

国产阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者的临床疗效观察

于帆

(江苏省连云港市第二人民医院 连云港 222000)

摘要:目的:观察拉米夫定(LAM)与国产阿德福韦酯(ADV)联合治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎(CHB)临床疗效。方法:24 例 LAM 耐药的 CHB 患者采用 ADV 10 mg/d,联合 LAM 100 mg/d 治疗,疗程 52 周。观察用药 12、24、52 周患者血清乙型肝炎病毒(HBV-DNA)、谷丙转氨酶(ALT)的变化,以及乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阴转率和血清转换率。结果:患者在治疗 12、24、52 周时血清 HBV-DNA、ALT 与治疗前比较均有显著的下降,差异均有统计学意义,52 周时患者 HBV-DNA 阴转率 79.2%,ALT 恢复至正常的百分比为 83.3%。结论:阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者在病毒学、血清学及生化学方面取得较好疗效,耐药率低。

关键词:慢性乙型肝炎;抗药性;拉米夫定;阿德福韦酯

Abstract:Objective:To investigate the domestic adefovir dipivoxil and lamivudine in treatment chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance.Methods:24 Patients with LAM resistance chronic hepatitis B were treated with ADV 10 mg/d and LAM 100 mg/d for 52 weeks,levels of HBV-DNA, ALT, HBeAg loss rate and seroconversion rate were detected at different time during the treatment. The efficacy was evaluated at 12th, 24th and 52nd week.Results:The levels of HBV-DNA and ALT were significantly decreased after treatment for 12, 24, 52 weeks. At 52nd week, ALT returned to the normal in 83.3% patients, loss rate of HBV-DNA was 79.2%.Conclusion:ADV combined with LAM has good curative effects in the virology, serology and biochemical aspect of LAM resistance patients with lower medicine resistance.

Key words:Hepatitis B chronic; Drug resistance;Lamivudine;Adefovir dipivoxil

中图分类号:R 512.62 文献标识码:B doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2012.01.008

慢性乙型肝炎 (CHB) 治疗的关键是抗病毒治疗。拉米夫定 (LAM) 快速高效抵制 HBV-DNA 复制的疗效已经得到肯定,耐受性良好,但随着用药时间的延长,患者发生病毒耐药变异的比例增高,LAM 的 5 年耐药发生率约为 70%,限制其长期使用,包括周围神经干炎症、中枢突触再生、中枢致敏、脊髓后根神经纤维受损等^[1],是一种较难忍受的顽固性疼痛症,主要发生于中老年人,有文献报告 PHN 持续达 16 年^[2]。现代医学目前治疗上多采用营养神经的药物,但往往疗效欠佳。笔者给予小剂量糖皮质激素能干扰补体激活,减少炎症介质的产生,从而抑制炎症反应,并能抑制炎症后期毛细血管和纤维母细胞的增生,防止粘连及瘢痕形成,从而有效减轻带状疱疹神经痛^[3]。甲氧咪胍老药新用,可用于带状疱疹神经痛,目前作用机理尚不明确,有研究表明甲氧咪胍能拮抗皮肤血管 H₂ 受体,减轻皮下渗出,具有止痛、止痒、促进丘疹减退及疱疹结痂的作用。

中医学认为带状疱疹后遗神经痛为邪气亢盛或余毒未清,经络阻遏,气血瘀滞,不通则痛,故临床上多活血理气,方用血府逐瘀汤加减,活血通络,使凝滞经脉得以通畅,气血运行恢复正常。方中桃仁、红花、赤芍、丹皮、川牛膝、川楝子、川芎、当归、延胡索可以行气活血止痛;生地、当归养血益阴,活血而无耗血之虑,行气而无伤阴之弊。由于老年人

用,耐药的发生严重影响 CHB 治疗。虽然 ADV 起效较 LAM 慢,但病毒变异率低,且 ADV 与 LAM 无交叉耐药位点,故被用于 LAM 失效的 CHB 的挽救治疗。本研究对 ADV 作为 LAM 失效 CHB 的挽救治疗药物在临床应用的疗效进行探讨。

特殊的生理、病理特点,治疗上应重在辨证施治。老年人素体不足,气血虚弱,致经络失养,余邪未尽,痹阻经络亦可致疼痛,即“不荣则痛”,临床上多益气养血,方用八珍汤加减,益气养血通络,合营止痛。方中生地、当归、云苓、白术益气养血;川芎、当归、延胡索、川楝子行气活血通络。临床观察证明,小剂量糖皮质激素结合中医辨证论治可有效缓解带状疱疹后遗神经痛,是一种行之有效的治疗方法,值得推广应用。

参考文献

[1]陈美珍,张少波.带状疱疹后遗神经痛的研究进展[J].实用中西医结合临床,2007,7(4):90

[2]尹光文,何秋波.小剂量糖皮质激素预防老年人带状疱疹后遗神经痛的临床观察[J].中华老年医学杂志,2004,23(8):579-580

[3]朱力军.小剂量肾上腺皮质激素治疗带状疱疹神经痛疗效的视觉模拟评分分析[J].浙江临床医学,2008,10(1):52

[4]张学军,何春涤.皮肤病学[M].第 7 版.北京:人民卫生出版社,2008. 63

[5]Baron R.Peripheral neuropathic pain:from mechanisms to symptoms [J].Clin J Pain,2000,16(2):12-20

[6]杨国亮,王侠生.现代皮肤病学[M].上海:上海医科大学出版社,1996.293-296

[7]秦凌花,赵华.老年带状疱疹早期应用糖皮质激素的治疗意义[J].临床和实验医学杂志,2010,9(5):355-356

(收稿日期:2011-10-27)

1 资料与方法

1.1 研究对象 受试者为 2008 年 9 月~2011 年 9 月我科门诊及住院患者,诊断符合 2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]。LAM 耐药诊断标准:(1)LAM 治疗≥6 个月。(2)HBsAg、HBeAg 均阳性至少 6 个月,抗-HBs 阴性。(3)HBV-DNA 由阴性转为阳性,或者 HBV-DNA 值升高>2 Log10 拷贝 /mL 或者明确 YMDD 变异,且 HBV-DNA 值升高>5 Log10 拷贝 /mL。(4)患者伴有生物化学突破(治疗达到 ALT 复常后),在继续治疗过程中,ACT 水平升高并超过正常上限(ULN)。入选病例 24 例,男 16 例,女 8 例,年龄 30~70 岁。排除标准:妊娠哺乳期妇女,重叠感染如 HIV、HAV、HCV 等,用过免疫调节剂或同时合并酒精性肝炎等,半年内用过干扰素者。

1.2 研究方法 每位患者继续服用拉米夫定,每次 100 mg,每天 1 次,同时加用国产阿德福韦酯每次 10 mg,每天 1 次。早晚空腹服用,总疗程 52 周。

1.3 观察指标 治疗前及治疗后 12、24、52 周检测肝功能、乙肝五项、HBV-DNA 定量,ADV 治疗前检测 YMDD 变异株。HBV-DNA 采用荧光定量聚合酶链反应法(PCR),检测范围为 10³~10⁸ 拷贝 /mL,<10³ 拷贝 /mL 定为阴性,YMDD 变异株检测采用 PCR 体外扩增结合杂交探针荧光检测方法。

1.4 统计学处理 正态分布计量资料采用 t 检验,以 ($\bar{X} \pm S$) 表示,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者治疗中 HBV-DNA 的改变 患者治疗前 HBV-DNA 平均为 (5.90± 1.01)log10 拷贝 /mL,治疗 12 周时 HBV-DNA 平均为 (4.45± 0.90)log10 拷贝 /mL,与基线比较,t=4.78,差异有统计学意义(P<0.01),HBV-DNA 2 例转阴。治疗 24 周,HBV-DNA 转阴率为 50.0%(12/24),12 例阳性者 HBV-DNA 平均为 (3.45± 0.51)log10 拷贝 /mL,与基线比较,t=7.723,差异有统计学意义(P<0.01)。治疗 52 周,HBV-DNA 转阴率为 79.2%(19/24),5 例阳性者 HBV-DNA 平均为 (3.32± 0.11)log10 拷贝 /mL,与基线比较,t=6.473,差异有统计学意义(P<0.01)。阿德福韦酯治疗 24 周 HBV-DNA 阴性的患者在 52 周时 HBV-DNA 仍阴性,因此,可根据 24 周的 HBV-DNA 来预测近期疗效和决定治疗方案。

2.2 治疗后 HBeAg 阴转率与血清转换率 治疗 24 周时无 1 例出现 HBeAg 阴转,治疗 52 周时,有 8 例发生 HBeAg 阴转,阴转率为 33.3%(8/24),1 例发生 HBeAg 血清转换。

2.3 ALT 水平变化 见表 1。生化学复常率治疗 12

周时 25.0%(6/24),24 周时为 54.2%(13/24),52 周时为 83.3%(20/24)。

表 1 24 例 CHB 治疗前后肝功能的比较 ($\bar{X} \pm S$)

分组	周数	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBiL(μmol/L)
治疗前		226.3± 40.8	136.0± 40.9	106.3± 44.9
	12	102.3± 34.9	76.1± 30.1	76.3± 50.1
治疗后	24	52.3± 20.1	41.0± 20.1	46.3± 30.1
	52	41.3± 10.1	40.0± 10.1	40.3± 20.2

3 讨论

ADV 是一种单磷酸腺苷的无环磷酸化核苷(酸)类似物,在人体内可被磷酸化为二磷酸盐,二磷酸 ADV 的结构与 HBV 多聚酶的天然底物非常类似,它通过竞争脱氧腺苷二磷酸底物,发挥抗病毒作用^[2],是被国内外指南推荐使用的一线抗病毒药物,对乙型肝炎病毒野生株前 C 区变异株以及各种基因型的乙肝病毒感染均有效^[3-4]。由于其耐药位点与 LAM、LDT、ETV 不同,因此对 LAM、LDT、ETV 耐药者也有效,且联用能够提高耐药基因屏障^[5]。合资企业生产的 ADV 价格昂贵所以限制其临床应用,而国产的 ADV 价格低廉,疗效较好,因此逐渐被广泛接受。研究发现,拉米夫定耐药患者改用阿德福韦酯单药治疗,1、2 年后阿德福韦酯耐药发生率为 6.4%~18%、22%~38%^[6-7],表明采用序贯治疗的方法会明显增加耐药率的发生。成娟等^[8]报道加用 ADV 治疗 137 例 LAM 耐药患者 48 周 HBV-DNA 阴转率和 ALT 复常率为 76%和 92%。Yatsuji 等^[9]报道加用阿德福韦酯联合拉米夫定治疗 132 例拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者,第 12 个月和第 24 个月的 HBV-DNA 阴转阴率为 69%和 81%。

我们的研究结果显示,治疗 52 周 HBV-DNA 转阴率为 79.2%(19/24),ALT 复常率为 83.3%(20/24),HBeAg 阴转率为 33.3%(8/24),与文献^[8]报道基本相符。加阿德福韦酯治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者在生化学及病毒学方面疗效较好,且安全性好,值得临床应用。

参考文献

[1]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
[2]Borgia G,Gentile I.Treating chronic hepatitis B: today and tomorrow [J].Curr Med Chem,2006,13(23): 2 839-2 855
[3]Westland C,Delaney W, Yang H, et al.Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil[J].Gastroenterology,2003,125(1):107-116
[4]Westland CE,Yang H,Delaney WE,et al.Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine-resistant hepatitis B viruses in patients[J].J Viral Hepatitis,2005,12(1):67-73
[5]邱源旺,蒋详虎,黄利华,等.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗 YMDD 变异的慢性乙型肝炎疗效相关因素分析 [J].实用肝脏病杂志,2009,14(5):347-349

保妇康凝胶联合电切术治疗慢性宫颈炎 98 例临床观察

贺红玲¹ 韩根发²

(1 湖南省永州市第四人民医院 永州 425100; 2 江西杏林白马药业有限公司 南昌 330013)

摘要:目的:探讨保妇康凝胶与宫颈环形电切除术联合治疗慢性宫颈炎的临床疗效,以及减少术后并发症的效果。方法:将 190 例慢性宫颈炎患者随机分为保妇康凝胶联合宫颈环形电切除术治疗组 98 例(联合组),单纯宫颈环形电切除术组 92 例(对照组),两组在术后并发症、治愈时间方面进行比较。结果:联合组 98 例,治愈时间 4~9 周,平均(6.2±0.6)周;对照组 92 例,治愈时间 5~11 周,平均(9.3±1.1)周。两组比较具有十分显著性差异($P<0.01$)。结论:保妇康凝胶联合宫颈环形电切除术治疗慢性宫颈炎疗效显著,并可以显著减少术后并发症的发生,值得临床推广。

关键词:慢性宫颈炎;保妇康凝胶;宫颈环形电切除术

Abstract:Objective:To observe the clinical efficacy of the Baofukang gel and cervical loop electrosurgical excision treatment of chronic cervicitis, and the effect of reduce postoperative complications. Method: The 190 cases were randomly divided into Baofukang gel and cervical loop electrosurgical excision combined treatment group 98 cases (joint group), simple cervical loop electrosurgical excision group 92 cases (control group), observed the postoperative complications and cure rate. Results: Joint group of 98 cases, the cure time of 4 to 9 weeks, average (6.2±0.6) weeks; control group of 92 cases, 5~11 weeks of healing time, average (9.3±1.1) weeks. There was highly significant difference ($P<0.01$). Conclusion: Baofukang gel combined LEEP has significant effect of treatment of chronic cervicitis, and significantly incidence of postoperative complications, worthy to promotion.

Key words:Chronic cervicitis; Baofukang gel; LEEP

中图分类号: R 711.32

文献标识码: B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2012.01.009

慢性宫颈炎是妇产科临床最常见疾病,发生于急性子宫颈炎之后,或由于各种原因所致的宫颈裂伤造成宫口变形,极易受到外界细菌的感染,60%~80%的生育期女性都曾患过此病,因此,及时预防诊断和治疗宫颈炎是保障女性健康的重要手段。现收集我院 2008 年 7 月~2009 年 7 月间,使用宫颈环形电切术治疗慢性宫颈炎 190 例,其中联合保妇康凝胶治疗 98 例,通过对比发现,联合组在痊愈时间和减少术后并发症方面具有显著优势。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 对象 2008 年 7 月~2009 年 7 月在我院妇科门诊就诊,要求行宫颈电环切除术(LEEP)的慢性宫颈炎患者 190 例,年龄 23~57 岁。术前全部病例进行检查,无合并其他症状。将 190 例患者随机分为两组,保妇康凝胶联合 LEEP 术治疗组 98 例(联合组),单纯 LEEP 术治疗组 92 例(对照组)。两组在年龄、病情和病变程度上差异无显著性意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

1.2.1 联合组 于月经干净后 3~15 d 行宫颈环形电切术。患者取膀胱截石位消毒暴露宫颈,做宫颈

碘试验确定病灶范围^[1],采用美国 Wallach 公司 Quantum2000 型 LEEP 刀,选用切割和电凝混合,如有纳氏囊则彻底烙除,如果有息肉则一并摘除,术中记录出血量,切除组织送病理检查。术后口服抗生素 3~5 d,每晚睡前清洗外阴,阴道推入保妇康凝胶(4 g/支,国药准字 Z20050474),每晚一支,至痊愈。未愈合前避免盆浴、性交及阴道冲洗^[2],术后 1 周、2 周、4 周、12 周各复查 1 次,观察在创面脱痂时阴道出血量及宫颈修复等情况至痊愈。

1.2.2 对照组 宫颈环形电切除术方法与联合组相同,只是术后不用保妇康凝胶。

1.3 治愈标准 (1)阴道分泌物正常;(2)下腹部、腰骶部疼痛明显减轻或消失;(3)宫颈阴道部黏膜光滑;(4)宫颈口呈圆形或椭圆形,形态正常;(5)宫颈管壁无增生结节、无肉芽、无纳氏囊肿;(6)宫颈及其周围组织无触痛、无接触性出血;(7)宫颈肥大者,比术前缩小 1/3~1/2;(8)宫颈陈旧性裂伤、外翻、变形者,明显修复,形态基本正常。

1.4 统计学处理 计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治愈时间 联合组 98 例,治愈时间 4~9 周,平

[6] Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy [J]. Hepatology, 2006, 43: 1 385-1 391

[7] Yeon JE, Yoo W, Hong SP, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil [J]. Gut, 2006, 55: 1 488-1 495

[8] 成娟, 蔡文辉, 施翠芳. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗耐药株感染慢

性乙型肝炎 37 例临床疗效观察 [J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 4(2): 114-115

[9] Yatsuji H, Suzuki F, Ezaki H, et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up [J]. J Hepatol, 2008, 48: 923-931

(收稿日期: 2011-10-27)