

拉米夫定联合阿德福韦酯治疗恩替卡韦初治无应答慢性乙型肝炎 1 例

赵 攀¹, 韩玉坤¹, 管 群¹, 吴永杰², 齐冬颖¹

(1 解放军第 302 医院, 北京 100039; 2 解放军总医院, 北京 100853)

[摘 要] **目的** 探讨对恩替卡韦耐药慢性乙型肝炎患者的治疗策略。**方法** 对 1 例恩替卡韦初治无应答的慢性乙型肝炎患者采取拉米夫定和阿德福韦酯联合应用的治疗策略, 并对其病毒学(HBV DNA)和血清学(ALT)指标进行连续追踪和记录。**结果** 经过 1 年时间的拉米夫定和阿德福韦酯联合抗病毒治疗, 该患者的血清 HBV DNA 载量由换用该治疗策略时的 2.02×10^8 IU/mL 下降至 1.19×10^3 IU/mL, 血清 ALT 也恢复至正常水平(≤ 40 U/L)。**结论** 拉米夫定和阿德福韦酯联合应用对该例恩替卡韦耐药的慢性乙型肝炎患者有效, 但能否推而广之仍需深入研究。

[关 键 词] 肝炎, 乙型, 慢性; 肝炎病毒, 乙型; 抗病毒治疗; 恩替卡韦; 拉米夫定; 阿德福韦酯; 抗药性, 微生物

[中图分类号] R512.6+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)04-0266-03

Lamivudine combined with adefovir dipivoxil for treating entecavir-refractory chronic hepatitis B: one case report

ZHAO Pan¹, HAN Yu-kun¹, GUAN Qun¹, WU Yong-jie², QI Dong-ying¹ (1 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China; 2 Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853)

[Abstract] **Objective** To explore the treatment strategy for entecavir-refractory chronic hepatitis B (CHB) patients. **Methods** One entecavir-refractory CHB patient was switched to combination treatment of lamivudine with adefovir dipivoxil, and levels of HBV DNA and serum alanine transaminase (ALT) were followed up. **Results** After one year combined treatment, patient's serum HBV DNA level dropped to 1.19×10^3 IU/mL from the initial top of 2.02×10^8 IU/mL and ALT level was recovered to normal range (≤ 40 U/L). **Conclusion** The combination use of lamivudine with adefovir dipivoxil is effective for this entecavir-refractory CHB patient, but whether the treatment can be popularized needs to be further investigated.

[Key words] chronic hepatitis B; hepatitis B virus; antiviral treatment; entecavir; lamivudine; adefovir dipivoxil; drug resistance, microbial

[Chin Infect Control, 2011, 10(4): 266-268]

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈世界性流行, 全球大约有 20 亿人受到 HBV 感染的威胁, 其中约 35 000 万人为慢性 HBV 携带者^[1]。核苷(酸)类似物的应用为抗 HBV 感染带来了希望, 其短期内可以显著降低患者体内的 HBV DNA 载量, 抑制病毒的复制, 但长期应用则会诱导多种耐药突变病毒株的产生。目前国内已批准上市的用于抗 HBV 感染的核苷(酸)类似物主要有 4 种, 即拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil,

ADV)、替比夫定(telbivudine)和恩替卡韦(entecavir, ETV)。其中, ETV 因具有较高的耐药屏障、较低的耐药发生率而得到广泛应用。关于核苷初治慢性乙型肝炎患者对 ETV 治疗无应答的病例虽较少发生, 但也有文献报道^[2-3], 对其治疗措施还无一致性的意见, 这也是目前传染科和消化科同仁非常关注的焦点。笔者对临床工作中遇到的 1 例 ETV 初治无应答慢性乙型肝炎患者的治疗过程进行动态跟踪和分析, 以期为临床治疗提供参考。

[收稿日期] 2010-12-26

[作者简介] 赵攀(1980-), 男(汉族), 河北省辛集市人, 主治医师, 主要从事 HBV 基因突变的检测和治疗研究。

[通讯作者] 韩玉坤 E-mail: hanyukun302@163.com

1 对象与方法

- 1.1 研究对象 患者男性,38 岁,河北省人,汽车司机,就诊前未接受过核苷(酸)类似物和干扰素抗病毒治疗。就诊时(2007 年 10 月)查乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎核心抗体(抗 HBc)阳性,血清 HBV DNA 1.13×10^8 IU/mL,血清丙氨酸转氨酶(ALT) 57 U/L。在医生建议下开始口服 ETV(博路定,中美上海施贵宝制药有限公司)0.5 mg/d 至 2008 年 6 月,后改为口服 LAM(苏州威康制药)100 mg/d 联合 ADV(贺维力,天津葛兰素史克公司)10 mg/d 治疗,并不定期检测血清 HBV DNA 和 ALT 水平。
- 1.2 方法
- 1.2.1 血清 HBV DNA 测定 应用实时荧光聚合

酶链反应对血清 HBV DNA 进行定量测定,检测仪器为罗氏 Light Cycler 480 II 检测仪,试剂购自上海复星公司。最低检测下限为 100 IU/mL。

1.2.2 血清生化指标测定 应用日本奥林巴斯 AU5400 型生化分析仪检测血清生化指标,检测试剂也购自该公司,正常范围上限为 40 U/L。

1.3 相关定义 病毒学无应答是指核苷(酸)类药物治疗 6 个月(24 周)后,患者血清 HBV DNA 下降 $<1 \lg$ IU/mL^[4]。

2 结果

- 2.1 患者血清 HBV DNA 动态变化 不同阶段患者血清 HBV DNA 水平变动情况见图 1。
- 2.2 患者血清 ALT 动态变化 不同阶段患者血清 ALT 水平变动情况见图 2。

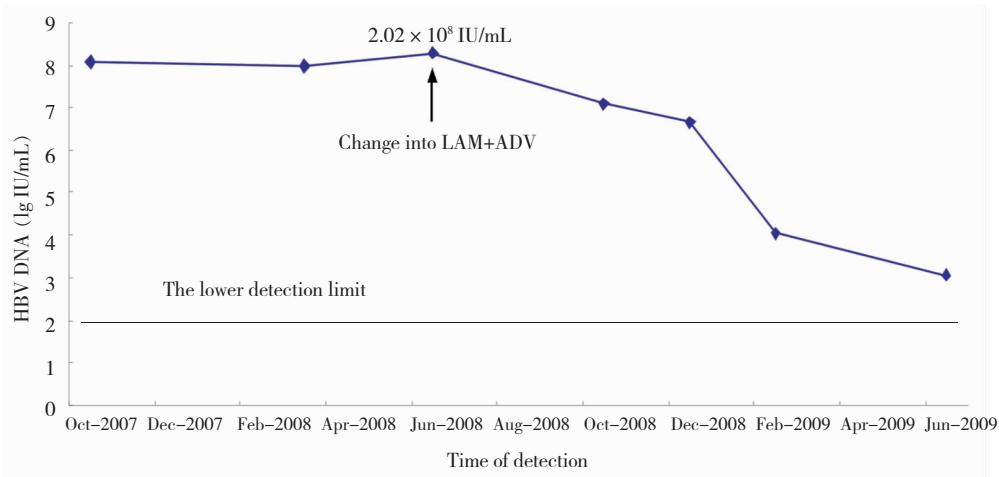


图 1 不同阶段患者血清 HBV DNA 水平变动情况
Figure 1 Serum HBV DNA levels at different stages

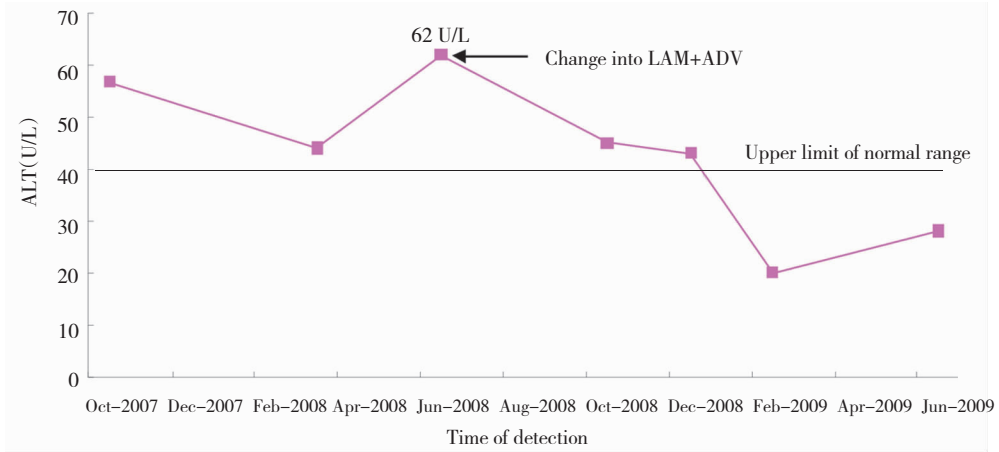


图 2 不同阶段患者血清 ALT 水平变动情况
Figure 2 Serum ALT levels at different stages

3 讨论

全球每年约有 100 万人死于与 HBV 感染有关的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌^[5]。目前,核苷(酸)类似物用于治疗 HBV 感染被广泛采用,其治疗的目标是持续抑制 HBV 复制,减少 HBV 突变,延缓疾病进展为失代偿性肝病或肝癌^[6]。ETV 为有碳环的鸟嘌呤核苷类似物,在体内磷酸激酶的作用下形成具有活性的三磷酸盐,通过与 HBV 逆转录酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争,抑制病毒逆转录酶的活性^[7]。Zoulim^[8]认为,ETV 的耐药应该发生在 LAM 耐药的背景下,但本文报道的患者在应用 ETV 前未用过任何核苷(酸)类似物,其体内病毒对 ETV 完全不应答的机制需要进一步研究。

对 ETV 耐药的患者应该如何治疗,目前尚无系统的研究和统一的规定,国外文献大多推荐使用替诺福韦^[4,9-10],但该药目前还未在国内上市,因此我们采取换用 LAM 和 ADV 联用的治疗方式。图 1 和图 2 显示,该治疗方式有效,患者的血清 HBV DNA 出现了持续下降,2009 年 7 月已达到 1.19×10^3 IU/mL,血清 ALT 也于 2009 年 2 月份复常,但 e 抗原一直未转阴。Villet 等^[11]曾报道 1 例 ETV 耐药的患者,其补救措施也是采用 LAM 和 ADV 联用的治疗方式。

总之,对于本文描述的患者,LAM 和 ADV 联用的治疗方式对于抑制患者体内病毒的复制是有效果的,但能否推而广之仍需深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Wilson R, Purcell D, Netter H J, *et al.* Does RNA interference provide new hope for control of chronic hepatitis B infection? [J]. *Antivir Ther*,2009,14(7):879-889.
- [2] Kobashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, *et al.* Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naïve chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*,2009,3(2):403-410.
- [3] Guo J J, Li Q L, Shi X F, *et al.* Dynamics of hepatitis B virus resistance to entecavir in a nucleoside/nucleotide-naïve patient [J]. *Antiviral Res*,2009,81(2):180-183.
- [4] Chotiayaputta W, Lok A S. Hepatitis B virus variants[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009,6(8):453-462.
- [5] Lu F M, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. *Chin Med J*, 2009,122(1):3-4.
- [6] Choe W H, Hong S P, Kim B K, *et al.* Evolution of hepatitis B virus mutation during entecavir rescue therapy in patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir[J]. *Antivir Ther*,2009,14(7):985-993.
- [7] Sharon A, Chu C K. Understanding the molecular basis of HBV drug resistance by molecular modeling[J]. *Antivir Res*, 2008,80(3):339-353.
- [8] Zoulim F. Hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside naïve patients; Does it exist? [J]. *Hepatology*,2006,44(6):1404-1407.
- [9] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues[J]. *Gastroenterology*,2009,137(5):1593-1608.
- [10] Ghany M G, Doo E C. Antiviral resistance and hepatitis B therapy[J]. *Hepatology*,2009,49(5 Suppl):S174-S184.
- [11] Villet S, Ollivet A, Pichoud C, *et al.* Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient[J]. *J Hepatol*,2007,46(3):531-538.

(上接第 265 页)

[参 考 文 献]

- [1] 魏来. 恩替卡韦治疗核苷类似物初治慢性乙型肝炎患者研究进展[J]. *中华内科杂志*,2006,45(2):160-161.
- [2] Shaw T, Locarnini S. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*,2004,2(6):853-871.
- [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.
- [4] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2007,45(2):507-539.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines; management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009,50(2):227-242.
- [6] Liaw Y F, Leung N, Kao J H, *et al.* Asian-Pacific consensus

- statement on the management of chronic hepatitis B; a 2008 update[J]. *Hepatol Int*, 2008,2(3):263-283.
- [7] 恩替卡韦临床应用专家委员会. 2009 年恩替卡韦临床应用专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志*,2009,3(2):42-45.
- [8] Yao G B. Entecavir is a potent anti-HBV drug superior to lamivudine;experience from clinical trials in China[J]. *J Antimicrob Chemother*,2007,60(2):201-205.
- [9] Chang T T, Gish R G, de Man R, *et al.* A Comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*,2006,354(10):1001-1010.
- [10] Keeffe E B, Dieterich D T, Han S H, *et al.* A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States; 2008 Update [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2008,6(12):1315-1341.