

拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭的疗效

张振英

■背景资料

我国为乙型肝炎高发区,乙型肝炎病毒(HBV)导致的急性或亚急性肝衰竭并不少见。尽管治疗方法在不断进步,但肝衰竭患者病死率仍较高。

张振英, 河南开封市传染病医院 河南省开封市 475001
张振英, 副主任医师, 主要从事重症肝病的临床诊治与研究。

作者贡献分布: 本文由张振英独立完成。

通讯作者: 张振英, 副主任医师, 475001, 河南省开封市铁塔西街2号, 开封市传染病医院。zhenyingdian@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-01-15 修回日期: 2013-02-21

接受日期: 2013-03-14 在线出版日期: 2013-04-18

Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil in management of chronic hepatitis B with acute or sub-acute liver failure

Zhen-Ying Zhang

Zhen-Ying Zhang, Kaifeng Infectious Diseases Hospital, Kaifeng 475001, Henan Province, China

Correspondence to: Zhen-Ying Zhang, Associate Chief Physician, Kaifeng Infectious Diseases Hospital, 2 Tieta West Street, Kaifeng 475001, Henan Province, China. zhenyingdian@yahoo.com.cn

Received: 2013-01-15 Revised: 2013-02-21

Accepted: 2013-03-14 Published online: 2013-04-18

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil in the management of chronic hepatitis B with acute or sub-acute liver failure.

METHODS: Thirty-four chronic hepatitis B patients with acute or sub-acute liver failure were treated with a combination of lamivudine and adefovir, apart from traditional internal therapy. Fifty-four patients who were treated with traditional internal therapy only during the same period were used as controls. The results were compared between the two groups.

RESULTS: Significantly lower levels of serum total bilirubin, alanine aminotransferase and HBV DNA were detected in the combination group compared with the control group ($242.7 \mu\text{mol/L} \pm 72.5 \mu\text{mol/L}$ vs $347.4 \mu\text{mol/L} \pm 97.6 \mu\text{mol/L}$, $140.2 \text{ U/L} \pm 59.0 \text{ U/L}$ vs $244.1 \text{ U/L} \pm 65.1 \text{ U/L}$, 4.22

$\text{copies/L} \pm 1.02 \text{ copies/L}$ vs $6.37 \text{ copies/L} \pm 1.35 \text{ copies/L}$). Prothrombin activity was significantly higher at weeks 4, 8 and 12 in the treatment group than in the control group ($55.2\% \pm 11.2\%$ vs $30.9\% \pm 11.7\%$, $78.3\% \pm 27.8\%$ vs $53.6\% \pm 17.1\%$, $96.4\% \pm 20.1\%$ vs $72.7\% \pm 28.3\%$). The mortality at weeks 24 and 48 in the treatment group was significantly lower than that in the control group (14.7% vs 33.3% , 14.7% vs 35.2%).

CONCLUSION: Lamivudine combined with adefovir is more effective than the traditional internal therapy in the management of acute or sub-acute liver failure associated with chronic hepatitis B.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Liver failure; Lamivudine; Adefovir dipivoxil

Zhang ZY. Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil in management of chronic hepatitis B with acute or sub-acute liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(11): 1020-1023 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1020.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i11.1020>

摘要

目的: 观察拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎合并急性或亚急性肝衰竭的疗效。

方法: 在传统综合疗法的基础上加用拉米夫定和阿德福韦酯治疗合并急性/亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者34例,并与同一时期采用传统疗法的54例慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭病例进行对照观察。

结果: 各监测时间点,治疗组血清总胆红素水平及血清丙氨酸氨基转移酶水平均显著低于对照组(如治疗后4 wk治疗组检测值为 $242.7 \mu\text{mol/L} \pm 72.5 \mu\text{mol/L}$ 和 $140.2 \text{ U/L} \pm 59.0 \text{ U/L}$,而对照组检测值为 $347.4 \mu\text{mol/L} \pm 97.6 \mu\text{mol/L}$ 和 $244.1 \text{ U/L} \pm 65.1 \text{ U/L}$),血HBV DNA水平亦显著低于对照组同期检测值(如治疗后4 wk治

■同行评议者

张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

疗组检测值为 $4.22 \text{ copies/L} \pm 1.02 \text{ copies/L}$, 而对照组检测值为 $6.37 \text{ copies/L} \pm 1.35 \text{ copies/L}$; 治疗组治疗后4 wk、8 wk和12 wk血浆凝血酶原活动度明显高于对照组(治疗组检测值分别为 $55.2\% \pm 11.2\%$ 、 $78.3\% \pm 27.8\%$ 和 $96.4\% \pm 20.1\%$, 而对照组检测值分别为 $30.9\% \pm 11.7\%$ 、 $53.6\% \pm 17.1\%$ 和 $72.7\% \pm 28.3\%$); 治疗组24 wk和48 wk病死率均为14.7%, 显著低于对照组(分别为33.3%和35.2%)。

结论: 拉米夫定联合阿德福韦酯用于治疗合并急性/亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者, 疗效明显优于传统综合疗法。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 慢性乙型肝炎; 肝衰竭; 拉米夫定; 阿德福韦酯

核心提示: 对比研究了一定时期内采用抗病毒治疗和未用抗病毒治疗的急性/亚急性肝衰竭患者的血液生化学指标、病毒学指标及病死率, 发现拉米夫定联合阿德福韦酯可有效改善上述指标。

张振英. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(11): 1020-1023
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1020.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i11.1020>

0 引言

抗乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)药物特别是核苷(酸)类药物的出现, 使活动性慢性乙型肝炎(慢性乙型肝炎)及肝硬化的疗效有明显提高, 但合并急性或亚急性肝功能衰竭者病死率仍很高, 传统的保肝综合治疗并不能明显降低病死率。近年有文献报告核苷(酸)类药物可提高失代偿期肝硬化及肝功能不全慢性乙型肝炎患者的疗效及存活率, 提示抗HBV药物对于合并肝衰竭的重症慢性乙型肝炎可能有一定治疗作用^[1-3]。我们自2009-01/2012-06采用拉米夫定联合阿德福韦酯治疗合并急性/亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者34例, 并与同一时期采用传统疗法的54例慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭病例进行对照观察, 取得较好疗效。现总结报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 治疗对象包括伴有急性或亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者88例, 分为治疗组和对

照组。治疗组为慢性乙型肝炎患者34例(男32例, 女2例), 平均年龄34.6岁(25-51岁)。对照组为慢性乙型肝炎患者54例(男50例, 女4例), 平均年龄35.8岁(21-54岁)。两组患者既往均有6 mo以上的慢性乙型肝炎病史, 入院时均伴有急性或亚急性肝衰竭。入选病例均符合2006年中华医学会感染病学分会肝衰竭和人工肝学组、中华医学会肝病与人工肝学组联合制定的《肝衰竭诊疗指南》中关于病毒性肝炎乙型慢性加重急性或亚急性肝衰竭的临床诊断标准^[4], 且排除合并严重心肺疾病、肝肾综合征、大量腹水、Ⅱ度及Ⅱ度以上肝性脑病、原发性肝癌以及伴有其他肝炎病毒感染的病例。两组病例在年龄、性别、病程、肝功能指标等方面具有可比性($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 两组病例均采用保肝综合治疗作为基础疗法, 包括保护肝细胞药物、免疫调节药物、支持治疗和对症治疗等。治疗组病例在上述综合疗法的基础上再给予口服拉米夫定(100 mg/d)和阿德福韦酯(10 mg/d)。两组病例均于治疗4、8、12、24、36及48 wk各随访评估1次。

1.2.2 评估指标: 包括血液生化指标(总胆红素、丙氨酸氨基转移酶及凝血酶原活动度), 病毒学指标(HBV DNA定量及乙肝血清标志物), 24 wk及48 wk病死率。

统计学处理 组间比较采取 t 检验或 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示具有统计学差异。

2 结果

2.1 两组病例血生化指标变化情况及比较 治疗后4 wk, 治疗组血清总胆红素水平及血清丙氨酸氨基转移酶水平均显著低于对照组, 而血浆凝血酶原活动度则明显高于对照组。此后各监测时间点, 治疗组血清总胆红素水平及血清丙氨酸氨基转移酶水平均显著低于对照组, 治疗组治疗后8 wk和12 wk血浆凝血酶原活动度明显高于对照组(表1)。

2.2 两组病例血病毒学指标变化情况及比较 治疗后各随访时间点, 治疗组血清HBV DNA水平呈持续下降态势, 且各时间点HBV DNA水平显著低于对照组同期检测值(表1)。

2.3 两组病死率比较 治疗组有5例患者死于治疗24 wk内, 24 wk和48 wk病死率均为14.7%。对照组治疗24 wk内有18例患者病死, 24 wk病死率为33.3%; 治疗24 wk后、48 wk内有1例病死, 48 wk总病死率为35.2%。两组比较, 24 wk病死率和

■ 研发前沿
针对急性/亚急性肝衰竭的早期诊断及治疗方法仍是当前研究重点。

■创新盘点

本文对比研究一定时期内采用抗病毒治疗和未用抗病毒治疗的急性/亚急性肝衰竭患者的血液生化学指标、病毒学指标及病死率,发现拉米夫定联合阿德福韦酯可有效改善上述指标。

表 1 两组治疗过程中血生化指标和病毒学指标的变化

分组	检测时间	n	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	丙氨酸氨基转移酶(U/L)	凝血酶原活动度(%)	HBV DNA(Ig copies/mL)
治疗组	治疗前	34	311.1 \pm 81.2	287.4 \pm 101.2	27.6 \pm 10.6	6.34 \pm 1.21
	治疗后4 wk	30	242.7 \pm 72.5 ^a	140.2 \pm 59.0 ^e	55.2 \pm 11.2 ⁱ	4.22 \pm 1.02 ^k
	治疗后8 wk	29	87.5 \pm 21.1 ^a	79.5 \pm 34.5 ^e	78.3 \pm 27.8 ^g	3.11 \pm 0.89 ^k
	治疗后12 wk	29	31.1 \pm 11.6 ^a	48.1 \pm 27.6 ^e	96.4 \pm 20.1 ^g	2.50 \pm 0.90 ^k
	治疗后24 wk	29	16.4 \pm 10.0 ^a	38.4 \pm 19.8 ^e	97.1 \pm 21.1	2.14 \pm 0.51 ^k
	治疗后36 wk	29	17.1 \pm 8.8 ^a	39.8 \pm 22.1 ^c	97.0 \pm 19.7	2.15 \pm 0.48 ^k
	治疗后48 wk	29	15.9 \pm 8.9	34.5 \pm 17.4 ^c	98.1 \pm 17.4	2.11 \pm 0.34 ^k
	治疗前	54	320.1 \pm 90.3	281.7 \pm 89.1	27.4 \pm 9.3	6.37 \pm 1.35
对照组	治疗后4 wk	42	347.4 \pm 97.6	244.1 \pm 65.1	30.9 \pm 11.7	6.32 \pm 1.25
	治疗后8 wk	40	266.0 \pm 77.3	135.5 \pm 54.0	53.6 \pm 17.1	6.13 \pm 1.91
	治疗后12 wk	36	113.4 \pm 55.6	65.2 \pm 16.3	72.7 \pm 28.3	6.25 \pm 1.90
	治疗后24 wk	36	57.4 \pm 23.2	54.3 \pm 21.2	98.2 \pm 23.2	5.74 \pm 2.01
	治疗后36 wk	36	45.7 \pm 13.1	50.9 \pm 21.6	97.5 \pm 20.3	6.30 \pm 1.51
	治疗后48 wk	35	21.9 \pm 9.7	47.0 \pm 19.7	98.0 \pm 19.8	5.72 \pm 1.47

^a $P < 0.05$ 、^c $P < 0.05$ 、^e $P < 0.05$ 、^g $P < 0.05$ 、ⁱ $P < 0.05$ 、^k $P < 0.05$ vs 对照组治疗后相应时间。

表 2 两组病例24 wk和48 wk病死率比较

分组	检测时间	n	病死率n(%)
治疗组	治疗前	34	
	治疗24 wk内病死例数	5	5(14.7) ^a
	治疗48 wk内病死例数	5	5(14.7) ^a
对照组	治疗前	54	
	治疗24 wk内病死例数	18	18(33.3)
	治疗48 wk内病死例数	19	19(35.2)

^a $P < 0.05$ vs 对照组治疗后相应时间。

48 wk病死率差异均具有显著统计学意义(表2)。

3 讨论

肝衰竭是临床上常见的严重肝病综合征,病死率极高^[4-6]。以往对于慢性乙型肝炎合并急性/亚急性肝衰竭患者的治疗多采取综合性治疗,疗效十分有限,且起效缓慢,因而患者可能死于与肝衰竭相关的各种并发症^[7-9]。随着核苷(酸)类抗HBV药物用于活动性慢性乙型肝炎治疗取得良好疗效,病因治疗在慢性乙型肝炎合并肝衰竭等重症肝病治疗中的作用日益受到重视。现有文献表明,拉米夫定和阿德福韦酯是目前治疗失代偿性肝硬化等重症乙型肝炎较为有效的核苷(酸)类药物^[1,3,10-15],因而本研究将拉米夫定和阿德福韦酯用于伴有肝衰竭的慢性乙型肝炎患者,有充分的理论和文献支持。

本组数据显示,在综合疗法的基础上加用拉

米夫定和阿德福韦酯治疗合并急性或亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者,能够取得较好的疗效。上述疗法不仅可以快速降低患者血清总胆红素和丙氨酸氨基转移酶水平、提高凝血酶原活动度,而且可明显降低病死率。考虑到患者血HBV DNA水平在治疗后4 wk已明显降低,且在随访过程中均处于低水平,提示治疗组肝功能改善与病死率下降的疗效与HBV被快速、持久抑制密切相关。

拉米夫定能有效抑制HBV DNA逆转录酶,且起效迅速,抗病毒作用显著,但长期单独使用易导致HBV产生耐药性。单独使用拉米夫定治疗,患者易出现病毒学反弹,致使病情进一步恶化。阿德福韦酯属于腺嘌呤核苷单磷酸类似物,并且耐药性较低,但单独使用起效较慢。拉米夫定联合阿德福韦酯治疗可取长补短,既能快速有效地抑制复制,又能防止耐药物的发生。本组病例中无1例在随访过程中发生病毒学突破或病情加重反弹。本组资料还显示,该疗法安全性高,无任何1例患者因出现不良反应而提前终止治疗。

综上所述,本研究表明在综合疗法的基础上加用拉米夫定和阿德福韦酯治疗伴有急性/亚急性肝衰竭的慢性乙型肝炎患者,疗效明显优于单用综合治疗者,不仅可全面改善肝功能指标,还能有效降低病死率。结合其他研究显示该疗法改善肝功能的疗效可以早在治疗后2 wk就能观察到^[3],表明这一疗法确为一种有效而安全的

慢性乙型肝炎肝衰竭治疗方法.

4 参考文献

- 1 徐森华. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎失代偿期肝硬化临床疗效观察. 中国医药科学 2012; 2: 106-108
- 2 裘强. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎衰竭疗效观察. 中国生化药物杂志 2009; 30: 197-199
- 3 邓艳, 陈芳, 李雷, 夏杰, 黄辉煌, 闫大伟, 孙李建. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗肝衰竭疗效观察. 人民军医 2012; 55: 981-982
- 4 中华医学会感染病分会会衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会重症肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 643-646
- 5 Wlodzimirow KA, Eslami S, Chamuleau RA, Nieuwoudt M, Abu-Hanna A. Prediction of poor outcome in patients with acute liver failure-systematic review of prediction models. *PLoS One* 2012; 7: e50952 [PMID: 23272081 DOI: 10.1371/journal.pone.0050952]
- 6 Potts JR, Verma S. Alcoholic hepatitis: diagnosis and management in 2012. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 695-710 [PMID: 23237255 DOI: 10.1586/egh.12.57]
- 7 Yuan D, Liu F, Wei YG, Li B, Yan LN, Wen TF, Zhao JC, Zeng Y, Chen KF. Adult-to-adult living donor liver transplantation for acute liver failure in China. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7234-7241 [PMID: 23326128 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7234]
- 8 Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int* 2013; 33 Suppl 1: 164-175 [PMID: 23286861 DOI: 10.1111/liv.12081]
- 9 Fan HL, Yang PS, Chen HW, Chen TW, Chan DC, Chu CH, Yu JC, Kuo SM, Hsieh CB. Predictors of the outcomes of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5078-5083 [PMID: 23049217 DOI: 10.3748/wjg.v18.i36.5078]
- 10 汤绍辉, 吴小娟, 张嫚嫚, 王旷靖. 替比夫定与拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效比较Meta分析. 解放军医学杂志 2011; 36: 573-577
- 11 程全红, 陈川英, 易三水, 陈芳. 阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效观察. 实用临床医学 2009; 10: 16-17
- 12 Kim CH, Um SH, Seo YS, Jung JY, Kim JD, Yim HJ, Keum B, Kim YS, Jeon YT, Lee HS, Chun HJ, Kim CD, Ryu HS. Prognosis of hepatitis B-related liver cirrhosis in the era of oral nucleos(t)ide analog antiviral agents. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1589-1595 [PMID: 22554121 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07167.x]
- 13 Brown A, Goodman Z. Hepatitis B-associated fibrosis and fibrosis/cirrhosis regression with nucleoside and nucleotide analogs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 187-198 [PMID: 22375524 DOI: 10.1586/egh.12.4]
- 14 Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T. Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2012; 47: 577-585 [PMID: 22231575 DOI: 10.1007/s00535-011-0522-7]
- 15 Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Arima Y, Suzuki K, Yoshioka K. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1324-1334 [PMID: 21822591 DOI: 10.1007/s00535-011-0444-4]

■同行评价

本文结果表明拉米夫定联合阿德福韦酯治疗肝脏功能衰竭有明显疗效,可降低死亡率,有一定临床应用价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿,保证稿件尽快公平、公正的处理,《世界华人消化杂志》编辑部研究决定,从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费.审稿周期及发表周期不变。(《世界华人消化杂志》编辑部)