

慢性乙肝患者拉米夫定耐药后出现肝功能衰竭的危险因素

邓 洪, 顾 琳, 赵志新, 张晓红, 彭晓谋, 高志良

(中山大学附属第三医院感染性疾病科//广东省病毒性肝炎临床与实验研究中心, 广东 广州 510630)

摘 要: 【目的】探讨慢性乙型肝炎患者拉米夫定耐药后出现肝功能衰竭的危险因素。【方法】拉米夫定耐药后导致病情加重的慢性乙型肝炎患者 56 例纳入研究, 记录拉米夫定治疗前病程、诊断、拉米夫定疗程, 检测并记录临床耐药时的肝功能、乙肝两对半、HBV DNA 定量、YMDD 变异及前 C 区变异。按病情加重后的诊断分为肝功能衰竭组和慢性乙型肝炎组进行比较。【结果】肝功能衰竭组患者年龄(45±13)岁, 大于慢性乙型肝炎组(37±13)岁($P < 0.05$); 肝功能衰竭组临床耐药时 HBV DNA 载量高于慢性乙型肝炎组[(2.8×10⁸±4.9×10⁸)拷贝/mL vs(3.1×10⁶±2.9×10⁶)拷贝/mL; $P < 0.05$]; 肝功能衰竭组出现 HBeAg/ Anti-HBe 血清学转换(54.6%) 高于慢性乙型肝炎组(18.4%, $P < 0.05$)。年龄和拉米夫定治疗前诊断为肝硬化都是耐药后出现肝功能衰竭的独立危险因素。【结论】拉米夫定治疗前年龄大、诊断为肝硬化, 临床耐药时病毒载量高, 耐药后出现 HBeAg/ Anti-HBe 血清学转换可能是拉米夫定治疗耐药后出现肝功能衰竭的危险因素。有肝硬化基础患者一旦发生耐药变异, 应及时使用能治疗耐药变异的阿德福韦或恩替卡韦。

关键词: 慢性乙肝; 拉米夫定; 停药耐药; 肝功能衰竭

中图分类号: R512.36

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)06-0706-03

Risk Factors of Liver Function Failure Due to Lamivudine Resistance in Patients with Chronic Hepatitis B

DENG Hong, GU Lin, ZHAO Zhi-xin, ZHANG Xiao-hong, PENG Xiao-mou, GAO Zhi-liang

(Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou, 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the risk factors of liver failure due to lamivudine resistance in the patients with chronic hepatitis B. 【Methods】 Fifty-six cases with acute exacerbation in chronic hepatitis B patients due to lamivudine resistance were investigated. The age and the diagnosis of the disease before lamivudine therapy, the liver function, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb, HBV DNA load, the rate of YMDD mutation and pre-C mutation were also recorded. All cases were divided into liver function failure group and chronic hepatitis B group when flared, and each factor in the 2 groups was compared. 【Results】 The patients in liver function failure group were elder in age ($P < 0.05$). The HBV DNA load detected when flared in liver function failure group were higher than those in chronic hepatitis B group [(2.8×10⁸±4.9×10⁸) copies/mL vs(3.1×10⁶±2.9×10⁶) copies/mL, $P < 0.05$]. The rate of HBeAg seroconversion in liver function group (54.6%) was higher than the rate in chronic hepatitis B group (18.4%, $P < 0.05$). Analyzed with binary logistic regression, the age and the diagnosis as liver cirrhosis before lamivudine therapy were both the isolated risk factors of liver function failure due to lamivudine resistance. 【Conclusions】 Diagnosed as liver cirrhosis and aged before lamivudine therapy, high virus load when flared may be the risk factors of liver function failure due to lamivudine resistance in the patients with chronic hepatitis B. Early use of adefovir dipivoxil or entecavir should be considered in patients with pre-existing cirrhosis when they have resisted to lamivudine.

Key words: chronic hepatitis B; lamivudine; resistance; liver function failure

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(6):706-708]

收稿日期: 2007-04-10

基金项目: 广东省科技计划项目(2005B31201004)

作者简介: 邓 洪(1972-), 男, 广东蕉岭人, 博士, 主治医师, E-mail: denghong2@163.net; 赵志新, 通讯作者, 副教授, E-mail:

zxzhao@21cn.com.

拉米夫定(lamivudine)是第一个被批准用于治疗慢性乙型肝炎(慢性乙肝)的核苷酸类似物,也是目前治疗慢性乙肝的一线药物。由于能够强力抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制以及副作用少^[1],拉米夫定迅速被各级医院广泛用于治疗慢性乙肝。但随着拉米夫定长期使用,有部分患者出现临床耐药,表现为病毒载量的升高和肝功能的恶化,虽然大部分患者能够最后恢复,但也有报道少数患者发展为肝功能衰竭甚至死亡^[2]。为制定防治对策,本课题对慢性乙肝患者拉米夫定治疗耐药后导致肝功能衰竭的危险因素进行分析,报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2000年1月至2006年8月因为服用拉米夫定后肝功能恶化而入住本科或门诊就诊的慢性HBV感染者,诊断按2000年(西安)全国传染病与寄生虫病学术会议修订的病毒性肝炎诊断标准^[3]。56位患者接受拉米夫定100 mg/d治疗1年以上,平均疗程1年半,并符合临床耐药诊断标准^[4]。

1.2 方法

调查并记录患者用药前病程、诊断、拉米夫定疗程;检测并记录临床耐药时的丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)水平、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、免疫学指标(HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc)及病毒学指标(HBV DNA定量)、HBV YMDD变异及HBV前C区变异^[5]。

1.3 实验室检查

用酶联免疫吸附法检测各型肝炎病毒标志物荧光定量聚合酶链反应(PCR)法(美国PE-5700荧光定量PCR仪,试剂购自中山大学达安基因公司)检测HBV DNA定量,用错配引物PCR法检测HBV YMDD变异及前C区变异^[6]。

1.4 统计学处理

用SPSS11.0统计软件进行分析。用Logistic回归分析判断独立危险因素,计量资料的比较采用方差分析或秩和检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般情况

服用拉米夫定前诊断为慢性乙肝轻度19例,中度16例,重度8例,乙型肝炎肝硬化13例,全部符合拉米夫定临床耐药诊断标准。按病情加重后诊断分为2组,诊断符合2000年病毒性肝炎防治方案病毒性肝炎(慢性)乙型(重型)标准12例,为肝功能衰竭组,符合慢性乙型肝炎标准44例(轻度3例、中度16例、重度25例)为慢性乙肝组,2组年龄有显著性差异($P < 0.05$,表1)。

2.2 服药前是否肝硬化基础与耐药后出现肝功能衰竭的关系

慢性乙肝组服拉米夫定前有13.6%诊断为肝硬化,肝功能衰竭组服拉米夫定前有58.3%诊断为肝硬化。两组间比较有统计学差异($P < 0.01$)。

2.3 拉米夫定使用后出现临床耐药时的情况

临床耐药时慢性乙肝组拉米夫定疗程(78 \pm 51)周,肝功能衰竭组拉米夫定疗程(83 \pm 54)周,无统计学意义($P > 0.05$)。临床耐药时检测HBV DNA载量,肝功能衰竭组高于慢性乙肝组,有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 HBeAg/Anti-HBe血清学转换与拉米夫定耐药后出现肝功能衰竭的关系

拉米夫定治疗前HBeAg阳性率和Anti-HBe阳性率,慢性乙肝组和肝功能衰竭组之间无显著性差异($P > 0.05$)。临床耐药后慢性乙肝组有18.4%(7/38)出现HBeAg/Anti-HBe血清学转换,肝功能衰竭组有54.6%(6/11)出现HBeAg/Anti-HBe血清学转换,有统计学意义($\chi^2 = 4.069, P = 0.045$)。

2.5 拉米夫定临床耐药后出现肝功能衰竭的危险因素的多因素分析

根据单因素分析结果,将两组间有显著性差异的因素包括年龄、服拉米夫定前是否肝硬化、临床耐药时HBV DNA载量、临床耐药时HBeAg阳性率等引入多因素logistic回归模型中,采用Forward法,结果显示年龄(Wald=4.74, $P = 0.035$)和服药前诊断为肝硬化(Wald=9.32, $P = 0.002$)都是临床耐药后出现肝功能衰竭的独立危险因素。

3 讨论

抗病毒治疗已被公认为慢性乙肝的最主要治疗手段^[7],由于拉米夫定具有口服方便、抑制病毒

表 1 肝衰竭患者与慢性乙肝患者主要临床指标比较

Table 1 Comparison of clinical index between liver failure group and chronic hepatitis B group

| Variables | LF | CHB | t or χ^2 | P |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|-------|
| Sex(male%) | 91.7%(11/12) | 90.9%(40/44) | 0.007 | 0.935 |
| Age | 45 \pm 3 | 37 \pm 3 | 1.750 | 0.023 |
| Before lamALT(u/L) | 89 \pm 30 | 77 \pm 37 | 0.641 | 0.345 |
| TBil(μ mol/L) | 20 \pm 1 | 19 \pm 3 | 0.832 | 0.543 |
| ALB(g/L) | 39 \pm 7 | 45 \pm 10 | 1.256 | 0.062 |
| HBeAg(+)(%) | 93%(11/12) | 86%(38/44) | 0.242 | 0.622 |
| HBV DNA(copies/ml) | (4.1 \pm 4.9) $\times 10^8$ | 13.6%(6/44) | 0.542 | 0.457 |
| Cirrhosis(%) | 58.3%(7/12) | (2.3 \pm 3.5) $\times 10^6$ | 10.567 | 0.001 |
| Clinical resistanceALT(u/L) | 1244 \pm 550 | 974 \pm 437 | 0.981 | 0.193 |
| TBil(μ mol/L) | 454 \pm 21 | 43 \pm 27 | 6.431 | 0.002 |
| ALB(g/L) | 32 \pm 7 | 40 \pm 10 | 1.856 | 0.012 |
| HBeAg(+)(%) | 33.3%(4/12) | 65.9%(29/44) | 4.134 | 0.042 |
| YMDD mutation(%) | 91.17%(11/12) | 93.18%(41/44) | 0.033 | 0.857 |
| PT(s) | 26.7 \pm 3.6 | 15.4 \pm 2.3 | 2.354 | 0.005 |
| HBV DNA(copies/ml) | (2.8 \pm 4.9) $\times 10^8$ | (3.1 \pm 2.9) $\times 10^6$ | 4.321 | 0.039 |
| Months after lam | 83 \pm 54 | 78 \pm 51 | 0.432 | 0.452 |

LF: liver function failure group; CHB: chronic hepatitis B group; lam: lamivudine; TBil: total bilirubin; ALB: albumin; PT: prothrombin time; ALT: alanine aminotransferase

复制作用强、副作用少、价格相对低廉等优点,近年来在临床广泛使用^[6]。随着临床的广泛使用,临床耐药和停药反跳的问题也引起临床医生的重视,国内外均有报道少数患者耐药后出现肝功能衰竭,但导致肝功能衰竭的危险因素尚不明确^[7]。

长期使用拉米夫定会引起聚合酶基因变异有关的耐药株出现。有研究认为变异株的复制能力不如野生株,故大部分患者耐药后病毒载量低于治疗前的水平^[7]。但本研究发现耐药后发展肝功能衰竭患者病毒载量高于慢性乙肝患者,耐药时病毒载量高的患者较容易发展为肝功能衰竭是因为更强的细胞免疫反应导致肝细胞免疫损伤还是同时存在病毒直接对肝细胞的损害有待一步深入研究。

LEE 等报道^[8]乙肝肝硬化患者用拉米夫定治疗可获得病毒学、肝脏生化功能和组织学的改善,这些改善一般发生在疗程的前 6 个月,但没有报告长期治疗的结果,尤其是拉米夫定耐药后的随访结果。本研究 Logistic 回归分析年龄和服药前诊断为肝硬化都是耐药后发展为肝功能衰竭的独立危险因素。张晓红等^[9]调查发现服药前诊断为肝硬化也是拉米夫定停药反跳发展为肝功能衰竭的独立危险因素,虽然拉米夫定耐药后病情加重和停药反跳

病情加重的原因不同,但机理可能有部分是相似的:拉米夫定耐药后或停药反跳后患者体内的病毒载量增加导致病情复发,由于肝硬化及年龄大的患者肝脏储备功能不足,炎症坏死使肝功能破坏更趋严重,发生肝功能衰竭的危险性大。

Zhou 等^[9]在动物模型中研究发现,在拉米夫定治疗过程中,YMDD 变异株逐渐取代 YMDD 野生株伴随体内病毒载量逐渐升高,即先表现为基因型耐药,然后病毒耐药,最后表现临床耐药。故结合本研究结果,临床上如果能在基因型耐药阶段更换对 YMDD 耐药株有效的药物,如阿德福韦(adeфовir dipivoxil)或恩替卡韦(entecavir),可能有助于减少病情加重发生,特别对于高龄和治疗前有肝硬化基础的患者,从而避免肝功能衰竭的发生。

参考文献:

- [1] LAU D T, KHOKHAR M F, DOO E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine [J]. *Hepatology*, 2000, 32(4 Pt 1):828-834.
- [2] 马明,刘新钰,张新荣,等. YMDD 变异后继续使用和停用拉米夫定的临床转归分析[J]. *中华传染病杂志*, 2005, 23 (2): 132-134.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1): 56-62.
- [4] 李敏伟,陈智,邵骏斌,等. 拉米夫定耐药者 HBV P 基因 rtL180M 和 rtM204V/I 突变分析 [J]. *中华传染病杂志*, 2005, 23(3): 176-177.
- [5] 张晓红,马会慧,崇雨田,等. 慢性乙肝患者停用拉米夫定后出现肝功能衰竭的危险因素 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2005, 26(3):329-332.
- [6] 余永湘,钟远辉. 拉米夫定治疗乙型肝炎病毒感染 128 例的疗效评价 [J]. *热带医学杂志*, 2002, 2(03): 267-269.
- [7] YUEN M F, KATO T, MIZOKAMI M, et al. Clinical outcome and virologic profiles of severe hepatitis B exacerbation due to YMDD mutations [J]. *J Hepatol*, 2003, 39(5):850-855.
- [8] LEE H C, SUH D J. lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis related to hepatitis B virus infection [J]. *Intervirology*, 2003, 46(6):388-393.
- [9] ZHOU T, SAPUTELLI J, ALDRICH C E, et al. Emergence of drug-resistant populations of woodchuck hepatitis virus in woodchucks treated with the antiviral nucleoside lamivudine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(8):1947-1954.