

拉米夫定治疗慢性乙型肝炎病毒感染者四年或以上耐药及疗效分析

黄湛铤 张宇锋 崇雨田 谢冬英 林炳亮 赵志新 高志良

【摘要】 目的 通过分析拉米夫定治疗慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者4年或以上的耐药情况及疗效,以优化拉米夫定的治疗。**方法** 54例入组患者口服拉米夫定100 mg/d,若患者HBV DNA载量连续两次(间隔1个月)超出检测下限 $1.0 \log_{10}$ 拷贝/ml时,则采用拉米夫定100 mg/d联合阿德福韦酯10 mg/d长期治疗;而另一部分患者在拉米夫定100 mg/d联合阿德福韦酯10 mg/d治疗3个月后停用拉米夫定,继续单用阿德福韦酯长期治疗。**结果** 末次随访时,45例患者(83%)HBV DNA低于检测下限,52例患者(96%)丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常,31例HBeAg(+)患者中出现HBeAg血清学转换者14例(45%),无患者进展为肝细胞癌;17例患者在使用拉米夫定过程中出现病毒学突破,需加用或换用阿德福韦酯,在3年内出现病毒学突破需更改治疗方案的患者13例,占需要更改治疗方案患者人数的76%;曾停药患者7例,停药后均出现HBV DNA反弹,其中伴ALT升高者6例,再次服药后全部病例HBV DNA低于检测下限,ALT恢复正常。**结论** 长期使用拉米夫定抗病毒治疗,安全性好,70%以上的病毒学突破发生在治疗3年内,若及时更改治疗方案,可使80%以上的患者维持HBV DNA低于检测下限,90%以上的患者ALT正常;拉米夫定停药后容易复发,但再次使用拉米夫定仍有效。

【关键词】 乙型肝炎,慢性;拉米夫定;耐药分析

Resistance and efficacy of four-year or above treatment of lamivudine in chronic hepatitis B patients

HUANG Zhan-lian, ZHANG Yu-feng, CHONG Yu-tian, XIE Dong-ying, LIN Bing-liang, ZHAO Zhi-xin, GAO Zhi-liang. Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: GAO Zhi-liang, Email: gaozl@21cn.com

【Abstract】 Objective To optimize the treatment of lamivudine by analyzing the resistance and efficacy of four-year or above treatment of lamivudine in chronic hepatitis B patients. **Methods** All 54 patients initiated lamivudine treatment for 100

mg/d. If virologic breakthrough was observed during treatment, the patients received add-on adefovir dipivoxil for 10 mg/d while the others switched to adefovir alone after combination with lamivudine for 3 months. **Results** At the last visit, 45 (83%) patients achieved HBV DNA undetectable and 52 (96%) patients got ALT normalization. Of 31 HBeAg positive patients, 14 (45%) had HBeAg seroconversion. No patient developed to hepatocarcinoma. Seventeen patients HBV DNA breakthrough and need combining or swithing to adefovir dipivoxil. There were 13 (76%) of whom occurred within the first 3 years of treatment. Seven patients stopped lamivudine during treatment and all got HBV DNA rebound, 6 of whom had ALT elevation. After lamivudine given again, all the patients achieved HBV DNA undetectable and ALT normalization again. **Conclusions** By long-time use of lamivudine and changing treatment regimen in time, over 80% patients could maintain HBV DNA undetectable. Over 70% of HBV DNA breakthrough occurred within the first 3 years of treatment. Most patients have HBV DNA rebound after stopping lamivudine, and the reuse of lamivudine is effective.

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Lamivudine; Resistance analysis

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者进展为肝硬化及肝细胞癌的风险逐年增加^[1],而有效的抗病毒治疗能够降低或延缓失代偿性肝硬化以及肝癌的发生,有利于改善慢性 HBV 感染者的长期预后^[2,3]。目前用于治疗慢性 HBV 感染的抗病毒药物有干扰素及口服核苷(酸)类似物两大类^[4-7]。核苷(酸)类似物因不良反应少、适应证广、使用方便等优点,在临床上有着重要的应用价值。拉米夫定是最早应用于临床的抗 HBV 核苷类似物,因其抗病毒效果强、价格相对便宜,在我国仍然有不少患者选择其为初治的抗病毒药物。但拉米夫定有耐药率较高的缺点,如何优化治疗这些出现拉米夫定耐药表现的患者,临床意义重大。本文总结了单用拉米夫定和加用/换用阿德福韦酯疗程 4 年或以上的患者的临床资料,为临床上更好地管理和优化以拉米夫定为初始抗病毒治疗提供参考。

资料和方法

一、研究对象

本研究为开放性临床研究,病例均来源于中山大学附属第三医院感染科门诊随访患者。病例入选标准:年龄 18~65 岁,治疗前 HBsAg 阳性持续时间大于 6 个月,HBV DNA $> 1.0 \times 10^4$ 拷贝/ml,ALT > 2 倍正常值上限。病例的排除标准:合并其他肝炎病毒感染,合并 HIV 感染,合并酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病等可引起肝功能异常的情况,以及其他可能影响研究进行的情况。

二、研究设计及方法

研究对象均口服拉米夫定,100 mg/d。服药后每 3 个月检查 1 次 HBV DNA 载量、HBV 表面标志物及肝功能,每 6 个月检查 1 次血清甲胎蛋白(AFP)、肝脏

超声。患者服用拉米夫定期间若 HBV DNA 低于检测下限则继续服用拉米夫定单药进行长期治疗;如果 HBV DNA 连续两次(间隔 1 个月)超出检测下限值 $1.0 \log_{10}$ 拷贝/ml 时,则患者采用拉米夫定 100 mg/d 联合阿德福韦酯 10 mg/d 长期治疗;而另一部分患者在拉米夫定 100 mg/d 联合阿德福韦酯 10 mg/d 治疗 3 个月后停用拉米夫定,改为继续单用阿德福韦酯长期治疗。患者每次回访均询问有无不良事件发生。

生化指标采用全自动生化仪及其配套试剂检测;HBV DNA 采用 PCR 定量方法检测,检测下限为 1.0×10^3 拷贝/ml,试剂均购自达安基因公司;HBsAg、HBeAg 及 HBeAb 采用罗氏化学发光法检测。

疗效指标:HBeAg 阴性患者的疗效指标为最后一次随访时的 ALT 复常率、HBV DNA 低于检测下限的比率、原发性肝细胞癌发生率;HBeAg 阳性患者的疗效指标为最后一次随访时的 ALT 复常率、HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 血清学转换率、原发性肝细胞癌发生率。

病毒学突破及反弹的定义:确保患者对药物治疗有良好的依从性,相隔 1 个月的连续 2 次检查,血清 HBV DNA 载量均较检测下限值上升超过 $1.0 \log_{10}$ 拷贝/ml 时称为病毒学突破;而当血清病毒载量达到 1.0×10^5 拷贝/ml 以上或高于治疗前水平则为病毒反弹。

三、统计学处理

使用统计软件 SPSS 11.0 对数据进行统计。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,HBV DNA 取对数后再进行计算;符合偏态分布的计量资料用中位数(全距)表示。

结 果

一、病例一般资料

共 54 例患者入组,入组病例的人口学、生化学、血清学及病毒学指标资料见表 1。54 例患者治疗时间均为 4 年或以上,其中有 26 例患者治疗时间为 5 年或以上,16 例患者治疗时间为 6 年或以上,10 例患者治疗时间为 7 年或以上,3 例患者治疗时间为 8 年或以上,1 例患者治疗时间为 9 年(图 1)。

表 1 入组病例的基本资料

	例数	性别(男/女)	年龄	HBeAg(+)患者(例)	HBeAg(-)患者(例)	肝硬化患者(例)	ALT(U/L)	HBV DNA 载量($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ 拷贝/ml)
单用 LAM 患者	37	32/5	39(18~66)	16	21	7	112(82~2171)	6.90 \pm 1.16
加用/换用 ADV 患者	17	15/2	33(20~44)	15	2	2	90(80~228)	6.19 \pm 1.48
合计	54	47/7	37(18~66)	31	23	9	102(80~2171)	6.60 \pm 1.30

注:LAM:拉米夫定;ADV:阿德福韦酯

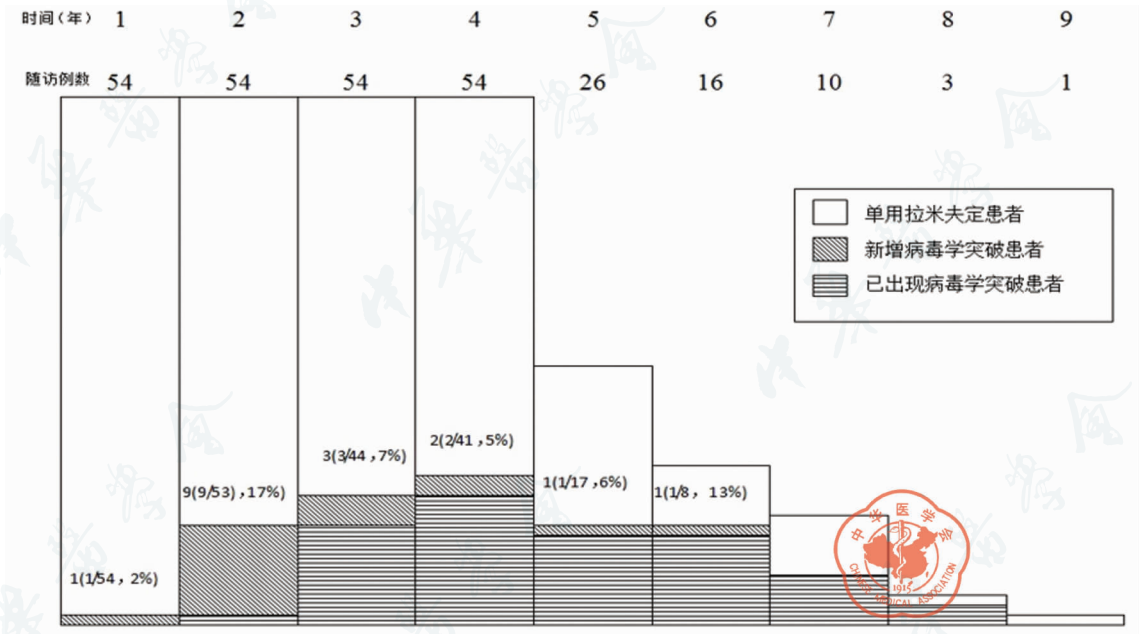


图1 不同随访年限患者人数及出现病毒性突破需更改治疗方案的人数
注:图中数字标注为新增病毒学突破的患者人数及比例

二、末次随访情况

末次随访时,共 17 例患者使用拉米夫定时出现 HBV DNA 病毒学突破加用或换用阿德福韦酯(4 例加用,13 例换用),37 例患者未出现 HBV DNA 病毒学突破,则继续单独使用拉米夫定;45 例(83%)患者 HBV DNA 低于检测下限,52 (96%)例患者 ALT 恢复正常,在 31 例 HBeAg(+)患者中,出现 HBeAg 血清学转换者 14 例(45%),无患者进展为肝细胞癌,见表 2。

表 2 末次随访患者的应答情况

随访项目	应答人数(%)
加用/换用 ADV	17/54(31%)
HBV DNA 阴性	45/54(83%)
ALT 复常	52/54(96%)
HBeAg 血清学转换	14/31(45%)

注:LAM:拉米夫定;ADV:阿德福韦酯

三、治疗方案的更改

17 例患者在服用拉米夫定期间出现 HBV DNA 病毒学突破,加用或换用阿德福韦酯,在治疗第 1、2、3、4、5、6 年的新增例数分别为 1 例(1/54,2%)、9 例(9/53,17%)、3 例(3/44,7%)、2 例(2/41,5%)、1 例(1/17,6%)及 1 例(1/8, 13%),治疗 7 年或以上未新增 HBV DNA 病毒学突破病例。在治疗 3 年内需更改治疗方案的患者为 13 例,占需更改治疗方案人数的 76%,见图 1。

四、服药期间临床情况

在治疗过程中,17 例患者虽出现病毒学突破,但加/换用阿德福韦酯后均出

现 HBV DNA 再次持续抑制,无患者出现转氨酶升高,肝功能情况稳定。7 例患者曾停药,均为自行停药,HBeAg(+)患者 2 例,HBeAg(-)患者 5 例,其中 1 例为出现 HBeAg 血清学转换后停药。停药时全部病例 HBV DNA 低于检测下限,ALT 正常。停药后全部病例出现 HBV DNA 反弹,其中伴转氨酶升高者 6 例,其中 1 例 ALT 最高达 2171 U/L,需住院治疗,再次服药后全部病例 HBV DNA 低于检测下限,ALT 恢复正常。

讨 论

拉米夫定是最早应用于临床的抗 HBV 核苷类似物,早期研究表明虽然其抗病毒作用强,但因耐药率较高,国外指南已不作为初始治疗的一线药物^[4-6]。但在我国,因其价格相对便宜,又为医保药物,不少 HBV 感染者仍然选择拉米夫定作为初始治疗药物。如何在治疗过程中优化这些患者的治疗方案,目前已被公认为临床上的重要问题。

国外指南是根据敏感性较高的 HBV DNA 检测方法制定的^[4-6],而我国目前 HBV DNA 的检测下限一般为 500 ~ 1000 拷贝/ml,其敏感性与国际水平仍有一定差距,因此对拉米夫定的使用优化方案不能完全照搬国外指南,应探索出符合中国国情的方案。在我国,有许多长期使用拉米夫定的患者,这部分临床资料亟待整理,故本文总结了使用拉米夫定 4 年或以上患者的临床数据,为临床上更好地管理以拉米夫定为初始治疗的患者提供参考。

本研究观察的是能够坚持长期治疗的患者,通过长期应用拉米夫定抗病毒治疗,并对出现病毒学反弹的患者更改治疗方案,加用或换用阿德福韦酯,超过 80% 的患者 HBV DNA 低于检测下限,90% 以上的患者维持 ALT 正常值,45% HBeAg(+)患者取得 HBeAg 血清学转换。长期抗病毒治疗可使 HBV DNA 得到持续抑制,使患者的肝功能维持稳定,改善生活质量。HBeAg 血清学转换率在末次随访时达 45%,虽然本研究中 HBeAg(+)患者例数较少,但亦可初步看出 HBeAg 血清学转换率随治疗时间延长提高,与现有研究结果一致^[8],但具体数据还有待更大样本的前瞻性研究。

既往的研究提示拉米夫定治疗 1 年的耐药率为 14% ~ 32%,治疗 5 年的耐药率高达 60% ~ 70%^[4-6],但本研究中拉米夫定的耐药率较低,治疗 4 年的耐药率只有 28%,考虑的原因可能有:(1)本研究观察的是长期坚持服药的患者,而其他使用拉米夫定患者可能出现耐药后停药,从而导致观察到的耐药率降低。(2)我国的 HBV DNA 检测水平与国外仍有一定差距,可能是造成耐药率较国外报道低的原因之一。(3)本研究中基线 HBV DNA 水平较低为 $(6.6 \pm 1.3) \log_{10}$ 拷贝/ml,可能是耐药率低的原因之一。替比夫定与拉米夫定的作用机制及耐药位点相似,其多中心研究已提示低 HBV DNA 基线水平可减少替比夫定耐药的发生^[9],对于拉米夫定亦应开展类似的前瞻性研究,为选择合适的初治患者提供循证医学的证据。从本研究可以初步看出,即使在我国目前的检测水平下,如选择 HBV DNA 水平相对较低的患者,约 70% 使用拉米夫定的患者在 4 年内不需要调

整治疗方案,但有待进一步的大样本前瞻性研究证实。

在出现病毒性突破需更改治疗方案的患者中,大部分发生在治疗第2年[9/53(17%)],其次是第3年[3/44(7%)],治疗第1年及4年发生病毒学突破的比例不高于5%;治疗第5年及第6年虽只各有1例出现病毒性突破,但因为相当部分未出现耐药的患者未进入第5年随访,故导致耐药比例较高,分别为6%(1/17)及13%(1/8)。以上数据提示拉米夫定耐药主要发生在治疗3年以内,特别是治疗第2年及第3年,治疗3年内不发生耐药以后再发生耐药的机会相对较低。故对使用拉米夫定的患者,在治疗3年内应加强随访,至少每3个月检查HBV DNA及肝功能等指标,对于服药期间出现病毒学突破的患者,尽快更改治疗方案,可避免出现肝功能异常,而3年内未发生耐药的患者,随访间隔则可适当延长。

停药后复发是核苷(酸)类似物治疗面临的主要问题^[10-13]。对于HBeAg阴性患者,还没有适合的疗程,对于HBeAg阳性患者,指南建议出现HBeAg血清学转换后再治疗1年停药,但相当部分患者仍出现停药后复发^[10]。本研究曾停药患者7例,其中出现HBeAg血清学转换后停药者1例,停药后全部出现HBV DNA反弹,其中伴ALT升高者6例,再次用药后全部病例HBV DNA阴转,肝功能恢复正常。结果提示,拉米夫定在HBeAg阴性患者中停药后容易出现病毒学及生化学反弹,反弹后再次使用拉米夫定仍有效,应尽快再次使用抗病毒药物。HBeAg阳性患者即使出现HBeAg血清学转换后再停药,仍有可能出现病毒学反弹,出现HBeAg血清学转换是否应该继续长期应用拉米夫定有待进一步研究。

长期使用拉米夫定抗病毒治疗,安全性好,70%以上的病毒学突破发生在治疗3年内,及时更改治疗方案可使80%以上的患者维持HBV DNA低于检测下限,90%以上的患者ALT维持正常;拉米夫定停药后容易出现复发,再次使用拉米夫定治疗仍然有效。

参 考 文 献

- 1 Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat, 2004, 11(2): 97-107.
- 2 Liaw YF. Role of antiviral therapy of HBV in the prevention of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(S7): S128-S130.
- 3 Yang YF, Zhao W, Zhong YD, et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. J Viral Hepat, 2009, 16(4): 265-271.
- 4 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol, 2009, 50(2): 227-242.
- 5 Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guidelines: chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology, 2009, 50(3): 661-662.
- 6 Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int, 2008, 2(3): 263-283.
- 7 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- 8 Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(11): 1276-1282.

- 9 Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2007, 357 (25): 2576-2588.
- 10 van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B; relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut*, 2003, 52(3): 420-424.
- 11 Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005, 352(26): 2673-2681.
- 12 Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2007, 133(5): 1437-1444.
- 13 Shouval D, Lai CL, Chang TT, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment; the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 289-295.

(收稿日期: 2010-10-06)

(本文编辑: 孙荣华)

黄湛镡, 张宇锋, 崇雨田, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎病毒感染者四年或以上耐药及疗效分析 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 20-26.