

· 临床论著 ·

核苷(酸)类药物初始治疗乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效比较

阎文昭¹ 赵文娟² 金国华¹ 周东方¹ 孙慧¹ 赵彩彦¹

【摘要】目的 分析不同核苷(酸)类似物初始治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 选取2010年8月至2013年8月于河北医科大学第三医院感染科诊断为乙型肝炎肝硬化的患者共218例,随机分为拉米夫定联合阿德福韦酯治疗组(LA组)、替比夫定联合阿德福韦酯组(TA组)、恩替卡韦单药治疗组(EN组)和对照组。分别给予不同抗病毒治疗,持续48周后检测患者相关肝功能以及肝硬化指标并进行综合评价。**结果** 经48周的治疗,四组患者的肝功能均有一定程度改善,抗病毒治疗的患者优于对照组,而LA和TA两组联合治疗方式优于EN组单药治疗,差异均有统计学意义($F = 9.775, 10.148, P = 0.012, 0.008$);四组患者的病毒复制均有所降低,抗病毒治疗的患者优于对照组,而LA组和TA组两组联合治疗方式优于EN组单药治疗,差异均具有统计学意义($F = 11.275, 12.198, 15.645, P = 0.037, 0.016, 0.003$);四组患者的肝硬化程度亦有所降低,抗病毒治疗的患者优于对照组,而LA组和TA组两组联合治疗方式优于EN组单药治疗,差异均具有统计学意义($F = 13.534, 11.009, 12.756, P = 0.015, 0.022, 0.019$)。**结论** 使用不同核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗后,乙型肝炎肝硬化患者的肝功能以及肝硬化程度有明显改善,且联合用药优于单药治疗。

【关键词】 乙型肝炎;肝硬化;核苷(酸)类似物;临床疗效

The effect and safety of the different nucleoside analogues for the initial treatment on hepatitis B patients with cirrhosis Yan Wenzhao¹, Zhao Wenjuan², Jin Guohua¹, Zhou Dongfang¹, Sun Hui¹, Zhao Caiyan¹.

¹Department of Infectious Diseases, ²Gastroenterology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, China

Corresponding author: Zhao Caiyan, Email: zhaocy2005@163.com

【Abstract】Objective To explore the effect and safety of the different nucleos(t)ide analogues for the initial treatment on hepatitis B (HBV) patients with cirrhosis. **Methods** Total of 218 patients diagnosed with HBV with cirrhosis between August 2010 and August 2013 in The Third Hospital of Hebei Medical University were randomly divided into the lamivudine combined with adefovir (LA) group, the telbivudine combined with adefovir (LA) group, entecavir monotherapy (EN) group and the control group. The different antiviral therapy were given among groups for 48 weeks in order to measure the related indexes on the liver cirrhosis. **Results** After the treatment of 48 weeks, the liver function of patients in the four groups were improved to a certain extent, patients with antiviral treatment were better than that of control group, while the liver function of LA group and TA group were superior to the EN group single-agent therapy, with significant differences ($F = 9.775, 10.148; P = 0.012, 0.008$); the HBV DNA replications were reduced of patients in the four groups, patients with antiviral treatment was better than that of control group, while the reductions of the HBV DNA in LA group and TA group were superior to the EN group single-agent therapy, with significant differences ($F = 11.275, 12.198, 15.645; P = 0.037, 0.016, 0.003$). The degree of liver cirrhosis of patients in the four groups were improved to a certain extent, patients with antiviral treatment was better than that of control group, while the improvement of the liver's cirrhosis degree in LA group and TA group were superior to the EN group single-agent therapy, with significant differences ($F = 13.534, 11.009, 12.756; P = 0.015, 0.022, 0.019$). **Conclusions** The liver function

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.01.007

基金项目: 河北省卫生厅青年科技课题 (No. 20100109)

作者单位: 050035 石家庄市, 河北医科大学第三医院感染科¹、消化科²

通讯作者: 赵彩彦, Email: zhaocy2005@163.com

and the degree of cirrhosis improved significantly, and the combination method was superior to the single drug therapy after different nucleotide analogue antiviral treatment.

【Key words】 Hepatitis B cirrhosis; Nucleos(t)ide analogues; Clinical curative effect

慢性乙型肝炎是我国常见的慢性传染病之一，是指乙型肝炎病毒（HBV）检测为阳性并具有乏力、恶心、腹胀和肝区疼痛等症状者^[1-2]。由HBV感染所致炎症长期不愈、反复发作可造成肝内相关结缔组织增生，大量细胞外基质沉积而形成肝纤维化，若同时伴小叶结构破坏则为肝硬化^[3-5]。由乙型肝炎进展为肝硬化的过程与多种因素相关，最重要的是HBV活跃复制，因早期使用抗病毒疗法抑制病毒转录可能延缓其进展^[6-7]。目前使用的抗病毒药物一般为核苷（酸）类药物，如拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦等，但单独用药往往易产生耐药性，因此联合使用不同核苷（酸）类药物是目前印制乙型肝炎病毒复制主要的治疗方式^[8-9]。本文通过比较初始药物联合以及单药长期治疗失代偿期肝硬化患者的相关肝功能指标，探索其疗效，为优化治疗方式提供有力的依据。

资料与方法

一、资料来源

选取2010年8月至2013年8月于河北医科大学第三医院感染科诊断为乙型肝炎肝硬化的患者共218例作为研究对象。与患者及家属沟通后签署同意后书后，将患者随机分为拉米夫定联合阿德福韦酯治疗组（LA组）、替比夫定联合阿德福韦酯组（TA组）、恩替卡韦单药治疗组（EN组）及对照组。

所有患者均符合《病毒性肝炎防治方案》^[10]中防治标准并每3个月定期进行复诊。纳入标准：①所有患者未合并HCV或HDV感染、肝癌，近半年内未使用抗病毒药物；②HBV DNA检测阳

性，血清ALT以及AST水平高于正常上限值2倍以上；③未合并心、肾、脑等严重疾病；④排除其他嗜肝病毒感染以及抗病毒治疗依从性差和哺乳期妇女。对各组患者的年龄、性别、基线DNA水平以及Child-Pugh评分进行统计，差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），具有可比性，详见表1。

二、研究方法

所有患者根据病情给予护肝及支持治疗，即使用保肝降酶药物、输入白蛋白以及平衡其水电解质等，尤其注意并发症的发生。所有患者进行48周抗病毒治疗，治疗方式如下所述。LA组：阿德福韦酯片（adefovir dipivoxil，葛兰素史克天津有限公司，国药准字H20050651）10 mg/d；拉米夫定片（adefovir dipivoxil，葛兰素史克天津有限公司，国药准字H20030581）100 mg/d；TN组：阿德福韦酯片10 mg/d；替比夫定片（telbivudine，北京诺华制药有限公司，国药准字H20070028）600 mg/d；EN组：恩替卡韦片（entecavir，中美上海施贵宝制药有限公司）0.5 mg/d。

三、疗效评定

治疗48周结束时，收集患者血清进行肝功能指标、总胆红素和HBV DNA以及肝纤维化相关指标并进行综合评价。

四、统计学处理

所有数据均采用SPSS 20.0进行处理，计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组之间比较使用单因素方差分析（ANOVA检验），两两比较采用Bonferroni的方法。计数资料使用 χ^2 检验或四格表确切概率分析。所有统计检验均为双侧概率检验，检验水准为0.05，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表1 不同联合方案患者的一般情况比较

组别	例数	年龄（岁， $\bar{x} \pm s$ ）	性别（例，男/女）	DNA水平（拷贝/ml， $\bar{x} \pm s$ ）	Child-Pugh评分（分， $\bar{x} \pm s$ ）
LA组	46	54.2 \pm 10.4	30/16	5.2 \pm 1.7	7.8 \pm 2.5
TA组	32	52.9 \pm 8.0	22/10	4.9 \pm 1.1	7.8 \pm 1.9
EN组	80	53.0 \pm 8.2	59/21	5.1 \pm 1.2	7.6 \pm 1.9
对照组	60	51.0 \pm 9.7	42/18	5.0 \pm 0.9	8.0 \pm 1.2
统计量		$F = 0.147$	$\chi^2 = 0.217$	$F = 0.367$	$F = 1.047$
P 值		0.821	0.779	0.665	0.209

结 果

一、不同组别患者的肝功能

分别统计各组患者治疗前后患者肝功能相关指标,即ALT和AST水平,结果显示,治疗前ALT和AST水平在各组开始治疗初始时差异无统计学意义($F = 1.554$ 、 0.975 , $P = 0.207$ 、 0.365);而经48周的治疗后,各组患者的肝功能均有一定程度改善,行抗病毒治疗的患者优于对照组,而LA组和TA组两组联合治疗方式优于EN组单药治疗法,差异均具有统计学意义($F = 9.775$ 、 10.148 , $P = 0.012$ 、 0.008),详见表2。

二、不同核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎肝硬化患者的病毒复制和生化指标

分别统计各组患者治疗前后患者肝功能评分,总胆红素以及病毒复制情况,结果显示,治疗前3项指标在各组开始治疗差异均无统计学意义($F = 1.047$ 、 0.367 、 1.442 , $P = 0.209$ 、 0.665 、 0.143),而治疗48周后,四组患者的病毒复制有所降低,行抗病毒治疗的患者优于对照组,而LA组和TA组两组联合治疗方式优于EN组单药治疗法,差异均具有统计学意义($F = 11.275$ 、 12.198 、 15.645 , $P = 0.037$ 、 0.016 、 0.003),详见

表3。

三、不同核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎肝硬化患者的肝硬化相关指标比较

分别统计4组患者治疗前后患者肝硬化相关指标III型前胶原(PC III)、层粘连蛋白(LN)以及透明质酸(HA)进行分析,结果显示,以上3种肝硬化相关指标在各组开始治疗差异均无统计学意义($F = 0.587$ 、 1.330 、 1.006 , $P = 0.488$ 、 0.321 、 0.378),而治疗48周后,各组患者的肝硬化程度有所降低,行抗病毒治疗的患者优于对照组,而LA组和TA组两组联合治疗方式优于EN组单药治疗法,差异均具有统计学意义($F = 13.534$ 、 11.009 、 12.756 , $P = 0.015$ 、 0.022 、 0.019),详见表4。

讨 论

乙型肝炎病毒感染呈世界性流行,每年有上百万人死于乙型肝炎病毒感染所致的肝硬化及肝癌,乙型肝炎肝硬化是HBV感染进一步发展的严重终末期阶段,主要的病理表现为假小叶形成^[11-13]。病毒复制活跃是导致乙型肝炎肝硬化的重要因素,能最大限度的抑制乙型肝炎病毒复制,减轻肝脏炎

表2 不同核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎肝硬化患者的肝功能改善情况(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT		AST	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LA组	46	135.3 ± 33.4	52.7 ± 9.8	146.3 ± 21.5	59.9 ± 11.1
TA组	32	129.8 ± 29.7	59.7 ± 11.2	143.5 ± 16.8	57.7 ± 10.3
EN组	80	130.5 ± 31.9	73.4 ± 13.2	145.8 ± 12.0	65.7 ± 10.2
对照组	60	131.9 ± 32.7	83.9 ± 12.5	145.7 ± 15.0	89.3 ± 20.6
F值		1.554	9.775	0.975	10.148
P值		0.207	0.012	0.365	0.008

表3 不同核苷类似物治疗乙型肝炎肝硬化患者的病毒复制水平和生化指标($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Child-Pugh评分(分)		HBV DNA(拷贝/ml)		TBil(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LA组	46	7.8 ± 2.5	6.2 ± 1.2	7.2 ± 1.7	4.1 ± 0.7	52.1 ± 23.1	27.3 ± 4.5
TA组	32	7.8 ± 1.9	6.1 ± 1.4	6.9 ± 1.1	4.2 ± 1.1	50.4 ± 16.9	28.3 ± 3.9
EN组	80	7.6 ± 1.9	6.8 ± 2.0	7.1 ± 1.2	4.5 ± 1.2	52.6 ± 15.0	32.7 ± 7.3
对照组	60	8.0 ± 1.2	9.1 ± 1.8	7.0 ± 0.9	5.8 ± 1.5	51.4 ± 20.3	44.5 ± 11.1
F值		1.047	11.275	0.367	12.198	1.442	15.645
P值		0.209	0.037	0.665	0.016	0.143	0.003

表4 不同核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎肝硬化患者的病毒复制水平比较($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PC III		LN		HA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LA 组	46	275.6 \pm 92.4	147.3 \pm 65.1	180.1 \pm 53.4	121.4 \pm 38.5	398.4 \pm 121.6	184.4 \pm 92.7
TA 组	32	281.4 \pm 80.9	142.2 \pm 67.9	177.3 \pm 49.3	118.9 \pm 29.9	380.3 \pm 119.5	188.4 \pm 98.2
EN 组	80	286.5 \pm 84.7	160.4 \pm 55.2	179.3 \pm 50.3	132.1 \pm 40.2	386.7 \pm 110.9	202.7 \pm 84.5
对照组	60	279.5 \pm 89.5	170.3 \pm 49.9	181.5 \pm 52.0	150.2 \pm 41.2	394.5 \pm 117.4	212.8 \pm 77.4
F 值		0.587	13.534	1.330	11.009	1.006	12.756
P 值		0.488	0.015	0.321	0.022	0.378	0.019

症坏死,有效改善患者的生活质量、延长其生存时间^[14-15]。目前,主要的抗病毒药物为核苷(酸)类似物,但因其易发生耐药导致临床疗效不理想,联合治疗可能在某种程度上提高治疗疗效,但效果尚未得到验证。本研究通过比较初始药物联合以及单药长期治疗失代偿期肝硬化患者的相关肝脏功能指标以探索其疗效,为优化治疗方式提供有力的依据。

ALT和AST是衡量肝功能的重要指标,肝细胞因炎症坏死后将其内ALT和AST释放于血清,与肝脏损伤程度呈正相关。治疗开始前,各组肝功能指标基线水平一致,48周的抗病毒治疗后,各组患者肝功能均有不同程度的改善,而抗病毒治疗组降低的程度显著优于对照组,联合治疗组优于单药治疗组。进一步对Child-Pugh评分、总胆红素以及HBV DNA复制情况进行综合评价,结果与ALT和AST一致。因各组患者均出现肝硬化相关症状,则对其肝纤维化的标志物III型前胶原(PC III)、层粘连蛋白(LN)以及透明质酸(HA)进行分析,结果显示,使用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗后,肝功能有明显改善,而联合用药组优于单药治疗组。但阿德福韦酯联合拉米夫定或替比夫定对肝功能改善的效果差异并无统计学意义。整个治疗过程中,未发现患者出现肾功能异常、心律失常等不良反应,少数患者出现胃肠不适但均能耐受。

阿德福韦酯、拉米夫定、替比夫定以及恩替卡韦均有较好的抗病毒疗效,但各自具有不同的特点。拉米夫定是最早应用的抗病毒药物,但其易引发耐药,5年耐药率约为65%,且更易出现HBV感染复发^[16-18]。而阿德福韦酯是新型无环嘌呤类核苷类似物,经研究发现阿德福韦酯对病毒的有效抑制程度虽不及拉米夫定,但其发生耐药的风险显著低于拉米夫定,且病毒能够长期被抑制,故在很大程度上优于拉米夫定^[19]。将两者联合,阿德福韦酯能

够抑制已发生拉米夫定耐药突变的病毒,使其处于稳步下降状态。阿德福韦酯与其他核苷(酸)类似物均有高效性,但其肾毒性可能对肾功能不全的患者不利,联用其他类别药物可有效降低其用量,减少肾毒性^[20-21]。恩替卡韦是一种脱氧鸟嘌呤核苷类似物,能够阻断HBV复制,拉米夫定治疗失败患者可使用恩替卡韦进行替代治疗,且一般耐药性出现在10年后,具有良好的疗效^[22-23]。因此,本研究发现阿德福韦酯联合其他药物治疗疗效较好,而恩替卡韦单药治疗疗效次于联合治疗。在临床选择用药的过程中,应充分考虑患者对药物耐药性而选择适合的药物进行治疗。

综上所述,使用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗后,患者肝功能以及肝硬化程度有显著改善,而联合用药优于单药治疗。

参 考 文 献

- Almeida AM, Silva AL, Brandao CM, et al. Cost-effectiveness of nucleoside/nucleotide analogues in chronic hepatitis B[J]. Rev Saude Publica,2012,46(6):942-949.
- Asselah T, Marcellin P. Long-term results of treatment with nucleoside and nucleotide analogues (entecavir and tenofovir) for chronic hepatitis B[J]. Clin Liver Dis,2013, 17(3): 445-450.
- Campsen J, Zimmerman M, Trotter J, et al. Liver transplantation for hepatitis B liver disease and concomitant hepatocellular carcinoma in the United States With hepatitis B immunoglobulin and nucleoside/nucleotide analogues[J]. Liver Transpl,2013,19(9):1020-1029.
- 陈一思, 易维, 姜鹤. 抗病毒药物对慢性乙型肝炎肝纤维化影响的荟萃分析[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(11):811-816.
- D'Amico E, Pace-Palitti V, Di Lembo E, et al. Successful treatment of hepatitis B virus infection and related cryoglobulinaemic purpura with nucleoside/nucleotide analogues[J]. Clin Exp Rheumatol,2013,31(1):155.
- 蔡克瑕, 岑美霞, 郑德先, 等. 乙型肝炎的抗病毒药物治疗[J]. 中华内科杂志,2003,42(10):744-746.
- 陈育霞, 李东良, 杨环文, 等. 乙型肝炎患者抗病毒前后肝组织病理检查的变化与意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(3):368-372.
- Januszkiewicz-Lewandowska D, Rucka A, Kowala-Piaskowska A, et

- al. Mutations in Pol gene of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B before and after therapy with nucleoside/nucleotide analogues[J]. *Acta Virol*,2014,58(2):185-189.
- 9 李国伟. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎抗病毒初治症的临床疗效[J]. *中国药物经济学*,2014(11):37-38.
- 10 斯崇文. 乙型肝炎抗病毒治疗策略的探讨[J]. *中华内科杂志*,2003,42(6):363-364.
- 11 Lim YS, Lee TH, Heo NY, et al. Entecavir plus adefovir combination treatment for chronic hepatitis B patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues[J]. *Antivir Ther*,2012,17(1):53-60.
- 12 Maggi P, Montinaro V, Leone A, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: a longitudinal study[J]. *J Antimicrob Chemother*,2015,70(4):1150-1154.
- 13 王国宁, 李志保, 杨岩, 等. 2例急性重型乙型肝炎患者早期抗病毒治疗体会[J]. *宁夏医科大学学报*,2013,35(2):215-216.
- 14 Mallet V, Schwarzingner M, Vallet-Pichard A, et al. Effect of nucleoside and nucleotide analogues on renal function in patients with chronic hepatitis B virus mono-infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2015,13(6):1181-1188.
- 15 Mese S, Arikan M, Cakiris A, et al. Role of the line probe assay INNO-LiPA HBV DR and ultradeep pyrosequencing in detecting resistance mutations to nucleoside/nucleotide analogues in viral samples isolated from chronic hepatitis B patients[J]. *J Gen Virol*,2013,94(Pt 12):2729-2738.
- 16 Pan CQ, Hu KQ, Tsai N. Long-term therapy with nucleoside/nucleotide analogues for chronic hepatitis B in Asian patients[J]. *Antivir Ther*,2013,18(7):841-852.
- 17 李郑红, 王兴鹏, 陆伦根. 乙型肝炎和丙型肝炎相关终末期肝病的抗病毒处理策略[J]. *中华消化杂志*,2013,33(9):646-648.
- 18 Wong GL, Chan HL, Lo AO, et al. Serum hepatitis B surface antigen kinetics in severe reactivation of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B patients receiving nucleoside/nucleotide analogues[J]. *Antivir Ther*,2013,18(8):979-986.
- 19 Wong GL, Wong VW, Chan HL. Combination therapy of interferon and nucleotide/nucleoside analogues for chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*,2014,21(12):825-834.
- 20 Yegin EG, Ozdogan OC. Partial virological response to three different nucleotide analogues in naive patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2014,13(6):602-611.
- 21 刘丽萍, 张玲霞. 拉米夫定治疗乙型肝炎的抗病毒疗效和耐药性[J]. *中国新药杂志*,2003,12(6):422-426.
- 22 刘淑梅, 刘艳辉, 韩丽荣, 等. 护理干预在老年乙型肝炎出院后抗病毒治疗依从性的应用[J]. *中国药物经济学*,2014,10(6):270-271.
- 23 王箭, 宋丹, 张敏旗, 等. 不同抗病毒药物治疗乙型肝炎的疗效及其对精子质量的影响[J]. *海南医学*,2013,24(12):1732-1734.
- (收稿日期: 2015-12-08)
(本文编辑: 孙荣华)

阎文昭, 赵文娟, 金国华, 等. 核苷(酸)类药物初始治疗乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效比较[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2016,10(1):31-35.