

· 临床论著 ·

恩替卡韦对高病毒量HBV感染并肺结核患者肝损害的临床疗效

施海燕 廖宝林 黄婉莹 伍燕文 卓丽 许敏 高洪波

【摘要】目的 观察恩替卡韦对伴有高病毒载量的慢性HBV感染合并肺结核患者抗结核治疗中肝损害的疗效。**方法** 将77例伴有高病毒载量的慢性HBV感染合并肺结核患者分为3组并均给予2HRZS(E)/4HR方案抗结核治疗。其中A组(22例)在化疗前2周给予恩替卡韦抗病毒治疗, B组(25例)在化疗开始时同时给予恩替卡韦抗病毒治疗, C组(30例)仅接受抗结核治疗。观察3组患者接受化疗后的肝损害发生率、终止治疗率及治疗前后肝功能、HBV DNA变化。**结果** A组及B组患者总肝损害及终止治疗率均较C组显著降低($\chi^2 = 34.268, 18.015, P < 0.05$), 其中A组均为0%, 而B组则分别为24%和12%。C组完成抗结核治疗患者ALT、AST水平较治疗前($Z = -4.906$ 及 $-4.862, P < 0.05$)以及较治疗后的A组($Z = -5.302, -5.814, P < 0.05$)和B组显著升高($Z = -5.298$ 与 $-5.299, P < 0.05$)。治疗后A组和B组患者的HBV DNA均显著下降, 但A组患者HBV DNA在化疗1个月后较B组稍低($Z = 57.640, P < 0.05$)。**结论** 化疗前提前给予恩替卡韦可进一步降低伴有高病毒载量患者化疗后的肝损害, 从而确保患者抗结核治疗长期、有效、顺利进行。

【关键词】 肝炎病毒, 乙型; 肺结核; 恩替卡韦; 肝损害

Effects of entecavir on liver dysfunction in tuberculosis patients coinfecting with HBV and high HBV DNA load SHI Hai-yan, LIAO Bao-lin, HUANG Wan-ying, WU Yan-wen, ZHUO Li, XU Min, GAO Hong-bo. Department of Liver Diseases, The Eighth People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510060, China
Corresponding author: SHI Hai-yan, Email: gz8hshy@126.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of entecavir on liver dysfunction in tuberculosis patients coinfecting with HBV and high HBV DNA load under anti-tuberculosis treatment. **Methods** Total of 77 tuberculosis patients coinfecting with HBV in high HBV DNA load were enrolled and divided into three groups, all of whom received anti-tuberculosis treatment of 2HRZS(E)/4HR. Group A (22 cases) received entecavir for two weeks before chemotherapy, while group B (25 cases) received entecavir simultaneously with chemotherapy from the beginning, group C (30 cases) only received anti-tuberculosis treatment. The incidences of liver dysfunction and discontinuing treatment after chemotherapy were investigated. The changing levels of ALT, AST and HBV DNA were also detected before and after chemotherapy. **Results** The incidences of liver dysfunction and discontinuing treatment were both significantly lower in group A and B than in group C ($\chi^2 = 34.268, 18.015; all P < 0.05$), group A were both 0%, while group B were 24% and 12%, respectively. After chemotherapy, groups C had higher levels of ALT and AST than before chemotherapy ($Z = -4.906, -4.862; P < 0.05$) and higher than that in groups A ($Z = -5.302, -5.814; P < 0.05$) and B ($Z = -5.298, -5.299; P < 0.05$) after chemotherapy. HBV DNA level in both group A and group B decreased significantly after therapy, while group A had lower level than group B in 1 month after chemotherapy ($Z = 57.640, P < 0.05$). **Conclusions** Administration of entecavir preemptively is effective in preventing liver dysfunction in tuberculosis patients coinfecting with HBV in high DNA load under chemotherapy, and it will ensure a long-term, effective and successful anti-tuberculosis treatment.

【Key words】 Hepatitis B virus; Tuberculosis; Entecavir; Liver dysfunction

结核病是严重危害全球人类健康的公共卫生问

题之一。中国是结核高负担国家每年约有130万新发病例^[1]。中国同时也是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区, 一般人群HBV表面抗原携带率为7.18%, 其中慢性HBV感染者约9300万例, 慢性乙型肝炎患者约2000万例^[2]。这两种传染

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.04.014

基金项目: 广州市医药卫生科技项目(No. 201102A213121); 广东省药学会肝炎用药研究基金(No. 2012G19)

作者单位: 510060 广州市, 广州市第八人民医院(施海燕、廖宝林、伍燕文、卓丽、许敏、高洪波); 广州市胸科医院(黄婉莹)

通讯作者: 施海燕, Email: gz8hshy@126.com

性疾病均在我国流行,故临床上慢性HBV感染合并结核患者并不少见。大量国内外研究证实结核患者在抗结核治疗过程中易诱发出肝脏炎症损害,从而导致抗结核化疗终止以及失败^[3-5]。与无合并HBV感染的单纯结核患者相比,合并HBV感染结核患者接受抗结核治疗后更多出现肝脏炎症损害且炎症程度更严重,导致结核治愈率进一步下降^[6-8]。目前,国内尚无慢性HBV感染合并结核患者的治疗指南,因此,如何合理防治这类患者在化疗中引起的肝功能损害,是临床上迫切需要解决问题。所以本研究以伴有高病毒载量的慢性HBV感染合并结核患者作为研究对象,比较不同时间使用恩替卡韦抗病毒治疗对于防治他们抗结核治疗中肝脏炎症损害的作用。

资料与方法

一、病例选择

回顾性分析2009年7月至2012年6月广州市第八人民医院及广州市胸科医院收治的慢性HBV感染合并初治结核患者。研究对象入选标准为:①慢性HBV感染患者按照我国2010年《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准^[2];②检测血清HBV DNA均为高病毒载量($\geq 10^7$ IU/ml);③在接受抗病毒治疗或抗结核治疗前肝功能正常;④未曾接受任何抗HBV治疗。排除标准为:甲型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒重叠感染以及其他原因(酒精、药物、肿瘤、自身免疫性肝病等)引起的肝脏损害。结核诊断按照2001年《肺结核诊断和治疗指南》中诊断标准^[9]。

二、研究对象

符合入选标准的慢性HBV感染合并初治结核患者划为以下3组。恩替卡韦抗病毒治疗2周后给予抗结核治疗组(A组):共22例,年龄(30 ± 11)岁,其中男性16例,女性6例,HBeAg阳性率为68.2%(15/22);化疗开始时同时给予恩替卡韦抗病毒治疗组(B组):共25例,年龄(32 ± 8)岁,其中男性19例,女性6例,HBeAg阳性率为72.0%(18/25);单纯抗结核治疗对照组(C组):共30例,年龄(34 ± 12)岁,其中男性21例,女性9例,HBeAg阳性率为63.3%(19/30)。各组患者年龄、性别和HBeAg阳性率构成比差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经过医院伦理委员会同意,患者及其家属充分知情,并签署书面知情同意书。

三、治疗方法

抗结核化疗方案:抗结核治疗采用世界卫生

组织推荐的2HRZS(E)/4HR方案(H:异烟肼;R:利福平;Z:吡嗪酰胺;E:乙胺丁醇;S:链霉素)。抗HBV治疗采用恩替卡韦(0.5 mg/次,1次/d,购自中美上海施贵宝制药有限公司)。若患者于治疗期间出现肝损害,则根据病情适当给予甘草酸二胺、多烯磷脂酰胆碱等护肝治疗。采用全自动生化仪及其配套试剂检测患者肝功能,其中总胆红素(TBil)正常值上限为22 μ mol/L,丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的正常值上限均为40 U/L。使用美国ABI 7300 荧光定量PCR仪检测患者血清HBV DNA水平,检测试剂购自中山大学达安基因股份有限公司,检测下限为500 IU/ml。

四、观察指标

观察记录各组患者接受抗病毒治疗前或抗结核治疗前的肝功能、HBV DNA水平。患者接受抗结核治疗后均定期门诊复诊,若检测肝功能结果无异常,在接受化疗后第1、第3及第6个月检测肝功能指标和HBV DNA水平。若患者治疗期间出现肝功能损害,则根据病情适当增加复查频率。肝损害定义为抗结核化疗期间出现ALT、AST或TBil较正常值升高,需排除抗结核药物以外其他因素引起的肝损害。严重肝损伤致终止抗结核化疗指征为ALT或AST升高3倍正常值以上(> 120 U/L),或TBil大于2倍正常值以上(> 44 μ mol/L)。所有患者观察时间为开始接受抗结核治疗6个月后。

五、统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行相关统计学分析,其中肝功能以 $\bar{x} \pm s$ 表示,HBV DNA水平经对数转换为 \log_{10} IU/ml后以中位数(范围)表示;各组间比较采用非参数检验中的Kruskal-Wallis检验;以 $\alpha = 0.05$ 作为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者肝损害及终止治疗的情况

三组患者接受抗结核治疗后均定期门诊复诊,对接受抗结核治疗后1个月、3个月和6个月的肝脏损害发生率进行比较。结果提示接受抗结核治疗后1个月,A组0例(0%)、B组5例(20.0%)、C组17例(56.7%)患者出现肝损害,三组间肝损害发生率差异具有统计学意义,C组 $>$ B组 $>$ A组($P < 0.05$)。化疗后第3个月A组患者无新发肝损害,而B组、C组患者新发肝损害病例数较第1个月显著下降,抗病毒治疗组(A组和B组)均较对照

表1 抗结核治疗后各组患者肝损伤发生例数 [例 (%)]

	例数	治疗1个月	治疗3个月	治疗6个月	合计
A组	22	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
B组	25	5 (20.0)	1 (4.0)	0 (0)	6 (2.4)
C组	30	17 (5.7)	6 (20.0)	0 (0)	23 (7.7)
χ^2		21.027	7.209	0.000	34.268
P		< 0.001	0.027	1.000	< 0.001

表2 患者抗结核治疗前后肝功能指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)
A组	22			
治疗前		11.6 \pm 3.1	21.0 \pm 9.0	17.0 \pm 4.0
治疗后		14.3 \pm 2.9	33.0 \pm 6.0 ^a	29.0 \pm 8.0 ^b
B组	22			
治疗前		10.3 \pm 8.6	27.0 \pm 9.0	20.0 \pm 7.0
治疗后		16.5 \pm 4.5	30.0 \pm 12.0 ^a	27.0 \pm 10.0 ^b
C组	16			
治疗前		12.4 \pm 5.1	25.0 \pm 6.0 ^a	20.0 \pm 8.0 ^b
治疗后		17.4 \pm 5.0	78.0 \pm 34.0	66.0 \pm 25.0

注: ^a: C组治疗结束时ALT与A组、B组治疗结束时 ($Z = -5.302$, $P < 0.001$; $Z = -5.298$, $P < 0.001$) 以及C组治疗前 ($Z = -4.906$, $P < 0.001$) 比较; ^b: C组治疗结束时AST与A组、B组治疗结束时 ($Z = -5.814$, $P < 0.001$; $Z = -5.299$, $P < 0.001$) 以及C组治疗前 ($Z = -4.862$, $P < 0.001$) 比较

表3 患者抗结核治疗前后HBV DNA水平 [$\log_{10}\text{IU/ml}$, 中位数 (范围)]

组别	例数	抗病毒治疗前	化疗1个月	化疗3个月	化疗6个月
A组	22	7.67 (7.10~9.01)	4.04 (< 2.70~5.02)	< 2.70 (< 2.70 ~ 3.52)	< 2.70 (< 2.70 ~ 2.94)
B组	22	7.48 (7.03~8.98)	4.92 (4.33~5.94)	< 2.70 (< 2.70 ~ 3.82)	< 2.70 (< 2.70 ~ 3.11)
C组	16	7.52 (7.11~9.14)	7.57 (7.01~8.97)	7.44 (6.89 ~ 8.73)	7.48 (6.12 ~ 8.83)
Z		0.298	57.640	60.717	67.794
P		0.725	< 0.001	< 0.001	< 0.001

组 (C组) 显著降低 ($P < 0.05$)。第6个月三组均无新发肝损害病例。在整个观察统计中, A组共有0例 (0%)、B组共有6例 (24.0%)、C组共有23例 (76.7%) 患者出现肝损害, 三组间发生率差异具有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表1。

三组在患者因出现停药指征而终止抗结核治疗例数分别为: A组0例 (0%), B组3例 (12%), C组14例 (46.7%)。进行组间比较发现三组间终止治疗发生率的差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 18.015$, $P < 0.001$), 对照组显著高于抗病毒治疗组; 治疗后第1个月, B组患者均发生终止治疗, 而C组中仅12例。

二、完成抗结核治疗患者的肝功能与病毒量变化

完成抗结核治疗的3组患者治疗前肝功能无明显差异。A和B组患者接受抗结核治疗前后肝功能均无显著变化。C组接受化疗后肝损害较为明显, ALT、AST水平均较治疗前显著升高, 同时也较治疗后的A组与B组显著升高 ($P < 0.05$), 见表2。

接受治疗前的各组患者HBV DNA水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。C组患者HBV DNA在治疗过程中无显著性改变维持在高水平, 而抗病毒治疗组患者病毒量下降较为明显, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中抗结核治疗1个月时A组病毒水平较B组显著降低 ($P < 0.05$), 见表3。A组患者1个月、3个月和6个月病毒累积低于检测下限的例数分别为3例 (13.6%)、19例 (86.4%) 和21例 (95.5%), 而B组病毒低于检测下限例数分别为0例 (0%)、17例 (68.0%) 和24例 (96.0%)。

讨 论

在短期抗结核化疗中, 异烟肼、利福平、吡嗪酰胺联合应用的治疗方案是目前治疗结核最有效方案, 但这些药物可引起肝损害, 导致药物性肝炎发生, 甚至出现致死的急性肝功能衰竭^[10]。目前对于化疗药物与HBV间的相互作用尚未完全阐明, 但研究发现HBV活跃复制所诱导产生炎症环境, 可改变肝脏解毒作用并增加药物肝脏毒性^[11]。由于至今为

止尚未有慢性HBV感染合并结核患者的治疗指南,因此,本研究对于通过预防该类患者,特别是伴有高病毒载量的患者在抗结核治疗中引起肝功能损害、提高结核治愈率,最终使患者获益具有重要意义。

研究发现慢性HBV感染合并结核患者抗结核治疗后肝损害发生率可达59%^[12],导致部分患者由于严重肝损害从而中断抗结核治疗疗程影响疗效。而本研究对照组的肝损害发生率高达76.7%,停药率为46.7%,较上述报道显著升高,可能与研究对象选取不同有关。本研究对象均为伴有高病毒载量的患者(HBV DNA $\geq 10^7$ IU/ml),而病毒载量可能与患者接受化疗治疗过程中的肝损伤发生率存在相关性。最近一项对同类型患者的研究结果发现HBV与HCV高水平复制能够预测肝损伤发生^[13],这解释了为何本研究肝损害发生率明显增高及经过抗病毒治疗后明显下降。

目前国内已有关于使用核苷类药物治疗慢性HBV感染合并肺结核患者的研究报道。苏菲菲等^[14]研究发现HBV携带者抗结核治疗时应用拉米夫定治疗抑制HBV复制后可显著降低患者肝损害,明显改善患者预后。而梅枚等^[15]则提出应用替比夫定治疗后对抗结核治疗过程中防止肝炎发作有明显保护作用。但随着拉米夫定治疗时间延长,特别是对于高病毒载量的病毒耐药突变发生率快速增高,替比夫定则可能出现血清肌酸激酶升高。关于使用恩替卡韦治疗该类患者的临床研究报道较少,而其具有抑制病毒快、耐药率低及不良反应少等优点,本研究比较不同时间开始服用恩替卡韦的疗效。研究结果与上述两项研究相似,接受抗病毒治疗两组患者的肝损害发生率及停药率均较对照组明显降低。而进一步分析则提示,在抗结核治疗前2周提前给予恩替卡韦抑制病毒,则患者肝损害率以及停药率均为0。而若抗病毒治疗与抗结核治疗同时开始,则仍有肝损害及停药病例的出现,均出现于治疗后1个月,且较提前接受抗病毒治疗组高,考虑原因为尽管恩替卡韦抑制病毒较其他核苷(酸)类药物强效且迅速,但对于基础伴有高病毒载量的患者,抗病毒治疗1个月仍有大部分患者血清病毒存在中等水平复制导致肝损害。因此,对于伴有高病毒载量的患者在接受化疗前给予抗病毒治疗,可显著降低肝损害及停药的发生率,确保患者抗结核治疗顺利进行。

综上所述,恩替卡韦可明显降低慢性HBV感染合并结核患者化疗后的肝损害及停药发生率,而在化疗前提前给予恩替卡韦则可进一步降低伴有高病毒载量患者的发生率,从而确保患者抗结核治疗长期、有效、顺利进行,使患者最终获益。

参考文献

- 1 World Health Organization. WHO report 2009-Global tuberculosis control. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/97892415-98866_eng.pdf
- 2 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1): 1-16.
- 3 何纲, 丁佩佩, 甄沛林, 等. 替比夫定抗乙型肝炎病毒治疗对乙型肝炎携带者抗结核治疗肝损害的预防作用. 热带医学杂志, 2012, 12(3): 318-320.
- 4 American Thoracic Society. CDC, and infectious diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. MMWR Recomm Rep, 2003, 52(RR-11): 1-77.
- 5 黄丽华, 耿文奎, 张静, 等. 781例初治肺结核患者抗结核组合药物间歇疗法肝损害的调查. 中华流行病学杂志, 2009, 30(3): 286-289.
- 6 Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis, 2004, 8(12): 1499-1505.
- 7 Lee BH, Koh WJ, Choi MS, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. Chest, 2005, 127(4): 1304-1311.
- 8 Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. Hepatology, 2000, 31(1): 201-206.
- 9 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- 10 戴炜, 禹弘, 王东, 等. 抗结核药物相关性肝功能衰竭34例临床特征. 肝脏, 2012, 17(6): 389-390.
- 11 Schenker S, Martin RR, Hoyumpa AM. Antecedent liver disease and drug toxicity. J Hepatol, 1999, 31(6): 1098-1105.
- 12 Pan L, Jia ZS, Chen L, et al. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. World J Gastroenterol, 2005, 11(16): 2518-2521.
- 13 Wang JY, Liu CH, Hu FC, et al. Risk factors of hepatitis during Anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load. J Infect, 2011, 62(6): 448-455.
- 14 苏菲菲, 杨守峰, 赵晓云, 等. 拉米夫定联合还原型谷胱甘肽预防乙型肝炎病毒携带者抗结核的肝损害研究. 国际流行病学传染病学杂志, 2011, 38(2): 93-95.
- 15 梅枚, 陆伟. 抗结核同时给予替比夫定治疗肺结核合并HBV携带者的临床疗效. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(2): 101-102.

(收稿日期: 2012-12-20)

(本文编辑: 孙荣华)