

乙型肝炎肝硬化并脾亢脾部分栓塞术后阿德福韦酯疗效分析

肖绍树 贺降福 胡志勇 高新生 叶俊

【摘要】 目的 观察乙型肝炎肝硬化并脾功能亢进患者行脾部分栓塞术后阿德福韦酯疗效。**方法** 41例乙型肝炎肝硬化并脾功能亢进患者行脾部分栓塞术后,21例口服阿德福韦酯10 mg/d,疗程1年,对照组20例常规护肝、降酶等对症治疗。观察两组患者肝功能、血清肝纤维化指标、HBV DNA、HBeAg/抗-HBe血清学变化、Child-Pugh分级比较和不良反应。**结果** 治疗组ALT、AST、TBil、ALB各项指标优于对照组,血清肝纤维化HA、PC-Ⅲ、IV-C各项优于对照组,治疗组HBV DNA转阴11例,对照组转阴1例,差异有统计学意义($\chi^2=8.5$, $P<0.05$)。治疗组发生HBeAg/抗-HBe血清转换者4例,对照组1例,差异有统计学意义($\chi^2=3.2$, $P<0.05$)。治疗组Child-Pugh分级为A级者9例,B级10例,C级2例;对照组A级6例,B级7例,C级7例,差异有统计学意义($\chi^2=5.9$, $P<0.05$)。阿德福韦酯治疗组未发现相关的肾功能损害和其他不良反应。**结论** 乙型肝炎肝硬化并脾功能亢进患者行脾部分栓塞术后,脾功能亢进可获得明显改善,但不能阻止乙型肝炎肝硬化病情进展,脾栓塞术后采用阿德福韦酯是较理想的长期抗病毒药物。

【关键词】 乙型肝炎肝硬化;脾部分栓塞术;阿德福韦酯

A clinical study on adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B patients with cirrhosis after partial splenic embolization XIAO Shao-shu, HE Jiang-fu, HU Zhi-yong, GAO Xin-sheng, YE Jun. Department of Gastroenterology, the Fifth Hospital of Huangshi, Huangshi 435005, China

Corresponding author: XIAO Shao-shu, Email: Huzhiyong2525@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of adefovir dipivoxil treatment for chronic hepatitis B patients with cirrhosis after partial splenic embolization. **Methods** Forty one chronic hepatitis B patients with cirrhosis after partial splenic embolization were randomly divided into two groups, the experimental group: twenty one patients treated with 10 mg of ADV per day; the control group: twenty patients treated with normal hepatoprotection. During the course of treatment, serum levels of ALT, AST, ALB, TBil, HBeAg, HBV DNA, PC-Ⅲ, IV-C, HA and Child-Pugh

作者单位:435005 黄石市,湖北省黄石市第五医院消化内科

通讯作者:肖绍树,Email: Huzhiyong2525@126.com

scores of the two groups were checked, compared and analyzed. **Results** Index including ALT, AST, ALB, TBil, PC-III, IV-C and HA in the experimental group were superior to that in the control group. The difference of negativity rate of HBV DNA (11 in the experimental group and only 1 in the control group) and seroconversion rate of HBeAg/HBeAb (4 in the experimental group and only 1 in the control group) were statistically significant ($P < 0.05$). According to their liver function, 9 patients of the experimental group belonged to Child-Pugh A, 10 belonged to Child-Pugh B, the other 2 belonged to Child-Pugh C. While 6 patients of the control group belonged to Child-Pugh A, 7 belonged to Child-Pugh B, the other 7 were Child-Pugh C, and the difference between the two groups was statistically significant. No drug related renal function impairment and other adverse reactions were found during the adefovir dipivoxil treatment. **Conclusions** Partial splenic embolization is a safe and effective therapy for hypersplenism in cirrhosis, but it can not prevent the aggravation of chronic hepatitis B patients with cirrhosis. Adefovir is a long-term efficient and safe drug for those patients.

【Key words】 Chronic hepatitis B with cirrhosis; Partial splenic embolization; Adefovir dipivoxil

乙型肝炎肝硬化并脾功能亢进患者行脾部分栓塞术治疗后,脾功能亢进可获得明显改善,但不能阻止乙型肝炎肝硬化病情进展,我们对乙型肝炎肝硬化并脾亢患者行脾部分栓塞术后患者应用阿德福韦酯抗病毒治疗取得较好的疗效,现报告如下。

资料与方法

一、一般资料

入选者均为2006年1月前在我院消化内科行脾部分栓塞术治疗后的乙型肝炎肝硬化并脾功能亢进患者,共41例^[1]。诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南》,所有患者血清HBV DNA及HBeAg阳性。随机分为2组,抗病毒治疗组21例(治疗组)和常规治疗组20例(对照组)。治疗组男14例,女7例,年龄21~55岁,平均年龄42.5岁,肝功能Child-Pugh分级A级患者8例、B级7例、C级6例。腹水者5例,上消化道出血者2例,自发性细菌性腹膜炎者2例,肝性脑病者1例。对照组20例,男12例,女8例,年龄25~56岁,平均年龄43.5岁。肝功能Child-Pugh分级A级患者7例、B级8例、C级5例。腹水者4例,上消化道出血者2例,自发性细菌性腹膜炎者1例,肝性脑病者2例。两组基本病情大致相仿,具有可比性。以上两组患者均无肝肾综合征,排除其他原因引起肝病,半年内未接受免疫调节剂和抗病毒治疗。

二、治疗方法

治疗组常规护肝、支持治疗、对症处理。如腹水者给予利尿剂,自发性细菌性

腹膜炎患者给予抗感染治疗等,同时口服阿德福韦酯(贺维力)10 mg/d,疗程为48周。对照组常规护肝,支持治疗及对症处理。

三、观察指标

分别于治疗后观察:(1)肝功能:ALT、AST、TBil、ALB,每4周复查1次;(2)肝纤维化标志物:透明质酸(HA),Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)和HBV DNA,乙型肝炎病毒标志物,肾功能每3个月复查1次;(3)同时观察 Child-Pugh 分级和并发症及药物不良反应。

四、统计学分析

计量资料比较采用 t 检验,计量资料比较采用 χ^2 检验。

结 果

一、肝功能变化

两组患者治疗前后肝功能检测结果差异无统计学意义。治疗后治疗组 ALT、AST、TBil、ALB 各项指标均优于对照组,差异有统计学意义(表1)。

二、血清肝纤维化指标变化

两组患者治疗前后血清肝纤维化指标检验结果差异无统计学意义。治疗后治疗组 HA、PC-Ⅲ、Ⅳ-C 各项均优于对照组,差异有统计学意义(表2)。

表1 两组患者治疗前后肝功能变化($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)		TBil(μ mol/L)		ALB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	96 \pm 15	41 \pm 13 [#]	105 \pm 16	42 \pm 17 [#]	57 \pm 18	22 \pm 15 ³	31 \pm 5	35 \pm 4 [△]
对照组	98 \pm 12	91 \pm 15	102 \pm 19	95 \pm 11	55 \pm 13	51 \pm 16	32 \pm 3	31 \pm 5

注:[#]示与本组治疗前比较, P 值<0.05;[△]示与本组治疗前比较, P 值<0.01

表2 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	HA(ng/ml)		PC-Ⅲ(ng/ml)		Ⅳ-C(ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	171.2 \pm 65.5	84.3 \pm 25.1 [#]	165.7 \pm 51.8	92.6 \pm 41.1 [#]	175.5 \pm 56.3	84.8 \pm 40.7
对照组	165.1 \pm 59.5	154.2 \pm 32.1	171.4 \pm 65.7	145.2 \pm 42.1	68.2 \pm 63.5	151.1 \pm 54.2

注:[#]示与本组治疗前及与对照组治疗后比较, P 值均<0.05

三、HBV DNA 变化

两组患者治疗48周后,治疗组 HBV DNA 转阴11例,对照组转阴1例,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.5, P < 0.05$)。

四、HBeAg/抗-HBe 血清学变化

治疗48周后,治疗组发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换者4例,对照组发生 HBeAg/抗-HBe 血清转换者1例,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.2, P < 0.05$)。

五、Child-Pugh 分级比较

治疗48周后,治疗组 Child-Pugh 分级为A级的患者为9例、B级10例、C级

2例。对照组 Child-Pugh 分级为 A 级患者 6 例、B 级 7 例、C 级 7 例,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.9, P < 0.05$)。

六、不良反应

阿德福韦酯治疗组未发现相关的肾功能损害和其他不良反应。

讨 论

脾功能亢进是乙型肝炎肝硬化较早出现的一种并发症,表现为脾脏肿大,外周血细胞减少,易并发感染、发热和出血倾向,严重影响着患者生存质量。近年来,随着介入医学的发展及其在临床上的广泛应用,脾部分栓塞术已成为一种较普遍接受的治疗脾功能亢进的方法,具有确切的疗效^[1]。患者行脾部分栓塞术后,既缓解了脾功能亢进,又保留了脾脏的免疫功能,被称为“功能性切脾”。本组 41 例患者先后在我院进行了脾部分栓塞术治疗后,肿大的脾脏均较前明显缩小,外周血白细胞、红细胞和血小板均上升到正常范围。但 HBV 仍在体内复制,肝细胞继续炎症坏死,肝纤维化和肝硬化在进行性加重。本组中有 5 例和 9 例患者行脾部分栓塞术时,肝功能 Child-Pugh 分级分别为 A 级和 B 级,3~5 年后分别进展为 B 级和 C 级。因此,对乙型肝炎肝硬化并脾功能亢进患者行脾部分栓塞术后进行抗病毒治疗是非常重要的。抗病毒治疗能最大限度地长期抑制或消除 HBV,减轻肝细胞炎症和肝纤维化,对代偿期肝硬化患者,能延缓和降低失代偿和 HCC 的发生,对失代偿期肝硬化患者,虽不能改变终末期肝硬化的最终结局,但能延缓疾病进展,减少并发症的发生^[2]。

对肝硬化患者抗病毒治疗干扰素列为禁忌证。国内外普遍使用最先上市的 LAM, LAM 是胞嘧啶核苷类似物,进入肝细胞后磷酸化形成三磷酸 LAM,与去氧胞苷三磷酸(DCTp)竞争整合入 HBV DNA 链,导致链合成的终止和病毒复制停止。但对其细胞核内 HBV 的 ccc DNA 无作用,故难以彻底清除病毒。停药后,核内 ccc DNA 又继续复制,因而需要长期用药。随着用药时间的延长,耐药变异发生率升高,而且已经获得的疗效又趋于消失。由于肝硬化病情的特殊性,肝硬化患者肝脏储备功能明显下降,对病情活动的耐受性差,可出现病情加重。因而限制了 LAM 的长期应用。本组选用阿德福韦酯,该药属第一代核苷酸类抗病毒药物,是由阿德福韦(adefovir)制成的亲酯性口服前体药物,肠道容易吸收,生物利用度很高。口服后为肠道黏膜细胞所吸收并缓慢释放入血,在血液或组织器官中迅速水解为阿德福韦,然后在细胞内双磷酸化后形成有活性的双磷酸阿德福韦通过终止 HBV DNA 链合成抑制 HBV 聚合酶而有效抑制 HBV 复制,并能改善肝组织炎症坏死,促进肝细胞恢复和减轻纤维化程度^[3,4]。

本治疗组观察到应用阿德福韦酯 24 周后患者肝功能均有明显改善,随着肝功能好转,肝纤维化程度逐渐减轻。HBV DNA 在治疗 24 周也出现转阴,治疗 48 周时,HBV DNA 转阴率为 52.38% (11/21), HBeAg/抗-HBe 血清转换率为 19.47% (4/21),此结果较杨清等^[5]报道 49.9% (15/32)和 15.62% (5/32)略高。蔡皓东等^[6]对 9 例 LAM 耐药的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者用 ADV 治疗 24

周,有7例好转。HBV DNA的 \log_{10} 值均下降至5以下,ALT下降至28.8~49.7 U/L,其中4例恢复正常,血清白蛋白从治疗前平均36.6 g/L上升到41.1 g/L,腹水消失,Child-Pugh评分明显下降。有5例恢复正常工作,2例患者生活质量也明显改善。HBV得以抑制,肝功能改善后并发症也减少。本组中有3例患者抗病毒治疗前腹水持续不退,抗病毒治疗后腹水自行消退,有1例患者治疗前半年内发生3次肝性脑病,治疗后未再发生。

阿德福韦酯与拉米夫定相比,其疗效和安全性均相似^[5],且耐药性低,临床观察用药1~4年的病毒基因突变率仅为0%、2%、7%、15%,治疗4年发生耐药的概率比拉米夫定低4倍多^[7]。本组随访1年,未发现耐药现象,有待进一步观察。ADV对HBV野毒株和YMDD变异株均有显著的抑制作用^[3,8]。Kim等^[9]认为,失代偿期乙型肝炎肝硬化患者在LAM耐药后,ADV单独应用或与LAM联合应用的疗效无明显差别。2007年美国肝病学会(AASLD)最新的乙型肝炎建议中指出,代偿期和失代偿期肝硬化患者需考虑长期治疗,选择阿德福韦酯更佳^[10]。本研究也认为,阿德福韦酯是目前乙型肝炎肝硬化并脾功能亢进脾部分栓塞术后较理想的长期抗病毒药物。

参 考 文 献

- 1 肖绍树,贺降福,吕永红,等. 脾部分栓塞治疗肝硬化并脾功能亢进病例的选择. 中华内科杂志,2006,45:676-677.
- 2 中华医学会肝病分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志,2005,13:881-891.
- 3 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med, 2003, 348:808-816.
- 4 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med, 2005, 352:2673-2681.
- 5 杨清,龚作炯,胡丹凤. 阿德福韦酯和拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床观察. 中华肝脏病杂志,2007,15:821-824.
- 6 蔡皓东,马秀云,曹传梅. 阿德福韦酯治疗失代偿期慢性乙型肝炎九例. 中华传染病杂志,2006,24:413-414.
- 7 赵鸿,斯崇文. 第40届欧洲肝病年会专题报道-阿德福韦酯最新研究进展. 中国医学论坛报,2005,6:23.
- 8 Westland CE, Yang H, Delaney WE 4th, et al. Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine-resistant hepatitis B viruses in patients. J Viral Hepat, 2005, 12:67-73.
- 9 Kim KM, Choi WB, Lim YS, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with ongoing Lamivudine in patients with decompensated liver disease and lamivudine-resistant hepatitis B virus. J Korean Med Sci, 2005, 20:821-828.
- 10 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology, 2007, 45:507-539.

(收稿日期:2008-12-10)

(本文编辑:温少芳)

肖绍树,贺降福,胡志勇,等. 乙型肝炎肝硬化并脾亢脾部分栓塞术后阿德福韦酯疗效分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2009, 3(2):176-180.