

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130320

克来夫定与阿德福韦酯随机对照治疗慢性乙型肝炎患者 48 周临床分析

杨 辉, 张长碧, 赵 振, 刘荷蕾, 刘飞飞, 秦 波, 曾爱中

(重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016)

【摘要】目的:评价克来夫定胶囊治疗慢性乙型肝炎患者的有效性和安全性。**方法:**将 2010 年 04 月至 2010 年 05 月重庆医科大学附属第一医院感染科收治的 18 例慢性乙型肝炎患者, 随机分为试验组(9 例)和对照组(9 例), 试验组给予克来夫定胶囊 30 mg, 1 次/d 口服; 对照组给予阿德福韦酯片 10 mg, 1 次/d 口服。所有患者治疗不少于 48 周。分别于治疗前、治疗 4、8、12、24、36 周及 48 周检测所有患者肝功能、肾功能, 血清乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA 水平、HBV 血清学标志物, 并观察药物不良反应。**结果:**治疗 48 周时, 受试者中试验组和对照组 HBV DNA 对数值分别为 2.081 ± 0.228 和 3.017 ± 1.578 ($P=0.115$)。治疗 48 周时, 所有受试者中试验组和对照组 HBV DNA 完全病毒学应答率分别为 77.78% 和 66.67% ($P=1.000$), 两组部分病毒学应答率相同, 均为 88.89% ($P=1.000$), 丙氨酸氨基转移酶复常率分别为 66.67% 和 77.78% ($P=1.000$); 另外, 试验组和对照组血清 HBeAg 血清学转换率分别为 33.33% 和 0.00% ($P>0.05$)。治疗过程中试验组有 1 例于随访第 47 周因发生 rtL180M、rtM204I 突变而退出试验, 其余病例未发现与治疗药物相关的严重不良反应及并发症。**结论:**克来夫定胶囊能显著降低慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA, 安全性与阿德福韦酯相当。

【关键词】克来夫定; 阿德福韦酯; 慢性乙型肝炎**【中国图书分类法分类号】**R512.6**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-07-23

Forty-eight weeks treatment with clevudine and adefovir for chronic hepatitis B infection: a double-blind randomized study

YANG Hui, ZHANG Changbi, ZHAO Zhen, LIU Helei, LIU Feifei, QIN Bo, ZENG Aizhong

(Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To compare the efficacy and safety of clevudine (CLV) and adefovir (ADV) treatment for chronic hepatitis B patients (CHB). **Methods:** Totally 18 CHB patients enrolled from our hospital between April and May 2010 were treated with daily dose of CLV 30 mg ($n=9$, experiment group) or ADV 10 mg ($n=9$, control group) randomly for at least 48 weeks. Liver and renal functions were tested; serum HBV DNA and HBV markers were detected for all patients before treatment at the 4th, 8th, 12th, 24th, 36th and the 48th week during treatment, respectively. Adverse drug reactions were observed. **Results:** At the 48th week during treatment, median $\log_{10}$ HBV DNA in two groups were 2.081 ± 0.228 and 3.017 ± 1.578 , respectively ($P=0.115$). Partial virological response rates were similar (88.89%) in the two groups ($P=1.000$). Complete virological response rates were 77.78 and 66.67% in experimental and control groups ($P=1.000$). Normalization rates of alanine aminotransferase were 66.67 and 77.78% in experimental and control groups ($P=1.000$). HBeAg seroconversion rates were 33.33% and 0.00% in experimental and control groups ($P>0.05$). One patient in experiment group showed virologic breakthrough with rtL180M and rtM204I mutation at the 47th week during follow-up. **Conclusions:** CLV showed potent antiviral activity for CHB patients; its safety is similar to ADV.

【Key words】clevudine; adefovir; chronic hepatitis B

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的一种严重危害人类健康的疾病, 据世界卫生组织报道, 全球约 20 亿人曾感染过 HBV,

其中 3.5 亿人为慢性 HBV 感染者, 每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝癌。目前国内常用的核苷类似物有拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦, 国外尚有替诺福韦、恩曲他滨等, 但这些药物都面临长期用药后产生耐药的风险。因此寻求高效、能持续应答、耐药性低的抗病

作者介绍: 杨 辉, Email: 544231519@qq.com,

研究方向: 慢性乙型病毒性肝炎耐药机制。

通信作者: 曾爱中, Email: aizhong9@yahoo.com.cn。

毒药物仍然是当前热点。

克来夫定(2'-氟-5-甲基-β-阿糖呋喃糖尿嘧啶核苷)是一种新型抗病毒药物,为一种人工合成的核苷类似物左旋体,在体外试验证实具有较强的抗 HBV 及 EB 病毒能力^[1-2]。本研究旨在通过随机对照研究比较克来夫定与阿德福韦酯对慢性乙型肝炎患者的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2010 年 4 月至 2010 年 5 月我院门诊接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者 18 例,所有患者均符合 2005 年制定的“慢性乙型肝炎防治指南”诊断标准^[3]。所有入选者均签署知情同意书。

1.2 入选标准与排除标准

入选标准:年龄 18~65 岁,男性或女性;HBeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎病史大于或等于 6 个月;HBeAg 阳性者 HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ 拷贝/ml, HBeAg 阴性者 HBV DNA $\geq 1 \times 10^4$ 拷贝/ml; $2 \times$ 正常值上限(upper normal limit, UNL) < 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) < $10 \times$ UNL; 6 个月内未接受过干扰素抗病毒及免疫调节治疗。排除标准:妊娠及哺乳期妇女;合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒感染;合并恶性肿瘤、失代偿性肝病、自身免疫性肝病、酒精性肝病等;合并严重心、肺、肾、脑、血液等其他系统严重疾病;未控制的糖尿病、甲状腺疾病、既往精神病史、自身免疫性疾病史者,以及存在其他药物相关禁忌证等情况。

1.3 研究方案

将所有病例随机分为治疗组 9 例(HBeAg 阳性 3 例, HBeAg 阴性 6 例)和对照组 9 例(HBeAg 阳性 3 例, HBeAg 阴性 6 例)。两组间年龄、性别、HBV DNA 定量、ALT 等差异无统计学意义。治疗组给予口服克来夫定胶囊(韩国 Bukwang Pharm.Co., Ltd 生产)30 mg/d+阿德福韦酯片模拟剂, 1 次/d, 对照组给予口服阿德福韦酯片(ADV)(葛兰素史克公司生产)10 mg/d+克来夫定胶囊模拟剂, 1 次/d, 治疗时间不少于 48 周。必要时给予保肝降酶治疗。

1.4 疗效判定指标

分别于治疗第 4、8、12、24、36 周和 48 周对各组患者进行评估,主要评价指标:(1)病毒学应答:HBV DNA 对数值及部分病毒学应答率、完全病毒学应答率;(2)生化学应答:ALT

复常率;(3)血清学应答:HBeAg 血清学转换率。次要评价指标:并发症、耐药位点及用药不良反应等。

1.5 检测方法

HBV DNA 定量采用 Roche lightcycler480 荧光定量 PCR 仪,试剂由 Roche Combas Taqman 有限公司提供,最低检测限 100 IU/ml。肝、肾功能检测采用全自动生化分析仪检测。乙肝血清学标志物采用酶联免疫吸附试验。

1.6 统计学处理

所得数据采用 SPSS 19.0 统计软件处理,计量资料(包括 HBV DNA、基线水平的年龄及 ALT)以均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示,HBV DNA 取对数计算,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,样本率(包括病毒学应答率、ALT 复常率、血清学应答率及不良反应发生率)比较采用 Fisher 精确概率法。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料与基线特征

本研究共纳入患者 18 例,其中男性 14 例,女性 4 例,年龄 20~65 岁,所有患者在年龄、性别、血清 HBV DNA 水平及 ALT 等方面在基线水平上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 病毒学应答分析

所有受试者分别于治疗 4、8、12、24、36 周及 48 周随访 HBV DNA(图 1)。从图中可以看出,无论是试验组还是对照组,各随访点测得的 HBV DNA 对数值均低于基线。治疗 48 周末,受试者中试验组和对照组 HBV DNA 对数值分别为 2.081 ± 0.228 和 3.017 ± 1.578 ($P = 0.115$),两组间差异无统计学意义。

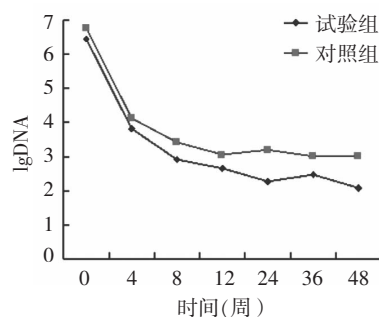


图 1 试验组与对照组 HBV DNA 对数值比较

Fig.1 Comparison of median lg HBV DNA between two groups

表 1 患者基线情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of baseline parameters of all patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	病例数(n)	性别(男:女)	年龄(岁)	HBV DNA (lg IU/ml)	ALT (U/L)
试验组	9	7:2	40.56 ± 12.16	7.592 ± 1.278	141.67 ± 61.90
对照组	9	7:2	48.56 ± 6.085	7.854 ± 0.480	163.67 ± 76.49
Fisher/t 值			1.765	0.576	0.671
P 值		1.000	0.097	0.577	0.512

表 2 2 组受试者抗病毒疗效比较

Tab.2 Comparison of antiviral efficacy between two groups

组别	例数 (n)	部分病毒学应答率		完全病毒学应答率		ALT 复常率	
		24 周	48 周	24 周	48 周	24 周	48 周
试验组	9	9 (100.0%)	8 (88.89%)	7 (77.78%)	7 (77.78%)	7 (77.78%)	6 (66.67%)
对照组	9	7 (77.78%)	8 (88.89%)	5 (55.56%)	6 (66.67%)	8 (88.89%)	7 (77.78%)
P 值		0.471	1.000	0.620	1.000	1.000	1.000

注:部分病毒学应答:指血清 HBV DNA 较基线下降 $\geq 2 \log \text{IU/ml}$;完全病毒学应答:指血清 HBV DNA 检测不到 (PCR 法)或低于检测值下线

从表 2 中可以看出,治疗 48 周时,试验组和对照组 HBV DNA 完全病毒学应答率分别为 77.78% 和 66.67% ($P=1.000$),两组部分病毒学应答率相同,均为 88.89% ($P=1.000$),提示试验组与对照组在病毒学应答(部分病毒学应答率和完全病毒学应答率)方面差异均无统计学意义。

2.3 血清 ALT 复常率分析

不论试验组还是对照组,治疗 48 周末血清 ALT 的复常率均达 65% 以上,两组间差异无统计学意义;即试验组克来夫定的 ALT 复常率不低于对照组阿德福韦酯(表 2)。

2.4 血清学应答率分析

治疗 48 周末,6 例 HBeAg 阳性患者中,试验组 33.33% (1/3) 发生了 HBeAg 血清学转换,对照组中无受试者发生 HBeAg 血清学转换 ($P=1.000$),差异无统计学意义。

2.5 不良反应及耐药监测

治疗过程中,试验组共有 2 例发生不良反应,均为转氨酶轻度升高,经保肝对症处理后缓解无后遗症。对照组有 1 例发生不良反应,表现为肌酸激酶异常,经随访观察后缓解无后遗症。两组发生不良反应比例分别为 33.33%、16.67%, $P>0.05$,差异无统计学意义。试验组中有 1 例于治疗第 47 周时出现病毒反弹,肝酶升高,从而退出该试验,经基因突变监测,其于第 24 周时出现 rtL180M、rtM204I 突变。

3 讨论

由于病毒清除的长期性及病毒的变异性,慢性乙型肝炎(简称乙肝)有效抗病毒治疗一直是临床的一个难题。慢性乙肝治疗的总体目标是最大限度地抑制乙肝病毒复制,减少炎症,减少向肝硬化、肝癌发展,提高生存质量,延长存活期。克来夫定是一种新型抗病毒药物,也是一种尿嘧啶核苷类似物,化学名为 2'-氟-5-甲基- β -阿糖呋喃糖尿嘧啶核苷,可抑制 HBV 逆转录酶和 DNA 多聚酶的活性,在体外实验中证实具有较强的抗 HBV 及 EB 病毒的能力,已在韩国和菲律宾批准上市。

基于更多安全性及伦理方面的考虑,本研究设计为以阿德福韦酯做为对照(1:1)的随机、双盲对照试验。对照药物阿德福韦酯系临床常见药物,其临床疗效已得到广泛验证^[4-5]。治疗 48 周时,观察到,受试者中试验组和对照组 HBV DNA 对数值分

别为 2.081 ± 0.228 和 3.017 ± 1.578 ,试验组 HBV DNA 下降幅度大于对照组,但差异无统计学意义,可能与样本量少有关,仍需要扩大样本研究来证实。同时,至 48 周末,试验组与对照组 HBeAg 消失的比例分别为 33.33% 和 0.00%,试验组 HBeAg 血清学转换率高于对照组,但差异无统计学意义,仍需扩大样本量、延长疗程来证实。治疗 48 周末,试验组克来夫定胶囊分别使 66.67% 的受试者 ALT 复常,与对照组的复常率 77.78% 相比,差异无统计学意义,即克来夫定在抗病毒治疗过程中可促进大部分受试者 ALT 复常,提示其在改善肝细胞炎症方面的疗效不劣于阿德福韦酯。

以上关于克来夫定对 HBV DNA 的抑制程度及促进 ALT 复常的程度的统计数据,与韩国学者 Yoo 等的报道^[6-7]类似。说明克来夫定有良好的抑制 HBV 病毒复制过程、减轻肝细胞炎症损伤、帮助 ALT 复常、促进肝功能的恢复。

本研究试验组的不良反应发生率与对照组相当,差异无统计学意义。试验组有 2 例受试者发生不良反应,主要表现为转氨酶升高,经保肝对症处理后大多缓解无后遗症。对照组有 1 例发生肌酸激酶升高,受试者无临床肌病表现,观察后好转无后遗症。本研究试验组中有 1 例发生病毒学反弹,经基因耐药监测,发现其于治疗第 24 周时出现 rtL180M、rtM204I 突变,该基因位点突变在以往研究中已有报道^[8]。这是否与克来夫定治疗有关,尚需要临床大样本研究来证实。总体来说试验药克来夫定安全性是良好的。

综上所述,治疗慢性乙型肝炎受试者,克来夫定 30 mg/d 治疗 48 周时即可使 HBV DNA 显著降低,其降低幅度高于阿德福韦酯组;同时较大程度上促进 ALT 复常,对肝组织细胞炎症损伤有一定程度的改善,此类疗效不劣于阿德福韦酯。不良反应发生率与阿德福韦酯相当,服药依从性好,总体上能被患者很好地耐受。本产品克来夫定胶囊能满足 HBeAg 阳性及阴性的慢性乙型肝炎患者长期治疗的需要。

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130321

早期足量抗病毒治疗带状疱疹临床疗效观察

彭光玲, 李 惠

(重庆医科大学附属第一医院皮肤性病科, 重庆 400016)

【摘要】目的:对比在治疗带状疱疹时早期足量使用阿昔洛韦类抗病毒药物与常规剂量治疗的病例在临床上的疗效。**方法:**以我科从 2011 年 6 月至 2012 年 2 月收治的带状疱疹患者为研究来源。以患者自愿为原则,对比分析观察组患者与对照组患者治疗结束后的临床疗效与带状疱疹后遗神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)的发生率。**结果:**对比观察治疗带状疱疹在疼痛缓解时间、止疱时间、皮损开始结痂时间、50%皮损结痂时间、皮损消失时间等各方面上,观察组明显短于两组对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),但带状疱疹 PHN 的发生率及疼痛程度治疗后 1、2、3、6 月观察组与对照组其结果并无差异。对照组 A 与对照组 B 因无可比性,故未做对比。**结论:**对带状疱疹治疗,早期足量使用抗病毒药物其治疗效果显著,应当在临床上提倡,但对于是否可以减少带状疱疹 PHN 的发生及减缓其疼痛程度需要更进一步的临床研究。

【关键词】抗病毒药物;临床疗效;带状疱疹后遗神经痛

【中国图书分类法分类号】R752.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-08-16

Clinical observation on treatment of herpes zoster with high-dose antiviral therapy at early stage

PENG Guangling, LI Hui

(Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To compare the clinical effect of herpes zoster(HZ) treated by routine dose and high-dose valacyclovir(VCV) classical antiviral drugs. **Methods:** Research source comes from the patients with herpes zoster admitted to our department from June

作者介绍:彭光玲, Email: chris3371@126.com,

研究方向:皮肤病毒感染。

通信作者:李 惠, Email: lihui131128@vip.163.com。

值得提出的是,本试验中对照组受试者中无 HBeAg 血清学转换,这可能与本试验入组病例少、疗程短有关,故尚需临床大样本研究,以进一步监测克来夫定胶囊的有效性及安全性。

参 考 文 献

- [1] Chu C K, Ma T, Shanmuganathan K, et al. Use of 2'-fluoro-methyl- β -L-arabinofuranosyluracil as a novel antiviral agent for hepatitis B virus and Epstein-Barr virus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(4): 979-981.
- [2] Yao G Q, Liu S H, Chou E, et al. Inhibition of Epstein-Barr virus replication by a novel L-nucleoside, 2'-fluoro- β -L-arabinofuranosyluracil[J]. Biochem Pharmacol, 1996, 51: 941-947.
- [3] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Disease, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2005, 13(12): 881-

891.

- [4] Zeng M, Mao Y, Yao G, et al. A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2006, 44(1): 108-116.
- [5] 蔺小红, 斯崇文, 于岩岩, 等. 阿德福韦酯治疗乙型肝炎 e 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(12): 898-901.
- Lin X H, Si C W, Yu Y Y, et al. A clinical study of adefovir dipivoxil, made in China, for treatment of hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2006, 14(12): 898-901.
- [6] Yoo B C, Kim J H, Chung Y H, et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2007, 45(5): 1172-1178.
- [7] Yoo B C, Kim J H, Kim T H, et al. Clevudine is high efficacious in Hepatitis B antigen negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression[J]. Hepatology, 2007, 46(4): 1041-1048.
- [8] Kim I H, Lee S, Kim S H, et al. Treatment outcomes of clevudine versus lamivudine at week in naive patients with HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(5): 738-745.

(责任编辑:冉明会)