

· 临床论著 ·

拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化患者三年的疗效观察

张雪纯 高辉 许璐 杨成新 祖拉古丽·肉孜 邓江玲 闫杰

【摘要】 目的 观察拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化患者 3 年的疗效。**方法** 收集经拉米夫定治疗的乙型肝炎肝硬化患者共 64 例作为研究对象,观察入组患者治疗前后的临床症状、体征、生物化学指标、HBV DNA 载量和 Child-Pugh 分级等指标的变化情况。**结果** 入组患者随访治疗 6、12、24 和 36 个月后记录相应的指标,结果显示,治疗 6 个月后患者 ALT、ALB 和 HBV DNA 水平较治疗前有明显改善,治疗 12 个月后 TBil 和 Child-Pugh 评分较治疗前有明显改善,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗 36 个月后本组患者生存率为 62.5%,HCC 发生率为 3.1%,较既往报道有明显改善。**结论** 拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化,能够显著改善患者肝功能,延缓疾病进展以及提高其生存率。

【关键词】 肝硬化;肝炎,乙型,慢性;抗病毒治疗;拉米夫定

Clinical observation on efficacy of lamivudine in the treatment for chronic hepatitis B patients with cirrhosis for three years ZHANG Xue-chun, GAO Hui, XU Jun, YANG Cheng-xin, ZULAGULI Ro-zi, DENG Jiang-ling, YAN Jie. Infectious Diseases Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Urumqi 830011, China

Corresponding author: YAN Jie, Email: jieyan@bbn.cn

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of lamivudine in three-year treatment of chronic hepatitis B patients with cirrhosis. **Methods** Total of 64 patients with chronic hepatitis B related cirrhosis treated with lamivudine were collected. Clinical symptoms, signs, biochemical indexes, HBV DNA and Child-Pugh scores of all cases before and after treatment were observed, respectively. **Results** In the follow-up treatment of 6, 12, 24 and 36 months, the levels of ALT, ALB and HBV DNA of patients in the study were significantly improved after 6 months, and there were significant improvement in levels of TBil and Child-Pugh scores after 12 months with significant differences ($P < 0.05$). The survival rate in the treatment group at 6 month was 62.5%, and the incidence rate of HCC was 3.1%, which were significantly improved than that in previous reports. **Conclusions** Lamivudine could improve the liver function, delay the progression and increase the survival rate of chronic hepatitis B patients with cirrhosis.

【Key words】 Cirrhosis; Chronic hepatitis B; Anti-virus treatment; Lamivudine

乙型肝炎肝硬化是一种终末期肝病,5 年存活率仅为 14%。其中相当一部分患者仍处于 HBV 高复制状态,并伴有明显的肝细胞炎性坏死。抗病毒治疗有望持续抑制 HBV,改善患者肝功能,延缓疾病进展,减低并发症的发生率,提高生存率。为此,本研究回顾性研究拉米夫定(lamivudine, LAM)治疗 64 例乙型肝炎肝硬化患者 3 年的临床资料,以明确拉米夫定在乙型肝炎肝硬化治疗中的效果,现报道如下。

资料与方法

一、病例选择

64 例病例均为 2007 年 1 月~2008 年 10 月新疆维吾尔自治区传染病医院门诊及住院患者,其中男性 56 例,女性 8 例,年龄 29~69 岁,平均年龄 47.5 岁。诊断均符合 2000 年第十次全国病毒性肝炎与肝病学术会议修订的乙型肝炎肝硬化诊断标准^[1],且符合以下条件:①HBsAg 阳性,HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml;②既往均未经抗病毒治疗;③排除合并 HAV、HCV、HEV 和 HIV 感染,排除其他因素导致肝硬化或肝炎活动的病因(如自身免疫性肝炎、酒精性、药物性和遗传代谢性肝病);④肾功能正常,无明显慢性心、脑和肾疾病;⑤非原发性肝癌,非妊娠妇女;⑥依从性良好。本研究为不干涉患者治疗方案

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.05.012

基金项目:北京市卫生局青年科研基金(No. QN2010-032)

作者单位:830013 乌鲁木齐市,新疆维吾尔自治区传染病医院(张雪纯、高辉、许璐、杨成新、祖拉古丽·肉孜、邓江玲);首都医科大学附属北京地坛医院(闫杰)

通讯作者:闫杰,Email:jieyan@bbn.cn

选择的开放性临床观察性研究,所涉及患者信息亦采取严格保密措施,且在纳入观察前同患者签署知情同意书。本研究方案实施前已经新疆维吾尔自治区传染病医院伦理委员会审核批准。

二、治疗方法

入组的 64 例患者均给予 LAM(葛兰素史克公司产品)100 mg/次,1 次/d,并根据病情给予复方甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽、利尿剂、新鲜冰冻血浆和人血白蛋白等保肝、支持及防治并发症等基础治疗,抗病毒治疗 6 个月后患者 HBV DNA 水平下降低于 $2 \log_{10}$ 拷贝/ml 或者发生病毒学突破的患者采取核苷(酸)类似物联合治疗,并退出本研究。

三、观察方法及指标

治疗 1~3 个月每个月复查血常规、肝肾功能(全自动生化分析仪检测)、凝血功能(全自动凝血仪检测)、血清 HBV DNA(荧光定量 PCR 法检测,检测下限为 1×10^3 拷贝/ml),治疗 3 个月后改为每 3 个月检测 1 次以上指标。HBV 免疫标志物(酶联免疫吸附试验检测)每 3 个月检测 1 次。同时观察并记录患者临床表现、不良反应及并发症,并进行 Child-Pugh 评分。

四、统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量采用频数(百分率)表示;治疗前后连续变量的比较采用方差分析,分类变量采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料

64 例入组患者中男性 56 例,女性 8 例;年龄 29~69 岁,平均年龄 47.5 岁。随着观察时间延长,病例相继出现脱落,治疗 12、24 和 36 个月时仍在观察中的患者人数分别为 59、29 和 17 例。

二、治疗过程中患者 ALT、ALB、TBil、HBV DNA 和 Child-Pugh 评分的变化

治疗 6 个月后患者肝功能即得到明显改善,表现为 ALT 下降,ALB 上升;HBV DNA 得以明显抑制,与治疗前相比差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 12 个月后患者 TBil 和 Child-Pugh 评分均显著下降,与治疗前相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。随访 24 个月和 36 个月患者的上述指标均显著优于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1~2。

表 2 治疗过程中患者 HBV DNA、HBeAg 阴转率和 HBeAg 血清学转换率的变化(%)

随访时间	HBV DNA 阴转率	HBeAg 阴转率	HBeAg 血清学转换率
治疗前	0/64(0)	0/41(0)	0/41(0)
治疗 6 个月	63/64(98.4)	12/41(29.3)	9/41(22.0)
治疗 12 个月	53/64(82.8)	14/41(34.1)	9/41(22.0)
治疗 24 个月	29/30(96.7)	10/15(66.7)	6/15(40.0)
治疗 36 个月	15/16(93.8)	10/12(83.3)	5/12(41.7)
χ^2	32.4	25.7	64.5
P	<0.01	<0.01	<0.01

三、患者生存率和 HCC 发生率的比较

入组患者治疗 6、12、24、36 个月后生存率分别为 81.3%、75%、68.8% 和 62.5%,其中有 1 例患者于治疗 24~36 个月间发生 HCC,发生率为 3.1%;低于既往报道的乙型肝炎肝硬化患者的 HCC 发生率。

四、不良反应

入组的 64 例患者均未因 LAM 不良反应停用抗病毒药物,提示 LAM 用于乙型肝炎肝硬化患者治疗中具有良好的安全性。

表 1 治疗过程中患者 ALT、ALB、TBil、HBV DNA 和 Child-Pugh 评分的变化($\bar{x} \pm s$)

随访时间	ALT(U/L)	TBil(μ mol/L)	ALB(g/L)	HBV DNA(\log_{10} 拷贝/ml)	Child-Pugh 评分
治疗前	143.41 \pm 89.60	64.78 \pm 37.89	30.62 \pm 4.01	6.47 \pm 0.82	9.33 \pm 2.00
治疗 6 个月	61.73 \pm 49.60	44.31 \pm 27.58	33.87 \pm 2.19	3.53 \pm 0.94	5.55 \pm 0.83
治疗 12 个月	40.71 \pm 23.57	30.21 \pm 14.88	34.45 \pm 2.37	1.54 \pm 0.03	5.58 \pm 1.41
治疗 24 个月	32.55 \pm 9.56	23.91 \pm 10.93	35.48 \pm 0.96	3.28 \pm 0.58	5.06 \pm 0.36
治疗 36 个月	30.05 \pm 9.29	18.79 \pm 6.69	36.28 \pm 1.04	1.56 \pm 0.01	5.06 \pm 0.24
t	5.361	2.370	5.591	5.589	5.951
P	< 0.001	0.024	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:ALT:丙氨酸氨基转氨酶;TBil:总胆红素;ALB:白蛋白;HBV DNA:乙型肝炎病毒 DNA;Child-Pugh 评分:肝功能分级

讨 论

目前慢性乙型肝炎依然是我国医学界,尤其是感染病与肝脏病领域专科医生所面对的最常见疾病。由于尚无针对该病的根治性治疗手段,加之规范性抗病毒治疗尚未普及,使得相当一部分患者已进展为失代偿期肝硬化。失代偿期乙型肝炎肝硬化患者理想的治疗手段当属肝移植,但由于各方面因素的限制,能够进行肝移植的患者仍然很少。临床观察中发现相当多的失代偿期肝硬化患者仍存在病毒的持续复制,因此,抗病毒治疗仍是治疗该类患者重要手段之一。有学者对等待肝移植的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者给予 LAM 治疗^[2],发现 55% 的患者有显著的临床改善,Child-Pugh (CP) 积分中位数减少 2 分,研究结束时发现 70% 的患者存活且等到了肝移植,提示 LAM 治疗可以延缓疾病进展,改善肝功能,纠正失代偿,提高生存率,部分患者甚至无需再进行肝移植。此外,亦有研究证实其他核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎肝硬化患者的长期有效性^[3,4]。

本研究应用 LAM 和 ADV 单药或二者联合治疗 64 例乙型肝炎肝硬化患者,取得了良好的疗效。治疗 6 个月后发现患者的肝功能即得到显著改善,HBV DNA 得以显著抑制;Child-Pugh 评分随之下降。治疗 12 个月时随访,患者的上述指标均明显改善,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。另外,患者生存率显著提高,HCC 发生率仅为 3.1%。但由于本研究样本量较小,观察时间较短,目前尚难就核苷(酸)类似物治疗是否可降低失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的 HCC 发生率得出准确结论。

目前众多研究数据显示,对已进展至肝硬化阶段的慢性 HBV 感染者而言,一旦出现 HBV 复制,将会引起病情恶化,出现肝脏功能失代偿,甚至危及生命^[5-8]。因此,近期更新的慢性乙型肝炎管理指南均要求此类患者应给予终生抗病毒治疗^[9-11]。但是由于 LAM 耐药发生率较高,1、2、3、4 和 5 年的耐药率分别为 17%、40%、57%、67% 和 69%^[10],单用 LAM 治疗乙型肝炎肝硬化存在增加耐药变异发生率的风险,今后应将研究重点转移到其他耐药变异率较低

的核苷(酸)类似物应用上。亦有研究认为拉米夫定与阿德福韦酯联合治疗失代偿期肝硬化,对于预防耐药变异的发生可能起到一定作用^[12],但尚待进一步采用符合循证医学原则的大样本、随机和对照研究予以证实。

参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志,2000,8(7):324-329.
- 2 Nikolaidis N, Vassiliadis T, Gioulema O, et al. Effect of lamivudine treatment in patients with decompensated cirrhosis due to anti-HBe positive/HBeAg-negative chronic hepatitis B. Clin Transplant,2005, 19(3):321-326.
- 3 莫国生, 吴子龙, 张金龙, 等. 拉米夫定初始联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化 1 年的疗效评价. 中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(2):129-131.
- 4 万谟彬. 失代偿性乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的现状和思考. 中华肝脏病杂志,2010,18(7):483-485.
- 5 Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology,2002,123(3):719-727.
- 6 Liaw YF, Raptopoulou-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. Hepatology,2011,54(1):91-100.
- 7 Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Hepatol,2010,52(2):176-182.
- 8 Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. Hepatology,2011, 53(1):62-72.
- 9 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology,2009,50(3):661-696.
- 10 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 年更新版. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(1):79-100.
- 11 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol,2012,57(1):167-185.
- 12 张礼周, 孙廷强, 闫杰, 等. 拉米夫定和(或)阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化 3 年疗效观察. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(3):49-52.

(收稿日期:2012-02-28)

(本文编辑:孙荣华)

张雪纯,高辉,许璐,等. 拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化患者三年的疗效观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(5):423-425.