

阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎停药后复发的可能影响因素

赖玲玲*, 张文峰(南昌大学第一附属医院感染科, 南昌 330006)

中图分类号 R978.7;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4582-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.39

摘要 目的:研究阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎(CHB)停药后复发的可能影响因素。方法:选取我院2013年1月—2015年1月期间服用阿德福韦酯治疗并达到停药标准的慢性CHB患者为研究对象。达到停药标准后出现复发患者120例为观察组,同期治疗未复发患者100例为对照组。比较两组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史以及乙肝家族病史,以及实验室检查指标、乙肝血清学指标和病毒学指标等,并比较不良反应发生情况。结果:两组患者的乙肝家族病史和吸烟史比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的男性比例显著高于对照组,46岁以上患者显著多于对照组,饮酒史患者显著多于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的HBV-DNA显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而实验室检查指标和乙型肝炎E抗原(HBeAg)阳性率与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在治疗中均未见血磷升高、肌酐异常等药品不良反应。结论:患者初始治疗时的HBV-DNA病毒载量、高龄、男性和有饮酒史可能是采用阿德福韦酯治疗慢性CHB停药后复发的影响因素。

关键词 阿德福韦酯;慢性乙型肝炎;停药;复发;影响因素

Possible Influential Factors of Chronic Hepatitis B Recurrence after Adefovir Ester Withdrawal

LAI Lingling, ZHANG Wenfeng (Dept. of Infection, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the possible influential factors of chronic hepatitis B (CHB) recurrent after adefovir ester withdrawal. METHODS: CHB patients receiving adefovir acetate met drug with drawal standard in our hospital during Jan. 2013-Jan. 2015 were selected as the research object. 120 patients suffering from CHB recurrent after drug withdrawal were included in observation group, and 100 patients without CHB recurrent were included in control group. The age, sex, smoking history, drinking history and family history of hepatitis B, biochemical indicators, hepatitis B serology indexes, virology indexes were compared between 2 groups as well as the occurrence of ADR. RESULTS: There was no statistical significance in family history of hepatitis B and smoking history between 2 groups ($P>0.05$); the proportion of male in observation group was significantly higher than in control group, patients aged 46 years above of observation group was significantly more than those of control group, patients with drinking history was significantly more than control group, with statistical significance ($P<0.05$). HBV-DNA load of observation group were significantly lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in lab indicators and HBeAg positive rate between 2 groups ($P>0.05$). No ADR was found in 2 groups during treatment, such as the elevation of serum inorganic phosphorus, creatine kinase, usea nitrogen and creatinine disorder. CONCLUSIONS: HBV-DNA load, advanced age, female and drinking history may be influential factors of CHB recurrence after drug withdrawal during initial treatment.

KEYWORDS Adefovir ester; Chronic hepatitis B; Withdrawal; Recurrence; Influential factor

阿德福韦酯是核苷类似物的一种,常用于慢性乙型肝炎(CHB)的治疗。但该药物并不能将导致慢性CHB的乙型肝炎病毒(HBV)的共价闭环环状DNA(cccDNA)完全清除,停药后患者会存在复发的风险^[1]。基于此,本研究对服用阿德福韦酯治疗慢性CHB停药后复发的患者进行分析,旨在为慢性CHB的临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:符合中华医学会感染病学分会联合中华医学会儿科学分会制订的《慢性乙型肝炎防治指南》(2010年版)^[2-3](以下简称“《指南》”)中慢性CHB诊断标准与停药标准的患者。

排除标准:(1)合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者;(2)合并丙型肝炎病毒(HCV)感染患者;(3)血液系统疾病患者;(4)酒精肝、脂肪肝、自身免疫性肝炎、药物性肝炎患者。

1.2 研究对象

回顾性分析我院2013年1月—2015年1月期间服用阿德福韦酯进行初始抗HBV治疗达到《指南》停药标准后停药的患者

220例,其中停药后复发的患者120例作为观察组,停药后未复发的100例患者作为对照组。停药复发标准为服药期间HBV-DNA由阳性转为阴性6个月以上、2次监测无变化的慢性CHB患者,HBV-DNA在停药后出现由阴性转为阳性(HBV-DNA $>2\ 000$ IU/ml)或HBV-DNA定量与停药时相比有明显升高^[2]。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均服用阿德福韦酯(山东齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H20080032,规格:10 mg)10 mg, qd。两组均治疗12个月以上。

1.4 观察指标

(1)入院时对患者进行基本情况调查,搜集并分析患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史以及家族病史的情况。吸烟史:吸烟10年以上,且平均每日10支以上,或患者在二手烟环境下生活10年以上者;饮酒史:计算每日饮酒量折合酒精量,男性 >40 g、女性 >20 g且饮酒5年以上者^[4]。(2)检测患者的实验室检查指标[主要包括肝功能指标丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)、乙肝血清学指标、病毒学指标,同时分析患

* 主治医师,硕士。研究方向:肝病及感染性疾病。电话:0791-88692748。E-mail: calphencalphen@hotmail.com

者的预后情况^[6]。使用自动生化分析仪(美国 Beckman 公司),对两组患者的实验室检查指标进行检测;采用实时定量聚合酶链反应(美国 Bin-Rad 公司)对两组患者的血清 HBV-DNA 载量进行检测^[6]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计、分析和处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基础资料比较

两组患者在性别、年龄以及饮酒史方面均呈现较显著的差异,观察组患者的男性比例显著高于对照组,46 岁以上患者显著多于对照组、有饮酒史患者显著多于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而两组患者在乙肝家族病史和吸烟史方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者基础资料比较(例)

组别	性别		年龄,岁				饮酒史		乙肝家族病史		吸烟史	
	男	女	≤30	31~45	46~60	>60	有	无	有	无	有	无
观察组	86	34	10	18	52	40	78	42	62	58	77	43
对照组	54	46	8	20	41	31	58	42	50	50	70	30
χ^2	7.356 9		28.143 1				14.669 4		0.546 6		2.901 1	
<i>P</i>	0.006 7		0.000 0				0.000 1		0.459 7		0.088 5	

2.2 两组患者的病毒学指标比较

观察组患者的乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)阳性率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);HBV-DNA 病毒载量显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者的病毒学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HBeAg,例(%)		HBV-DNA, log ₁₀ 拷贝/ml
		+	-	
观察组	120	87(72.50)	33(27.50)	7.504 ± 1.425
对照组	100	70(70.00)	30(30.00)	6.125 ± 1.325
χ^2/t	/	0.166 8	0.166 8	3.075 1
<i>P</i>	/	0.683 0	0.683 0	0.002 1

2.3 两组患者的实验室检查指标比较

观察组患者的各项实验室检查指标与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 3。

表 3 2 组患者的实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT,U/L	AST,U/L
观察组	120	174 ± 26	109 ± 18
对照组	100	182 ± 31	129 ± 21

2.4 不良反应

两组患者在治疗中均未见血磷升高,肌酸激酶、尿素氮、肌酐异常等药品不良反应。

3 讨论

HBV 是 DNA 病毒的一种,长期存在于 CHB 患者体内,同属于反转录病毒范畴。在反转录过程中,该病毒利用自身的 DNA 聚合酶进行 DNA 合成。慢性 CHB 患者的免疫功能降低,对病毒的清除能力也呈现一定程度的下降^[7]。而慢性 CHB 患者受到病毒的攻击,肝组织反复受损,并在自身的作用下不断修复,长此以往,容易导致肝组织呈现出纤维化的特征。随着患者病情的不断加重,可能会出现肝硬化、肝癌等进展,对

患者的生命安全造成威胁^[8]。临床治疗中,对 HBV 的有效控制是治愈慢性 CHB 的关键。

当前,抗乙肝纤维化法、免疫调节法、抗炎保肝法、抗病毒法等均属于临床治疗慢性乙型肝炎的常用治疗方法。在临床实践当中,医师可根据患者的具体情况选择适当的治疗方式,但抗病毒治疗是所有治疗的共同方式。阿德福韦酯是治疗 CHB 常用的核苷(酸)类似物之一,在患者体内进行代谢以后可形成阿德福韦,是单磷酸腺苷的无环核苷类似物的一种,受到细胞激酶作用的影响,阿德福韦酯会被磷酸化成为阿德福韦二磷酸盐^[9];而阿德福韦二磷酸盐对于 HBV-DNA 多聚酶(逆转录酶)具有显著的抑制作用。

在本次研究中,采用阿德福韦酯治疗慢性 CHB 停药后复发患者的男性比例显著高于对照组,46 岁以上患者的比例、有饮酒史患者的比例也显著高于对照组,且停药复发可能性会随着患者年龄的增加而增大。汪华蓉等^[10]的研究表明,年龄在 60 岁以上,患者长期饮酒已经成为了阿德福韦酯治疗慢性 CHB 停药后复发的独立影响因素。同时,阿德福韦酯治疗停药后复发的患者的病毒学指标显著高于对照组,说明初始治疗时 HBV-DNA 载量与患者复发具有密切的联系。而患者的实验室检查指标并不存在显著性差异。可见,有饮酒史、高龄以及较高的 HBV-DNA 病毒载量,可能是采用阿德福韦酯治疗慢性 CHB 停药的复发的影响因素。其但本研究样本量较小,观察时间较短,所得结论有待大样本、长时间的观察进一步验证。

参考文献

- [1] 王传敏,李新宇,陈悦,等.核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎达到停药标准后复发患者的临床特征和影响因素[J].河北医学,2015,21(1):140.
- [2] 贾继东,李兰娟.慢性乙型肝炎防治指南:2010 年版[J].中华内科杂志,2011,16(2):1.
- [3] 王贵强.《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》解读:治疗适应证、药物选择和疗程[J].中国病毒学杂志,2011,13(5):333.
- [4] 刘惠敏,娄国强,张斌海,等.拉米夫定治疗后复发慢性乙型肝炎的临床分析及对策[J].中华实验和临床病毒学杂志,2004,18(4):377.
- [5] 徐朝峰,张凌燕.慢乙肝患者拉米夫定治疗获联合完全应答常规疗程停药后远期疗效相关因素分析[J].医学研究杂志,2008,37(3):81.
- [6] 丁巧云,田玉岭,常家宝,等.拉米夫定治疗后慢性乙肝复发临床分析[J].山东医药,2004,44(28):50.
- [7] 林冰,何玲,黄正桥,等.204 例慢性乙型肝炎患者病情加重与复发的诱因分析[J].中西医结合肝病杂志,2005,15(1):55.
- [8] 朱龙川,徐龙,范声春,等.慢乙肝患者规范停用阿德福韦酯复发致重型肝炎的高危因素[J].江西医药,2015,50(10):1 057.
- [9] 罗杰,李向永,吴元凯,等.国产试剂 HBV-DNA 检测下限与核苷(酸)类似物停药后乙肝复发的分析[J].广东医学,2013,34(4):544.
- [10] 汪华蓉,巫贵成,李立红,等.3 种肝病药治疗慢性乙型肝炎的成本-效果分析及长远治疗方案[J].中国药房,2014,25(42):3 941.

(收稿日期:2016-04-05 修回日期:2016-06-06)

(编辑:晏妮)