

# 拉米呋定治疗慢性乙肝的探讨(附 222 例 18 个月的疗效分析)

赵素元 黄 星 邹林樾(乌鲁木齐 830001 新疆维吾尔自治区人民医院感染科)

乙型肝炎的研究从病原,发病机理,诊断和治疗,预防均有日新月异的变化。但疗效尚不尽人意,二十年代后期开放的核苷类抗病毒药物步入临床,拉米呋定至 1999 年国外基本完成 I、II、III 期临床试验累积病例达 3000 例以上,我国先期临床试验已完成 300 多例,我国和美国同步上市。国内在“拉米呋定临床应用指导意见”<sup>[6,2]</sup>的推动下,全国普遍开放应用。我院自 1999 年 9 月至 2001 年 3 月累计病例共 222 例,3~6 月疗效显著,口服方便,副作用极小,而停药后反跳

及变异株的出现致耐药的病例表现也较突出,现对用药中的问题提出讨论。

## 1 材料和方法

观察与设计:按拉米呋定临床应用专家指导小组制定的“拉米呋定应用指导意见”进行。

病例:按 2000 年中华医学会传、寄分会,肝病学会联合修订的病毒性肝炎防治方案。选慢性乙型肝炎 217 例,其中轻型 40 例,中型 175 例,重型 2 例,肝硬化代偿期 5 例。男

129例,女性93例,男女之比1.38:1。年龄最小4.5岁(1例)最大73岁(1例),10~15岁12例(5.4%),60岁以上5例(2.25%)。16~50岁199例占89.4%。民族分布以汉族为主占92.8%(206/222),余为维族(8例),回族(4例),哈族(4例),蒙族(1例)。

全部病例HBV·DNA阳性,HBV·M中HBsAg<sup>+</sup>,HBeAg<sup>+</sup>抗-HBC<sup>+</sup>,或HBsAg<sup>+</sup>抗-HBe<sup>+</sup>,抗-HBC<sup>+</sup>者,ALT/AST>正常值1.5~6倍,SB<正常值2倍。

药物、剂量和观察考核方法:

药物、剂量:美国葛兰素威康行动计划公司提供(批号B017147)100mg/片,1片/日,口服。

观察:用药后15、30天,3、6、9、12、18个月分别测HBV·DNA(微板杂交法,上海浩源生物公司提供试剂),HBV·M(ELISA方法,试剂购自上海科华生物公司),ALT/AST和血、尿常规由本院生化 and 常规室用Bergman cx-7型自动生化分析仪和库尔特-55全自动血细胞计数仪完成。

疗效考核:按指导意见分显效、有效、无效标准进行。在有效中HBV·DNA按log下降10<sup>1</sup>和在基线值以下分为两个档次。

副反应:观察记录治疗中出现与药物相关的临床和实验室副作用。

2 结果

在222例中除14岁以下和60岁以上的10例,未达18个月者64例,因而以148例进行疗效总结分析如下:

2.1 临床表现:用药中无明显主诉,也无体征变化。

2.2 肝功能变化:主要观察ALT/AST·SB

132例中ALT/AST>40IU/L,1~6倍117例(79%),用药后8周恢复正常73例(49.3%),15个月ALT/AST尚有低幅度波动(60~120IU/L)32例(21.6%)。上述病例中有部分病例(超4倍以上者)曾加用降酶药。

SB用药前有6例高于正常2~3倍,未予退黄药,用药后仍维持原水平。

2.3 HBV·M变化:见表1(排除16例变化不定例按132例计)表1中提示e血清转换率6~18月分别为4.5%,3.78%,18个月的累积转换率为9.8%,单纯eAg转阴9%,与姚氏报告相符。<sup>[3,4]</sup>

2.4 HBV·DNA的改变:最早出现DNA转阴是在用药后的16天,长者在18个月。用药后DNA的变化见表2,表中提示用药后DNA的下降率随月份的增加而逐渐减少,而18个月累积在基线以下50.67%,与姚氏报告<sup>[3,4]</sup>有显著差异P<0.01。

在HBV·DNA值有所下降但未达基线以下的59例中失访8例(13.6%)余51例转归曲线见图1

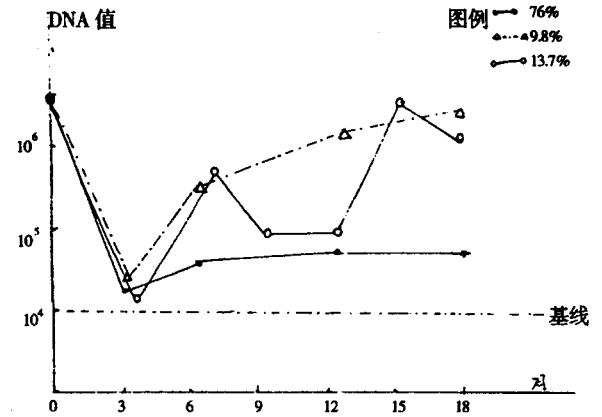


图1 HBV·DNA变化曲线

表1 用药后血清HBe的变化

| HBV - M / n = 132 |    | eAg <sup>+</sup> - eAb <sup>+</sup> |  | eAg <sup>+</sup> - eAg <sup>-</sup> |     |
|-------------------|----|-------------------------------------|--|-------------------------------------|-----|
| 时间                | 例数 | %                                   |  | 例数                                  | %   |
| 3 m               | 1  | 0.75                                |  | 2                                   | 1.5 |
| 6 m               | 6  | 4.5                                 |  | 4                                   | 3   |
| 12 m              | 1  | 0.75                                |  | 4                                   | 3   |
| 18 m              | 5  | 3.78                                |  | 2                                   | 1.5 |
| 合计                | 13 | 9.8                                 |  | 12                                  | 9   |

表2 用药后HBV·DNA下降变化

| HBV DNA $n=148$ | HBV DNA下降 $10^1$ cop/L | HBV DNA下降基线以下 |    |       |
|-----------------|------------------------|---------------|----|-------|
| 时间              | 例数                     | %             | 例数 | %     |
| 3 m             | 34                     | 22.97         | 37 | 25    |
| 6 m             | 22                     | 14.86         | 23 | 15.5  |
| 12 m            | 3                      | 2.02          | 11 | 7.4   |
| 18 m            |                        |               | 4  | 2.7   |
| 合计              | 59                     | 39.86         | 75 | 50.67 |

图1表现三种曲线,其共同特点未降至基线以下,有76%(39/51),表现在3个月时下降10<sup>4</sup>cop/ml以上但以后出现平台,不能达到基线以下,另两种为3个月时迅速下降而随之走向升高占9.8%,波动性改变占13.8%。总之有近40%病例用药后HBV·DNA结果不满意。有14例无反应占9.4%。

2.5 现按国内疗效考核标准其结果见表3:表3提示虽HBV·DNA在用药3~6个月疗效可达40.5%,但结合HBeAg转换和ALT复常全面考核其显效和有效分别为8.8%和39.2%,合计有效率48%与IFN的疗效一致。当然本药口服方便,副作用小。本组病例未行肝穿,但有B超复查,随HBV·DNA的转阴和e血清转换,ALT的复常肝组织的光点有动态的好转,脾缩小,因病例数少(5例)需继续追查。

总结用药后效果较佳者为用药后3~6个月(37.15%)占总有效率77%,其中HBV·DNA低者效果好,(10<sup>4</sup>cop/ml,3~6个月HBV·M转换率达100%)。用药前6~12个月曾用IFN 8例HBV·DNA的转阴,HBe血清转换,ALT的复常有效11例占61%。在用药中合用其他抗病毒药的病例不多,4例加用苦参素无效,3例加用磷甲酸钠有一定作用,尚在观察中,加国产胸腺肽和日达仙共5例,也在观察中。

表 3 拉米呋定治疗 18 个月疗效结果

| n = 148<br>时间 | 显 数 |      | 有 效 |      | 无 效 |      |
|---------------|-----|------|-----|------|-----|------|
|               | 例数  | %    | 例数  | %    | 例数  | %    |
| 3 m           | 1   | 0.7  | 32  | 21.6 | 115 | 77.7 |
| 6 m           | 6   | 4.05 | 16  | 10.8 | 126 | 85   |
| 12 m          | 1   | 0.7  | 10  | 6.8  | 137 | 92.6 |
| 18 m          | 5   | 3.38 | 0   | 0    | 143 | 96.6 |
| 合计            | 13  | 8.8  | 58  | 39.2 | 77  | 52   |

用药后效果欠佳或无效者多为 HBV. DNA 含量高和病史长,历经中,西医治疗效果不好,ALT/AST 正常的病例,性别,民族无差异。

拉米呋定治疗后出现变异株和耐药问题在用药前已有多篇文章报道<sup>[3,4,5]</sup>YMDD 变异率 16 - 32%,国内资料 48 周后有 14.6% 病例发生 YMDD 变异并认为可继续用药 ALT 维持正常者 77%。本组中 59 例 HBV. DNA 3 个月有所下降以后出现升高,且有 ALT/AST 波动的 4 份血清检测变异株见表 4:表 4 中提示发生 Y100 变异达 75%,可能与检测血清数少,更因为这是用药后 6 个月血清,临床已显示有耐药表现有关。但可以认为在耐药病例中多为变异株。

表 4 拉米呋定治疗后变异株

|   | HBV. ( ) DNA | YMDD | YIDD | YVDD |
|---|--------------|------|------|------|
| 1 | +            | -    | +    | -    |
| 2 | +            | -    | +    | -    |
| 3 | +            | -    | -    | -    |
| 4 | +            | -    | +    | -    |

药物副作用,曾有 1 例用药第一天出现剧烈头痛而终止用药,有极少数病例出现失眠,体重下降,皮疹,经对症处理后继续服用。总之,此药在 18 个月用药中安全性良好。

3 讨论

拉米呋定自 1999 年在全国开始广泛应用,已成文的资料<sup>[1-6]</sup>对其评价和考核基本明确。是第一个口服有效的慢性乙肝治疗药物,是核苷类抗病毒药物,是强大的 HBV 复制抑制剂,对其不足之处为停药后 HBV. DNA 的复发和变异株,出现耐药性的发生提出在继续用药中得到组织学的改善展现长疗程的论点。

对慢性乙肝病人,目前尚无完美无缺的抗病毒药物,总结一年多的 222 例用拉米呋定治疗慢性乙肝病例确实达到口服,方便,安全性好,价格适中的优势。但存在不足之处,使病人失去信心,使医生感到困惑。

疗效:显著和有效率本文为 48% 与 IFNa 的疗效相似。按时间分别统计则以用药后 3 - 6 个月效果好,随时间的延长而递减。按 HBV. DNA 的定量分析含量低者效果好,尤其对 eAb 阳性  $10^4$  Cop/ ml -  $10^5$  Cop/ ml 则疗效满意,这与此药为 HBV. 抑制剂相关,用药 3.6 ± 2.18 个月 HBV. DNA 达

基线以下,分别为 25% ± 5.5%, 7.4%, 2.7%, 随时间延长疗效递减。e 血清转换率文献报道 7.5% - 27%<sup>[3,6,7]</sup>本文为 9.8%, eAg 的转阴率为 18.9% 与文献 15% - 27% 的结果无差异(  $P > 0.05$  )<sup>[3]</sup> 总之本文 HBV. DNA 的转阴为 50.67%, e 血清转换 9.8%, eAg 转阴率 18.9%, ALT 复常率 8 周至 15 个月分别为 49.3% - 21.6%, 因此提出用药时间达 6 个月时应注意,超过 6 个月者应密切检测各种指标,以便随时调整治疗方案。

变异株的发生文献报道 16 - 32%<sup>[5,3]</sup> 变异株不全耐药,而耐药中变异株较多,本文占 75%, 这不能不考虑抗病毒药物选择性压力的作用,当然与宿主的免疫压力也相关,这种情况下解释为变异株较野毒株毒力低,复制率低,肝组织学在用药中获得改善而维持原治疗方案似乎勉强,应该考虑联合用药较为恰当。文献报道与泛昔洛韦合用较佳<sup>[8]</sup>, 限于条件我们对少数病例探索性合用磷甲酸钠其效果尚需积累资料。

停药后的复发可发生在 e 血清转换的病例,应加强远期随访和停药后的随访,不停药出现变异和耐药,停药又复发则为病人带来对药物的依赖性。也有停药后加重病情的报道<sup>[9]</sup>。

任何事物应一分为二,对该药也该总结优点,调整其不足,加强联合用药和远期追踪的研究。

参考文献

- 1 张定风.拉米呋定临床应用指导意见(初稿).拉米呋定临床应用专家指导小组,中华肝病杂志 1999,(7)3:189.
- 2 拉米呋定临床应用专家指导小组.2000 年拉米呋定临床应用指导意见.中华肝病杂志,2000,(8)4:249.
- 3 姚光弼,王宝恩,崔振宇等.拉米呋定治疗慢性乙型肝炎病人的长期疗效.中华肝病杂志,1999,(7)2:80.
- 4 姚光弼.中国的乙肝治疗.慢性乙型肝炎治疗新进展卫生会议资料 2000:3.
- 5 M. Atkins, C. M. Hunt *et al.* 拉米呋定治疗的乙肝患者人群中 HBV YMDD 变异的临床意义 Hepatology 1998; 28, (4) 2: 319A( Abstract No.625).
- 6 Schiff E, [Ianciaru], Kowd, Ley K. *et al.* Durability of HbeAg seroconversion after lamivudine monotherapy in controlled phase II and III trials, Hepatology 1998; 28(4) part 2:489A.
- 7 张定风.乙型肝炎抗病毒治疗的新进展.中华肝病杂志 1999, (7):1.
- 8 侯全林,冯筱榕,聂忠等.泛昔洛韦加拉米呋定联合治疗的 HBV 清除力学比较.中华肝病杂志,2000,(8)2:81.
- 9 郭亚兵,喻新民,冯筱榕等.拉米呋定停药后慢性乙型肝炎病情加重 3 例报道.中华肝病杂志,2000,(8)6:360.

收稿日期:2001 - 03 - 14