

拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦单药治疗慢性乙肝的疗效比较

杨 静

(合肥市传染病医院 二病区 安徽 合肥 230002)

【摘要】目的: 对比分析拉米夫定和阿德福韦酯初始联合以及恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎的临床效果。方法: 选择我院收治的需进行抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者 98 例, 之前均未使用过核苷(酸) 类药物, 所有患者随机分为观察组和对照组各 49 例。观察组给予拉米夫定 100 mg 联合阿德福韦酯 10 mg 口服, 1 次/d; 对照组给予恩替卡韦单药 0. 5 mg/次口服, 1 次/d, 两组均治疗 72 周。分别在初始治疗前及治疗 12 周、24 周、48 周、72 周时采血清样本进行相关指标检测, 对检测结果进行比较。结果: 所有患者均完成 72 周随访。治疗前两组患者的性别、年龄、血清谷丙转氨酶(ALT)、乙肝病毒基因(HBV-DNA)、乙型肝炎 E 抗原(HBeAg) 阳性率等均有可比性。治疗 12 周、24 周、48 周、72 周时两组患者 ALT 复常率差异均无统计学意义(均 $P > 0. 05$); 治疗 12 周、24 周、48 周时 HBV-DNA 低于检测值的患者和 HBeAg 血清转换率比率患者两组差异无统计学意义($P > 0. 05$); 治疗 72 周时观察组 HBV-DNA 低于检测值, HBeAg 血清转换率比率患者高于对照组($P < 0. 05$), 差异有统计学意义。结论: 对于慢性乙型肝炎患者, 拉米夫定和阿德福韦酯初始联合疗法能有效抑制病毒复制, 改善 HBeAg 血清转换率, 疗效优于恩替卡韦单药治疗。

【关键词】慢性乙型肝炎; 拉米夫定; 阿德福韦酯; 初始联合; 恩替卡韦

【中图分类号】R 512. 62 **【文献标识码】**A

【DOI】10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2015. 01. 017

收稿日期: 2014-06-05

作者简介: 杨 静(1972-), 女, 主治医师, (电话) 13855163316 (电子信箱) 1660320548@qq. com.

【参考文献】

[1] Adams HP Jr, Woolson RF, Clarke WR *et al.* Design of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment(TOAST) [J]. *Control Clin Trials*, 1997, 18: 358 - 377.

[2] Maack T. The broad homeostatic role of natriuretic peptide [J]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006, 50: 198 - 207.

[3] Hajsadeghi S, Amin LK, Bakhsandeh H *et al.* The diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in differentiating cardioembolic ischemic stroke [J]. *Stroke and cerebrovasdis* 2013, 1: 1 - 7.

[4] Sakai K, Shibasaki K, Kimura K *et al.* Brain natriuretic peptide as a predictor of cardioembolism in acute ischemic stroke patients: brain natriuretic peptide stroke prospective study [J]. *Eur Neurol*, 2013, 69: 246 - 251.

[5] Kim SH, Lee JY, Park SH *et al.* Plasma B-type natriuretic peptide level in patients with acute cerebral infarction according to infarction subtype and infarction volume [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10: 103 - 109.

[6] Rost NS, Biffi A, Cloonan L *et al.* Brain natriuretic peptide predicts functional outcome in ischemic stroke [J]. *Stroke* 2012, 43: 441 - 445.

[7] 何媛, 周小娟. 老年急性脑梗死患者脑钠肽和同型半胱氨酸的检测及意义 [J]. *检验医学与临床* 2013, 10(1): 23 - 26.

[8] 吴兆敏, 陈娜, 范层层, 等. 血浆 B 型脑钠肽前体和 D-二聚体水平对急性脑梗死预后的影响 [J]. *中风与神经疾病*, 2012, 29(6): 513 - 515.

[9] 陈兴泳, 张旭, 雷惠新, 等. 急性脑梗死血 N 端-脑钠肽前体水平变化及临床意义 [J]. *中国神经精神疾病杂志* 2011, 37(7): 423 - 424.

[10] Shibasaki K, Kimura K, Iguchi Y *et al.* Elevated Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke [J]. *Intern Med* 2009, 48: 259 - 264.

[11] Komori T, Eguchi K, Tomizawa H *et al.* Factors associated with incident ischemic in hospitalized heart failure patients: a pilot study [J]. *Hypertens Res* 2008, 31: 289 - 294.

[12] Silvet H, Young Xu, Walleigh D *et al.* Brain natriuretic peptides is elevated in outpatients with atrial fibrillation [J]. *Am J Cardio*, 2003, 92: 1124 - 1127.

Clinical effects of combined lamivudine with adefovir or single dose of entecavir for chronic hepatitis B

YANG Jing

The Second Ward ,Hefei Hospital of Infectious Diseases ,Hefei 230002 ,China

【Abstract】Objective: To compare the clinical effects of combined use of lamivudine with adefovir and single dose of entecavir for treatment of chronic hepatitis B. **Methods:** Ninety-eight patients with chronic hepatitis B(without medical history of nucleoside drugs) required antiviral therapy were randomly allocated to observational group and control group($n=49$ for each) . Observational group received oral administration with lamivudine(100 mg) and adefovir (10 mg) once a day and the control group were given single oral entecavir(0. 5 mg) once a day ,for consecutive 72 weeks. Blood samples were obtained before medication at 12 ,24 ,48 and 72 week ,respectively ,for comparison of the laboratory results. **Results:** All patients were completed follow-up for 72 weeks and the difference was significant regarding the gender ,ages ,ALT ,HBV-DNA ,and positive rate of HBeAg before and after medication. The two groups had no statistical significance pertaining to recovery rate of ALT at 12 ,24 ,48 and 72 week ($P>0. 05$) . Patients in the two groups with lower level of HBV-DNA and HBeAg serum conversion rate were not significant at 12 ,24 ,and 48 week ,yet the observational group were different from the control group at 72 week ($P<0. 05$) . **Conclusion:** Combined use of lamivudine with adefovir can be more effective for patients with chronic hepatitis B in inhibiting viral replication and improving HBeAg serum conversion rate than single dose of entecavir.

【Key words】 chronic hepatitis B; lamivudine; adefovir; combined medication; entecavir

慢性乙型肝炎是指乙肝病毒(HBV) 检测为阳性 ,病程超过半年 ,或发病日期不详而有慢性肝炎临床表现者。患者主要临床表现包括乏力、恶心、腹胀、肝区痛、肝大、中等硬度、轻压痛。有些患者可伴有慢性肝病面容、蜘蛛痣、肝掌、脾大、肝功能持续异常等。对于需要行抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者 ,预防 HBV 耐药性是治疗的关键之一 ,目前为预防 HBV 耐药可采取多种策略 ,如初始联合应用无交叉耐药的核苷类似物 ,或使用高耐药基因屏障的恩替卡韦单药治疗^[1]。本文对其临床疗效进行了进一步探讨 ,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院 2011 年 8 月 ~2012 年 8 月间收治的需进行抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者 98 例 ,所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准 ,排除其他类型的病毒感染 ,患者均无严重的心、肝、肺、肾疾病 ,排除其他原因引起的肝损害。将 98 例患者随机分为观察组和对照组各 49 例。观察组中男 36 例 ,女 13 例 ,平均年龄($36. 7 \pm 7. 8$) 岁 ,血清 ALT 水平($166. 3 \pm 115. 1$) U/L ,HBV-DNA($6. 1 \pm 1. 4$) \log_{10} 拷贝/mL ,HBeAg 阳性率 64. 8%;对照组中男 33 例 ,女 16 例 ,平均年龄($37. 1 \pm 8. 0$) 岁 ,血清 ALT 水平($162. 6 \pm 108. 5$) U/L ,HBV-DNA($6. 4 \pm 1. 2$) \log_{10} 拷贝/mL ,HBeAg 阳性率

68. 8%。两组患者治疗前的性别、年龄、血清谷丙转氨酶(ALT) 、乙肝病毒基因(HBV-DNA) 、乙型肝炎 E 抗原(HBeAg) 阳性率等均有可比性。

1.2 方法 两组患者均根据患者情况酌情给予保肝、营养支持等常规治疗。在此基础上 ,观察组给予拉米夫定 100 mg 联合阿德福韦酯 10 mg 口服 ,1 次/d;对照组给予恩替卡韦单药 0. 5 mg/次口服 ,1 次/d ,两组均治疗 72 周。分别在初始治疗前、治疗 12 周、24 周、48 周、72 周时采血清样本进行相关指标检测 ,对检测结果进行比较。HBV-DNA 采用荧光定量 PCR 法进行检测 ,检测灵敏度为 500 拷贝/mL; HBeAg 采用化学发光法定量检测; ALT 等生化指标采用全自动分析生物化学仪进行检测。研究数据均采用 SPSS 17. 0 统计学软件处理 ,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,组间采用 t 检验 ,率的组间比较采用 χ^2 检验 ,检验标准 $\alpha = 0. 05$,均以 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后病毒学应答情况 治疗 12、24、48 周时两组 HBV-DNA 下降值差异均无统计学意义 (χ^2 值分别为 0. 165 0、0. 041 4、0. 424 7 ,均 $P > 0. 05$) ; 治疗 72 周时观察组 HBV-DNA < 500 拷贝/mL 的患者比率高于对照组 (χ^2 值为 4. 909 1 , $P < 0. 05$) 有统计学差异 ,详见表 1。

表1 两组治疗后病毒学应答情况对比

组别	例数	HBV-DNA 下降值(log ₁₀ 拷贝/mL)				HBV-DNA <500 拷贝/mL [n(%)]			
		12 周	24 周	48 周	72 周	12 周	24 周	48 周	72 周
观察组	49	1.1 ± 0.4	1.8 ± 0.8	3.5 ± 1.3	3.6 ± 1.5	21(42.9)	27(55.1)	35(71.4)	43(87.8)
对照组	49	1.2 ± 0.5	2.0 ± 1.0	3.3 ± 1.4	3.5 ± 1.6	23(46.9)	28(57.1)	32(65.3)	34(69.4)
t 或χ ² 值		1.093 2	1.093 2	0.732 8	0.319 2	0.165 0	0.041 4	0.424 7	4.909 1
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组治疗后 HBeAg 血清转换率 治疗 12、24、48 周两组患者 HBeAg 血清转换率均无统计学差异 (P > 0.05) , 治疗 72 周时观察组患者 HBeAg 血清转换率明显高于对照组(P < 0.05) , 详见表 2。

表2 两组治疗后 HBeAg 血清转换率对比

组别	例数	HBeAg 血清转换率 [n(%)]			
		12 周	24 周	48 周	72 周
观察组	49	0(0)	2(4.1)	7(14.3)	13(26.5)
对照组	49	0(0)	1(2)	3(6.1)	5(10.2)
χ ² 值		0.343 9	1.781 8	4.355 6	
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	

2.3 两组治疗后 ALT 复常率 治疗 12、24、48、72 周时两组患者 ALT 复常率差异均无统计学意义(均 P > 0.05) , 详见表 3。

表3 两组治疗后 ALT 复常率对比

组别	例数	ALT 复常率 [n(%)]			
		12 周	24 周	48 周	72 周
观察组	49	19(38.8)	34(69.4)	44(89.8)	47(95.9)
对照组	49	21(42.9)	32(65.3)	40(81.6)	43(87.8)
χ ² 值		0.169 0	0.185 6	1.333 3	2.177 8
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

慢性乙型肝炎治疗的目标是最大限度地长期抑制 HBV、减轻肝细胞炎症坏死及纤维化, 预防肝硬化、肝癌和肝衰竭, 从而改善生活质量和延长存活时间^[2-3]。监测疾病进展和治疗应答的替代指标为 ALT 正常化, 炎症计分下降、肝活组织检查显示肝纤维化改善或未加重, 抑制血清 HBV-DNA 水平至检测不到, HBeAg 消失和抗-HBe 血清学转换, HBsAg 消失和抗-HBs 血清学转换等。慢性乙型肝炎治疗包括抗病毒治疗、免疫调节、抗炎、抗纤维化和对症治疗。其中抗病毒治疗是关键, 只要有适应证且条件允许就应该行规范的抗病毒治疗。核苷(酸) 类似物被广泛应用于治疗乙肝病毒感染, 其主要作用是能持续性抑制乙肝病毒复制, 减少病毒基因突变, 延缓疾病进展, 降低失代偿或肝癌的发生率^[4-5]。拉米夫定是我国临床最早、最广泛使用的药物, 但核苷(酸)

类似物长期应用易导致耐药性, 文献报道慢性乙型肝炎患者服用拉米夫定单药进行抗病毒治疗, 第 1 年的耐药发生率 14% , 到第 4 年可达 66%^[6] , 可见预防 HBV 出现耐药性是治疗的关键之一^[7] , 目前可采取初始联合应用无交叉耐药的核苷(酸) 类似物(如拉米夫定和阿德福韦酯) , 或使用高耐药基因屏障的恩替卡韦单药治疗^[8-9]。本文研究表明, 对于慢性乙型肝炎患者, 拉米夫定和阿德福韦酯初始联合疗法能有效抑制病毒复制, 改善 HBeAg 血清转换率, 短期疗效优于恩替卡韦单药治疗^[10]。长期疗效和耐药性、安全性还有待更多长时间、大样本的研究进一步探讨。

【参考文献】

- [1] 任红. 乙型肝炎病毒耐药管理的新观念[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(5) : 329 - 334.
- [2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(1) : 1 - 13.
- [3] 李兰娟, 侯金林. 核苷(酸) 类药物联合治疗慢性乙型肝炎专家建议[J]. 中华临床感染病杂志, 2011, 4(2) : 65 - 68.
- [4] 陈建新. 拉米夫定联合阿德福韦酯与换用恩替卡韦单药治疗拉米夫定应答不佳患者的疗效对比[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(8) : 526 - 528.
- [5] 贾红宇, 卢微, 郑临, 等. 拉米夫定单药及其初始联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(2) : 84 - 87.
- [6] 李云静. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙肝肝硬化失代偿期的疗效及安全性评价[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(12) : 822 - 824.
- [7] 喻剑华, 施军平, 武静, 等. 拉米夫定和阿德福韦酯初始联合与恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(2) : 88 - 92.
- [8] 任红. 对慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的再认识[J]. 中华肝病病杂志, 2011, 19(2) : 81.
- [9] 唐红, 陈恩强. 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗存在的问题和局限性[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(2) : 82 - 83.
- [10] 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.