

· 临床研究 ·

恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗高病毒载量乙型肝炎肝硬化临床观察

付士祥, 王军

扬州市第三人民医院肝病科, 江苏 扬州 225000

摘要: **目的** 观察恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗高病毒载量乙型肝炎肝硬化临床疗效。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2015 年 4 月收治的高病毒载量 HBV-DNA 肝硬化患者 78 例, 随机分成治疗组和对照组, 各 39 例。治疗组予以恩替卡韦分散片联合阿德福韦酯, 对照组单用恩替卡韦分散片。分别观察在治疗 12、24、48 周时治疗组和对照组 HBV-DNA 阴转率、HBeAg 转换率、肝脏 Child-Pugh 评分。**结果** 治疗 12、24、48 周时治疗组 HBV-DNA 阴转率 (66.67%、74.36%、94.87%) 均高于同期对照组 (53.85%、64.10%、71.79%), 在 48 周时有统计学差异 ($P < 0.01$)。治疗 24、48 周时 HBeAg 转换率治疗组 (10.26%、25.64%) 高于同期对照组 (5.12%、7.69%), 48 周时有统计学差异 ($P < 0.05$)。治疗 12、24、48 周时肝脏 Child-Pugh 评分治疗组 (7.13 ± 1.78 、 6.47 ± 1.79 、 5.25 ± 1.49) 比对照组 (7.24 ± 2.64 、 6.75 ± 2.02 、 6.17 ± 1.39) 好转明显, 48 周改善显著 ($P < 0.01$)。**结论** 初始联合恩替卡韦和阿德福韦酯治疗高病毒载量乙型肝炎肝硬化具有较强的抗病毒的作用, 可以提高应答率, 降低耐药率, 长期使用比单用恩替卡韦疗效更加明显。

关键词: 阿德福韦酯; 恩替卡韦; 乙型肝炎; 肝硬化; 耐药率

中图分类号: R 575 R 453 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)11-1501-03

目前全世界约有 3.5 亿慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染者, 中国慢性乙型肝炎患者约 3 000 万, 其中 10% ~ 20% 可发展成肝硬化, 1% ~ 5% 可演变成肝癌^[1]。乙型肝炎肝硬化是肝脏在慢性 HBV 反复损害下造成肝脏纤维化的晚期阶段, 由于 HBV 持续的复制可使肝脏组织学病变继续进展, 从而导致患者出现腹水、脾功能亢进、上消化道出血、肝性脑病、自发性腹膜炎等失代偿期肝硬化的表现, 甚至有部分患者可发展为肝癌。乙肝肝硬化患者预后差, 病死率较高、生存率较低, 肝炎肝硬化患者的预后与患者病毒复制及肝纤维化程度相关。降低和延缓肝功能失代偿及肝癌的发生率是主要的治疗目标。本研究通过恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗高病毒载量乙肝肝硬化获得良好疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2014 年 1 月至 2015 年 4 月本院收治的高载量 HBV-DNA 肝硬化患者 78 例。所有患者均符合: (1) 2010 版《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准^[2]; (2) 年龄 18 ~ 65 岁, 且医从性良好; (3) HBsAg 阳性、HBeAg 阳性 > 6 个月; HBV-DNA 载

量 $> 10^7$ copy/ml; 血清 ALT 上升 > 正常上限的 2 ~ 10 倍; (4) 未使用核苷和核苷类药物抗病毒治疗; (5) 排除合并 HCV 感染、自身免疫性肝病等引起肝硬化的慢性疾病; (6) 排除妊娠及哺乳期妇女; 根据数字编号将其分成治疗组和对照组各 39 例。两组患者在治疗前年龄、性别、HBV-DNA 载量、Child-Pugh 评分等比较均无统计学差异 (P 均 > 0.05), 具有可比性。见表 1。

1.2 方法 治疗组采用恩替卡韦分散片 (润众江苏正大天晴药业股份有限公司) 0.5 mg 空腹服用, 每天 1 次, 联合阿德福韦酯 (名正江苏正大天晴药业股份有限公司) 10 mg 口服, 每天 1 次; 对照组单用恩替卡韦分散片 0.5 mg 空腹服用, 每天 1 次。

1.3 观察指标 两组患者在治疗 12、24、48 周时用 PCR 法 (试剂盒上海复星长征医学科学有限公司) 检查 HBV-DNA 水平, 最低检测限为 500 copy/ml; HBeAg 血清学指标采用酶联免疫 (ELISA) 法检测 (试剂盒法为南京森贝伽生物科技有限公司生产); 并作 Child-Pugh 评分; 其中 HBV-DNA 阴转的标准为 < 500 copy/ml; HBeAg 的血清学转换为 HBeAg 阴性、HBeAb 阳性或者 HBeAg 阴性、HBeAb 阴性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件处理数据, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	ALT(U/L)	HBV-DNA 载量(copy/ml)的绝对数	Child-Pugh 评分
治疗组	39	31/8	34.5 ± 9.6	172.5 ± 64.4	8.1 ± 0.9	7.68 ± 2.63
对照组	39	33/6	35.0 ± 8.7	180.3 ± 63.5	8.2 ± 0.8	7.65 ± 1.28
t/χ^2 值		0.35	0.03	0.01	0.63	0.03
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组治疗 12、24、48 周 HBV-DNA 阴转和 HBeAg 血清学转换率比较 例(%)

组别	例数	HBV-DNA 阴转			HBeAg 血清学转换率		
		12 周	24 周	48 周	12 周	24 周	48 周
对照组	39	21(53.85)	25(64.10)	28(71.79)	0	2(5.13)	3(7.69)
治疗组	39	26(66.67)	29(74.36)	37(94.87)	0	4(10.26)	10(25.64)
χ^2 值		1.34	0.96	7.48	-	0.18	4.52
P 值		>0.05	>0.05	<0.01	-	>0.05	<0.05

表 3 两组治疗后 Child-Pugh 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	12 周	24 周	48 周
对照组	39	7.24 ± 2.64	6.75 ± 2.02	6.17 ± 1.39
治疗组	39	7.13 ± 1.78	6.47 ± 1.79	5.25 ± 1.49
t 值		0.10	0.48	2.79
P 值		>0.05	>0.05	<0.01

2 结果

2.1 HBV-DNA 载量、HBeAg 比较 治疗 48 周时治疗组 HBV-DNA 阴转率和 HBeAg 血清学转换率与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.2 治疗后两组 Child-Pugh 评分的比较 治疗 48 周时, 两组 Child-Pugh 评分比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

3 讨论

HBV 感染机体后, 其慢性化的机制与机体免疫调节紊乱有关^[3], HBV 不断复制增殖后, 对肝细胞直接破坏及其诱导的免疫损伤, 造成肝脏功能破坏及肝脏组织纤维化, 最终导致肝硬化的发生^[4], 有 25% ~ 40% CHB 患者可继发为肝硬化。如果不加以控制, 最终继发为原发性肝癌的几率明显升高。所以通过使用核苷类似物控制 HBV 复制以减少肝硬化以及肝癌的发生率已经得到了共识。但由于 HBV 复制很快, HBV-DNA 前基因组 RNA 反转录为 DNA 时, 其反转录酶不具有 DNA 聚合酶的 3' - 5' 校正功能, 故核苷(酸)类似物长期治疗容易发生病毒变异耐药, 从而影响疗效。并且, 对一种核苷类似物耐药的突变株在另一种核苷类似物的作用下, 可能在原来的耐药突变株的基础上发生新的突变, 最终导致双重耐药^[5-6]。而且一旦发生耐药, 病情可出现反复, 甚至加重病情^[7-10]。2013 年有研究指出, 为迅速抑制病毒, 对于基线高病毒水平者可联合治疗。2012 年报

道(2011 美肝会已有交流)的恩替卡韦与替诺福韦联合治疗获益^[11]。恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类似物, 其起效快、抗病毒能力强、耐药率低^[12], 具有 HBV-DNA 聚合酶活性, 欧洲肝病和美国肝病学会指南均将其列为首选药物, 它可通过磷酸化形成三磷酸盐, 与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争, 最终达到抑制 HBV-DNA 复制的目的, 其对乙型肝炎肝硬化及 CHB 患者的抗病毒疗效已被多项临床试验证实, 得到医学界的认可^[13]。阿德福韦酯是一种单磷酸腺苷的无环核苷类似物, 可在细胞内水解为抑制 HBV-DNA 活性的二磷酸阿德福韦, 但阿德福韦酯具有潜在的肾功能损坏, 小剂量用药无法短期达到预期疗效, 大剂量用药可引起并发症, 且单用阿德福韦酯起效较慢, 影响患者的预后。CHB 患者核苷(酸)类似物长期使用后可能会出现病毒变异。阿德福韦酯公认的与之相关的 HBV 耐药变异位点为 rtA18V/T 和 rtN236T。恩替卡韦的耐药必须有拉米夫定的位点 (rtM204、rtL180) 的变异, 然后发生它自己标记位点 (rtL184、rtS202、rtM250) 的变异 (rtI184A/I、rtC202I/C/G、rtV250V/I)。恩替卡韦联合阿德福韦酯后, 从不同的位点抑制病毒的逆转录酶的活性, 抗病毒治疗后作用明显增强, 更加有效的抑制乙型肝炎病毒的复制^[14]。

本研究显示恩替卡韦联合阿德福韦酯的治疗组患者 HBV-DNA 的阴转率在治疗 12 周时就开始优于单用阿德福韦酯的对照组, 至治疗 48 周时显著优于对照组。提示恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗高载量乙肝病毒时机体可以较早获得较好的免疫学应答。而机体获得免疫学应答的时间往往会与抗病毒治疗的疗效及产生耐药性相关。此研究中 HBV-DNA 阴转和 HBeAg 血清学转换率, 恩替卡韦联合阿德福韦酯的治疗组优于单用阿德福韦酯的对照组, 且在 48 周时显著优于对照组, 与近几年相关的文献报道相符合^[15-17]。可能与恩替卡韦联合阿德福韦酯后提高抗病毒治疗疗效及减少耐药有关。本研究结果还发现

在治疗 48 周时肝脏 Child-Pugh 评分的改善显著优于对照组,提示尽早控制病毒可以减缓肝硬化的进展,改善肝功能,提高患者生活质量。

综上所述,在初始治疗高载量 HBV-DNA 的肝硬化时恩替卡韦联合阿德福韦酯具有较强的抗 HBV 的作用,可以提高机体对病毒的免疫应答,减少耐药的发生率,长期使用比单用恩替卡韦好。这对治疗高病毒载量乙肝肝硬化患者具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 程全红,陈川英,易三水,等. 阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙肝肝硬化失代偿期的疗效观察[J]. 实用临床医学,2009,10(8):16-17,20.

[2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.

[3] 蔡莉静,薛容,姜长林,等. 乙型肝炎儿童 T 细胞亚群的变化[J]. 东南大学学报(医学版),2003,22(1):49-50

[4] 周萍,孙慧伶,朱肖鸿,等. 慢性乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 载量与肝组织病理学变化关系研究[J]. 实用肝脏病杂志,2014,17(4):364-367.

[5] 何清,王松,赵连三. 阿德福韦酯联合恩替卡韦抗病毒治疗 HBV 复杂耐药感染的启示——附一例病例报告[J]. 中国肝脏病杂志,2010,2(4):28-29.

[6] 罗红彬,胡中伟,郭家伟. 恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化 48 周疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志,2009,12(2):121-123.

[7] 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.

[8] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in

patients with chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2007, 357(25):2576-2588.

[9] Liaw YF. On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future [J]. Antivir Ther, 2009, 14(1):13-22.

[10] Leung N, Peng CY, Hann HW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir [J]. Hepatology, 2009, 49(1):72-79.

[11] Lok AS. Combination nucleos(t)ide analogue as initial treatment for chronic hepatitis B; have we put this to rest? [J]. Hepatology, 2013, 58(2):483-485.

[12] 杨世华. 乙肝肝硬化失代偿期治疗方案的成本效果分析[J]. 中国药物经济学, 2014, 9(2):9-10.

[13] Marcellin D, Cane EJ, Flisiak R, et al. Long term treatment with TDF for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated associated with Hepatology durable virologic response with no detected resistance; 8 year results from two phase 3 trials [J]. Hepatology, 2014, 60(suppl 4):313A-314A.

[14] 范平,陈仕祥,何维新,等. 恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗双重耐药慢性乙型肝炎 22 例 [J]. 医药导报, 2012, 31(4):431-433.

[15] 张文,余建国,朱贵忠,等. 恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗高病毒载量慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(11):1169-1172.

[16] 陈海君,洪巧,陈英刚,等. 阿德福韦酯应答不佳 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者换用或加用恩替卡韦 96 周疗效观察[J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(6):529-532.

[17] 张建春. 拉米夫定和阿德福韦酯初始联合与恩替卡韦单药治疗高病毒载量慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(3):142-144.

收稿日期:2016-07-13 修回日期:2016-08-10 编辑:王国品