

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 23. 024

序贯替比夫定及恩替卡韦治疗失代偿期肝硬化的效果研究

方文敏

(湖北省咸宁市中心医院感染科 437100)

摘要:目的 探讨序贯替比夫定及恩替卡韦治疗失代偿期肝硬化对肝功能及血清病毒学的影响。方法 选取 2016 年 1—12 月该院收治的 84 例失代偿期肝硬化患者,随机分为观察组和对照组各 42 例。在常规保肝、聚乙二醇干扰素 α -2 α 基础上观察组用序贯替比夫定治疗,对照组用序贯恩替卡韦治疗,观察两组患者 12、24、48 和 72 周时肝功能、血清病毒学指标及不良反应情况。结果 治疗前观察组谷氨酸氨基转移酶(ALT)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、凝血酶原活动度(PTA)及 Child-Pugh 评分与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后同一时期比较,观察组 ALT、TBil 和 Child-Pugh 评分均低于对照组($P<0.05$),ALB、PTA 值均高于对照组($P<0.05$)。治疗后同一时期观察组乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)及乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)转阴率明显高于对照组($P<0.05$)。结论 序贯替比夫定治疗代偿期肝硬化的疗效高于恩替卡韦,可有效促进肝功能快速恢复,血清病毒学指标转阴率,安全性更好,不良反应少,值得在临床上推广。

关键词:替比夫定; 恩替卡韦; 失代偿期; 肝硬化

中图法分类号:R575

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)23-3563-04

Efficacy of sequential telbivudine and entecavir in treatment of decompensated cirrhosis

FANG Wenmin

(Department of Infectious Diseases, Xianning Central Hospital, Xianning, Hubei 437100, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of telbivudine and entecavir in treatment of decompensated cirrhosis. **Methods** A total of 84 patients with decompensated cirrhosis were selected from January to December, 2016. They were randomly divided into the observation group and the control group, which included 42 cases in each group. Based on the conversation treatment, such as pegylated interferon- α -2 α and liver-protecting treatment, telbivudine was used in observation group and entecavir was used in control group. Liver functions, serum HBV markers and adverse reaction of two groups of patients for 12 weeks, 24 weeks, 48 weeks and 72 weeks were observed. **Results** Before treatment, alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), total bilirubin (TBil), prothrombin activity (PTA) and Child-Pugh scores between two groups had no statistically significances ($P>0.05$). After a period of treatment, ALT, TBil and Child-Pugh score in observation group were significantly lower than that of control group ($P<0.05$). While ALB and PTA in the observation group were significantly higher than that of control group ($P<0.05$). At the same period after treatment, the negative conversion rates of HBV-DNA and Hepatitis B virus e antigen (HBeAg) were significantly higher of the observation group than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** In the treatment of decompensated cirrhosis, the efficacy of entecavir could effectively promote the rapid recovery of liver function, serum HBV markers negative rate, better safety, less adverse reaction, and it is worthy of clinical promotion.

Key words: telbivudine; entecavir; decompensation stage; cirrhosis

乙型肝炎病毒(HBV)持续感染引起乙型肝炎肝硬化,是乙型肝炎不断进展的结果。失代偿期肝硬化是肝病发展的终末期,患者表现为门脉高压、多伴有食管-胃底静脉曲张破裂出血、腹腔积液和肝性脑病等并发症,病情进展迅速,病死率高^[1-3]。临床上常用替比夫定及恩替卡韦治疗失代偿期肝硬化,本研究通过观察序贯替比夫定及恩替卡韦治疗失代偿期肝硬化

患者 72 周的肝功能及血清病毒学指标的变化,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 1—12 月收治的 84 例失代偿期肝硬化患者。纳入标准:(1)符合 2010 年《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准^[4];(2)3 个月内未服用任何激素及干扰素类药物;(3)临床上可能出

现肝性脑病、腹水、胃出血等；(4)患者知晓病情并自愿接受治疗。排除标准：(1)重叠其他肝病，如药物性肝炎、酒精性脂肪肝；(2)其他原因引起的肝硬化和肝细胞癌；(3)孕产妇或哺乳期妇女。将患者按随机数字表法分为观察组和对照组，各 42 例。观察组男 26 例，16 例；年龄 34~75 岁，平均(52.16±4.32)岁；Child-Pugh B 级 25 例，C 级 17 例。对照组男 24 例，女 18 例；年龄 35~73 岁，平均(51.89±5.43)岁；Child-PughB 级 26 例，C 级 16 例。两组年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者在基本病情的基础上给予常规保肝、聚乙二醇干扰素 α -2 α 及对症治疗，同时观察组采用替比夫定序贯治疗，对照组采用序贯恩替卡韦治疗。替比夫定(北京诺华制药有限公司，国药准字 H20070028)每天 1 次，每次 600 mg；对照组给予恩替卡韦(江苏正大天晴药业股份有限公司，国药准字 H20100019)每天 1 次，每次 0.5 mg。共治疗 72 周，每月门诊随访。

1.2.2 检测方法 患者于次日清晨采集空腹肘静脉血 6 mL，用于检测肝功能、血清病毒学指标。肝功能指标采用日本东芝 80 型全自动生化分析仪进行检测；血清 HBV-DNA 检测采用罗氏 LightCycle 的荧光定量 PCR 法，试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司生产，检测下限为 500 IU/mL；HBV 血清学标志物检查采用电化学发光免疫法，试剂盒购自罗氏公司。采用德国 BE 全自动血凝测定仪检测凝血酶原时间，再计算凝血酶原活动度(PTA)。患者采用统一的肝素真空采血管，采血前 1 d 禁止饮酒和剧烈运动，患者处于良好的休息状态，统一采用坐立位采血，标本尽力当天测定，如不能当天测定离心后放置冰箱 2~

8℃保存。

1.3 观察指标 观察两组治疗 12、24、48、72 周后丙氨酸氨基转移酶(ALT)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、血清病毒学指标及 PTA 水平，比较两组 Child-Pugh 评分，计算 HBV-DNA 和乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)转阴率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理，计数资料以百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验；计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用多因素方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肝功能及 Child-Pugh 评分比较 治疗前观察组和对照组两组的 ALT、ALB、TBil、PTA 和 Child-Pugh 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗过程中，对照组 ALT、TBil 值逐渐降低，差异有统计学意义($P<0.05$)。但 ALB、PTA 和 Child-Pugh 变化不明显，差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组 ALT、TBil 值和 Child-Pugh 评分逐渐降低，ALB 和 PTA 值逐渐升高，差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗的同一时期，观察组的 ALT、ALB、TBil、PTA 值和 Child-Pugh 评分低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗不同时段血清病毒学指标变化 治疗前，两组 HBV-DNA 值比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。随着治疗时间的延长，观察组 HBV-DNA 降低较快，差异有统计学意义($P<0.05$)；但对照组的 HBV-DNA 变化较小，差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组在相同时间段的 HBV-DNA 水平明显低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 72 周，观察组 HBV-DNA 低于检测限者比例、HBeAg 阴转率、HBeAg/抗-HBe 血清学阴转率高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 2。

表 1 两组患者治疗后不同时期肝功能变化及 Child-Pugh 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时段	ALT(U/L)	ALB(g/L)	TBil(mmol/L)	PTA(%)	Child-Pugh 评分(分)
观察组	42	治疗前	168.22±52.31	28.43±4.32	77.15±20.14	42.38±6.12	9.31±1.56
		12 周	97.11±35.22 [#]	36.16±4.35 [#]	60.52±11.04 [#]	60.52±7.65 [#]	8.56±1.23 [#]
		24 周	56.87±19.25 ^{#*}	39.13±3.96 ^{#*}	47.23±9.75 ^{#*}	65.89±8.39 ^{#*}	7.56±1.42 ^{#*}
		48 周	28.25±10.12 ^{#△}	45.26±4.19 ^{#△}	41.02±8.25 ^{#△}	73.26±8.45 ^{#△}	6.55±1.26 ^{#△}
		72 周	20.15±4.31 ^{#▲}	49.10±3.85 ^{#▲}	35.26±6.18 ^{#▲}	79.56±10.22 ^{#▲}	6.01±0.79 ^{#▲}
对照组	42	治疗前	158.29±46.21	27.89±8.21	75.27±20.46	44.45±6.19	9.38±1.75
		12 周	123.56±29.13	26.58±3.19	68.23±10.52	46.27±7.05	9.52±1.54
		24 周	102.17±34.13 [*]	25.68±3.54	62.35±10.16 [*]	48.32±8.13	9.26±1.86
		48 周	86.20±31.12 [△]	24.16±3.17	53.87±10.36 [△]	50.26±7.56	9.76±1.24
		72 周	68.98±28.54 [▲]	23.15±3.26	49.24±6.89 [▲]	49.85±8.14	10.27±1.65

注：与对照组比较，[#] $P<0.05$ ；与同组治疗 12 周比较，^{*} $P<0.05$ ；与同组治疗 24 周比较，[△] $P<0.05$ ；与同组治疗 48 周比较，[▲] $P<0.05$

表 2 两组治疗不同时段血清病毒学指标变化情况

组别	n	时段	HBV-DNA	HBV-DNA<500 copies/mL	HBeAg 阴转	HBeAg/抗-HBe
			(lg copies/mL, $\bar{x}\pm s$)	者[n(%)]	[n(%)]	血清学阴转[n(%)]
观察组	42	治疗前	7.52±0.38	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
		12 周	4.82±0.27 [#]	6(14.28)	13(30.95)	12(28.57)
		24 周	3.98±0.84 ^{#*}	18(42.86)	25(59.52)	22(97.62)
		48 周	3.15±0.24 ^{#△}	36(85.71)	34(80.95)	30(71.42)
		72 周	2.89±0.12 ^{#▲}	38(90.48) [#]	39(92.86) [#]	35(83.33) [#]
对照组	42	治疗前	7.36±0.54	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
		12 周	6.84±0.39	3(7.14)	6(14.28)	6(14.29)
		24 周	6.78±0.64	4(9.52)	12(28.57)	13(30.95)
		48 周	6.81±0.49	6(14.28)	18(42.86)	20(47.62)
		72 周	6.86±0.39	8(19.05)	28(66.67)	26(61.90)

注:与对照组比较,[#]*P*<0.05;与同组治疗 12 周比较,^{*}*P*<0.05;与同组治疗 24 周比较,[△]*P*<0.05;与同组治疗 48 周比较,[▲]*P*<0.05

2.3 临床结局 观察组 Child-Pugh C 级死亡 3 例(7.14%),其中 1 例于治疗 68 周时死亡,1 例因肝衰竭死亡,1 例因肝性脑病死亡。对照组 Child-Pugh C 级死亡 5 例(11.90%),其中 4 例因肝功能衰竭死亡,1 例因胃底静脉破裂出血死亡。观察组和对照的病死亡率差异无统计学意义(*P*>0.05)。

3 讨 论

肝硬化患者的晚期表现主要为失代偿性肝硬化,患者的肝功能已丧失代偿能力,已出现明显的症状^[5]。在临床上表现为肝功能代偿丧失,食欲不振、体质量明显减轻、内分泌失调、上消化道出血、腹腔积液、肝性脑病和肝肾综合征等,若不积极治疗 5 年生存率仅为 14%左右^[6],若进行肝移植治疗或积极保守治疗,生存率可达到 80%^[7]。有研究发现,HBV-DNA 的复制抑制是治疗失代偿肝硬化的关键,只有尽早控制 HBV-DNA 的复制,才可减轻对肝脏的损伤和肝硬化的进展。目前,临床治疗中主要采用强效低耐药性药物与无交叉耐药性的核苷类药物联合对失代偿性肝硬化进行治疗^[8-10]。

本研究发现,观察组和对照组治疗后 ALT、TBil 及 Child-Pugh 评分逐渐降低,ALB 和 PTA 值逐渐上升。治疗 12、24、48 和 72 周后观察组的以上 3 个指标均低于对照组,ALB、PTA 的值高于对照组,且两组间差异有统计学意义(*P*<0.05)。病毒学指标 HBV-DNA 转阴率及 HBeAg 转阴率则明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),与相关的研究结果相似^[11-12]。这就提示,失代偿期肝硬化患者的治疗中,序贯替比夫定能获得比较理想的治疗效果,相比恩替卡定,可以有更好的护肝作用和血清病毒学转换治疗效果。替比夫定是低胸腺嘧啶脱氧核苷类多聚酶药物,通过对 HBV-DNA 聚合酶的作用,产生特异

性抑制作用,抑制 HBV-DNA 正链的复制,对 HBeAg 血清学的转换,具有较强的抗病毒作用^[13-14]。而恩替卡韦是嘌呤核苷类似物,主要经过磷酸化形成活性三磷酸盐,与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争,通过抑制 HBV-DNA 聚合酶和逆转录酶来抑制前基因组 RNA 逆转录复制 HBV-DNA 负链,从而抑制正链合成,阻断 HBV-DNA 装配和延伸实现 HBV-DNA 复制的抑制^[12]。本研究认为,序贯替比夫定治疗时可能是由于与干扰素的免疫调节作用发生累加或者协同作用,从而获得比序贯恩替卡韦更好的 HBeAg 血清学转换率。虽然替比夫定抗病毒能力较强,但耐药性也较高,且该药有一定毒性,服药过程中应严格遵守医嘱,过量服用可引起药物中毒^[11]。

综上所述,序贯替比夫定治疗代偿期肝硬化的疗效高于恩替卡韦,可有效促进肝功能快速恢复,血清病毒学指标转阴率高,安全性更好,不良反应少,更值得在临床上推广。

参考文献

[1] BOETTLE T, THIMME R. Antiviral therapy in hepatitis B virus associated liver cirrhosis[J]. Dig Dis, 2015, 33(4):608-612.

[2] MOREAU R, JALAN R, GINES P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7):1426-1437.

[3] 苏立稳, 赵凯丰, 王国华. 恩替卡韦联合复方肝欣合剂治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(2):86-87.

[4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1):1-16.

[5] LIM S G, AMARAPURKAR D N, CHAN(下转第 3569 页)

- (669):709-712.
- [5] WANG R N, GREEN J, WANG Z, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) signaling in development and human diseases[J]. *Genes Dis*, 2014, 1(1):87-105.
 - [6] DENG T, LIN D, ZHANG M, et al. Differential expression of bone morphogenetic protein 5 in human lung squamous cell carcinoma and adenocarcinoma[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2015, 47(7):557-563.
 - [7] LIU Y, CHEN J, YANG Y, et al. Molecular impact of bone morphogenetic protein 7, on lung cancer cells and its clinical significance[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(6):1016-1024.
 - [8] YE L, KYNASTON H, JIANG W G. Bone morphogenetic protein-9 induces apoptosis in prostate cancer cells, the role of prostate apoptosis response-4[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(10):1594-1606.
 - [9] WAN S, LIU Y, WENG Y, et al. BMP9 regulates cross-talk between breast cancer cells and bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Cell Oncol*, 2014, 37(5):363-375.
 - [10] 王静, 邓芳, 李亚, 等. 过表达 BMP9 对人肺鳞状细胞癌细胞 NCI-H520 迁移和侵袭的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(11):1921-1927.
 - [11] WANG J, WENG Y, ZHANG M, et al. BMP9 inhibits the growth and migration of lung adenocarcinoma A549 cells in a bone marrow stromal cell-derived microenvironment through the MAPK/ERK and NF- κ B pathways[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(1):410-418.
 - [12] LANGENFELD E M, BOJNOWSKI J, PERONE J, et al. Expression of bone morphogenetic proteins in human lung carcinomas[J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 80(3):1028-1032.
 - [13] WEAVER M, YINGLING J M, DUNN N R, et al. Bmp signaling regulates proximal-distal differentiation of endoderm in mouse lung development[J]. *Development*, 1999, 126(18):4005-4015.
 - [14] ROSENDAHL A, PARDALI E, SPELETAS M, et al. Activation of bone morphogenetic protein/Smad signaling in bronchial epithelial cells during airway inflammation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 27(2):160-169.
 - [15] 崔丹. 外源性骨形态发生蛋白 9 转入肺鳞癌细胞对其活性的影响及作用机制[J]. *中国老年学*, 2017, 37(15):3691-3693.
 - [16] 李宏维, 叶凯山, 王栓科. 外源性 BMP9 对骨肉瘤细胞 MG63 的影响与 Wnt/ β -catenin 信号通路的关系[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(7):655-659.
 - [17] 王维, 陈莹莹, 刘月红, 等. BMP9 对体外模拟骨微环境中乳腺癌细胞迁移和凋亡的影响及其机制探讨[J]. *肿瘤*, 2013, 33(8):663-669.
 - [18] 王金兰, 覃音玲, 郭丽艳. 肺鳞癌组织 miR-146a 表达变化及其对细胞迁移和侵袭的影响[J]. *山东医药*, 2017, 57(36):68-71.
 - [19] 王建华, 唐治贵, 袁永强, 等. BMP9 对人肺腺癌 A549 细胞侵袭、迁移的影响及机制的研究[J]. *中国细胞生物学学报*, 2014, 36(2):177-183.
- (收稿日期:2018-04-28 修回日期:2018-07-12)
-
- (上接第 3565 页)
- H L, et al. Reimbursement policies in the Asia-Pacific for chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(1):43-51.
 - [6] 洪永孟, 郭亚兵. 失代偿期乙型肝炎肝硬化患者预后相关因素研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2012, 17(3):159-161.
 - [7] 叶素素, 张新雷, 徐伟, 等. 替比夫定、阿德福韦酯联用与恩替卡韦单药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效对比观察[J]. *山东医药*, 2015, 58(2):65-67.
 - [8] 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]. *中华临床感染病杂志*, 2011, 4(1):1-13.
 - [9] LIAW Y F, KAO J H, PIRATVISUTH T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepa Inter*, 2012, 6(3):531-561.
 - [10] HARRIS A M, LINK-GELLES R, KIM K, et al. Community-based services to improve testing and linkage to care among non-u. s. -born persons with chronic hepatitis b virus infection——three u. s. programs, october 2014-Sep-tember 2017[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(19):541-546.
 - [11] 苏通, 李春霞, 王君, 等. 血液透析患者 HBV 感染影响因素的多水平模型分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(5):59-61.
 - [12] 周培, 陈辉, 王鲁文, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的近期疗效及安全性[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2014, 24(1):27-30.
 - [13] LIAW Y F, RAPTOPOPOULOU-GIGI M, CHEINQUER H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1):91-100.
 - [14] GAI X D, WU W F. Effect of entecavir in the treatment of patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4):3908-3914.
- (收稿日期:2018-05-16 修回日期:2018-08-21)