

阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床观察

项波*(杭州市西溪医院,杭州 310000)

中图分类号 R575.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)06-0745-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.06.10

摘要 目的:考察阿德福韦酯(ADV)联合拉米夫定(LAM)治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床疗效和安全性。方法:回顾性收集156例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床资料,ADV组、LAM组和联合组各52例。各组患者均给予静脉输入高渗葡萄糖液、维生素C、胰岛素、氯化钾等常规治疗。在此基础上,LAM组患者给予LAM 50 mg,口服,bid;ADV组患者给予ADV胶囊10 mg,口服,bid;联合组患者给予LAM+ADV(用法用量同LAM组、ADV组)。各组患者疗程均为60周。观察各组患者治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、肝脏储备功能量化评分(Child-Pugh),不同时期脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴转率,临床疗效及不良反应发生情况。结果:治疗前各组患者ALT、ALB、TBIL、Child-Pugh评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后各组患者ALT、TBIL、Child-Pugh评分均显著低于同组治疗前,ALB显著高于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。ADV组和LAM组患者不同时期HBV-DNA阴转率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而联合组患者不同时期HBV-DNA阴转率均显著高于ADV组和LAM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组患者总有效率显著高于ADV组和LAM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。各组患者治疗期间均未见与药物相关的严重不良反应发生。结论:ADV联合LAM治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期较单用ADV或LAM疗效更好,HBV-DNA阴转率更高,且安全性相当。

关键词 肝硬化失代偿期;阿德福韦酯;拉米夫定;联合治疗;疗效

Clinical Observation of Adefovir Dipivoxil Combined with Lamivudine in the Treatment of Decompensated Hepatitis B Cirrhosis

XIANG Bo(Hangzhou Xixi Hospital, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy and safety of adefovir dipivoxil combined with lamivudine in the treatment of decompensated hepatitis B cirrhosis. METHODS: 156 patients with decompensated hepatitis B cirrhosis were divided into adefovir dipivoxil group (ADV group), lamivudine group (LAM group) and drug combination group. 3 groups were given Hypertonic glucose solution, vitamin C, insulin, potassium chloride and so on as routine treatment. Based on above therapy, LAM group was additionally given LAM 50 mg orally twice a day; ADV group given ADV 10 mg orally twice a day; drug combination group given ADV+LAM. Treatment course of 3 groups lasted for 60 weeks. The ALT, ALB, TBIL, Child-Pugh and HBV-DNA negative conversion rate were observed in 3 groups before and after treatment. RESULTS: Before treatment, ALT, ALB, TBIL and Child-Pugh score of 3 groups had no statistically significant difference ($P>0.05$). After treatment, ALT, TBIL and Child-Pugh score of 3 groups were significantly lower than before, while ALB were significantly higher than before, and there was statistically significant difference ($P<0.05$); there was no statistically significant difference among 3 groups ($P>0.05$). HBV-DNA negative conversion rate of ADV group and LAM group at different time points had no statistical significance ($P>0.05$); that of drug combination group was significantly higher than ADV group and LAM group ($P<0.05$), and there was statistically significant difference ($P<0.05$). Total effective rate of drug combination group was significantly higher than those of ADV group and LAM group; there was statistically significant difference ($P<0.05$). No drug-related severe ADR was found in 3 groups during treatment. CONCLUSIONS: Adefovir dipivoxil combined with lamivudine is more effective than adefovir dipivoxil or lamivudine alone in the treatment of decompensated hepatitis B cirrhosis, and has higher HBV-DNA negative conversion rate and similar safety.

KEYWORDS Decompensated hepatitis B cirrhosis; Adefovir dipivoxil; Lamivudine; Combined treatment; Therapeutic efficacy

[5] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:48-49.
[6] 陈树英.药物致血尿4则[J].医药导报,2001,20(7):457.
[7] 李萍,费新,原晓飞.头孢唑林注射液致过敏性休克[J].药物不良反应杂志,2000,2(9):132.

[8] 赵宁民,王睿,梁蓓蓓,等.药源性双硫仑样反应[J].中国临床药理学杂志,2011,27(1):59.
[9] 王瑞芹.双硫仑样反应的预防措施[J].临床合理用药,2014,7(4):116.

(收稿日期:2014-08-10 修回日期:2014-11-20)

(编辑:陈宏)

* 主治医师。研究方向:传染病学。电话:0571-86481522

乙型肝炎肝硬化是由慢性乙型肝炎发展而成,早期(即代偿期)由于肝脏代偿功能较强可无明显症状;后期(即失代偿期)则以肝功能损害和门脉高压为主要表现^[1],并有多系统多脏器受累;晚期常出现上消化道出血、肝性脑病、继发性感染、脾功能亢进、腹水、癌变等严重并发症^[2],预后较差,病死率较高。对于肝硬化失代偿期患者,只要能检出乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA),不论丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)是否升高,均建议在其知情同意的情况下,及时进行核苷(酸)类似物抗病毒治疗^[3],以改善肝功能并延缓或减少肝移植的需求。本研究回顾性收集52例采用阿德福韦酯(ADV)联合拉米夫定(LAM)治疗的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床资料,并与同期52例单用ADV和52例单用LAM治疗的患者进行比较,从而探讨ADV联合LAM治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2010年8月—2013年8月我院感染科收治的156例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的临床资料。纳入标准:所有患者均确诊为乙型肝炎肝硬化,且生存期较长。排除标准:存在其他恶性肿瘤;精神异常者;其他原因引起肝硬化者;伴其他严重内科疾病者。ADV组男性47例,女性5例;年龄28~63岁,平均(36.49±5.16)岁;腹水者17例,3个月内发生过上消化道出血者5例,脾功能亢进者4例,肝性脑病者2例;按肝脏储备功能量化评分(Child-Pugh)分级为B级30例,C级22例。LAM组男性46例,女性6例;年龄29~62岁,平均(37.12±4.97)岁;腹水者15例,3个月内发生过上消化道出血者6例,脾功能亢进者3例,肝性脑病者4例;按Child-Pugh评分分级为B级27例,C级25例。联合组(ADV+LAM)男性48例,女性4例;年龄26~65岁,平均(36.95±5.62)岁;腹水者18例,3个月内发生过上消化道出血者6例,脾功能亢进者3例,肝性脑病者2例;按Child-Pugh评分分级为B级28例,C级24例。各组患者性别、年龄、Child-Pugh评分分级等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

各组患者均给予静脉输入高渗葡萄糖液、维生素C、胰岛素、氯化钾等常规治疗。在此基础上,LAM组患者给予LAM片(葛兰素史克制药有限公司,规格:0.1g×14片)50mg,口服,bid;ADV组患者给予ADV胶囊(正大天晴药业股份有限公司,规格:10mg×14粒)10mg,口服,bid;联合组患者给予LAM+ADV(生产厂家、用法用量同上述两组)。各组患者疗程均为60周。

1.3 观察指标

观察各组患者治疗前后ALT、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、Child-Pugh评分,不同时期HBV-DNA阴转率,临床疗效及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准

显效:临床症状显著好转,ALT显著降低,Child-Pugh评分显著降低;有效:临床症状有所好转,ALT水平和Child-Pugh评分有所降低;无效:未达上述指标或加重^[4]。总有效率=(显效

例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者治疗前后ALT、ALB、TBIL、Child-Pugh评分比较

治疗前各组患者ALT、ALB、TBIL、Child-Pugh评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后各组患者ALT、TBIL、Child-Pugh评分均显著低于同组治疗前,ALB显著高于同组治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),但各组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 各组患者治疗前后ALT、ALB、TBIL、Child-Pugh评分比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of ALT, ALB, TBIL and Child-Pugh score among groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 时间 | ALT, U/L | ALB, g/L | TBIL, μ mol/L | Child-Pugh评分 |
|------|----|-----|--------------|-------------|-------------------|--------------|
| ADV组 | 52 | 治疗前 | 150.47±18.29 | 24.01±5.72 | 70.59±8.64 | 9.23±0.96 |
| | | 治疗后 | 41.28±3.52* | 37.53±3.48* | 27.67±3.72* | 5.37±0.65* |
| LAM组 | 52 | 治疗前 | 149.53±17.54 | 25.12±4.67 | 71.83±7.69 | 9.31±1.05 |
| | | 治疗后 | 43.29±3.67* | 39.84±6.59* | 25.62±3.85* | 5.20±0.59* |
| 联合组 | 52 | 治疗前 | 153.82±18.96 | 25.37±5.94 | 70.28±5.61 | 9.18±0.86 |
| | | 治疗后 | 45.07±8.29* | 37.19±5.93* | 27.96±4.39* | 5.19±0.61* |

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. same group before treatment,* $P<0.05$

2.2 各组患者不同时期HBV-DNA阴转率比较

ADV组和LAM组患者不同时期HBV-DNA阴转率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);联合组患者不同时期HBV-DNA阴转率均显著高于ADV组和LAM组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 各组患者不同时期HBV-DNA阴转率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of HBV-DNA negative rate among groups at different times [case(%)]

| 组别 | n | 12周 | 24周 | 36周 | 48周 | 60周 |
|------|----|------------|------------|------------|------------|------------|
| ADV组 | 52 | 4(7.69) | 7(13.46) | 12(23.08) | 19(36.54) | 26(50.00) |
| LAM组 | 52 | 5(9.61) | 9(17.31) | 11(21.15) | 20(38.46) | 29(55.77) |
| 联合组 | 52 | 13(25.00)* | 19(32.54)* | 28(53.85)* | 43(82.69)* | 48(92.31)* |

注:与ADV组和LAM组比较,* $P<0.05$

Note: vs. ADV group and LAM group,* $P<0.05$

2.3 各组患者临床疗效比较

联合组患者总有效率显著高于ADV组和LAM组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 各组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of clinical efficacies among groups [case(%)]

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率,% |
|------|----|----------|----------|----------|--------|
| ADV组 | 52 | 11(21.2) | 18(34.6) | 23(44.2) | 55.8 |
| LAM组 | 52 | 12(23.1) | 18(34.6) | 22(42.3) | 57.7 |
| 联合组 | 52 | 16(30.8) | 21(40.4) | 15(28.8) | 71.2* |

注:与ADV组和LAM组比较,* $P<0.05$

Note: vs. ADV group and LAM group,* $P<0.05$

2.4 不良反应

ADV组患者在11周时死亡1例,死因为原发性肝癌;

LAM组患者在7周时死亡1例,死因为自发性腹膜炎;联合组患者治疗期间未有死亡病例。各组患者治疗期间均未见与药物相关的严重不良反应发生。

3 讨论

肝硬化失代偿期一般指肝硬化发展到一定程度,超出了肝脏的代偿能力,临床上出现明显病理改变,是肝硬化晚期的表现;主要表现为肝功能损害,包括门脉高压、脾大、腹水、肝性脑病或上消化道出血^[5-6]。引起肝硬化的病因很多,包括血吸虫病、药物或化学毒物、胆汁淤积、慢性充血性心力衰竭、肝炎病毒、过度饮酒等^[7]。我国以乙型肝炎病毒居多^[8],国外则以酒精中毒更为常见。肝硬化失代偿期过去一般遵循改善肝功能和抗肝纤维化、利尿、积极防治并发症、支持治疗及对症治疗等治疗原则,但是效果不甚理想^[9]。之后随着抗病毒药物的问世,患者预后有所改善,现在抗病毒治疗已成为肝炎肝硬化失代偿期治疗中重要的一部分。HBV持续复制和肝脏炎症反应坏死是肝炎肝硬化病情进展的主要决定因素^[10]。尽管抗病毒治疗不能改变肝炎肝硬化失代偿期的最终结局,但能通过抑制病毒复制、改善肝功能,从而提高患者的生存质量^[11]。因此,许多专家认为乙型肝炎病毒核酸阳性患者应立即采取抗病毒治疗,一般使用核苷(酸)类似物。目前临床上常用的相关抗病毒药物有ADV、LAM等。

ADV是一种常见的单磷酸腺苷的无环核苷类似物,在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物阿德福韦二磷酸盐^[12],其通过与自然底物脱氧腺苷三磷酸结合或者整合到病毒DNA后引起DNA链延长来抑制HBV-DNA多聚酶活性,从而抑制病毒复制,起到保肝的效果。ADV的耐药率较低,可长期使用,但其作用时间较长^[13],因此,对于病情进展迅速的重度乙型肝炎效果不佳。拉米夫定是一种常见的核苷类似物,可在HBV感染细胞和正常细胞内代谢生成拉米夫定三磷酸盐,对病毒DNA链的合成和延长有竞争性抑制作用,可促进机体肝脏功能恢复,抑制肝纤维化的发展,改善患者预后。拉米夫定起效快,但其不能清除肝细胞内的乙型肝炎病毒DNA,长期使用该药易发生酪氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸-天冬氨酸(YMDD)、其他位点突变等严重不良反应,故不宜长期使用。有学者提出二者联合用药^[14],这样既能够较快起效,还能长期使用,理论上讲具有一定的可行性。

本研究结果显示,治疗前各组患者ALT、ALB、TBIL、Child-Pugh评分比较,差异均无统计学意义;治疗后各组患者ALT、TBIL、Child-Pugh评分均显著低于同组治疗前,ALB显著高于同组治疗前,差异有统计学意义,但组间比较,差异均无统计学意义。ADV组和LAM组患者不同时期HBV-DNA阴转率比较,差异均无统计学意义;联合组患者各时间点HBV-DNA阴转率均显著高于ADV组和LAM组,差异有统计学意义。联合组患者总有效率显著高于ADV组和LAM组,差异有统计学意义。各组患者治疗期间均未见与药物相关的严

重不良反应发生。以上结果与相关研究^[15]一致。

综上所述,ADV联合LAM治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期较单用ADV或LAM疗效更好,HBV-DNA阴转率更高,且安全性相当。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 吴丹.拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的效果观察[J].中国当代医药,2014,21(2):50.
- [2] 赖道权,肖利华.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝硬化失代偿期临床疗效分析[J].中国卫生产业,2013,10(11):81.
- [3] 叶志典,阮运河.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效[J].广东医学,2012,33(5):6 935.
- [4] 汪福群.4种抗病毒方案治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的疗效及经济学效益分析[J].亚太传统医药,2013,9(5):184.
- [5] 徐步惠,孙苏.拉米夫定优化治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期临床观察[J].肝脏,2012,17(8):610.
- [6] 叶志典,阮运河.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效[J].广东医学,2012,33(5):693.
- [7] 陈兴辉.阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效观察[J].吉林医学,2012,33(6):1 192.
- [8] 肖基海.阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床研究[J].海南医学院学报,2012,18(10):1 426.
- [9] 周红燕.3种方案治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的成本-效果分析[J].中国新药杂志,2012,21(6):654.
- [10] 刘旭玲,杨林虹,刘长凯.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效及安全性研究[J].中国当代医药,2011,18(35):66.
- [11] 刘鸿彬.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者疗效观察[J].内蒙古中医药,2011,30(24):75.
- [12] 邵江波,徐君.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者96周临床观察[J].中国医药指南,2011,9(23):12.
- [13] 耿建章,范晓红,陆海英.乙型肝炎肝硬化失代偿期初始拉米夫定和阿德福韦酯联合抗病毒治疗的疗效观察[J].临床肝胆病杂志,2011,27(8):837.
- [14] 陈林,周祖模,石永明.拉米夫定和阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期疗效观察[J].国际流行病学传染病学杂志,2011,38(3):159.
- [15] 高国洪.拉米夫定等联合用药对肝炎后肝硬化患者5年生存期的影响[J].中外医学研究,2011,9(6):39.

(收稿日期:2014-08-08 修回日期:2014-12-31)

(编辑:陈宏)