

# 失代偿期乙肝肝硬化患者核苷类抗病毒药物远期疗效分析

王用兵, 艾池波(重庆市云阳县人民医院 404500)

**【摘要】目的** 探讨核苷类抗病毒药物对乙肝肝硬化失代偿患者肝脏功能及远期疗效的影响。**方法** 选取 2011 年 6 月至 2013 年 6 月在重庆市云阳县人民医院就诊的失代偿期乙肝肝硬化患者, 根据是否采取核苷类抗病毒药物治疗分为对照组和抗病毒组, 比较其治疗前、后的肝功能相关生化指标及病毒学指标, 分析长期使用核苷类抗病毒药物治疗对患者肝功能及生存率的改善情况。**结果** 最终入组患者 145 例, 其中抗病毒治疗组 102 例, 对照组 43 例。抗病毒组患者治疗前、后丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、清蛋白、胆碱酯酶、总胆红素、凝血酶原时间及肝脏纤维化指标透明质酸酶、Ⅲ型前胶原及 HBV DNA 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。随访 2 年后, 生存分析结果显示, 抗病毒组 2 年生存率为 88.04%, 显著高于对照组的 55.26%, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 22.437, P < 0.05$ )。**结论** 核苷类抗病毒药物治疗可以显著改善乙肝肝硬化失代偿患者的肝功能、降低乙肝病毒载量, 提高患者生存率。

**【关键词】** 乙型肝炎; 肝硬化; 失代偿; 抗病毒治疗; 远期疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.23.030 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)23-3525-03

Study of long-term effect of nucleoside antiviral drugs in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis WANG Yong-bing, AI Chi-bo (Yunyang County People's Hospital of Chongqing City, Chongqing 404500, China)

**【Abstract】Objective** To study the effect of nucleoside antiviral (NA) drugs on the liver function and long-term outcomes of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. **Methods** Patients with decompensated hepatitis B cirrhosis treated in Yunyang County People's Hospital of Chongqing City were selected from June 2011 to June 2013, and divided into control group and antiviral group according to whether received the treatment of NA drugs. The biochemical indicators of liver function and virological indicators of the patients were compared before and after the treatment, and the improvement of the liver function and survival rates of patients with long-term treatment of NA drugs were also analyzed. **Results** A total of 145 patients were enrolled eventually, including 102 cases in antiviral group and 43 cases in control group. The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin (ALB), cholinesterase (CHE), total bilirubin (TBIL), prothrombin time (PT), liver fibrosis markers (HA and PCⅢ), and HBV DNA of antiviral group before the treatment were significantly different from those after the treatment ( $P < 0.05$ ). After 2 years of follow-up, the survival analysis results showed that the survival rate of antiviral group was 88.04%, which was significantly higher than control group (55.26%), with statistical difference ( $\chi^2 = 22.437, P < 0.05$ ). **Conclusion** NA therapy could significantly increase the survival rate, improve the liver function, and reduce HBV loads of patients with decompensated hepatitis B cirrhosis.

**【Key words】** hepatitis B; cirrhosis; decompensation; antiviral treatment; long-term effect

乙型肝炎(乙肝)病毒(HBV)感染是一个全球性的公共卫生问题, 近期乙肝流行病学调查结果表明, 我国一般人群乙肝表面抗原(HBsAg)携带率为 7.18%, 即我国 HBsAg 携带者仍约有 9 300 万人, 且每年新发 HBV 感染者达 10 万之多, 全球每年乙肝相关死亡病例中, 近半数来自于中国<sup>[1-2]</sup>。HBV 是导致肝硬化的主要原因之一, 失代偿期乙肝肝硬化属于肝病的晚期, 主要临床症状为肝功能障碍、门静脉高压、腹水及上消化道出血等。近期研究报道未经核苷类抗病毒药物治疗的失代偿期乙肝肝硬化 5 年存活率仅为 34.9%, 未采取任何抗病毒治疗的患者病死率更高<sup>[3]</sup>。HBV 持续复制是导致肝硬化疾病进展的首要原因, 因此长期抑制病毒复制是治疗的重点<sup>[4-5]</sup>。近几年核苷(酸)类抗病毒药物在对乙肝肝硬化患者的治疗上取得了一定的成就<sup>[6-7]</sup>。本研究选取 2011 年 6 月至 2013 年 6 月在本院就诊的失代偿期乙肝肝硬化患者 145 例, 根据其是否使用核苷类抗病毒药物分组, 比较患者长期疗效是否存在差异,

现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 6 月至 2012 年 3 月在本院门诊诊断为失代偿期乙肝肝硬化的 376 例患者作为筛选对象, 根据纳入和排除标准, 最终 145 例患者纳入本研究。除在随访 2 年内发生终点事件的研究对象外, 其余患者随访时间均大于 2 年。本研究通过本院伦理委员会批准。纳入标准: (1) 符合中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》中失代偿期乙肝肝硬化的诊断; (2) 在本院首次接受核苷类抗病毒药物治疗的患者及始终未接受过抗病毒治疗的患者; (3) 年龄 25~70 岁; (4) 接受核苷类抗病毒药物治疗 12 个月以上; (5) 入组患者均签署知情同意书。排除标准: (1) 排除合并感染 HCV、HDV 或 HIV 的患者; (2) 排除合并自身免疫性肝病、酒精性肝病或原发性肝癌等其他肝脏疾病的患者; (3) 排除合并其他显著影响患者生存率的疾病, 如

严重的心、肾功能障碍等；(4)排除核苷(酸)类药物治疗过程中自主停药的患者。

**1.2 分组及随访** 145 例患者中 42 例患者均未选用核苷(酸)类似物抗病毒治疗,仅采用基础治疗方案,包括护肝、降酶、退黄及对症支持治疗作为对照组;103 例患者在基础治疗方案上给予了抗病毒治疗作为抗病毒组,其中 71 例患者采用拉米夫定,24 例患者采用恩替卡韦,8 例患者采用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗。采用电话随访,随访开始时间:患者入院治疗时间;随访终点:随访至终点事件发生或研究终点(2014 年 6 月)。终点事件包括死亡、原发性肝细胞肝癌或肝移植。随访期间记录患者一般情况、实验室检查结果等。对照组 2 年失访 4 例,失访率 9.52%,抗病毒组失访 11 例,失访率 10.67%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.3 观察指标** (1)肝功能相关生化指标:随访期间每 2~3 个月复查肝功能,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(ALB)、胆碱酯酶(CHE)、总胆红素(TBIL)及凝血酶原时间(PT)(美国贝克曼全自动生化分析仪及其配套试剂)。(2)病毒复制情况检测:采用核酸荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 HBV DNA 定量,测下限为  $10^3$  copy/mL。(3)肝纤维化指标:主要包括透明质酸酶(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(C-Ⅳ)。(4)肝脏 Child Turcotte Pugh (CTP)分级,并根据 Child 评级标准<sup>[8]</sup>判断随访结束时肝功能恢复情况:好转(Child 评为 A 级或 Child 评分较治疗开始减少大于或等于 2 分)、稳定(Child 评级无变化或 Child 评分减少

小于 2 分)、恶化(死亡或 Child 评级下降或 Child 评分增加 2 分以上)。(5)记录随访期间所有患者死亡情况。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计学软件对数据进行分析处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,分类变量用率表示。其中正态分布数据两组均数比较用  $t$  检验,多组均数比较用单因素方差分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验及 Fisher 精确概率法,Kaplan-Meier 法计算生存率及绘制生存曲线。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者基线资料比较** 见表 1。与对照组相比,抗病毒治疗组在年龄、性别、HBV DNA 拷贝数及 CTP 评分方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 两组患者基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	HBV DNA(copy/mL)	CTP 评分(分)
抗病毒组	103	50.3±11.6	5.5±1.3	9.8±1.9
对照组	42	52.1±10.5	5.2±1.4	10.5±2.1
t		1.394	1.849	1.748
P		0.183	0.058	0.069

**2.2 两组患者治疗前、后肝功能相关生化指标变化** 见表 2。抗病毒组患者较治疗前肝功能各项生化指标明显改善,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 2 两组患者治疗前、后肝功能相关生化指标变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL( $\mu$ mol/L)	CHE(U/L)	ALB(g/L)	PT(s)
抗病毒组(n=92)						
治疗前	104.3±69.6	86.4±39.7	81.5±50.3	2 394.6±1 493.6	30.4±7.6	18.2±2.9
治疗后	30.8±17.3*#	61.3±26.3*#	25.1±7.9*#	3 401.5±1 732.5*#	39.1±10.3*#	13.1±1.6*#
对照组(n=38)						
治疗前	112.1±80.5	95.8±35.2	84.2±38.9	2 438.1±1 571.4	33.5±9.2	17.8±3.3
治疗后	96.4±25.9	93.7±31.4	71.4±33.2	1 962.9±1 384.5*	29.3±8.7	19.2±4.5

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,# $P<0.05$ 。

**2.3 两组患者治疗后 HBV DNA 拷贝数及肝脏纤维化指标比较** 见表 3。与对照组相比,抗病毒组经过治疗后 HBV DNA 拷贝数、肝脏纤维化指标 HA 及 PCⅢ得到改善,优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 3 两组患者治疗后 HBV DNA 拷贝数及肝脏纤维化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HBV DNA (copy/mL)	HA (ng/mL)	PCⅢ (ng/mL)	C-Ⅳ (ng/mL)
抗病毒组	92	3.1±1.0	373.4±132.4	206.4±79.4	281.3±72.4
对照组	38	5.1±1.3	467.6±87.3	263.1±91.5	331.7±81.3
t		3.849	2.633	2.013	1.709
P		0.000	0.008	0.042	0.062

**2.4 两组患者生存结果分析** 见图 1。根据 145 例患者随访终点数据,采用 Kaplan-Meier 法统计患者生存率,结果显示,抗病毒组的 2 年生存率(88.04%,81/92)显著高于对照组

(55.26%,21/38),差异有统计学意义( $\chi^2=22.437, P<0.05$ )。

表 4 两组患者肝功能恢复情况比较(n)

组别	n	好转	稳定	恶化
抗病毒组	92	49	17	26
对照组	38	5	8	25

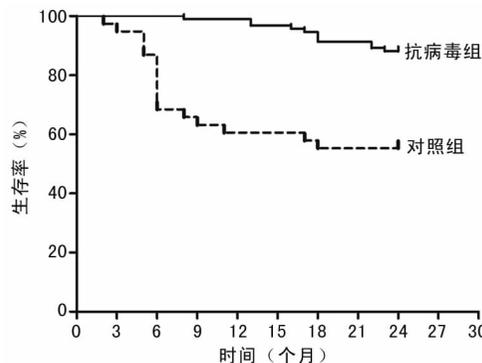


图 1 两组患者生存曲线分析

**2.5 两组患者肝功能恢复情况比较** 见表 4。随访 2 年后评价两组患者肝功能恢复情况, 抗病毒组好转率为 53.26% (49/92), 对照组好转率为 13.16% (5/38), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=12.596, P<0.05$ )。

### 3 讨 论

既往认为乙肝肝硬化一旦形成则不可逆转, 尤其是失代偿期肝硬化, 其主要治疗措施为支持、对症、预防和控制并发症, 发展到终末期肝移植是治疗的最好方案。随着第一口服抗病毒药物拉米夫定问世, 乙肝的抗病毒治疗成为慢性乙肝治疗的新突破, 标志着慢性乙肝治疗进入核苷(酸)类似物治疗时代。越来越多的临床研究证明, 乙肝肝硬化采用抗病毒治疗可显著改善肝脏纤维化及降低肝癌的风险<sup>[5,9-10]</sup>。目前临床上常用的核苷类抗病毒药物有恩替卡韦、替比夫定及阿德福韦酯等, 虽各种核苷类抗病毒药物临床疗效的优劣方面存在一定争议, 但其对失代偿期乙肝硬化的治疗作用是肯定的<sup>[8,11]</sup>。本研究 103 例抗病毒治疗的患者中 71 例患者采用了拉米夫定, 24 例患者采用了恩替卡韦, 8 例患者采用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗。

本研究 2 年随访结果显示, 抗病毒组患者的肝功能指标 ALT、AST 及 TBIL 水平较治疗前明显改善, 血清 ALB 及 CHE 水平较治疗前显著升高, 凝血功能也得到一定改善。这一结果说明经过抗病毒治疗后患者肝细胞炎性反应坏死减轻, 肝脏功能显著改善, 患者在治疗后期基本不需要输入外源性 ALB。对照组采用常规护肝及对症治疗, 患者肝功能相关生化指标无明显改善, 其中 ALB 水平较之前下降, 但差异无统计学意义, 考虑可能与输入外源性 ALB 有关。CHE 水平下降明显, 提示应用核苷类抗病毒治疗对失代偿期乙肝肝硬化患者的肝脏合成功能有明显改善作用。与对照组相比, 抗病毒组经过治疗后 HBV DNA、肝脏纤维化指标 HA 及 PCⅢ均得到改善, 优于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 这一结果说明核苷类抗病毒药物抑制病毒的复制, 延缓了肝脏纤维化的进程。

本研究结果显示, 抗病毒组肝功能好转率为 53.26%, 显著高于对照组的 13.16%, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 2 年生存率 (88.04%) 显著高于对照组 (55.26%), 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 进一步说明核苷类抗病毒药物明显改善了失代偿期乙肝肝硬化患者的长期疗效。但本研究样本量比较小, 有必要在此基础上开展多中心、大样本、前瞻性研究, 并延长随访时间, 进一步确定核苷类抗病毒药物治疗对乙肝肝硬化失代偿患者的长期获益和安全性。

### 参考文献

- [1] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Reprint of: Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2013, 31 (Suppl 9): 21-28.
- [2] 鲁凤民, 王杰, 杨紫伟, 等. 乙型肝炎表面抗原检测技术演变及对隐匿性乙型肝炎病毒感染实验室检测的思考[J/CD]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2013, 5(7): 3-7.
- [3] 胡沛, 赵钢德, 李海, 等. 乙型肝炎肝硬化失代偿患者核苷类抗病毒治疗的长期疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22 (11): 806-811.
- [4] 戚敬虎, 石小枫, 刘杞. 核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎肝硬化的研究进展[J]. 重庆医学, 2011, 40(3): 296-298.
- [5] 马萍, 薛燕, 王磊, 等. 长期抗病毒治疗对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者预后的影响[J]. 山东医药, 2012, 52(13): 22-24.
- [6] 司慧远, 靳雁斌, 李晓娟, 等. 恩替卡韦对肝硬化失代偿期、代偿期及慢性乙型肝炎患者的 2 年抗病毒临床疗效对比[J/CD]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, 6(9): 33-35.
- [7] 姜宏伟, 王哲培. 拉米夫定联合阿德福韦酯对失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(4): 902-903.
- [8] 窦爱华, 徐斌. 失代偿期乙型肝炎肝硬化患者三种抗病毒方案长期随访疗效比较[J]. 中国全科医学, 2014, 17 (34): 4097-4100.
- [9] 胡沛, 赵钢德, 李海, 等. 乙型肝炎肝硬化失代偿患者核苷类抗病毒治疗的长期疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22 (11): 806-811.
- [10] Calvaruso V, Craxi A. Regression of fibrosis after HBV antiviral therapy. Is cirrhosis reversible [J]. Liver Int, 2014, 34(Suppl 1): 85-90.
- [11] 李磊, 刘伟, 陈玉涵, 等. 不同核苷(酸)类似物抗病毒治疗方案治疗失代偿期乙肝肝硬化的临床研究[J]. 北京医学, 2014, 36(12): 1017-1021.

(收稿日期: 2015-04-13 修回日期: 2015-06-29)

(上接第 3524 页)

- [11] 袁春鑫, 王忠明, 蒋华, 等. PF 方案同步化放疗联合热疗治疗中晚期宫颈癌的临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(23): 139-140.
- [12] 蒋东, 李芳, 沈文明, 等. 热疗对肺癌 A549 细胞周期和凋亡的影响[J]. 南通大学学报: 医学版, 2008, 28(3): 172-174.
- [13] Yamada Y, Itoh Y, Aoki S, et al. Preliminary results of M-VAC chemotherapy combined with mild hyperthermia, a new therapeutic strategy for advanced or metastat-

ic transitional cell carcinoma of the urothelium[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(6): 1079-1083.

- [14] 廖小莉, 胡晓桦, 谢伟敏, 等. 微波热疗对人乳腺癌阿霉素细胞 MCF-7 多药耐药蛋白及耐药性的影响[J]. 广西医学, 2008, 30(8): 1126-1128.
- [15] 吴辰. 局部微波热疗与化疗联合应用于胸壁复发乳腺癌的近期疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11 (24): 1940-1941.

(收稿日期: 2015-03-25 修回日期: 2015-06-12)