

慢性乙型肝炎阿德福韦酯治疗失败加用拉米夫定后的疗效观察

孙宗云,魏连军,侯彦停

(安徽省砀山县人民医院传染病科,安徽 砀山 235300)

摘要:目的 观察单用阿德福韦酯疗效欠佳的慢性乙型肝炎患者加用拉米夫定后的疗效。方法 44例使用阿德福韦酯疗效欠佳的患者分为2组,治疗组加用拉米夫定,对照组未加用拉米夫定,开始治疗前及开始治疗后4、12、24、36、48周分别检测血清HBV DNA含量、乙型肝炎病毒血清标志物和生化指标。结果 两药联用24周后HBV DNA含量明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),ALT复常率随之升高($P < 0.01$),e抗原阴转率至48周2组差异才有显著性($P < 0.01$)。结论 两药联用对单用阿德福韦酯疗效欠佳的患者有较好的疗效,可有效降低血清HBV DNA含量,减轻肝炎复发,有利于e抗原阴转。

关键词:肝炎,乙型,慢性;阿德福韦酯;拉米夫定;临床观察

中图分类号:R512.6*2 文献标志码:A 文章编号:1000-2065(2011)07-0475-03

我国是乙型肝炎高感染国家,HBV的持续复制是引发肝炎肝硬化、肝癌等严重肝病的重要因素,抗病毒治疗十分必要,我科自2005年起开始使用阿德福韦酯,大多疗效满意,但也有部分病例对阿德福韦酯反应性差,2007年起对这类患者加用拉米夫定,取得了较为满意的效果,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例来源 选择2007年1月—2010年2月于本院就诊患者44例,其中男27例,女15例,年龄22~57岁(平均39.6岁)。根据《病毒性肝炎防治方案》(2000,西安)^[1]诊断标准,确诊为慢性肝炎39例,肝炎肝硬化5例(均为代偿期,无门脉高压、腹腔积液、肝肾综合征等严重并发症),所有病例乙型肝炎病毒感染史均在5年以上,其中37例有明确的家庭内聚集史,推测为自幼感染或垂直传播的可能性较大,全部病例均达到《慢性乙型肝炎防治指

南》^[2]治疗标准,ALT >2 ULN,HBV DNA(PCR法)检测阳性,e抗原阳性32例,e抗原阴性12例初始治疗均采用阿德福韦酯10 mg/d,分别于治疗开始后4、12、24周检查血清生化指标、病毒标志物及HBV DNA含量。

1.2 分组与治疗 以阿德福韦酯治疗开始24周时的检查结果为节点,初步判断治疗效果,血清病毒含量无下降或下降值 <1 log的病例认定为治疗失败,在此拐点上建议患者继续服用阿德福韦酯的同时加用拉米夫定治疗,剂量为100 mg/d,共有23例完成了为期48周阿德福韦酯+拉米夫定联合治疗,为治疗组;另有21例因经济或其他原因未加用拉米夫定,其中16例继续服用阿德福韦酯,5例自行停用抗病毒治疗,均完成了48周以上的随访,作为对照组。2组患者基本情况(表1),实验室检查指标均具有可比性($P > 0.05$)(表2)。

表1 2组患者基本情况比较

分组	性别(例)		年龄 (岁)	乙肝病毒 带毒史(年)	家庭聚集史		临床诊断	
	男	女			有	无	慢乙肝	肝硬化
治疗组	17	6	40.6 $\pm$ 8.8	10.4 $\pm$ 5.6	19	4	20	3
对照组	16	5	39.1 $\pm$ 9.1	11.2 $\pm$ 5.1	18	3	19	2

表2 2组患者实验室检查结果比较

分组	n	HBV DNA 载量*			e 抗原		ALT 升高**			
		低	中	高	阳性	阴性	正常	轻度	中度	重度
治疗组	23	4	12	7	17	6	5	9	5	4
对照组	21	3	12	6	16	5	4	7	8	2

* 血清HBV DNA含量在 $10^3 \sim 10^4$ 为低, $10^5 \sim 10^6$ 为中, 10^7 以上为高;** ALT升高水平分度参照《病毒性肝炎防治方案》(西安,2000)中慢性肝炎分度标准

1.3 观察指标与方法 开始治疗前及治疗4、12、24、36、48周时检查患者肝功能、肾功能、血清病毒标志物及病毒HBV DNA含量。血清HBV DNA含量在 $10^3 \sim 10^4$ 为低, $10^5 \sim 10^6$ 为中, 10^7 以上为高。

1.4 统计学处理 采用SPSS 11.0统计软件对数据进行处理,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2

检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗中患者HBV DNA含量变化 两药联用24周后HBV DNA含量明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表3。

表3 治疗过程中2组患者病毒HBV DNA变化情况(例)

分组	n	治疗前			4周			12周			24周				36周				48周			
		低	中	高	低	中	高	低	中	高	无	低	中	高	无	低	中	高	无	低	中	高
治疗组	23	4	12	7	5	13	5	7	12	4	2	9	10	2	6	10	7	0	10	7	5	1
对照组	21	3	12	6	3	11	7	4	10	7	0	3	11	7	0	3	10	8	0	4	7	10
χ^2		0.079			0.08			0.76			5.69				13.67				14.27			
P值		>0.05			>0.05			>0.05			<0.05				<0.01				<0.01			

病毒含量无指HBV DNA低于最低检测限

2.2 治疗中患者e抗原变化情况 e抗原阴转率 ($P < 0.01$)。见表4。
至48周2组差异才有显著性,治疗组高于对照组

表4 治疗过程中2组患者e抗原变化情况(例)

分组	n	治疗前		4周		12周		24周		36周		48周	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
治疗组	23	17	6	17	6	15	8	16	7	11	12	8	15
对照组	21	16	5	16	5	15	6	17	4	15	6	16	5
χ^2		0.03		0.03		0.20		0.76		2.53		7.59	
P值		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		<0.01	

2.3 治疗中患者ALT变化情况 两药联用24周后ALT复常率随之升高($P < 0.01$)。见表5。

表5. 治疗过程中2组患者ALT变化情况(例)

分组	n	治疗前				4周				12周				24周				36周				48周			
		正常	轻	中	重	正常	轻	中	重	正常	轻	中	重	正常	轻	中	重	正常	轻	中	重	正常	轻	中	重
治疗组	23	5	9	5	4	6	8	6	3	9	9	4	1	11	10	2	0	14	8	1	0	19	3	1	0
对照组	21	4	7	8	2	4	8	7	2	5	10	3	3	3	7	10	1	5	7	6	3	4	9	5	3
χ^2		0.50				0.27				0.28				10.06				9.27				7.68			
P值		>0.05				>0.05				>0.05				<0.01				<0.01				<0.01			

3 讨论

慢性乙型肝炎治疗的关键为抗病毒治疗,我国食品与药品管理局批准应用的抗HBV药物主要有干扰素和核苷类似物两类,各有其优缺点^[2]。干扰素的优点是疗程相对固定,HBeAg血清转换率高,疗效相对持久,耐药变异较少;其缺点是需要注射给药,不良反应明显,不适用于肝功能失代偿患者。核苷类似物的优点是口服给药,使用方便,抑制病毒作

用强,不良反应少而轻微,可用于肝功能失代偿患者;缺点是疗程相对不固定,HBeAg血清转换率低,疗效不够持久,长期应用可导致耐药变异,停药后可出现病情恶化。

阿德福韦酯是新一代抗病毒药物,口服后在体内迅速完全代谢为母体药物阿德福韦(PMEA)而发挥抗病毒作用,在多种细胞中有较强的抗病毒活性,因其价格便宜、毒副作用小、使用方便而广泛应用于临床,但因其有引起血清肌酐升高的危险,限制了其

使用剂量,目前国内通用的剂量为每日 10 mg 顿服,也取得了较为明显的疗效^[3],随着该药应用的日益广泛,临床遇到的问题也日渐增多,其中最为突出的问题是药物无应答或应答不全,这类患者如果停用抗病毒治疗,有病毒反弹、病情加重的危险,有人采用重叠使用另一种抗病毒 3 月后撤换该药的方法^[4]。

我科遇到这类患者直接加用拉米夫定 100 mg/d,自 2007 年 1 月以来已有 23 例完成了为期 48 周的治疗与随访,与同期未加用拉米夫定的类似患者(对照组)相比,取得了较为满意的疗效,两药重叠使用 12 周后血清 HBV DNA 含量水平已有下降趋势,但 2 组比较差异无显著性($\chi^2 = 0.76, P > 0.05$),至 24 周两组比较才有显著性差异($\chi^2 = 5.69, P < 0.05$),至 36 周和 48 周时再检查差异具有高度显著性(χ^2 分别为 13.67 和 4.27, $P < 0.01$),说明两药联用有较好的抗病毒效果。虽然两药联用对 HBV DNA 降低有较好的疗效,但对 e 抗原阴转作用较慢,直至 36 周时检测 2 组 e 抗原阳性率差异仍无显著性($P > 0.05$),直至 48 周时才显示有一定疗效,治疗组 e 抗原阳性率由治疗前的 73.91% (17/23) 下降至 34.78% (8/23),2 组比较差异有显著性($\chi^2 = 7.59, P < 0.01$)。预计随着治疗时间的延长,e 抗原阴转率将逐渐增加。两药联用后随着 HBV DNA 含量的下降,ALT 复常率亦逐渐升高,至 24 周、36 周、48 周时检查,2 组比较差异

均有显著性(χ^2 分别为 10.06、9.27、7.68, $P < 0.01$),说明有效地抗病毒治疗,有利于肝功能的复常。

阿德福韦酯的主要变异位点为 rtA181V 和 rtN236T,而拉米夫定的主要变异位点为 rtM204V/I,两者具有良好的互补性^[5],可有效降低血清 HBV DNA 含量,减少慢性乙型肝炎复发,有利于减缓病情进一步进展,况且这两种药物价格相对便宜,更适用于经济较为落后地区使用。

参考文献:

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
- [2] 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2011,4(1):1-13.
- [3] 任红,张定凤. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗起于探索,重在规范[J]. 中华肝病杂志,2008,16(5):321-322.
- [4] 蔺小红,斯崇文,于岩岩,等. 阿德福韦酯治疗乙型肝炎 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者的临床研究[J]. 中华肝病杂志,2006,14(12):898-901.
- [5] 陈春,陈小平,李耀才. 阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎 37 例临床观察[J]. 广东医学院学报,2009,27(2):154-156.

收稿日期:2011-06-04 修回日期:2011-06-14

本文编辑:王卿

规范使用法定计量单位

本刊计量单位与单位符号按 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{周}^{-1}$ 等;单位符号中表示相除的斜线不能多于 1 条,后者可采用负指数幂的形式表示,如 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ 应用 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 表示。用光密度(D)代替“吸光度(A)”, D 为斜体字。在叙述中,应先列出法定计量单位数值,而把旧制单位括在后面,如 10 kPa(75 mmHg);如同一计量单位反复出现,可在首次出现时注出新旧单位的换算系数,然后只列法定计量单位。人体的血药浓度测定同人体其他检测值一样,以 L 为单位,不用 ml 或 dl。