

· 临床论著 ·

阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药的乙型肝炎失代偿期肝硬化临床观察

郑金莲 周岳进 肖扬 卢成鸿 胡侠 胡操寒 潘华将

【摘要】 目的 观察阿德福韦酯对拉米夫定治疗过程中出现 YMDD 变异的乙型肝炎失代偿期肝硬化的疗效和安全性。**方法** 将 60 例在拉米夫定治疗过程中出现 YMDD 变异的乙型肝炎失代偿期肝硬化患者随机分为治疗组(30 例)和对照组(30 例),两组均在保肝、利胆等常规内科综合治疗基础上继续接受拉米夫定 100 mg/d 口服治疗,治疗组在上述基础上联合阿德福韦酯 10 mg/d 口服,疗程为 15 个月。**结果** 对照组 1 例出现肝细胞癌死亡,3 例因并发上消化道大出血死亡,1 例因并发肺部真菌感染而给予抗真菌治疗后导致肝功能衰竭死亡,1 例因合并腹腔感染未能很好控制导致肝功能衰竭死亡。治疗 15 个月时结果显示,治疗组肝功能恢复情况及 HBV DNA 低于检测下限的比率均优于对照组($P < 0.01$),治疗组病死率为 0%,对照组为 23.3%。**结论** 阿德福韦酯治疗 YMDD 变异的乙型肝炎失代偿期肝硬化患者有良好的疗效和安全性,能提高患者生存质量,改善预后。

【关键词】 乙型肝炎;肝硬化;YMDD 变异;阿德福韦酯;拉米夫定

Clinical efficacy of adefovir dipivoxil in treatment of lamivudine resistance in decompensated liver cirrhosis patients with hepatitis B ZHENG Jin-lian, ZHOU Yue-jin, XIAO Yang, LU Cheng-hong, HU Xia, HU Cao-han, PAN Hua-jiang. Department of Liver Diseases, the 118th Hospital of PLA, Wenzhou 325000, China
Corresponding author: ZHENG Jin-lian, Email: qzyqzy000@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical benefits and safety of adefovir dipivoxil therapy in patients with decompensated liver cirrhosis resulting from hepatitis B and YMDD mutants during the treatment of lamivudine. **Methods** Sixty patients with decompensated liver cirrhosis with YMDD mutation during the treatment of lamivudine were randomly divided into two groups; 30 patients in the treatment group and 30 patients in the control group. The patients in both groups received routine therapy and continued to receive lamivudine at a dose of 100 mg daily, moreover, the patients in treatment group received adefovir dipivoxil at a dose of 10 mg daily and the treatment course was 15 months. **Results** In the control group, 1 cases died of hepatoma,

作者单位:325000 温州,解放军第 118 医院肝病科

通讯作者:郑金莲,Email: qzyqzy000@sina.com

3 cases died of upper gastrointestinal bleeding, 1 case died of lung fungus infection and liver function failure, 1 case died of abdomen infection and liver function failure. After 15 months of treatment, the rate of liver function recovery and HBV DNA negativity in the treatment group were higher than that in the control group ($P < 0.01$). And the case fatality was 0% in treatment group, while 23.3% in the control group.

Conclusions Adefovir dipivoxil is effective and safe for patients with decompensated liver cirrhosis and YMDD mutation and can improve patients' prognosis and the quality of life.

【Key words】 Hepatitis B; Liver cirrhosis; YMDD mutation; Adefovir dipivoxil; Lamivudine

失代偿性肝硬化属晚期肝病,并发症多、治疗困难、预后差,有报道5年生存率仅14%,其中病毒活跃复制的患者易发生肝功能衰竭,病死率更高^[1]。因此,根本治疗当属肝移植。但已有多项研究证明,拉米夫定抗病毒治疗可以延缓病情进展、改善肝功能、纠正失代偿、提高生存率;甚至部分患者可以暂不需进行肝移植^[2]。然而随着用药时间的延长,患者乙型肝炎病毒(HBV)YMDD变异率增加,HBV耐药可致病情反弹、复发,少数患者甚至发展为肝衰竭而死亡^[3]。如何处理拉米夫定的失代偿期肝硬化患者是一个难题,而阿德福韦酯能有效抑制HBV DNA复制,而且对拉米夫定耐药变异株也有明显抑制作用^[4]。本科使用阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药的肝炎后失代偿期肝硬化,取得了一定疗效,现报告如下。

资料与方法

一、一般资料

入选病历为我院2006年1月~2008年6月收治的乙型肝炎失代偿期肝硬化患者60例,诊断符合2000年《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准^[2]。其中,男性48例,女性12例,年龄30~65岁,平均年龄(40 ± 5.5)岁。60例患者血清HBV DNA值均大于 1×10^5 拷贝/ml,ALT大于1倍正常上限值,TBil大于 $17.1 \mu\text{mol/L}$,A/G < 1。使用拉米夫定治疗12~18个月,平均为15个月。拉米夫定耐药诊断指标:①生化指标:肝功能ALT、AST、TBil正常后继续服用拉米夫定治疗时出现升高;②血清HBV DNA水平下降或低于检测下限后继续服用时出现阳转或明显升高;③临床表现:乏力、纳差、恶心、腹胀、尿少、尿黄等症状加重,双下肢浮肿、腹部膨隆、移动性浊音阳性等,甚至出现肝性脑病、消化道出血、腹腔感染等并发症;④腹部B超或CT检查:肝硬化、腹腔积液、胸腔积液、脾肿大等;⑤排除合并其他病毒感染,并且6个月内曾使用拉米夫定之外的抗病毒药物或免疫调节剂者。

二、方法

1. 病例分组:60例患者随机分为治疗组30例,对照组30例,两组入选患者

的年龄、性别、病情及血清 HBV DNA 水平、肝功能均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

2. 治疗方法:所有患者在治疗过程中均根据病情给予门冬氨酸钾镁、促肝细胞生长素、复方甘草酸苷注射液保肝、稳定肝细胞膜、促肝细胞再生及利尿剂、人血白蛋白、冰冻血浆等对症、支持和防治各种并发症治疗。两组患者均继续服用拉米夫定 100 mg/d 口服治疗,治疗组患者加服阿德福韦酯口服 10 mg/d。告之患者阿德福韦酯的治疗意图,患者自愿接受治疗并签署知情同意书,疗程为 48 周,有效者继续服用阿德福韦酯治疗。

三、观察指标

每 2 个月定期复查患者治疗前后的临床表现、肝功能、肾功能、血常规、PT。荧光定量 PCR 法测定血清 HBV DNA 水平。同时观察药物不良反应。

四、疗效评定标准

病毒学应答:血清 HBV DNA $< 5.0 \times 10^2$ 拷贝/ml;生化学应答:ALT、AST、TBil 及 ALB 恢复正常;联合应答:出现病毒学与生化学应答。

五、统计学分析

计算资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、肝功能和 Child-Pugh 评分变化的比较

治疗组在治疗结束时,血液生化学应答率和 Child-Pugh 评分均好于对照组,见表 1。治疗组无死亡病例,对照组 2 例因合并肝癌、肝功能衰竭死亡;3 例因并发上消化道大出血抢救无效死亡;1 例因并发肺部真菌感染治疗导致肝衰竭死亡,1 例因并发腹腔感染未能很好控制致肝衰竭死亡,病死率为 23.3%。

表 1 两组治疗前后肝功能及 Child-Pugh 评分结果($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)		TBil(μ mol/L)		ALB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	132.5 \pm 38.6	46.7 \pm 18.6 [*]	73.9 \pm 31.2	29.5 \pm 14.6 [*]	28.2 \pm 5.8	37.1 \pm 5.6 [*]
对照组	134.2 \pm 33.8	78.5 \pm 27.5	68.2 \pm 28.7	53.2 \pm 27.8	28.6 \pm 4.8	27.3 \pm 3.1

组别	PT(s)		腹水/脑病(例)		Child-Pugh 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	27.1 \pm 5.8	20.3 \pm 5.1 [*]	26	12 [*]	10.7 \pm 1.8	7.2 \pm 1.7 [#]
对照组	26.1 \pm 6.7	22.8 \pm 7.2	27	23	9.6 \pm 1.2	10.5 \pm 1.7

注: * 示与对照组比 $P < 0.01$; # 示与对照组比 $P < 0.05$

二、病毒学应答情况比较

治疗组与对照组血清 HBV DNA 水平中位数分别由治疗前 6.54 \log_{10} 拷贝/ml 和 6.89 \log_{10} 拷贝/ml 降至 3.42 \log_{10} 拷贝/ml 和 6.16 \log_{10} 拷贝/ml,血清病毒学应答率分别为 8/14 (61.5%) 与 1/3 (7.69%), $P < 0.01$ 。

三、不良反应

治疗期间均未发现与使用阿德福韦酯相关的肾功能损害及其他不良事件,患者耐受性均良好。

讨 论

许多研究证明,失代偿期肝硬化属中晚期肝病,此时期抗病毒治疗虽不能完全逆转肝脏的病理改变,但通过抑制病毒复制,仍能阻止病情的进一步发展,减轻肝脏炎症改变,改善肝脏生化指标,减少并发症的发生,提高患者生存质量及生存率^[3]。但是在使用拉米夫定抗病毒治疗期间,随着药物使用时间延长出现乙型肝炎病毒 YMDD 变异率增加^[5,6],导致病情复发甚至恶化、肝功能衰竭死亡。因对长期使用拉米夫定治疗而致 YMDD 变异的肝硬化患者,应予以调整有效的抗病毒药物进行治疗。阿德福韦酯除能对拉米夫定耐药的失代偿期肝硬化患者有积极治疗外,也能延长患者生存率、减少并发症、降低病死率、提高生活质量。本组中 30 例失代偿期肝硬化患者发生拉米夫定耐药后加用阿德福韦酯治疗,这组患者临床症状、体征、肝功能指标、HBV DNA 值下降、B 型超声波检查等均优于对照组,并且治疗组中使用阿德福韦酯治疗失代偿期肝硬化患者无一例出现严重不良反应。因此,阿德福韦酯治疗对拉米夫定耐药的失代偿肝硬化患者是有效的、安全的。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝脏病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 实用肝病杂志, 2006, 9: 8-18.
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝脏学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝病杂志, 2000, 8: 324-329.
- 3 拉米夫定临床应用专家指导小组. 2004 年拉米夫定临床应用指导意见. 中华肝病杂志, 2004, 12: 425.
- 4 茅益民, 曾民德. 阿德福韦酯-新型核苷类抗乙型肝炎病毒药物. 中华肝病杂志, 2004, 12: 61-63.
- 5 周岳进, 郑金莉, 谢庆荣, 等. 慢性乙型肝炎拉米夫定治疗中 YMDD 突变的临床处理. 肝脏, 2005, 10: 224-225.
- 6 周岳进, 郑金莉, 肖扬, 等. 国产阿德福韦酯治疗 YMDD 突变的慢性乙型肝炎疗效观察. 东南国防医药, 2006, 5: 330-331.

(收稿日期: 2008-12-22)

(本文编辑: 温少芳)

郑金莲, 周岳进, 肖扬, 等. 阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药的乙型肝炎失代偿期肝硬化临床观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(3): 302-305.