

拉米夫定和恩替卡韦治疗慢性乙型重型肝炎的近期疗效观察

郑彩霞, 潘晨, 陈立, 黄祖雄, 高海兵, 周锐, 黄建荣 (福建医科大学附属传染病医院, 福州 350025)

摘要: 目的 观察拉米夫定(LAM)和恩替卡韦(ETV)治疗慢性乙型重型肝炎的近期疗效。方法 回顾性研究本院慢性乙型重型肝炎住院患者88例, 其中对照组(27例)给予常规综合治疗, 治疗组分别在综合治疗基础上加用LAM(35例)或ETV(26例)抗病毒治疗。结果 治疗8周后, 治疗组TBil、凝血酶原时间国际标准化比值(INR)及MELD评分均较对照组明显降低($P < 0.05$), 治疗组好转率和HBV DNA低于检测下限的比率明显高于对照组($P < 0.05$)。按治疗前MELD评分高低分为两组, 发现MELD评分 ≤ 25 时, 治疗组好转率高于对照组($P < 0.05$), 而MELD评分 > 25 时, 治疗组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。LAM组与ETV组间的疗效差异无统计学意义。结论 LAM和ETV治疗慢性乙型重型肝炎均具有较好疗效, 宜尽早使用。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 肝功能衰竭; 拉米夫定; 恩替卡韦

The short-term effects of lamivudine and entecavir therapy on chronic severe hepatitis B

ZHENG Cai-xia, PAN Chen, CHEN Li, HUANG Zu-xiong, GAO Hai-bing, ZHOU Rui, HUANG Jian-rong (Infectious Diseases Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China)

Abstract: Objective To evaluate the short-term effects of lamivudine (LAM) and entecavir (ETV) therapy on chronic severe hepatitis B. **Methods** Total of 88 cases with chronic severe hepatitis B were analyzed, retrospectively. The control group (27 cases) received conventional therapy and the therapy groups were treated with LAM (35 cases) or ETV (26 cases) based on the comprehensive therapy. **Results** After 8 weeks therapy, the total bilirubin, international normalized ratio (INR) for prothrombin time and MELD score in the therapy groups were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The improvement rates and HBV DNA undetectable in the therapy groups were significantly higher ($P < 0.05$). According to the pretherapy MELD score, all patients were divided into two groups and the improvement rates in the therapy groups were higher than those in the control group when MELD score ≤ 25 ($P < 0.05$), while no significant differences were found when MELD score > 25 ($P > 0.05$). No significant differences of short-term effects were found between lamivudine group and entecavir group. **Conclusions** LAM and ETV are both beneficial for chronic severe hepatitis B and should be used as early as possible.

Key words: Hepatitis B virus; Liver failure; Lamivudine; Entecavir

临床上慢性乙型重型肝炎病情危重, 病死率较高, 目前尚无特效疗法。HBV感染是乙型重型肝炎的启动因子, 理论上抗病毒治疗是必要的, 近年来核苷类似物已逐渐应用于重型肝炎。本研究观察了在常规综合治疗基础上分别加用拉米夫定(lamivudine, LAM)和恩替卡韦(entecavir, ETV)抗病毒治疗的重型肝炎患者的临床疗效,

探讨其在重型肝炎治疗中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择本院2007年1月至2008年12月住院治疗的慢性乙型重型肝炎患者88例, 其中男性70例, 女性18例, 诊断符合《肝衰竭诊疗指南》标准^[1], 排除其他类型肝炎病毒、HIV等合并感染, 排除药物性肝病、酒精性肝病及自身免疫

基金项目: 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项(2008ZX10002-005)

通讯作者: 潘晨 Email: zhengcaixia1986@163.com

性肝病。将所有患者分为3组，其中对照组27例，包括男性22例，女性5例，给予护肝、促肝细胞生长素静脉滴注，人工肝血浆置换，维持水电解质平衡及防治并发症等综合治疗；LAM组35例，包括男性27例，女性8例，在综合治疗基础上，加用LAM（葛兰素史克产品，100 mg，每日1次）抗病毒治疗；ETV组26例，包括男性23例，女性3例，在综合治疗基础上，加用ETV（百时美施贵宝产品，0.5 mg，每日1次）抗病毒治疗。

1.2 观察指标 治疗期间每周复查1次血生化、凝血时间，每4周复查1次血清HBV DNA。观察治疗8周后临床症状、体征、生化、INR和MELD评分的改善情况。

1.3 疗效判定 好转：临床症状和体征明显改善或消失，TBil、INR明显好转或恢复正常，MELD评分明显降低；无效：未达到上述标准或者病情恶化，患者要求自动出院或者死亡。

1.4 统计学处理 计量资料比较采用单因素方差分析（ANOVA），两两比较采用SNK-q检验；计数资料比较采用 χ^2 检验或者Fisher精确概率法， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，两两比较采用卡方分割， $P < 0.0167$ 为差异有统计学意义，所有资料采用SPSS 16.0统计软件包进行统计分析。

2 结果

2.1 一般资料比较 所有患者依从性良好，3组患者

在性别、年龄、肝功能、MELD评分及病毒载量方面差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。

2.2 治疗8周后肝功能比较 对3组患者治疗后肝功能进行分析，发现抗病毒治疗组的肝功能改善较对照组明显，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），而LAM组和ETV组间比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表2。

2.3 治疗8周后病情好转率和HBV DNA低于检测下限的比率比较 抗病毒治疗组好转率和HBV DNA低于检测下限的比率均高于对照组，差异有统计学意义；而LAM组和ETV组之间差异无统计学意义，提示在综合治疗基础上加用核苷类似物抗病毒治疗在提高近期疗效和抑制病毒复制方面均优于对照组，见表3。

2.4 MELD评分分组好转率比较 按入院时MELD评分25分为界分为两部分，分别比较3组间的好转率。结果发现MELD评分 ≤ 25 时，治疗组好转率高于对照组，差异有统计学意义，而ETV组和LAM组间差异无统计学意义；MELD评分 > 25 时，3组间差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。ETV组和LAM组在MELD评分 ≤ 25 时好转率均高于MELD评分 > 25 分时（ $P < 0.05$ ），提示MELD评分较低时，在综合治疗基础上早期加用核苷类似物可以提高重型肝炎的近期疗效，见表4。

2.5 不良反应 未发现与抗病毒药物有关的不良反应。

表 1 治疗前基础资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

	年龄 (岁)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	INR	MELD评分	HBV DNA (\log_{10} 拷贝/ml)
LAM组 (n = 35)	41.23 \pm 12.12	332.69 \pm 129.08	2.92 \pm 0.84	27.32 \pm 5.05	6.27 \pm 1.71
ETV组 (n = 26)	38.65 \pm 9.66	309.03 \pm 118.90	2.84 \pm 1.09	26.07 \pm 4.17	6.45 \pm 1.62
对照组 (n = 27)	43.19 \pm 9.98	340.23 \pm 155.08	2.77 \pm 0.55	27.64 \pm 4.53	6.08 \pm 1.82

表 2 治疗8周后肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

	ALB (g/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	INR	MELD评分
LAM组 (n = 35)	36.26 \pm 4.80 ^a	116.21 \pm 88.16 ^a	1.97 \pm 0.77 ^a	16.56 \pm 6.75 ^a
ETV组 (n = 26)	36.85 \pm 3.88 ^a	130.24 \pm 88.29 ^a	1.87 \pm 0.53 ^a	15.70 \pm 5.62 ^a
对照组 (n = 27)	33.2 \pm 5.62	213.31 \pm 148.16	2.41 \pm 0.86	21.39 \pm 9.20

注：^a表示与对照组比较，^a $P < 0.05$ ；LAM组和ETV组比较， $P > 0.05$

3 讨论

乙型肝炎后肝功能衰竭的发病机制复杂,由于大量肝细胞感染HBV,人体对HBV产生过度免疫反应,大量肝细胞发生凋亡和坏死,肝功能严重受损而致肝衰竭。因此,HBV感染和不断复制是始发因素,抗病毒治疗能明显抑制病毒复制,改善肝功能和肝组织病变,减轻和阻止乙型肝炎肝功能衰竭的发生和发展^[2]。美国2009年慢性乙型肝炎更新指南对肝功能衰竭同样推荐应用核苷类似物进行抗病毒治疗^[3]。

核苷类似物可快速并持续抑制活动性肝炎和代偿期肝硬化患者体内HBV复制^[3]。近年来LAM和ETV逐渐被应用于重型肝炎,但经验尚不足,存在分歧。有学者认为抗病毒治疗可快速抑制病毒复制,从而减轻疾病进展并降低病死率^[4-7]。也有学者认为在重型肝炎治疗中,ETV虽能快速降低病毒载量,但不能提高患者生存率^[8]。

本研究回顾性分析本院2007年1月至2008年12月慢性乙型重型肝炎住院患者88例,抗病毒治疗组在改善肝功能、降低病毒载量和改善MELD评分等方面均明显优于对照组,提示慢性乙型重型肝炎患者治疗中,在综合治疗基础上加用抗病毒药物可以提高近期疗效。然而,本研究未发现不

同抗病毒药物类型与近期疗效存在关联。此外,Kamath等^[9]首先提出MELD评分能较准确判断终末期肝病患者疾病的严重程度,并能预测终末期肝病患者3个月的病死率,后来不少学者也陆续提出类似观点^[10-13],认为MELD评分可以较好地评估病情。目前有学者将MELD评分以25分为界进行分组,评估肝移植术后的生存率^[14],故本研究亦将患者入院时MELD评分以25分为界分为2组,分析2组的抗病毒疗效,结果提示MELD评分较低时,在综合治疗基础上早期加用核苷类似物抗病毒可以提高重型肝炎的近期疗效。所以重型肝炎患者宜尽早进行抗病毒治疗,病情进展至中晚期,很可能丧失抗病毒较佳时机,从而影响疗效。综合治疗基础上早期加用抗病毒治疗,可为肝细胞提供良好的再生环境,使肝细胞得以再生且免受HBV感染;而病情中晚期,已经启动的过强免疫反应取代病毒成为主要因素,残存的肝细胞甚少,即使加用抗病毒治疗,功能受损的少数肝细胞仍然不能再生。

有学者报道了ETV治疗16例慢性乙型肝炎和肝硬化患者,其中MELD评分高于20的5例患者均出现乳酸酸中毒现象,而MELD评分低于18的11例患者均未有相同现象,提示ETV应用于MELD

表 3 治疗8周后好转率和HBV DNA低于检测下限比率

	疗效			HBV DNA低于检测下限		
	好转(例)	无效(例)	好转率(%)	阴性(例)	阳性(例)	转阴率(%)
LAM组(n=35)	22	13	63 ^a	23	12	66 ^a
ETV组(n=26)	17	9	65 ^a	15	11	58 ^a
对照组(n=27)	8	19	30	4	23	15
<i>P</i>		0.012			<0.001	

注:^a表示与对照组比较, $P < 0.0167$; LAM组和ETV组比较, $P > 0.0167$

表 4 按MELD评分分组好转率比较

	MELD评分≤25			MELD评分>25		
	好转(例)	无效(例)	好转率(%)	好转(例)	无效(例)	好转率(%)
LAM组	13	3	81 ^a	9	10	47
ETV组	13	2	87 ^a	4	7	36
对照组	5	9	36	3	10	23
<i>P</i>		0.007			0.409	

注:^a表示与对照组比较, $P < 0.0167$; LAM组和ETV组比较, $P > 0.0167$

评分高的患者可能导致乳酸增高症,认为ETV需谨慎用于严重肝功能损害患者^[15]。但本研究并未在治疗过程中观察到与抗病毒药物有关的不良反应。而长期应用LAM、ETV治疗慢性重型乙型肝炎的远期疗效,有待于进一步随访研究,以利于正确指导临床治疗。在慢性乙型肝炎发病机制中,还有多种其他因素参与,所以在抗病毒治疗时仍应注重内科综合治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14:643-646.
- [2] 斯崇文. 乙型病毒性肝炎肝功能衰竭的抗病毒治疗[C]. 第四届国际暨全国肝衰竭与人工肝学术会议论文集,2007.
- [3] Lok A, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology,2009,50:661-662.
- [4] Sanchez MJ, Buti M, Homs M, et al. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab[J]. J Hepatol,2009,51:1091-1096.
- [5] Xiao GM, He KY, Jia WD, et al. Case-controlled study of entecavir treatment for chronic severe hepatitis B[J]. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi,2009,23:56-58.
- [6] 潘晨, 黄祖雄, 林彩文, 等. 恩替卡韦联合血浆置换治疗慢性乙型肝炎10例[J]. 中华传染病杂志,2008,26:623-624.
- [7] Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B[J]. Dig Dis Sci,2010,55:775-783.
- [8] Chen J, Han JH, Liu C, et al. Short-term entecavir therapy of chronic severe hepatitis B[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2009,8:261-266.
- [9] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology,2001,33:464-470.
- [10] Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, et al. Variation of the MELD score as a predictor of death on the waiting list for liver transplantation[J]. J Gastrointest Liver Dis,2007,16:267-272.
- [11] Yu JW, Wang GQ, Li SC. Prediction of the prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis using the MELD scoring system[J]. J Gastroenterol Hepatol,2006,21:1519-1524.
- [12] Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. J Hepatol,2002,36:494-500.
- [13] Yantomo SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure[J]. Liver Transpl,2007,13:822-828.
- [14] Yao FY, Saab S, Bass NM, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores[J]. Hepatology,2004,39:230-238.
- [15] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function[J]. Hepatology,2009,50:2001-2006.

收稿日期: 2010-03-22

• 消息 •

本刊加入“万方数据——数字化期刊群”的声明

为了适应科技期刊的发展趋势和我国信息化建设的需要,扩大学术交流渠道,实现期刊编辑、出版工作的网络化,本刊现已入网“万方数据——数字化期刊群”,被“中国核心期刊(遴选)数据库”收录,并通过万方数据资源系统及其镜像系统等对外提供信息服务,其作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付。凡作者不同意文章被收录,请另投它刊或在来稿时向本刊声明,本刊将作适当处理。

“万方数据——数字化期刊群”是国家“九五”重点科技攻关项目。本刊全文内容按照统一格式制作,读者可上网查询浏览本刊内容,并征订本刊。