

# 拉米夫定和阿德福韦酯抗病毒疗效与 HBV 基因型的关系<sup>\*</sup>

刘 键<sup>1</sup>, 陆学东<sup>1</sup>, 黄 烈<sup>1</sup>, 庄 鹏<sup>2</sup>, 王 琼<sup>1</sup>, 吴润香<sup>1</sup>, 杨来智<sup>1</sup> (广东省深圳市第四人民医院:

1. 检验医学部; 2. 感染科 518033)

**【摘要】 目的** 探讨慢性乙型肝炎患者应用拉米夫定、阿德福韦酯的疗效与 HBV 基因型的关系。**方法** 选取 125 例慢性乙型肝炎患者, 分别给予拉米夫定(拉米夫定组,  $n=60$ )和阿德福韦酯(阿德福韦酯组,  $n=65$ )抗病毒治疗。观察 2 组治疗 3、6、12 个月后的病毒学应答率、血清学应答率及生化学应答率, 并于治疗 12 个月后检测耐药率及耐药基因突变位点。**结果** 拉米夫定组在治疗 6、12 个月后, B 基因型 HBV 感染患者病毒学应答率、血清学应答率明显高于 C 基因型 HBV 感染患者 ( $P<0.05$ ), 但生化学应答率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。阿德福韦酯组在治疗期间 B 基因型 HBV 感染患者与 C 基因型 HBV 感染患者的病毒学应答率、血清学应答率、生化学应答率差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。治疗 12 个月后, 拉米夫定组耐药率明显高于阿德福韦酯组 ( $P<0.05$ ), 拉米夫定组和阿德福韦酯组耐药基因突变位点分别以 rt108M、rt236T 为主。**结论** 拉米夫定对 B 基因型 HBV 的抑制作用优于 C 基因型 HBV; 阿德福韦酯的抗病毒疗效与 HBV 基因型无关; 在慢性乙型肝炎治疗过程中要重视 HBV 耐药性发生, 加强疗效评估。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒; 基因型; 拉米夫定; 阿德福韦酯

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 20. 033 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)20-3055-03

**Correlation between HBV genotype and the antiviral efficacy of lamifuding and adefovir dipivoxil<sup>\*</sup>** LIU Jian<sup>1</sup>, LU Xue-dong<sup>1</sup>, HUANG Lie<sup>1</sup>, ZHUANG Peng<sup>2</sup>, WANG Qiong<sup>1</sup>, WU Run-xiang<sup>1</sup>, YANG Lai-zhi<sup>1</sup> (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Infectious Disease, the Fourth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518033, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between the antiviral therapy efficacy of lamifuding and adefovir dipivoxil with HBV genotypes in chronic hepatitis B(CHB). **Methods** 125 cases of CHB patients were selected and treated lamivudine (lamivudine group,  $n=60$ ) and adefovir dipivoxil (adefovir dipivoxil group,  $n=65$ ). The virus response rates, serological response rates and biochemical response rates of two groups were observed respectively after 3, 6, 12 months treatment. The drug resistance rates and mutation sites of drug resistance gene were detected after 12 months treatment. **Results** In lamivudine group, patients infected genotype B HBV had higher virus response rate and serological response rate than patients infected genotype C HBV after 6 and 12 months treatment ( $P<0.05$ ), while the biochemical response rates had no significant difference between two genotypes ( $P>0.05$ ). In adefovir dipivoxil group, there were no significant difference of virus response rates, serological response rates and biochemical response rates between patients infected genotype B and genotype C HBV ( $P>0.05$ ) during treatment. After 12 months treatment, the drug resistance rate of lamivudine group was higher than adefovir dipivoxil group ( $P<0.05$ ). The main mutation sites of drug resistance gene of lamivudine group and adefovir dipivoxil group were rt108M and rt236T respectively. **Conclusion** Lamivudine has better antiviral efficacy for genotype B HBV than genotype C HBV, while the antiviral efficacy of adefovir dipivoxil is independent with HBV genotypes. The drug resistance of HBV should be paid attention to during treatment, and the assessment of efficacy should also be strengthened.

**【Key words】** hepatitis B virus; genotype; lamivudine; adefovir dipivoxil

抗 HBV 治疗是慢性乙型肝炎的主要治疗手段。研究显示, 慢型乙型肝炎的进展、抗病毒治疗的疗效与 HBV 基因型及耐药基因变异有密切关系<sup>[1-2]</sup>。核苷类似物是目前临床上最常用的抗病毒类药物。本研究拟探讨深圳地区慢性乙型肝炎患者 HBV 基因型与核苷类似物抗病毒疗效的关系, 为不同基因型患者选择合理有效的抗病毒治疗方案提供一定的理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2011 年 1 月至 2013 年 12 月本院门诊和住院

的接受拉米夫定、阿德福韦酯抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者 125 例, 其中男 83 例, 女 42 例, 年龄 19~63 岁, 平均 33.55 岁, 均按慢性乙型肝炎防治指南(2010 版)诊断标准确诊<sup>[3]</sup>。纳入患者甲、丙、丁、戊、庚等其他类型肝炎病毒检测均为阴性, 并且无拉米夫定或阿德福韦酯治疗史, HBV DNA 无拉米夫定、阿德福韦酯耐药基因位点。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 入选者分为拉米夫定组、阿德福韦酯组。

<sup>\*</sup> 基金项目: 广东省深圳市福田区公益科研项目(FTWS081)。

作者简介: 刘键, 男, 本科, 主管检验师, 从事医学临床检验研究。

拉米夫定组( $n=60$ )中,B 基因型 HBV 感染患者 38 例、C 基因型 HBV 感染患者 22 例,给予口服拉米夫定(葛兰素史克制药苏州有限公司,批号 H20030581)100 mg/d,1 次/天;阿德福韦酯组( $n=65$ )中,B 基因型 HBV 感染患者 40 例、C 基因型 HBV 感染患者 25 例,给予口服阿德福韦酯片(上海益生源药业有限公司,批号 H20070216)10 mg/d,1 次/天。每组患者至少用药 12 个月,分别在治疗前及治疗 3、6、9、12 个月时检测 HBV DNA、HBV 血清标志物及肝功能指标,在治疗 12 个月时进行该药物的耐药性检测。

**1.2.2 标本采集** 静脉采集慢性乙型肝炎患者不抗凝血 3 mL,2 000 r/min 离心 5 min,分离血清-20 ℃ 储存备用,所有标本无溶血、脂血现象。

**1.2.3 HBV DNA 检测** 采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)法检测 HBV DNA,MX-3000P 荧光定量 PCR 仪购自 Agilent 公司,HBV DNA 定量试剂盒由 QIAGEN 公司提供。

**1.2.4 HBV DNA 基因型与常见耐药位点检测** 采用 DNA 反相斑点杂交芯片技术检测 HBV DNA 基因型与常见耐药基因位点。COMBI-H12 型分子杂交仪购自 FINEPCR 公司,PTC-200 型 PCR 扩增仪购自 MJ RESEARCH 公司,HBV DNA 耐药基因芯片试剂盒由深圳亚能生物技术有限公司提供。

**1.2.5 丙氨酸氨基转移酶(ALT)检测** 采用日本日立 7600 型全自动生化分析仪检测 ALT,试剂由北京九强生物技术有限公司提供。

**1.2.6 乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)相对水平检测** 采用免疫化学发光法检测 HBeAg 的相对水平,Gene-Amp5700 型荧光 PCR 检测仪购自美国 PE 公司,病毒核酸定量检测试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司提供。

**1.3 疗效评价标准**<sup>[4]</sup> 根据《病毒性肝炎防治方案》确定抗病毒疗效评价标准:(1)生化学应答,ALT 复常指 ALT 降至正常范围之内;(2)病毒学应答,HBV 阴转指 HBV DNA 低于检测下限,即 HBV DNA $<1\times 10^3$  copy/mL;(3)血清学应答,HBeAg 阴转或 HBeAg 血清学转换。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,计量资料的比较采用  $t$  检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P\leq 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 B、C 基因型 HBV 感染患者拉米夫定疗效比较** 在拉米夫定抗病毒治疗 3 个月时,B、C 基因型 HBV 感染患者的病毒学应答率、血清学应答率及生化学应答率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 6、12 个月时,B、C 基因型 HBV 感染患者的病毒学应答率、血清学应答率差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但生化学应答率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 B、C 基因型 HBV 感染患者阿德福韦酯疗效比较** B、C 基因型 HBV 感染患者应用阿德福韦酯抗病毒治疗 3、6、12 个月,病毒学应答率、血清学应答率及生化学应答率差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 1 B、C 基因型 HBV 感染患者拉米夫定疗效比较[n(%)]

| 基因型 | n  | 生化应答率    |          |          | 病毒学应答率  |          |          | 血清学应答率  |          |          |
|-----|----|----------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|
|     |    | 3 个月     | 6 个月     | 12 个月    | 3 个月    | 6 个月     | 12 个月    | 3 个月    | 6 个月     | 12 个月    |
| B 型 | 38 | 11(28.9) | 27(71.0) | 34(89.5) | 4(10.5) | 18(47.4) | 27(71.0) | 6(15.8) | 20(52.6) | 30(78.9) |
| C 型 | 22 | 7(31.8)  | 15(68.2) | 19(86.4) | 2(9.1)  | 8(36.4)  | 13(59.1) | 3(13.6) | 9(40.9)  | 14(63.6) |

表 2 B、C 基因型 HBV 感染患者阿德福韦酯疗效比较[n(%)]

| 基因型 | n  | 生化应答率     |          |          | 病毒学应答率  |          |          | 血清学应答率  |          |          |
|-----|----|-----------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|
|     |    | 3 个月      | 6 个月     | 12 个月    | 3 个月    | 6 个月     | 12 个月    | 3 个月    | 6 个月     | 12 个月    |
| B 型 | 40 | 110(25.0) | 23(57.5) | 36(90.0) | 9(22.5) | 21(52.5) | 25(62.5) | 8(20.0) | 22(55.0) | 32(80.0) |
| C 型 | 25 | 6(24.0)   | 13(52.0) | 22(88.0) | 5(20.0) | 12(48.0) | 15(60.0) | 4(16.0) | 15(60.0) | 19(72.0) |

**2.3 耐药性检测** 治疗 12 个月时,对拉米夫定组和阿德福韦酯组患者进行治疗药物的耐药性检测,结果显示拉米夫定组耐药率明显高于阿德福韦酯组( $P<0.05$ );拉米夫定组中,C 基因型 HBV 感染患者的耐药率明显高于 B 基因型 HBV 感染患者( $P<0.05$ ),见表 3。耐药基因位点检测结果显示,拉米夫定组耐药基因位点主要为 rt108M,其次为 rt204V;阿德福韦酯组耐药基因位点为 rt236T,其次为 rt181V。

表 3 拉米夫定和阿德福韦酯耐药性检测结果

| 基因型 | 拉米夫定组 |      |       | 阿德福韦酯组 |      |       |
|-----|-------|------|-------|--------|------|-------|
|     | 治疗例数  | 耐药例数 | 耐药率   | 治疗例数   | 耐药例数 | 耐药率   |
|     | (n)   | (n)  | (%)   | (n)    | (n)  | (%)   |
| B 型 | 38    | 5    | 13.15 | 40     | 4    | 10.00 |
| C 型 | 22    | 6    | 27.27 | 25     | 3    | 12.00 |

3 讨 论

拉米夫定和阿德福韦酯是目前临床上应用较广泛的 2 种核苷类抗 HBV 药物。拉米夫定抑制 HBV 复制的作用机制是药物在细胞内磷酸化后再与脱氧胞嘧啶核苷之间进行竞争,进入合成中的 cDNA 链,逐步终止复制过程,从而阻断 HBV 复制中 RNA-DNA 的反转录<sup>[5-6]</sup>。阿德福韦酯是 1 种新型腺嘌呤磷酸酯类化合物。口服阿德福韦酯吸收后,经水解、磷酸化形成阿德福韦二磷酸酯,与腺苷酸竞争,终止 HBV DNA 新链合成,抑制 HBV 复制<sup>[7-8]</sup>,阿德福韦酯不仅抗 HBV 效果显著,在拉米夫定耐药突变株出现的情况下,还可对其进行有效抑制<sup>[9-10]</sup>。

有研究显示,不同基因型的 HBV 对抗病毒药物的敏感性有一定差异。核苷类似物的研究主要集中于拉米夫定,关于拉

米夫定疗效与 HBV 基因型相关性的报道较多,有学者认为 B、C 基因型 HBV 对拉米夫定的疗效无影响;也有学者发现,拉米夫定对 C 基因型 HBV 的抑制作用较 B 基因型 HBV 差<sup>[6]</sup>。有研究报道,B 基因型 HBV 感染患者病毒学应答率、血清学应答率及生化学应答率均高于 C 基因型及 B+C 基因型 HBV 感染患者<sup>[11]</sup>。接受拉米夫定治疗的 C 基因型 HBV 感染患者的反应性及停药后的抗病毒持续时间均低于 B 基因型 HBV 感染患者<sup>[12]</sup>。目前,HBV 基因型对阿德福韦酯抗病毒疗效是否具有影响尚存在争议<sup>[13-15]</sup>。

本研究对深圳地区 125 例慢性乙型肝炎患者分别应用拉米夫定或阿德福韦酯进行为期 12 个月的抗病毒治疗,通过对 HBV DNA、HBeAg、ALT 等指标的检测分析,发现 B 基因型 HBV 感染患者与 C 基因型 HBV 感染患者在应用拉米夫定 6、12 个月后的病毒学应答率、血清学应答率存在明显差异( $P < 0.05$ ),但在治疗期间生化学应答率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示 B 基因型 HBV 对拉米夫定的抗病毒应答率高于 C 基因型 HBV。阿德福韦酯抗病毒治疗 3、6、12 个月后,B 基因型 HBV 感染患者与 C 基因型 HBV 感染患者的病毒学应答率、血清学应答率、生化学应答率均无明显差异( $P > 0.05$ ),说明 HBV 基因型对阿德福韦酯的疗效无明显影响,与许正锯等<sup>[16]</sup>和杨丽敏等<sup>[17]</sup>报道结果一致。本研究通过对药物的耐药性检测,发现治疗 12 个月后,拉米夫定组和阿德福韦酯组均有耐药突变基因出现,拉米夫定组耐药基因位点主要为 rt108M,阿德福韦酯组耐药基因位点为 rt236T。拉米夫定组耐药率高于阿德福韦酯组( $P < 0.05$ );拉米夫定组中,C 基因型 HBV 感染患者的耐药率明显高于 B 基因型 HBV 感染患者( $P < 0.05$ )。

综上所述,在慢性乙型肝炎治疗过程中要重视 HBV 耐药性的发生,加强疗效评估,一旦发现耐药,要及时调整治疗方案,如对拉米夫定耐药者可更换阿德福韦酯治疗或联合用药治疗;对阿德福韦酯耐药者可联合应用拉米夫定,或用替比夫定、恩替卡韦联合用药治疗<sup>[18-19]</sup>。建议治疗 6 个月时进行耐药基因检测,及早发现耐药,及时更换药物,以保证和提高疗效。

## 参考文献

- [1] Orito E, Fujiwara K, Tanaka Y, et al. A case-control study of response to lamivudine therapy for 2 years in Japanese and Chinese patients chronically infected with hepatitis B virus of genotype B and C[J]. *Hepatol Res*, 2006, 35(2): 127-134.
- [2] Hou J, Schilling R, Janssen HL, et al. Genetic characteristics of hepatitis B virus genotypes as a factor for interferon-induced HBeAg clearance[J]. *Med Virol*, 2007, 79(8): 1055-1063.
- [3] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(2): 168-179.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(1): 62-68.
- [5] 滕惠琴, 张盛杰, 王秀虹, 等. 乙肝病毒对核苷(酸)类似物

产生耐药突变与耐药后处理之研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2010, 20(2): 126-128.

- [6] Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, et al. Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan[J]. *Intervirology*, 2003, 46(3): 182-189.
- [7] 曾俊涛, 陈静, 顾贤志. 阿德福韦酯治疗黎族 CHB 患者疗效与 HBV 基因型的关系[J]. *热带医学杂志*, 2011, 11(9): 1021-1022.
- [8] 赵雪, 王勤英, 王晓燕, 等. 阿德福韦酯耐药患者 HBV 基因型的相关分析[J]. *中国现代医生*, 2012, 50(11): 41-42.
- [9] Lo CM, Chi LL, Lau GK, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutant using add-on adefovir dipivoxil plus lamivudine[J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(7): 807-813.
- [10] Kin KM, Choi WB, Lin YS, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine resistant decompensated liver disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2005, 20(5): 821-828.
- [11] 古巧燕, 高振峰, 汪红, 等. HBV 基因型与核苷类似物抗病毒治疗关系的研究[J]. *西部医学* 2011, 23(11): 2082-2084.
- [12] 陈科伟, 熊自忠. 乙肝病毒基因型研究进展[J]. *安徽医药*, 2010, 14(4): 385-386.
- [13] 代永安, 邓莉平, 张永喜, 等. 病毒基因型对阿德福韦酯治疗乙型肝炎病毒 e 抗原阳性患者疗效的影响[J]. *中华传染病杂志*, 2010, 28(3): 172-174.
- [14] Westland C, Delaney W 4th, 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.
- [15] 蔡乐斌, 谢冬英, 陈幼明, 等. HBV 基因型与阿德福韦酯治疗的病毒学应答[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2007, 28(35): 136-138.
- [16] 许正锯, 杨红, 张启华, 等. 乙型肝炎病毒基因型与拉米夫定疗效关系的研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 2005, 21(3): 157-159.
- [17] 杨丽敏, 彭勋, 赵艳茹, 等. 不同 HBV 基因型感染慢性乙型肝炎患者对核苷(酸)类药物治疗的应答反应比较[J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(2): 120-122.
- [18] Sayan M, Akhan SC, Senturk O. Frequency and mutation patterns of resistance in patients with chronic hepatitis B infection treated with nucleos(t)ide analogs in add-on and switch strategies[J]. *Hepat Mon*, 2011, 11(10): 835-842.
- [19] 朱喜增, 翟玉峰, 王江华. 恩替卡韦治疗耐阿德福韦酯慢性乙型肝炎的临床研究[J]. *中国药业*, 2014, 23(17): 103-105.