

· 临床论著 ·

替诺福韦酯治疗 HBV 耐药相关的慢加急性肝功能衰竭的短期疗效观察

张馨 李平 高蕾 熊熙 王耀峰 张玥 张晓凤 汪茂荣

【摘要】目的 观察替诺福韦酯(TDF)治疗HBV耐药相关的慢加急性肝功能衰竭(ACLF)患者的短期疗效。**方法** 回顾性观察5例HBV耐药相关的ACLF患者经TDF单药或联合治疗后病毒学应答、免疫学应答情况及肝功能指标、终末期肝病模型(MELD)评分的变化。**结果** 5例患者接受TDF抗病毒治疗2、4周后HBV DNA复制水平较治疗前显著下降,4例患者于8周后均达到HBV DNA<500拷贝/ml;1例患者治疗12周时HBV DNA<500拷贝/ml,该患者在治疗第8周发生HBeAg/HBeAb转换;4例患者主要肝功能指标及MELD评分较治疗前明显改善。**结论** TDF能有效地降低ACLF患者耐药HBV DNA的复制,可能有利于提高肝功能衰竭患者的生存率。

【关键词】 肝炎病毒,乙型;替诺福韦酯;肝功能衰竭;预后

Observation on the short-term therapeutic effect of tenofovir disoproxil fumarate in treatment of 5 cases with acute on chronic liver failure induced by mutant hepatitis B virus ZHANG Xin, LI Ping, GAO Lei, XIONG Xi, WANG Yaofeng, ZHANG Yue, ZHANG Xiaofeng, WANG Maorong. Liver Diseases Center of PLA, 81st Hospital of PLA, Nanjing 210002, China
Corresponding author: ZHANG Xin, Email: zxxfj77@126.com

【Abstract】Objective To investigate the short-term therapeutic effect of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in treatment of 5 cases with acute on chronic liver failure (ACLF) induced by mutant hepatitis B virus. **Methods** Clinical data of 5 cases with ACLF induced by HBV were analyzed, retrospectively, and they were given TDF 300 mg/d orally. The levels of drug resistance mutation, serum ALT, serum TBil, serum creatinine, serum INR, HBeAg/HBeAb quantification and HBV DNA of those patients were analyzed, respectively. **Results** Two and four weeks after treatment, the HBV DNA replications of 5 cases were suppressed. Eight weeks after the treatment, the HBV DNA replications of 4 cases were undetected. The HBV DNA replication of the rest case was undetected at 12 weeks after the treatment, and the HBeAg/HBeAb seroconversion appeared in this case at 8 weeks after the treatment. The liver function and model for end-stage liver disease (MELD) score of 4 cases were improved after TDF combined with routine treatment. **Conclusions** TDF in treatment of acute on chronic liver failure induced by mutant hepatitis B virus could achieve a rapidly response, which might improve the survival rate.

【Key words】 Hepatitis B virus; Tenofovir disoproxil fumarate; Liver failure; Prognosis

拉米夫定(lamivudine, LAM)和恩替卡韦(entecavir, ETV)广泛用于HBV相关肝功能衰竭患者的抗病毒治疗,通过强有效地抑制HBV复制来促进肝功能恢复,进而提高患者的生存率^[1-7]。但对于出现LAM、ETV等多重耐药的患者,由耐药病毒导致的肝功能衰竭,其抗病毒治疗成为临床亟

需解决的难题。据国外研究,富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)能使高HBV DNA载量的患者病毒低于检测下限,且TDF对LAM等多种核苷(酸)类药物耐药患者也能有效抑制HBV复制^[8-9]。目前TDF应用于肝功能衰竭的治疗国内未见报道。本研究回顾性观察了5例HBV耐药相关的慢加急性肝功能衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)患者应用TDF抗病毒治疗后的短期疗效。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.01.003

基金项目: 国家科技重大专项课题(No. 2008ZX10002-005-6)

作者单位: 210002 南京市, 解放军第81医院全军肝病中心

通讯作者: 张馨, Email: zxxfj77@126.com

资料与方法

一、研究对象

2011年7月至2013年12月收住本科室且诊断为HBV相关的慢加急性肝功能衰竭患者共5例, 诊断均符合我国2010年CHB防治指南的诊断标准及我国2006年肝功能衰竭诊疗指南。排除合并其他病毒性肝炎及人类免疫缺陷病毒感染。

5例患者均为病毒耐药所诱发肝功能衰竭: 患者1服用ADV 60个月, 并未出现病毒变异情况下患者自行换用ETV治疗, 15个月后即发生病毒耐药, 检测耐药位点为L180M + M204V + S202G; 患者2最初使用短效IFN治疗12个月, HBV DNA低于检测下限, 并发生HBeAg血清学转换, 但1年后复发, HBeAg复阳, 服用LAM 12个月实现了生化学应答, 但HBV DNA一直未降至检测下限, 换用ADV 44个月, HBV DNA仍一直未降至检测下限, 再次换用ETV 17个月, HBV DNA仍一直未降至检测下限, 检测耐药位点为L180M + M204V + M250L。患者3为肾移植术后患者, 服用LAM 15个月后自行停用, 检测耐药位点为L180M + M204V。患者4为服用ADV 36个月后发现病毒耐药, 换用ETV治疗12个月, HBV DNA一直未低于检测下限, 检测耐药位点为L180M + M204I。患者5为服用LAM 48个月后发现病毒耐药, 换用ADV后HBV DNA低于检测下限继续治疗70个月, 出现病毒耐药后自行停用ADV, 3个月后发生肝功能衰竭, 检测耐药位点为A181V/T + N236T。

二、方法

1. 治疗方法: 所有患者均予以还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱、血浆、白蛋白等常规护肝、支持治疗。5例患者均停用原抗病毒药物, 改口服TDF (韦瑞德, 葛兰素史克制药公司

产品), 300 mg/次, 1次/d。患者5为TDF联用LAM (贺普丁, 葛兰素史克制药公司产品), 0.1 g/次, 1次/d。

2. 监测指标及方法: 每周进行检测血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、凝血酶原活动度 (PTA)、国际标准化比值 (INR), 并于治疗前和治疗后4、8周检测HBV血清学标志物及血清HBV DNA载量。HBV血清学分析应用雅培定量检测试剂盒及雅培分析仪进行定量检测。血清HBV DNA使用达安基因股份有限公司生产的定量检测试剂盒 (PCR荧光探针法) 检测。检测下限为500拷贝/ml。

3. ACLF疗效评估应用终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD) 公式评价肝功能。MELD公式: $R = 3.8 \ln[\text{胆红素 (mg/dl)}] + 11.2 \ln(\text{INR}) + 9.6 \ln[\text{肌酐 (mg/dl)}] + 6.4$ (病因: 胆汁性或酒精性0, 其他1, 本组均为1)。

结 果

一、病毒学应答

5例患者接受TDF抗病毒治疗2、4周后HBV DNA复制水平均较治疗前下降, 8周后除患者3外, 其他4例HBV DNA均低于最低检测下限 (< 500 拷贝/ml), 见表2。患者3在TDF治疗8周时HBV DNA呈低水平复制 (7.39×10^3 拷贝/ml), 12周时检测HBV DNA < 500 拷贝/ml。

二、免疫学应答

4例患者治疗前为HBeAg阳性患者, 患者1为HBeAg阴性患者。4例HBeAg阳性患者治疗后HBeAg COI值有所变化, 但并不全部与HBV DNA复制水平降低相一致。患者2、患者4的HBeAg COI值治疗8周间均有所下降, 患者2在12周时行肝移植

表1 服用TDF前5例ACLF患者的临床资料

指标	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5
年龄 (岁)	48	48	29	52	40
性别	男	男	男	男	男
HBV DNA (拷贝/ml)	1.289×10^7	4.549×10^5	2.993×10^8	3.943×10^6	3.180×10^7
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	258.1	391.2	368.7	378.2	142.5
ALT (U/L)	812	535	119	430	450
PTA (%)	31.6	33.9	28.7	28.5	52.5
INR	1.69	1.75	2.34	2.32	1.33
肌酐	62	57	80	67	94
HBeAg (COI)	0.518 (-)	550.6 (+)	11.36 (+)	891.5 (+)	1044.5 (+)
HBeAb (COI)	0.689 (+)	4.31 (-)	1.21 (-)	12.73 (-)	42.09 (-)
临床用药 (月)	ADV (60)	IFN (12) → LAM (12)	LAM (15)	ADV (36)	LAM (48)
耐药位点	→ETV (15) L180M + M204V + S202G	→ADV (44) → ETV (17) L180M + M204V + M250L	L180M + M204V	→ETV (12) L180M + M204I	→ADV (70) A181V/T + N236T
MELD 评分	23	25	28	28	18

术治疗后(术后继续服用TDF)HBV DNA < 500 拷贝/ml, HBsAg (0.789 COI)、HBeAg (0.197 COI)、HBeAb (1.19 COI) 均为阴性。患者3在治疗初始其HBeAg表达水平就比较低, TDF治疗第4周时出现HBeAg/HBeAb同时阳性, 第8周时发生HBeAg/HBeAb转换。但患者5在HBV DNA持续下降直至低于检测下限过程中, 其HBeAg COI值呈上升趋势, 见表2。

三、肝功能指标及MELD评分变化

4例患者接受基础综合护肝治疗联合TDF抗病毒治疗后, 各项肝功能指标均在好转, MELD评分明显改善。患者2治疗后虽TBil、ALT均逐渐好转, 但因其肝硬化基础差, 治疗8周期间凝血功能一直未能恢复, MELD评分无改善(见表2), 该患者于治疗12周时选择肝移植手术根治性治疗。

四、不良事件

入组的所有患者均未出现与服用TDF相关的不良事件。

讨 论

在我国, 乙型肝炎病毒感染是导致肝功能衰竭的最常见原因, HBV感染诱发严重免疫病理损伤, 进而出现肝细胞广泛坏死, 导致肝功能衰竭。HBV相关的ACLF预后差, 病死率可高达70%~80%。近年来, 国内外均采用综合措施治疗乙型肝炎病毒相

关肝功能衰竭, 其中, 抗病毒治疗是关键的治疗措施^[10]。

随着抗病毒药物在慢性肝功能衰竭患者中广泛使用, 肝功能衰竭患者的预后得到了很大改善。但是既往长期应用核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎, 可能出现耐药病毒, 导致抗病毒治疗失败或疗效不佳^[11]。在我国, 不规范使用抗病毒药物则可能加速多重耐药的发生, 多重耐药病毒导致的慢加急性肝功能衰竭患者的抗病毒治疗成为困扰临床医师的一个最大的问题。在HBV耐药相关的ACLF治疗过程中, 选择无交叉耐药的抗病毒药物治疗是解决临床医生和患者难题的最佳方案, 有效抑制病毒复制有望减轻耐药后带来的严重后果, 提高肝功能衰竭患者的生存率。

2008年, 在欧美国家上市的TDF对于核苷(酸)类药物初治和经治CHB患者均有较好疗效, 且初始治疗患者治疗4年仍未观察到病毒耐药^[8-9, 12]。替诺福韦酯口服吸收后磷酸化为有活性的替诺福韦二磷酸盐, 通过渗入到新生的DNA中, 与脱氧三磷酸腺苷竞争而抑制HBV DNA多聚酶, 终止DNA链的延伸, TDF能够抑制HBV及LAM耐药的变异株。在本研究中5例患者均为既往曾使用过其他抗病毒药物, 有的患者是由于长期应用抗病毒药物, 有的患者是不规范单药序贯治疗或不规范停药, 从而筛选出耐药株, 诱发肝功能衰竭, 在使用TDF单用或联合应用疗效观察中发现, TDF能有效地降低

表2 治疗后不同时间点5例患者主要肝功能、病毒学指标及MELD评分

项目	患者1	患者2	患者3	患者4	患者5
治疗后2周					
HBV DNA (拷贝/ml)	2.58×10^5	6.62×10^3	1.60×10^5	4.54×10^4	7.08×10^4
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	301.1	400.5	335.6	450.3	230.5
ALT (U/L)	236	228	145	213	430
PTA (%)	40.3	30.2	56.2	29.2	31.6
INR	1.54	1.97	1.45	1.75	1.69
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	69	41	90	63	90
MELD 评分	22	26	22	25	22
治疗后4周					
HBV DNA (拷贝/ml)	1.58×10^3	4.46×10^3	3.35×10^4	2.67×10^3	7.57×10^2
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	210.4	415.3	348.7	312.2	416.5
ALT (U/L)	115	170	102	154	400
PTA (%)	58.6	27.9	46.8	31.3	45.8
INR	1.15	2.15	1.62	1.75	1.45
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	63	45	65	59	78
HBeAg (COI)	0.547 (-)	414.1 (+)	1.40 (+)	858.6 (+)	2416.4 (+)
HBeAb (COI)	0.652 (+)	3.34 (-)	0.177 (+)	24.91 (-)	35.20 (-)
MELD 评分	17	27	23	24	23
治疗后8周					
HBV DNA (拷贝/ml)	< 500	< 500	7.39×10^3	< 500	< 500
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	56.5	244.6	322.3	63.8	83.2
ALT (U/L)	43	39	70	87	60
PTA (%)	64.8	26.3	63.5	46.4	70.0
INR	1.08	2.65	1.34	1.44	1.16
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	45	62	54	63	73
HBeAg (COI)	0.788 (-)	171.6 (+)	0.717 (-)	533.8 (+)	2 177.5 (+)
HBeAb (COI)	0.529 (+)	2.05 (-)	0.152 (+)	16.29 (-)	40.23 (-)
MELD 评分	12	27	21	15	14

HBV DNA的复制,解决了肝功能衰竭治疗中变异病毒高复制的难题,有利于提高肝功能衰竭患者的生存率。其中有1例患者甚至在短时间内发生了HBeAg/HBeAb血清学转换,当然这与该例患者用药前HBeAg滴度较低并肝功能衰竭的发生是一个较好的免疫转换时机有关。由于TDF在我国尚未并将批准用于乙型肝炎抗病毒治疗,目前由于购药困难、药价偏高,临床应用TDF抗病毒治疗的患者还比较少,临床用药经验尚不足,本组病例数偏少,其疗效及安全性有待于进一步观察探索。

参考文献

- 1 于红卫,李娟,孟庆华,等.恩替卡韦在慢加亚急性肝衰竭患者中的初步临床应用[J].实用肝脏病杂志,2008,11(6):380-382.
- 2 张耀,郑莎,周吉军,等.拉米夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肝衰竭疗效的Meta分析[J].第三军医大学学报,2008,30(9):848-850.
- 3 Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B[J]. Intern Med, 2008, 47(14):1293-1299.
- 4 Andrea L, Francesco A, Federica B, et al. Lamivudine treatment for severe acute HBV hepatitis[J]. Int J Med Sci, 2008, 5(6):309-312.
- 5 舒欣,许启桓,张卡,等.恩替卡韦在乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭中的应用[J].中华传染病杂志,2009,27(5):281-286.
- 6 肖光明,何凯茵,贾卫东,等.恩替卡韦治疗慢性重型乙型肝炎的病例对照研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2009,23(1):56-58.
- 7 肖光明,贾卫东,何凯茵,等.应用Cox比例风险模型分析抗病毒治疗对慢性乙型肝炎预后影响[J].实用肝脏病杂志,2009,12(3):190-206.
- 8 Ayoub WS, Keffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(10):1145-1158.
- 9 Zoulim F. Hepatitis B virus resistance to antiviral drugs: where are we going?[J]. Liver Int, 2011, 31(Suppl 1):S111-S116.
- 10 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南[J].中华临床感染病杂志,2012,5(6):321-327.
- 11 Fung J, Lai CL, Seto WK, et al. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(12):2715-2725.
- 12 Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus[J]. Hepatology, 2011, 53(3):763-773.

(收稿日期:2014-06-27)

(本文编辑:孙荣华)

张馨,李平,高蕾,等.替诺福韦酯治疗HBV耐药相关的慢加急性肝功能衰竭的短期疗效观察[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(1):6-9.