

· 临床论著 ·

替诺福韦酯联合拉米夫定治疗艾滋病合并乙型肝炎病毒感染的临床疗效及安全性研究

何宗运

【摘要】目的 探讨替诺福韦酯(TDF)联合拉米夫定治疗艾滋病合并乙型肝炎病毒感染的临床疗效及安全性。**方法** 选择2010年1月至2014年1月本院收治的艾滋病合并乙型肝炎病毒感染者50例作为研究对象,采用计算机随机分组的方式将患者分为对照组和观察组,对照组患者仅接受拉米夫定治疗,而观察组患者则接受TDF联合拉米夫定治疗,比较两组患者HBV DNA低于检测下限的比率、治疗前后血清HBV DNA的变化以及不良反应情况。**结果** 在治疗第24周和第48周时,比较两组患者HBV DNA低于检测下限的比率,观察组分别有12例和17例患者HBV DNA低于检测下限,分别为 $(3.23 \pm 1.26) \log_{10}$ 拷贝/ml和 $(2.01 \pm 1.08) \log_{10}$ 拷贝/ml,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** TDF联合拉米夫定治疗艾滋病合并乙型肝炎病毒(HIV/HBV)感染临床疗效显著,具有安全高效和不良反应少等特点。

【关键词】 替诺福韦酯; 拉米夫定; 艾滋病; 肝炎, 乙型; 疗效; 安全性

The clinical efficacy and safety of hepatitis B virus infection patients combined with acquired immune deficiency syndrome treated by tenofovir disoproxil combined lamivudine He Zongyun. Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Meizhou City, Meizhou 514031, China
Corresponding author: He Zongyun, Email: haobs12@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy and the safety of hepatitis B virus (HBV) infection patients complicated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) treated by tenofovir disoproxil (TDF) combined lamivudine. **Methods** Total of 50 cases of hepatitis B virus infection patients combined with AIDS from January 2010 to January 2014 in our hospital were selected as research object, then divided into the observation group and the control group by computer random grouping. The control group only received lamivudine treatment, while the observation group received TDF combined lamivudine treatment. Compared the rates of HBV DNA that lower than the detection limit HBV DNA changes and adverse reactions before and after the treatment of two groups. **Results** At treatment for 24 and 48 weeks, the rate of HBV DNA that lower than the detection limit in two groups were compared, there were 12 and 17 cases with HBV DNA lower than the detection limit in observation group, the level of serum HBV DNA were $(3.23 \pm 1.26) \log_{10}$ copies/ml and $(2.01 \pm 1.08) \log_{10}$ copies/ml, respectively, with significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** The clinical effect of TDF combined with lamivudine in the treatment of AIDS complicated with infection of HBV (HIV/HBV) is significant, much safer and more effective and less adverse reaction characteristics.

【Key words】 Tenofovir disoproxil; Lamivudine; Acquired immune deficiency syndrome; Hepatitis B; Curative effect; Safety

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染即艾滋病,是一种危害性极大的传染病。HIV是一种能攻击人体免疫系统的病毒,其把人体免疫系统中最重要 T 淋巴细胞作为主要

攻击目标,大量破坏该细胞,使人体丧失免疫功能,因此,人体易于感染各种疾病,并可发生恶性肿瘤,病死率较高^[1]。HIV在人体内的潜伏期平均为8~9年,患艾滋病以前,可以无任何症状地生活和工作多年。乙型肝炎病毒(HBV)是一种DNA病毒,属于嗜肝DNA病毒科,在我国持续对公共健康造成较大危害,在临床中,HBV极易诱发肝硬化甚

至出现肝细胞癌,严重危害患者生命。一般在临床中,HBV和HIV合并感染较为常见,有研究表明,我国HIV/AIDS目前已经有高发趋势,在HIV感染者中,HBV的感染人数逐年增加,HBV感染也已经成为HIV感染者主要并发症以及死亡的主要原因之一^[2-3]。因此,如何对HIV/HBV合并感染者体内的HBV进行监控,也成为HIV治疗过程中的越来越重要问题^[4]。为此,本院于2010年1月至2014年1月尝试对HBV和HIV合并感染者采取替诺福韦酯(TDF)联合拉米夫定联合治疗方式,已取得理想的疗效,现报道如下。

资料和方法

一、一般资料

回顾性分析选择2010年1月至2014年1月于本院门诊定期随访、并接受国家免费抗病毒治疗的在治50例HIV感染者作为研究对象,所有病例均经HIV初筛及当地疾病预防控制中心免疫印迹实验确诊(Western blot方法确认抗-HIV-1阳性),以及即HBsAg和抗-HCV检测,均可确诊为HIV/HBV合并感染者。之后,采用计算机随机分组的方式将患者分为对照组和观察组,每组25例,其中对照组男性17例,女性8例,年龄36~40岁,平均年龄 (38.89 ± 1.21) 岁;观察组中,男性15例,女性10例,年龄范围37~41岁,平均年龄 (39.03 ± 1.02) 岁。

在研究开始前,本院将此次研究方案报送医疗道德委员会批准,对所有参与医护人员和患者均签署自愿书,保证此次研究是真实个人意愿的表现。经临床检验,所有患者均无一例甲型、丙型、丁型和戊型肝炎,自身免疫性、药物性及酒精性肝炎,排除合并心血管、呼吸、泌尿、消化和神经等系统严重疾病患者,两组患者在年龄、性别以及病症等一般性资料方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、方法

观察组病例采用拉米夫定100 mg/d以及替诺福韦酯300 mg, 1次/d,抗病毒治疗,空腹口服,对照组拉米夫定100 mg/d抗病毒治疗,空腹口服。两组病例均在ALT>10倍正常范围时辅以护肝降酶等对症支持治疗。所有病例不同时使用任何干扰素、免疫调节剂类似物等抗病毒治疗药物。

三、观察指标

在临床治疗效果方面,实时荧光PCR仪定量检测HBV DNA,以DNA测序仪检测HBV突变(上海科华生物工程有限公司 2×10^2 拷贝/ml),在此次研究中,HBV DNA阳性指HBV DNA $> 5 \times 2 \log_{10}$ 拷贝/ml; HBV DNA滴度下降指HBV DNA与基线相比下降 $\geq 2 \log_{10}$ 拷贝/ml; HBV DNA波动指先降后升 $\geq 1 \log_{10}$ 拷贝/ml。如果治疗出现HBV DNA波动, DNA测序仪检测HBV突变。

在临床治疗安全性方面,统计两组患者因为不良反应无法继续接受治疗的患者人数以及不良反应的症状。

四、统计学处理

采用SPSS 16.0统计软件进行数据分析,其中HBV DNA低于检测下限的比率以百分比表示,计数资料采用卡方检验,而HBV DNA水平以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,计数资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者治疗第24和48周后HBV DNA低于检测下限的比率

本结果表明,观察组患者在治疗第24和48周时的HBV DNA低于检测下限的比率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

二、两组患者治疗前后血清HBV DNA载量的比较

两组患者在治疗后的血清HBV DNA载量显著

表1 两组患者治疗第24和48周HBV DNA低于检测下限的比率[例(%)]

组别	例数	治疗24周	治疗48周
对照组	25	5 (24.00)	10 (40.00)
观察组	25	12 (48.00)	17 (68.00)
χ^2		4.37	3.95
P		< 0.05	< 0.05

表2 两组患者治疗前后血清HBV DNA载量的比较(拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗24周	治疗48周
对照组	25	5.01 ± 1.11	4.69 ± 1.22	3.33 ± 1.01
观察组	25	5.03 ± 1.02	3.23 ± 1.26	2.01 ± 1.08
t		0.07	4.64	4.57
P		> 0.05	< 0.05	< 0.05

低于治疗前,治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$),而观察组患者的含量较对照组更低,详见表2。

三、两组患者的不良反应

两组患者均无一例患者出现明显不良症状,均未因不良症状而终止治疗。

讨 论

在临床中,HBV血清学标志物检测作为衡量有机体是否感染乙型肝炎病毒的金指标,对乙型肝炎患者诊断,治疗及流行病学调查等方面具有重要意义。患者体内HBV DNA指标不仅可以直观反应患者乙型肝炎的传染能力,而且可以间接说明患者HBV感染的严重程度。因此,HIV/HBV合并感染者体内的HBV含量对患者肝病的诊断以及预后都有着重要意义^[5-9]。

在此次研究中以艾滋病门诊中检测到的HBV病毒患者为研究对象,就TDF联合拉米夫定治疗艾滋病合并乙型肝炎病毒感染者的临床疗效与安全性进行研究,观察组患者在治疗第24周、48周的HBV DNA低于检测下限的例数分别为12例和17例患者,分别占48.00%和68.00%,而HBV DNA含量为 $(3.23 \pm 1.26) \log_{10}$ 拷贝/ml和 $(2.01 \pm 1.08) \log_{10}$ 拷贝/ml,低于检测下限的比率显著高于对照组,而HBV DNA含量却显著低于对照组,提示TDF联合拉米夫定治疗艾滋病合并乙型肝炎病毒感染者的临床疗效优于单一使用拉米夫定的疗效,可以显著提高患者HBV DNA低于检测下限的比率,降低体内HBV DNA含量。此外,观察组患者在经过两种药物的联合治疗后,无一例因不良反应终止治疗状况,提示联合治疗安全性较高。

TDF是一种新型核苷酸类逆转录酶抑制剂。可有效对抗多种病毒,用于治疗病毒感染性疾病。替诺福韦酯可作用于天然脱氧核糖底物,继而两者合成形成一种抑制病毒的聚合酶,并以此插入DNA中终止DNA链,可以有效地抑制HIV-1逆转录酶

的活性作用,从而达到抑制HIV病毒复制,控制HIV病毒的目的,目前已经研究表明,替诺福韦酯较单一使用拉米夫定,对于艾滋病合并乙型肝炎病毒感染患者临床疗效更优^[10-14]。

目前,已有相关研究表明,TDF对单一治疗对ADV相关及合并的不同耐药变异位点的HBV DNA均有显著的抗病毒作用^[15],与本研究结果一致。

参 考 文 献

- 1 任方元,李小丹.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者临床疗效观察[J].实用肝病杂志,2014,17(2):141-144.
- 2 黄文豹,吴旻,朱国献,等.阿德福韦酯对HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(10):2438-2440.
- 3 王婧.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2014,13(6):498-500.
- 4 赵帅,耿玉兰,刘泽世,等.恩替卡韦联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效分析[J].中国卫生检验杂志,2014,21(4):543-545.
- 5 邓晓军,阳辉,欧松,等.替诺福韦,拉米夫定,依非韦伦联合治疗HBV/HIV合并感染的疗效和安全性[J].中国感染与化疗杂志,2014,11(2):132-134.
- 6 彭奇,陈华容.初始联合拉米夫定与阿德福韦酯在乙型肝炎肝硬化治疗中的进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2014,19(1):113-116.
- 7 雷娜,陈新月.替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎研究进展[J].中国病毒病杂志,2014,31(1):68-72.
- 8 中国临床肿瘤学会,中华医学会血液学分会,中国医师协会肿瘤医师考核委员会,等.淋巴瘤免疫化疗乙型肝炎病毒再激活预防和治疗中国专家共识[J].中国实用内科杂志,2014,11(1):32-39.
- 9 李俊,罗筱莲,杨莉,等.阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎致Fanconi综合征2例报告并文献复习[J].中国实用内科杂志,2014,13(1):79-82.
- 10 申婷,游晶,范晶华,等.慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展[J].实用医学杂志,2014,9(3):339-341.
- 11 张仁芳,卢洪洲.艾滋病合并乙型肝炎,丙型肝炎治疗建议[J].世界临床药物,2012,19(3):132-136.
- 12 金生.慢性乙型肝炎抗病毒治疗--2012年欧洲肝病研究学会指南简介[J].中国实用内科杂志,2013,17(3):193-199.
- 13 毛海鹰,康涛,邱邦东,等.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效的系统评价[J].中国药房,2013,24(21):2270-2274.
- 14 王霞,孙怡,郑永红.核苷类似物在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的效果评价[J].山西医药杂志,2013,11(6):644-647.
- 15 郭利伟,王昌源.核苷(酸)类似物治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎荟萃分析[J].中国病毒病杂志,2013,21(4):317-320.

(收稿日期:2014-07-27)

(本文编辑:孙荣华)

何宗运.替诺福韦酯联合拉米夫定治疗艾滋病合并乙型肝炎病毒感染的临床疗效及安全性研究[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(2):256-258.