

· 论 著 ·

阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性失代偿期乙肝肝硬化的影响因素

符娟, 吴彪, 蔡笃运, 陈所贤, 林锋

摘要:目的 探讨阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性失代偿期乙肝肝硬化患者的疗效影响因素。方法 对接受阿德福韦酯治疗的 123 例患者中的 75 例 HBeAg 阳性失代偿期乙肝肝硬化患者的病历资料进行回顾性分析。结果 HBeAg 阳性失代偿期乙肝肝硬化患者 HBV DNA 阴转率分别为 48%, ALT 复常率为 84%, VB 发生率为 6.7%, 24% 的患者出现 HBeAg 阴转, 14.7% 出现 HBeAg 血清学转换。疗效比较: 不同基线 ALT 水平比较, Child-Pugh 评分下降 2 分比率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 不同基线 HBV DNA, Child-Pugh 评分下降 2 分比率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 有 30 周病毒学应答与无 30 周病毒学应答患者的 HBV DNA 阴转率, Child-Pugh 评分下降 2 分比率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 阿德福韦酯基线 HBV DNA $< 1 \times 10^7$ 拷贝/ml、HBeAg 阳性的失代偿期乙肝肝硬化患者中, 疗效相对较好。30 周有病毒学应答对阿德福韦酯疗效有预测价值。

关键词: 肝硬化; 失代偿; 阿德福韦酯; 影响因素

中图分类号: R575.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2013)2-204-04

Efficacy of adefovir dipivoxil on the patients with HBV cirrhosis at HBeAg positive decompensated period. FU Juan, WU Biao, CAI Du-yun. (Department of Infectious Diseases, Hainan People's Hospital, Haikou 570311).

Abstract: Objective To explore the efficacy of adefovir dipivoxil (ADV) in treatment of the patients with HBV cirrhosis at HBeAg positive and decompensated period. Methods The 75 patients with HBV cirrhosis at HBeAg positive and decompensated period from March 2007 to August 2011 treated with 10mg of ADV a day for the duration of above 48 weeks in Hainan People's Hospital were retrospectively analyzed. Results HBV DNA negative rate of 75 patients were 48%, ALT recovery rate were 84%, the normal rate of virus breakthrough (VB) were 6.7%, HBeAg negative conversion rate were 24% and HBeAg seroconversion rate were 14.7%. There was statistically significant difference of Child-Pugh score reduced by 2 point ($P < 0.05$) among different groups with different levels of ALT and groups with different HBV DNA. Statistical difference of HBeAg seroconversion rate and Child-Pugh score reduced by 2 point were found among the patients with VR and a response at 30th weeks and those without a response at 30th weeks ($P < 0.05$). Conclusions ADV is effective on the patients with HBV cirrhosis in HBeAg positive decompensated period with their level of HBV DNA $< 1 \times 10^7$ copies/ml. Virological response rate of 30th weeks possesses an important predictive value.

Key words: Hepatitis B cirrhosis; Decompensation; Adefovir dipivoxil; Influencing factors

失代偿期乙肝肝硬化与乙肝病毒复制有密切关系, 应及时应用有效抗病毒药物, 迅速抑制乙肝病毒复制和改善肝功能, 才能减轻及阻断病情的进展^[1-2]。干扰素由于副作用较多, 禁用于失代偿肝病患者。对此类患者的治疗主要是核苷(酸)类似物。我国《慢性乙型肝炎防治指南 2010 版》^[3]推荐使用耐药率低的核苷(酸)类似物。阿德福韦酯(ADV)是阿德福韦的口服前体药物, 是腺苷单磷酸的磷酸化核苷类似物, 对乙肝 DNA 病毒具有一定的抑制活性, 虽起效时间慢, 但因与其他核苷(酸)类似物无明显交叉耐药, 且安全性良好, 单用或联合拉米夫定是治疗乙型肝炎肝硬化较理想的抗病毒药物^[4-7]。

本研究通过回顾性分析阿德福韦酯治疗失代偿期的乙肝肝硬化患者的疗效与患者基线特征、有无 30 周病毒学应答的关系, 初步研究阿德福韦酯治疗失代偿期的乙肝肝硬化患者的影响因素, 为阿德福韦酯的在失代偿期的肝硬化患者的抗病毒治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2007 年 3 月~2011 年 8 月在本院肝病专科门诊或病房单用或联合阿德福韦酯(贺维力, 美国葛兰素史克公司)10mg/d 治疗的患者。(1)入选标准: 失代偿期乙肝肝硬化至少 2 个月, 根据《慢性乙型肝炎防治指南 2010 版》失代偿期肝硬化的诊断标准, Child-Pugh 分级为 B、C 级患者, 已发生腹

作者单位 海南省人民医院感染科, 海南 海口 570311

作者简介 符娟(1979~), 女, 硕士, 医师, 主要从事病毒性肝炎的临床研究。

水、上消化道出血等并发症的患者。所有患者在抗病毒同时,进行其他综合内科治疗,抗病毒治疗至少 48 周以上。(2)排除标准:重症肝炎,同时感染人类免疫缺陷病毒、丙型或丁型肝炎病毒,合并其他原因所致的肝损伤;曾接受抗病毒或胸腺肽药物治疗;粒细胞绝对计数 $<1.5 \times 10^9/L$;血红蛋白 $<100g/L$;血小板计数 $<8 \times 10^9/L$ 。

1.2 观察指标 治疗开始后定期检测 HBV DNA 水平、肝肾功能(ALT、AST、总胆红素、肌酐等)、HBV 标志物(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe)、甲胎蛋白(AFP)定量、血清白蛋白、血小板水平、以及肝脏影像学检查。至少完成 3 次随访:包括基线或筛选时、治疗过程中、治疗结束时。

1.3 检测方法 HBV DNA 定量检测采用聚合酶链反应法。HBV 标志物采用酶联免疫吸附试验检测,肝肾功能指标采用全自动生物化学分析仪测定。

1.4 疗效评定标准 (1)30 周病毒学应答指 30 周时出现 HBV DNA $<1 \times 10^3$ 拷贝/ml。(2)病毒学突破(virological breakthrough,VB):治疗 12 周后,HBV DNA 比最低点高出 1 个 lg 拷贝/ml 或一度转阴后又转阳;(3)HBV DNA 阴转:PCR 法检测 HBV DNA $<1 \times 10^3$ 拷贝/ml;(4)HBeAg 阴转:HBeAg 由阳转阴;(5)HBeAg 血清学转换:HBeAg 由阳转阴,且出现抗-HBe^[2]。(6)child-pugh 评分下降 2 分作为 child-pugh 评分有所改善的指标^[3]。

1.5 统计学分析 采用历史性队列研究,所有数据

均以 SPSS17.0 统计软件处理。统计基本信息先用 Cox Regression 分析相关性,再以 Kaplan-Meier 法对相关性大的因素进行描述生存时间分布,计量资料用 t 检验分析,计数资料用 χ^2 检验。所有统计结果 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效情况 共收集患者 123 例患者,75 例为 HBeAg 阳性患者,48 例为 HBeAg 阴性患者。75 例 HBeAg 阳性患者治疗 76 周(治疗中位时间)时 36 例(48.0%)出现 HBV DNA 阴转,18 例(24%)出现 HBeAg 阴转,11 例(14.7%)出现 HBeAg 血清学转换,63(84%)ALT 复常,25 例(33.3%)Child-Pugh 评分下降 2 分,5 例(6.7%)出现 VB。

2.2 疗效影响因素分析 (1)不同 ALT 基线水平 HBeAg 阳性患者的疗效比较:基线 ALT $\geq 2 \times$ ULN 者与 $<2 \times$ ULN 者比较,Child-Pugh 评分下降 ≥ 2 分比率明显升高(P 值均 < 0.05),而 HBV DNA 阴转率、HBeAg 阴转率、HBeAg 血清学转换率及 VB 发生率均无明显变化($P > 0.05$)。见表 1,图 1。(2)基线 HBV DNA $<1 \times 10^7$ 拷贝/毫升者与 HBV DNA $\geq 1 \times 10^7$ 拷贝/毫升两组患者比较,HBV DNA 阴转率(63.5%与 13.0%)、HBeAg 血清学转换率(21.2%与 0%)、HBeAg 转阴率(21.2%与 4.3%)和 Child-Pugh 评分下降 2 分比率(38.5%与 13.0%)差异均有显著意义($P < 0.05$),VB 发生率(7.7%与 4.3%)差异无意义($P > 0.05$)。(3)ADV 治疗 HBeAg 阳性失代偿乙肝肝硬化

表 1 不同基线 ALT 水平 HBeAg 阳性患者的疗效比较(例,%)

Table 1 Adefovir dipivoxil treatment efficacy comparison in different baseline ALT patients(cases,%)

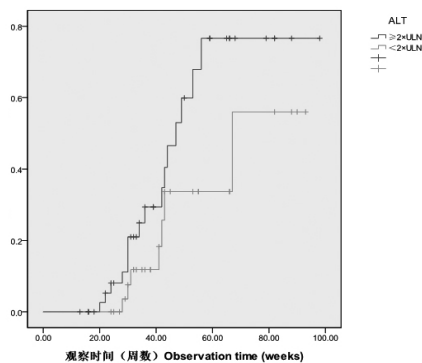
组别 Groups	例数 No.Cases	HBV DNA 阴转 Negative conversion	HBeAg 阴转 Negative conversion	HBeAg 血清学转换 Seroconver-	病毒学突破 Vital breakthrough	Child-Pugh 评分下降 2 分的例数 Cases of Child-Pugh score reduced by 2 point
$\geq 2 \times$ ULN	44	22(50.0)	11(25)	sion	3(6.8)	16(36.4)
$<2 \times$ ULN	31	14(45.2)	7(22.6)	7(15.9)	2(6.5)	7(22.5)
χ^2		0.057	0.354	4(12.9)	0.120	4.105
P 值		0.811	0.858	0.222	0.729	0.048

表 2 阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性患者的疗效与 30 周病毒学应答的关系(例,%)

Table 2 Relationship between efficacy in adefovir dipivoxil treatment and VR at week 30(cases,%)

组别 Groups	例数 Cases	HBVDNA 阴转 Negative conversion	HBeAg 阴转 Negative conversion	HBeAg 血清学转换 Seroconversion	病毒学突破 Vital breakthrough	Child-Pugh 评分下降 2 分的例数 Cases of Child-Pugh score reduced by 2 point
30 周有病毒学应答	42	30(71.4)	12(28.6)	8(19.0)	3(7.1)	17(40.5)
30 周无病毒学应答	33	6(18.2)	6(18.2)	3(9.1)	2(6.1)	8(24.2)
χ^2		17.171	2.225	2.963	0.598	4.885
P 值		0.000	0.136	0.091	0.439	0.041

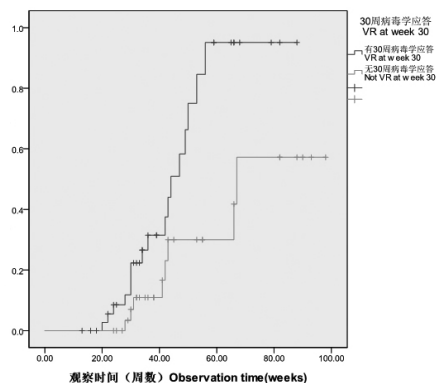
患者疗效与 30 周病毒学应答的关系：75 例 HBeAg 阳性患者中有 32 例出现 24 周病毒学应答，有 24 周病毒学应答患者的 HBV DNA 阴转率、HBeAg 血清学转换率、HbeAg 转阴率和 VB 发生率差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。但当以 30 周的病毒学应答作为分析因素时，有 42 例出现应答，33 例无应答。分析结果提示 HBV DNA 阴转率、Child-Pugh 评分下降 2 分比率有明显差异(P 值均 <0.05)，HBeAg 阴转率、HBeAg 血清学转换率(19.0%与 9.1%)和 VB 发生率比较无明显差异($P>0.05$)。表 2 图 2。



基线 ALT Child-Pugh 评分下降 ≥ 2 分比率比较
 $\geq 2\text{ULN}$ 16/44 (36.4%)
 $<2\text{ULN}$ 7/31 (22.5%) $P=0.048$

图 1 基线不同 ALT 水平的 Child-Pugh 评分下降 ≥ 2 分比率比较

Fig 1 Comparison of Child-Pugh score reduced by 2 point among patients with ALT level at different baseline.



有无 30 周病毒学应答 Child-Pugh 评分下降 ≥ 2 分比率比较
 有 17/42 (40.5%)
 无 8/33 (24.2%) $P=0.041$

图 2 有无 30 周病毒学应答的 Child-Pugh 评分下降 ≥ 2 分比率比较

Fig 2 Comparison of Child-Pugh score reduced by 2 point for the patients who had VR at the week 30

2.3 结局 75 例 HBeAg 阳性患者有 2 例患者肝癌发生(2.7%)。75 例 HBeAg 阳性患者中有 9 例最终死于严重感染等并发症。75 例 HBeAg 阳性患者有 21 例

患者 48 周以后加药或换药治疗。

3 讨论

本研究为回顾性临床研究，选取的患者随访数据完整，包含了患者的基本基线特征，至少观察了三个时间点的结果，数据比较齐全可靠。

Locarnini S^[9]等研究提示 ALT 水平代表了宿主的免疫反应状态有关。本研究结果显示 HBeAg 阳性患者基线 ALT 水平在 $2 \times \text{ULN}$ 以上的患者 Child-Pugh 评分改善优于 $\text{ALT} < 2 \times \text{ULN}$ 的患者，且有统计学差异($P < 0.05$)。2 组患者比较，HBV DNA 阴转率、HBeAg 血清学转换率、HbeAg 转阴率及 VB 发生率无差异。结果提示治疗前 ALT 水平主要影响 ADV 治疗 HBeAg 阳性失代偿乙肝肝硬化患者的病情改善，与 ADV 的抗病毒疗效(HBV DNA 阴转、HbeAg 阴转)相关性不大。这与拉米夫定抗病毒治疗的部分研究结果不同^[10]。

日本 Kurashige^[11]等学者的研究显示在 HBV DNA $\leq 1 \times 10^7$ 拷贝/毫升的 HBeAg 阳性慢乙肝患者中，ADV 治疗的 HBV DNA 阴转率较 HBV DNA $> 1 \times 10^7$ 拷贝/毫升的患者高。意大利 Marzano 等的研究结果显示，基线 HBV DNA 载量高的人群中(HBV DNA $> 5 \log \text{copies/ml}$)，联合治疗比换用 ADV 更有效。本研究结果与以上学者研究相符合，显示基线 HBV DNA $< 1 \times 10^7$ 拷贝/毫升的 HBeAg 阳性失代偿乙肝肝硬化患者 ADV 的治疗效果明显优于 HBV DNA 水平较高的患者。我国 2012 年版慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识^[12]亦不推荐基线 HBV DNA $> 1 \times 10^7$ 拷贝/毫升的失代偿期肝硬化患者单独使用 ADV 抗病毒治疗。

已有的许多研究结果提示治疗 12 周或 24 周的 HBV DNA 水平是预测远期疗效的最强预测因子^[13-15]。本研究的结果显示 30 周时出现早期病毒学应答患者的 HBV DNA 与 HBeAg 阴转率、HBeAg 血清学转换率及 Child-Pugh 评分均明显比未出现者高，VB 发生率无明显差异。进一步证实治疗早期是否出现病毒学应答可以作为疗效的预测因素，但本研究早期应答时间不是既往研究中的 12 周或 24 周，而是 30 周，这可能与阿德福韦酯的抗病毒作用起效较慢有关。

受地域经济条件的制约，部分患者难以承担联合治疗及价格昂贵的抗病毒药物，失代偿期的乙肝肝硬化

化患者病情要求抗病毒治疗要有效、安全。本研究结果提示：基线 HBV DNA $\geq 1 \times 10^7$ 拷贝 / 毫升、30 周出现早期病毒学应答以及部分 ALT $\geq 2 \times$ ULN 的 HBeAg 阳性失代偿期乙肝肝硬化患者可以选择 ADV 作为抗病毒的一线药物, 为患者选择抗病毒药物提供一定的依据。

参考文献：

- [1] Yao GB. Clinical hepatology[M]. Shanghai Science and Technology Publishing house 2004 463-467.(In Chinese)
(姚光弼. 临床肝脏病学 [M]. 上海科学技术出版社 2004 463-467.)
- [2] Dienstag JL, Gold RD, Heathcote EJ et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy [J]. Gastroenterology, 2003, 124(1): 105-117.
- [3] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version)[J]. Journal of Clinical Hepatology 2011 27(1).(In Chinese)
(中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版)[J]. 临床肝胆病杂志 2011 27(1).)
- [4] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. Liver Transpl 2007, 13(3) 349-360.
- [5] Yu YS, Wang LL, Liu YP et al. The observation of clinical effectiveness of adefovir combined with Anfate in treatment of patients with decompensated cirrhosis [J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy 2011, 18(17) 2354-2356. (In Chinese)
(余永胜, 王丽莉, 刘燕萍, 等. 阿德福韦酯联合复方牛胎肝提取物治疗失代偿期肝硬化疗效观察[J]. 中国基层医药 2011, 18(17): 2354-2356.)
- [6] Xu JX, Xu S. Adefovir dipivoxil treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B [J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy 2010, 17(21) 36-37. (In Chinese)
(许菊香, 徐胜. 阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎疗效观察[J]. 中国基层医药 2010, 17(21) 36-37.)
- [7] Guo BQ. Adefovir dipivoxil for the treatment of chronic hepatitis B patients with decompensated cirrhosis 20 cases [J]. Strait Pharmaceutical Journal 2008, 20(4) 87. (In Chinese)
(郭伯棋. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎失代偿期肝硬化 20 例 [J]. 海峡药学 2008, 20(4) 87.)
- [8] Kang MK, Choi WB. Adefovir Dipivoxil Alone or in Combination with Ongoing Lamivudine in Patients with Decompensated Liver Disease and Lamivudine-resistant Hepatitis B Virus [J]. J Korean Med Sci 2005, 20: 821-8: 1011-8934.
- [9] Locarnini S, Qi X, Arterbum S et al. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir-dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). J Hepatol 2005, 42: S17.
- [10] Tseng TC, Liu CJ, Wang CC et al. A higher alanine aminotransferase level correlates with earlier hepatitis B e antigen seroconversion in lamivudine-treated chronic hepatitis B patients [J]. Liver Int, 2008, 28: 1034-1041.
- [11] Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K et al. Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B [J]. J Gastroenterol 2009, 44(6) 601-607.
- [12] Chronic hepatitis B combined antiviral therapy expert consensus committee. Expert consensus of the combination therapy of chronic hepatitis B [J]. Chinese Journal of Liver Diseases (electronic version) 2012, 18(1) 65-70. (In Chinese)
(慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识委员会. 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版 2012, 18(1) 65-70.)
- [13] Yuen MF, Wong DKH, Fung J et al. Predictive value of HBV DNA Levels at frequent time points during early and maintenance phase of 5-year Lamivudine and mutational profiles of reverse transcriptase (RT) and surface (S) genes [J]. Hepatology, 2006, 44: 557A.
- [14] Nishida T, Kobashi H, Fujioka S et al. A prospective and comparative cohort study on efficacy and drug resistance during long-term lamivudine treatment for various stages of chronic hepatitis B and cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol 2008, 23: 794-803.
- [15] Reddy KR, Rustgi V, Zeuzem S et al. Week 24 is the optimal time point for predicting outcomes at 2 years with telbivudine [J]. Global Antiviral J 2007, 121(suppl 2): 13.

收稿日期 2013-01-27 编辑: 谢永慧