

## · 临床论著 ·

# 拉米夫定和(或)阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化 3 年疗效观察

张礼周 孙廷强 闫杰 扈俊坤 李冲

**【摘要】 目的** 观察拉米夫定和(或)阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化 3 年疗效。**方法** 收集乙型肝炎肝硬化失代偿期患者 68 例,分为抗病毒治疗组和对照组,观察入组患者的临床症状、体征、生化指标、HBV DNA 和 Child-Pugh 分级等变化情况。**结果** 随访治疗中,治疗组 6 个月后 ALT、ALB 和 HBV DNA 水平均较对照组有明显改善,12 个月后 TBil 和 Child-Pugh 评分较对照组有明显改善,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组和对照组 36 个月生存率分别为 62.5% 和 36.1%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );36 个月后治疗组和对照组肝细胞癌发生率分别为 3.1% 和 8.3%,差异无统计学意义。**结论** 拉米夫定和(或)阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化,能够改善患者肝功能,延缓疾病进展,提高生存率。

**【关键词】** 肝硬化;失代偿;抗病毒治疗;拉米夫定;阿德福韦酯

**Clinical observation of 3-year treatment on liver cirrhosis patients with chronic hepatitis B virus infection by lamivudine and/or adefovir dipivoxil** ZHANG Li-zhou, SUN Ting-qiang, YAN Jie, HU Jun-kun, LI Chong. Department of Infectious Diseases, Taihe People's Hospital, Anhui 236604, China  
Corresponding author: YAN Jie, Email: jieyan@bbn.cn

**【Abstract】 Objective** To determine the clinical therapeutic effect of 3-year treatment by lamivudine and/or adefovir dipivoxil on patients with liver cirrhosis following chronic hepatitis B. **Methods** Total of 68 cases of hepatitis B patients with liver cirrhosis were divided into anti-viral treatment group and control group. Clinical manifestations, biochemical indicators, HBV DNA loads and Child-Pugh classification were recorded. **Results** After following-up for 6, 12, 24, 36 months, the levels of ALT, ALB, HBV DNA loads after 6 months and TBil, Child-Pugh classification after 12 months of anti-viral treatment group improved significantly compared with control group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in the survival rates for 3 years which was 62.5% of anti-viral treatment group compared with 36.1% of control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence rates of hepatocellular carcinoma for 3 years which was 3.1% of anti-viral treatment group compared with 8.3% of control group. **Conclusions** Lamivudine and/or adefovir dipivoxil were effective for the treatment of patients with liver cirrhosis following chronic hepatitis B virus infection.

**【Key words】** Liver cirrhosis; Anti-viral treatment; Lamivudine; Adefovir dipivoxil

失代偿期乙型肝炎肝硬化是一种终末期肝病,并发症较多,在未行抗病毒治疗之前,5 年存活率仅为 14%<sup>[1]</sup>。其中相当一部分患者仍处于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)高复制状态,并伴有明显的肝细胞炎症坏死。为了持续抑制 HBV 复制,改善肝功能,延缓疾病进展,减低并发症的发生,提高

患者的生存率,有专家明确提出应对失代偿期肝硬化患者进行抗病毒治疗<sup>[2]</sup>。为此,本研究对 68 例患者采用分组对照治疗,发现拉米夫定(lamivudine, LAM)和(或)阿德福韦酯(adefovir dipivoxil, ADV)治疗组取得良好疗效,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、病例选择

68 例病例均为 2007 年 1 月至 2008 年 10 月太和县人民医院门诊及住院患者(男性 54 例,女性 14 例;年龄 35~65 岁,平均 50.5 岁),诊断均符合 2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》标准<sup>[3]</sup>,且符合以下条件:

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.03.013

基金项目:北京市卫生局青年科研基金(No. QN2010-032)

作者单位:236604 太和县,安徽省太和县人民医院感染病科(张礼周、孙廷强、扈俊坤、李冲);首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心(闫杰)

通讯作者:闫杰,Email: jieyan@bbn.cn

(1) HBsAg 阳性, HBV DNA  $\geq 10^3$  拷贝/ml; (2) 肝功能处于失代偿期, Child-Pugh 分级为 B 或 C 级; (3) 既往均未经抗病毒治疗; (4) 排除合并 HAV、HCV、HEV、HIV 感染, 排除其他因素所导致的肝硬化或肝炎活动的病因(自身免疫性肝炎、酒精性、药物性、遗传代谢性肝病); (5) 肾功能正常, 无明显慢性心、脑、肾等疾病; (6) 非肝细胞癌, 非妊娠妇女; (7) 依从性良好。向所有患者介绍抗病毒治疗的必要性及可能出现的情况, 建议 HBV DNA  $\geq 10^5$  拷贝/ml 的患者采用 LAM 和 ADV 联合抗病毒治疗, 要求所有患者终生用药。经太和县人民医院伦理委员会批准后, 入组患者均签署知情同意书。将接受抗病毒治疗的 32 例患者归入治疗组, 将拒绝接受抗病毒治疗的 36 例患者纳入对照组。两组患者年龄、性别、ALT、TBil、ALB 及 HBV DNA 水平、Child-Pugh 分级等差异无统计学意义, 具有可比性 ( $P > 0.10$ , 表 1)。

## 二、治疗方法

两组患者均根据病情给予复方甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽、利尿剂、新鲜冰冻血浆、人血白蛋白等保肝、支持及防治并发症等基础治疗, 治疗组根据患者 HBV DNA 基线水平及患者的意愿、经济状况, 分别给予 LAM (葛兰素史克公司) 100 mg/次, 1 次/d; ADV (葛兰素史克公司) 10 mg/次, 1 次/d; 以及两者联合抗病毒治疗。单药抗病毒治疗 6 个月后 HBV DNA 水平下降低于  $2 \log_{10}$  拷贝/ml 或者发生病毒学突破的患者采取联合治疗。

## 三、观察方法及指标

开始治疗后每个月复查血常规、肝肾功能(全自动生化分析仪)、凝血功能(全自动凝血仪)、血清 HBV DNA (荧光定量 PCR 法, 检测下限为  $1 \times 10^3$  拷贝/ml), 3 个月后改为每 3 个月检测 1 次。HBVM

(酶联免疫吸附法) 每 3 个月检测 1 次。同时观察患者临床表现、不良反应及并发症, 并进行 Child-Pugh 评分。

## 四、统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料经检验均符合正态分布, 采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间计量资料方差齐时采用  $t$  检验, 率的检验采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率法, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

治疗组治疗开始时单用 LAM 为 19 例、ADV 为 8 例, 因本地区患者经济条件的限制, 联合治疗仅有 5 例。单用 LAM 组后有 7 例检测出 YMDD 变异, 加用 ADV 治疗; ADV 组有 2 例治疗 6 个月 HBV DNA 水平下降低于  $2 \log_{10}$  拷贝/ml 遂加用 LAM。至研究结束时, 单用 LAM、ADV 及联合治疗组分别为 6、4 和 10 例。对照组中有 1 例患者随访 1 年后失访。

### 二、治疗过程中 ALT、ALB、TBil、HBV DNA 以及 Child-Pugh 评分的变化

治疗组 6 个月后肝功能即得到明显改善, 表现为 ALT 下降, ALB 上升; HBV DNA 显著抑制, 转阴率为 73.1%, 与对照组相比差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组 12 个月后 TBil、Child-Pugh 评分明显下降, 与对照组相比差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访 24、36 个月治疗组上述指标均显著优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其中治疗组 Child-Pugh 评分由治疗前 ( $9.625 \pm 1.699$ ) 分降至随访结束时的 ( $6.450 \pm 1.099$ ) 分, 平均下降值  $> 3$  分 (表 2)。

表 1 两组患者基线情况的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	男/女	年龄(岁)	ALT(U/L)	TBil( $\mu$ mol/L)	ALB(g/L)	HBV DNA ( $\log_{10}$ 拷贝/ml)	Child-Pugh 评分
治疗组	32	25/7	50.125 $\pm$ 8.035	143.406 $\pm$ 89.59	64.781 $\pm$ 37.886	30.619 $\pm$ 4.013	6.472 $\pm$ 0.825	9.625 $\pm$ 1.699
对照组	36	29/7	50.750 $\pm$ 8.843	178.167 $\pm$ 92.557	63.503 $\pm$ 39.593	30.889 $\pm$ 4.116	6.659 $\pm$ 0.832	9.722 $\pm$ 1.614
统计值		0.061 <sup>a</sup>	-0.244 <sup>b</sup>	1.569 <sup>b</sup>	-0.136 <sup>b</sup>	0.273 <sup>b</sup>	0.929 <sup>b</sup>	0.242 <sup>b</sup>
P		0.805	0.808	0.121	0.893	0.785	0.356	0.810

注: <sup>a</sup> 卡方检验 (统计值为  $\chi^2$ ), <sup>b</sup>  $t$  检验 (统计值为  $t$ ); ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TBil: 总胆红素; ALB: 白蛋白; HBV DNA: 乙型肝炎病毒定量指标; Child-Pugh: 肝功能分级

表 2 两组患者治疗 6 个月时 ALT 等指标变化的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALT (U/L)			
	6 个月	12 个月	24 个月	36 个月
治疗组	61.731 $\pm$ 49.596	40.708 $\pm$ 23.566	32.546 $\pm$ 9.560	30.050 $\pm$ 9.288
对照组	130.310 $\pm$ 59.260	124.917 $\pm$ 77.238	83.650 $\pm$ 43.232	67.429 $\pm$ 29.315
$t$	4.624	5.109	5.407	5.361
P	0.000	0.000	0.000	0.000

组别	TBil( $\mu\text{mol/L}$ )			
	6 个月	12 个月	24 个月	36 个月
治疗组	44.312 $\pm$ 27.580	30.213 $\pm$ 14.880	23.905 $\pm$ 10.928	18.785 $\pm$ 6.690
对照组	49.103 $\pm$ 28.374	44.454 $\pm$ 28.592	34.265 $\pm$ 17.575	29.186 $\pm$ 18.025
<i>t</i>	0.634	2.165	2.317	2.370
<i>P</i>	0.529	0.036	0.026	0.024

组别	ALB( g/L )			
	6 个月	12 个月	24 个月	36 个月
治疗组	33.873 $\pm$ 2.189	34.454 $\pm$ 2.372	35.482 $\pm$ 0.962	36.280 $\pm$ 1.041
对照组	31.948 $\pm$ 2.915	32.613 $\pm$ 2.206	32.745 $\pm$ 2.785	33.036 $\pm$ 2.289
<i>t</i>	-2.743	-2.785	-4.338	-5.591
<i>P</i>	0.008	0.008	0.000	0.000

组别	HBV DNA( $\log_{10}$ 拷贝/ml )			
	6 个月	12 个月	24 个月	36 个月
治疗组	3.525 $\pm$ 0.940	1.536 $\pm$ 0.031	3.285 $\pm$ 0.578	1.560 $\pm$ 0.012
对照组	6.166 $\pm$ 0.996	1.512 $\pm$ 0.029	5.730 $\pm$ 1.354	1.518 $\pm$ 0.030
<i>t</i>	10.083	-2.715	8.139	-5.589
<i>P</i>	0.000	0.009	0.000	0.000

组别	Child-Pugh 评分			
	6 个月	12 个月	24 个月	36 个月
治疗组	8.769 $\pm$ 1.394	8.000 $\pm$ 1.319	7.318 $\pm$ 1.211	6.450 $\pm$ 1.099
对照组	9.286 $\pm$ 1.357	8.958 $\pm$ 1.367	8.500 $\pm$ 1.318	8.643 $\pm$ 1.499
<i>t</i>	1.379	2.472	3.029	4.929
<i>P</i>	0.174	0.017	0.004	0.000

三、两组患者生存率、肝细胞癌发生率的比较

治疗组患者治疗后 6、12、24、36 个月的生存率分别为 81.3%、75%、68.8% 和 62.5%，对照组 6、12、24、36 个月的生存率分别为 80.1%、66.7%、55.6% 和 36.1%。随访初期两组生存率无显著差异，但随访结束时两组生存率差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.723, P = 0.030$ )。治疗组有 1 例患者于 24~36 个月间发生肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)，发生率为 3.1%；对照组中 3 例患者发生 HCC，1 例发生在治疗后 12~24 个月，2 例发生在治疗后 24~36 个月，发生率为 8.3%；治疗组 HCC 发生率低于对照组，但差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.830, P = 0.362$ )，表 3。

表 3 两组患者治疗 36 个月后生存率及 HCC 发生率的比较

组别	例数	生存率(例, %)	HCC 发生率(例, %)
治疗组	32	20(62.5)	1(3.1)
对照组	36	13(36.1)	3(8.3)
$\chi^2$		4.723	0.830
<i>P</i>		0.030	0.362

四、不良反应

治疗组患者无因 LAM、ADV 不良反应而停用抗

病毒药物的病例，有 2 例应用 ADV 患者出现血尿素氮、肌酐轻度升高，ADV 剂量减半后逐渐恢复正常。

讨 论

对于失代偿期乙型肝炎肝硬化患者，理想的治疗手段当属肝移植，但由于各方面因素限制，能够进行肝移植的患者仍然很少。临床观察中发现相当多的失代偿期肝硬化患者仍存在病毒的持续复制，因此，抗病毒治疗应是重要手段之一。有研究对等待肝移植的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者应用 LAM 治疗发现，55% 的患者有明显的临床改善，Child-Pugh-Turcotte (CPT) 中积分位数减少 2 分<sup>[4]</sup>，本研究中 70% 患者存活且等到了肝移植时机，认为 LAM 治疗可以延缓疾病进展，改善肝功能，纠正肝功能失代偿，提高生存率，部分患者甚至不需再进行肝移植。随后多项研究均表明，LAM 是失代偿期肝硬化抗病毒治疗的关键药物，可明显改善患者的肝功能，提高患者的生活质量<sup>[5-6]</sup>。ADV 对 HBV 野生株和 LAM 耐药株均有抑制作用，因此，ADV 既可单独用药，也可用于 LAM 耐药的补救治疗。Schiff 等<sup>[7]</sup>报道，用 ADV 治疗等待肝移植的 LAM 耐药患者和已接受肝移植的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者，结果显示 ADV 可显著抑制 HBV 复制，可使肝功能、终



末期肝病模型(MELD)评分及CPT评分很快改善,认为ADV治疗失代偿期肝硬化安全有效。

本研究应用LAM、ADV单药或联合治疗32例失代偿期肝硬化患者,取得了良好的疗效。治疗6个月后肝功能即得到显著改善,HBV DNA得到明显抑制;Child-Pugh评分随之下降。随访12个月时,治疗组上述指标均显著优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。另外,随着治疗时间的延长,治疗组生存率显著高于对照组,36个月后两组生存率差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组HCC发生率为3.1%,对照组HCC发生率为8.3%,治疗组HCC发生率低于对照组,但差异无统计学意义( $P = 0.362$ ),与黄玉波等<sup>[8]</sup>报道结果相似。但由于本研究样本量较小,观察时间较短,目前尚难就核苷(酸)类似物治疗是否可降低失代偿期乙型肝炎肝硬化患者HCC的发生率做出结论。另外,治疗组中有2例应用ADV患者出现血尿素氮、肌酐轻度升高,ADV剂量减半后逐渐恢复正常,肾功能损害发生率显著低于国外报道<sup>[9]</sup>,可能与本研究样本量较小有关。

LAM耐药发生率较高,1、2、3、4和5年的耐药率分别为17%、40%、57%、67%和69%<sup>[2,10]</sup>,而ADV初治患者1、2、3、4和5年耐药率分别为0%、3%、11%、18%和29%<sup>[11]</sup>。但ADV抑制病毒能力相对较低,《慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识》建议应尽量选择抗病毒作用强且耐药变异发生率较低的药物,尤其是HBV DNA  $\geq 10^7$  拷贝/ml的患者一般不推荐ADV作为优先选择<sup>[12]</sup>。但ADV与LAM无交叉耐药位点,联合治疗可延缓或避免耐药的发生。另外,与单药治疗相比,联合治疗可能有协同或相加的抗病毒作用,可快速有效抑制HBV DNA。因此,有学者推荐对于失代偿期乙型肝炎肝硬化初始即联合抗病毒治疗<sup>[13-14]</sup>。最近国内一项研究比较了LAM初始联合ADV与LAM出现耐药后联合应用ADV治疗失代偿期肝硬化的疗效差异,观察48周后结果表明,初始联合治疗在患者临床症状的改善及抗病毒方面均显著优于变异后联合治疗<sup>[15]</sup>。但受地域经济条件的制约,本研究中初始联合抗病毒治疗的患者相对较少。另外,本研究样本量较小,未能将LAM、ADV单药治疗组与联合治疗组进行分组比较分析,是本研究的不足之处,尚待进一步改进。

## 参 考 文 献

- 1 de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*, 1992, 103(5):1630-1635.
- 2 Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(8):936-962.
- 3 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 肝脏, 2005, 10(4):348-357.
- 4 Nikolaidis N, Vassiliadis T, Gioulema O, et al. Effect of lamivudine treatment in patients with decompensated cirrhosis due to anti-HBe positive/HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Clin Transplant*, 2005, 19(3):321-326.
- 5 Bolukbas C, Bolukbas FF, Kendir T, et al. The effectiveness of lamivudine treatment in cirrhotic patients with HBV precore mutations: a prospective, open-label study. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(7):1196-1202.
- 6 Nishida T, Kobashi H, Fujioka S, et al. A prospective and comparative cohort study on efficacy and drug resistance during long-term lamivudine treatment for various stages of chronic hepatitis B and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(5):794-803.
- 7 Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl*, 2007, 13(3):349-360.
- 8 黄玉波, 乔雍, 常路丝, 等. 抗病毒治疗对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者预后的影响. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(4):331-334.
- 9 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009, 50(3):661-662.
- 10 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.
- 11 Delaney WE 4th. Progress in the treatment of chronic hepatitis B: long-term experience with adefovir dipivoxil. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(5):827-832.
- 12 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(1):82-91.
- 13 Terrault NA. Benefits and risks of combination therapy for hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 49(Suppl 5):S122-S128.
- 14 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识委员会. 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(2):224-233.
- 15 耿建章, 范晓红, 陆海英, 等. 乙型肝炎肝硬化失代偿期初始拉米夫定和阿德福韦酯联合抗病毒治疗的疗效观察. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(8):837-839.

(收稿日期:2012-02-02)

(本文编辑:孙荣华)

张礼周, 孙廷强, 闫杰, 等. 拉米夫定或(和)阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化3年疗效观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(3):231-234.