

· 临床论著 ·

## 替比夫定和异甘草酸镁治疗重型乙型肝炎的 临床研究

乔英 郝润来 唐中权

**【摘要】目的** 探讨替比夫定(LdT)联合异甘草酸镁(MIG)治疗重型乙型肝炎(SHB)的临床价值。**方法** 收集本院2010年3月至2014年8月收治67例SHB患者,随机分为对照组(31例)和观察组(36例)。两组在基础治疗的基础上,对照组患者给予拉米夫定(LAM)0.1 g、1次/d口服,多烯磷脂酰胆碱0.465 g、1次/d静脉注射;治疗组患者给予LdT 0.6 g、1次/d口服, MIG 0.15 g、1次/d静脉注射。观察时间为6周,比较两组在治疗前后肝功能、生化、凝血和病毒变化情况。**结果** 两组患者HBV DNA低于检测下限率分别为54.8%和77.8%,差异具有统计学意义( $\chi^2=2.97$ ,  $P<0.05$ ); HBV载量分别为 $(3.4 \pm 1.3) \log_{10}$ 拷贝/ml和 $(2.7 \pm 0.9) \log_{10}$ 拷贝/ml,差异具有统计学意义( $t=2.91$ ,  $P<0.01$ )。两组患者TBil分别为 $(226.2 \pm 147.6) \mu\text{mol/L}$ 和 $(144.1 \pm 112.3) \mu\text{mol/L}$  ( $t=2.12$ ,  $P<0.05$ ), PT分别为 $(27.4 \pm 13.6) \text{ s}$ 和 $(21.6 \pm 11.8) \text{ s}$  ( $t=2.03$ ,  $P<0.05$ ), PA分别为 $(171.8 \pm 82.1) \text{ mg/L}$ 和 $(223.1 \pm 92.7) \text{ mg/L}$  ( $t=3.28$ ,  $P<0.01$ )。两组患者 $\text{K}^+$  ( $t=0.082$ ,  $P>0.05$ )、 $\text{Na}^+$  ( $t=0.284$ ,  $P>0.05$ )和 $\text{Cl}^-$  ( $t=0.891$ ,  $P>0.05$ )差异均无统计学意义。**结论** LdT联合MIG是治疗SHB有效而安全的配伍用药。

**【关键词】** 肝炎, 乙型, 重型; 拉米夫定; 替比夫定; 多烯磷脂酰胆碱; 异甘草酸镁

### Clinical study on telbivudine and magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of severe hepatitis B

Qiao Ying, Hao Runlai, Tang Zhongquan. Department of Liver Diseases, The Second Hospital of Hohhot, Hohhot 010031, China

Corresponding author: Tang Zhongquan, Email: tzq3ts@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of telbivudine and magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of severe hepatitis B (SHB). **Methods** Total of 67 cases in March 2010 to August 2014 were randomly divided into control group (31 cases) and observation group (36 cases). Patients in the both groups all received basic treatment, the control group was added with lamivudine 0.1 g/d and polyene phosphatidylcholine 465 mg. Treatment group was added with telbivudine 0.6 g/d and magnesium isoglycyrrhizinate 0.15 g/d. The observation time was 6 weeks. The liver function and biochemical changes, blood clotting and virus in the treatment before and after were compared, respectively. **Results** The indexes of patients in the two groups were observed at the end of the objective efficiency, lower than the detection limit of HBV DNA were 54.8% and 77.8% ( $\chi^2=2.97$ ,  $P<0.05$ ). HBV loads were  $(3.4 \pm 1.3) \log_{10}$  copies/ml and  $(2.7 \pm 0.9) \log_{10}$  copies/ml ( $t=2.91$ ,  $P<0.01$ ). The levels of TBil were  $(226.2 \pm 147.6) \mu\text{mol/L}$  and  $(144.1 \pm 112.3) \mu\text{mol/L}$  ( $t=2.12$ ,  $P<0.05$ ); PT were  $(27.4 \pm 13.6) \text{ s}$  and  $(21.6 \pm 11.8) \text{ s}$  ( $t=2.03$ ,  $P<0.05$ ); PA was  $(171.8 \pm 82.1) \text{ mg/L}$  and  $(223.1 \pm 92.7) \text{ mg/L}$  ( $t=3.28$ ,  $P<0.01$ ), all with significant differences. But the levels of  $\text{K}^+$  ( $t=0.082$ ,  $P>0.05$ ),  $\text{Na}^+$  ( $t=0.284$ ,  $P>0.05$ ) and  $\text{Cl}^-$  ( $t=0.891$ ,  $P>0.05$ ) of the two groups were with no significant differences. **Conclusion** LdT and MIG were effective and safe treatment for SHB compatibility of medicines.

**【Key words】** Severe hepatitis B; Lamivudine; Telbivudine; Polyene phosphatidylcholine; Magnesium isoglycyrrhizinate

我国是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染高发区, 重型乙型肝炎 (severe hepatitis B, SHB) 也是临床的常见疾病。尽管临床对SHB的治疗进行了许多有益的探索, 但其病死率仍高达40%~60%<sup>[1]</sup>, 故此积极探讨SHB有效治疗途径, 努力改善患者的预后是临床所面对的重要课题。本院自2009年应用替比夫定 (telbivudine, LdT) 治疗SHB, 取得了较好的疗效<sup>[2-3]</sup>。为进一步提高SHB的临床救治水平, 本院又开展了LdT联合异甘草酸镁 (magnesium isoglycyrrhizinate, MIG) 治疗SHB的临床研究, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象的入选标准

1. SHB临床诊断符合中华医学会肝病学分会所修订的相关诊断标准<sup>[4]</sup>。

2. HBsAg阳性, HBeAg阳性或阴性, HBV DNA  $\geq 4 \log_{10}$  拷贝/ml。

3. 患者6个月内未接受过任何抗病毒治疗。

4. 临床资料齐全, 观察时间  $\geq 6$  周, 排除其他病毒的重叠感染和原发性肝癌。

### 二、患者的一般资料

67例SHB患者, 均为本院2010年3月至2014年8月收治的住院患者, 其中男性46例、女性21例, 年龄在21~69岁间, 平均年龄 ( $42.5 \pm 11.7$ ) 岁。主要临床表现: 皮肤黄染者67例, 纳差、乏力者65例, 腹胀者59例, 呕血、黑便者4例。发病诱因: 劳累21例, 大量饮酒6例, 上消化道出血4例, 无明

显诱因36例。临床分型: 急性患者5例、亚急性患者14例、慢加急性患者9例、慢性患者39例。合并自发性细菌性腹膜炎31例, 腹水28例, 肝性脑病7例。

### 三、实验室检查情况

肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT): 50.0~500.0 U/L者33例, 501.0~1 000.0 U/L者25例,  $> 1 001.0$  U/L者9例; 总胆红素 (total bilirubin, TBil): 171.0~340.0  $\mu\text{mol/L}$ 者28例, 341.0~510.0  $\mu\text{mol/L}$ 者16例,  $> 511.0$   $\mu\text{mol/L}$ 者3例; 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT): 20~30 s者20例, 31~40 s者29例, 41~50 s者15例,  $> 51$  s者3例。病毒学: HBV表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) (+) 67例, HBV e抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg) (+) 29例, HBV e抗体 (hepatitis B virus e antibody, 抗-HBe) (+) 38例, HBV核心抗体 (hepatitis B virus core antibody, 抗-HBc) (+) 67例; HBV DNA: 4  $\log_{10}$  拷贝/ml者4例、5  $\log_{10}$  拷贝/ml者31例、6  $\log_{10}$  拷贝/ml者26例, 7  $\log_{10}$  拷贝/ml者6例。

### 四、治疗方法

本组67例患者常规填写知情同意书, 临床随机分为对照组 (31例) 和观察组 (36例) 进行前瞻性研究。统计两组性别、年龄、病史、临床分型以及实验室检查等项目, 具有可比性 ( $P > 0.05$ )。两组患者在给予卧床、防治并发症和加强支持治疗的基础上, 另外, 对照组给予LAM (葛兰素史克公司产品, 国药准字: H20030581) 0.1g、1次/d口服, 多烯磷脂酰胆碱 (成都天台山制药有限公司产品,

表1 两组SHB患者治疗前后肝功能指标的变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	PT (s)	PA (mg/L)
对照组	31			
治疗前		$308.7 \pm 92.5$	$36.3 \pm 8.1$	$139.1 \pm 67.2$
治疗后		$226.2 \pm 147.6$	$27.4 \pm 13.6$	$171.8 \pm 82.1$
观察组	36			
治疗前		$317.1 \pm 99.3$	$37.1 \pm 8.9$	$146.3 \pm 72.5$
治疗后		$144.1 \pm 112.3^a$	$21.6 \pm 11.8^a$	$223.1 \pm 92.7^a$
t值		2.12	2.03	3.28
P值		$< 0.05$	$< 0.05$	$< 0.01$

注: <sup>a</sup> 治疗后观察组与对照组相比较

表2 两组SHB患者治疗前后血清生化指标的变化比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
对照组	31			
治疗前		$3.8 \pm 0.4$	$141.6 \pm 7.1$	$103.0 \pm 4.2$
治疗后		$4.0 \pm 0.6$	$139.1 \pm 5.4$	$106.9 \pm 6.3$
观察组	36			
治疗前		$3.9 \pm 0.5$	$140.7 \pm 5.2$	$105.2 \pm 5.8$
治疗后		$3.9 \pm 0.4^a$	$139.8 \pm 4.9^a$	$107.4 \pm 7.1^a$
t值		0.082	0.284	0.891
P值		$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$

注: <sup>a</sup> 治疗后观察组与对照组相比较

国药准字: H20057684) 0.465 g、1次/d静脉注射; 治疗组给予LdT (北京诺华制药有限公司产品, 国药准字: H20070028) 0.6 g、1次/d口服, MIG (正大天晴药业集团股份有限公司产品, 国药准字: H20051942) 0.15 g、1次/d静脉注射。两组患者观察时间均为6周。

#### 五、观察项目

入院24 h内、治疗期间和观察结束, 分别检测肝功能、CK、K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、PT和HBV DNA, 并记录LAM和LdT引起的不良反应。

#### 六、统计学处理

所有数据输入SPSS 13.0软件包, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 计量资料采用 $t$ 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

### 结 果

#### 一、病毒学变化

观察结束, 对照组和观察组HBV DNA低于检测下限患者分别为17例 (54.8%) 和28例 (77.8%), 其差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.97$ ,  $P < 0.05$ )。对照组和观察组的HBV DNA从治疗前 ( $6.5 \pm 1.7$ ) log<sub>10</sub>拷贝/ml和 ( $6.7 \pm 1.8$ ) log<sub>10</sub>拷贝/ml降至 ( $3.4 \pm 1.3$ ) log<sub>10</sub>拷贝/ml和 ( $2.7 \pm 0.9$ ) log<sub>10</sub>拷贝/ml, 经统计学处理, 差异具有显著性统计学意义 ( $t = 2.91$ 、 $P < 0.01$ )。

#### 二、生化学检测

治疗6周后, 两组患者生化学变化, TBil、PT和PA差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表1)。

#### 三、两组患者电解质检测

观察前后两组患者电解质变化情况, K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>和Cl<sup>-</sup>差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表2。

#### 四、不良反应

观察组接受LdT治疗36例中, 出现CK升高者2例 (占5.6%), 分别为379 U/L和411 U/L, 经严密观察, 并给予营养肌细胞治疗, 两周复查CK, 均恢复正常, 未影响临床治疗。

### 讨 论

临床治疗重型肝炎, 目前公认的方法有3种, 即内科保守治疗、人工肝支持治疗和肝移植治疗。后者因受条件、设备和血浆等诸多因素的影响, 目前还难以普及<sup>[5-6]</sup>, 所以内科治疗在未来较长一段

时间里仍然是临床治疗SHB的主要手段。

SHB发病机制复杂, 免疫学因素和非免疫学因素在SHB的发病中均起着重要作用<sup>[6-7]</sup>, 肝细胞免疫损伤的启动因子是HBV感染<sup>[8]</sup>。研究显示, 由于HBV的高度变异性, HBeAg、HBsAg、前-S抗原均可成为靶抗原<sup>[7, 9]</sup>, 激活机体的免疫系统, 引起超强的免疫应答, 导致肝组织大片、亚大片坏死或凋亡<sup>[9]</sup>。

LdT属一线抗HBV药物<sup>[6]</sup>, 通过竞争HBV DNA聚合酶的天然底物, 对HBV双链的合成均有显著抑制作用<sup>[10]</sup>。本组资料显示, 观察结束后两组HBV DNA无论在检测下限比率方面, 还是HBV载量方面差异均具有统计学意义, 提示LdT在抗HBV方面优于LAM, 分析其原因与LdT同时作用于HBV DNA两条链, 较LAM更快速抑制HBV复制有关<sup>[2]</sup>。

多烯磷脂酰胆碱因其具有良好的疗效和安全性, 广泛应用于各种病因引起的肝损害治疗中<sup>[11-12]</sup>。TBil和PT是SHB的临床诊断、病情评估的核心指标<sup>[13]</sup>, PA是肝细胞合成的转运蛋白, 半衰期为1.9 d, 不受血制品的影响<sup>[14]</sup>, 是反映肝脏近期合成功能的敏感而较特异性指标<sup>[15]</sup>。研究显示, 肝组织持续免疫损伤是导致肝细胞持续坏死的决定因素<sup>[16]</sup>。本研究中两组患者经过治疗后, TBil、PT和PA水平差异均具有统计学意义, 分析其原因除LdT快速抑制HBV DNA复制, 减少HBV对机体的免疫损伤外, 与MIG的皮质激素样作用相关<sup>[17-18]</sup>。文献报道MIG的主要成分甘草次酸与皮质激素受体结合, 呈现出内源性糖皮质激素作用<sup>[17]</sup>, 有效地减少或消除机体超强免疫反应, 短期内降低肝脏的炎症和坏死程度有利于肝细胞再生, 出现临床生化学的改善, 提示两者联用治疗SHB, 在改善机体免疫反应方面具有协同作用。

不良反应方面, LdT最严重的不良反应是横纹肌溶解。蔡皓东<sup>[19]</sup>报道接受LdT治疗4年的CHB患者中, 横纹肌溶解发生率为0.9%。本组应用LdT 36例, 出现CK一过性升高为5.6%, 与文献<sup>[20]</sup>报道的5.0%近似, 经给予营养肌细胞治疗, 2周恢复CK正常, 提示LdT治疗SHB是安全的。

MIG进入机体后, 与皮质激素受体结合, 使肾远曲小管泌钾量增加, 出现低钾、钠水潴留等假性醛固酮症<sup>[17]</sup>。本研究中两组应用MIG治疗后, K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>和Cl<sup>-</sup>差异无统计学意义, 提示MIG所致假性醛固酮症轻微, 其治疗SHB是安全的。资料显示, 甘草酸所致的假性醛固酮症与其本身不同立体异构体的含量有关<sup>[21-22]</sup>。研究表明甘草制剂一般含18- $\alpha$ 和18- $\beta$ 两种立体异构体, 引起盐皮质激素样作用与18- $\beta$ 异构体密切相关<sup>[18]</sup>。MIG是一种新型高纯度



18- $\alpha$ 异构体甘草酸, 含18- $\beta$ 异构体含量极低<sup>[21]</sup>, 故MIG所致假性醛固酮症也较低<sup>[17-18]</sup>。

本研究结果提示, 临床LdT联合MIG治疗SHB, 在快速抑制病毒、降低机体超强免疫反应方面具有协同作用, 且不良反应低, 是治疗SHB较好的配伍用药, 值得临床进一步验证。

### 参考文献

- 1 罗亚文, 罗军敏, 林世德, 等. 重型乙型肝炎患者血清IP-10的动态观察及临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(24): 2648-2651.
- 2 唐中权. 替比夫定对重型乙型肝炎的疗效观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(2): 154-155.
- 3 唐中权. 替比夫定对重型乙型肝炎患者前白蛋白和甲胎蛋白的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 77-78.
- 4 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组, 中华医学会感染病学分会肝功能衰竭与人工肝学组. 肝功能衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9): 643-646.
- 5 郑盛, 杨晋辉. 慢加急性肝衰竭发病机制研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2012, 4(3): 61-64.
- 6 王宇明, 于乐成. 乙型肝炎病毒相关肝衰竭的进展: 发病机制和治疗[J]. 肝脏, 2008, 13(1): 60.
- 7 唐中权. 重型乙型肝炎发病机制与抗病毒治疗的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2014, 6(2): 100-102.
- 8 Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, et al. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B[J]. Hepatol Res, 2009, 39(7): 648-656.
- 9 Bottecchia M, Ikuta N, Niel C, et al. Lamivudine resistance and other mutations in the polymerase and surface antigen genes of hepatitis B virus associated with a fatal hepatic failure case[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(1): 67-72.
- 10 Buti M, Esteban R. Drugs in development for hepatitis B[J]. Drugs, 2005, 65(11): 1451-1460.
- 11 周渝阳, 皮儒先, 陈平. 多烯磷脂酰胆碱对乙型病毒性肝炎致失代偿期肝硬化92例临床疗效观察[J]. 海南医学院学报, 2010, 16(5): 577-578.
- 12 陈潇迪, 熊全, 张露云, 等. 多烯磷脂酰胆碱对大鼠非酒精性脂肪性肝病的防治作用观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(6): 548-550.
- 13 贾绮宾, 李笠, 阴英, 等. 前白蛋白, 总胆汁酸, 凝血酶原活动度及胆固醇检测对肝功能分期及判断预后的临床意义[J]. 北京医学, 2009, 31(1): 16-19.
- 14 张淑艳, 熊惠顺. 肝病患者血清前白蛋白和白蛋白的检测及临床意义[J]. 临床军医杂志, 2010, 38(2): 279-280.
- 15 Wahsh M, Seifalian AM, Fuller BJ. Induction of adhesion molecule expression in liver ischaemia reperfusion injury is associated with impaired hepatic parenchymal micro-circulation[J]. Br J Surg, 2004, 91(12): 1034-1039.
- 16 Steetz K, Leifeld L, Grundmann D, et al. Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure[J]. Gastroenterology, 2000, 119(2): 446-460.
- 17 刘然. 甘草及甘草酸制剂引起的假性醛固酮增多症及防治[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(5): 416-419.
- 18 张耀武. 恩替卡韦联合复方甘草酸苷治疗代偿期活动性乙型肝炎肝硬化患者的临床研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2013, 5(1): 37-41.
- 19 蔡皓东. 抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物的不良反应[C]. 中国医学论坛报, 2010-9-16.
- 20 吴杭源. 替比夫定治疗活动性乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12(1): 49-50.
- 21 王柏芳, 王颖, 王炳元, 等. 异甘草酸镁治疗失代偿期肝硬化的安全性研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2014, 6(2): 13-17.
- 22 王崇慧, 郑三菊, 占国清. 异甘草酸镁与复方甘草酸苷治疗慢性肝炎的疗效比较[J]. 临床消化病杂志, 2013, 4(3): 203-205.

(收稿日期: 2014-12-08)

(本文编辑: 孙荣华)

乔英, 郝润来, 唐中权. 替比夫定和异甘草酸镁治疗重型乙型肝炎的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(5): 670-673.