

· 短篇论著 ·

阿德福韦酯对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病毒动力学的影响

刘添皇 何宗运

阿德福韦酯是新型的核苷(酸)类抗乙型肝炎病毒的药物,分别于 2002 年 12 月和 2005 年 3 月获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和中国食品药品监督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)批准上市。其抗病毒疗效已得到前期药效学和全球大规模临床试验的证实,可使患者获得病毒学、肝脏功能和组织学的改善^[1-3]。本文主要探讨阿德福韦酯治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者的 HBV DNA 动态变化情况,现报道如下。

一、资料和方法

1. 临床资料:选择本院 2010 年 1 月~2011 年 1 月收治的 38 例 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者,其中男性 21 例,女性 17 例,年龄 22~49 岁,平均年龄(24.8 ± 11.7)岁,入选患者 HBsAg 阳性均至少 6 个月, HBeAg 阴性, HBV DNA 阳性($\geq 10^5$ 拷贝/ml), ALT 反复异常,为正常值的 2~10 倍(正常值为 0~40 IU/L)。入选病例诊断均符合 2010 年中华医学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》中诊断标准^[4]。

2. 治疗方法:阿德福韦酯 10 mg(10 mg/片),1 次/d,口服,连续服用 48 周以上。分别于治疗第 4、8、12、24、36 和 48 周后收集患者血清标本测定 HBV DNA 载量。血清 HBV DNA 测定采用实时荧光定量 PCR,试剂盒为深圳匹基生物有限公司产品,检测范围为 $5.0 \times 10^2 \sim 1 \times 10^9$ 拷贝/ml。ALT 定量检测试剂盒购自北京利德曼生化股份有限公司,应用奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪进行检测。

3. 观察指标:病毒学应答:HBV DNA 下降 $> 10^4$ 拷贝/ml;完全应答:HBV DNA < 500 拷贝/ml, ALT < 40 U/L。观察阿德福韦酯治疗第 4、8、12、24、36 和 48 周后发生病毒学应答的例数及 48 周后相应的完全应答率。

二、结果

随着治疗时间的延长,发生病毒学应答的患者数增多,应用阿德福韦酯治疗第 4、8、12、24、36 和 48 周时发生病毒学应答的例数分别为 3、7、14、20、27 和 32 例,完全应答率分别为 100.00%、100.00%、85.71%、80.00%、70.37% 和 68.75%,见表 1。

讨论 阿德福韦酯是单磷酸腺苷的类似物,在体内被磷酸化为具有活性作用的二磷酸阿德福韦,并通过竞争脱氧腺苷三磷酸底物,终止病毒 DNA 链延长,发挥抑制 HBV DNA 复制的作用^[5]。其抗病毒的疗效已得到大规模临床试验的证实,可使患者获得病毒学、生物化学和组织学的改善^[6-7]。梁嘉仪等^[8]通过 4 年的临床研究,观察阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床疗效和安全性,其中 81.6%

的患者治疗后血清 HBV DNA 降低到 1×10^5 拷贝/ml 以下,63.2% 的患者 HBV DNA 低于检测下限,表明 ADV 能有效抑制病毒复制。余卫华等^[9]研究显示, HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者给予阿德福韦酯治疗 1 年后肝组织学活动指数、炎症反应坏死积分及纤维化积分均较治疗前显著下降($P < 0.01$),改善率分别为 60%、57% 和 33%,9 例持续服药 2 年以上的患者肝组织活动指数、炎症反应坏死及纤维化评分较治疗 1 年时均显著减低,与文献报道持续服用阿德福韦酯 48 周和 96 周 HAI 改善率分别为 64% 和 89% 的结果一致^[10]。以上结果提示, HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者予阿德福韦酯治疗 1 年后肝组织炎症反应及纤维化程度得到明显改善,从而延缓肝纤维化和肝硬化进程,延长疗程可能获得更理想的组织学改善。本组资料显示,阿德福韦酯治疗前 48 周内发生病毒学应答的例数呈上升趋势,即随着治疗时间的延长,发生病毒学应答的例数增多,但最终获得完全应答率却呈下降趋势,提示越早获得病毒学应答的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者,其最终获得完全应答的可能性越大。故使患者获得早期且持续的病毒学应答是有效防止阿德福韦酯耐药发生的关键。

表 1 阿德福韦酯治疗期间患者发生病毒学
应答例数及完全应答率

治疗时间	发生病毒学 应答例数	完全应答	
		例数	应答率(%)
4 周	3	3	100.00
8 周	7	7	100.00
12 周	14	12	85.71
24 周	20	16	80.00
36 周	27	19	70.37
48 周	32	22	68.75

参 考 文 献

- 1 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology, 2004, 39(3):857-861.
- 2 Van Damme P, Van Herck K. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. Expert Rev Vaccines, 2004, 3(3):249-267.
- 3 Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. J Med Virol, 2000, 61(3):362-366.
- 4 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(2010 年版). 实用肝脏病杂志, 2011, 14(2):81-89.
- 5 白茵, 赵桂珍. 抗病毒治疗在慢性乙型肝炎治疗中的重要性.

- 世界华人消化杂志,2008,16(1):5-9.
- 6 吴茂盛,肖光明,刘远煌. 阿德福韦治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者的初步观察. 实用肝脏病杂志,2006,9(4):226-227.
- 7 Hadziyannis SJ, Vasilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology, 2001,34(4 Pt 1):617-624.
- 8 梁嘉仪,杨小安,张卡,等. 阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 4 年疗效观察. 中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(5):384-386.
- 9 余卫华,吴茂盛,曾凤萍,等. 阿德福韦对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎肝组织学改变的影响. 中国基层医药,2008,15(2):205-207.
- 10 张忠宝. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者的疗效分析. 中国实用医药,2012,7(26):147-148.
- (收稿日期:2012-08-30)
(本文编辑:孙荣华)

刘添皇,何宗运. 阿德福韦酯对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病毒动力学的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(6):622-623.

