

阿德福韦酯治疗低病毒载量乙肝肝硬化患者的临床研究

吴菊意

(河南省传染病医院肝病科,郑州市 450015, E-mail:wujuyi@sohu.com)

【摘要】 目的 观察阿德福韦酯治疗低病毒载量乙肝肝硬化患者的疗效。**方法** 将74例低病毒载量乙肝肝硬化患者按随机数字表法分为两组,对照组37例口服拉米夫定100 mg/d,观察组37例在对照组治疗基础上加服阿德福韦酯10 mg/d。两组总疗程均为48周,疗程结束后观察两组患者生化指标的变化及疗效。**结果** 治疗48周后,两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、透明质酸(HA)等生化指标均明显改善,但观察组患者改善更明显($P < 0.05$)。观察组患者乙肝病毒基因(HBV-DNA)转阴率、e抗原(HBeAg)转换率、ATL复常率均显著高于对照组($P < 0.05$),但HBV-YMDD变异率低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 阿德福韦酯治疗低病毒载量乙肝肝硬化患者具有较好的病毒学及生化学应答,不良反应轻,可长期安全服用。

【关键词】 乙型肝炎;肝硬化;阿德福韦酯;乙型肝炎病毒载量

【中图分类号】 R 657.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2014)02-0210-03

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2014.02.21

Clinical Study of Adefovir Dipivoxil in Treatment of Liver Cirrhosis Patients with Low Viral Load

WU Ju-yi

(Department of Hepatology, Henan Infectious Diseases Hospital, Zhengzhou 450015, China)

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of adefovir dipivoxil in the treatment of liver cirrhosis patients with low viral load. **Methods** Seventy-four liver cirrhosis patients with low viral load were divided into two groups according to the random number table, the control group (37 cases) was given oral lamivudine (100 mg/d), while the observation group (37 cases) was given adefovir Dipivoxil (10 mg/d) besides the administration in the control group. The treatment lasted for 48 weeks in both groups, the patients' biochemical indexes and curative effect were observed after treatment. **Results** The alanine aminotransferase (ALT), serum albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), hyaluronic acid (HA) and other biochemical indexes improved significantly after the 48-week treatment, which improved more significantly in the observation group ($P < 0.05$). The negative rate of hepatitis B virus genes (HBV-DNA), conversion rate of hepatitis B virus e antigen (HBeAg), recovery rate of ATL in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the HBV-YMDD mutation rate was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Adefovir dipivoxil has better virological and biochemical responses in the treatment of liver cirrhosis patients with low viral load, with mild adverse reactions, it can be taken safely for a long time.

【Key words】 Hepatitis B; Liver cirrhosis; Adefovir dipivoxil; Viral load of hepatitis B

乙肝肝硬化是一种死亡率极高的临床常见疾病,引起肝硬化的一项重要因素为HBV的持续性感染,抑制或清除HBV是乙肝肝硬化的治疗关键^[1]。拉米夫定是一种核苷类似物,目前临床广泛应用于乙肝肝硬化患者的抗病毒治疗,但是其具有治疗周期长,停药易引起复发,且如果长期使用容易诱发耐药变异等缺点^[2]。阿德福韦酯是一种新型核苷类抗病毒药物,相对于拉米夫定,其安全应用剂量较低,不仅可以抑制野生HBV,且能够抑制拉米夫定耐药产生的变异株^[3]。本文在口服拉米夫定的基础上加服阿德福韦

酯治疗低病毒载量的乙肝肝硬化患者,旨在探讨阿德福韦酯抗病毒治疗的优势,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2009年7月至2013年4月我院收治的低病毒载量乙肝肝硬化患者74例,入选标准:(1)符合2005年制订的《慢性乙型肝炎防治指南》中关于乙肝肝硬化的诊断标准^[4]; (2)丙氨酸氨基转移酶(ALT)51~242 U/L,乙肝病毒基因(HBV-DNA) $< 1 \times 10^5$

拷贝/ml,总胆红素(TBIL) > 20 $\mu\text{mol/L}$; (3) 组织学证实为肝硬化或B超显示肝硬化改变; (4) 未接受过抗病毒治疗。排除标准: (1) 丙型、丁型肝炎伴有肝硬化以及肝癌患者; (2) 严重心、肾疾病, 高血压、糖尿病等慢性疾患者。采用随机数字表法将74例患者分为对照组和观察组, 每组37例。对照组男19例, 女18例, 年龄45~56(51.5 \pm 4.4)岁; 观察组男20例, 女17例, 年龄43~57(52.1 \pm 4.5)岁。两组患者性别、年龄、肝功能等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 两组均给予异甘草酸镁进行保肝治疗, 给予呋塞米及螺内酯等利尿, 同时间断补充人血白蛋白, 肝硬化腹水如有腹腔感染给予消炎药物等; 对照组在上述综合治疗基础上口服拉米夫定[葛兰素史克制药(苏州)有限公司生产, 批号:08080019]抗病毒治疗, 剂量100 mg, 1次/d; 观察组在对照组治疗基础上加服阿德福韦酯(上海益生源药业有限公司生产, 批号:H20070216)抗病毒治疗, 剂量10 mg, 1次/d。待肝功能稳定、患者腹水消失后只采用阿德福韦酯治疗。

1.3 观察指标 治疗48周后, 比较两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、透明质酸(HA)等生化指标; 乙肝病毒基因(HBV-DNA)转阴率、乙肝病毒e抗原(HBeAg)转换

率、ATL复常率、HBV-YMDD变异率。

1.4 实验室检测 HBV血清检测采用ELISA法, 试剂盒由上海实业科华公司生产。乙肝病毒基因(HBV-DNA)定量选择PCR法, HBV核酸扩增荧光定量检测试剂盒由深圳市匹基公司生产。采用日本Olympus公司的全自动生化仪(型号为AU2700)检测肝功能。采用放射免疫法检测透明质酸(HA), 试剂由上海海研生物医学研究中心提供。多普勒彩超采用美国索尼公司生产的彩色双功能多普勒(型号: Fynergy), CT螺旋扫描机为GE生产。

1.5 统计学分析 所有数据采用SPSS 13.0软件进行统计学分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用t检验, 组内治疗前后比较采用配对t检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后生化指标比较 治疗48周后, 两组患者ALT、ALB、TBIL、HA等生化指标均明显改善(P 均 < 0.05)。治疗前, 两组ALT、ALB、TBIL及HA水平差异无统计学意义; 治疗48周后, 观察组ALT、TBIL及HA均低于对照组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05), 而ALB高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		ALB(g/L)		TBIL($\mu\text{mol/L}$)		HA($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	37	197.3 \pm 46.2	33.8 \pm 17.1	27.4 \pm 9.6	39.4 \pm 9.2	71.2 \pm 14.3	34.5 \pm 10.7	503.7 \pm 108.3	329.1 \pm 73.8
对照组	37	190.1 \pm 49.6	57.9 \pm 21.3	27.7 \pm 9.3	31.7 \pm 10.6	70.2 \pm 13.2	45.4 \pm 9.4	500.2 \pm 104.5	379.1 \pm 79.2
t值		0.646	5.367	0.137	3.337	0.313	4.655	0.142	2.776
P值		0.520	0.000	0.892	0.001	0.756	0.000	0.888	0.007

2.2 两组治疗效果比较 治疗48周后, 观察组患者HBV-DNA转阴率、HBeAg转换率、ALT复常率均显著高于对照组, HBV-YMDD变异率低于对照组(P 均 < 0.05), 见表2。

表2 两组治疗效果比较(n, %)

组别	n	HBV-DNA转阴	HBeAg转换	ATL复常	HBV-YMDD变异
观察组	37	31(83.8)	18(48.6)	34(91.9)	0
对照组	37	20(54.1)	9(24.3)	21(56.8)	7(18.9)
χ^2 值		7.633	4.723	11.968	5.680
P值		0.006	0.030	0.001	0.017

2.3 临床表现 治疗期间两组患者腹水状况及下肢水肿均明显减轻, 食欲改善, 体力好转, 均无死亡病例, 未发生严重不良反应。治疗48周后, 复查肾功能均正常, 合并腹水患者腹部超声检查腹水均消失, 1例因发热、腹泻再次出现腹水, 未出现消化道出血。

3 讨论

HBV呈持续复制状态, 因此, HBV感染具有高传染性, 引起肝组织的反复炎症, 从而损害患者肝功能, 逐渐发展成肝硬化^[5]。乙肝肝硬化是一种慢性、弥漫性、进行性的临床常见肝脏病变, 易致肝癌、肝衰竭等, 对患者的生命健康产生严重威胁^[6]。体内HBV-DNA呈现持续复制状态是乙肝肝硬化病情难以控制的最直接原因^[7]。因此, 临床上除了进行保肝及对症支持治疗外, 控制病情最为关键的是抑制HBV-DNA持续复制。

目前, 干扰素、拉米夫定及阿德福韦酯等药物是国内外公认最有效的抗病毒药物。拉米夫定是临床最早、亦是最具代表性的一种核苷类抗病毒药物, 能够有效抑制乙肝病毒复制, 减少肝脏组织的坏死, 并

参 考 文 献

且药效作用迅速,对肾脏无毒性影响,毒副作用小;但是其治疗周期长,一旦停药即易反跳,如长期使用极易导致 HBV YMDD 变异,产生极高的耐药率^[8]。

阿德福韦酯是阿德福韦(一类腺嘌呤酸酯化合物)的前体,患者口服后能迅速被吸收水解为阿德福韦而起到抗病毒的作用。阿德福韦活性代谢物是二磷酸阿德福韦,它对 HBV-DNA 多聚酶或反转录酶具有抑制作用,具体药理机制体现如下:(1)对脱氧腺苷三磷酸等自然底物有竞争性效果;(2)在整合到病毒 DNA 后,能够使 DNA 链延长终止,故抑制 HBV 复制作用显著,患者肝功能和肝组织得到明显改善,现作为一种疗效显著的抗病毒药物在乙肝抗病毒的治疗上应用广泛^[9-10]。

本研究在综合治疗基础上加用抗病毒药物治疗,治疗 48 周后,两组患者 ALT、ALB、TBIL、HA 等生化指标均明显改善,但观察组患者 ALT、ALB、TBIL、HA 等生化指标改善情况优于单纯采用拉米夫定治疗的对照组($P < 0.05$);观察组患者 48 周后 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转换率、ALT 复常率均显著高于对照组($P < 0.05$),这表明联合阿德福韦酯治疗可明显减轻肝脏炎症反应,改善肝功能,其抑制 HBV-DNA 复制、抗病毒的效果优于单纯使用拉米夫定。本研究观察组患者 HBV YMDD 变异率低于对照组,这可能与拉米夫定治疗后出现 HBV-DNA P 区的变异点在 rM204I/V 位点,而阿德福韦酯的变异位点在 rtN236T 以及 rtA181V,两种药物无交叉耐药现象,对 YMDD 变异的 HBV 有抑制作用有关。

综上所述,阿德福韦酯联合拉米夫定治疗低病毒载量乙肝肝硬化患者具有较好的病毒学及生化学应答,不良反应轻。但本研究仅观察 48 周,有可能存在用药时间不足而药物的不良反应仍未能充分暴露的问题,有待进一步扩大研究样本并延长观察时间。

(上接第 209 页)

[3] 李建昌,余南荣,黄志良. 中医扶正固本法对结直肠癌新辅助化疗患者免疫功能的影响[J]. 广西医学,2008,30(9):1 313-1 314.

[4] 卫生部医政司制定,卫生部办公厅印发. 结直肠癌诊疗规范(2010 年版)[J]. 中华外科杂志,2011,49(2):97-104.

[5] 李 卡,杨 婕. 不同途径营养支持对结直肠癌术后患者免疫功能的影响[J]. 中国循证医学杂志,2009,9(12):1 288-1 291.

[6] 许毓敏. 肠内生态免疫营养在结直肠癌病人中的应用[J]. 中国保健营养(下旬刊),2012,22(11):4 279-4 280.

[7] 汪 睿,朱俊东. 围手术期免疫增强型肠内营养对大肠癌患者免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展,2010,10(20):3 876-3 879.

[1] 刘岩山. 阿德福韦酯片治疗老年失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床观察[J]. 中国老年学杂志,2011,31(18):3 634-3 635.

[2] 刘元元,朴荣利,刘 睿. 拉米夫定抗病毒治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 临床肝胆病杂志,2010,26(3):334-336.

[3] 刘旭玲,杨林虹,刘长凯. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效及安全性研究[J]. 中国当代医药,2011,18(35):66-67.

[4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 实用肝脏病杂志,2006,9(1):8-18.

[5] 阎 勇. 肝组织 HBVcccDNA 定量检测在慢性乙型肝炎患者治疗观察中作用的研究[D]. 山东大学,2007.

[6] 廖日斌,唐建光,苏燕波,等. 乙型肝炎肝硬化失代偿期并发自发性细菌性腹膜炎的高危因素分析[J]. 广西医学,2011,33(7):836-837.

[7] 许国智. 中西医结合治疗乙型病毒性肝炎肝硬化的临床研究[J]. 中医临床研究,2010,2(16):48.

[8] 徐 浩,梁雪松,范文翰,等. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎 DNA 阳性肝硬化疗效观察[J]. 现代生物医学进展,2011,11(12):2 276-2 278.

[9] 邱源旺,蒋祥虎,黄利华,等. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗 YMDD 变异的慢性乙型肝炎疗效相关因素分析[J]. 实用肝脏病杂志,2009,12(5):347-349.

[10] 喻剑华,施军平,武 静,等. 拉米夫定和阿德福韦酯初始联合与恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性比较[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(2):88-92.

(收稿日期:2013-08-28 修回日期:2013-11-12)

[8] Knox R, Nettleship JE, Chang VT, et al. A streamlined implementation of the glutamine synthetase-based protein expression system[J]. BMC Biotechnol,2013,13:74.

[9] Ren W, Li Y, Yu X, et al. Glutamine modifies immune responses of mice infected with porcine circovirus type 2[J]. Br J Nutr,2013,110(6):1 053-1 060.

[10] 李晓辉,范晋蓉,冯秋霞,等. 谷氨酰胺强化肠内营养对胃癌患者术后炎症反应和肠道屏障功能的影响[J]. 新乡医学院学报,2011,28(4):471-473.

[11] 胡建伟,朱高红,孙 炜,等. 谷氨酰胺在早产儿胃肠道屏障和免疫功能中的评价[J]. 放射免疫学杂志,2011,24(2):139-140.

(收稿日期:2013-10-29 修回日期:2013-12-03)