恩替卡韦联合保肝药物治疗肝硬化失代偿期患者的疗效分析

杨 静¹, 伍锡刚¹, 张 杰² (四川省雅安市人民医院: 1. 感染科; 2. 消化内科 625000)

【摘要】 目的 观察口服恩替卡韦联合保肝药物对乙型肝炎(简称乙肝)肝硬化失代偿期患者的疗效。**方法** 选取 2009 年 1 月至 2012 年 1 月本院收治的 120 例乙肝肝硬化失代偿期患者, 随机分为两组, 各 60 例; 对照组采用单纯保肝药物治疗, 治疗组采用保肝药物联合恩替卡韦(0.5 mg/d)治疗, 疗程 96 周; 比较两组患者肝功能, 补体 C3、C4 水平, HBV-DNA 含量, 并观察不良反应的发生情况。**结果** 治疗 96 周后, 两组血清丙氨酸基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)及总胆红素(TB)水平均明显降低, 且治疗组均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组补体 C3、C4 水平明显高于治疗前, 且治疗组明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组生存率(79.0%)明显高于对照组(43.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 采用口服恩替卡韦联合保肝药物治疗乙肝终末期肝硬化, 能够减少肝脏损害, 保护肝脏免疫功能, 提高生存率, 同时不增加不良反应的发生率。

【关键词】 恩替卡韦; 乙型肝炎; 终末期; 免疫

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.24.023 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)24-3443-02

Therapeutic effects of entecavir combined with hepatoprotective therapy in patients with end-stage cirrhosis YANG Jing¹, WU Xi-gang¹, ZHANG Jie² (1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Ya'an, Ya'an, Sichuan 625000, China)

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effects of oral application of entecavir combined with hepatoprotective drugs in patients with end-stage cirrhosis after hepatitis B. **Methods** A total of 120 patients with end-stage cirrhosis after hepatitis B, treated in this hospital during Jan. 2009 and Jan. 2012, were randomly divided into two groups. The control group ($n=60$) was treated with hepatoprotective drugs, while the treatment group ($n=60$) was treated with entecavir (0.5 mg/d) combined with hepatoprotective drugs. After 96 weeks of treatment, levels of liver function, C3, C4, hepatitis B virus (HBV)-DNA and the adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After 96 weeks of treatment, the serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TB) of the two groups decreased significantly, and the levels of treatment group were significantly lower than control group ($P < 0.05$). Complement C3 and C4 levels in the two groups were significantly increased after treatment, and the levels of treatment group were significantly higher than control group ($P < 0.05$). After treatment, the survival rate of treatment group was 79.0%, higher than the 43.0% of control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant differences of the incidence of adverse reactions between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Hepatoprotective therapy combined with entecavir could reduce liver damage, protect liver immune function and improve survival rate of patients with end-stage cirrhosis after hepatitis B, without increasing of adverse reaction incidence.

【Key words】 entecavir; hepatitis B; end-stage; immune

慢性乙型肝炎(简称乙肝)终末期常表现为肝硬化, 并发症多, 预后极差, 由于肝炎病毒的持续存在, 单纯保肝药物治疗常不能阻止病情恶化, 最终导致患者死亡。目前, 中国乙肝防治指南推荐在内科保肝治疗的基础上加用抗病毒治疗^[1-2]。恩替卡韦(ETV)是一种鸟嘌呤核苷类似物, 作为新一代抗乙肝病毒(HBV)药物, 可以较强烈地抑制 HBV 的复制^[3]。大量研究表明, ETV 抑制对终末期肝炎控制率高, 耐药性低, 但其机制和安全性尚未完全阐明^[4-5]。本研究选取本院收治的 120 例乙肝肝硬化失代偿期患者, 运用对比研究的方法, 比较采用单纯保肝药物治疗与采用保肝药物联合 ETV 治疗的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2012 年 1 月本院收治的乙肝肝硬化失代偿期患者 120 例, 其中男 67 例, 女 53 例; 年龄 47~82 岁, 平均(64.1±1.8)岁, 所有患者的诊断均符合 2000 年西安全国病毒性肝炎和肝病学术会议修订的病毒性肝炎防治方案的诊断标准^[6]。所有患者根据 Child-Pugh 分级均为

A、B 级。同时排除不同类型肝炎病毒重叠感染及感染人免疫缺陷病毒患者; 排除原发性肝癌和其他原因(如酒精、药物、免疫)引起的肝硬化患者; 排除合并全身重要脏器功能不全患者和精神病患者。所有患者按随机数字法分为观察组和对照组, 各 60 例。两组患者年龄、性别等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究前向所有患者交代病情和方案, 均签订医患知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组采用单纯保肝药物治疗: 给予异甘草酸镁、门冬氨酸鸟氨酸、还原型谷胱甘肽、清蛋白、血浆等药物及对症支持治疗; 治疗组在上述药物治疗基础上联合 ETV 口服治疗(博路定, 上海施贵宝公司), 剂量为 0.5 mg/d, 疗程 96 周。治疗前与 1 个疗程后分别于清晨空腹行肘静脉穿刺采集静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心, 置于 -80 °C 冰箱中保存。

1.3 观察指标 采用全自动生化分析仪检测丙氨酸基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TB)水平; 采用实时定量荧光聚合酶链反应(RT-PCR)法检测 HBV DNA

表达量(罗氏公司上海复星实业股份有限公司 HBV 荧光定量 PCR 检测试剂盒);采用免疫散射比浊法测定血清补体 C3、C4 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗 96 周后肝功能指标变化 治疗 96 周后,治疗组患者肝 AST、ALT 和 TB 均明显低于治疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗 96 周后肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	AST(U/L)	ALT(U/L)	TB(μ mol/L)
治疗组	181.21 $\pm$ 91.34	148.57 $\pm$ 7.48	59.56 $\pm$ 23.79
对照组	35.25 $\pm$ 12.66	33.41 $\pm$ 12.35	24.26 $\pm$ 8.81
<i>t</i>	3.449	14.338	3.508
<i>P</i>	0.026	0.000	0.025

2.2 两组治疗前和治疗 96 周后补体 C3、C4 水平变化 治疗 96 周后,两组血清补体 C3、C4 水平均明显高于治疗前,且治疗组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后补体 C3、C4 水平比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	C3		C4	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	0.53 $\pm$ 0.08	1.17 $\pm$ 1.01 ^a	0.12 $\pm$ 0.04	0.25 $\pm$ 0.07 ^a
对照组	0.51 $\pm$ 0.09	0.91 $\pm$ 0.06 ^a	0.11 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.09 ^a
<i>t</i>	0.245	2.897	0.312	3.324
<i>P</i>	0.814	0.048	0.757	0.027

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前和治疗 96 周后 HBV-DNA 水平变化 治疗前,治疗组和对照组 HBV-DNA 水平分别为(5.1 $\pm$ 0.8)copy/mL、(5.0 $\pm$ 0.9)copy/mL,两组差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 HBV DNA 明显下降,治疗组和对照组 HBV DNA 水平分别为(2.7 $\pm$ 0.5)copy/mL、(3.9 $\pm$ 0.4)copy/mL,治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 两组不良反应发生情况比较 对照组和治疗组各有 2 例患者发生消化道反应,对症治疗后缓解,两组均未发现贫血、血小板降低等不良反应;两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 两组治疗 96 周后的生存率比较 治疗 96 周后,治疗组患者的生存率 79.0%(47/60)明显高于对照组 43.0%(25/60),差异有统计学意义($\chi^2=16.806, P<0.05$)。

3 讨 论

研究表明,失代偿期肝硬化患者只要 HBV-DNA 为阳性,均应进行抗病毒治疗^[7]。ETV 的疗效已得到证实,但该药的安全性和疗效的相关机制尚未阐明。基于此,本研究观察 ETV 与保肝药物联合用药的疗效及其对患者的不良影响,初步探讨其作用机理。

补体系统是天然免疫系统的重要组成部分,在抗病毒感染中处于一线防御地位。本研究发现,治疗后观察组和对照组的补体 C3、C4 水平明显高于治疗前,且治疗组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明两组方案均对肝细胞及机体免疫功能起到一定的保护作用,但显然观察组的保护作用更强。本研究还发现,观察组 HBV DNA 的水平明显低于对照组,说明其保护作用与抑制 DNA 的复制密切相关;同时

补体 C3、C4 与肝脏炎症存在紧密的相关性^[8-9]。另外,本研究还发现,补体水平、HBV DNA 水平和肝功能指标存在并行关系,补体水平越高,HBV DNA 水平越低,肝功能指标越高。这说明机体的免疫应答水平是决定 HBV 感染后病情发展和转归的主要因素,这与陈军等^[10]的研究结果一致。

ETV 在症状活跃期和病毒复制活跃期均有重要的作用,本研究结果也印证了这一点,采用 ETV 治疗后,病毒复制明显降低,同时血清肝脏酶谱也降低。Shim 等^[11]报道,应用 ETV 治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化初始抗病毒治疗患者,随访第 12 个月时 HBV DNA 阴转率近 90%,且随访显示,长期治疗可维持 HBV DNA 抑制,无病毒学反弹及耐药的发生。这与本研究一致,说明 ETV 和保肝药物联用并不增加不良反应的发生率。

综上所述,在我国 HBV 感染终末期常表现为肝硬化,HBV DNA 的持续复制和肝脏炎性反应及坏死是肝炎病情进展的决定因素。目前学界对 HBV-DNA 定量表达为阳性的患者采用抗病毒治疗已基本达成共识。ETV 和保肝药物联用,能够减少肝脏损害,保护肝脏免疫功能,提高患者生存率,同时不增加不良反应的发生,值得临床推广。

参考文献

- [1] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009 [J]. Hepatology, 2009, 50(3): 661-662.
- [2] 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.
- [3] Honkoop P, De Man RA. Entecavir: a potent new antiviral drug for hepatitis B [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4): 683-688.
- [4] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results [J]. Liver Transpl, 2007, 13(3): 349-360.
- [5] 林军祥, 卓肖念. 恩替卡韦治疗失代偿期肝硬化患者 46 例疗效分析 [J]. 中国基层医药, 2010, 17(11): 1513-1514.
- [6] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [7] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, 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.
- [8] 彭晓明, 王煜, 刘娅, 等. 恩替卡韦对慢性乙型重型肝炎患者血清中白细胞介素 18 和一氧化氮的影响 [J]. 临床荟萃, 2011, 26(12): 1073-1075.
- [9] 程玉萍, 许亚辉, 孙婷. 病毒性肝炎患者血清 CRP 和补体 C3 的变化及其意义 [J]. 实用医技杂志, 2007, 14(35): 4816-4817.
- [10] 陈军, 李丽萍, 杨春. 乙型肝炎病毒感染引起的免疫应答及治疗进展 [J]. 医学综述, 2007, 13(13): 961-963.
- [11] Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis [J]. J Hepatol, 2010, 52(2): 176-182.