

· 临床研究 ·

# 慢性乙型肝炎患者初始单药阿德福韦酯治疗应答不佳 加用拉米夫定的疗效观察

张敬东, 郑君议, 王道银, 肖 中

(重庆市第三人民医院感染科 400014)

**摘要:**目的 评估慢性乙型肝炎(CHB)患者初始单药阿德福韦酯治疗应答不佳后加用拉米夫定的应答水平。方法 选择 2008 年 1 月至 2010 年 12 月在该院门诊治疗的 CHB 患者 54 例,均为经阿德福韦酯 10 mg 单药治疗 24 周而 HBV DNA  $\geq 10^4$  copy/mL 和 ALT 未恢复正常的 CHB 患者,采用阿德福韦酯 10 mg 加拉米夫定 100 mg 联合治疗,以联合治疗起始点作为基线,并在治疗 12、24 和 48 周分别检测肝功能、乙型肝炎标志物 6 项、HBV DNA 定量等指标和不良反应。结果 联合治疗在 12、24 和 48 周 HBeAg 阳性患者病毒学应答率(HBV DNA  $\leq 10^3$  copy/mL)分别是 15.8%、47.4%和 89.5%,ALT 恢复正常率分别是 13.2%、42.1%和 94.7%,血清学转换率分别是 2.6%、5.3%和 10.5%。HBeAg 阴性患者病毒学应答率(HBV DNA  $\leq 10^3$  copy/mL)分别是 18.8%、37.5%和 75.0%,ALT 恢复正常率分别是 25.0%、31.3%和 68.8%。结论 阿德福韦酯单药治疗应答不佳的 CHB 患者加用拉米夫定治疗可以明显提高病毒学应答率和 ALT 恢复正常率。

**关键词:**乙型肝炎;拉米夫定;阿德福韦酯;联合治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.27.021

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)27-2749-02

## Study on the efficacy of adefovir dipivoxil combined with lamivudine in the treatment in CHB patients poor response to monotherapy with adefovir dipivoxil initial

Zhang Jingdong, Zheng Junyi, Wang Daoying, Xiao Zhong

(Department of Infectious Diseases of the Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the response level of the treatment, which combines adefovir dipivoxil with lamivudine in the chronic hepatitis B(CHB) patients with initial poor response to monotherapy with adefovir dipivoxil. **Methods** 54 CHB patients who were treated alone with adefovir dipivoxil 10 mg a day for 24 weeks and HBV DNA  $\geq 10^4$  copies/mL and ALT and did not return to normal, were treated with adefovir dipivoxil and lamivudine. We detected virologic response rates, ALT normalization rates and seroconversion rates in 12 weeks, 24 weeks and 48 weeks. **Results** Virologic response rates with the combination therapy in HBeAg-positive patients at 12 weeks, 24 weeks and 48 weeks, (HBV DNA  $\leq 10^3$  copies/mL) were 15.8%, 47.4% and 89.5% respectively, ALT normalization rates were 13.2%, 42.1% and 94.7%, seroconversion rates were 2.6%, 5.3% and 10.5%. In HBeAg-negative patients, the virologic response rates were 18.8%, 37.5% and 75.0% respectively, and normalization rates were 25.0%, 31.3% and 68.8% respectively. **Conclusion** The virologic response rate and ALT normalization rate can be improved by adefovir dipivoxil combined with lamivudine in the patients treated with only adefovir dipivoxil.

**Key words:** hepatitis B; lamivudine; adefovir dipivoxil; combination

阿德福韦酯由于具有疗效好,耐药率低,与其他核苷类似药物无交叉耐药的特点,被广泛用于慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的抗病毒治疗<sup>[1-3]</sup>。对于接受阿德福韦酯治疗的患者,应定期评估患者的病毒应答水平,对病毒学应答不充分的患者及时改变治疗方案<sup>[4-5]</sup>,以最大限度抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的复制,减少耐药发生,现将本院门诊的 CHB 患者 54 例初始单药阿德福韦酯治疗应答不佳加用拉米夫定的治疗效果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2008 年 1 月至 2010 年 12 月在本院门诊治疗的 CHB 患者 54 例,其中男性 42 例,女性 12 例,平均年龄(30.5±5.3)岁。HBeAg 阳性患者 38 例,HBeAg 阴性患者 16 例。以 2000 年第 10 次全国病毒性肝炎修订的诊断标准为依据,患者均为采用阿德福韦酯(10 mg)抗病毒治疗 24 周后,检测血 HBV DNA  $\geq 10^4$  copy/mL, ALT 仍未恢复正常,诊断排除同时感染甲、丙、丁、戊型肝炎病毒及合并酒精性、自身免疫性或胆汁淤积性肝病、CHB 失代偿等患者,排除孕妇及哺乳期

妇女。

**1.2 方法** 经过阿德福韦酯 10 mg 单药治疗 24 周而 HBV DNA  $\geq 10^4$  copy/mL 和 ALT 未恢复正常的 CHB 患者,采用阿德福韦酯 10 mg 及拉米夫定 100 mg 联合治疗,以联合治疗起始点作为基线,在治疗 12、24 和 48 周分别检测肝功能、乙型肝炎标志物 6 项、HBV DNA 定量等指标和不良反应。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析,组间比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

治疗 12、24、48 周后 HBV DNA 转阴、ALT 恢复正常和血清学转换率见表 1~2。

表 1 38 例 HBeAg 阳性患者联合治疗效果比较[n(%)]

时间(周)	HBV DNA $\leq 10^3$ copy/mL	ALT 恢复正常	血清学转换率
12	6(15.8%)	5(13.2%)	1(2.6%)
24	18(47.4%)	16(42.1%)	2(5.3%)
48	34(89.5%)	36(94.7%)	4(10.5%)

表 2 16 例 HBeAg 阴性患者联合治疗效果比较[n(%)]

时间(周)	HBV DNA 转阴	ALT 恢复正常
12	3(18.8)	4(25.0)
24	6(37.5)	5(31.3)
48	12(75.0)	11(68.8)

### 3 讨 论

HBV 复制能力强,且其逆转录酶缺少校正活性,导致复制的错配率较高,每天约有  $10^{10}$  个含错配的病毒颗粒产生。HBV 治疗前就存在变异,部分患者对阿德福韦酯初始单药治疗 24 周应答不佳的主要原因是抗病毒治疗前已存在阿德福韦酯相关的 HBV 自发性变异株,病毒耐药变异的过程就是药物对病毒变异的选择过程<sup>[6]</sup>,在这种情况下有必要寻求新的治疗对策降低耐药率。

联合用药治疗,尤其是使用没有交叉耐药的药物联合应用,可延缓或避免耐药的发生,另外与单药治疗相比,联合治疗可能交叉抑制药物相关的 HBV 变异,因此,预防了具有适当复制能力(病毒)变异株的集聚<sup>[7-8]</sup>。本研究表明,在 54 例接受阿德福韦酯初始单药治疗 24 周应答不佳的患者,通过阿德福韦酯 10 mg 联合拉米夫定 100 mg 治疗,取得了显著的临床疗效,获得更高的 HBV DNA 转阴率和 ALT 恢复正常率。因此,对于 CHB 治疗而言,理想的联合治疗方案是选择对 HBV 复制有不同作用且无交叉耐药的药物。拉米夫定是 L-核苷类药物,这一类药物作用点是 HBV 多聚酶的逆转录区,拉米夫定特异性原发耐药位点是 rtM204V/I<sup>[9]</sup>。阿德福韦酯耐药变异位点在 YMDD 基序之外,在病毒多聚酶区有 2 个原发性耐药位点,即 rtA181T 和 rtN236T,国内外研究证实,两者有良好的互补性<sup>[10-12]</sup>。本研究发现,联合治疗 48 周比治疗 12 和 24 周的临床应答更佳,因此,建议适当延长疗程会提高联合治疗的疗效。联合治疗可有效避免或减少耐药风险<sup>[13]</sup>。

本研究表明,阿德福韦酯联合拉米夫定治疗 48 周均未发生耐药情况,所以阿德福韦酯初始单药治疗应答不佳的 CHB 患者尽量避免单药序贯治疗。有研究显示,因对某一核苷(酸)类药物发生耐药而先后改用其他核苷(酸)类药物治疗,可筛选出对多种核苷(酸)类耐药的变异株,因此,应避免单药序贯治疗。此外,联合治疗也推荐在已发生耐药的经治患者中应用,以减少由于单药序贯治疗引起多重耐药的风险<sup>[14-15]</sup>。对于这类患者,最好是选用两种或两种以上没有交叉耐药的核苷(酸)类似物联合治疗。

### 参考文献:

[1] 曾民德,茅益民,姚光弼,等.阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性的中国慢性乙型肝炎患者 52 周的多中心临床研究[J].中华传染病杂志,2005,23(3):387-394.  
 [2] Marcellin P,Chang TT,Lim SG,et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2003,348(1):808-816.  
 [3] Marcellin P,Chang TT,Lim SG,et al. Long-term efficacy

and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2008,48(4):750-758.

- [4] Lok AS,McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2007,45(2):507-539.  
 [5] Liaw YF,Leung N,Guan R,et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update[J]. Liver Int,2005,25(3):472-489.  
 [6] Zhang X,Liu C,Gong Q,et al. Evolution of wild type and mutants of the YMDD motif of hepatitis B virus polymerase during lamivudine therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol,2003,18(12):1353-1357.  
 [7] Locarnini S,Mason WS. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance[J]. J Hepatol,2006,44(2):422-431.  
 [8] Zoulim F. In vitro models for studying hepatitis B virus drug resistance[J]. Semin Liver Dis,2006,26(2):171-180.  
 [9] Ono SK,Kato N,Shiratori Y,et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding\_site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance[J]. J Clin Invest,2001,107(4):449-455.  
 [10] Villet S,Pichoud C,Billioud G,et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure[J]. J Hepatol,2008,48(5):747-755.  
 [11] 周先珊,万漠彬,郑瑞英.拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者 HBV 聚合酶基因的突变模式分析[J].解放军医学杂志,2008,33(10):1250-1252.  
 [12] Perrillo RP,Gish RG,Peters M,et al. Chronic hepatitis B:acritical appraisal of current approaches to therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2006,4(2):233-248.  
 [13] Yatsuji H,Suzuki F,Sezaki H,et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy:two-year follow-up[J]. J Hepatol,2008,48(6):923-931.  
 [14] Yim HJ,Hussain M,Liu Y,et al. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy[J]. Hepatology,2006,44(3):703-712.  
 [15] Piccolo P,De Melia L,Bandiera F,et al. Peginterferon alpha-2a plus adefovir dipivoxil vs. peginterferon alpha-2 A monotherapy for 48 weeks in HBeAg-negative chronic hepatitis B: final results of the PEG for B randomized multicenter trial[J]. Gastroenterology,2008,134(2):A760-765.

(收稿日期:2011-05-26 修回日期:2011-06-23)