

替诺福韦酯治疗多重耐药慢性乙型肝炎的回顾性分析

冯淑焕*, 唐克诚#, 李 谦(天津市第二人民医院ICU, 天津 300192)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3251-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.27

摘要 目的:观察替诺福韦酯(TDF)治疗多重耐药慢性乙型肝炎(CHB)的短期疗效及不良反应。方法:回顾性分析32例多重耐药CHB患者病历资料,所有患者治疗前均进行乙型肝炎病毒(HBV)耐药基因检测,存在多位点耐药,并给予TDF口服治疗。观察TDF治疗前、后丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率、HBV-DNA阴转率、乳酸、肾功能等指标。结果:治疗第3个月时,ALT复常率达100%,治疗半年时HBV-DNA阴转率达96.88%,治疗中患者未出现乳酸水平升高及肾功能异常。结论:TDF治疗多重耐药CHB疗效迅速,未出现明显不良反应。

关键词 替诺福韦酯;多重耐药;慢性乙型肝炎

Retrospective Analysis of Tenofovir Disoproxil Fumarate in the Treatment of Multi-drug Resistant Chronic Hepatitis B

FENG Shu-huan, TANG Ke-cheng, LI Qian(ICU, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the short-term efficacy and ADR of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in the treatment of multi-drug resistant chronic hepatitis B (CHB). METHODS: 32 patients with multi-drug resistant CHB were analyzed retrospectively, and HBV drug-resistant genes were detected before treatment; there were a number of points to resistance; they were gave TDF orally. The recovery rate of serum alanine aminotransferase (ALT), HBV-DNA conversion rate, lactic acid and renal function were observed before and after treatment. RESULTS: The recovery rate of ALT reached 100% at 3 months, and the conversion rate of HBV-DNA reached 96.88%. The lactic acid levels and renal dysfunction was not found during treatment. CONCLUSIONS: TDF take effect quickly on multi-drug resistant CHB, and no obvious ADR is found.

KEYWORDS Tenofovir disoproxil fumarate; Multi-drug resistant; Chronic hepatitis B

慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)是乙型肝炎病毒(HBV)引起的慢性肝脏疾病。CHB抗病毒治疗可最大限度地长期抑制或消除HBV,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝细胞癌(HCC)及并发症的发生,从而改善患者生活质量和延长存活时间^[1]。替诺福韦酯(TDF)抑制病毒的活性很强,且快速,是欧洲肝脏研究学会(EASL)和美国肝病研究学会(AASLD)推荐的治疗慢性乙型肝炎的首选核苷(酸)类抗病毒药物^[2-3],其口服剂量300 mg/d显示了良好的抗病毒效果。目前,尚无文献显示在单独HBV感染者应用TDF后出现耐药变异^[4]。TDF前期研究主要针对慢性乙型肝炎初治患者,对多重耐药CHB患者临床研究相对较少,本文主要对32例多重耐药的CHB患者应用TDF抗病毒治疗的临床疗效进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2013年6月—2015年1月我院住院或门诊确诊的32例CHB患者病历资料。其中男性18例,女性14例,年龄18~60岁。

1.2 纳入与排除标准

根据2010年中国CHB防治指南^[1]确诊的32例CHB患者,所有病例治疗前均符合纳入标准:(1)曾应用其他核苷类药物,

且HBV耐药基因检测(基于引物延伸的焦磷酸直接测序法)均存在2~3个位点变异;(2)肝功能均异常,丙氨酸氨基转移酶(ALT)80~200 U/L,血胆红素<34 μmol/L;(3)HBsAg阳性(电化学发光法)、HBV-DNA阳性>20 IU/ml;(4)乳酸、肾功能均正常。

排除标准:(1)丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性者;(2)失代偿性肝病、血液病和有明显的心、肾、精神病、糖尿病以及自身免疫性疾病者。

1.3 治疗方法

根据患者病情,适当给予双环醇、甘草酸二铵等保肝药物,并应用TDF(中国葛兰素史克公司,批准文号:H20080319,规格:300 mg/粒)1次/d,1粒/次口服,连服6个月。

1.4 观察指标

治疗前患者均进行HBV耐药位点检测;于入院第1、2周各查1次肝功能,以后每月复查1次;HBV-DNA定量每月复查1次;乳酸、肾功能每月查1次。观察并记录不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计量资料采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV耐药基因检测

所有入选患者均曾应用拉米夫定(LAM)、替比夫定、阿德福韦、恩替卡韦(ETV)等抗病毒治疗,且均存在多位点变异,其中3例rtA181T+rtN236T+rtM204V位点变异,10例rtL180M+

* 住院医师。研究方向:各类肝病。电话:022-27468550。E-mail:shuh_feng@163.com

通信作者:主任医师,硕士生导师。研究方向:各类肝病。电话:022-27468211。E-mail:crbjia2@163.com

rtM204IV 位点变异, 8 例 rtL80M+rtN236T 位点变异, 9 例 rtNL236T+rtL181M 位点变异, 2 例 rtL180M+rtA181T+rtM204I 位点变异。

2.2 HBV-DNA 定量检测

TDF 抗病毒治疗 1 个月时 HBV-DNA 阴转率 6.25%, 治疗至半年时 HBV-DNA 仅有 1 例未转阴, 阴转率达 96.88%。HBV-DNA 阴转率见图 1。

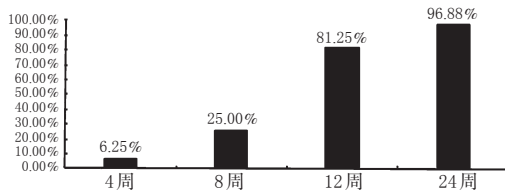


图 1 HBV-DNA 阴转率
Fig 1 Negative conversion rate of HBV-DNA

2.3 肝功能检测

TDF 抗病毒治疗 4 周 ALT 复常率达 50%, 12 周 ALT 复常率达 100%。ALT 复常率见图 2。

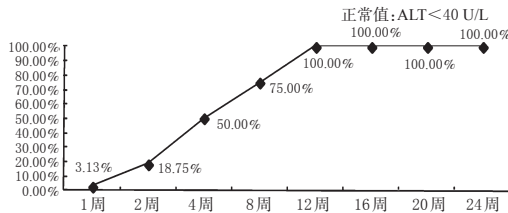


图 2 ALT 复常率
Fig 2 Normalization rate of ALT

2.4 TDF 抗病毒治疗前后肾功能、乳酸比较

应用 TDF 抗病毒后每月复查血肌酐 (CRE)、尿素氮 (BUN)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、乳酸 (LAC) 等指标均正常, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。TDF 抗病毒治疗前后肾功能、乳酸比较见表 1。

表 1 TDF 抗病毒治疗前后肾功能、乳酸比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of renal function and LAC after TDF treatment ($\bar{x} \pm s$)

	n	治疗前	治疗 4 周	治疗 12 周	治疗 24 周	F	P
CRE, $\mu\text{mol/L}$	32	74.82 \pm 14.58	79.28 \pm 11.86	75.32 \pm 14.71	78.52 \pm 13.32	0.861	0.463
BUN, mmol/L	32	4.32 \pm 1.28	4.28 \pm 1.65	4.55 \pm 1.25	4.51 \pm 1.15	0.368	0.813
β_2 -MG, $\mu\text{g/min}$	32	45.17 \pm 10.52	46.52 \pm 11.01	47.19 \pm 9.75	47.15 \pm 11.43	0.247	0.863
LAC, mmol/L	32	0.75 \pm 0.17	0.71 \pm 0.21	0.68 \pm 0.20	0.78 \pm 0.19	1.702	0.170

2.5 不良反应

所有患者在治疗期间均未出现头痛、头晕、发热、皮疹、腹痛、恶心、抑郁等不良反应。

3 讨论

CHB 防治指南推荐核苷 (酸) 类似物初治患者应选择高效、高耐药基因屏障的抗病毒药物, 即 ETv 和 TDF 作为优选或一线单药治疗, 但在我国大陆地区, 仍有 81% 的患者初始治疗选用 LAM、阿德福韦、替比夫定等低效、高耐药药物, 导致耐药问题较为严重^[5]。单纯 LAM 或替比夫定耐药者可选用 ETv 或 LAM 联合阿德福韦酯治疗。吴华峰等^[6]证实, ETv 长期治疗 LAM 失效的 CHB 患者疗效显著, 但在治疗 96 周时 HBV-DNA 阴转率仅 46.7%, 在治疗 48 周时病毒学反弹率达 5.6%, 对已发生 LAM 耐药患者再选用 ETv 单药治疗 5 年, 耐药发生率高达 51%^[7]。说明 ETv 疗效仍不令人满意, 且部分患者存在多重

耐药, 已明确显示对 ETv 及阿德福韦酯耐药, 成为目前临床治疗的难点。TDF 活性成分 TDF 双磷酸盐可通过直接竞争性地与天然脱氧核糖底物相结合而抑制病毒聚合酶, 及通过插入 DNA 中终止 DNA 链, 可导致 DNA 延长受阻, 进而阻断病毒的复制^[8]。Marcellin P 等^[9]研究提示, TDF 能长期抑制 HBV 复制, 疗效迅速, 未发现与其他药物有交叉耐药, 理论上可成为多重耐药 CHB 患者的良好挽救治疗方案。在本研究中, 32 例 CHB 患者均存在 HBV P 基因区多位点耐药变异, 应用 TDF 口服抗病毒治疗, 治疗 4 周 ALT 复常率达 50.00%, 治疗 12 周时 ALT 复常率已达 100%, HBV-DNA 阴转率达到 81.25%, 治疗半年 HBV-DNA 阴转率高达 96.88%, 疗效优于 ETv 或 LAM 联合阿德福韦酯, 且对 ETv 耐药者有效, 与袁国盛等^[10]研究相符。在应用 TDF 治疗过程中查肾功能、乳酸等指标均正常, 未出现头痛、头晕、发热、皮疹、腹痛、恶心、抑郁、LAC 酸中毒等不良反应。

综上所述, TDF 治疗多重耐药 CHB 疗效迅速、HBV-DNA 阴转率高且不良反应少。但本研究病例数较少, 观察时间较短, 尚需进一步扩大样本进行长期观察, 以明确 TDF 的远期疗效、不良反应发生率以及 e 抗原转换率等。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南: 2010 年版[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29 (2): 65.
- [2] European Association for the Study of the Liver (EASL) 2012 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012, 57 (1): 167.
- [3] American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Chronic Hepatitis B: Update 2009 Hepatology [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661.
- [4] Sheldon J, Camino N, Rodes B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir[J]. *Antivir Ther*, 2005, 10(6): 727.
- [5] 庄辉, 翁心华. 核苷和核苷酸类药物慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(1): 15.
- [6] 吴华峰, 刘琦, 刘立亚, 等. 恩替卡韦长期治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25 (40): 3 783.
- [7] 李玉芳. 核苷 (酸) 类似物抗乙型肝炎病毒治疗耐药的处 理[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(11): 734.
- [8] de Christoforo R, Penzak SR. Tenofovir: a nucleotide analog reverse-transcriptase inhibitor for treatment of HIV infection[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2004, 61(1): 86.
- [9] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9 865): 468.
- [10] 袁国盛, 杨年欢, 王欣欣, 等. 替诺福韦治疗其他核苷 (酸) 类似物耐药或应答不佳慢性乙型肝炎 48 周疗效分析 [J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(1): 4.

(收稿日期: 2015-04-15 修回日期: 2015-05-20)

(编辑: 黄 欢)