

【 临床评价 】

阿德福韦酯和拉米夫定初始联合与优化治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床对照研究

刘志刚, 李春艳

延安大学附属医院感染科, 陕西 延安 716000

摘要: 目的 对比分析阿德福韦酯和拉米夫定初始联合与优化治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效。方法 选择2010年10月~2013年10月在延安大学附属医院进行诊治的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者300例, 随机分为联合组和优化组, 两组均连续治疗1年。联合组采用阿德福韦酯和拉米夫定初始联合治疗, 优化组先给予拉米夫定治疗6个月, 对患者的血清HBV DNA水平进行检测, 如果HBV DNA水平大于 1×10^3 拷贝/mL, 加用阿德福韦酯, 继续治疗6个月。观察和比较两组的HBV DNA复常率、丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、HBeAg转阴率, ALT、总胆汁酸(TBIL)、白蛋白水平和腹水消退情况。结果 联合组的HBV DNA复常率、ALT复常率和HBeAg转阴率均明显高于优化组($P < 0.05$); 两组治疗后的ALT、TBIL、白蛋白好转情况和腹水消退情况均明显优于治疗前($P < 0.05$), 联合组的改善情况明显优于优化组($P < 0.05$); 两组治疗前后的肌酸激酶水平和肾功能均无明显差异。结论 阿德福韦酯和拉米夫定初始联合治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效优于优化治疗。

关键词: 阿德福韦酯; 拉米夫定; 失代偿期乙型肝炎肝硬化

中图分类号: R978.7

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2016)05-0806-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.019

Clinical control study of primary combination and optimized therapy of lamivudine and adefovir dipivoxil for patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis

LIU Zhi-gang, LI Chun-yan

Infectious Diseases Department, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To analyze the curative effect of primary combination and optimized therapy of lamivudine and adefovir dipivoxil for patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. **Methods** Totally 300 cases of patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis who were treated in Yan'an University Affiliated Hospital from September 2010 to September 2013 were selected and divided into combination group and optimization group randomly. The combination group were given lamivudine combined with adefovir dipivoxil, and the optimized group were given lamivudine treatment for 6 months, then the serum HBV DNA levels were tested, if HBV DNA levels $> 1 \times 10^3$ copies/mL, plus adefovir dipivoxil. HBV DNA rate, cereal third transaminase rate, HBeAg overcast rate, cereal third transaminase, total bile acid, albumin levels, and ascites subsided were observed and compared. **Results** After treatment, recovery rate of HBV DNA, ALT and HBeAg negative rate of combination group was significantly higher than that of optimal group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement of TBIL, ALT, and albumin and the situation of Ascites regression were significantly better than those before treatment ($P < 0.05$), the improvement of the combination group was significantly better than that of the optimization group ($P < 0.05$). The creatine kinase level and renal function before and after treatment had no obvious difference between two groups. **Conclusion** The combination therapy of lamivudine and adefovir dipivoxil for patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis has better curative effect than the optimized therapy.

Key words: Adefovir dipivoxil; Lamivudine; hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis

收稿日期: 2016-04-21

作者简介: 刘志刚(1977—), 男, 陕西勉县人, 本科, 主治医师, 研究方向为慢性肝病诊治。Tel: 18691197709 E-mail: liuzhigang_7709@163.com

失代偿期乙型肝炎肝硬化为肝病的晚期,病毒复制较为活跃,必须及时进行抗病毒治疗^[1]。拉米夫定能有效抑制 HBV DNA 的复制,改善患者的肝功能和预后,但随着拉米夫定用药时间的延长,耐药变异株也随之增加,导致 HBV 对其敏感性降低^[2-3]。阿德福韦酯不仅能对 HBV DNA 的复制进行有效抑制,还能明显抑制对拉米夫定耐药变异株^[4]。目前临床上关于乙肝肝硬化失代偿抗病毒治疗的研究报道,大部分是比较阿德福韦酯或拉米夫定单药与联合用药的治疗效果,但尚缺乏上述两种药物联合治疗与优化治疗的疗效比较。本研究对比分析阿德福韦酯和拉米夫定初始联合与优化治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

300 例失代偿期乙型肝炎肝硬化患者来自延安大学附属医院 2010 年 10 月—2013 年 10 月,均符合失代偿期乙型肝炎肝硬化的相关诊断标准^[5],影像学及实验室检查证实有肝硬化表现,且均未进行抗病毒治疗。排除原发性肝癌患者及免疫性、酒精性、代谢性引起的肝硬化患者。根据就诊先后顺序编号,采用奇偶数法随机分为两组。联合组 150 例,男 83 例,女 67 例;年龄 32~75 岁,平均(45.32±6.45)岁。优化组 150 例,男 82 例,女 68 例;年龄 33~76 岁,平均(46.15±5.43)岁。本研究获得本院伦理委员会的批准,所有患者均签署知情同意书。两组的基线资料具有可比性。

1.2 治疗方法

所有患者均给予呋塞米、螺内酯、还原型谷胱甘肽、甘草酸二铵和人血白蛋白等利尿、保肝、补充白蛋白等对症支持治疗。联合组给予阿德福韦酯(天津药物研究院药业有限责任公司生产,批号 20090032,规格 10 mg)晨起空腹顿服 10 mg/次,拉米夫定(葛兰素史克制药有限公司生产,批号 20090581,规格 0.1 g)晨起空腹顿服 100 mg/次,两种药物每天均服用 1 次,连续治疗 1 年。优化组

先给予拉米夫定 100 mg/d 治疗 6 个月,检测患者的血清 HBV DNA 水平,如果 HBV DNA 水平大于 1×10^3 拷贝/mL,表明出现了早期病毒学不完全应答,加用阿德福韦酯 10 mg/d,继续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

采用日本日立公司 7600-20 全自动生化检测仪检测两组治疗前和治疗 1 年后的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆汁酸(TBIL)、白蛋白、尿素氮(BUN)、肌酐和肌酸激酶;采用美国 ABI 公司 7500 全自动定量基因扩增仪实时荧光定量 PCR 法检测血清 HBV DNA 水平。

1.4 统计学分析

采用 SPSS15.00 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比用 t 检验,组内对比用方差分析,组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

联合组的 HBV DNA 复常率、ALT 复常率和 HBe Ag 转阴率均明显高于优化组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组肝功能和腹水情况比较

两组治疗后的 ALT、TBIL、白蛋白好转情况和腹水消退情况均明显优于治疗前($P < 0.05$),联合组的改善情况明显优于优化组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组安全性比较

两组治疗前后的肌酸激酶水平和肾功能均无明显差异,见表 3。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是指因慢性乙型肝炎病毒感染引发的肝脏进行性、慢性、弥漫性病变,病变特点主要为肝脏组织广泛的片状坏死及桥接坏死^[6]。乙型肝炎肝硬化发展到失代偿期后,随着病情的逐渐恶化,最终可导致肝功能衰竭。目前临床上对于失代偿期乙型肝炎肝硬化的治疗方法主要包括免疫调节、抗病毒、抗炎、抗肝纤维化、抗氧化,其中抗病毒治疗至关重要,有效的抗病毒治疗能明显改善肝功能,延缓肝硬化病情的进展,延缓或减少肝移

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	HBV DNA 复常		ALT 复常		HBe Ag 转阴	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
优化	150	113	75.33	115	76.67	103	68.67
联合	150	137	91.33*	139	92.67*	121	80.67*

与优化组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs optimization group

表2 两组肝功能和腹水情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on liver function and ascites between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U·L ⁻¹)	TBIL/(μmol·L ⁻¹)	白蛋白/(g·L ⁻¹)	腹水	
						例	占比/%
优化	150	治疗前	135.42±98.56	31.15±11.42	30.42±0.79	150	100
		治疗后	87.52±11.45 [#]	27.43±5.48 [#]	33.14±0.51 [#]	61	40.67 [#]
联合	150	治疗前	136.25±97.38	30.26±12.35	31.52±0.83	150	100
		治疗后	62.35±12.43 ^{#*}	23.12±6.45 ^{#*}	36.23±0.45 ^{#*}	31	20.67 ^{#*}

与同组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与优化组治疗后比较: ^{*} $P < 0.05$ [#] $P < 0.05$ vs same group before treatment; ^{*} $P < 0.05$ vs optimization group after treatment表3 两组肌酸激酶水平和肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serum creatine kinase levels and renal function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	肌酸激酶/(mmol·L ⁻¹)	肌酐/(μmol·L ⁻¹)	尿素氮/(mmol·L ⁻¹)
优化	150	治疗前	45.43±5.41	91.26±11.53	8.52±0.74
		治疗后	47.53±9.12	93.25±10.46	8.13±0.42
联合	150	治疗前	46.53±7.52	93.42±10.54	7.12±0.94
		治疗后	48.72±5.46	95.12±9.32	7.53±0.46

植的需求, 提高生存率^[7-8]。

研究发现, 拉米夫定对于乙型肝炎病毒有较强的抑制作用, 能减轻肝脏炎症状态, 不仅能降低肝功能失代偿和肝细胞肝癌发生率, 还能降低肝硬化和肝纤维化的发病率^[9]。然而, 长期采用拉米夫定进行治疗会使 HBV 基因聚合酶活性区域出现 YMDD 变异, 造成 HBV 对其敏感性降低^[10]。失代偿期乙型肝炎肝硬化已为肝病的晚期阶段, 患者一般合并有多种并发症, 病情重, 肝功能差, 出现耐药极易造成肝功能损害甚至肝衰竭^[11]。阿德福韦酯通过抑制 HBV DNA 逆转录酶和多聚酶的活性, 发挥抑制病毒复制的作用。阿德福韦酯是目前公认的耐拉米夫定患者的首选药物, 能明显抑制对拉米夫定耐药变异株, 且与拉米夫定无交叉耐药位点, 能强效快速地抑制 HBV 病毒并最大程度地降低耐药的发生^[12]。

本研究发现, 联合组的 HBV DNA 复常率、ALT 复常率和 HBe Ag 转阴率均明显高于优化组 ($P < 0.05$); 两组治疗后的 ALT、TBIL、白蛋白好转情况和腹水消退情况均明显优于治疗前 ($P < 0.05$), 联合组的改善情况明显优于优化组 ($P < 0.05$); 提示阿德福韦酯和拉米夫定初始联合治疗能快速抑制病毒, 减少耐药风险, 改善患者的肝脏功能, 并改善患者在生化学和病毒学方面的应答, 对于延缓病情发展, 改善肝功能等方面的效果均优于优化治疗。两组治疗前后的肌酸激酶水平和肾功能均无明显差异, 在治疗前后初始联合和优化治疗对患者肾脏功

能的影响均不明显, 不会增加肾毒性, 提示两种治疗方法都相对安全。因此, 在对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者选择抗病毒治疗方案时, 只要患者情况允许, 一开始都应首选阿德福韦酯和拉米夫定初始联合治疗, 而不要待 HBV 出现变异后再进行联合治疗。

综上所述, 阿德福韦酯和拉米夫定初始联合治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效优于优化治疗。

参考文献

- [1] Fabio G, Desmet V J. Liver biopsy interpretation & the regression of hepatitis B virus related cirrhosis [J]. *Ind J Med Res*, 2014, 140(2):160-162.
- [2] 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.
- [3] Anja F, Johann E, Schmitz G H. More virological failure with lamivudine than emtricitabine in efavirenz and nevirapine regimens in the Dutch nationwide HIV Cohort [J]. *J Int Aids Soc*, 2014, 17(4Suppl 3):19491-19491.
- [4] Tanaka M, Suzuki F, Seko Y, et al. Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(3):470-480.
- [5] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎诊断标准 (2010 年版) [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2011, 21(2): 121-122.
- [6] Che Y H, Chongsuvivatwong V, Li L, et al. Financial

- burden on the families of patients with hepatitis B virus-related liver diseases and the role of public health insurance in Yunnan province of China [J]. *Public Health*, 2015, 130: 13-20.
- [7] Hüsing A, Kabar I, Schmidt H H, *et al.* Hepatitis C in Special Patient Cohorts: New Opportunities in Decompensated Liver Cirrhosis, End-Stage Renal Disease and Transplant Medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 18033-18053.
- [8] Cholongitas E, Papatheodoridis G V, Goulis J, *et al.* The impact of newer nucleos(t)ide analogues on patients with hepatitis B decompensated cirrhosis [J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(1): 109-117.
- [9] Woo H Y, Choi J Y, Yoon S K, *et al.* Rescue therapy with adefovir in decompensated liver cirrhosis patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2014, 20(2):168-76.
- [10] Mao H, Kang T. Lactic Acidosis during Entecavir Antiviral Treatment in a Patient with Hepatitis B Virus-related Decompensated Cirrhosis [J]. *West Ind Med J*, 2015, 64(2):165-166.
- [11] Tantai N, Chaikledkaew U, Tanwandee T, *et al.* A cost-utility analysis of drug treatments in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B in Thailand [J]. *Bmc Health Serv Res*, 2014, 14(5):547-548.
- [12] Hiroyuki E, Munehisa T, Junichi T, *et al.* Hypophosphatemic osteomalacia due to drug-induced Fanconi's syndrome associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B [J]. *Int Med*, 2014, 53(3):233-237.