

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.29.015

拉米夫定与阿德福韦酯初始联合与单药优化治疗代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效比较*

张颖慧, 李良平[△], 张 笛

(四川省人民医院消化内科, 成都 610072)

[摘要] **目的** 观察拉米夫定(LAM)与阿德福韦酯(ADV)初始联合与单药优化治疗代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效,并分析抗病毒治疗早期应答的影响因素。**方法** 选取2014年1月至2015年12月该院收治的乙型肝炎肝硬化患者158例,采用随机数字表法进行分组:联合组(81例)给予LAM初始联合ADV治疗;优化组(77例)初始单用LAM或ADV,至24周优化联合用药。比较两组的临床疗效,并分析抗病毒治疗24周完全应答的影响因素。**结果** 治疗12周后,联合组乙型肝炎病毒(HBV)DNA载量下降水平高于优化组($P < 0.05$),但两组HBV DNA转阴率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗24周后,联合组HBV DNA载量下降水平和转阴率及完全应答率均高于优化组,病毒学突破率低于优化组($P < 0.05$)。治疗48周后,联合组HBV DNA载量下降水平和转阴率、乙型肝炎e抗原(HBeAg)转阴率及血清学转换率均明显高于优化组,血清透明质酸和 α_2 巨球蛋白水平均低于优化组($P < 0.05$);但两组丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、完全应答率和病毒学突破率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,抗病毒治疗24周完全应答与治疗前HBV DNA载量、HBeAg、治疗前ALT水平及初始治疗方案有关($P < 0.05$)。分层分析结果显示,无论治疗前HBV DNA载量高或低,HBeAg表达阳性或阴性及治疗前ALT水平高或低,联合组治疗24周完全应答率均明显高于优化组($P < 0.05$)。**结论** LAM和ADV初始联合治疗代偿期乙型肝炎肝硬化可以降低病毒耐药性,提高早期应答率,具有更强的抗病毒能力,并能较好地改善肝功能,可能部分逆转肝硬化。

[关键词] 肝炎,乙型;肝硬化;拉米夫定;阿德福韦酯**[中图分类号]** R512.62;R575.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)29-4077-04

Comparison of efficacy of lamivudine plus adefovir dipivoxil de novo combination therapy with optimization monotherapy in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis*

Zhang Yinghui, Li Liangping[△], Zhang Di

(Department of Gastroenterology, Sichuan People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy of lamivudine (LAM) plus adefovir dipivoxil (ADV) de novo combination therapy to optimization monotherapy for hepatitis B virus-related compensated cirrhosis, and analyze the prediction factors of early response of antiviral treatment. **Methods** A total of 158 cases of patients with hepatitis B virus-related compensated cirrhosis were selected and randomly assigned to combined group ($n=81$) and optimized group ($n=77$) according to randomized digital table. The patients in the combined group accepted LAM combined ADV. The patients in the optimized group were firstly treated with LAM or ADV, then they were given optimized therapy with ADV or LAM if they had poor response or virological breakthrough at week 24. The clinical efficacies were compared between the two groups, and the prediction factors of early response were analyzed. **Results** At week 12, the decline level of HBV DNA in the combined group was higher than that in the optimized group ($P < 0.05$), but no statistically significant difference was found in the negative transformation rate of HBV DNA between the two groups ($P > 0.418$). At week 24, the decline level of HBV DNA, rate of undetectable HBV DNA and rate of complete response were higher than those in the optimized group, and rate of virological breakthrough was lower than that in the optimized group ($P < 0.05$). At week 48, the decline level and negative transformation rate of HBV DNA, negative transformation rate and seroconversion rate of HBeAg were higher than those in the optimized group, and serum levels of hyaluronic acid and α_2 -macroglobulin were lower than those in the optimized group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the recover rate of alanine aminotransferase (ALT), rate of complete response and rate of virological breakthrough between the two groups at week 48 ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that the complete response at week 24 was correlated with HBV DNA load, expression of HBeAg, level of ALT and initial treatment ($P < 0.05$). Layered evaluation showed that the rate of early complete response in the combined group was significantly higher than that in the optimized group, regardless of HBV DNA load, expression of HBeAg, and level of ALT ($P < 0.05$). **Conclusion** LAM combined with ADV can reduce resistance and improve the rate of early complete response, which has stronger antiviral activity. In addition, it can improve the liver function and partially reverse cirrhosis.

[Key words] hepatitis B; liver cirrhosis; lamivudine; adefovir dipivoxil

抗病毒治疗是乙型肝炎病毒(HBV)相关肝病的治疗关键,有效的抗病毒治疗可以延缓或终止肝病的进展,降低发生

* 基金项目:四川省卫生计生基金资助项目(110184)。 作者简介:张颖慧(1981-),主治医师,硕士,主要从事胃肠动力及肝病研究。

[△] 通信作者, E-mail: llp0131@medmail.com.cn.

肝硬化及肝癌的危险性。由于活动期乙型肝炎肝硬化患者的肝功能储备较差,抗病毒治疗显得尤为紧迫及重要^[1]。一旦病毒反复活跃复制,致使肝功能出现失代偿或者并发肝癌,将显著降低患者的生活质量,缩短患者的生存期。核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的疗效已得到临床广泛证实,但是其耐药性的产生也越来越常见,并成为临床上一个棘手的问题。拉米夫定(lamivudine,LAM)和阿德福韦酯(adefovir dipivoxil,ADV)初始联合和单药优化治疗是目前公认的两种方案,前者临床疗效较好,但给患者造成的经济负担较重,导致临床上应用受到限制^[2]。本研究比较这两种方案治疗代偿期乙型肝炎肝硬化 1 年的临床疗效,并分析影响乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗早期应答的因素,从而为患者制订个体化治疗方案提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月于本院感染科门诊及住院治疗的 158 例乙型肝炎肝硬化患者。所有患者符合 2015 年《慢性乙型肝炎防治指南》中代偿期乙型肝炎肝硬化的诊断标准^[3]。纳入标准:患者年龄 18~70 岁;既往有多年慢性乙型肝炎病史;实验室、影像学或组织病理学检查提示肝硬化;Child-Pugh 分级 A 级;既往 6 个月未使用干扰素及核苷(酸)类药物行抗病毒治疗;乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性,HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^5$ copies/mL, HBeAg 阴性患者,HBV DNA $\geq 1.0 \times 10^4$ copies/mL;丙氨酸氨基转移酶(ALT) $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。排除标准:同时感染甲、丙、丁、戊、庚型肝炎,患有自身免疫性肝病、药物性肝炎者;合并肝脏恶性肿瘤者;药物成瘾、吸毒、精神疾病者。采用随机数字表法进行分组,其中联合组 81 例,优化组 77 例。本研究通过本院医学伦理委员会审批,且所有患者均于试验开始前签署知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均采用相同的护肝等基础治疗。(1)联合组:初始 LAM 100 mg 联合 ADV 10 mg,口服,每天 1 次;(2)优化组:初始 LAM 100 mg 或 ADV 10 mg 口服,每天 1 次,治疗 24 周后,若应答不佳或病毒学突破,则联合 ADV 10 mg 或 LAM 100 mg 口服,每天 1 次。

1.2.2 观察指标 每 12 周随访 1 次,进行血常规、HBV 血清学标志物、HBV DNA、凝血功能及肝肾功能检测。每 24 周进行肝纤维化血清学指标(透明质酸、 α_2 巨球蛋白)、甲胎蛋白及肝脏 B 型超声检查。完全应答定义为治疗后 HBV DNA $< 1.0 \times 10^3$ copies/mL。病毒学突破定义为 HBV DNA 水平较治疗最低值时升高不低于 $1.0 \times \log_{10}$ copies/mL 值。记录 HBV 转阴率(HBV DNA < 500 copies/mL)、HBeAg 转阴率、HBeAg 血清学转换率、ALT 复常率(ALT < 40 IU)、完全应答率、病毒学突破率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 联合组治疗 12 周后 HBV DNA 下降水平高于优化组($P < 0.05$),但两组治疗 12 周后 HBV DNA 转阴率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 24 周后,联合组 HBV DNA 下降水平和转阴率及完全应答率均高于优化组,病毒学突破率低于优化组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 48 周后,联合组 HBV DNA 下降水平和转阴率、HBeAg 转阴率及血清学转换率均明显高于优化组,血清透明质酸和 α_2 巨球蛋白水平均低于优化组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但治疗 48 周后,两组 ALT 复常率、完全应答率和病毒学突破率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^6$ copies/mL)	HBeAg 阳性率 [<i>n</i> (%)]	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/mL)	凝血酶原时间 ($\bar{x} \pm s$, s)	清蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	总胆红素 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
联合组	81	44.0 \pm 9.6	42/39	6.15 \pm 0.98	34(42.0)	69.8 \pm 35.4	13.4 \pm 2.3	43.2 \pm 5.5	20.4 \pm 9.5
优化组	77	45.2 \pm 10.3	41/36	6.21 \pm 1.02	36(46.8)	75.6 \pm 42.5	13.8 \pm 2.1	43.8 \pm 4.9	19.8 \pm 10.1
t/χ^2		0.758	0.031	0.377	0.365	0.934	1.140	0.723	0.385
<i>P</i>		0.450	0.861	0.707	0.546	0.352	0.256	0.471	0.701

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	<i>n</i>	HBV DNA 下降水平 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^6$ copies/mL)			HBV DNA 转阴率[<i>n</i> (%)]			HBeAg[<i>n</i> (%)]		ALT 复常率 [<i>n</i> (%)]
		12 周	24 周	48 周	12 周	24 周	48 周	转阴率	血清学转换率	
联合组	81	2.84 \pm 1.30	4.04 \pm 1.16	6.02 \pm 2.06	28(34.57)	51(62.96)	65(80.24)	14(41.18)	13(38.24)	62(76.54)
优化组	77	2.05 \pm 1.15	3.13 \pm 1.09	4.89 \pm 1.52	22(28.57)	34(44.16)	48(62.34)	5(13.89)	4(11.11)	58(75.32)
t/χ^2		4.038	5.076	3.907	0.656	5.617	6.216	6.584	6.996	0.032
<i>P</i>		< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.418	0.018	0.013	0.010	0.008	0.858

续表 2 两组患者临床疗效比较

组别	n	完全应答率[n(%)]		病毒学突破率[n(%)]		透明质酸($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)		α_2 巨球蛋白($\bar{x}\pm s, \text{g/L}$)	
		24 周	48 周	24 周	48 周	治疗前	48 周	治疗前	48 周
联合组	81	66(81.48)	77(95.06)	0	0	223.8±68.9	151.6±57.4	3.49±0.95	2.89±0.81
优化组	77	37(48.05)	69(89.61)	8(10.39)	2(2.47)	220.5±75.6	182.4±55.2	3.50±1.08	3.18±0.90
t/χ^2		19.440	0.985	6.835	0.559	0.287	2.124	0.062	2.130
P		<0.01	0.321	0.009	0.455	0.774	0.035	0.950	0.035

表 3 影响代偿期乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗 24 周完全应答的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	df	P	Exp(B)	95%CI	
							上限	下限
性别	-0.425	0.478	0.509	1	0.476	0.654	1.668	0.256
年龄	0.258	0.630	0.584	1	0.445	1.294	4.450	0.377
治疗前 HBV DNA 载量	1.195	0.426	5.072	1	0.024	3.304	7.614	1.433
HBeAg	-1.109	0.508	4.958	1	0.026	0.330	0.893	0.122
凝血酶原时间	0.625	0.327	1.084	1	0.298	1.868	3.546	0.984
白蛋白水平	0.528	0.419	0.841	1	0.359	1.696	3.854	0.746
总胆红素水平	0.619	0.504	0.718	1	0.397	1.857	4.987	0.692
治疗前 ALT 水平	-1.268	0.429	6.584	1	0.010	0.281	0.652	0.121
初始治疗方案	1.865	0.507	7.054	1	0.008	6.456	17.439	2.390

表 4 两组治疗 24 周完全应答率比较[% (n/n)]

组别	n	治疗前 HBV DNA 载量($\times 10^6$ copies/mL)		HBeAg		治疗前 ALT 水平	
		≤ 6.18	> 6.18	阳性	阴性	$\leq 5 \times \text{ULN}$	$> 5 \times \text{ULN}$
联合组	81	91.89(34/37)	72.73(32/44)	70.59(24/34)	89.36(42/47)	69.23(18/26)	87.27(48/55)
优化组	77	60.00(21/35)	38.10(16/42)	36.11(13/36)	58.54(24/41)	38.10(8/21)	53.57(29/56)
χ^2		10.143	10.450	8.341	11.097	4.556	15.086
P		0.001	0.001	0.004	0.001	0.033	<0.001

2.2 抗病毒治疗 24 周完全应答的影响因素分析 158 例代偿性乙型肝炎肝硬化患者治疗 24 周后有 103 例出现完全应答,完全应答率为 65.19%。纳入 10 个可能影响抗病毒应答的因素进行分析,二分类 Logistic 回归分析结果显示,抗病毒治疗 24 周完全应答与治疗前 HBV DNA 载量、HBeAg、治疗前 ALT 水平及初始治疗方案有关($P < 0.05$),见表 3。

2.3 治疗 24 周影响抗病毒应答的分层分析 按照治疗前 HBV DNA 载量、HBeAg 表达情况及治疗前 ALT 水平进行分层分析,结果显示无论治疗前 HBV DNA 载量高或低,HBeAg 表达阳性或阴性及治疗前 ALT 水平高或低,联合组治疗 24 周的完全应答率均明显高于优化组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

抗病毒治疗是代偿性乙型肝炎肝硬化患者治疗的核心,能延缓患者向失代偿肝硬化、肝衰竭发展,并降低肝细胞性肝癌的发生率,提高患者的生活质量。Keefe 等^[4]认为,对于乙型肝炎肝硬化患者,无论病毒载量高低,均应行抗病毒治疗。核苷(酸)类似物具有起效快、抗病毒能力强等特点,但长期应用可诱导病毒发生耐药突变,导致病情的再次进展。针对耐药问

题,目前主要有两种解决方案:(1)初始联合治疗,即治疗起始阶段就联用两种无交叉耐药位点药物;(2)单药优化治疗,即起始使用单药抗病毒治疗,待耐药后加用另一种无交叉耐药位点药物。多项临床研究结果显示,在慢性乙型肝炎治疗中采用初始联合治疗方案较单药优化治疗方案的耐药率低,具有更高的抗病毒能力^[5-6]。但是,目前关于初始联合治疗代偿性乙型肝炎肝硬化的研究较少。

核苷(酸)类似物的早期应答与长期疗效明显相关,早期应答者耐药率越低,长期抗病毒疗效越好,而最佳的早期预测时间是 12 或 24 周^[7-8]。本研究优化组在 24 周进行评估,若治疗 24 周时应答不佳或病毒学突破,则联用 LAM 或 ADV。结果显示,两组患者 HBV DNA 载量下降水平及转阴率随着治疗时间的延长均逐渐上升,48 周时 ALT 复常率均较高,这肯定了两种治疗方案的抗病毒疗效,并能很好地改善肝脏功能。联合组治疗 12、24、48 周 HBV DNA 载量下降水平和 DNA 转阴率、48 周 HBeAg 转阴率和血清学转换率均明显高于优化组,这说明初始联合治疗代偿性乙型肝炎肝硬化具有更好的抗病毒疗效。乙型肝炎肝硬化患者通常病史较长,耐药位点突变率较高^[9],早期初始联合治疗可降低病毒的耐药性,对耐药病毒

株的抗病毒效果更佳。治疗 24 周时,联合组完全应答率高于优化组,治疗 48 周时两组患者完全应答率差异缩小。同时,联合组治疗 48 周内均未出现病毒学突破,表现为低耐药性,而优化组在治疗 24 周后选择性联合应用,也降低了病毒学突破率,降低了病毒的耐药性。这说明核苷(酸)类似物联合用药可以降低病毒耐药性,提高抗病毒疗效。分析其中原因,联合应用两种无交叉耐药位点的核苷(酸)类似物可增加耐药屏障,提高早期病毒应答,从而降低乙型肝炎病毒的耐药性。此外,尽管透明质酸和 α_2 巨球蛋白与其他肝纤维化指标一样缺乏特异性,但这两项指标在治疗 48 周后的改善也说明肝硬化可能得到了一定的逆转和改善,且联合组优于优化组。

尽管初始联合治疗代偿期乙型肝炎肝硬化具有更好的临床疗效,但其治疗费用较高。为探讨其更确切的适应证,笔者对治疗 24 周抗病毒应答率进行了多因素分析,再对高危因素进行分层分析,比较两种治疗方案的抗病毒完全应答率。多因素 Logistic 回归分析结果显示,代偿期乙型肝炎肝硬化患者早期应答与治疗前 HBV DNA 载量、HBeAg、治疗前 ALT 水平及初始治疗方案有关。HBV DNA 和 HBeAg 可以反映病毒复制能力和传染性的大小,HBV DNA 载量和 HBeAg 水平越低,HBV DNA 和 HBeAg 转阴率越高,HBeAg 血清学转换率也越高,抗病毒疗效越好^[10]。临床实践也证实,治疗前 ALT 水平是影响抗病毒疗效的独立危险因素,尤其是 ALT $>5 \times$ ULN 时疗效最佳^[11]。分层分析结果显示,无论治疗前 HBV DAN 载量高或低,HBeAg 表达阳性或阴性及 ALT 水平高或低,联合组治疗 24 周完全应答率均明显高于优化组。这说明对于代偿性乙型肝炎肝硬化患者,较单药优化治疗而言,LAM 初始联合 ADV 治疗也许是一种更佳的治疗方案。

综上所述,与单药优化治疗相比,LAM 和 ADV 初始联合治疗代偿期乙型肝炎肝硬化可以降低病毒耐药性,提高早期应答率,具有更强的抗病毒能力,并能较好地改善患者肝功能,可能部分逆转肝硬化。

参考文献

[1] 李瑜元. HBV 和 HCV 相关肝硬化的抗病毒治疗[J]. 临

(上接第 4076 页)

- [7] Vipond C, Mulloy B, Rigsby P, et al. Evaluation of a candidate International Standard for Meningococcal Group C polysaccharide[J]. *Biologicals*, 2012, 40(5): 353-363.
- [8] 刘英, 韩梦琪, 张传开, 等. 静脉用药中防范安瓿玻璃微粒对人体危害的研究进展[J]. *解放军护理杂志*, 2014, 31(4): 40-41, 52.
- [9] 周芳芳, 范植蓉, 向永玉. 综合医院不同专科护士对化疗防护的认知与执行现状调查[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(36): 136-138.
- [10] 张萍, 刘国伟, 邱湛英, 等. 安瓿的消毒时间和次数对微生物存活量的影响[J]. *护理学报*, 2013, 22(2): 1-3.
- [11] 于萍, 秦江丽, 黄丽花, 等. 吸取安瓿及密闭瓶药液操作细节改进[J]. *护理学杂志*, 2012, 27(3): 56.

床肝胆病杂志, 2014, 30(7): 596-600.

- [2] 闫俊, 湛翠容, 朱月季, 等. 拉米夫定与阿德福韦酯初始与单药优化治疗慢性乙型肝炎 144 周疗效及经济学分析[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2013, 40(1): 38-42.
- [3] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *胃肠病学*, 2016, 33(4): 321-340.
- [4] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States; 2008 update[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(12): 1315-1341.
- [5] 马晓军, 陈小平, 陈学福, 等. 拉米夫定与阿德福韦酯初始联合及 48 周时优化治疗慢性乙型肝炎[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(2): 98-102.
- [6] 叶英, 常啸, 李家斌, 等. 拉米夫定与阿德福韦酯初始联合与单药优化治疗慢性乙型肝炎 96 周临床疗效比较[J]. *中华临床感染病杂志*, 2012, 5(3): 131-136.
- [7] 万漠彬. 拉米夫定优化治疗慢性乙型肝炎专家会议纪要[J]. *中华传染病杂志*, 2009, 14(4): 167-169.
- [8] Yuen MF, Fong DY, Wong DK, et al. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response[J]. *Hepatology*, 2007, 46(6): 1695-1703.
- [9] 鲍艳婷, 郑良达, 陈公英, 等. 对慢性乙型肝炎及肝硬化患者的核苷(酸)类药物耐药位点的分析[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(4): 83-86.
- [10] 王文真, 卢丽霞, 王丽春. 慢性乙型肝炎核苷类似物抗病毒治疗应答的影响因素[J]. *华西医学*, 2014, 29(4): 776-779.
- [11] Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(1): 11-20.

(收稿日期: 2017-04-01 修回日期: 2017-06-30)

- [15] De Siqueira A, Campusano Cuevas SE, Salvagni F. Forensic veterinary pathology: sharp injuries in animals[J]. *Vet Pathol*, 2016, 53(5): 979-987.
- [12] Abdullahi A, Hassan A, Kadarman N, et al. Occupational hazards among the abattoir workers associated with non-compliance to the meat processing and waste disposal laws in Malaysia[J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2016, 13(9): 157-163.
- [13] 刘绪贵, 牛海岗, 常征. 塑料安瓿用于小容量注射剂包装的现状与发展趋势[J]. *药学研究*, 2014, 8(12): 742-744.
- [15] 侯均. 注射剂包装规范性调查与分析[J]. *中国药业*, 2013, 22(6): 5-6.

(收稿日期: 2017-03-25 修回日期: 2017-06-23)