

阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎近期疗效分析

郑玲 李丹 潘晨

【摘要】 **目的** 评价阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎(CHB)患者的疗效。**方法** 58例核苷(酸)类似物初治的 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者,随机分为阿德福韦酯组(10 mg/d)36例和安慰剂组22例,分别接受12周治疗后,所有患者均进入为期36周的开放用药(阿德福韦酯10 mg/d)阶段。观察患者血清 HBV DNA 水平、HBeAg 和肝脏生物化学功能的变化。**结果** 经过12周的治疗,阿德福韦酯组患者的血清 HBV DNA 平均下降 $3.17 \log_{10}$ 拷贝/ml,降幅显著高于服用安慰剂组的 $0.79 \log_{10}$ 拷贝/ml($P < 0.05$)。第12周和48周时,两组患者的 ALT 复常率、HBeAg 阴转率和 HBeAb 血清转换率均无明显差异。在治疗结束时,有5例患者出现了 HBV DNA 反弹,其中1例患者发生了与阿德福韦酯耐药相关的变异。**结论** (1)阿德福韦酯(10 mg/d)治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者具有良好的抗病毒和临床疗效;(2)在48周疗程中,5例(8.8%)患者出现 HBV DNA 反弹,其中1例为耐药突变,其余4例未检测到相关耐药突变;(3)阿德福韦酯治疗48周,相关耐药突变的发生率为1.7%。

【关键词】 慢性乙型肝炎;乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸;阿德福韦酯

Analysis on the treatment effect of hepatitis B in HBeAg-positive patients with adefovir dipivoxil ZHENG Ling, LI Dan, PAN Chen. Fujian Medical University Teaching Hospital (Fuzhou Municipal Infectious Diseases Hospital), Fuzhou 350025, China

Corresponding author: ZHENG Ling, Email: zhengl68@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of adefovir dipivoxil (ADV) on hepatitis B in HBeAg-positive patients. **Methods** Fifty eight patients were divided into two groups randomly. Thirty six patients were treated with ADV (10 mg/d) and 22 patients with placebo for 12 weeks. Then all patients were treated with ADV (10 mg/d) for 36 weeks and the change of serum HBV DNA level, HBeAg and ALT were observed separately. **Results** After 12 weeks treatment, the serum HBV DNA of patients with ADV were significantly decreased than that of patients with placebo ($P < 0.05$). Differences of changes of ALT, HBeAg and HBeAb between two groups were

作者单位:350025 福州,福建医科大学教学医院(福州市传染病医院)

通讯作者:郑玲,Email: zhengl68@126.com

not statistically different at 12 and 48 weeks. At the end of treatment, HBV DNA of 5 patients had rebound, 1 of whom was found to have mutations associated with resistance to ADV. **Conclusions** (1) ADV is an effective antiviral treatment for HBV infection with HBeAg positive. (2) During 48 weeks treatment, HBV DNA of 5 patients (8.8%) had rebound, 1 of whom occurred the mutations associated with resistance to ADV, which was not detected in the other 4 patients. (3) The rate of ADV resistance mutations was 1.7%.

【Key words】 Chronic hepatitis (CHB); HBV DNA; Adefovir dipivoxil (ADV)

阿德福韦酯是一种新型抗乙型肝炎病毒(HBV)药物,为腺嘌呤类核苷酸类似物,它对HBV复制有显著的抑制作用。现将阿德福韦酯治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎58例的近期疗效进行总结,以探讨其临床应用价值。

资料与方法

一、试验设计

采用随机、双盲、安慰剂对照的设计,将入组的成年CHB患者随机分成阿德福韦酯组和安慰剂组,分别接受12周治疗。双盲阶段的试验结束后,符合条件的患者都可以进入为期36周阿德福韦酯开放阶段的研究。

二、病例选择

1. 入选标准:有慢性HBV感染史、HBsAg阳性大于6个月、HBeAg阳性、HBV DNA $> 5 \log_{10}$ 拷贝/ml、1.5倍正常值 $< ALT < 10$ 倍正常值、年龄大于16岁的男性或女性。

2. 排除标准:同时感染了甲型肝炎(HAV)、丙型肝炎(HCV)、丁型肝炎(HDV)、戊型肝炎(HEV)或其他类型的肝脏疾病,如酒精性、自身免疫性或胆汁淤积性肝病;近期(24周内)有胰腺炎病史;近6个月内使用过其他抗HBV核苷(酸)类药物或干扰素,以及妊娠和哺乳期妇女。

三、观察指标

1. 主要疗效指标:治疗12周和48周时HBV DNA的变化。
2. 次要指标:治疗12周和48周时(1)HBV DNA水平下降的对数值;(2)病毒应答率:即与基线相比HBV DNA水平下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml或HBV DNA水平降到 $\leq 10^4$ 拷贝/ml的患者比例;(3)ALT的复常率;(4)HBeAg阴转率和HBeAb阳转率。

四、实验室检查

血清HBV DNA用聚合酶链反应定量(PCR)检测,试剂由上海克隆生物高科技有限公司提供,其最低检测值为420拷贝/ml;HBV血清学标志物(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe)应用厦门英科新创科技有限公司生产的ELISA试剂盒检

测。所有操作均严格按照说明书进行。

五、统计学处理

应用 SPSS 11.0 软件分析数据。连续性变量的统计描述用均数、标准差表示;两组治疗前后的变化采用成组 *t* 检验;组内治疗前后的差异用配对 *t* 检验;人口学资料和其他基础值指标采用方差分析或卡方检验,以检验两组的均衡性;两分类变量的统计描述以例数和百分比表示;率的比较采用卡方检验。

结 果

一、两组患者基本情况

共入组病例 58 例,其中阿德福韦酯组 36 例,安慰剂组 22 例,两组的人口学及临床特征无明显差别,见表 1。

表 1 阿德福韦酯组与安慰剂组患者基本情况

分组	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(男/女)	HBV DNA($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ 拷贝/ml)	ALT($\bar{x} \pm s$, U/ml)
阿德福韦酯组	32 ± 8	31/5	8.04 ± 0.97	196.50 ± 118.58
安慰剂组	29 ± 8	18/4	7.94 ± 0.72	186.69 ± 131.48
总计	31 ± 8	49/9	8.00 ± 0.88	192.78 ± 122.58

二、治疗前后 HBV DNA 的变化

在治疗最初的 12 周内,阿德福韦酯治疗组患者的血清 HBV DNA 水平呈快速下降趋势,平均下降幅度为 3.17 log₁₀ 拷贝/ml,而安慰剂组患者的平均下降幅度仅为 0.79 log₁₀ 拷贝/ml,经成组 *t* 检验,差异有统计学意义($t = 4.224, P = 0.045$)。阿德福韦酯治疗组 12 周时有 77.8% (28/36) 患者血清 HBV DNA ≤ 10⁴ 拷贝/ml 或与基线值相比降幅 ≥ 2 log₁₀ 拷贝/ml 而达到有效的病毒抑制作用,有 25% (9/36) 患者 HBV DNA 转阴。安慰剂组 12 周时仅有 2 例患者血清 HBV DNA ≤ 10⁴ 拷贝/ml 或与基线值相比降幅 ≥ 2 log₁₀ 拷贝/ml,有 9.1% (2/22) 患者 HBV DNA 转阴。治疗 48 周时,两组患者血清 HBV DNA 拷贝对数值降低程度相似,较基线降低了 4.3 log₁₀ ~ 4.4 log₁₀ 拷贝/ml;2 组均有 75% 以上患者获得 HBV DNA 有效抑制,而且血清 HBV DNA 转阴率相似,为 61.1% ~ 63.6%,经成组 *t* 检验,差异无显著统计学意义($t = 0.213, P = 0.647$),结果见图 1。

三、治疗前后 ALT 变化

两组基线期与治疗 12 周、24 周和 48 周 ALT 水平自身比较,经配对 *t* 检验,差异均有显著统计学意义($P < 0.01$)。两组基线期、治疗 12 周、24 周和 48 周的 ALT 检查结果,经成组 *t* 检验,差异均无显著统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

四、ALT 复常率评价

在 10 mg/d 阿德福韦酯治疗组中,第 12 周、24 周和 48 周时的 ALT 水平复常率分别为 63.89% (23/36)、94.44% (34/36) 和 97.22% (35/36)。安慰剂组的复常率分别为 45.45% (10/22)、81.82% (18/22) 和 100% (22/22);经卡方检验,复

常率差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见图 2。

表 2 阿德福韦酯组与安慰剂组治疗后 ALT 变化

分组	ALT($\bar{x} \pm s, U/ml$)			
	基线水平	治疗 12 周	治疗 24 周	治疗 48 周
阿德福韦酯组	196.50 ± 118.58	71.56 ± 78.51 *	36.81 ± 16.32 *	33.80 ± 20.90 *
安慰剂组	186.69 ± 131.48	94.77 ± 77.61 *	48.50 ± 33.16 *	33.32 ± 11.43 *
t	0.293	-1.097	-1.544	0.099
P	0.77	0.277	0.134	0.922

注: * 为与基线相比较, $P < 0.01$

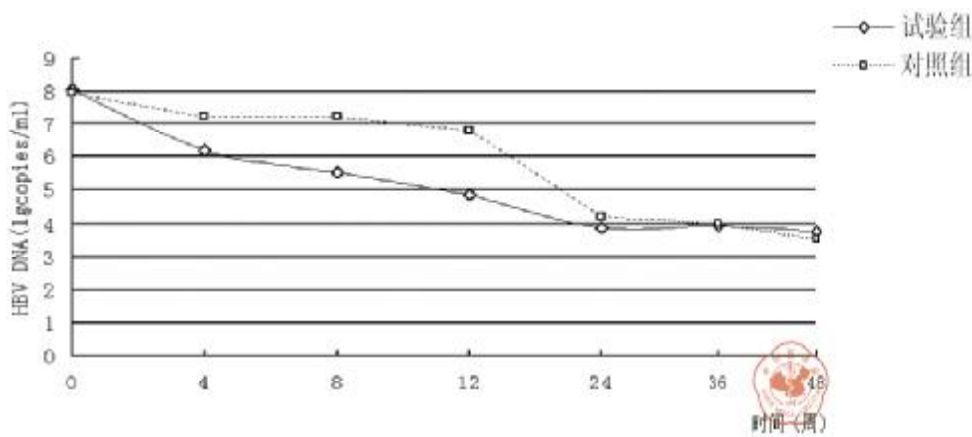


图 1 48 W 治疗期间血清 HBV DNA 平均变化水平

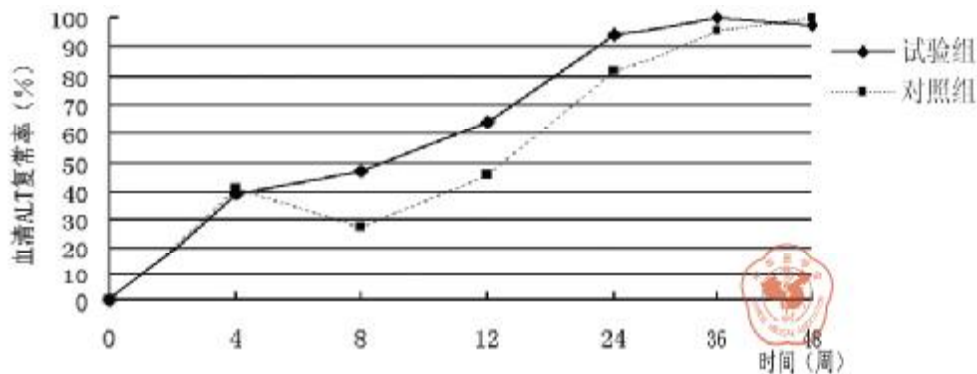


图 2 48 W 治疗期间血清 ALT 复常率

五、HBeAg 阴转率和 HBeAb 血清转换率情况

治疗 12 周时, 阿德福韦酯组的 HBeAg 阴转率与 HBeAb 血清转换率均较安慰剂组高, 经卡方检验, 差异有统计学意义($\chi^2 = 6.9996, P < 0.01$)。治疗 48 周时, 阿德福韦酯组与安慰剂组的 HBeAg 阴转率, 经卡方检验, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。阿德福韦酯组的 HBeAb 血清转换率虽高于安慰剂组, 但经卡方检验, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、表 4。

表 3 阿德福韦酯组与安慰剂组 HBeAg 阴转率(阴转数/治疗数,%)

分组	治疗 12 周	治疗 48 周
阿德福韦酯组	21/36(58.33)	21/36(58.33)
安慰剂组	5/22(22.73)	13/22(59.09)
χ^2	6.9997	0.0315
<i>P</i>	<0.01	>0.05

表 4 阿德福韦酯组与安慰剂组 HBeAb 血清转换率(阳转数/治疗数,%)

分组	治疗 12 周	治疗 48 周
阿德福韦酯组	5/36(13.89)	7/36(19.44)
安慰剂组	1/22(4.55)	2/22(9.09)
χ^2	1.2853	1.4704
<i>P</i>	>0.05	>0.05

六、病毒学反弹(PCR 法检测 HBV DNA 水平较最低点升高超过 1 log₁₀)

在 58 例患者中,有 5 例(8.6%)出现病毒学反弹,其中阿德福韦酯组为 4 例(11%),在治疗 36 周和 48 周各发生 2 例;安慰剂组为 1 例(4.5%),发生在治疗 48 周时。这 5 例患者在 48 周治疗过程中,HBV DNA 始终无阴转,最低值为 4.65 log₁₀拷贝/ml。阿德福韦酯组中有 1 例患者伴有 ALT 升高,其他 4 例不伴有 ALT 升高。对这 5 例患者的血清 HBV DNA 测序发现,伴有 ALT 升高者出现了 N236T 突变,其余 4 例未发现相关耐药突变。

讨 论

阿德福韦酯是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦的前体,口服后,在体内经过非特异性酯酶水解,迅速转化为阿德福韦发挥抗病毒作用。阿德福韦是单磷酸腺苷的核苷酸类似物,在体内通过细胞激酶作用被磷酸化为具有活性作用的二磷酸阿德福韦。二磷酸阿德福韦通过竞争脱氧腺苷三磷酸底物和终止病毒 DNA 链延长,来抑制 HBV DNA 多聚酶或逆转录酶,从而发挥抗病毒作用^[1]。

本组资料显示,阿德福韦酯(10 mg/d)具有良好的抗 HBV 活性。在第 12 周时用 PCR 方法检测血清 HBV DNA 水平相对于基线的变化,阿德福韦酯组下降 3.17 log₁₀拷贝/ml,降幅显著高于服用安慰剂组的 0.79 log₁₀拷贝/ml(*P* < 0.05),从而达到有效的病毒抑制作用。同时在阿德福韦酯治疗组中有 63.89% (23/36) 的患者 ALT 复常。安慰剂组中有 45.45% (10/22) 的患者 ALT 复常。治疗 12 周时,与安慰剂组相比,大多数患者可获得有效的病毒抑制和肝脏生物化学功能的改善;48 周时全部患者中有 60.3% (35/58) 血清 HBV DNA 转阴,77.6% (45/58) 血清 HBV DNA ≤ 10⁵ 拷贝/ml。在 HBV 载量下降之际伴随 ALT 的下降和复常,在 48 周时 ALT 复常率达到 98.3%。说明阿德福韦酯能有效降低 HBV DNA 水平,并促进 ALT 复常。

在 48 周的治疗过程中,两组患者 HBeAg 阴转率和 HBeAb 血清转换率无统

计学差异。说明36周和48周的治疗时间对HBeAg阴转和HBeAb血清转换无显著影响。患者中60.3% (35/58)血清HBeAg阴转,15.5% (9/58)血清HBeAb阳转。这个结果高于文献报道的24%和12%^[2],可能与我们的病例数较少有关,有待于进一步扩大样本证实。

目前研究认为与阿德福韦酯耐药相关的变异位点为A181V和N236T,治疗48周的耐药发生率为0,96周的耐药发生率为1.7%^[3]。本文资料显示,在治疗48周时,有1例(1.7%)患者出现了N236T的耐药突变,同时伴有ALT水平的升高。提示口服阿德福韦酯48周有发生耐药突变的可能,这应引起注意。随着治疗人数的增加,口服阿德福韦酯48周的耐药突变率是否会增加,有待观察。值得注意的是在治疗36~48周时,有4例HBV DNA始终没有阴转(最低值为4.65 log₁₀拷贝/ml)的患者出现了HBV DNA反弹,经基因测序未发现A181V和N236T位点的突变,HBV DNA反弹的原因尚不明确,但提示口服阿德福韦酯48周仍未出现HBV DNA阴转的患者疗效欠佳。

参 考 文 献

- 1 茅益民, 曾民德. 抗乙型病毒性肝炎新药 - 阿德福韦酯. 中华肝脏病杂志, 2004, 12: 61-63.
- 2 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2003; 348: 808-816.
- 3 Yang H, Westland CE, Delaney WE, et al. Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with Adefovir dipivoxil for up to 60 weeks. Hepatology, 2002, 36: 464-473.

(收稿日期: 2008-09-27)

(本文编辑: 温少芳)

郑玲, 李丹, 潘晨. 阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎近期疗效分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(2): 164-169.