

· 短篇论著 ·

阿德福韦酯治疗失败的乙型肝炎肝硬化患者 联合恩替卡韦优化治疗的疗效分析

余模安 李向永 尤旭 崇雨田

抗病毒治疗是 HBV 相关肝病的治疗关键已成为医学界的共识。阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV) 因相对廉价、耐药率低等特点,在我国广泛应用于慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化初始抗病毒治疗及核苷(酸)类似物(如拉米夫定、替比夫定和恩替卡韦等)治疗失败后的优化治疗^[1-2]。对于活动性乙型肝炎肝硬化患者来说,由于肝功能储备较差,抗病毒治疗更显必要及紧迫。但临床诊治过程中,本研究发现有相当比例的患者出现 ADV 治疗失败,包括 ADV 疗效欠佳(ADV 治疗 48 周时,HBV DNA 降幅 $> 1 \log_{10}$ IU/ml,但使用 PCR 法仍可检测出,即 HBV DNA 水平仍大于 10^2 IU/ml^[3]),甚至是病毒学突破(ADV 治疗过程中 HBV DNA 定量较前升高 $> 1 \log_{10}$ IU/ml)。同时肝硬化的患者多需要长期抗病毒治疗,但 ADV 治疗失败的活动性乙型肝炎肝硬化患者如继续予 ADV 治疗,则耐药率逐年升高,并最终改变患者的临床结局。因此,如何选择快速、强效、耐药基因屏障高的优化治疗方案用于长期治疗 ADV 治疗失败的活动性乙型肝炎肝硬化患者,临床中必须重视。为探讨 ADV 治疗失败的乙型肝炎肝硬化患者优化治疗方案,本研究采用 ADV 联合恩替卡韦(enticavir, ETV)作为优化治疗方案,并单用 ADV 作为对比观察,现将结果报道如下。

一、资料与方法

1. 研究对象:选择 2005 年 11 月至 2012 年 11 月本院随诊门诊建立长期随诊档案,出现阿德福韦酯治疗失败的活动性乙型肝炎肝硬化患者 72 例,其中男性 61 例,女性 11 例,平均年龄 46.3 (23 ~ 62) 岁。

确诊肝硬化需符合以下 3 项任意一项:(1)病理检查报告为肝硬化;(2)内镜检查报告;(3)无组织学或内镜检查者需符合以下 4 条中至少 2 条:①超声检查、CT 检查、MRI 检查报告;②血常规(PLT $< 100 \times 10^9/L$)检查报告;③生化报告(血清白蛋白低于 35 g/L);④肝弹性检测 > 12.4 kPa

(需 ALT < 5 ULN)。排除肝细胞癌可能、重叠其他肝炎病毒、HIV 感染、脂肪肝、酒精性肝炎、自身免疫性肝病、肝功能衰竭患者。

入组标准:①确诊乙型肝炎肝硬化患者;②服用阿德福韦酯 1 年以上;③服用阿德福韦酯过程中出现疗效欠佳或者病毒学突破。符合入组标准的患者随机分为继续 ADV 治疗组(对照组)和 ETV 和 ADV 联合优化治疗组(挽救组),两组患者的性别、年龄、HBeAg 阳性例数、ALT 升高例数、基线 ALT、TBil、ALB 水平等基线资料差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 研究方法:对 72 例出现阿德福韦酯治疗失败的活动性乙型肝炎肝硬化患者继续予以 ADV (10 mg/d) (对照组,41 例)及 ETV (0.5 mg/d) 联合 ADV (10 mg/d) 优化治疗(优化组,31 例)。比较两组再治疗 48 周的疗效及安全性。

3. 检测项目与方法:两组再治疗时(基线)、优化治疗 12、24、36 和 48 周均监测肝功能、肾功能、磷酸肌酸激酶(CK)、HBsAg、HBeAg、HBeAb 和 HBV DNA 定量。血清 HBV DNA 定量监测采用荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR),试剂购自广州达安基因工程有限公司,严格按照产品说明书进行操作。检测基线值为 1.0×10^2 IU/ml; HBsAg、HBeAg 和 HBeAb 定量检测采用微粒子化学发光法(美国雅培定量试剂);肝肾功能检测采用全自动生化分析仪检测。

4. 统计学处理:用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用成组设计资料 t 检验或秩和检验 (T),计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

1. 两组治疗比较:再治疗至 48 周时两组患者 ALT 复常率、完全病毒学应答率、Child-Pugh 评分较治疗前有所改善,且随治疗时间延长而增加。优化组在 ALT 复常率、完全病毒学应答率、病毒学突破率、Child-Pugh 平均值方面显著优于对照组,差异具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。但在 HBeAg/HBeAb 血清学转换率方面两组比较差异无统计学意义 ($P = 0.832$)。两组中无 1 例患者发生 HBsAg 阴转。两组病毒学、血清学以及 Child-Pugh 平均值比较结果见表 1~2。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.028

基金项目:国家“十二五”科技重大专项(No. 2009ZX10001-018);百时美施贵宝(中国)公司横向基金

作者单位:355200 福鼎市,福建省福鼎市医院感染科(余模安);中山大学附属第三医院感染科(李向永、崇雨田);南方医科大学第三附属医院检验科(尤旭)

通讯作者:崇雨田, Email: lxy2005123@yeah.net

表 1 两组患者治疗后病毒学及血清学的比较

组别	例数	ALT 复常率 [% (n/N ^a)]	完全病毒学应答率 [例 (%)]	病毒学突破率 [例 (%)]	HBeAg/HBeAb 转换率 [% (n/N ^b)]
治疗 12 周					
对照组	41	10.0 (2/20)	7.3 (3)	4.9 (2)	0 (0)
优化组	31	17.6 (3/17)	19.4 (6)	0 (0)	0 (0)
$\chi^2_{P_1}$		0.460	2.339	1.555	—
P_1		0.498	0.126	0.212	—
治疗 24 周					
对照组	41	25.0 (5/20)	12.2 (5)	14.6 (6)	0 (0)
优化组	31	41.1 (7/17)	51.6 (16)	0 (0)	8.3 (1/12)
$\chi^2_{P_2}$		1.097	13.276	4.949	1.383
P_2		0.295	< 0.001	0.026	0.240
治疗 48 周					
对照组	41	35.0 (7/20)	34.1 (14)	24.4 (10)	6.3 (1/16)
优化组	31	76.5 (13/17)	90.3 (28)	3.2 (1)	8.3 (1/12)
$\chi^2_{P_3}$		6.363	22.920	6.109	0.045
P_3		0.012	< 0.001	0.013	0.832

注: N^a 为再治疗时基线转氨酶升高例数; N^b 为再治疗时基线 HBeAg 阳性例数

表 2 两组各患者不同时间点 Child-Pugh 平均值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗时间			
		基线	12 周	24 周	48 周
对照组	41	9.73 ± 2.65	8.32 ± 2.47	7.73 ± 1.82	7.10 ± 1.98 ^a
优化组	31	9.59 ± 2.78	8.51 ± 2.36	6.97 ± 1.93	5.23 ± 2.07

注: ^a: 与挽救组相比, $t = 4.212, P = 0.048$

讨论 在临床使用 ADV 治疗活动性乙型肝炎肝硬化患者的过程中, 本研究发现有相当比例的治疗失败患者。为阻止此类患者肝功能进一步恶化, 需要更快地抑制 HBV DNA 复制。但 ADV 治疗失败的活动性乙型肝炎肝硬化患者, HBV DNA 复制量仍较高, 如继续 ADV 治疗, 极易发生耐药^[4], 从而影响患者的临床结局。因此, 寻找一种快速、强效、长期服用耐药发生率较低的优化治疗方案用于治疗 ADV 治疗失败的活动性乙型肝炎肝硬化患者十分必要。目前关于 ADV 治疗失败患者的优化治疗尚有争论, 多数专家建议加用更强效且无交叉耐药的核苷(酸)类似物^[5], 已有较多研究显示, 对核苷(酸)类似物治疗失败患者进行挽救联合治疗可显著抑制 HBV 复制并可明显降低病毒学突破率^[6-9]。

ETV 是一种具有抗 HBV DNA 多聚酶活性的鸟嘌呤核苷类似物, 在体内通过磷酸化形成具有活性的三磷酸盐 - 三磷酸恩替卡韦 (ETV-TP), 从而发挥抑制 HBV DNA 复制的作用。ETV 具有强效、低耐药的特点, 与 ADV 无交叉耐药位点, 对 ADV 疗效欠佳甚至是 ADV 耐药的患者仍然有效。2004 年, William 等^[10]通过体外实验研究, 也证实了 ETV 和 ADV 联合治疗具有协同的抗病毒作用。ETV 和 ADV 两药联合具有更高的耐药基因屏障, 更加适合已经发生 ADV 疗效欠佳, 甚至是发生 ADV 耐药的活动性乙型肝炎肝硬化患者长期服用。因此, 本研究选择 ADV 联合 ETV 作为优化治疗方案用于治疗 ADV 治疗失败的活动性乙型肝炎肝硬化的患者。经过 48 周不同阶段的观察, 两种治疗方案均安全有效, 治疗后患者转氨酶复常率、完全病毒学应答率均有所增加, 但优化组较对照组具

有更高的转氨酶复常率、完全病毒学应答率, 更低病毒学突破率和 Child-Pugh 平均值, 差异具有统计学意义, 可见, 优化组用药方案的疗效优于对照组。因此, 对于阿德福韦酯治疗失败的活动性乙型肝炎肝硬化患者而言, ETV 联合 ADV 是一种安全有效的补救治疗方案。

参 考 文 献

- 1 Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2006,44(2):283-290.
- 2 Durantel S, Werle B, Durantel D, et al. Different profiles of response to adefovir dipivoxil and factors that may influence response in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2004,40(3):654A.
- 3 European Association For The Study Of The Liver Disease. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2009,50(2):227-242.
- 4 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, 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 慢性乙型肝炎核苷(酸)类药物经治患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎核苷(酸)类药物经治患者抗病毒治疗专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(1):145-149.
- 6 Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients[J]. Gastroenterology,2007,133(5):1445-1451.
- 7 Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2007,357(25):2576-2588.
- 8 Kim HJ, Park JH, Park DI, et al. Rescue therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: comparison between entecavir 1.0 mg monotherapy, adefovir monotherapy and adefovir

- add-on lamivudine combination therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol,2010,25(8):1374-1380.
- 9 Petersen J, Ratziu V, Buti M, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study[J]. J Hepatol,2012,56(3):520-526.
- 10 William ED, Yang HL, Michael DM, et al. Combinations of adefovir with nucleoside analogs produce additive antiviral effects against hepatitis B virus in vitro[J]. Antimicrob Agents Chemother,2004,8(10):3702-3710.
- (收稿日期: 2011-02-25)
(本文编辑: 孙荣华)

余模安, 李向永, 尤旭, 等. 阿德福韦酯治疗失败的乙型肝炎肝硬化患者联合恩替卡韦优化治疗的疗效分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(4): 561-563.

