

• 临床研究 •

阿德福韦酯治疗老年慢性乙肝患者的
安全性及疗效

吉英杰, 张文瑾, 范振平, 罗生强, 蔡少平, 高峰, 张海燕

【摘要】 目的 探讨阿德福韦酯在 65 岁以上老年乙型肝炎患者中抗病毒的有效性和安全性。方法 选取 2006 年 10 月至 2009 年 10 月就诊的 30 例 65 岁以上乙肝患者为老年组, 60 例 65 岁以下的乙肝患者为非老年组, 均常规口服阿德福韦酯, 10 mg/d, 分别观察治疗前, 治疗 4、8、12、24、36、48 周时的肝功能、HBV DNA 以及肾功能、血糖、血脂、血常规等指标。结果 治疗 48 周时两组肝功能复常率分别为 76% (13/17) 和 80% (28/35), HBV DNA 阴转率分别为 83% (25/30) 和 73% (44/60), 肝功能复常时间为 (78±73) d 和 (69±53) d, HBV DNA 阴转时间为 (124±75) d 和 (145±76) d, 两组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者在各时间点的平均肌酐水平的差异均无统计学意义, 但治疗 48 周时, 非老年组有 2 例肌酐高于正常值, 1 例更换治疗, 两组患者均未见其他明显不良反应。结论 老年乙肝患者应用阿德福韦酯抗病毒治疗同非老年人一样安全有效。

【关键词】 老年人; 病毒性肝炎, 乙型; 阿德福韦酯**【中图分类号】** R512.6⁺⁺²**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1671-5403(2010)06-0501-04Adefovir dipivoxil for treatment of elderly patients
with chronic hepatitis B

JI Yingjie, ZHANG Wenjin, FAN Zhenping, et al

Liver Disease Center for Military Staff, Chinese PLA 302nd Hospital, Beijing 100039, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of adefovir dipivoxil for elderly patients (age ≥ 65 years) with chronic hepatitis B. Methods Ninety patients with chronic hepatitis B were divided into two groups; the elderly group (30 cases, age ≥ 65 years) and the non-elderly group (60 cases, age < 65 years). All subjects received oral administration of adefovir dipivoxil (10 mg/d). The laboratory data, such as the hepatic functions, serum HBV DNA levels, renal function, glucose, total cholesterol and blood routine indices, were compared between the two groups before and at 4, 8, 12, 24, 36, 48 weeks after adefovir dipivoxil administration. Results At 48 weeks after adefovir dipivoxil administration, the normalization rates of hepatic function in elderly group and non-elderly group were 76% (13/17) and 80% (28/35), separately, and it took (78±73) and (69±53) days respectively for the patients in two groups to recover to normal hepatic function ($P>0.05$). The sero-conversion rates of HBV DNA were 83% (25/30) and 73% (44/60 in two groups), respectively, and it took (124±75) and (145±76) days respectively for serum HBV-DNA being suppressed within undetectable level in two groups ($P>0.05$). There was no difference in sera creatinine between the two groups at all time points. However, at 48 weeks, there were 2 cases who had serum creatinine higher than the normal upper limit in non-elderly group, and treatment changed for one case. No other adverse effect was observed in all patients. Conclusion Adefovir dipivoxil for treatment of chronic hepatitis B is safe and effective for non-elderly patients, as well as for the elderly patients.

【Key words】 elderly; viral hepatitis B; adefovir dipivoxil

随着乙肝疫苗接种的普及, 乙型肝炎的新发病例呈逐年下降趋势, HBV 感染者中老年人的比例逐年上升。同时, 社会人口老龄化显现, 老年肝炎的人数也逐渐增多。据报道, 在 65 岁以上老年肝炎

中, 81.48% 为病毒性肝炎, 其中乙型肝炎又占到了 58.36%^[1]。而随着人民生活水平的不断提高, 老年慢性乙肝患者对生活质量、期望寿命、治疗要求都在不断提高。由于往往合并较多伴随疾病, 老年患

基金项目: 302 医院临床创新课题 (42413HOF)

作者单位: 100039 北京市, 解放军第 302 医院军人肝病诊疗中心

通讯作者: 张文瑾, Tel: 010-66933431, E-mail: zhangwenjin302@sina.com

者使用干扰素难度大,所以更多患者选择核苷(酸)类似物抗病毒治疗,而其中阿德福韦酯占据了相当大的比例。本文拟就阿德福韦酯治疗 65 岁以上老年乙肝患者的疗效和安全性进行观察。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2006 年 10 月至 2009 年 10 月在解放军第 302 医院门诊和住院治疗的慢性乙肝患者 90 例(包括肝炎及肝硬化患者)。入选标准:明确诊断为慢性乙肝或乙肝肝硬化,服用阿德福韦酯超过 1 年,随访资料完整。排除标准:合并或重叠其他病毒感染,因治疗依从性差而中途换药者。最终选取老年组 30(男 27,女 3)例,年龄 65~86 岁,平均(70.63±5.73)岁,HBeAg 阳性 4 例,阴性 26 例,HBV DNA 定量(3.28~8.94)lg IU/ml,平均(5.88±1.34)lg IU/ml;非老年组 60(男 58,女 2)例,年龄 18~64 岁,平均(49.15±9.01)岁,HBeAg 阳性 15 例,阴性 45 例,HBV DNA 定量(2.87~8.81)lg IU/ml,平均(6.08±1.43)lg IU/ml,两组一般资料及治疗前各项化验指标除年龄外差异均无统计学意义。

1.2 方法 所有患者均常规给予阿德福韦酯 10mg/d,口服。分别于用药前,用药后第 4、8、12、24、36、48 周观察以下指标:(1)血白细胞、血红蛋白、血小板;(2)白蛋白、胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、胆碱酯酶;(3)肌酐、尿素氮;(4)空腹血糖;(5)总胆固醇,总甘油三酯;(6)HBsAg、HBeAg、HBeAb 定量值、HBV DNA 定量;(8)甲胎蛋白;(9)伴随疾病情况;(10)各种相关不良反应。

1.3 标本检测 所有标本均由我院临床检验中心检验,HBV DNA 定量检测采用实时荧光定量聚合酶链反应法检测,最低检测值为 100 IU/L,乙肝抗原抗体五项指标采用酶联免疫吸附法检测,血常规及各项生化指标使用全血细胞分析仪和全自动生化分析仪进行检测。

1.4 统计学处理 所有资料收集汇总后采用医学专业统计软件 Stata7.0 for Windows 平台进行统计,其中对计数资料用频数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,对计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布的组间比较用 t 检验,非正态分布的组间比较使用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

2.1.1 肝功能恢复情况 老年组治疗前肝功能异常者 17 例,肝功能恢复正常的时间为 20~280 d,平均(78±73) d;非老年组治疗前肝功能异常者 35 例,恢复正常时间为 12~256 d,平均(69±53) d,两组比较差异无统计学意义($z = 0.092, P = 0.93$)。随着治疗时间的延长,两组患者的肝功能恢复正常率均逐渐升高,至 48 周时分别达到 76.5% 和 80.0%(表 1)。

2.1.2 HBV DNA 检测 两组在治疗 4 周时即有 45.0%(14/30),46.7%(27/60)的患者出现病毒学应答,HBV DNA 平均下降 1.98 到 2.34 个对数级,两组 HBV DNA 下降速度差异均无统计学意义(表 2,表 3)。老年组 HBV DNA 在 4、8、12、24、36、48 周时分别有 2、7、15、22、25、25 例转为阴性(HBV DNA < 100 IU/ml 为阴转)。非老年组分别有 2、7、27、36、41、44 转为阴性,两组差异无统计学意义。老年组 48 周内 HBV DNA 阴转的 25 例 DNA 阴转时间为 21~310 d,平均(124±75) d,非老年组的 44 例为 43~308 d,平均(145±76) d,两组比较差异无统计学意义($z = 1.344, P = 0.18$)。治疗 48 周时两组均有部分病例未完全应答,老年组有 5 例,其中 1 例 DNA 阴转后再次转阳,非老年组有 16 例,其中 3 例 DNA 阴转后再次转阳,有 3 例始终无应答(HBV DNA 下降小于 1 lg IU/ml)两组比较差异无统计学意义($P = 0.43$)。

表 1 老年组与非老年组肝功恢复情况比较[%(n)]

组别	n	4 周	8 周	12 周	24 周	36 周	48 周
老年组	30	23.5(4)	41.2(7)	52.9(9)	58.8(10)	70.6(12)	76.5(13)
非老年组	60	20.0(7)	37.2(13)	60.0(21)	77.1(27)	80.0(28)	80.0(28)

表 2 老年组与非老年组病毒学应答情况的比较[%(n)]

组别	n	4 周	8 周	12 周	24 周	36 周	48 周
老年组	30	46.7(14)	73.3(22)	86.7(26)	96.7(29)	100.0(30)	100.0(30)
非老年组	60	45.0(27)	66.7(40)	90.0(54)	93.3(56)	95.0(57)	95.0(57)

注:HBV DNA 下降 > 1 lg IU/ml 为有病毒学应答

表3 老年组与非老年组 DNA 下降量的比较 (lg IU/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	4周	8周	12周	24周	36周	48周
老年组	30	2.0±0.8	2.9±1.2	3.5±1.3	3.5±1.3	3.6±1.2	3.6±1.4
非老年组	60	2.3±1.2	3.0±1.2	3.3±1.3	3.4±1.4	3.7±1.5	3.5±1.6

2.1.3 e 系统转化情况 24 周时老年组中 4 例 HBeAg 阳性者有 1 例 HBeAg 阴转,非老年组 15 例中有 4 例 HBeAg 阴转,48 周时两组 HBeAg 阴转者分别增加至 2 例和 8 例,两组比较差异均无统计学意义(P 值分别为 0.95 和 0.91)。48 周时出现 e 系统转换者两组分别为 0 例和 2 例,差异无显著性($P=0.44$)。

2.2 安全性比较 治疗前老年组和非老年组的血肌酐分别为 81~106 $\mu\text{mol/L}$ 和 62~104 $\mu\text{mol/L}$,治疗 48 周时两组分别为 59~112 $\mu\text{mol/L}$ 和 68~126 $\mu\text{mol/L}$,治疗过程中各时间点比较差异均无统计学意义(表 4)。两组治疗前与治疗 48 周后比较差异亦无统计学意义, P 值分别为 0.72 和 0.26。

两组患者在治疗 48 周期间均未发现血清肌酐水平较基线值上升 $\geq 44 \mu\text{mol/L}$ 者。治疗 48 周后老年组未出现血清肌酐水平高于正常值高限(男性 115 $\mu\text{mol/L}$,女性 97 $\mu\text{mol/L}$)者,非老年组出现 2 例,其中 1 例男性治疗前肌酐水平为 110 $\mu\text{mol/L}$,治疗 24 周时最高升高至 127 $\mu\text{mol/L}$,继续使用至 48 周时为 120 $\mu\text{mol/L}$,化验尿常规均正常,计算肌酐清除率大于 50 ml/min,继续使用;另外 1 例治疗前肌酐为 104 $\mu\text{mol/L}$,使用阿德福韦酯后呈缓慢持续升高趋势,12、24、36、48 分别为 107、111、125、126 $\mu\text{mol/L}$,48 周时停用阿德福韦酯,更换为恩替卡韦(entecavir)。

整个治疗过程中两组患者均未观察到血糖、血脂、甲胎蛋白、血常规等指标的明显异常情况,也未出现其他明显的不良反应,有伴随疾病的患者在治疗过程中未见伴随疾病明显加重的情况。

3 讨论

老年人的肝脏随着年龄的增长而发生退行性变,导致再生能力、储备能力、解毒能力、蛋白合成能力以及肝糖原、维生素、药物等的代谢功能都有所降低。因此,老年慢性乙型肝炎有几个特点:

(1) 黄疸发生率高,程度较深,持续时间长;(2) 肝炎症状较重,重型肝炎发病率高;合并其他脏器细菌感染多^[2,3];(3) 肝细胞癌的发生率高^[4-6]。这就使得老年乙肝患者的抗病毒需求更为迫切^[7]。

阿德福韦酯是阿德福韦的前体,在体内水解为阿德福韦,在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物即阿德福韦一磷酸盐。阿德福韦一磷酸盐一方面与自然底物脱氧腺苷三磷酸竞争,另一方面整合到病毒 DNA 后导致 DNA 链延长终止,而最终抑制乙肝病毒共价闭环环状 DNA 的复制。Ⅲ期临床试验显示,阿德福韦酯 10mg 治疗 48 周的组织学应答率在 53%~64%,ALT 复常率在 48%~72%,HBV DNA 平均下降 3.5 个对数,有 51% 左右的患者 HBV DNA 阴转,甚至有 12% 的患者出现 HBeAg 血清学转换^[8,9]。阿德福韦酯治疗 HBV 相关肝病的疗效已经得到证实和肯定,并且被各指南广泛推荐使用。但在 65 岁以上老年患者中的疗效及安全性方面,目前国内尚缺乏较系统的研究。国外曾有关于拉米夫定在老年患者中应用的有效性 & YMDD 发生率的研究^[10]。针对以上现状,我们对 65 岁以上老年患者进行了观察,通过研究我们发现阿德福韦酯应用于老年 HBV 感染者可以显著改善肝功能、降低 HBV DNA,并且使部分患者 HBeAg 阴转,同时不良反应相对于非老年患者并未增加。

病毒抑制方面,本研究发现 65 岁以上老年人使用阿德福韦酯后 HBV DNA 得到了显著抑制,使用 48 周后全部出现病毒学应答,并且 83.3%(25/30) 的患者 HBV DNA 达到了检测限(100 IU/ml)以下;从 HBV DNA 下降的速度和阴转的时间来看,老年组和非老年组比较也没有明显差异。本研究中观察到的 DNA 阴转率较其他文献^[11,12] 稍高,可能与病例选择及患者依从性较好、e 抗原阴性者较多,治疗前 HBV DNA 水平相对较低等多种因素有关。

表4 老年组与非老年组肌酐情况的比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	4周	8周	12周	24周	36周	48周
老年组	30	90±8	86±12	87±13	88±13	85±16	91±13	89±14
非老年组	60	84±10	82±13	87±12	86±10	89±12	88±14	87±12

乙肝病毒得到有效抑制后的直接表现也是主要目的之一就是肝脏炎症得到缓解,从而肝功能好转,本研究中由于两组患者中均有部分肝硬化患者在肝功相对较为正常(转氨酶小于80U/L)时即开始抗病毒治疗,故老年组治疗前肝功能异常者17例,非老年组治疗前肝功能异常者35例,我们就这些病例治疗后肝功能的恢复情况进行了比较,结果发现老年组在治疗48周时绝大多数(13例)肝功能恢复正常,肝功能复常率达到了76%(13/17),与非老年组的80%(28/35)水平相当。而且从各时间点的复常率和肝功能恢复的平均时间来看,使用阿德福韦酯后老年乙肝患者的肝功能复常速度与非老年患者也无明显差异,达到了减少炎症发作的目的。

治疗中追求有效性的前提是安全性,阿德福韦酯在较大剂量时有一定肾毒性,但每日10 mg/d剂量对肾功能影响较小^[13],每日10 mg/d,治疗48~96周,约有2%~3%患者血清肌酐较基线值上升>44.2 $\mu\text{mol/L}$ ^[14]。既往的多项研究也都证实了阿德福韦酯在儿童和成年人中应用的安全性^[15,16],本研究中治疗前老年组总体肌酐水平较非老年组稍高,考虑与老年患者脏器功能整体较弱有关,但是在治疗48周期间未发现肌酐明显异常者。而非老年组有两例由于治疗前肌酐水平即处于正常值上限,治疗后略有上升超出正常范围,但总体较为稳定。因此应用阿德福韦酯抗病毒应定期监测肾功能,出现异常要密切观察,必要时及时调整治疗。本研究除观察到老年患者使用阿德福韦酯对肾功能无明显影响外,在糖代谢、脂代谢、伴随疾病等其他方面也未见明确不良事件发生,耐受性良好。

通过研究我们认为,老年HBV感染者应用阿德福韦酯与非老年人同样安全有效。下一步我们将进一步前瞻性地研究老年患者使用其他核苷(酸)类似物抗病毒治疗的安全性和有效性,以及抗病毒治疗前后机体的免疫水平。

【参考文献】

- [1] 范振平,吉英杰,蔡少平,等. 2073例老年肝病病因和预后特点分析[J]. 传染病信息, 2008, 21(2): 106-108.
- [2] Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease[J]? Exp Gerontol, 2005, 40(8-9): 650-659.
- [3] 张文瑾,范振平,张海燕,等. 重型戊型肝炎的早期预测[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(30): 2143-2145.
- [4] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, *et al.* Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5 Suppl 1): S35-S50.
- [5] Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 1988, 61(10): 1942-1956.
- [6] Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, *et al.* Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5): 1372-1380.
- [7] Floreani A. Liver diseases in the elderly; an update[J]. Dig Dis, 2007, 25(2): 138-143.
- [8] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2003, 348(9): 808-816.
- [9] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2003, 348(9): 800-807.
- [10] Kawaoka T, Suzuki F, Akuta N, *et al.* Efficacy of lamivudine therapy in elderly patients with chronic hepatitis B infection[J]. J Gastroenterol, 2007, 42(5): 395-401.
- [11] 刘锐,高卫真,徐道振,等. 阿德福韦酯片治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 天津医科大学学报, 2008, 14(1): 38-40.
- [12] 赵文莉,辛晓红,胡勤明,等. 阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12(2): 106-107.
- [13] Sun DQ, Wang HS, Ni MY, *et al.* Pharmacokinetics, safety and tolerance of single and multiple-dose adefovir dipivoxil in healthy Chinese subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 63(1): 15-23.
- [14] Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, *et al.* Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies [J]. Kidney Int, 2004, 66(6): 1153-1158.
- [15] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, *et al.* Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2008, 48(3): 750-758.
- [16] Sokal EM, Kelly D, Wirth S, *et al.* The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Clin Pharmacol, 2008, 48(4): 512-517.

(收稿日期:2010-01-06;修回日期:2010-09-29)