DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.11.055
第24卷第11期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 11
2002年11月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Nov. 2002

文章编号:1000-5404(2002)11-1369-03

论著

拉米夫定治疗50例慢性乙型肝炎患者自身前后对照试验

黄燕萍,王宇明 (第三军医大学附属西南医院全军感染病研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨拉米夫定对慢性乙型肝炎病人的临床疗效、免疫学状态(HBeAg血清转换)、HBV DNA水平及YMDD耐药株(YIDD/YVDD)的影响。方法 观察50例乙肝病人口服拉米夫定治疗前和治疗后12周、24周、36周、48周的肝功能(ALT)及免疫学指标的变化,并采用荧光定量PCR技术检测HBV DNA含量和YMDD耐药变异株。结果 治疗前50例病人中有3例抗-HBe阳性,47例HBeAg阳性。治疗后12~24周有9例(19%,9/47)HBeAg转阴,其中3例出现抗-HBe,有1例HBeAg和HBsAg先后消失。治疗前病人血清YMDD变异检测结果为YMDD 4例,YVDD 22例,YMDD+YVDD 11例,其他尚不明确。在治疗后36~48周时,14例(14/50,28%)出现反跳,HBV DNA升高超过两个数量级,其中只有3例伴ALT升高但未超过治疗前的基线值,并在36周时由YMDD变异为YIDD。结论 拉米夫定用药9~12个月后28%出现HBV DNA升高,但不伴严重的临床改变。治疗前野生型YMDD仅是少数,而YVDD占多数,个别YIDD的出现常伴ALT的异常和HBV DNA的升高。

关键词:慢性肝炎;乙肝病毒;拉米夫定
中图法分类号:R978.7;R512.6+2 文献标识码:A

Clinical observation of lamivudine therapy in 50 patients with chronic hepatitis B infection

HUANG Yan-ping, WANG Yu-ming (Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of lamivudine therapy on patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection and its mechanisms of the immunological state, level of HBV DNA and YMDD mutation. **Methods** Changes of ALT, HBV DNA and YMDD mutation of 50 patients at 12, 24, 36, 48 weeks before and after oral administration of lamivudine were determined and levels of HBV DNA and YMDD mutation were detected with quantitative PCR. **Results** Before the therapy, 3 cases were of anti-Hbe positive, 47 cases of HBeAg positive. After the therapy, 9 cases of HBeAg negative were found. Four cases of YMDD, 11 cases of YMDD+YVDD mutations were found in pretreated patients. After 36~48 weeks of therapy, HBV DNA of 14 cases increased prominently, but YIDD mutation was found in only 3 cases with increased ALT which was not higher than the pretreatment base line. **Conclusion** Lamivudine is effective though the mutations and breakthrough are present. The effects of YVDD mutations are slight but attention should be paid to YIDD mutation.

Key words: chronic hepatitis; hepatitis B virus; lamivudine

拉米夫定(Lamivudine)作为一种较新的核苷类似物,国内已普遍应用,多数报道该药治疗慢性乙型肝炎有较好的临床疗效,但长期使用将导致耐药变异株的出现。本研究的目的是观察拉米夫定治疗本地区慢性乙型肝炎病人1年的疗效和病毒变异情况。

1 材料和方法

1.1 病人资料

慢性乙型肝炎病人50例,平均年龄28.5±8.1(12~50)岁,男34例,女16例。入选前有≥6个月的HBsAg阳性史,治疗前查乙肝血清学标志为HBsAg、HBeAg、HBcAb阳性;HBV DNA PCR检测阳性;ALT 9例正常,16例<2×ULN,18例≥2×ULN,其它7例未检测。抗-HCV、HDV抗原和抗体、抗-HEV、抗-HIV阴性,无严重的心、脑、肾等其它疾病。

1.2 观察指标

病人分别于治疗前、用药后12、24、36、48周进行全面检查。包括血常规、血清生化、HBV血清标志物、HBV DNA定量、凝血间、血淀粉酶、心肌酶谱各项。并于治疗前和出现反跳酶原时时检测病毒的YMDD变异。

1.3 检测方法

生化指标采用日立7020全自动生化仪检测;HBV DNA定量和YMDD变异采用深圳匹基公司生产的荧光探针杂交技术,由罗氏公司LightCycler检测;乙肝血清标志物采用上海科华公司的酶联免疫试剂盒检测。

1.4 分组方法

为便于分析讨论,将50例病人按病毒学应答状况分为4组:无应答组(1例)、部分应答组(9例)、应答组(26例)和耐药组(14例)。(分组标准:用药后HBV DNA定量长期维持原状的为无应答;HBV DNA拷贝数下降,但始终维持在较低水平不变的为部分应答组;用药后HBV DNA降至检测限以下的为应答组;HBV DNA降低后出现反跳≥治疗前拷贝数的为耐药组。因无应答组例数太少,未纳入统计分析。)

1.5 统计学分析

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验。

2 结果

2.1 年龄

耐药组平均年龄(24.0±7.7)岁,部分应答组(22.0±4.4)岁,应答组(31.4±8.5)岁。耐药组与应答组之间比较($P=0.021$),相差显著,而与部分应答组比较相差无显著意义;部分应答组与应答组间比较($P=0.002$),相差显著。数据表明,病

作者简介:黄燕萍(1972-),女,四川省简阳市人,硕士研究生,助理研究员,主要从事乙肝病毒变异方面的研究。电话:(023)68754289
收稿日期:2002-01-11;修回日期:2002-04-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

人的年龄与其对拉米夫定的应答反应有一定的关系。对拉米夫定反应良好的应答组年龄显著大于另两个组。提示拉米夫定用于一定年龄段的病人效果较好。

2.2 用药时间与临床改变

拉米夫定治疗后 12 周，HBV DNA 和 ALT 迅速下降；治疗前 HBV DNA 的 Log 值为 6.30±1.39，治疗后 12、24、36、48 周分别为 2.20±1.92、1.17±2.01、2.18±2.37、3.64±2.54。ALT 治疗前 109.95±91.82，治疗后为 40.18±35.90、39.24±23.30、44.13±34.58、83.75±96.70，见图 1。

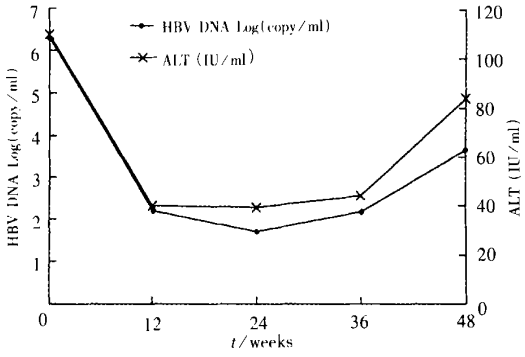


图 1 血清 HBV DNA、ALT 的改变

Fig 1 Changes of serum HBV DNA and ALT

2.3 不同应答状态组的 HBV DNA 改变

尽管应答组、部分应答组、耐药组的病人在用药后血清中的 HBV DNA 定量结果不同，但经统计分析，各组 HBV DNA 水平在治疗前却相差不显著，见图 2。该结果提示，治疗前病人血中的病毒载量高低并不影响疗效。

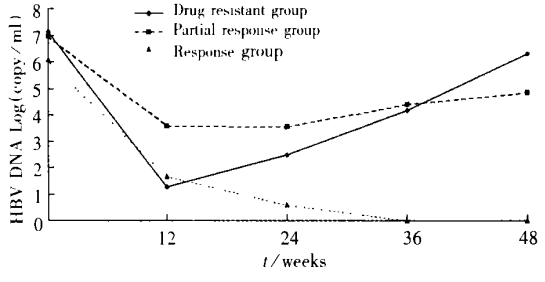


图 2 不同应答组间血清 HBV DNA 比较

Fig 2 Comparison of serum HBV DNA between response groups

2.4 不同应答状态组的 ALT 的改变

与 HBV DNA 不同，病人治疗前的 ALT 水平影响疗效，见图 3。3 个组比较，治疗前的 ALT 水平明显高于另两个组（$P=0.041$）的是耐药组病人，虽然用药后 12 周降至正常上限左右，与另两组相差无显著性，但 36 周以后出现反跳。

2.5 治疗前病人 YMDD 变异检测

对 50 例观察病人中 45 例的治疗前血清标本进行了 YMDD 变异的检测。结果是：野生型（YMDD）8.8%（4/45）；YVDD 变异型 46.7%（22/45）；YMDD＋YVDD 占 24.4%（11/45）；其余 8 例无法用单点突变解释。而用药后因大部分病人的 HBV DNA 已降至检测限以下，无法进行常规的 YMDD 变异检测，在已检测的 13 例标本中，9 例 YVDD，3 例 YIDD，1 例 YMDD。

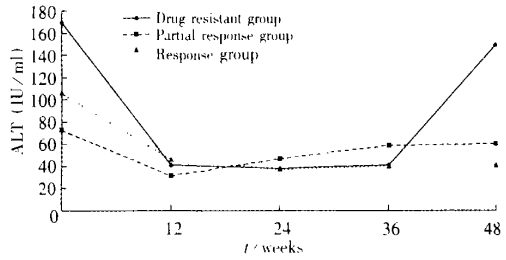


图 3 不同应答组间血清 ALT 比较

Fig 3 Comparison of serum ALT between response groups

2.6 耐药组中 YMDD→YIDD 对病人 ALT 的影响

耐药组中有 4 例病人由治疗前的 YMDD/YVDD 转为 YIDD 时出现了与众不同的 ALT 改变。即 ALT 大幅度的反跳，同时 HBV DNA 也恢复到治疗前的 $10^6 \sim 10^7$；而耐药组中其它数例治疗前后均为 YVDD 的病人尽管出现 HBV DNA 反跳，但仅回复到 $10^3 \sim 10^5$，低于治疗前；同时 ALT 仍维持在正常上限附近。该结果提示，YVDD 变异对病人的抗病毒治疗影响不明显，但 YIDD 的出现却需引起临床的高度重视。

2.7 乙肝血清标志物的转换

本组患者的血清转换率不高，12 周时有 6 例 HBeAg 阴转，24 周时增加 2 例，48 周时增加 1 例，故 HBeAg 累积阴转率 18%；HBeAg 阴转伴抗-HBe 出现的只有 3 例（6%），并延后数周。9 例患者中有 1 例 HBsAg 随着消失，最后只有 HBcAb 阳性。

3 讨论

关于 HBeAg 的血清转换，在本研究的应答组中共有 9 例（19%）患者在不同时间出现 HBeAg 阴转；而其它组无一例出现。Leung 等[1] 曾提到，有学者研究中国人的 HBeAg 血清转换，发现拉米夫定治疗时间为 1、2、3 年的阴转率分别为 17%、30%、34%；同时抗-HBe 的出现率为 8.6%、17.9%、21.4%。我们的数据与之非常接近。9 例出现血清转换患者的基线 ALT 与组内其它各例相差没有显著性。在观察期间没有发生 HBeAg 血清转换的逆转。

YMDD 变异的出现。Allen 等[2] 分析了 20 例病人血清标本，治疗前全部为 YMDD；治疗后 18 例 YVDD，2 例 YIDD。Santantonio 等[3] 报道用拉米夫定治疗抗-HBe/HBV DNA（＋）患者，发现 15 例中有 2 例在治疗 24 周后出现 HBV DNA 反跳，并有 YVDD 变异；其治疗前的 ALT 明显高于其它组。用药病人中变异出现较早的是在治疗开始仅 6 周时检测 1 份标本的 15 份克隆时发现了 1 个 YIDD 克隆[4]。最早的是 Paik 等[5] 在治疗后 2 周时即已找到 1 例 YIDD 变异。而在 Kobayashi 等[6] 的研究中，未经拉米夫定治疗的无症状 HBV 感染患者体内检测到了 YMDD 基序的变异。这些结果都提示变异株是已经存在的，随着检测技术的提高，能更早检测出变异。

我们的研究与各报道有部分一致。拉米夫定治疗前关于基因型的普遍报道是接近 100%的 YMDD，虽有人发现变异株也仅是个别。但我们对 50 例患者中 45

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

例的治疗前血样作了检测, 其中 YMDD 4 例(8.8%)、YVDD 22 例(46.7%)、YMDD+YVDD 11 例(24.4%), 其它不明确的 8 例(17.7%)。YVDD 在慢性乙肝患者中占如此高的比例较意外。经重复实验结果无误。为确保结果的可靠性, 我们将采用 RFLP 和基因测序作进一步的验证。随着治疗的进展, 我们发现, YVDD 变异株特别稳定, 始终不变, 病人用药后无论是应答良好、部分应答、或出现反跳, 他们的病情都比较平稳, ALT 没有明显异常, 病人感觉良好。而治疗前为 YMDD 的病人 4 例中有 3 例在 24 周后转变为 YIDD, HBV DNA 出现反跳, ALT 异常, 最高达到 330 IU/ml。我们的结果提示, YVDD 对病情没有明显影响, 而 YIDD 一旦出现应引起临床足够的重视。

此外, 在本观察中, 还有 1 例病人较特殊。治疗前 ALT 等各项肝功能指标均正常, 但 HBV DNA 定量为 10^7, 乙肝血清标志物只有 HBsAg、HBeAg 阳性, YMDD 检测为 YMDD+YVDD; 用药后严密跟踪, 前述指标无一项出现改变。此现象提示, 极少数病人可能因变异或免疫方面的特殊状态而对拉米夫定完全无反应。目前正对该病人血清标本做进一步的研究。

总之, 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的疗效是肯定的, 用药过程中不可避免的耐药变异株的问题始终存在。所以, 从长远的角度来看, 拉米夫定的长期应用对病人有着非常重要的意义。如果联合用药能克服耐药问题, 将更大限度减少拉米夫定临床应用中的顾虑。

参考文献:

[1] Leung N W Y, Lai C L, Chang N T, *et al*. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy[J]. Hepatology, 2001, 33(6): 1 527—1 532.

[2] Allen M I, Deslauriers M, Andrews C W, *et al*. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine[J]. Hepatology, 1998, 27(6): 1 670—1 677.

[3] Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, *et al*. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine[J]. J Hepatol, 2000, 32(2): 300—306.

[4] Whalley S A, Brown D, Teo C G, *et al*. Monitoring the emergence of hepatitis B virus polymerase gene variants during lamivudine therapy using the LightCycler[J]. J Clin Microbiol, 2001, 39(4): 1 456—1 459.

[5] Paik Y H, Chung H Y, Ryu W S, *et al*. Emergence of YMDD motif mutant of hepatitis B virus during short-term lamivudine therapy in South Korea[J]. J Hepatol, 2001, 35(1): 92—98.

[6] Kobayashi S, Ide T, Sata M. Detection of YMDD motif mutations in some lamivudine-untreated asymptomatic hepatitis B virus carriers[J]. J Hepatol, 2001, 34(4): 584—586.

(编辑　薛国文)

(上接 1368 页)

端相对应的下颌角处皮肤作一 0.5 cm 长切口, 钝性分离至下颌角骨面, 用自制的外径 0.8 cm 金属套筒隔离周围组织, 电钻打孔, 2~3 颗钛钉固定。

1.2.5　彻底止血, 生理盐水冲洗创面, 修整骨创缘, 用 4 号线水平褥式加间断缝合, 下颌角小切口处置橡皮片引流条, 敷料包扎。

2　结果

2 例患者均顺利切除下颌骨肿瘤, 术后伤口一期愈合, 无术区血肿, 感染情况。患者面部外形满意, 下颌骨形态正常, 见图 1。

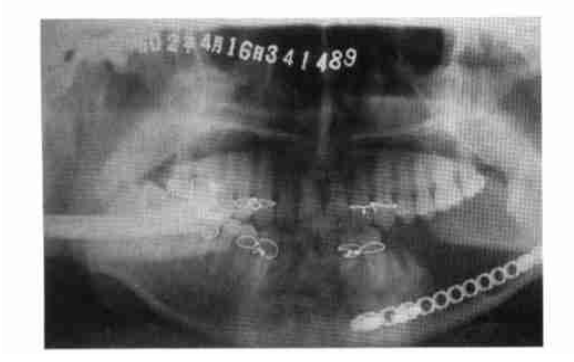


图 1　术后 X 线片

3　讨论

经口内入路摘除下颌骨囊肿和较小的良性肿瘤是常规术式, 但一般不涉及下颌骨的修复再造问题, 须行下颌骨修复时, 多采用颌下皮肤切口入路[1], 面部遗留较大疤痕。采用口腔入路方法在摘除下颌骨较大囊肿或切除良性肿瘤后同期口内入路修复的方法国内外少见报道。我科借鉴美国德克萨斯大学达拉斯医学中心口腔颌面外科 Edward Ellis 的技术方法, 经口内入路同期行下颌骨修复, 效果良好。该方法手术创伤小, 面部基本无手术疤痕, 美观效果好, 患者易于接受, 并可避免颌下切口可能造成的面神经下颌缘支的损伤, 适用于下颌骨体部的各类较大囊肿和良性肿瘤。但该方法术中术野较局限, 分离肿瘤时需在骨膜下分离较为安全, 难以做到肿瘤根治, 故不可用于恶性肿瘤治疗。

该手术的难点在于术野暴露范围远小于颌下区切口, 医生视野较局限, 修复时增加很大难度。为保证修复材料能恢复下颌骨的正常形态, 术前应先行牙弓夹板固定或小环结扎, 手术在对好颌关系的前提下放置修复再造钛板, 并依下颌骨形态塑行。修复钛板尽可能靠近下颌缘, 一则保证下颌骨受力时的正常应力分布[2], 二则防止钛钉固定时损伤下齿槽神经束。术中近中钛板可从口腔切口进行, 远中端钛板固定无法经口完成, 相对应区域皮肤作 0.5 cm 小切口可完成这一过程[2], 但应注意对周围组织的保护。植入钛板及钛钉在切口愈合后不需取出, 可永存体内。

关键词: 下颌骨良性肿瘤; 切除修复术
中图法分类号: R739.820.5　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 邱尉六. 颌骨囊肿[A]. 见: 邱尉六 主编. 口腔颌面外科[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 246—252.

[2] 杨旭东, 胡勤刚. 经口内进路下颌骨骨折内固定[J]. 口腔医学纵横杂志, 2002, 18(1): 10.

(编辑　王　红)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net