文章编号:1000-5404(2007)18-1805-03

论著

阿德福韦酯治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效相关因素分析

汤影子,陈耀凯,刘 霖,邓国宏,王宇明 (第三军医大学西南医院全军感染病研究所,重庆 400038)

提 要:目的 研究分析影响阿德福韦酯治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效的主要相关因素。**方法** 收集2004年3月至2006年11月采用贺维力(阿德福韦酯10 mg片剂)治疗的34例慢性乙型病毒性肝炎患者临床资料,分析治疗前血清ALT水平、治疗前HBV DNA水平、体质量、性别等因素与疗效的相关性。**结果** 获得HBV DNA阴转的患者较之未阴转患者基线HBV DNA水平较低、ALT较高、获得IVR的比例更高($P=0.034$、0.011);获得HBeAg/抗-HBe血清学转换的患者较之未获转换的患者基线HBV DNA水平较低、获得IVR的比例更高($P=0.034$);获得IVR的患者较之未获得IVR者基线HBV DNA水平较低、ALT水平较高($P=0.006$、0.003)。52、104周及治疗终点HBV DNA下降水平均与体质量呈负相关($P=0.026$、0.016、0.035)。**结论** 血清HBV DNA水平较低、ALT水平较高、体质量较低的慢性乙型肝炎患者更易对标准阿德福韦酯治疗方案产生病毒学应答,高体质量患者应适当增加给药剂量。

关键词: 慢性乙型肝炎;阿德福韦酯;相关因素
中图法分类号: R512.62;R969.4;R978.7 **文献标识码:** A

Correlation factors involved in therapeutic efficacy of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B patients

TANG Ying-zi, CHEN Yao-kai, LIU Lin, DENG Guo-hong, WANG Yu-ming (Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation factors associated with the therapeutic efficacy of adefovir dipivoxil for patients with chronic hepatitis B. **Methods** Totally 34 hepatitis B patients with positive HBeAg were enrolled and treated with adefovir dipivoxil (10 mg once daily) for 132 weeks, and the biochemical and virological parameters were monitored. Statistic analysis was used to identify some possible correlation factors associated with therapeutic efficacy. **Results** Patients who achieved undetectable HBV DNA at the end of the treatment were found to have a lower baseline HBV DNA level, higher ALT and higher ratio of initial virologic response (IVR) compared with those who did not achieve ($P=0.034$, 0.011, <0.001); HBeAg seroconversion were observed more often in patients with lower baseline HBV DNA and those achieving IVR ($P=0.034$, <0.001); And lower baseline HBV DNA and higher ALT predicted a higher probability for winning IVR ($P=0.006$, 0.003). Linear regression identified negative correlations between body weight and the reduction level of HBV DNA at the week of 52, 104 and 132 respectively ($P=0.026$, 0.016, 0.035). **Conclusion** Patients with lower baseline HBV DNA level, higher ALT and lower body weight were more prone to achieve virologic response. Thus, a higher dosage of adefovir dipivoxil is recommended for the patients with higher body weight.

Key words: Hepatitis B; adefovir dipivoxil; correlation factor

阿德福韦酯(Adefovir dipivoxil, ADV)是一种新的抗乙型肝炎病毒(HBV)药物,对HBV野生株及拉米夫定耐药株均有较强的抗病毒活性,已成为慢性乙型肝炎临床治疗的主要抗病毒药物之一。但我们在临床应用中观察到,该药对部分患者存在抗病毒能力弱、起效较慢或疗效不佳的现象,且无基因型变异证据,表明除病毒耐药因素外,尚有其他因素对其疗效产生影响。为探索与ADV疗效相关的影响因素,我们总结分析了34例接受为期132周阿德福韦酯治疗的慢性乙型肝炎患者临床资料,现报告如下。

作者简介:汤影子(1982-),女,重庆市人,硕士研究生,主要从事乙型肝炎病毒变异方面的研究。电话:(023)62009945,E-mail:tangyingzi@sina.com
通讯作者:王宇明,电话:(023)68754141, E-mail: wym417@mail.tmmu.com.cn
收稿日期:2006-12-28;修回日期:2007-05-16

1 资料与方法

1.1 研究对象

34例慢性乙型病毒性肝炎患者为我科2004年3月至2006年11月门诊或住院患者，男性28例，女性6例，平均29.9岁（18~45岁）。治疗前HBsAg和HBeAg持续阳性6个月以上，治疗前6个月内至少1次血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）超过2倍正常值上限（ULN），且用药时血清ALT超过ULN但低于10倍ULN；治疗前6个月内未接受过其他抗病毒治疗，治疗前血清HBV DNA $>10^6$ 拷贝/ml。本组病例无合并肝癌或存在失代偿肝病者，无丙型肝炎病毒（HCV）、丁型肝炎病毒（HDV）或人类免疫缺陷病毒（HIV）合并感染者，无自身免疫性肝炎或其他活动性肝病患者，无酗酒或药物滥用者，无妊娠和哺乳期妇女。

1.2 治疗方法

所有入选病例均口服阿德福韦酯10 mg片剂（英国葛兰素史克制药公司产品，商品名：贺维力），每日1次，连续132周。期间未接受其他保肝、退黄或抗病毒治疗。

1.3 观察指标

治疗开始16周内，每4周随访1次，以后每12周随访1次，每次随访均进行体格检查，并检测血常规、尿常规、肝功能、肾功能、乙肝标志物、HBV DNA定量及腹部B超。乙肝标志物检测采用ELISA法测定，试剂由上海科华生物工程股份有限公司提供。HBV DNA定量采用聚合酶链反应（PCR）定量检测（Amplicor Cobas），试剂上海科华生物工程股份有限公司提供，最低检测限300拷贝/ml。肝肾功能检测采用全自动生化分析仪（HITACH公司）检测。

1.4 统计学方法

采用SPSS 10.0统计软件，相关分析采用直线回归，组间均数比较采用双侧 t 检验或方差分析，两组率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 主要疗效指标的结果

治疗终点（132周）共8例（24%）患者血清HBeAg转阴，其中7例患者出现HBeAg/抗-HBe血清学转换（21%）；共12例（36%）患者血清HBV DNA转阴（HBV DNA阴转定义为血清HBV DNA定量<300拷贝/ml）；20例（59%）患者血清ALT复常。

2.2 初始病毒学应答（IVR）

IVR定义为治疗24周时血清HBV DNA $<10^4$ 拷贝/ml。本组所有病例基线时HBV DNA定量均大于 10^7 拷贝/ml，治疗24周后平均HBV DNA下降值为3.46 $\log_{10}$ 拷贝/ml，其中10例获得初始病毒学应答（29%），24例未获得初始病毒学应答（71%）（图1）；获得IVR者与未获得IVR者相比，血清HBV DNA平均下降值分别为5.30、2.66 $\log_{10}$ 拷贝/ml，两者差异极为显著（$t=8.099$，$P<0.01$）。至治疗终点时，获得IVR者与未获得IVR者相比，血清HBV DNA水平下降值分别为5.40、2.55 $\log_{10}$ 拷贝/ml（$t=3.332$，$P=0.002$），HBV DNA阴转率分别为90%、12%，有显著性差异（$\chi^2=18.565$，$P<0.01$）。

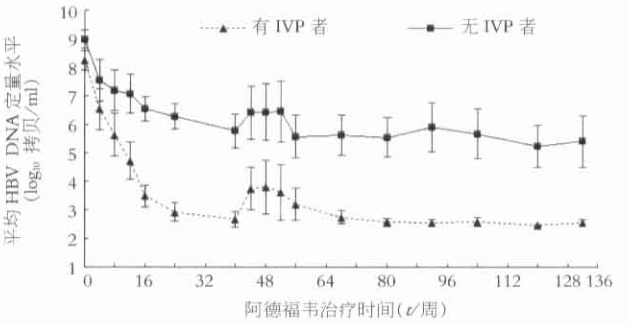


图1 阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA水平变化趋势

2.3 疗效相关因素分析

统计学分析显示，获得HBV DNA阴转的患者较之未阴转患者基线HBV DNA水平较低（$t=2.218$，$P=0.034$）、ALT较高（$t=2.703$，$P=0.011$）、获得IVR的比例更高（$\chi^2=18.565$，$P<0.01$）（表1）；获得HBeAg/抗-HBe血清学转换的患者较之未获转换的患者基线HBV DNA水平较低（$t=2.220$，$P=0.034$）、获得IVR的比例更高（$\chi^2=13.459$，$P<0.01$）（表2）；获得IVR的患者较之未获得IVR者基线HBV DNA水平较低（$t=2.937$，$P=0.006$）、ALT水平较高（$t=3.171$，$P=0.003$）（表3）。

表1 获得HBV DNA阴转与未阴转患者相关因素比较

组别	n	平均HBV DNA（$\log_{10}$ 拷贝/ml）	平均ALT（IU/L）	获得IVR比例（%）
HBV DNA阴转者	12	8.39±0.7	281±41	90
HBV DNA未阴转者	22	8.95±0.7	94±34	12
P值		0.034	0.011	<0.01

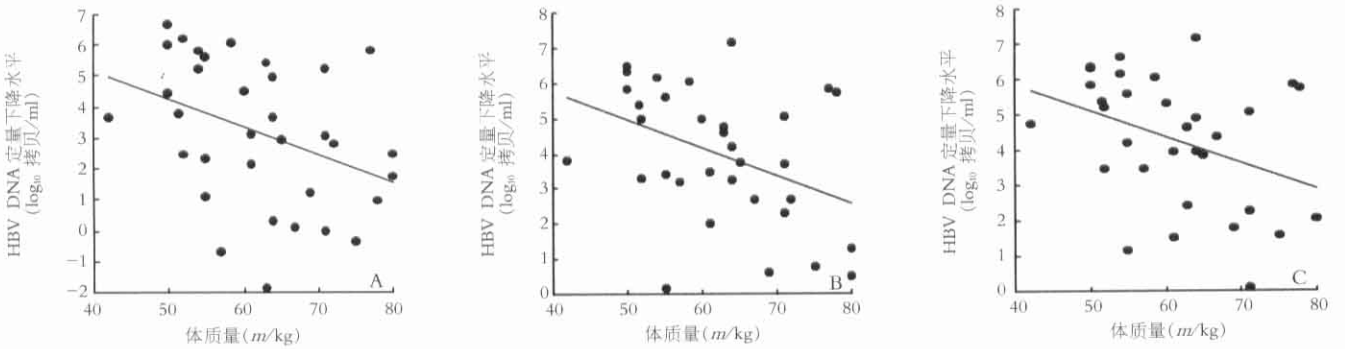
表2 获得HBeAg/抗-HBe转换与未转换患者相关因素比较

组别	n	平均HBV DNA（$\log_{10}$ 拷贝/ml）	平均ALT（IU/L）	获得IVR比例（%）
获HBeAg/抗-HBe转换者	7	8.23±0.6	180±39	86
未获HBeAg/抗-HBe转换者	27	8.89±0.7	159±30	4
P值		0.034	0.106	<0.01

表3 获得IVR与未获IVR患者相关因素比较

组别	n	平均HBV DNA（$\log_{10}$ 拷贝/ml）	平均ALT（IU/L）
获得IVR者	10	8.23±0.7	316±47
未获IVR者	24	8.97±0.7	95±37
P值		0.006	0.003

直线回归分析结果显示，治疗52、104、132周时血清HBV DNA下降水平均与体质量成负相关关系（$P=0.026$、0.016、0.035），相关系数分别为-0.381、-0.410、-0.374，相关方程分别为：$y=-0.381x+8.724$、$y=-0.410x+8.977$、$y=-0.374x+8.738$（图2）。将所有病例按体质量分为<60 kg、60~65 kg、>65 kg 3组，治疗结束后血清HBV DNA载量分别下降（$\log_{10}$ 拷贝/ml）：5.04、4.19、3.05，差异具有统计学意义（$F=4.309$，$P=0.022$）。



A：52 周；B：104 周；C：132 周

图 2　阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者不同时期血清 HBV DNA 下降水平与体质量的关系

2.4　药物不良反应

少部分病例(5/34)治疗过程中出现乏力、腹部不适、腹泻、头晕等轻度到中度不良事件，且多数在治疗过程中自行减轻或消失，无严重不良反应出现。血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血清淀粉酶等无明显异常值出现。

3　讨论

我们分析了 34 例接受为期 132 周阿德福韦治疗的 HBeAg 阳性慢乙肝患者临床资料，结果：治疗终点时，21% 病例获得了 HBeAg/抗-HBe 血清学转换，36% 病例出现血清 HBV DNA 转阴，且与是否获得 IVR 显著相关。哪些因素可以预测抗病毒疗效尚无定论，目前比较明确的是基线 ALT 水平较高($>3\times$ULN)及基线 HBV DNA 水平较低($<10^7$ 拷贝/ml)的患者对标准治疗方案应答较好[1-3]。我们也发现获得 IVR 的病例基线 HBV DNA 水平明显低于未获得 IVR 者，而基线 ALT 较高的患者在治疗结束后更易获得 HBV DNA 转阴及 HBeAg/抗-HBe 血清学转换。未获得 IVR 的病例在经历为期 132 周的治疗后，血清 HBV DNA 水平仍处于较高水平，说明这部分患者对阿德福韦酯的低应答率并非由于疗程不足。Fung 等[4]提出阿德福韦酯剂量不足可能是导致患者不能获得 IVR 的一个因素。由于考虑到大剂量阿德福韦酯可能会引起肾毒性，因此临床用药推荐剂量均为 10 mg/d，但研究表明更高剂量的阿德福韦酯(如 30 mg/d)较之 10 mg/d 剂量有更好的抗病毒活性[1]。我们分析了患者 52、104、132 周血清 HBV DNA 下降水平与体质量之间的关系，均呈线性负相关，说明随着体质量增加，HBV DNA 下降幅度越小，即病毒学应答越差，因此有必要根据不同体质量适当调整 ADV 给药剂量。根据本组病例研究结果，我们设想可将我国成人慢性乙型肝炎患者按照体质量进行分组：40～60、60～80、≥80 kg，分别采用 10、15、20 mg/d 的剂量给药，可克服体质量对疗效的影响。建议生产商生产 5 mg/片(粒)剂型，以方便患者服用。文献[5]报道基线 ALT 升高的患者更容易获得血清学转换，而获得 IVR 或早期即出现血清 HBV DNA 阴转者血清 HBeAg 转阴率也更高。我们的分析也证实获得 IVR 的患者更易出现血清学转换及 HBV DNA 转阴。在拉米夫定治疗患者中已证实未获得 IVR 与拉米夫定耐药相关[6]，而在阿德福韦治疗期间，HBV DNA 维持高复制水平($>10^4$ 拷贝/ml 持续 1 年以上)也是出现耐药的危险因素[7]，因此让患者获得早期且持续的病毒学应答也是有效防止阿德福韦耐药产生的关键。

总之，本研究证实血清 HBV DNA 水平较低、ALT 水平较高、体质量较低的慢性乙型肝炎患者更易对标准阿德福韦酯治疗方案产生病毒学应答，高体质量患者应适当增加给药剂量。

参考文献：

[1] Dusheiko G. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: a review of the major clinical studies[J]. J Hepatol, 2003, 39(Suppl 1): S116－S123.

[2] Tillmann H L. Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(1): 125－140.

[3] 林　希，张剑波. 膦甲酸钠治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 实用临床医药杂志，2006，10(3)：100－102.

[4] Fung S K, Chae H B, Fontana R J, *et al*. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2006, 44(2): 283－290.

[5] 田　沂，唐晓鹏，杨　旭，等. HBV 标志物定量与病毒载量关系探讨[J]. 第三军医大学学报，2007，29(13)：1305－1307.

[6] Lai C L, Dienstag J, Schiff E, *et al*. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(6): 687－696.

[7] Fung S K, Andreone P, Han S H, *et al*. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation[J]. J Hepatol, 2005, 43(6): 937－943.

(编辑　薛国文)