

初始应用拉米夫定和阿德福韦酯联合抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期临床研究

钟少龙, 石协桐, 黄秀娜

(揭阳市人民医院感染科, 广东 揭阳 522000)

【摘要】 目的 探讨拉米夫定(LAM)和阿德福韦酯(ADV)初始联合抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的治疗效果和安全性。方法 选取2013年3月至2015年3月在我院进行治疗的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者40例,其中22例确诊后立即接受拉米夫定联合阿德福韦酯治疗者为初始组,18例病毒变异出现耐药后应用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗者为抗药组,观察两组患者的治疗效果以及用药安全性。结果 ①治疗48周后,初始组转阴率和发生血清转换率明显高于抗药组(82% vs 56%, 64% vs 22%),差异有统计学意义($P < 0.05$);②两组患者治疗后的肝功能指标谷丙转氨酶(ALT)[初始组(45.6±10.5) U/L vs (117.8±18.7) U/L, 抗药组(98.7±25.7) U/L vs (267.5±38.6) U/L]、HBV-DNA水平[初始组(6.22±0.89) log 拷贝/mL vs (3.08±1.01) log 拷贝/mL, 抗药组(6.38±0.89) log 拷贝/mL vs (3.75±1.03) log 拷贝/mL]、Child-Pugh评分[初始组(11.0±1.1)分 vs (7.1±1.2)分, 抗药组(10.8±1.2)分 vs (8.2±1.2)分]较治疗前明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);初始组肝功能指标ALT治疗前[(117.8±18.7) U/L vs (267.5±38.6) U/L]及治疗后[(45.6±10.5) U/L vs (98.7±25.7) U/L]均明显优于抗药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。初始组肾功能指标BUN [(5.84±1.23) mmol/L vs (5.06±1.24) mmol/L vs (4.94±1.21) mmol/L]和Cr [(99.5±18.5) μmol/L vs (84.6±14.6) μmol/L vs (79.8±11.5) μmol/L]在治疗24、48周较治疗前明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),抗药组治疗后肾功能较治疗前改善差异无统计学意义($P > 0.05$);③两组患者治疗后不良反应发生率(18.2% vs 33.3%)差异无统计学意义($P < 0.05$)。结论 拉米夫定初始联合阿德福韦酯抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床疗效优于病毒出现变异后再进行联合治疗。

【关键词】 乙型肝炎;肝硬化失代偿期;拉米夫定;阿德福韦酯;疗效;安全性

【中图分类号】 R512.6² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2016)07-1085-03

Clinical study of initial application of lamivudine combined with adefovir dipivoxil for antiviral treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. ZHONG Shao-long, SHI Xie-tong, HUANG Xiu-na. Department of Infectious Disease, People's Hospital of Jieyang City, Jieyang 522000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect and safety of initial application of lamivudine (LAM) combined with adefovir dipivoxil (ADV) antiviral for antiviral treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis. **Methods** Forty patients of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis treated in our hospital from Mar. 2013 to Mar. 2015 were enrolled in the study. Twenty-two of the patients were treated by LAM combined with ADV immediately after diagnosis (initial group), and 18 patients accepted treatment of LAM combined with ADV after the emergence of viral variants (drug resistant group). The therapeutic effect and safety of the two groups were observed. **Results** ① Forty-eight weeks after treatment, the clearance rate and serum conversion rate the initial group were significantly higher than those of drug resistant group (82% vs 56%, 64% vs 22%), with statistically significant difference ($P < 0.05$). ② The two groups showed significant improvement 48 h after treatment in ALT [(45.6±10.5) U/L vs (117.8±18.7) U/L] in initial group, (98.7±25.7) U/L vs (267.5±38.6) U/L in drug resistant group], HBV-DNA level [(6.22±0.89) log copies/mL vs (3.08±1.01) log copies/mL in initial group, (6.38±0.89) log copies/mL vs (3.75±1.03) log copies/mL in drug resistant group], Child-Pugh score [(11.0±1.1) vs (7.1±1.2) in initial group, (10.8±1.2) vs (8.2±1.2) in drug resistant group], compared with before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The ALT in initial group was significantly better than that in drug resistant group both before treatment [(117.8±18.7) U/L vs (267.5±38.6) U/L] and after treatment [(45.6±10.5) U/L vs (98.7±25.7) U/L], and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The renal function indexes BUN [(5.84±1.23) mmol/L vs (5.06±1.24) mmol/L vs (4.94±1.21) mmol/L] and Cr [(99.5±18.5) μmol/L vs (84.6±14.6) μmol/L vs (79.8±11.5) μmol/L] in initial group were significantly improved 24 and 48 weeks after treatment, compared with before treatment ($P < 0.05$), but they showed no statistically significant difference before and after treatment in drug resistant group ($P > 0.05$). ③ There were no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups after treatment (18.2% vs 33.3%, $P > 0.05$). **Conclusion** In antiviral treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis, application of lamivudine combined with adefovir dipivoxil at initial stage results in better efficacy than application after the emergence of viral variants.

【Key words】 Hepatitis B; Decompensated liver cirrhosis; Lamivudine; Adefovir dipivoxil; Effect; Safety

乙型肝炎(HBV)是世界上最常见的病毒感染性疾病,约有3.5亿患者感染乙型肝炎,而每年死于疾病导致的肝硬化、原发性肝癌和肝衰竭患者约100万,占传染病死亡首位^[1]。乙肝肝硬化失代偿期属于肝病的

晚期,其具有治疗困难和并发症多的特点,对患者生存质量影响巨大。相关研究发现,肝硬化失代偿期患者5年的死亡率高达86%,故对其积极有效的治疗尤为重要^[2]。临床上对肝硬化失代偿期治疗原则是在条件允许的情况下,应该尽早的进行抗病毒治疗。目的是最大限度的抑制HBV-DNA的复制,从而减少肝硬化、肝衰竭和肝癌的发生、减缓疾病的进展。目前,临床上对抗乙肝病毒药物主要包括核苷酸类似物和干扰素。由于干扰素对患者伤害大,患者发生不良反应多,一般不用于对肝硬化失代偿期患者的治疗,因此,核苷酸类药物成为治疗肝硬化失代偿期的主要药物。目前用于临床的药物主要包括:替比夫定、恩替卡韦、拉米夫定、阿德福韦酯和替诺福韦5种。其中拉米夫定因为治疗起效快、作用强和不良反应少等优点,最常用于临床治疗。但是由于其耐药率高,故往往进行联合治疗^[3]。本研究选用拉米夫定联合阿德福韦酯进行治疗,观察联合用药对不同HBV患者治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年3月至2015年3月在我院进行治疗的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者40例,其中男性22例,女性18例,年龄35~71岁,平均(51.2±10.4)岁,根据Child-Pugh分级标准^[4],患者分级为B级(平均8.4分)24例,C级(平均11.1分)16例。纳入标准:①患者反复的肝功能异常;②实验室检查显示HBsAg、HBeAb、HBcAb呈阳性,HBeAg呈阴性,HBV-DNA呈阳性。排除标准:①其他肝炎病毒重叠感染、合并酒精性肝硬化;②伴有肝肾综合征或心、脑、肾疾患;③入院前接受过干扰素及核苷类药物的抗病毒治疗。根据患者联合应用拉米夫定联合阿德福韦酯的治疗时间分为初始组(22例)和抗药组(18例)。初始组在入院确诊乙肝肝硬化失代偿期后即应用拉米夫定联合阿德福韦酯进行治疗,其中男性12例,女性10例,平均年龄(50.8±9.6)岁,Child-Pugh分级为B级13例,C级9例;抗药组在治疗过程中因病毒变异出现耐药后才开始联合用药治疗,其中男性10例,女性8例,平均年龄(51.4±10.6)岁,Child-Pugh分级为B级11例,C级7例。两组患者的性别、年龄、分级等资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗及检测方法 两组患者均给予保肝等对症支持治疗。初始组在入院后应用拉米夫定100 mg/d+阿德福韦酯(葛兰素史克制药有限公司)10 mg/d进行治疗,一共治疗48周。抗药组开始单用拉米夫定100 mg/d治疗,在发现HBV基因出现变异(YMDD变异)后再加用阿德福韦酯10 mg/d,同样治疗48周。在治疗过程中分别于治疗第4周、12周、24周、48周清晨抽取患者空腹静脉血,离心取上清液分别测定患者肝肾功能、HBV-DNA、HBV标志物。其中肝肾功能应用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特AU680型)进行测定;HBV-DNA测定才用荧光定量聚合酶链反应法,仪器为中山大学达安基因股份有效公司产;HBV标志物测定采用微粒子酶免疫分析法,仪器为美国雅培公司产。

1.3 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件包进行数据统计分析,正态分布的计量资料均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用Fisher's精确概率法,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后HBV-DNA转阴及HBeAg/抗-HBe血清转换比较 在治疗第4、12周时,两组患者中均未出现HBV-DNA转阴以及HBeAg/抗-HBe血清转换情况。到治疗24周时,初始组出现7例(32%),抗药组出现5例(23%) HBV-DNA转阴,转阴率差异无统计学意义($P>0.05$);在治疗48周后,初始组18例(82%)出现HBV-DNA转阴,14例(64%)出现HBeAg/抗-HBe血清转换,抗药组10例(56%)出现HBV-DNA转阴,4例(22%)出现HBeAg/抗-HBe血清转换,初始组转阴率和发生血清转换率明显高于抗药组,差异有统计学意义($\chi^2=7.619、10.101, P<0.05$)。

2.2 两组患者联合用药治疗前后肝肾功能、HBV-DNA水平和Child-Pugh评分比较 两组患者在治疗后肝功能、HBV-DNA水平、Child-Pugh评分较治疗前明显改善,差异有统计学意义($t=6.656、7.586、7.923, P<0.05$);两组患者比较,初始组肝功能相关指标治疗前后均明显优于抗药组,差异有统计学意义($t=3.875、4.276、4.612, P<0.05$)。初始组肾功能在治疗24、48周较治疗前明显改善,差异有统计学意义($t=3.934、4.675, P<0.05$),抗药组治疗后肾功能较治疗前改善差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后肝肾功能、HBV-DNA水平和Child-Pugh评分比较($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	ALT (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	Child-Pugh 评分	HBV-DNA (log 拷贝/mL)	BUN (mmol/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)
联合治疗前	初始组	117.8±18.7 ^a	47.5±13.2 ^a	11.0±1.1	6.22±0.89	5.84±1.23	99.5±18.5
	抗药组	267.5±38.6	68.9±14.7	10.8±1.2	6.38±0.89	4.68±1.72	78.5±21.4
治疗4周	初始组	108.5±18.4 ^a	45.7±12.5 ^a	10.1±1.2	5.19±1.01	5.52±1.34	97.6±18.5
	抗药组	244.3±35.8 ^b	64.8±12.1	10.0±1.1	5.37±3.85	5.04±1.52	89.5±15.4
治疗12周	初始组	98.2±18.4 ^a	40.5±11.4 ^a	10.1±1.2	4.68±1.21	5.28±1.34	89.6±14.6
	抗药组	208.5±34.5	58.6±11.2	10.0±1.1	4.86±1.18	4.76±1.12	85.6±13.8
治疗24周	初始组	85.6±15.7 ^a	33.5±8.7 ^a	8.9±1.2	3.77±0.98	5.06±1.24	84.6±14.6
	抗药组	168.5±36.8	51.7±11.2	9.3±1.3 ^b	4.31±1.17	4.87±1.20	81.4±21.5
治疗48周	初始组	45.6±10.5 ^a	29.6±5.8 ^a	7.1±1.2 ^b	3.08±1.01	4.94±1.21	79.8±11.5
	抗药组	98.7±25.7	48.6±16.7	8.2±1.2	3.75±1.03	4.67±1.34	77.5±15.8

注:与抗药组比较,^a $P<0.05$;与联合治疗前比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组患者不良反应 初始组在治疗过程中共有 4 例患者出现不良反应,表现为腹泻 2 例、轻度血尿素氮升高 1 例,恶心 1 例;抗药组治疗过程中共 6 例出现不良反应,表现为腹泻 2 例,轻度血尿素氮升高 1 例,恶心 2 例,上消化道出血 1 例,两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

拉米夫定是目前临床上最常用的核苷酸类似物,能够强效的抑制 HBV 病毒复制,具有作用强、起效快以及安全性高的优点。有研究对乙肝患者应用拉米夫定治疗一年后发现,约 98% 的患者血清中 HBV-DNA 水平出现下降,且其中近 50% 的患者达到了临床上检测的 DNA 标准水平,其中 41% 的患者肝功能出现明显好转^[5]。但拉米夫定对乙肝病毒抑制作用效果并非持续性,在治疗半年后约有 80% 的患者会出现对病毒抑制作用下降的现象,故停用药物治疗会导致乙肝病毒感染复发^[6]。而长期应用拉米夫定治疗则会导致 HBV-DNA 的多聚酶 YMDD 基因出现变异,出现耐药现象^[7]。据统计,拉米夫定治疗的耐药率随治疗时间的延长而升高,1~3 年的耐药率分别达 24%、38% 和 49%^[8]。出现耐药后会增加肝功能失代偿以及乙肝复发的风险,故临床上多采用多种药物联合应用,从而降低拉米夫定的耐药性,达到有效且持续的抑制病毒的作用。

本研究选用阿德福韦酯与拉米夫定联合用药,取得了良好的效果。阿德福韦酯作为一种广谱的抗病毒药物,不但具有较强的抑制病毒作用,而且病毒耐药性低,这与阿德福韦酯作用于 HBV-DNA 多聚酶不同靶点有关。两者联合应用能够减少用药量,降低药物的不良反应,而且两者具有协同治疗作用,对病毒抑制效果更佳^[9]。研究显示,应用阿德福韦酯联合拉米夫定对肝硬化慢性乙肝患者进行治疗,其抑制 HBV 复制时间明显短于单用任何一种药物,并且其还能够显著延缓患者向肝硬化失代偿期的发展,减少耐药^[10]。目前临床上趋于对患者经济上考虑,进行联合应用药物治疗的时间并不一致,也无相关研究报道两种药物应用时间。本研究通过对比阿德福韦酯初始联合拉米夫定治疗与在发现出现变异后联合应用在乙型肝炎肝硬化失代偿期患者抗病毒治疗前后相关指标发现,在治疗 48 周后,初始组 18 例出现 HBV-DNA 转阴,14 例出现 HBeAg/抗-HBe 血清转换,抗药组 10 例出现 HBV-DNA 转阴,4 例出现 HBeAg/抗-HBe 血清转换,初始组转阴率和发生血清转换率明显高于抗药组,说

明早期进行联合治疗在抑制病毒应答方面明显是优于变异后联合治疗。另外本研究还发现,在肝肾功能、HBV-DNA 水平、Child-Pugh 评分对比上,两组患者治疗前肝功能、HBV-DNA 水平、Child-Pugh 评分较治疗前明显改善;两组患者对比,初始组肝功能相关指标治疗前后均明显优于抗药组。说明在初期即联合治疗的治疗效果并不差于单用药物出现变异后再联合治疗,相反,初始联合用药在改善肝肾功能方面还优于出现变异后联合用药,可能得益于联合应用对患者肝肾损害较小。

综上所述,在治疗早期即联合应用药物进行治疗在抗病毒、改善肝肾功能以及患者基本生理状态方面均明显优于发生变异后再进行联合药物治疗,因此在院内对乙肝肝硬化失代偿期患者进行治疗,只要治疗条件允许,均要尽早进行联合用药治疗,以提高疗效。

参考文献

- [1] 中华医学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(2): 65-80.
- [2] 成秋云, 陈经艾, 刘东华, 等. 慢性肝硬化失代偿期患者医院感染病原菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 5(5): 401-403.
- [3] Lv GC, Yao JM. Efficacy of combined therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(22): 3481-3486.
- [4] Lian JS, Zeng LY, Chen JY. De novo combined lamivudine and adefovir dipivoxil therapy vs entecavir monotherapy for hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(37): 6278-6283.
- [5] Gigante A, Giraldi GD, Gasperini ML, et al. Rhabdomyolysis after midazolam administration in a cirrhotic patient treated with atorvastatin [J]. World J Gastromintest Pharmacol Ther, 2014, 5(3): 196-199.
- [6] Salah MR, Allam MAM, Ahmed HAE, et al. Prognosis and determinants of pregnancy outcome among patients with post-hepatitis liver cirrhosis [J]. Int J Gynecol Obstetr, 2013, 121(3): 247-251.
- [7] Roagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(30): 10395-10404.
- [8] 姚湛, 王丽娅, 李丽莎. 拉米夫定治疗慢性乙型病毒性肝炎患者 YMDD 变异及影响因素[J]. 海南医学, 2014, 25(24): 3613-3615.
- [9] Seyfettin K, Yasar T, Murat TG, et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B Virus-Related cirrhosis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(1): 88-94.
- [10] Tseng PL, Wang JH, Hung CH, et al. Comparisons of noninvasive indices based on daily practice parameters for predicting liver cirrhosis in chronic hepatitis B and hepatitis C patients in hospital and community populations [J]. Kaohs J Med Sci, 2013, 29(7): 385-395.

(收稿日期: 2015-09-22)