

阿德福韦酯初治慢性乙型病毒性肝炎18例疗效观察

孙一哲, 刘智慧, 郭晓华(吉林省公主岭市中心医院 感染科, 公主岭市 136100)

摘要: 目的 观察阿德福韦酯(ADV)对慢性乙型肝炎初治患者的临床疗效。方法 将18例慢性乙型肝炎患者设为治疗组,在综合治疗基础上给予阿德福韦酯10 mg口服,每日1次;对照组选择同期住院患者11例,给予苦参素氯化钠注射液0.6 g静脉输注,每日1次,疗程为1个月。结果 治疗组HBV DNA < 10³拷贝/ml的比率、丙氨酸转氨酶(ALT)复常率和HBeAg血清学转换率分别为94.4%、88.9%和28.6%,对照组分别为9.1%、72.7%和14.3%, $P < 0.05$ 。结论 阿德福韦酯用于慢性乙型肝炎初治患者的效果较好。

关键词: 阿德福韦酯; 乙型肝炎, 慢性; 肝硬化

Effect of adefovir dipivoxil on 18 cases of chronic hepatitis B

SUN Yi-zhe, LIU Zhi-hui, GUO Xiao-hua (Department of Infectious Diseases, Gongzhuling Central Hospital, Gongzhuling 136100, China)

Abstract: Objective To observe the effect of adefovir dipivoxil (ADV) on chronic hepatitis B patients with initial treatment. **Methods** All of 18 cases with chronic hepatitis B were taken as the treatment group, who were treated by adefovir dipivoxil at 10 mg orally once a day for a month after the regularly comprehensive therapy. The control group with 11 hospitalized patients at the same time were treated with matrine sodium chloride at 0.6 g intravenous injection once a day for a month. **Results** The rate of HBV DNA < 10³ copies/ml, alanine aminotransferase normalization and HBeAg seroconversion were 94.4%, 88.9% and 28.6% in the experimental group, respectively, while in control group the corresponding rate were 9.1%, 72.7% and 14.3%, $P < 0.05$. **Conclusions** The clinical effect of adefovir dipivoxil on chronic hepatitis B patients with initial treatment was significant.

Key words: Adefovir dipivoxil; Hepatitis B, chronic; Liver cirrhosis

慢性乙型病毒性肝炎是由HBV引起的一种严重危害人类健康的疾病。临床观察发现,慢性乙型肝炎患者如果仅有肝功能的改善,而其体内HBV尚未被清除,持续存在和不断复制是导致病情进展的关键因素。此类患者极易复发,ALT经常处于波动状态,而且其肝脏损伤将继续进展^[1]。因此,抗HBV是治疗慢性乙型肝炎的主要手段。目前,国际公认的药物主要有干扰素及核苷(酸)类似物^[2],后者是近年来抗HBV药物的研究热点^[3]。其中阿德福韦酯(adefovur dipivoxil, ADV)是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦的前体^[4],口服后可迅速水解为阿德福

韦而发挥其广谱的抗病毒活性^[5]。ADV是一种新的抗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^[6],已成为慢性乙型肝炎临床治疗的主要抗病毒药物之一,现将本院应用ADV治疗18例慢性乙型肝炎初治患者的临床疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将18例慢性乙型肝炎患者设为治疗组,均为本院住院患者,其中男性14例,女性4例,年龄33~72岁,病史2~23年。对照组选择同期住院患者11例,其中男性8例,女性3例,年龄8~59岁,病史10天~2年。所有诊断均符合病毒性肝炎防治指南(2000年第10次会议)的诊断标准^[7]。其中,中度13例,重度5例,HBeAg阳性者

14例, HBeAg阴性者4例, ALT为120~1100 U/L、HBV DNA均> 1.0 × 10³拷贝/ml。所有患者的甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒指标均为阴性。同时检查血常规、肾功能等项目均在正常范围。既往无应用其他抗病毒药物史。

1.2 方法 所有患者均给予一般保肝降酶退黄治疗, 选用甘草酸二铵、促肝细胞生长素、丹参注射液等药物。在上述治疗基础上, 治疗组给予国产阿德福韦酯片(福建广生堂产品) 10 mg口服, 每日1次。对照组给予苦参素氯化钠注射液0.6 g静脉输注, 每日1次, 疗程为1个月。

1.3 观察项目 初始治疗1~2周检查1次血常规, 肾功能, 每12周检测1次HBV表面标志物及HBV DNA, 观察HBV DNA < 10³拷贝/ml的比率及HBeAg血清转换率, 观察期1年。

1.4 病毒学检测 将每次随访的血清于-20 °C保存。HBV表面标志物检测采用ELISA法, 试剂由厦门英科新创科技有限公司提供。HBV DNA定量采用聚合酶链反应(PCR)定量检测(cobas amplicor), 试剂由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(东芝40FR)检测。

1.5 统计学处理 计数资料采用χ²检验, 计量资料采用t检验, P < 0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者的ALT、HBV DNA及HBeAg变化 治疗后两组患者血清ALT、HBV DNA及HBeAg变化如下: ALT复常率: 治疗组和对照组分别为88.9% (16/18)和72.7% (8/11); HBV DNA载量< 10³拷贝/ml: 治疗组和对照组分别为94.4% (17/18)和18.2% (2/11); HBeAg血清学

转换率: 治疗组和对照组分别为28.6% (4/14)和14.3% (1/7)。χ² = 3.84, P < 0.05, 差异有统计学意义, 见表1、表2。但由于观察病例数相对少且观察时间短, 部分资料将在以后工作中继续完善。

2.2 血常规及肾功能变化 治疗过程中进行了数次监测, 血常规均在正常范围, 肾功能的血清肌酐值偶有轻度升高, 但也均在正常范围内。

2.3 不良反应 治疗组和对照组均未出现明显不良反应, 少数患者偶出现头昏、腹胀、乏力等轻度不适, 均未中断治疗, 并随着时间延长症状逐渐减轻。

3 讨论

慢性乙型肝炎是我国常见的传染病之一, 晚期可导致重型肝炎、肝硬化或肝癌^[8]。目前, 慢性乙型肝炎的成功治疗的关键在于持久抑制病毒的复制、减轻肝脏炎症与坏死, 阻断向肝纤维化及肝硬化的进展^[9]。核苷类药ADV于2002年上市, ADV是继拉米夫定的新一代核苷酸类似物, 在体内通过细胞激酶作用被磷酸化为具有活性作用的二磷酸阿德福韦, 通过竞争脱氧腺苷三磷酸底物终止病毒DNA链延长, 发挥抑制HBV复制的作用^[10]。根据临床观察, 对于乙型肝炎后肝硬化, 越早应用抗病毒药物治疗效果越好, 因为失代偿期肝硬化患者, 口服核苷类似物是惟一可行的抗病毒治疗方法^[11]。有研究证实, ADV治疗48周后, 慢性乙型肝炎患者的肝脏组织学、病毒学及生化学方面都有显著改善。一项国内多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的研究表明, 治疗52周后治疗组HBV DNA中位数水平较基线下降4.5 log₁₀拷贝/ml, HBV DNA低于检测下限的比率达28.4%, HBeAg低于检测下限的比率达13.0%, 血清转换率8.0%, 表明该药对HBV有明显抑制作用^[12]。从临床疗效来看, 使用该药治疗48周, HBV DNA低于检测下限的比率要明显高于上述数值, HBeAg低于检测下限的比率及HBeAg血清转换率亦稍高。笔者认为, 对于经济状况一般、有抗病毒治疗适应证、需要长期抗病毒治疗的患者, ADV是一个比较好的选择^[13]。国产ADV能够有效抑制HBV,

表 1 治疗组和对照组治疗前后ALT和HBV DNA变化(例)

	性别		ALT (>120 U/L)		HBV DNA (>10 ³ 拷贝/ml)	
	男	女	治疗前	治疗48周	治疗前	治疗48周
治疗组 (n = 18)	14	4	18	2	18	1
对照组 (n = 11)	8	3	11	3	11	9

表 2 治疗组和对照组治疗前后HBeAg变化

	性别		HBeAg (+)		HBeAg (-)	
	男	女	治疗前	治疗48周	治疗前	治疗48周
治疗组 (n = 18)	14	4	14	10	4	8
对照组 (n = 11)	8	3	7	6	4	5

改善肝功能,且不良反应轻微^[4],ADV治疗1年可以明显改善慢性乙型肝炎患者的症状、缓解肝脏炎症、抑制HBV复制^[15],值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 程全红,陈川英,易三水,等.阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙肝肝硬化失代偿期的疗效观察[J].实用临床医学,2009,10:16-17,20.
- [2] 中华医学会肝病学会、感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13:881-891.
- [3] 陆友刚.国产阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎40例临床观察[J].临床医药实践2009,18:120.
- [4] 顾而立,朱玫.慢性乙型病毒性肝炎病人的长期处理[J].肝脏,2006,11(增刊):29-35.
- [5] 蔺小红,斯崇文,于岩岩,等.阿德福韦酯治疗乙型肝炎抗原阳性慢性乙型肝炎患者的临床研究[J].中华肝脏病杂志,2006,14:898.
- [6] 茅益民,曾民德.抗乙型病毒性肝炎新药——阿德福韦酯[J].中华肝脏病杂志,2004,12:61-63.
- [7] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修

- 订.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19:56-62.
- [8] 杨军.阿德福韦治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的耐药率及耐药株进化情况[J].中国肝病杂志,2007,15:4-7.
- [9] 曾民德,茅益民.中国阿德福韦酯临床研究的特点及其临床意义[J].中华传染病杂志,2005,12(增刊):25-26.
- [10] 冯金辉,黄维亮,刘凤娥.阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J].中国实用医药,2010,5:29-31.
- [11] 曾民德,茅益民,姚光弼,等.阿德福韦酯治疗HBeAg阳性的中国慢性乙型病毒性肝炎患者52周的多中心临床研究[J].中华传染病杂志,2005,23:387-394.
- [12] 中华肝脏病杂志编辑部.慢性乙型肝炎抗病毒治疗重在规范:口服核苷(酸)类似物类药物的临床应用原则[J].中华肝脏病杂志,2008,16:335-340.
- [13] 覃后继,覃雪英,何延专,等.阿德福韦酯治疗乙型肝炎疗效分析[J].中国医药导刊,2009,11:62-63.
- [14] 谢婵,张立伐.国产混合晶型阿德福韦酯治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效观察[J].新医学,2007,38:373-375.
- [15] 谌和声,樊章润.阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎58例临床分析[J].遵义医学院学报,2009,32:592-593.

收稿日期:2010-01-26

• 消息 •

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究),实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,最好给出数据的比值(X/Y),要注意区分百分率与百分比。

3. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 t 值, χ^2 值, F 值等)应尽可能给出具体的 P 值;当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%置信区间。

本刊编辑部