

替比夫定治疗慢性乙型肝炎的临床研究

谢忠侠

【摘要】 目的 探讨替比夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效。**方法** 将160例患者随机分为治疗组和对照组,各80例。治疗组给予替比夫定治疗,对照组给予拉米夫定治疗,疗程为24周。**结果** 治疗组患者第4周、12周和24周各时间段HBV DNA低于检测下限的比率明显高于对照组($P < 0.01$)。两组患者治疗第4周HBeAg低于检测下限的比率均为0,治疗组患者第12周、24周HBeAg低于检测下限的比率均明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗组和对照组患者第4周ALT复常率分别为5.0%和2.5%,无统计学意义;治疗12周、24周后治疗组患者ALT复常率均明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗24周后治疗组完全应答率明显高于对照组,无应答率明显低于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应发生率分别为10%和15%,无统计学差异。**结论** 替比夫定能有效抑制HBV复制,提高HBV DNA、HBeAg低于检测下限的比率和ALT复常率,临床使用安全,耐受性好。

【关键词】 慢性乙型肝炎;替比夫定;拉米夫定

Clinical study on telbivudine treatment on chronic hepatitis B XIE Zhong-xia.

Department of Infectious Diseases, Shanxian Central Hospital, Heze 274300, China

Corresponding author: XIE Zhong-xia, Email: xiezhongxia@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of telbivudine treatment on patients with chronic hepatitis B. **Methods** Total of 160 patients were randomly divided into treatment group (80 cases) and control group (80 cases), who were given telbivudine and lamivudine for 24 weeks, respectively. **Results** HBV DNA undetectable rate of patients treated with telbivudine for 4, 12 and 24 weeks were significantly higher than that in control group ($P < 0.01$). HBeAg undetectable rate and ALT normalization rate of treatment group after 12 and 24 weeks were significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). After 24 weeks of treatment, complete response rate of treatment group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$), non-response rate of treatment group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). The adverse reaction rate of two groups were 10% and 15%, which were not statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Telbivudine can

effectively inhibit replication of hepatitis B virus and improve undetectable rate of HBV DNA and HBeAg, also promote normalization rate of ALT. In addition, telbivudine treatment is safe and well tolerant.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Telbivudine; Lamivudine

慢性乙型肝炎(CHB)是一种不断进展的疾病,其患者每年发展为肝硬化的比率为0.4%~14.2%^[1]。我国是乙型肝炎病毒(HBV)感染高流行区。HBV治疗的关键是最大限度地长期抑制或消除HBV,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,以延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝细胞癌(HCC)及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间。目前全球公认的有效抗病毒药物共有两大类:干扰素和核苷(酸)类药物^[2-4]。作为2006年10月美国食品和药物管理局(FDA)及2007年2月我国国家食品药品监督管理局(SFDA)相继批准的第4个治疗慢性乙型肝炎的核苷(酸)类似物——替比夫定(telbivudine, LdT),为治疗CHB提供了新的选择。本院自2008年6月至2009年9月采用LdT治疗CHB患者,并与拉米夫定(lamivudine, LAM)进行比较,取得较好的效果。

资料和方法

一、研究对象

2008年6月至2009年9月本院住院或门诊治疗的CHB患者160例,CHB诊断符合中华医学会传染病与寄生虫病分会及肝病分会制定的标准^[5]。

纳入标准:(1)HBsAg阳性>6月,HBeAg阳性,HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml;(2)ALT $\geq 2 \times \text{ULN}$;(3)无其他肝脏疾病;(4)入选前6个月内未接受过其他抗病毒治疗。排除标准:(1)合并其他肝炎病毒感染,包括HAV、HCV、HDV、HEV;(2)合并HIV感染;(3)合并脂肪肝、酒精性肝病、药物性肝病;(4)合并妊娠;(5)伴有精神障碍性疾病。所有受试者均签署知情同意。将纳入患者随机分为治疗组和对照组,各80例。治疗组:男56例,女24例,年龄18~62岁,平均年龄43岁;对照组:男52例,女28例,年龄20~65岁,平均46岁。两组患者性别、年龄、病程、肝功能、HBV DNA相比较,均无统计学差异,具有可比性。

二、治疗方法

两组患者均应用甘草酸二铵、还原型谷胱甘肽等护肝降酶、抗炎保肝药物和等进行对症治疗。治疗组患者在此基础上加用替比夫定600 mg/次,口服1次/d;对照组在此基础上加用拉米夫定100 mg/次,口服1次/d。疗程为24周。

三、观察指标

定期观察患者的症状、体征,在治疗第4周、12周、24周时检测肝功能及HBV DNA定量,丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率和不良反应发生率。HBV DNA采用实时荧光PCR法,血清病毒检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),肝功能检测采用AU640全自动生化分析仪。

四、疗效评定标准

完全应答:HBV DNA 低于检测下限($<1 \times 10^3$ 拷贝/ml),ALT 复常,HBeAg 低于检测下限(HBeAg 阳性患者)伴 HBeAb 转阳;部分应答:HBV DNA 下降大于 2 个 \log_{10} 水平,但未达检测下限,ALT 复常或低于 $2 \times \text{ULN}$,伴或不伴有 HBeAg 低于检测下限;无应答:HBV DNA 下降低于 2 个 \log_{10} 水平,ALT 仍然高于 $2 \times \text{ULN}$,HBeAg 未低于检测下限^[6]。

五、统计学处理

采用 SAS 8.0 统计分析软件分析数据,计数资料比较采用 χ^2 检验, $\alpha=0.05$ 。

结 果

一、参与者数量分析

所有参加试验的患者均纳入结果分析,无数据脱落。

二、两组 HBV DNA 低于检测下限的比率和 ALT 复常率比较

治疗组患者治疗第 4 周、12 周、24 周各时间段 HBV DNA 低于检测下限的比率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组和对照组患者第 4 周 HBeAg 低于检测下限的比率均为 0,无统计学差异;治疗组患者第 12 周、24 周 HBeAg 低于检测下限的比率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组和对照组患者第 4 周 ALT 复常率分别为 5.0% 和 2.5%,无统计学差异;治疗组患者第 12 周、24 周 ALT 复常率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者 HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 低于检测下限的比率和 ALT 复常率比较

组别	例数	HBV DNA 低于检测下限 的比率[n(%)]			HBeAg 低于检测下限 的比率[n(%)]			ALT 复常率[n(%)]		
		第 4 周	第 12 周	第 24 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
治疗组	80	44(55.0)	61(76.3)	74(92.5)	0(0)	21(26.3)	38(47.5)	4(5.0)	33(41.3)	47(58.8)
对照组	80	25(31.3)	41(51.3)	55(68.8)	0(0)	10(12.5)	25(31.3)	2(2.5)	20(25.0)	34(42.5)
P		< 0.01	< 0.01	< 0.01	> 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

三、两组患者应答情况比较

治疗 24 周治疗组完全应答率明显高于对照组($P < 0.05$),无应答率明显低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者应答情况比较[n(%)]

组别	例数	完全应答	部分应答	无应答
治疗组	80	19(24)	58(72)	3(4)
对照组	80	8(10)	61(76)	11(14)
P		< 0.05	> 0.05	< 0.05

四、不良反应

治疗组出现恶心者2例,头晕头痛者2例,血肌酸激酶(CK)升高者4例,不良反应发生率为10%;对照组出现恶心者4例,伴皮疹者2例,CK升高者6例,不良反应发生率为15%。两组不良反应发生率,差异无统计学意义。两组均发现肌肉关节疼痛,未进行药物干预,随着治疗的延续,CK自行恢复正常。

讨 论

替比夫定(LdT)是一种人工合成的胸腺嘧啶脱氧核苷类抗HBV DNA多聚酶药物,是天然胸腺嘧啶脱氧核苷的自然L型对应体,在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物——腺苷,通过与HBV天然底物胸腺嘧啶的5'-腺苷竞争,从而抑制HBV DNA多聚酶的活性;通过整合到HBV DNA中导致HBV DNA链延长的终止,从而抑制HBV复制;LdT同时还能抑制HBV DNA第一链和第二链的合成,与LAM相比LdT可有效地抑制CHB患者病毒复制,达到更高的HBV DNA PCR检测不到的比率和HBeAg血清转换率^[7-9]。本研究中治疗组和对照组患者4周HBeAg低于检测下限的比率均为0,表明LdT和LAM治疗4周HBeAg低于检测下限的比率短期无显著性差异,ALT复常率亦无显著性差异,考虑与其用药时间尚短,应继续治疗,另有可能本研究为小样本研究,可能存在误差。余各时间段治疗组HBeAg、HBV DNA低于检测下限的比率和ALT复常率比较均明显高于对照组,说明LdT治疗CHB能更好的抑制病毒复制,达到更好的HBeAg低于检测下限的比较,HBV DNA低于检测下限的比率和ALT复常率。有研究表明,ALT水平高低是反映机体免疫状态的重要指标,LdT应用早期多伴有ALT升高,可能与早期快速抑制病毒,增强抗HBV的T细胞免疫功能,机体抗HBV特异性的免疫应答提高所致。

替比夫定是目前为止FDA批准的第四个治疗慢性乙型肝炎的核苷(酸)类似物,也是其中唯一一种属于妊娠分类B级的药物。LdT对HBV DNA聚合酶具有特异性抑制作用,而对人类DNA聚合酶无影响。毒理学研究表明其无致癌性、无致畸性、无致突变性,亦无线粒体毒性。本研究中显示两组不良反应症状相似,不良事件发生率无显著性差异。未见严重不良反应发生,提示临床使用安全,且耐受性较好。

参 考 文 献

- 1 Alberti A, Brunetto MR, Colombo M, et al. Recent progress and new trends in the treatment of hepatitis B. *J Med Virol*, 2002, 67:458-462.
- 2 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. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13:881-891.
- 3 Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology*, 2007, 132:1586-1594.
- 4 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*, 2004, 39:857-861.
- 5 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. *肝脏*, 2000, 5:257-263.
- 6 李春玉, 张学武, 胡国启. 阿德福韦酯联合苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究. *实用肝脏病杂志*, 2008, 11:370-372.
- 7 Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of Telbivudine, Lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B.

tigen-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology, 2005, 129: 528-536.

8 朱玫. 抗乙肝病毒治疗对自然病程的影响. 肝脏, 2007, 12(增刊): 33-36.

9 Thongsawat S, Lai CL, Gane E, et al. Telbivudine displays consistent antiviral efficacy across patient subgroups for the treatment of chronic hepatitis B: results from the globe study. J Hepatol, 2006, 44(Suppl 2): S49-S56.

(收稿日期: 2010-01-30)

(本文编辑: 孙荣华)

谢忠侠. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(3): 294-298.