

· 临床论著 ·

拉米夫定和恩替卡韦治疗慢性乙型重型肝炎

近期疗效观察

王惠 张沙沙 吴淑彦 甄真

【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 回顾性研究慢性乙型重型肝炎住院患者102例,其中对照组(20例)给予常规内科综合治疗,治疗组分别在综合治疗基础上加用LAM(56例)或ETV(26例)抗病毒治疗。结果 治疗8、12周时,治疗组TB及MELD评分均较对照组明显降低($P < 0.05$),PTA较对照组明显升高($P < 0.05$),治疗12周时治疗组好转率和HBV DNA低于检测下限的比率明显高于对照组($P < 0.05$)。治疗前MELD评分 ≤ 30 分时,治疗组好转率高于对照组($P < 0.05$),而MELD评分 > 30 分时,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有较好疗效,但应早期应用。

【关键词】 肝炎病毒,乙型;慢性重型;恩替卡韦;拉米夫定

The short-term effects of lamivudine and entecavir therapy on chronic severe hepatitis B WANG Hui*, ZHANG Sha-sha, WU Shu-yan, ZHEN Zhen. *Department of Infectious Diseases, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: ZHEN Zhen, Email: prozhenzhen@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the short-term effects of lamivudine (LAM) and entecavir (ETV) therapy on chronic severe hepatitis B. **Methods** Total of 102 cases with chronic severe hepatitis B were analyzed, retrospectively. The control group (20 cases) received conventional therapy and the therapy groups were treated with LAM (56 cases) or ETV (26 cases) based on the comprehensive therapy. **Results** After 8 and 12 weeks therapy, the total bilirubin (TB), international normalized ratio (INR) for prothrombin time and MELD score in the therapy groups were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 12 weeks therapy the improvement rates and HBV DNA undetectable in the therapy groups were significantly higher ($P < 0.05$). According to the MELD score before therapy, 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 ≤ 30 ($P < 0.05$), while no significant differences were found when MELD score > 30 ($P > 0.05$). No significant differences of short-term effects were found between LAM group and ETV 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; Severe Hepatitis; Lamivudine; Entecavir

慢性乙型重型肝炎患者病情发展迅速,并发症发生率高,预后差,目前尚无特效的治疗方法,以内科综合治疗为主。已有研究证实,在综合治疗基础上及时应用抗病毒药物可有效地抑制病毒复制,改善肝功能,减轻与延缓病情进展。但目前对于其抗病毒治疗的时机、药物及治疗策略的选择,尚缺乏大规模、多中心、双盲随机临床对照实验证

实,且各研究结果尚存在争议。本文通过回顾性分析比较LAM与ETV治疗慢性重型乙型肝炎的近期疗效,探讨慢性乙型重型肝炎抗病毒治疗的时机及治疗策略的选择,为更好地指导临床抗病毒治疗提供依据。

资料与方法

一、研究对象

收集2003年1月至2012年6月河北医科大学第三医院住院治疗、病历资料完整的慢性乙型重型肝炎

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.006

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(GL2010-23)

作者单位:050051 石家庄市,河北医科大学第三医院感染科(王惠、张沙沙、甄真);新乐市人民医院消化科(吴淑彦)

通讯作者:甄真, Email: prozhenzhen@163.com

患者进行回顾性研究。纳入标准：①临床诊断符合2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会《病毒性肝炎防治方案》^[1]；②治疗组为内科常规综合治疗的基础上加用LAM或ETV，对照组只应用内科常规综合治疗。排除标准：①合并妊娠或哺乳期的妇女；②合并其他病毒感染者（如HAV、HCV、HDV、HEV、EBV、CMV、HIV等）；③有其他严重疾病，如心脏病、恶性肿瘤、免疫系统疾病及血液病等；④其他原因所致肝病的确凿证据，如酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病等；⑤入院治疗不足2周。共纳入102例慢性乙型重型肝炎患者，其中对照组20例，治疗组82例（LAM组56例，ETV组26例）；根据入院时MELD（model for end-stage liver disease）评分分为≤30分43例，>30分58例。

二、治疗方案

对照组给予常规内科治疗包括卧床休息，保肝、降酶、退黄、促进肝细胞生长、免疫调节、维持水、电解质平衡、支持治疗、防治并发症（包括感染、腹水、肝性脑病、出血、肝肾综合征等）和（或）人工肝支持治疗。治疗组在常规内科治疗的基础上分别加用LAM或ETV。所有患者每周复查肝功能（ALT、AST、TBil、ALB）、肾功能（Scr）及PTA、INR。每4周复查HBV DNA载量。分析治疗12周的临床资料。MELD评分计算公式为：分值=3.78×lnTB（mg/dl）+11.2×lnINR+9.57Ln Scr（mg/dl）+6.43×病因（胆汁性或酒精性为0，其他为1）。

三、疗效判定标准

好转：临床症状、体征明显改善或消失，TBil、PTA明显好转或恢复正常，MELD评分明显降

低；无效：上述观察指标无变化或者病情恶化、死亡。

四、统计学方法

应用SPSS 13.0软件包进行统计学处理。正态分布的计量资料两组间比较采用独立样本 t 检验；非正态分布的计量资料采用中位数（M）描述，两组间比较采用秩和检验；计数资料的比较采用 χ^2 检验或者采用Fisher精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、3组患者基线资料比较

3组患者在性别、年龄、肝功能、INR、MELD评分及病毒载量方面差异无统计学意义[性别（ $\chi^2 = 2.284$ ， $P = 0.319$ ）、年龄（ $F = 1.465$ ， $P = 0.236$ ）、ALB（ $F = 0.642$ ， $P = 0.529$ ）、TBil（ $F = 2.615$ ， $P = 0.078$ ）、INR（ $F = 0.614$ ， $P = 0.543$ ）、MELD评分（ $F = 1.94$ ， $P = 0.172$ ）及病毒载量（ $F = 1.53$ ， $P = 0.212$ ），见表1。

二、治疗8、12周ALB、TBil、INR变化比较

治疗组患者治疗8周ALB（ $F = 16.623$ ， $P = 0.000$ ）、TBil（ $F = 12.403$ ， $P = 0.000$ ）、INR（ $F = 3.379$ ， $P = 0.038$ ）、MELD（ $F = 1.571$ ， $P = 0.013$ ）；12周ALB（ $F = 11.17$ ， $P = 0.000$ ）、TBil（ $F = 0.746$ ， $P = 0.001$ ）、INR（ $F = 8.82$ ， $P = 0.000$ ）、MELD（ $F = 10.842$ ， $P = 0.000$ ），治疗8、12周ALB、TBil、INR较对照组有明显改善，差异有统计学意义。LAM组和ETV组间各项指标比较

表1 治疗前3组基线资料比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	性别（例，男/女）	年龄（岁）	ALB（g/L）	TBil（ $\mu\text{mol/L}$ ）	INR	MELD评分	HBV DNA载量（log ₁₀ 拷贝/ml）
LAM组	56	34/22	39.2 ± 10.1	32.2 ± 5.6	322.5 ± 132.4	2.6 ± 1.1	27.2 ± 4.6	6.4 ± 1.4
ETV组	26	20/6	40.6 ± 13.6	31.1 ± 6.3	314.3 ± 148.3	2.9 ± 1.3	26.5 ± 4.1	6.2 ± 1.3
对照组	20	12/8	39.1 ± 12.9	30.1 ± 8.1	336.2 ± 124.0	2.8 ± 0.8	27.4 ± 4.3	6.1 ± 1.7
统计值		$\chi^2 = 2.284$	$F = 1.465$	$F = 0.642$	$F = 2.615$	$F = 0.614$	$F = 1.94$	$F = 1.53$
P		0.319	0.236	0.529	0.078	0.543	0.172	0.212

表2 治疗8、12周肝功能指标变化比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	ALB（g/L）	TBil（ $\mu\text{mol/L}$ ）	INR	MELD评分
LAM组				
治疗8周	36.1 ± 4.3 ^a	116.2 ± 88.1 ^a	1.9 ± 0.7 ^a	16.5 ± 6.7 ^a
治疗12周	37.2 ± 5.3 ^a	89.1 ± 78.1 ^a	1.7 ± 0.6 ^a	14.9 ± 7.1 ^a
ETV组				
治疗8周	36.0 ± 3.8 ^a	130.2 ± 88.2 ^a	1.8 ± 0.5 ^a	15.7 ± 5.6 ^a
治疗12周	37.5 ± 4.9 ^a	84.4 ± 89.1 ^a	1.6 ± 0.7 ^a	14.5 ± 6.2 ^a
对照组				
治疗8周	32.9 ± 5.1	213.3 ± 148.1	2.4 ± 0.8	21.3 ± 9.2
治疗12周	32.2 ± 4.8	196.2 ± 108.1	2.3 ± 0.9	21.1 ± 6.7

注：^a与对照组比较， $P < 0.05$ ；LAM组和ETV组比较， $P > 0.05$ 。8周ALB（ $F = 16.623$ ， $P = 0.000$ ）、TBil（ $F = 12.403$ ， $P = 0.000$ ）、INR（ $F = 3.379$ ， $P = 0.038$ ）、MELD（ $F = 1.571$ ， $P = 0.013$ ）；12周ALB（ $F = 11.17$ ， $P = 0.000$ ）、TBil（ $F = 0.746$ ， $P = 0.001$ ）、INR（ $F = 8.82$ ， $P = 0.000$ ）、MELD（ $F = 10.842$ ， $P = 0.000$ ）

则无明显差异 ($P > 0.05$), 见表2。

三、3组患者治疗12周好转率和HBV DNA低于检测下限的比率

治疗12周时治疗组(LAM组和ETV组)好转率($\chi^2 = 3.673$, $P = 0.047$)和HBV DNA低于检测下限的比率($\chi^2 = 9.14$, $P = 0.01$)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(好转率 $\chi^2 = 0.693$, $P = 0.663$; HBV DNA低于检测下限的比率 $\chi^2 = 0.165$, $P = 0.685$), 提示在慢性乙型重型肝炎在综合治疗基础上加用核苷类似物抗病毒治疗可以通过快速抑制HBV DNA复制, 提高近期疗效, 见表3。

四、治疗前MELD评分与抗病毒治疗疗效的关系

MELD评分 ≤ 30 分组应用LMV和ETV的治疗组好转率明显高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.171$, $P = 0.028$), 而ETV组和LAM组比较差异无统计学意义($P > 0.05$); MELD评分 > 30 分组中, 3组间好转率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.355$, $P = 0.508$)。LMV和ETV治疗组中MELD评分 ≤ 30 分组好转率均高于MELD评分 > 30 分组(LAM组 $\chi^2 = 9.9191$, $P = 0.02$; ETV组 $\chi^2 = 6.579$, $P = 0.01$), 提示慢性乙型重型肝炎在综合治疗的基础上应早期加用核苷类似物抗病毒治疗, 以期提高重型肝炎的近期疗效, 见表4。

五、不良反应

各组均未发现与抗病毒药物有关的不良反应。

讨 论

慢性乙型重型肝炎的发病机制复杂。目前认为其发生发展受病毒(如病毒基因型、病毒变异、

病毒复制等)和宿主(如生物遗传特征、免疫损伤机制、细胞凋亡和细胞坏死等)两方面因素及其相互作用的影响, 其中HBV复制是重症化发生发展的关键因素。HBV感染后, 由于机体对HBV产生超敏反应或过度免疫反应, 促使大量肝细胞发生凋亡和坏死, 从而导致肝功能严重受损。大量临床研究证实, 乙型肝炎患者接受抗病毒治疗, 能明显抑制病毒复制, 减轻肝脏炎症, 改善肝功能, 减轻甚至阻止肝功能衰竭的发生和发展^[2]。我国《慢性乙型肝炎防治指南》(2010年版)^[3]中明确指出, HBV DNA阳性的肝衰竭患者, 在知情同意的基础上可尽早酌情使用核苷(酸)类似物。2009年美国慢性乙型肝炎更新指南也推荐肝功能衰竭患者应用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗, 可以快速降低患者体内病毒载量, 使机体超强免疫应答得到缓解, 减轻肝脏炎症反应, 为肝细胞的再生创造条件^[4]。

目前我国经国家食品药品监督管理局(SFDA)批准上市的核苷(酸)类似物有四种: 拉米夫定(LAM)、替比夫定(telbivudine, LDT)、恩替卡韦(ETV)及阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)。近年来LAM和ETV逐渐被应用于重型乙型肝炎的治疗中, 但由于治疗时机及病情轻重不同, 疗效结果不尽一致。拉米夫定是最早应用于乙型肝炎抗病毒治疗的核苷类似物, 作用机制为通过抑制逆转录酶的活性影响HBV DNA复制, 降低的病毒载量。LMV抗病毒特点: 抗病毒效应强、不良反应少, 但耐药率高。有文献^[5-7]报道, 拉米夫定治疗晚期失代偿期乙型肝炎肝硬化及抢救重型乙型肝炎均具有较好的疗效, 提高生存率, 并使部分患者病情稳定以获得实施肝脏移植的机会。张耀等^[8]检索1989年1月至2007年7月有关在常规内科治疗的基础上加用拉米夫定后对患者病死率、TBil

表3 3组患者治疗12周好转率和HBV DNA低于检测下限比率

组别	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)	低于检测下限的比率(%)
LAM组	36	20	64.3	34	22	60.7
ETV组	18	8	69.2	17	9	65.3
对照组	8	12	40	5	15	25

注: 治疗组(LAM组和ETV组)与对照组比较, 好转率 $\chi^2 = 3.673$, $P = 0.047$; HBV DNA低于检测下限的比率 $\chi^2 = 9.14$, $P = 0.01$ 。LAM组与ETV组比较, 好转率 $\chi^2 = 0.693$, $P = 0.663$; HBV DNA低于检测下限的比率 $\chi^2 = 0.165$, $P = 0.685$

表4 3组患者治疗前MELD评分与抗病毒疗效的关系

组别	MELD评分 ≤ 30 分			MELD评分 > 30 分		
	好转(例)	无效(例)	好转率(%)	好转(例)	无效(例)	好转率(%)
LAM组	16	4	80 ^{ab}	13	23	36
ETV组	11	3	79 ^c	3	8	27
对照组	3	6	33	2	9	18

注: ^a与对照组比较, $\chi^2 = 7.171$, $P = 0.028$; ^b与MELD评分 > 30 分比较, $\chi^2 = 9.9191$, $P = 0.02$; ^c与MELD评分 > 30 分比较, $\chi^2 = 6.579$, $P = 0.01$

及PTA影响的文献,应用Meta分析的方法以比值比(伽)或加权平均数(WMD)为效应量进行合并分析,发现与常规内科治疗组比较,加用拉米夫定可以明显改善患者TB和PTA水平,显著降低肝衰竭患者的病死率。ETV是一种新型碳环2'-脱氧鸟苷类似物,其三磷酸盐是HBV DNA聚合酶的有效抑制剂,可抑制病毒DNA多聚酶的活性。ETV抗病毒特点:抗病毒能力强,耐药率低。国内外研究显示^[9-11],对乙型重型肝炎的治疗中,在内科综合治疗的基础上,加用ETV能有效抑制病毒复制,阻断病情进展,改善患者临床症状,提高生存率。

本研究回顾性分析了102例慢性乙型重型肝炎住院患者,在内科综合治疗基础上加用或不加用抗病毒治疗后临床转归及其影响因素。结果发现,慢性乙型重型肝炎应用LMV和ETV治疗通过降低病毒载量可升高ALB、降低TBil及INR,改善患者预后,且明显优于对照组,提示慢性乙型重型肝炎在内科综合治疗基础上加用抗病毒药物可以提高近期疗效,延缓病情进展。本研究结果还显示,LAM组和ETV组之间各项观察指标均无明显差异。在治疗过程中未观察到与抗病毒药物有关的不良反应。

MELD评分可以预测终末期肝病患者疾病的严重程度及3个月的病死率^[12]。胡瑾华等^[13]将316例HBV相关慢性肝衰竭患者按基线分为MELD评分>30分组和≤30分,应用LAM、ETV抗病毒治疗后,发现基线>30分组的患者累计生存率低于≤30分MELD评分的患者,提示基线MELD评分影响患者抗病毒治疗的效果。本研究也将患者入院时MELD评分以30分为界分为两组。结果提示,基线MELD评分<30分时,及时在内科综合治疗基础上联合核苷类似物抗病毒治疗可以提高患者的近期疗效;MELD评分>30分时即使加用抗病毒治疗也难以改善预后。提示乙型重型肝炎患者宜尽早选用高效低耐药的核苷类似物药物进行抗病毒治疗,可以通过快速抑制病毒复制,阻止病情进展,从而提高患者的生存率。应用LMV、ETV抗病毒治疗可以快速降低病毒载量,减轻HBV本身及其引起的亢进的

免疫反应对肝细胞的大量破坏,使新生的肝细胞免受HBV的感染,为肝细胞提供良好的再生环境。

本研究只是回顾性分析,观察病例数有限,且仅分析了近期疗效。要进一步验证疗效,确定最佳治疗时机,尚需要大规模、多中心、双盲随机临床对照试验及长期随访观察应用LAM、ETV治疗慢性重型乙型肝炎的远期疗效和安全性,以提高患者生存率。

参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,中华医学会肝病学分会.病毒性肝炎防治方案.中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
- 2 何卫平,王慧芬. HBV相关肝衰竭抗病毒治疗进展. 临床肝胆病杂志,2009,25(3):235-237.
- 3 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).中国肝脏病杂志:电子版,2011,3(1):40-56.
- 4 Lok A, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology,2009;50(3):661-662.
- 5 Kilic ZM, Kuran S, Akdogan M, et al. The long-term effects of lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative liver cirrhosis. Adv Ther,2008,25(3):190-200.
- 6 吴锦瑜,曹旺发,谭英. 拉米夫定治疗慢性乙型重型肝炎的疗效观察. 实用肝脏病杂志,2006,9(5):296-297.
- 7 Yu JW, Sun LJ, Yan BZ, et al. Lamivudine treatment is associated with improved survival in fulminant hepatitis B. Liver Int,2011,31(4):499-506.
- 8 张耀,郑莎,周吉军,等. 拉米夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肝衰竭疗效的Meta分析. 第三军医大学学报,2008,30(9):848-850.
- 9 Matsumoto K, Miyake Y, Miyatake H, et al. A combination treatment of entecavir and early-phase corticosteroid in severe exacerbation of chronic hepatitis B. World J Gastroenterol,2009,15(13):1650-1652.
- 10 Wang YM, Tang YZ. Antiviral therapy for hepatitis B virus associated hepatic failure. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2009,8(1):17-24.
- 11 赵红,王桂爽,谢雯,等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝衰竭的疗效观察. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(2):188-194.
- 12 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology,2001,33(2):464-470.
- 13 胡瑾华,王慧芬,何卫平,等. 核苷类似物治疗早中期HBV-ACLF患者随机对照临床研究. 中华实验和临床病毒学杂志,2010,24(3):205-208.

(收稿日期:2013-02-28)

(本文编辑:李卓)

王惠,张沙沙,吴淑彦,等. 拉米夫定和恩替卡韦治疗慢性乙型重型肝炎近期疗效观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(5):654-657.