

· 短篇论著 ·

阿德福韦酯与拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的比较研究

王玉华 韩忠厚 彭勳 赵培利 孙玉革 张立慧

核苷(酸)类似物是临床治疗慢性乙型肝炎(CHB)广泛使用的抗病毒药物。目前国内临床应用的有拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦、替比夫定等 4 种。ADV 在 LAM 耐药或变异的患者中应用广泛。为观察 ADV 的抗病毒疗效,24 例未经过抗病毒治疗的 CHB 患者使用 ADV 治疗,同时 20 例使用 LAM 治疗作为对照,现报道如下。

一、资料与方法

1. 病例选择:选择 2005 年 2 月至 2005 年 10 月 CHB 患者 44 例,诊断符合 2000 年西安第 10 次全国病毒性肝炎会议修订的诊断标准^[1],其中男性 37 例,女性 7 例,年龄 18~60 岁,平均 (33.5 ± 8.3) 岁。所有患者 HBsAg 阳性、HBeAg 阳性、抗-HBc 阳性并持续超过半年,同时 HBV DNA 阳性,定量大于 $5 \log_{10}$ 。ALT 和 AST 升高大于 2 倍正常值上限(ULN),而小于 10 倍 ULN。血清胆红素低于 $34 \mu\text{mol/L}$ 。临床诊断属于轻度~中度 CHB。甲、丙、丁、戊型肝炎病毒、EB 病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)等标志物阴性,半年内未经干扰素 α (IFN α) 或核苷(酸)类似物抗病毒治疗。

2. 治疗方法:采取随机入组原则,ADV 组 24 例,LAM 治疗组 20 例。ADV、LAM 组分别给予四川德阳公司生产的 ADV 10 mg、葛兰素史克公司生产的 LAM 100 mg,1/d,疗程 48 周。留取基线、12 周、24 周、48 周血清检测 HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和 HBeAg/抗-HBe。

3. 疗效评价标准:完全应答:ALT 正常、HBV DNA 定量低于检测低限、HBeAg 阴性。部分应答:ALT 正常、HBV DNA 定量下降 $2 \log_{10}$ 及以上和(或) HBeAg 阴性,或 ALT 异常,HBV DNA 定量阴性和 HBeAg 阴性。无应答:ALT 异常、HBV DNA 定量下降 $< 2 \log_{10}$,HBeAg 阳性和(或)阴性。HBeAg 血清转换指 HBeAg 消失、抗-HBe 阳性。HBV DNA 总有效抑制指 HBV DNA 定量低于检测低限或下降 $2 \log_{10}$ 以上。

4. 实验室检测:所有血清项目均在北京大学第一医院病毒室统一进行检测。乙型肝炎病毒(HBV)血清学标志物采用酶联免疫吸附法(北京新创科技有限公司)检测。HBV DNA 检测及 HBV 基因变异,采用荧光定量 PCR 方法。结果以 $<$

基金项目:河北省科技厅资助项目(02276141)

作者单位:066001 秦皇岛,河北省秦皇岛市第三医院

通讯作者:王玉华 Email:hanzhonghou@163.com

3 log₁₀拷贝/ml 为检测低限。ALT、AST 检测采用全自动生化分析仪。

5. 病理组织学检测:肝组织活检采用 B 超引导下 1 s 快速穿刺活检术,组织长度 1~1.5 cm,内部结构至少包含 3 个完整的汇管区。病理标本用 10% 甲醛液固定,石蜡包埋,常规制片,HE、Masson 双染色,光学显微镜多视野观察,并由 2 名病理医师读片后确定病理诊断结果。同时依 Knodell 评分系统进行评分。组织学改善和恶化以组织评分变化大于或等于 2 分为标准。

6. 统计学方法:用 SPSS 11.0 统计软件。组间差异用单因素方差分析或均数 *t* 检验。率的检验采用卡方检验。

二、结果

1. 基本情况:两组患者在年龄、性别方面差异无统计学意义, $P > 0.5$ 。两组患者基线时 HBV DNA 水平、ALT 水平、病理组织学积分情况见表 1。

表 1 基线时两组患者资料比较

组别	HBV DNA (log ₁₀)	ALT 水平	病理组织 学积分
ADV 组	7.02 ± 1.15	144.87 ± 74.20	7.44 ± 3.99
LAM 组	7.70 ± 0.91	174.88 ± 106.64	5.75 ± 2.77
<i>P</i>	0.16	0.43	0.30

2. 治疗结果:44 例患者依从性好,失访率为 0%,其中 23 例治疗前后 2 次行肝组织学检查。48 周时完全应答、部分应答和无应答率在 ADV 组分别为 41.67% (10/24)、33.3% (8/24)、25% (6/24); LAM 组分别为 40% (8/20)、35% (7/20)、25% (5/20)。

3. 两组患者 ALT 复常情况:ADV 组患者的 ALT 复常率在 12 周、24 周、48 周分别为 29.2% (7/24)、37.5% (9/24)、58.3% (14/24)。LAM 组患者的 ALT 复常率在 12 周、24 周、48 周分别为 60% (12/20)、75% (15/20)、85% (17/20)。卡方检验在 12 周、24 周两组 ALT 复常率有显著差异, $P < 0.01$ 和 $P < 0.025$ 。48 周时两组无显著差异(图 1)。

4. 两组患者 HBeAg/抗-HBe 情况:ADV 组在 12、24、48 周 HBeAg 转阴率分别为 25% (6/24)、54.2% (13/24)、62.5% (15/24),各时间点未出现抗-HBe 阳性患者。LAM 组在 12、24、48 周 HBeAg 转阴率分别为 35.0% (7/20)、35% (7/20)、50% (10/20)。抗-HBe 阳性率分别为 20.0% (4/20)、15% (3/20)、15% (3/20)。两组比较卡方检验无显著差异, $P > 0.05$ (图 2)。

5. 两组 HBV DNA 情况:ADV 组在 12、24、48 周 HBV DNA 检测不到的比率分别为 29.2% (7/24)、33.3% (8/24)、66.7% (16/24),HBV DNA 总有效抑制率分别为 83.3% (20/24)、83.3% (20/24)、91.6% (22/24)。LAM 组在 12、24、48 周 HBV DNA 阴转率分别为 65.0% (13/20)、55% (11/20)、60% (12/20),HBV DNA 总有效抑制率为 90.0% (18/20)、95% (19/20)、90% (18/20)。两组比较卡

方检验只有在 12 周时 HBV DNA 阴转率有显著差异, $P < 0.025$, 其余各时间点两组无显著差异; HBV DNA 总抑制率两组各时间点均无显著差异, $P > 0.05$ (图 3)。

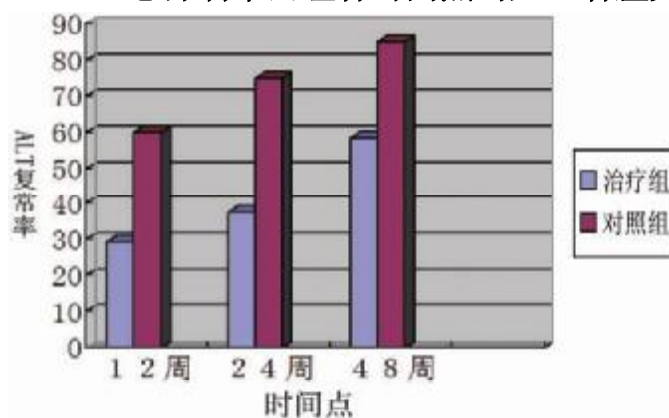


图 1 两组各时间点 ALT 复常情况图

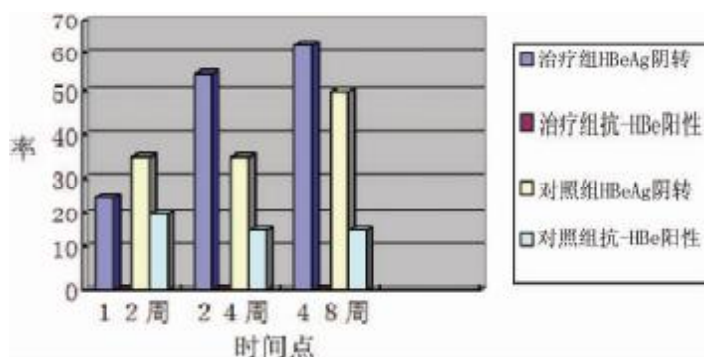


图 2 两组患者 HBsAg/抗-HBs 情况图

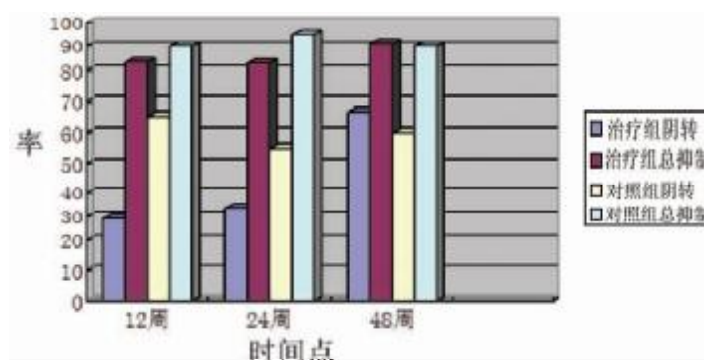


图 3 两组 HBV DNA 变化情况图

6. 组织学改善情况: 44 例患者有 23 例在治疗前后进行了肝组织学检查。其中 ADV 组 15 例, 完全应答 5 例, 组织学改善 80% (4/5), 组织学无变化 20% (1/5), 无组织学恶化者。部分应答 9 例, 组织学改善 44.4% (4/9), 组织学无变化者 56.6% (5/9), 无组织学恶化者。无应答者 1 例, 且出现了组织学的恶化。LAM 组 8 例, 完全应答者 3 例, 组织学改善 33.3% (1/3), 组织学无变化 66.7% (2/3),

部分应答者 5 例,组织学改善 20% (1/5),组织学无变化 80% (4/5),无组织学恶化者。

7. 药物不良反应情况:两组患者治疗过程中均未发现明显临床不良反应。ADV 组 48 周内未发现耐药或变异的患者,有 5 例血肌酐水平短暂升高,未经处理 2 周后恢复正常。LAM 组发现变异耐药 20% (4/20)。

讨论 LAM 对 HBV 的强而快速的抑制,曾在活动性慢性乙型肝炎患者的抗病毒治疗中得到广泛使用,但发现其耐药和变异的比率较高,影响了临床治疗的效果^[2]。ADV 的问世,为 CHB 患者抗病毒治疗带来了新的选择^[3]。本研究主要观察了 ADV 治疗 24 例和 LAM 治疗 20 例 CHB 患者的疗效,发现第 12、24、28 周 ALT 复常率 ADV 组均较 LAM 组显著降低。12 周时 HBeAg 转阴率 ADV 组较 LAM 组低,但 24 周、48 周时 HBeAg 转阴率 ADV 组较 LAM 组高。ADV 组未发现抗-HBe 阳性者,LAM 组有 15% ~ 20% 的患者出现了 HBeAg/抗-HBe 血清转换。HBV DNA 阴转率在 12 周时 ADV 组明显低于 LAM 组,24 周时 ADV 组明显升高,而 LAM 组却相对下降,48 周时 HBV DNA 阴转率 ADV 组明显高于 LAM 组。HBV DNA 总抑制率两组差别不大。

上述结果表明 ADV 在治疗早期(12 ~ 24 周)对于 HBV 的抑制和改善生化指标较 LAM 弱,但在 48 周时 HBV DNA 阴转率和 HBeAg 阴转率 ADV 组却高于 LAM 组。两组 23 例肝组织学证实,对两种药物完全应答和部分应答的患者,肝组织学得到改善或未进展。只有无应答者出现组织学的恶化,与文献报道一致^[4,5]。ADV 可有效控制慢性活动性乙型肝炎患者的组织学进展,且副作用小,48 周内可达到与 LAM 相似的抗病毒效果。故可作为首选的治疗乙型肝炎的初治药物,以达到长期有效的抗病毒治疗,改善或控制肝组织学进展。对于重症患者,可采用 LAM 序贯 ADV,既可早期抑制病毒,又可获得持久疗效。

另一个现象是,ADV 组 48 周内未发现有 HBeAg/抗-HBe 血清转换的患者和对 ADV 耐药变异者,考虑本组病例选择例数较少,观察时间较短有关。此药长期疗的耐药变异和副作用等需进一步延长疗程或扩大样本量观察以获得更多的资料。

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. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志,2002,10:54-58.
- 2 Horiike N, Duong TN, Michitaka K, et al. Characteristics of lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) strains with and without breakthrough hepatitis in patients with chronic hepatitis B evaluated by serial HBV full-genome sequences. J Med Virol,2007, 79:911-918.
- 3 Fung J, Lai CL, Yuen JC, et al. Adefovir dipivoxil monotherapy and combination therapy with lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in an Asian population. Antivir Ther,2007,12:41-46.
- 4 Zubkin M, Balakirev E, Chervinko V, et al. Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients. Int J Artif Organs,2007,30:308-314.
- 5 Chang UI, Lee YC, Wie SH, Evolution of viral load and changes of polymerase and precore/core promoter sequences in lamivudine-resistant hepatitis B virus during adefovir therapy. J Med Virol,2007,79:902-910.

(收稿日期:2007-01-18)

(本文编辑:陈志海)