

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.04.012

恩替卡韦对慢性乙型肝炎伴慢加急性肝衰竭病毒复制、肝功能及凝血功能的影响*

王爱国,王运才,吴成勇

(重庆市开州区人民医院,重庆 405400)

摘要:目的 研究恩替卡韦对慢性乙型肝炎(简称乙肝)伴慢加急性肝衰竭患者的病毒DNA复制、肝功能及凝血功能的影响。方法 选取医院2015年1月至2017年1月收治的慢性乙肝伴慢加急性肝衰竭患者128例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各64例。对照组患者口服拉米夫定片(100 mg/d)治疗,观察组患者口服恩替卡韦分散片(500 mg/d)治疗,均连续治疗6个月。结果 连续治疗6个月后,观察组患者的终末期肝病模型(MELD)评分和乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)定量均显著低于对照组($P < 0.05$),治疗1,3,6个月后HBV-DNA转阴率均显著高于对照组($P < 0.05$);治疗后天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)水平显著低于对照组,白蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)水平显著高于对照组($P < 0.05$);随访12个月后,观察组患者的生存率显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 恩替卡韦治疗慢性乙肝伴慢加急性肝衰竭临床疗效佳,可有效控制病毒复制,改善肝功能及凝血功能,降低病死率和MELD评分,值得临床推广。

关键词:恩替卡韦;慢性乙型肝炎;慢加急性肝衰竭;乙型肝炎病毒;肝功能;凝血功能

中图分类号:R969.4;R978.7

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)04-0035-03

Effect of Entecavir on Viral Replication, Liver Function and Coagulation Function of Patients with Chronic Hepatitis B and Acute-on-Chronic Liver Failure

Wang Aiguo, Wang Yuncai, Wu Chengyong

(Kaizhou People's Hospital, Chongqing, China 405400)

Abstract: Objective To study the effect of entecavir on viral replication, liver function and coagulation function in patients with chronic hepatitis B (CHB) and acute-on-chronic liver failure (ACLF). **Methods** Totally 128 patients with CHB and ACLF admitted to our hospital from January 2015 to January 2017 were selected and randomly divided into the control group and the observation group according to the random number table method, 64 cases in each group. The control group was treated with Lamivudine Tablets (100 mg/d), while the observation group was treated with Entecavir Dispersible Tablets (500 mg/d), the two groups were continuously treated for 6 months. **Results** After 6 months of treatment, the MELD score and quantitative HBV-DNA in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 1, 3, 6 months of treatment, the negative rates of HBV-DNA in the observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of AST, ALT and TBIL in the observation group were significantly lower than those in the control group, but the levels of ALB and PTA were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After 12 months of follow-up, the survival rate of the patients in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Entecavir in the treatment of CHB and ACLF has good clinical efficacy, it can effectively control the replication of the virus, improve the liver function and coagulation function of the patients, reduce the mortality and MELD score, which is worthy of clinical promotion.

Key words: entecavir; chronic hepatitis B; acute-on-chronic liver failure; hepatitis B virus; liver function; coagulation function

慢性乙型病毒性肝炎(简称乙肝)是由乙型肝炎病毒(HBV)所引起的慢性传染性疾病,是我国最常见的病毒性肝炎疾病^[1]。慢性乙肝是导致慢加急性肝衰竭的重要原因^[2]。流行病学调查显示,我国慢性乙肝伴慢加急性肝衰竭患者的病死率已高达67%,且大部分患者会出现不同程度的凝血功能障碍、黄疸,甚至肝性脑病^[3]。目前,临床主要使用核苷酸类药物对其进行治疗^[4],但以拉米夫定为代表的抗病毒药物有一定的耐药性,且对患者的凝血功能改善较弱。新一代核苷酸类药物恩替卡

韦,治疗本病临床疗效好,可有效控制病毒的复制,且耐药性低,同时对凝血功能也有一定改善作用^[5]。本研究中应用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎伴慢加急性肝衰竭,临床疗效较好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[6]:患者及其家属签署知情同意书;符合2012年中华医学会《肝衰竭诊治指南》中关于慢加急性肝衰竭的诊断标准;乙肝表面抗原(HBsAg)呈阳性,乙

*基金项目:重庆市卫生计生委2014年医学科研计划项目[20142215]。

第一作者:王爱国,男,大学本科,副主任医师,研究方向为消化感染类疾病的诊治,(电子信箱)ybgrwag644000@163.com。

肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA) $\geq 1 \times 10^4$ copies/mL; 凝血酶原活动度(PTA) $\leq 40\%$, 总胆红素(TBIL) $\geq 171 \mu\text{mol/L}$; 治疗前6个月内无核苷酸类药物史。

排除标准^[7]: 合并感染人类免疫缺陷病毒(HIV)或其他病毒; 自身免疫性肝炎等非病毒造成的肝炎类型; 恶性肿瘤, 心脑血管疾病急性发作, 合并慢性肾衰竭; 妊娠、哺乳期妇女。

病例选择与分组: 选取我院2015年1月至2016年7月收治的慢性乙肝伴慢加急性肝衰竭患者128例, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各64例。对照组中, 男37例, 女27例; 年龄31~72岁, 平均(43.12 $\pm$ 8.12)岁。观察组中, 男39例, 女25例; 年龄28~71岁, 平均(42.67 $\pm$ 7.91)岁。两组患者的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

所有患者入院后均接受常规内科治疗, 包括生命体征的检测、营养支持、微循环改善、纠正水电解质和酸碱紊乱、使用复方甘草酸苷进行保肝, 对患者的黄疸、肝区疼痛等症状进行针对性治疗, 同时对肝性脑病、肝肾综合征等并发症进行预防性治疗。在此基础上, 对照组患者加服拉米夫定片(湖南千金湘江药业股份有限公司, 国药准字H20103481, 规格为每片0.1g), 100mg/次, 1次/日; 观察组患者加服恩替卡韦分散片(湖南千金协力药业有限公司, 国药准字H20140093, 规格为每片500mg), 500mg/次, 1次/日。两组患者均连续治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准^[8]

比较两组患者治疗前后的应用终末期肝病模型

(MELD)评分; 比较两组患者治疗前后的HBV-DNA定量, 以及两组患者治疗后1, 3, 6个月HBV-DNA转阴率的差异; 比较两组患者治疗前后的天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、TBIL、白蛋白(ALB)、PTA等水平; 随访12个月后, 比较两组患者的总生存率。MELD分值 = $3.8 \times \ln[\text{胆红素}(\mu\text{mol/L}) \times 0.058] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{肌酐}(\mu\text{mol/L}) \times 0.011] + 6.4 \times (\text{病因学: 胆汁淤积性或酒精性肝硬化为0, 其他原因为1; 本组均为1})$ 。采用聚合酶链反应(PCR)荧光探针法检测HBV-DNA(试剂盒购自湖南圣湘生物科技有限公司, 最低检测限为 1×10^2 IU/mL), 完全病毒学应答定义为HBV-DNA定量 $< 10^3$ copies/mL, 部分病毒学应答为与基线相比下降2 log copies/mL。采用ACL7000及其配套试剂检测AST, ALT, TBIL, ALB, PTA的水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 行 t 检验; 计数资料以率表示, 行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1和表2。随访12个月后, 观察组患者的总生存率为84.38% (54/64), 显著高于对照组的67.19% (43/64) ($P < 0.05$)。

3 讨论

大量研究资料显示, HBV是导致慢性乙肝伴慢加急性肝衰竭的主要原因^[9], 患者感染后, 体内病毒进行大量自我复制, 引起以乙肝核心抗体(HBcAg)为主的病毒蛋白抗原高度表达, 诱发以CD8⁺T细胞为首的免疫

表1 两组患者MELD评分、HBV-DNA定量、HBV-DNA转阴率比较($\bar{X} \pm s$, $n = 64$)

组别	MELD评分(分)		HBV-DNA定量($\times 10^4$ copies/mL)		HBV-DNA转阴[例(%)]		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月
对照组	37.85 $\pm$ 6.72	32.12 $\pm$ 5.80*	732.23 $\pm$ 0.79	5.92 $\pm$ 0.73*	15(23.44)	25(39.06)	39(60.94)
观察组	37.91 $\pm$ 6.18	19.98 $\pm$ 4.03*	756.72 $\pm$ 0.82	3.26 $\pm$ 0.58*	26(42.62) [#]	39(60.94) [#]	57(89.06) [#]
t 值	0.17	14.79	0.20	24.54	4.34	6.13	6.95
P 值	0.86	0.00	0.83	0.00	0.03	0.01	0.00

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时点比较, [#] $P < 0.05$ 。下表同。

表2 两组患者肝功能及凝血指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 64$)

组别	AST(U/L)		ALT(U/L)		TBIL($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	379.56 $\pm$ 220.12	192.34 $\pm$ 102.37*	402.91 $\pm$ 208.21	98.07 $\pm$ 71.57*	361.72 $\pm$ 143.09	71.35 $\pm$ 31.56*
观察组	378.67 $\pm$ 219.32	77.61 $\pm$ 51.89**	405.12 $\pm$ 207.31	43.29 $\pm$ 21.07**	369.43 $\pm$ 147.06	29.81 $\pm$ 12.31**

组别	ALB(g/L)		PTA(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31.26 $\pm$ 5.31	33.28 $\pm$ 5.72*	28.13 $\pm$ 4.72	47.89 $\pm$ 10.13*
观察组	32.01 $\pm$ 5.27	41.59 $\pm$ 6.03**	28.34 $\pm$ 4.61	62.04 $\pm$ 21.91**

效应细胞增殖和活化,从而产生严重的机体免疫反应,由于免疫应答的过度亢奋导致机体肝细胞失代偿而大量坏死,进而发生慢加急性肝衰竭,机体代谢异常,威胁患者生命安全。慢性乙肝伴慢加急性肝衰竭若长期不愈可引发多种症状^[3],如AST及ALT水平大量增加,提示患者肝脏受到严重损害,机体代谢功能障碍,同时TBIL的急剧上升,表明患者黄疸症状出现的可能性增加,而ALB及PTA水平的降低则提示患者的凝血功能已受到严重损害,因此,及早治疗对患者的康复至关重要。对慢性乙肝伴慢加急性肝衰竭采用抗病毒药物治疗可有效控制HBV-DNA的复制,减少病毒细胞扩散,抑制肝细胞膜上病毒蛋白抗原的表达,从而减轻免疫细胞对肝细胞的攻击作用,保证肝功能的正常代谢^[10]。因此,目前针对该类患者的治疗首选拉米夫定^[11],其可在患者肝细胞内磷酸化为拉米夫定三磷酸盐,并通过HBV多聚酶进入其DNA中,阻断HBV-DNV复制中核糖核酸(RNA)反转录的过程,从而抑制HBV的正常复制,且对正常细胞的DNA无毒害作用,因此拉米夫定可有效降低HBV对机体免疫应答的刺激,维持肝脏的正常功能。国外有研究显示,长期用拉米夫定治疗的慢性乙肝伴慢加急性肝衰竭,患者机体内的HBV对药物的耐药性逐渐增强,使患者后期服用拉米夫定的疗效降低,难以避免症状恶化^[12]。

恩替卡韦为环戊基鸟嘌呤核苷类似物,近年来也逐渐应用于慢性乙肝伴慢加急性肝衰竭的临床治疗。其在体内磷酸化为三磷酸盐类物质后,可竞争性抑制HBV多聚酶与底物的结合,从而阻碍HBV-DNA的复制,此外还可通过对HBV-RNA的逆转录及HBV-DNA的合成进行阻断,以达到显著控制HBV细胞增殖的作用^[13]。恩替卡韦治疗慢性乙肝伴慢加急性肝衰竭的临床疗效显著,对初治患者的5年基因型累积耐药率仅1.2%,显著低于拉米夫定,可有效保障药物的疗效^[14]。本研究结果显示,连续治疗6个月后,观察组MELD评分显著低于对照组,提示恩替卡韦可有效控制疾病的发展,改善患者的临床症状;观察组患者治疗后的HBV-DNA定量显著低于对照组,治疗后1,3,6个月的HBV-DNA转阴率均显著高于对照组,说明恩替卡韦较之拉米夫定能更有效地抑制HBV的增殖;观察组患者治疗后AST,ALT,TBIL水平显著低于对照组,ALB和PTA水平显著高于对照组,说明恩替卡韦可有效维持肝细胞数量,保持肝功能正常代谢,同时减少黄疸的发生,保证凝血功能正常;随访12个月后,观察组患者的生存率显著高于对照组,表明恩替卡韦的耐药率低,患者预后较好。

综上所述,恩替卡韦是疗效佳、耐药性低的新型核苷酸类抗病毒药物,可有效降低HBV的增殖,改善疾病

症状,保证肝功能和凝血功能正常,值得推广。

参考文献:

- [1] 王香梅. 拉米夫定与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎慢加亚急性肝衰竭的临床研究[J]. 中国临床研究, 2014, 27(3): 297-298.
- [2] Yang Z, Chen Y, Wu WQ, et al. Effect of nine kinds of Gantai combined with entecavir on hepatic fibrosis and liver function in patients with chronic hepatitis B cirrhosis early[J]. Journal of Changchun University of Chinese Medicine, 2016, 27(32): 263-269.
- [3] 梁桂才, 黄献球. 拉米夫定与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎慢加急性肝衰竭的对比研究[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(1): 58-61.
- [4] Niu YH, Yin DL, Liu HL, et al. Restoring the Treg cell to Th17 cell ratio may alleviate HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19(26): 41-46.
- [5] 朱其荣, 李玲, 梅小平. 恩替卡韦分散片治疗慢性乙型病毒性肝炎慢加急性肝衰竭的近期疗效[J]. 广东医学, 2016, 37(8): 1218-1220.
- [6] 戴小灵, 钟远辉. 恩替卡韦联合甲基强的松龙冲击治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭的临床效果[J]. 河北医药, 2013, 35(7): 1031-1032.
- [7] Jiang YF, He B, Ma J, et al. Comparison of the antiviral effects of entecavir and adefovir dipivoxil in chronic HBV infection: a randomized control trial[J]. Acta gastro-enterologica Belgica, 2012, 75(3): 316-321.
- [8] 肖寒, 马陈斌, 张利霞, 等. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者血清中HBV-DNA载量与TGF- β_1 的影响[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(4): 589-592.
- [9] 肖贵宝, 杨燕, 张巧梅, 等. 恩替卡韦在乙肝慢加急性肝衰竭患者中的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(4): 213-214.
- [10] Yu S, Jianqin H, Wei W, et al. The efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis[J]. Annals of Hepatology, 2013, 12(3): 364-372.
- [11] 杨敏. 拉米夫定与恩替卡韦治疗慢性乙肝相关慢加急性肝衰竭疗效比较[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(4): 569-571.
- [12] 丁艾昆, 郭利伟, 董格峰. 拉米夫定与恩替卡韦治疗乙肝病毒相关的慢加急性肝衰竭近期疗效比较[J]. 山东医药, 2015, 55(18): 77-78.
- [13] 杨素芳. 肝苏颗粒联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者肝纤维化及乙型肝炎病毒-DNA转阴率的影响[J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(7): 527-528.
- [14] 占国清, 李芳, 李刚, 等. 恩替卡韦治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭近期疗效评价[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 17(1): 32-34.

(收稿日期: 2017-11-22)