较高, 治疗 24 周时两组比较 (33.3% vs 13.5%, $\chi^2 = 5.804$, $P = 0.016$) 差异具有统计学意义, 36 周和 48 周差异更加显著 (42.6% vs 15.4%, $\chi^2 = 9.477$, $P = 0.002$; 48.1% vs 19.2%, $\chi^2 = 9.877$, $P = 0.002$), 见表 3。

2.4 生化学应答

治疗 12 周后两者患者的 ALT 水平均有下降, 约 50% 的患者肝功能恢复正常; 随着治疗时间的延长, 两者患者 ALT 复常率进一步提高, 至 48 周时两组患者 ALT 复常率均达 90% 以上。12、24、36、48 周 4 个时间点两组相比差异无统计学意义, 两组患者的生化学应答与病毒学应答一致, 见表 4。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of two groups

组别	男/女	年龄/岁	ALT/(U·L ⁻¹)	HBV DNA/(1 × 10 ⁷ ·mL ⁻¹)
LdT+ADV	27/27	26.79 ± 4.57	216.43 ± 171.02	6.56 ± 0.95
ETV	28/24	28.00 ± 4.73	209.31 ± 162.83	6.65 ± 0.81

表 2 两组患者 HBV DNA 转阴率比较

Table 2 HBV-DNA negative-conversion rate of two groups

组别	n/例	HBV DNA 转阴率/%			
		12 周	24 周	36 周	48 周
LdT+ADV	54	57.4 [*]	77.8	87.0	92.6
ETV	52	50.0	73.1	86.5	90.4

与 ETV 组比较: ^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs ETV group

表 3 HBeAg 血清转换率比较

Table 3 HBeAg seroconversion rate of two groups

组别	n/例	HBeAg 血清转换率/%			
		12 周	24 周	36 周	48 周
LdT+ADV	54	14.8	33.3 [*]	42.6 ^{**}	48.1 ^{**}
ETV	52	5.8	13.5	15.4	19.2

与 ETV 组比较: ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$

^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ vs ETV group

表 4 两组结果 ALT 复常率比较

Table 4 Alanine amino transferase (ALT) normalization rate of two groups

组别	n/例	ALT 复常率/%			
		12 周	24 周	36 周	48 周
LdT+ADV	54	50.0	72.2	83.3	94.4
ETV	52	46.2	76.9	80.8	94.2

2.5 安全性分析

在 48 周治疗过程中, 联合治疗组有 1 例患者于 36 周时出现一过性轻度 CK 升高, 继续用药观察后未特殊处理自行恢复正常。其余患者均未发现与药物相关的不良反应。

3 讨论

我国新的《慢性乙型肝炎防治指南》明确提出: 慢性乙型肝炎治疗的目标是最大限度地抑制 HBV 复制, 减轻肝细胞炎症坏死及纤维化, 延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿, 肝癌(HCC)及其他并发症的发生, 从而改善患者的生活质量和延长生存时间。在治疗过程中, 对于部分适合的患者应尽可能追求 CHB 临床治愈, 即停药后 HBsAg 消失, 并伴有 ALT 复常和肝组织学改善^[1]。而 HBsAg 消失的前提是 HBV DNA 转阴和 HBeAg 血清转换。因此, 目前在仅有的几种有效的抗 HBV 病毒药物的情况下, 如何通过改变治疗策略, 提高 HBeAg 阳性的患者 HBeAg 血清转换率, 一直是近年来慢性乙型肝炎临床治疗研究的热点^[6]。

替比夫定为左旋核苷类似物, 自从 2006 年上市后发现其对 HBV 有较强的抑制作用以及较高的 HBeAg 血清转换率^[2-3], 且能有效提高机体细胞免疫功能^[7], 但总体耐药率仍偏高, 国外文献报道 2 年耐药率达 25%^[8]。国内学者 Zhang 等^[9]在单用 LdT 治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者中发现在治疗 96 周后的耐药率为 21.6%。ADV 是一种单磷酸核苷酸类似物, 对 HBV 野生株和 YMDD 变异株均具有抑制作用, 但属于低效的抗病毒药物, 对高病毒载量的 CHB 患者抗病毒效果不理想, 目前已很少单独使用, 常用于拉米夫定、替比夫定和恩替卡韦等应答不佳或耐药后的“挽救”治疗。以上两种药物耐药位点不一样, 无交叉耐药, 联合应用具有协同抗病毒作用, 能够提高抗病毒疗效, 降低耐药发生率^[10], 但是, 对于更渴望达到停药目标的高病毒载量的青年患者, 尚鲜有报道。

本研究结果显示: 替比夫定联合阿德福韦酯治疗青年高病毒载量的初治 HBeAg 阳性 CHB 患者不仅可以获得较高的病毒学应答率和肝功能复常率,

与恩替卡韦相比还能获得更高的 HBeAg 血清转换率, 更易达到满意的治疗终点, 而且安全性也较好。因此, 该联合用药方案是高病毒载量的年轻 CHB 患者应该优先选择的治疗策略之一。但是, 由于本研究为单中心、非随机对照研究, 在研究设计上有一定不足, 再加上病例数偏少, 循证医学证据不够高, 有待通过更加严谨的临床科研设计, 扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] 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(2015 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [2] Liaw Y F, Gan E, Leung N, *et al.* 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 486-495.
- [3] Gan E J, Wang Y, Liaw Y F, *et al.* Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B [J]. *Liver Int*, 2011, 31(5): 676-684.
- [4] 马明, 杨才生, 方坚, 等. 阿德福韦酯优化治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(3): 237-239.
- [5] 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(2010 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-21.
- [6] Liaw Y F, Lau G K, Kao J H, *et al.* Hepatitis B e antigen seroconversion: a critical event in chronic hepatitis B virus infection [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(10): 2727-2734.
- [7] 杨武军, 季秀丽, 杨璞叶. 替比夫定片对慢性乙肝患者细胞免疫功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 413-416.
- [8] Gish R, Jia J D, Locarnini S, *et al.* Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(4): 341-353.
- [9] Zhang W S, Su F. Mechanism and treatment of telbivudine-resistance [J]. *J Clin Hepatol*, 2009, 12(2): 152-155.
- [10] 李燕, 陈祖涛, 吴建成, 等. 替比夫定联合阿德福韦酯治疗高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(11): 859-860.