

替比夫定联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢乙肝临床观察

杨永锐¹⁾, 李 晖¹⁾, 高斯媛¹⁾, 沈 凌²⁾

(1) 昆明市第三人民医院肝病科, 云南昆明 650041; 2) 昆明医科大学公共卫生学院, 云南昆明 650031)

[摘要] **目的** 探讨替比夫定联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效和安全性. **方法** 216 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者被随机分为替比夫定及阿德福韦酯联合治疗组 (A 组) 72 例, 替比夫定组 72 例 (B 组), 阿德福韦酯组 (C 组) 72 例, 比较 3 组在治疗后 12 周、24 周、36 周、48 周时的疗效. **结果** 治疗后 12 周、24 周、36 周、48 周时, A 组 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 血清学转换率和 ALT 复常率均高于 B 组及 C 组, 均有显著差异 ($P < 0.05$). **结论** 慢乙肝初始治疗选择替比夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗 48 周疗效显著, 发生临床耐药率极低, 安全性高, 值得进一步尝试.

[关键词] 慢性乙型肝炎; 替比夫定; 阿德福韦酯; 联合治疗

[中图分类号] R512.6+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2013) 01 - 0109 - 03

One-year Clinical Observation on Combination of Telbivudine and Adefovir in Treatment of HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Patients

YANG Yong - rui¹⁾, LI Hui¹⁾, GAO Si - yuan¹⁾, SHEN Ling²⁾

(1) Dept. of Hepatology, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650041; 2) School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To determine the efficacy and safety of telbivudine and adefovir combination therapy on HBeAg positive chronic hepatitis B patients. **Methods** 216 HBeAg positive chronic hepatitis B patients admitted to our department were randomly divided into 3 groups: telbivudine and adefovir combination therapy group (group A, 72 patients), telbivudine therapy group (group B, 72 patients) and adefovir therapy group (group C, 72 patients). The efficacy at 12th, 24th, 36th and 48th week was carefully analyzed. **Result** Group A was found to have higher HBV DNA negative rate, higher HBeAg serum conversion rate, and more ALT normalization than group B and C, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** According to our one-year observation, therapeutic strategy with telbivudine and adefovir combination in HBeAg positive chronic hepatitis B patients has higher efficacy and safety and lower drug resistance, which is strongly recommended.

[Key words] Chronic hepatitis B; Telbivudine; Adefovir; Combination therapy

病毒性乙型肝炎呈世界性流行, 不同地区乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 流行的强度差异很大, 据世界卫生组织报告, 全球约 20 亿人曾感染过 HBV. 其中 3.5 亿为慢性 HBV 感染者, 我国属 HBV 高流行区, 1~59 岁一般人群的 HBsAg 阳性率为 7.18%^[1]. 近年来, 大量研究证实, HBV

高度复制是引起慢性肝炎患者病情持续活动、发展和加重的重要原因之一, 抗乙型肝炎病毒治疗是控制该病情的关键, 更是阻止肝硬化及肝癌发生的有效方法, 它具有较好的疗效, 且安全性良好^[2]. 对于慢性乙型肝炎抗病毒治疗尽管现有证据表明初始联合两种口服抗病毒药物治疗的效果并不优于单

[作者简介] 杨永锐 (1972~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事慢性肝炎的临床治疗和研究工作.

[通讯作者] 沈凌. E-mail:shenlingkm@163.com

药治疗,但是临床上初始联合治疗的探索十分普遍.笔者采用替比夫定联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎取得了一些经验,现将结果报道如下.

1 资料与方法

1.1 一般资料

2009年8月至2011年8月昆明市第三人民医院门诊及住院治疗的 HBeAg 阳性乙型肝炎患者 216 例,男 168 例,女 48 例,年龄 19~68 岁,平均 (39.6 ± 18.9) 岁.诊断符合 2010 版中华医学会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准^[1].所有患者治疗前未接受过核苷类药物、干扰素或其他免疫调节药物的治疗. HBsAg、HBeAg 均阳性,且持续半年以上, HBV-DNA 定量(实时荧光定量 PCR), HBV-DNA $> 10^4$ copies/mL,血清 ALT 持续波动于正常上限 2~5 倍达 6 月以上,并排除其他肝炎病毒重叠感染.排除脂肪肝、酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、肝硬化、肝癌、妊娠或哺乳期妇女.

1.2 治疗方法

将 216 例 HBeAg 阳性乙肝患者依据入组先后随机分为联合治疗组(A组):替比夫定(北京诺华公司)(600 mg/d)联合阿德福韦酯(正大天晴公司)(10 mg/d)治疗,共 72 例;B组替比夫定(北京诺华公司)(600 mg/d)治疗组,72 例;C组阿德福韦酯(正大天晴公司)(10 mg/d)治疗组,72 例.3组在年龄、性别、病程、肝功能及病毒学指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性.3组均用常见保肝药如五酯软胶囊、甘草酸二铵肠溶胶囊等保肝药物治疗,观察时间均为 48 周.

1.3 检测项目

包括 ALT、AST、TBIL 等常规肝功能项目,采用美国 Beckman 全自动生化检测仪及其配套试剂检测,检测标本为空腹静脉血血清.ELISA 法检测 HBV 血清学标志物(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、

抗-HBe、抗-HBe);荧光定量 PCR 法检测 HBV DNA,试剂均由广州中山大学医学院达安基因股份有限公司提供;HBsAg、HBeAg 定量采用 Moudular E170 系统电化学发光法检测,试剂由上海罗氏公司提供.

1.4 观察指标

治疗 12 周、24 周、36 周、48 周时检测血清病毒指标,包括:HBV-DNA、HBsAg、HBeAg、HBeAb,检验电解质、肝功能、肾功能、心肌酶等.

1.5 统计学方法

采用 SPSS 统计软件进行结果分析,2 组结果比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

3 组治疗后 12 周、24 周、36 周和 48 周时 ALT 复常率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1.

3 组治疗后 12 周、24 周、36 周和 48 周时 HBV-DNA 转阴率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2.

3 组治疗后 12 周、24 周、36 周和 48 周时 HBeAg 转阴率差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3.

2.1 不良反应

216 例患者治疗过程中未发现不能耐受的不良反应,检测肾功能,血磷均在正常范围内,5 例患者血肌酸激酶轻度升高(联合治疗组 2 例、替比夫定组 3 例),未给予处理,均自行恢复正常.

2.2 耐药情况

联合治疗组治疗 48 周时无一例发生临床耐药,替比夫定组发生临床耐药 6 例,阿德福韦组发生临床耐药 2 例.

3 讨论

目前对于慢性乙型肝炎抗病毒治疗首要目标

表 1 3 组治疗后 ALT 复常率比较 [n(%)]

Tab. 1 3 Comparison of the reversing rate of ALT among groups after treatment [n(%)]

组别	n	12 周	24 周	36 周	48 周
A 组	72	44(61.1)	52(72.2)	62(86.1)	67(93.1)
B 组	72	38(52.7)*	46(63.9)*	56(77.8)*	63(87.5)*
C 组	72	16(22.2)*	30(41.6)*	33(45.8)*	42(58.3)*

与 A 组比较, * $P < 0.05$.

表 2 3 组治疗后 HBV-DNA 转阴率比较 [n(%)]
 Tab. 2 Comparison of HBV-DNA reversing rate among 3 groups after treatment [n(%)]

组 别	n	12 周	24 周	36 周	48 周
A 组	72	31(43.1)	48(66.7)	60(83.3)	71(98.6)
B 组	72	16(22.2)*	31(43.0)*	53(73.6)*	62(86.1)*
C 组	72	5(6.94)*	17(23.6)*	30(41.6)*	39(54.1)*

与 A 组比较, * $P < 0.05$.

表 3 3 组治疗后 HBeAg 转阴率比较 [n(%)]
 Tab. 3 Comparison of HBeAg reversing rate among 3 groups after treatment [n(%)]

组 别	n	12 周	24 周	36 周	48 周
A 组	72	21(29.2)	25(34.7)	31(43.1)	37(51.4)
B 组	72	12(16.7)*	18(25.0)*	24(33.3)*	29(40.3)*
C 组	72	2(2.77)*	8(11.1)*	12(16.6)*	19(26.3)*

与 A 组比较, * $P < 0.05$.

是: 持久抑制 HBV 复制. 短期治疗目标是达到“初步应答”, 即 HBeAg 血清学转换和 (或) HBV DNA 抑制, ALT 水平恢复正常, 预防肝脏失代偿, 达到“持久应答”, 降低肝脏炎症坏死和肝纤维化的发生. 临床广泛应用于治疗乙型肝炎抗病毒的核苷 (酸) 类似物拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定及替诺福韦, 其中只有替比夫定有调节细胞免疫的报道^[4], 替比夫定是目前治疗乙肝抗病毒作用最强的药物之一, 具有起效快的特点, 早期即可显著抑制 HBV 复制, 替比夫定与阿德福韦酯的交叉耐药谱不同^[5]. 替比夫定对阿德福韦酯的耐药位点敏感, 与阿德福韦酯不存在交叉耐药, 且替比夫定与阿德福韦酯具有抗病毒叠加作用^[6]. 因此笔者选用替比夫定联合阿德福韦酯进行初始抗病毒治疗.

从本研究中笔者可以看出在 12 周、24 周、36 周及 48 周时, ALT 复常率、HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率, A 组 (联合治疗组) 明显优于 B 组 (替比夫定组) 及 C 组 (阿德福韦组), 而 B (替比夫定组) 组优于 C 组 (阿德福韦组), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$). 替比夫定治疗过程中有导致患者肌酶升高等副作用, 但是总体来看无论是普通慢性乙型肝炎患者、重症肝炎患者^[7]还是母婴阻断^[8]应用替比夫定治疗都证明了替比夫定治疗的有效性及安全性, 本研究 216 例患者治疗过程中 5 例患者血肌酸激酶轻度升高 (联合治疗组 2 例、替比夫定组 3 例), 未给予处理, 均自行恢复正常, 提示替比夫定治疗安全性良好, 联合阿德福韦酯治疗并未增加替比夫定副作用的发生率. 故笔者认为慢性乙型肝炎患者初始治疗选择替比夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗 48 周疗效显著, 发生临床耐药率极低, 安全性高, 值得进一步尝试, 因治疗疗程

较短长期联合治疗疗效是否继续增加、HBeAg 血清转化率、耐药情况如何、毒副作用情况等有待于进一步观察.

[参考文献]

- [1] 梁晓峰, 陈园生, 王晓军, 等. 中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(9): 655 - 658.
- [2] 卢平宣. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的现状与进展[J]. 内科, 2008, 3(2): 246 - 248.
- [3] 中华医学会肝病学会, 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 - 21.
- [4] 曹创杰, 杜文军. 替比夫定治疗初治慢性乙型肝炎患者 T 淋巴细胞亚群的变化与早期应答的关系[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(3): 170 - 173.
- [5] SEIFER M, PATTY A, SERRA I, et al. Telbivudine, a nucleoside analog inhibitor of HBV Polymerase, has a different in vitro cross-resistance profile than the nucleotide analog inhibitors adefovir and tenofovir [J]. Antiviral Res, 2009, 81(2): 147 - 155.
- [6] DELANEY W E, ATH, YANG H, MILLER M D, et al. Combinations of adefovir with nucleoside analogs produce additive antiviral effects against hepatitis B virus [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(10): 3702 - 3710.
- [7] 唐中权. 替比夫定治疗重型乙型肝炎的疗效观察[J]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2012, 2(6): 154 - 155.
- [8] 韩国荣, 江红秀, 王根菊, 等. 替比夫定对乙型肝炎病毒高载量孕妇母婴传播的阻断效果及其安全性[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(3): 201 - 204.

(2012 - 09 - 07 收稿)