

恩替卡韦与阿德福韦酯治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化的临床疗效

李保欣, 李俊红, 张丽霞, 马文波, 郭力红, 申伟, 佟立新

■背景资料

最近几年通过相关专家与学者的不断研究, 针对乙型肝炎失代偿性肝硬化患者实施有效的抗病毒措施治疗, 能够让患者体内的病毒数量得到有效的控制, 从而有效防止病情的进一步恶化, 使得患者能够保持稳定的状态, 如果治疗情况良好, 甚至能够有效避免对患者采用原位肝移植手术。

李保欣, 李俊红, 张丽霞, 马文波, 郭力红, 申伟, 佟立新, 河北医科大学第一医院肝病中心 河北省石家庄市 050031 李保欣, 主治医师, 主要从事肝病治疗的研究。

作者贡献分布: 此课题由李保欣、李俊红、张丽霞、马文波、郭力红、申伟及佟立新设计; 研究过程及数据分析由李保欣、李俊红、张丽霞、马文波、郭力红、申伟及佟立新共同实施完成; 本论文写作由李保欣完成。

通讯作者: 李保欣, 主治医师, 050031, 河北省石家庄市东岗路89号, 河北医科大学第一医院肝病中心. suchanxixi@163.com 电话: 0311-85917153

收稿日期: 2015-04-25 修回日期: 2015-06-13

接受日期: 2015-06-24 在线出版日期: 2015-07-28

Clinical effects of entecavir and adefovir dipivoxil in treatment of hepatitis B associated decompensated cirrhosis

Bao-Xin Li, Jun-Hong Li, Li-Xia Zhang, Wen-Bo Ma, Li-Hong Guo, Wei Shen, Li-Xin Tong

Bao-Xin Li, Jun-Hong Li, Li-Xia Zhang, Wen-Bo Ma, Li-Hong Guo, Wei Shen, Li-Xin Tong, Liver Disease Center, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China
Correspondence to: Bao-Xin Li, Attending Physician, Liver Disease Center, the First Hospital of Hebei Medical University, 89 Donggang Road, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China. suchanxixi@163.com
Received: 2015-04-25 Revised: 2015-06-13
Accepted: 2015-06-24 Published online: 2015-07-28

Abstract

AIM: To assess the clinical effects of adefovir combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B patients with decompensated cirrhosis.

METHODS: A retrospective analysis was

performed of the clinical data of 68 hepatitis B patients with decompensated cirrhosis treated at Liver Disease Center of the First Hospital of Hebei Medical University from January 2011 to December 2013.

RESULTS: After treatment, the change in the level of hepatitis B virus (HBV) DNA ($t = 18.615$, $P < 0.05$), alanine aminotransferase ($t = 16.521$, $P < 0.05$), aspartate aminotransferase ($t = 13.385$, $P < 0.05$) and adverse reaction probabilities in the treatment group were significantly lower than those in the control group.

CONCLUSION: For hepatitis B patients with decompensated cirrhosis, adefovir combined with entecavir treatment can effectively delay the progression of liver cirrhosis, improve the liver function and sleep quality, and reduce the risk of hepatocellular carcinoma.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Word: Hepatitis B; Decompensated liver cirrhosis; Adefovir dipivoxil; Entecavir

Li BX, Li JH, Zhang LX, Ma WB, Guo LH, Shen W, Tong LX. Clinical effects of entecavir and adefovir dipivoxil in treatment of hepatitis B associated decompensated cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(21): 3460-3463 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3460.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i21.3460>

摘要

目的: 讨论阿德福韦与恩替卡韦联用治疗乙

■同行评议者

管世鹤, 教授, 主任医师, 安徽医科大学第二附属医院; 陈红松, 研究员, 北京大学肝病研究所, 北京大学人民医院

型肝炎失代偿性肝硬化患者的临床疗效。

方法: 回顾性分析河北医科大学第一医院肝病中心自2011-01/2013-12收治的68例乙型肝炎失代偿性肝硬化患者的临床资料。

结果: 通过治疗之后, 治疗组乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA水平变化($t = 18.615, P < 0.05$)、丙氨酸氨基转移酶($t = 13.385, P < 0.05$)、天冬氨酸氨基转移酶($t = 16.521, P < 0.05$)及不良反应几率($P < 0.05$)均明显低于对照组患者。

结论: 针对乙型肝炎失代偿性肝硬化患者, 采用阿德福韦联合恩替卡韦进行治疗, 能够有效延缓患者肝硬化的速度, 切实提升患者的肝功能与睡眠质量, 降低肝癌的发生几率, 对提升患者的生活质量具有十分重要的现实意义。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎; 失代偿性肝硬化; 阿德福韦酯; 恩替卡韦

核心提示: 本组研究数据当中, 在常规治疗的基础之上, 采用阿德福韦联合恩替卡韦治疗的治疗组患者, 其乙型肝炎病毒DNA水平与转氨酶都明显优于单用阿德福韦的对照组患者。此外, 阿德福韦与恩替卡韦进行联用不会导致药物对人体造成的损伤增加。

李保欣, 李俊红, 张丽霞, 马文波, 郭力红, 申伟, 佟立新. 恩替卡韦与阿德福韦酯治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(21): 3460-3463 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3460.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i21.3460>

0 引言

乙型肝炎失代偿性肝硬化具有非常高的致死率, 在整个病程的发展过程当中, 病毒自身所产生的活动性复制作用是导致病情加剧的重要因素。最近几年以来, 通过相关专家与学者的不断研究, 针对乙型肝炎失代偿性肝硬化患者实施有效的抗病毒措施治疗, 能够让患者体内的病毒数量得到有效的控制, 从而有效防止病情的进一步恶化, 使得患者能够保持稳定的状态, 如果治疗情况良好, 甚至能够有效避免对患者采用原位肝移植手术^[1]。河北医科大学

第一医院肝病中心从2011年开始采用阿德福韦联合恩替卡韦治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化患者, 取得了良好的临床疗效, 现进行如下总结。

1 材料和方法

1.1 材料 选取河北医科大学第一医院肝病中心自2011-01/2013-12收治的68例乙型肝炎失代偿性肝硬化患者。当中男性41例, 女性27例; 年龄范围37-63岁, 平均年龄为45.3岁±8.4岁; 乙型肝炎病程为4-28年, 平均病程为19.1年±3.2年; 肝硬化病程为2-9年, 平均病程为4.9年±1.5年。诊断标准均符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南(修订版)》的标准^[2]。在进行治疗以前, 发生腹水的患者为24例, 脾大的患者为27例, 黄疸的患者为17例。采用数字单双号的模式将两组患者分为对照组与治疗组, 每组各34例。两组患者治疗前肝功能、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA定量、病程及不良反应等差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均采用乙型肝炎失代偿性肝硬化的基础治疗措施, 在此基础之上针对对照组患者单用阿德福韦进行治疗, 而治疗组则在基础治疗措施的基础之上采用阿德福韦联合恩替卡韦进行治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 针对本组68例患者都应用复方甘草酸苷注射液与门冬氨酸钾镁进行基础治疗, 以此来促进患者肝细胞的生长, 保证患者肝细胞膜的稳定性, 同时给予促进肝细胞再生与入血清白蛋白, 此外再给予冷冻血浆、利尿剂等常规药物支持及预防并发症治疗等^[3]。针对患者的肝功能检测采用美国生产的贝克曼全自动生化仪, 应用荧光定量PCR法来进行患者的HBV DNA检测。针对对照组患者, 在上述治疗的基础上应用阿德福韦进行治疗, 10 mg/次, 1次/d; 针对治疗组患者则采用阿德福韦联合恩替卡韦进行治疗, 阿德福韦10 mg/次, 1次/d, 恩替卡韦0.5 mg/次, 1次/d。针对两组患者都连续治疗一个疗程(48 wk)。

1.2.2 观察标准: 对比两组患者的HBV DNA水平变化、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶以及不良反应。

统计学处理 应用SPSS17.0实施数据处理, 计量资料应用mean±SD来进行表示, 两组之

■ 研究前沿

乙型肝炎失代偿性肝硬化患者存在较多的并发症, 并且都非常严重, 预后很差, 患者5年的生存率在20%以下, 其一直以来都属于临床治疗中难题。

■ 相关报道

陈芳志等在“恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效观察”一文中, 通过对比恩替卡韦与拉米夫定治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化患者的病毒变异率得出, 恩替卡韦对病毒变异率的控制效果更好, 临床疗效更为显著。

表 1 两组患者治疗后HBV DNA水平与转氨酶的对比 (mean ± SD)

分组	丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	天冬氨酸氨基转移酶 (U/L)	HBV DNA (log ₁₀ copy/mL)
对照组	68.1 ± 6.5	69.1 ± 6.7	4.1 ± 0.6
治疗组	44.9 ± 4.6	43.5 ± 4.5	2.3 ± 0.4
t值	13.385	16.521	18.615
P值	<0.05	<0.05	<0.05

间的比较选用t来进行检验, 计数资料选用 χ^2 来进行检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后HBV DNA水平与转氨酶的对比 通过一个疗程的治疗以后, 治疗组患者的HBV DNA水平变化、丙氨酸氨基转移酶以及天冬氨酸氨基转移酶都明显低于对照组患者 ($P<0.05$)(表1)。

2.2 两组患者不良反应几率比较 对照组患者在治疗期间共出现8例肝性脑病、12例疲倦、6例失眠、3例消化系出血, 不良反应发生率为85.29%(29/34); 治疗组患者在治疗期间共出现2例肝性脑病、3例疲倦、1例失眠、2例消化系出血, 不良反应发生率为23.53%(8/34)。治疗组患者显著优于对照组患者 ($P<0.05$)。

3 讨论

乙型肝炎失代偿性肝硬化患者存在较多的并发症, 并且都非常严重, 预后非常差, 患者5年的生存率在20%以下, 其一直以来都属于临床治疗当中的难以解决的课题^[4,5]。采用抗病毒措施来治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化是当前临床中广泛应用的治疗措施, 该方法主要针对HBV患者进行有效的控制或者清除, 而在该种治疗措施当中, 拉米夫定属于之前所广泛应用的药物, 然而随着拉米夫定的不断推广, 其所生成的耐药性已经成为制约其临床推广的重要因素^[6,7]。拉米夫定、恩替卡韦以及阿德福韦等系类的核苷类药品都属于乙型肝炎失代偿性肝硬化临床治疗中常用的抗病毒药品^[8]。而临床研究^[9]已经证实, 采用拉米夫定治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化患者, 能够针对HBV DNA的复制作用进行有效的控制, 从而有效减少患者出现肝癌的几率。但是, 当连续应用拉米夫定3-6 mo左后, 就非常容易出现疗效不佳的情况, 并且随着治疗时间的不断

增加, 拉米夫定的耐药性及不良反应几率则会不断增加, 最终导致患者肝炎复发。所以, 针对乙型肝炎失代偿性肝硬化患者, 应当选择强而快、耐药性低的抗病毒药品。

阿德福韦可以对乙型肝炎病毒的复制作用进行有效的控制, 从而有效减少肝组织出现炎症坏死的几率, 最终达成延缓并改观患者病情的目标。而有研究^[10]分析证实, 阿德福韦3年的耐药发生率仅仅只有3%左右, 要明显低于拉米夫定的耐药发生率, 并且临床疗效更为确切, 使用范围也更为广泛, 其能够对变异耐药株与乙型肝炎病毒株产生有效的控制与清除作用, 再加上阿德福韦的造价较为低廉, 其可以作为长时间治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化患者的首选药物, 非常适合在我国特别是经济较为落后的地区医院进行推广。陈叶青等^[11]针对阿德福韦的耐药性进行了详细的分析, 通过与拉米夫定的耐药性进行对比, 得出阿德福韦耐药性更低的结论, 并且提出阿德福韦在治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化所具有的经济性与适用性。

恩替卡韦则具备显著的抗乙型肝炎病毒的能力, 其能够针对乙型肝炎病毒当中聚合酶的生物活性进行强力的控制, 对HBV DNA复制的起始、逆转录和DNA正链合成均起到抑制作用, 主要作用于HBV DNA聚合酶和逆转录酶, 恩替卡韦早已经在世界范围内被广泛运用于乙型肝炎肝硬化的临床治疗当中^[12]。而通过临床研究^[13]与实践证实, 通过5年的恩替卡韦治疗, 初治患者的病毒变异率都能够控制在1.2%以下, 其临床治疗效果要明显优于拉米夫定。陈方志等^[1]通过对比恩替卡韦与拉米夫定治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化患者的病毒变异率得出, 恩替卡韦对病毒变异率的控制效果更好, 临床疗效更为显著。

阿德福韦自身的耐药性非常低, 并且并不存在交叉耐药性, 即便阿德福韦出现耐药的反

应,但通过与恩替卡韦进行联合治疗,也可以有效的控制乙型肝炎病毒的进一步复制,从而有效改善患者的临床症状,治疗效果要显著优于单用阿德福韦^[14]。寇会玲等^[3]通过研究,提出恩替卡韦联合阿德福韦酯能够抑制乙型肝炎病毒的复制作用,并证明两者不会产生较差耐药性作用。本组研究数据当中,在常规治疗的基础之上,采用阿德福韦联合恩替卡韦治疗的治疗组患者,其HBV DNA水平与转氨酶都明显优于单用阿德福韦的对照组患者。此外,阿德福韦与恩替卡韦进行联用不会导致药物对人体造成的损伤增加^[15]。而本组研究数据当中,治疗组的不良反应几率要明显低于对照组的不良反应几率,特别是患者肝性脑病、消化系出血、疲倦以及失眠等不良反应的几率也有效降低,究其原因主要在于两种药物联用之后,其针对乙型肝炎病毒的抑制作用进一步加强,使得患者的肝功能得到有效的改善,从而有效降低体内的胆红素含量,患者的日常生活能力与睡眠质量都得到了有效的改善,肝硬化情况也得到了一定程度的延缓。

总之,针对乙型肝炎失代偿性肝硬化患者,在基础治疗措施的基础上,采用阿德福韦与恩替卡韦进行联合治疗,能够有效提升临床治疗效果与患者的生活质量,值得临床推广应用。

4 参考文献

- 1 陈方志,李国庆,张琰,刘红英.恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效观察.临床肝胆病杂志 2010; 26: 608-609
- 2 中华医学会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版).中华传染病杂志 2011; 29: 65-80
- 3 寇会玲,宗立永.恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗既往抗病毒失败的慢性乙型肝炎疗效观察.临床医学 2013; 33: 54-55
- 4 何艳,唐晓鹏,郑宣鹤,姚运海,张权,张永红,陈军.干扰素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.临床肝胆病杂志 2013; 29: 114-116
- 5 刘百舸,陈静.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙肝抗病毒初治症的疗效观察.当代医学 2013; 32: 53
- 6 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).实用肝脏病杂志 2011; 14: 81-89
- 7 王晋涛.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化的临床观察.实用心脑血管病杂志 2010; 18: 779-780
- 8 刘卉,曹祥梦,燕奎华,韩硬海.恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床疗效分析.实用临床医药杂志 2011; 15: 113-115
- 9 杨清,龚作炯,胡丹凤.阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者96周的临床观察.中华肝脏病杂志 2009; 17: 515-519
- 10 傅青春.重视乙型肝炎失代偿的抗病毒治疗.中华医学杂志 2010; 91: 1585
- 11 陈叶青,周国华,刘树旗,周红宇,王为,王丽姣,冷明芳,解放军.阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床观察.实用药物与临床 2012; 15: 565-566
- 12 殷科珊,曹婕,董婕,江蓉蓉,欧强,张建良,巫善明.恩替卡韦与拉米夫定治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化临床观察.实用临床医药杂志 2011; 23: 80-82
- 13 王洪玲.失代偿性肝硬化伴发急性肾损伤的危险因素分析.天津:天津医科大学,2014
- 14 张莉.e抗原阴性乙型肝炎失代偿期肝硬化患者初始拉米夫定联合阿德福韦酯治疗的疗效观察.新乡:新乡医学院,2014
- 15 李华玲.乙型肝炎后肝硬化失代偿期的中医虚证与主要肝功能指标的关系探讨.福州:福建中医药大学,2013

同行评价

本文是有关恩替卡韦与阿德福韦酯治疗乙型肝炎失代偿性肝硬化的研究,对现有本领域的研究有一定借鉴意义和一定的参考价值。

编辑:韦元涛 电编:都珍珍

