

## 拉米夫定初始联合阿德福韦酯治疗 失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效观察

杨静<sup>1</sup>, 朱萱<sup>2</sup>, 王河<sup>2</sup>

(1. 宜春市人民医院消化科, 江西 宜春 336000; 2. 南昌大学第一附属医院消化科, 南昌 330006)

**[摘要]** **目的:** 观察拉米夫定(lamivudine, LAM)初始联合阿德福韦酯(adeфовir dipivoxyI, ADV)治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化48周的临床疗效和安全性。**方法:** 乙型肝炎肝硬化失代偿期患者81例随机分为2组, 均给予护肝、对症支持治疗, 联合组给予LAM 100 mg/d + ADV 10 mg/d, ADV组给予ADV 10 mg/d, 疗程48周。观察治疗前、后HBV DNA水平、肝功能、Child-Pugh评分和HBV DNA标志物。**结果:** 治疗4周时, HBV DNA下降幅度、HBV DNA阴转率、ALT复常率, 联合组分别为1.83lgIU/mL, 17.9%, 28.2%, ADV组分别为0.96lgIU/mL, 5.3%, 10.5%, 联合组均高于ADV组( $P < 0.05$ )。在12, 24, 48周时, 联合组HBV DNA下降幅度、HBV DNA阴转率、ALT复常率均高于ADV组( $P < 0.05$ )。24, 48周时两组HBeAg阴转率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 24, 48周时两组HBeAg血清学转换率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组Child-Pugh分级均明显改善, 联合组Child A级患者比例高于ADV组( $P < 0.05$ ), 48周两组出现疾病进展的比例相似( $P > 0.05$ )。48周内两组均无耐药发生。**结论:** LAM和ADV初始联合治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化能显著抑制HBV DNA复制, 改善肝功能, 优于单独使用ADV, 且耐药率低, 耐受性好。

**[关键词]** 肝炎病毒, 乙型; 肝硬化; 拉米夫定; 阿德福韦酯

DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2012.12.016

## Efficacy of combination therapy of lamivudine and adefovir dipivoxyI for patients with hepatitis B-induced decompensated liver cirrhosis

YANG Jing<sup>1</sup>, ZHU Xuan<sup>2</sup>, WANG He<sup>2</sup>

(1. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Yichun City, Yichun Jiangxi 336000;  
2. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of combination therapy of lamivudine (LAM) and adefovir dipivoxyI (ADV) for patients with hepatitis B-induced decompensated cirrhosis.

**Methods:** A total of 81 patients were randomly divided into a combination group and an ADV group over 48 week treatment course. The combination group were treated with LAM (100 mg/d) plus ADV (10 mg/d), and the ADV group with ADV (10 mg/d) for 48 weeks. All patients received hepatic function support and symptomatic treatment. The levels of HBV DNA, liver function, Child-Pugh scores and HBV DNA indicators were observed before and after the treatment.

**Results:** At week 4, the mean reduction of HBV DNA was 1.83 lgIU/mL, 17.9% of the patients

收稿日期 (Date of reception): 2012-02-10

作者简介 (Biography): 杨静, 硕士, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的临床与基础方面的研究。

通信作者 (Corresponding author): 朱萱, Email: jyyfyzx@163.com

achieved undetectable HBV DNA and 28.2% showed normal ALT in the combination group. The counterpart in the ADV group was 0.96 lgIU/mL, 5.3% and 10.5%. At week 4, 12, 24 and 48, the differences in the mean reduction of HBV DNA, undetectable HBV DNA and ALT normalization were statistically significant between the 2 groups. The difference in HBeAg negative conversion rates and HBeAg seroconversion at week 24 and 48 was not significant.

**Conclusion:** The combination therapy results in HBV suppression and improved liver function and Child-Pugh score. The combination treatment has an advantage over ADV due to low drug-resistance rate and good tolerance.

## KEY WORDS

hepatitis B virus; liver cirrhosis; lamivudine; adefovir dipivoxyl

拉米夫定(lamivudine, LAM)能有效抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的复制,因为价格、医保等因素的影响,LAM单药使用一直较为普遍,但长期应用耐药率高<sup>[1]</sup>。失代偿期乙型肝炎肝硬化为肝病晚期,出现耐药易导致肝功能损害甚至肝衰竭。阿德福韦酯(adefovur dipivoxyl, ADV)耐药率较低<sup>[2]</sup>,与LAM无交叉耐药。联合治疗失代偿期肝硬化目前多为LAM耐药后加用ADV,初始联合用药与ADV的前瞻性研究较少。本研究应用LAM初始联合ADV治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化,取得了较好的疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

2009年12月至2011年3月在南昌大学第一附属医院消化科门诊和住院的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者,诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[3]</sup>中乙型肝炎肝硬化临床诊断标准,均未接受抗病毒治疗,HBV DNA  $\geq 500$  IU/mL,除外甲型、丙型、丁型及戊型肝炎病毒及人类免疫缺陷病毒感染,并排除原发性肝癌及其他原因(酒精性、免疫性、代谢性及其他病毒感染)引起的肝硬化。以Child-Pugh分级评估患者的肝功能水平,疾病进展标准参照Liaw等<sup>[4]</sup>提出的标准:Child-Pugh评分升高 $\geq 2$ 分,或出现肝细胞性肝癌、自发性细菌性腹膜炎、食管胃底静脉曲张出血、或者因肝脏疾病引起死亡则被判定为出现疾病进展。

### 1.2 分组及治疗方法

共81例患者入组,所有患者签署知情同意后,按随机数字表法随机分为联合组和ADV组2组,联合组41例,ADV组40例,治疗48周。联合组(A组)予以LAM 100 mg/d(商品名:贺普丁,葛兰素

史克公司)+ADV 10 mg/d(商品名:名正,江苏正大天晴药业股份有限公司),ADV组(B组)予以ADV 10 mg/d,两组均给予保肝、对症治疗。若出现病毒学反弹,则根据基因型耐药检测选择药物。联合组2例失访,均发生于24周后;对照组2例失访,1例12周时拒访,1例24周时电话停机。

### 1.3 检测方法

HBV DNA采用实时荧光定量PCR检测(美国ABI公司的ABI7300型荧光定量PCR仪,试剂由达因基因公司提供)。HBV DNA阴转为 $< 500$  IU/mL;HBV标志物检测采用酶联免疫吸附试验,试剂购自中山生物工程有限公司;肝肾功能采用美国Beckman全自动生化分析仪及配套试剂。若出现病毒学突破和反弹及生化学突破的患者,进行YMDD检测。

### 1.4 观察指标

治疗前和治疗4, 12, 24, 48周检测生物化学指标、HBV血清学标志物及HBV DNA水平、Child-Pugh评分、并发症及不良反应。

### 1.5 统计学处理

用SPSS16.0软件进行分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,率的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法检验,计数资料采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。失访缺失数据采用删除元组的方法处理。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组患者年龄、性别构成比、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、HBV DNA、Child-Pugh评分

及 HBeAg 阳性比率等差异无统计学意义, 具有可比性 ( $P>0.05$ , 表 1)。

### 2.2 治疗 48 周病毒学应答情况

治疗 4, 8, 12, 24, 48 周时, 联合组 HBV DNA 下降幅度均高于 ADV 组, 差异均有统计学意义 ( $t$  值分别为 3.534, 3.873, 2.911, 2.253, 2.062;  $P$  值分别为 0.001, 0.001, 0.005, 0.028, 0.043, 图 1)。治疗 4, 12, 24, 48 周时, 联合组 HBV DNA 阴转

率均明显高于 ADV 组 ( $\chi^2$  值分别 8.303, 21.374, 23.565, 4.624;  $P$  值分别为 0.004, 0.001, 0.001, 0.001); 联合组 ALT 复常率均高于 ADV 组, 差异均有统计学意义 ( $\chi^2$  值分别为 9.406, 9.778, 11.424, 15.341;  $P$  值分别为 0.002, 0.002, 0.001, 0.001)。24, 48 周时两组 HBeAg 阴转率差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。24, 48 周时两组血清学转换率差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ , 表 2)。

表 1 两组患者基线情况的比较

Table 1 Comparison of baseline condition between the combination group and the ADV group

组别	n	男 / 女	年龄 / 岁	ALT/(U/L)	TBIL/ ( $\mu$ mol/L)	ALB/ (g/L)	PTA/%	HBVDNA/ (lgIU/mL)	Child-Pugh 评分 / 分	HBeAg 阳性 / %
A 组	39	30/9	48.2 $\pm$ 10.3	64.82 $\pm$ 9.04	56.80 $\pm$ 17.54	30.64 $\pm$ 4.78	53.81 $\pm$ 18.59	5.70 $\pm$ 1.42	9.09 $\pm$ 1.86	25.64
B 组	38	32/6	45.9 $\pm$ 8.4	72.88 $\pm$ 11.32	57.67 $\pm$ 19.78	28.79 $\pm$ 4.61	54.23 $\pm$ 22.21	5.28 $\pm$ 1.12	8.76 $\pm$ 1.81	21.05
$\chi^2$ 或 $t$		0.652	0.958	1.598	0.274	1.609	0.084	1.340	0.729	0.226
$P$		0.420	0.342	0.120	0.785	0.113	0.933	0.185	0.469	0.634

A 组: LAM+ADV; B 组: ADV。ALT: 丙氨酸转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; PTA: 凝血酶原活动度。

表 2 两组患者治疗 48 周的病毒学应答

Table 2 Virologic response of the two groups during 48 weeks of therapy

组别	治疗时间	HBV DNA 阴转 / No.(%)	ALT 复常 / No.(%)	HBeAg 阴转 / No.(%)	HBeAg 血清学转换 / No.(%)
A 组	4 周	7(17.9)	11(28.2)	0	0
B 组		2(5.3)	4(10.5)	0	0
A 组	12 周	28(71.8)	22(56.4)	0	0
B 组		15(39.5)	13(34.2)	0	0
A 组	24 周	35(89.7)	32(82.0)	5(50.0)	1(10.0)
B 组		23(60.5)	23(60.5)	1(12.5)	0(0.0)
A 组	48 周	36(92.3)	38(97.4)	8(80.0)	3(30.0)
B 组		27(71.0)	30(78.9)	4(50.0)	2(25.0)

A 组: LAM+ADV; B 组: ADV。

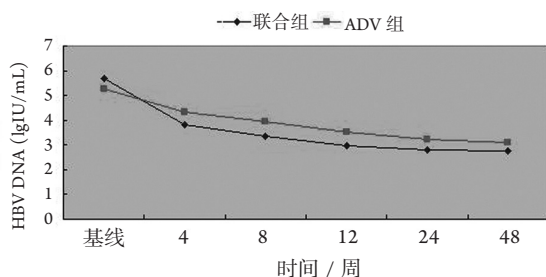


图 1 联合组和 ADV 组治疗 48 周 HBV DNA 变化。

Figure 1 Changes of HBV DNA level of the combination group and the ADV group during 48 weeks of therapy.

### 2.3 联合治疗与 ADV 单药对 Child-Pugh 分级的影响

联合组治疗至 48 周时, Child-Pugh 分级有所改善, 其中 Child A 级患者比例明显增加, 明显高于 ADV 组 ( $\chi^2=4.370$ ,  $P=0.037$ ; 表 3)。

表 3 两组治疗前后 Child-Pugh 分级评分

Table 3 Child-Pugh scores of the 2 groups before and after the therapy

组别	n	治疗时间	Child-Pugh 分级 / No.(%)		
			Child A	Child B	Child C
A 组	39	治疗前	0	28(71.8)	11(28.2)
		治疗 48 周	32(82.0)	6(15.4)	1(2.6)
B 组	38	治疗前	0	30(78.9)	8(21.1)
		治疗 48 周	23(60.5)	10(26.3)	5(13.2)

A 组: LAM+ADV; B 组: ADV。

## 2.4 两组不同程度肝硬化患者疾病进展情况

联合组 3 例 Child C 级 (27.3%)、1 例 Child B 级 (3.6%) 患者出现疾病进展, 无肝癌发生; ADV 组 6 例 Child C 级 (75%)、2 例 Child B 级 (25%) 患者出现疾病进展, 其中 1 例发生肝癌。联合组和 ADV 组治疗, 出现疾病进展的患者比率的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

## 2.5 病毒变异和安全性

治疗 48 周的观察过程中, 两组均无病毒学突破和反弹病例, 两组均无病毒变异发生。两组患者耐受良好, 未发生与药物相关的严重不良反应, 安全性好。

## 3 讨论

失代偿期乙型肝炎肝硬化需终生抗病毒治疗, 面临的问题是耐药。变异是绝对的, 耐药是相对的。失代偿期肝硬化多伴有多种并发症, 肝功能差, 病情重, 不能耐受由于耐药而造成的肝功能的再次损害<sup>[5]</sup>, 所以应选择强效、低耐药率的药物。

LAM 应用 10 余年来, 安全性好, 能改善患者的生活质量<sup>[6]</sup>, 但耐药率高<sup>[7]</sup>, 限制了其使用, 还有研究证实, 若预先存在 LAM 耐药株, 单用 LAM 会使这些突变株被选择并放大。研究证实 ADV 对 LAM 耐药株有作用, 是 LAM 耐药的补救治疗<sup>[8-9]</sup>。ADV 因其药物空间结构耐药率低, 故本研究选择 ADV 作为对照组。各指南均指出, 对失代偿期肝硬化、重叠感染及肝移植患者应选择 LAM 联用 ADV 或替诺福韦<sup>[10-12]</sup>。ADV 与 LAM 之间无交叉耐药位点, 两者联合用药耐药率低<sup>[13-14]</sup>, 所以本研究选择这两种耐药率低的联合用药方案治疗肝硬化患者。Carey 等<sup>[15]</sup> 研究显示, 初治患者首选恩替卡韦或替诺福韦单一治疗, 但耐药患者应在病毒基因型或表型耐药指导下联合治疗。尽管在等待肝移植和失代偿期患者中提倡联合治疗, 但还没有数据要求这类患者必须联合治疗。

本研究应用 LAM 和 ADV 联合治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化治疗 48 周, 结果显示: 联合组和 ADV 组在 4, 8, 12, 24, 48 周时 HBV DNA 下降幅度比较, 联合组的 HBV DNA 下降幅度均大于 ADV 组, 48 周时联合组大多达到 HBV DNA 阴转, ADV 组的 HBV DNA 维持在  $10^3$  水平。治疗 4 周时联合组 HBV DNA 阴转率和 ALT 复常率已分别达到 17.9% 和 28.2%, 而且随着治疗时间的延长逐渐上升, 治疗 48 周已达到 92.3% 和 97.4%, 在各时间点联合组均高于 ADV 组。随着 HBV DNA 抑制, 联合

组 Child-Pugh A 级患者比例高于 ADV 组, 说明联合治疗显著改善肝功能, 减少严重并发症的发生, 其疗效优于 ADV。抑制病毒能明显延缓疾病的进展<sup>[4]</sup>, 本研究两组出现疾病进展的患者比率的差异无统计学意义, 这与观察时间较短, 仅 48 周, 样本量较小有关, 在延长观察时间及加大样本量, 才能对两组对疾病进展的影响做出判断。但本研究显示: Child-Pugh C 级者疾病进展比例高于 B 级者。两组患者 24, 48 周的 HBeAg 阴转率、血清学转换率差异均无统计学意义, 可能与两组患者 HBeAg 阳性例数较少有关。

乙型肝炎病毒耐药, 首先出现基因变异, 再出现病毒学突破和病毒学反弹 (HBV DNA 载量比曾达到的最低值上升  $>11g$  拷贝 /mL), 再出现生化学突破 (ALT 复常后再次升高)。两组患者在治疗 48 周内均无病毒学突破和反弹及生化学突破的病例, 说明联合组及 ADV 组安全性好, 耐药率低。

总之, 联合治疗快速高效抑制病毒, 并克服 LAM 易耐药, ADV 抗病毒作用弱、起效慢的特点, 耐药率低, 无明显不良反应, 耐受性好。但本研究观察时间仅 48 周, 联合治疗和 ADV 治疗失代偿性肝硬化患者的远期疗效有待延长观察时间、增加样本量进一步观察。

## 参考文献

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2007, 45(2): 507-539.
2. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Longterm therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6): 1743-1751.
3. 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. *实用肝脏病杂志*, 2006, 9(1): 8-18.  
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2006, 9(1): 8-18.
4. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1521-1531.
5. 任红. 乙型肝炎病毒耐药管理的新概念[J]. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16(5): 329-334.  
REN Hong. The new concept of the management of Hepatitis B virus resistance[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2008, 16(5): 329-334.

6. 易露茜, 杨旭, 王小万. 拉米夫定治疗对慢性乙型肝炎患者生活质量的影响[J]. 中南大学学报: 医学版, 2006, 31(3): 396-397.  
YI Luxi, YANG Xu, WANG Xiaowan. Effect of lamivudine treatment on the quality of life of chronic hepatitis B[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2006, 31(3): 396-397.
7. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach[J]. Gastroenterology, 2008, 134(2): 405-415.
8. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil for waiting-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results[J]. Liver Transpl, 2007, 13(3): 349-360.
9. Zoulim F, Parvaz P, Marcellin P, et al. Adefovir dipivoxilis is effective for the treatment of cirrhotic patients with lamivudine failure[J]. Liver Int, 2009, 29(3): 420-426.
10. European Association for the Study of the Liver. Easl clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2009, 50(2): 227-242.
11. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. Hepatol Int, 2008, 2(3): 263-283.
12. 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): 1315-1347.
13. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Low resistance to adefovir combined lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients[J]. Gastroenterology, 2007, 133(5): 1445-1451.
14. Terrault NA. Benefits and risks of combination therapy for hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49(5S): S122-S128.
15. Carey I, Harrison PM. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18(11): 1665-1666.

(本文编辑 郭征)