

·论 著·

核苷类抗病毒药物对慢性重型乙型肝炎的近期疗效分析

丁佩佩 甄沛林 何纲 陈晓华 梁少群

摘要:目的 探讨抗病毒治疗对慢性重型乙型肝炎转归的近期影响。方法 收集慢性重型乙型肝炎病例。选取54例患者为抗病毒治疗组,选取历史病例67例为对照组。抗病毒治疗组在常规内科治疗基础上加用抗病毒药物治疗(拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定),对照组仅使用内科常规治疗。分析两组患者在不同时间点病死率、HBV-DNA水平、PT及肝功能结果。结果 治疗1个月后,2组死亡率差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后,抗病毒治疗组死亡15例(27.8%),对照组死亡32例(47.8%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组出院患者治疗1个月时ALT、AST、TBIL、PT差异无统计学意义($P>0.05$)。抗病毒治疗组HBV-DNA水平低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗3个月后,抗病毒治疗组ALT、AST、TBIL、PT、HBV-DNA水平明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 抗病毒治疗可降低慢性重型乙型肝炎患者的死亡率,促进肝功能好转,有效抑制病毒复制,能改善慢性重型乙型肝炎患者预后。

关键词:慢性乙型肝炎;抗病毒治疗;HBV-DNA;预后

中图分类号 R512.62 文献标识码 A 文章编号 1009-9727(2012)12-1513-03

Short-term efficacy of antiviral therapy with nucleoside analogues on chronic severe hepatitis B. DING Pei-pe, ZHEN Pei-lin, He Gang et al. (Jiangmen Municipal Central Hospital, Jiangmen 529030, Guangdong, P.R.China)

Abstract: Objective To investigate the short-term efficacy of antiviral treatment in patients with chronic severe hepatitis B. Methods Patients with chronic severe hepatitis B were collected. Antiviral treatment group (54 cases) was treated with antiviral therapy (LAM or ETV or Ld) and conventionally supportive therapy, and the control group (67 historical cases) was treated with supportive therapy only. The mortality, level of hepatitis B virus DNA (HBV-DNA), prothrombin time (PT) and liver function between the two groups in different points of time were compared. Results The mortality between 2 groups a month after treatment showed no significant difference in ($P>0.05$). But 3 months after treatment, 15 patients in antiviral treatment group died (27.8%), while 32 patients (47.8%) in control group died, showed statistically significant difference ($P<0.05$). The levels of ALT, AST, TBIL and PT between the 2 groups did not show significant difference a month after treatment ($P>0.05$), but the level of HBV-DNA in antiviral treatment group was much lower than in control group ($P<0.05$). The levels of ALT, AST, TBIL and PT and the level of HBV-DNA in antiviral treatment group were all lower than those of control group 3 months after treatment ($P<0.05$). Conclusion Antiviral treatment can reduce mortality, improve liver function, inhibit viral replication, with a positive therapeutic effect.

Key words: Chronic severe hepatitis B; Antiviral treatment; HBV-DNA; Prognosis

慢性重型乙型肝炎是一种临床危急重症,因其病情严重、死亡率高,日益受到临床重视。尽早实行肝移植是治疗的有效方法,但由于肝源有限,对于这类患者的治疗,一般主要以内科综合治疗为主,部分病例辅以人工肝支持治疗。抗病毒治疗是治疗慢性乙肝的重要手段,其对于治疗重型肝炎也有重要的意义。本研究观察核苷类抗病毒药物治疗慢性重型乙型肝炎的疗效,对比常规治疗方法,并对患者治疗12周临床转归的影响进行探讨。

1 对象与方法

1.1 病例选择 分为抗病毒治疗组(治疗组)及常规治疗组(对照组)。治疗组为2010年12月~2012年1月我院感染科住院慢性重型乙型肝炎患者共54例,

其中男性48例,女性6例;早期38例,中期13例,晚期3例。平均年龄(45.4 ± 16.1)岁。对照组为历史病例,为2006年6月~2008年1月我院感染科住院慢性重型乙型肝炎患者共67例,其中男性54例,女性13例;早期44例,中期17例,晚期6例。平均年龄(41.5 ± 18.1)岁。CHSB的临床诊断及病情临床分期符合肝衰竭诊疗指南的标准^[1],排除妊娠、肝癌、脂肪肝、自身免疫性肝炎、药物性肝炎、甲型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎等因素所致的肝病及应用人工肝支持系统治疗和肝移植患者。所有患者血清HBsAg均阳性,HBsAg阳性或阴性,HBV-DNA $\geq 1\times 10^3$ 拷贝/mL,6个月内未接受过抗病毒治疗,两组在年龄、性别、病程及病情程度等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具

基金项目 江门市科技局科研课题(No. 江科[2012]107号)

作者单位 江门市中心医院感染科 广东 江门 529030

作者简介 丁佩佩(1980~)女 汉族 湖南醴陵 医学硕士 副主任医师 主要从事感染性疾病的诊治。

有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者均给予常规内科综合治疗 ,包括护肝药物、补充血浆白蛋白、对症支持治疗等 ,并视病情给予抗感染、利尿、防治并发症治疗。治疗组在接受内科综合治疗的基础上 ,均加用核苷类似物抗病毒治疗。其中31例选择恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司) 0.5mg 口服 ,每日1次 ;12例选择拉米夫定(葛兰素史克公司)100mg 口服 ,每日1次 ;11例选择替比夫定(诺华制药有限公司) 600mg 口服 ,每日1次。所有患者在抗病毒治疗前均签署知情同意书。

1.3 检测项目 治疗前及治疗期间(1个月、3个月)检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清总胆红素(TBil)、凝血酶原时间(PT)及血清HBV DNA定量。同时观察病死率。肝、肾功能采用美国 Beckman 全自动生化仪及配套试剂检测 ,HBV DNA定量采用核酸荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 ,试剂由广州达安基因诊断中心提供 ,敏感度为500copy / ml。

1.4 统计学方法 用SPSS13.0统计软件 ,率的比较

采用 χ^2 检验 ,计数资料采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病死率的比较 治疗1个月后 ,治疗组死亡10例(18.5%) ,对照组死亡18例(26.8%) ,对照组高于死亡组 ,但2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(χ^2 值1.171 , $P>0.05$)。治疗3个月后 ,治疗组死亡15例(27.8%) ,对照组死亡32例(47.8%) ,对照组高于治疗组 ,2组比较差异有统计学意义(χ^2 值5.026 , $P<0.05$)。

2.2 两组出院患者治疗1个月时的生化指标和HBV - DNA水平 治疗1个月后2组ALT、AST、TBIL、PT较治疗前有降低 ,但2组降低水平比较差异无统计学意义($P>0.05$) ;2组HBV DNA水平均低于治疗前 ,且2组降低水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.3 两组出院患者治疗3个月的生化指标和HBV - DNA水平 治疗3个月后2组ALT、AST、TBIL、PT、HBV DNA水平均低于治疗前 ,且2组降低水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 2组出院患者治疗1个月后生化指标及HBV DNA结果

Tab 1 Biochemical results and HBV DNA levels of the 2 groups(discharged patients) after 1 month treatment

组别 Group	时间 Time	例数 No.case	TBIL(μ mol/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	PT(s)	HBV DNA(log copies/ml)
治疗组 Treatment group	入院时 Admission time	39	363.7 \pm 126.7	404.5 \pm 124.7	425.0 \pm 102.4	27.5 \pm 2.4	5.4 \pm 1.4
	1个月 1 month later	39	214.3 \pm 113.7	102.5 \pm 43.7	117.2 \pm 52.2	18.4 \pm 2.2	3.1 \pm 1.3*
对照组 Control group	入院时 Admission time	35	347.5 \pm 112.4	387.3 \pm 105.4	416.2 \pm 114.3	28.3 \pm 3.1	5.7 \pm 1.6
	1个月 1 month later	35	227.5 \pm 98.4	111.3 \pm 52.0	125.0 \pm 57.3	18.7 \pm 2.4	4.3 \pm 1.2

注 *与对照组比较 , $P<0.05$ 。 Note: *Compared with control group, $P<0.05$

表2 2组出院患者治疗3个月后生化指标及HBV DNA结果

Tab.2 Biochemical results and HBV DNA levels of the 2 groups(discharged patients) after 3 months treatment

组别 Group	时间 Time	例数 No.case	TBIL(μ mol/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	PT(s)	HBV DNA(log copies/ml)
治疗组 Treatment group	入院时 Admission time	39	363.7 \pm 126.7	404.5 \pm 124.7	425.0 \pm 102.4	27.5 \pm 2.4	5.4 \pm 1.4
	3个月 3 month later	39	94.2 \pm 66.5*	55.3 \pm 42.1*	51.2 \pm 36.0*	14.4 \pm 1.2*	2.2 \pm 1.4*
对照组 Control group	入院时 Admission time	35	347.5 \pm 112.4	387.3 \pm 105.4	416.2 \pm 114.3	28.3 \pm 3.1	5.7 \pm 1.6
	3个月 3 month later	35	167.4 \pm 85.2	87.2 \pm 50.4	86.4 \pm 53.0	17.7 \pm 2.4	3.4 \pm 1.3

注 *与对照组比较 , $P<0.05$ 。 Note: *Compared with control group, $P<0.05$

3 讨论

慢性乙型重型肝炎是在慢性乙型病毒性肝炎的基础上 ,出现大块性或亚大块性的肝实质坏死。其发生机制主要是由于HBV的高复制及蛋白抗原在靶细胞表面的表达 ,诱发了以CTL为主要效应细胞的免疫反应。免疫反应越强 ,肝细胞的破坏可能就越严重。在强烈的免疫反应之后 ,往往伴随免疫清除 ,出现HBV DNA的明显下降。据陈瑞烈等报道重型乙型肝炎死亡患者血清HBV DNA水平显著低于存活者^[2]。过去人们认为 ,病毒只起到启动机体过度免疫应答的

作用 ,故抗病毒治疗对慢性乙型重型肝炎的治疗作用有限。随着临床研究的不断开展 ,越来越多的证据表明 ,HBV在机体持续复制而诱发亢进的免疫应答是重型肝炎的主要致病因素 ,抗病毒治疗可迅速抑制HBV复制 ,降低了CTL对感染肝细胞的攻击 ,中止剧烈细胞免疫和体液免疫 ,从而可以减轻肝细胞的损伤坏死。

抗HBV药物主要有2类 :一类是以 α 干扰素为代表的免疫调节剂 ,另一类是核苷类似物。根据2010年中国乙肝防治指南^[3] ,由于 α 干扰素有加重肝细胞

坏死的可能,不适用于慢性乙型重型肝炎的治疗。因此,目前慢性乙型重型肝炎的抗病毒治疗主要为核苷类似物。我国现今批准用于抗HBV治疗的核苷类似物有拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定。由于阿德福韦抗病毒治疗的作用较弱较慢,且有可能有肾功能受损的副作用,一般较少用于重型肝炎的治疗。

国内外均有文献资料报道,核苷类似物抗病毒治疗可以降低慢性重型乙型肝炎患者的死亡率^[4-5]。这可能与病毒量迅速降低,减轻了剧烈的免疫反应,从而减轻肝细胞的损伤坏死有关。本研究治疗1个月后,抗病毒治疗组与对照组比较死亡率差异无统计学意义,说明在短期有限的治疗时间内,抗病毒治疗尚不能明显抑制强烈的免疫反应,难以减轻肝细胞的坏死。而治疗3个月后,两组比较差异出现统计学意义,这与国内大多数文献一致。说明抗病毒治疗可以降低患者的死亡率,但在早期仍需注重内科综合治疗以争取肝脏恢复的时间。

TBIL、ALT、AST反映肝脏炎症和坏死情况,PT反映肝脏的合成功能,HBV DNA反映病毒复制的水平。本研究发现,在治疗1个月后2组比较肝功能及PT,差异无统计学意义,而HBV DNA水平均低于治疗前,且2组降低水平比较差异有统计学意义,说明核苷类抗病毒药物能迅速降低病毒量,使已受感染的肝细胞产生病毒的能力下降,从而减少坏死后再生肝细胞被病毒感染的机会,减轻肝脏炎性反应。但在1个月的短时间内,尚难以有效地改善生化指标并降低死亡率。两组出院患者治疗3个月后ALT、AST、TBIL、PT、HBV DNA水平均低于治疗前,且2组降低水平比较差异有统计学意义。对照组HBV DNA水平降低,说明重型肝炎过强免疫反应致肝细胞大量坏死的同时,常伴有明显的病毒清除,或因肝纤维化、肝硬化时残存肝细胞减少致使病毒载量偏低。治疗组HBV DNA水平更低且生化指标好转更明显,表明抗病毒药物能使重型肝炎患者血清HBV DNA水平迅速下降,从而最大限度地减少肝细胞膜上的靶抗原表达,缓解强烈的细胞免疫反应,促进肝功能的恢复及生化

指标的好转。

综上所述,抗病毒治疗能有效地降低重型肝炎患者的死亡率,改善其生化指标,降低HBV DNA水平,为肝细胞的修复和再生创造条件。目前一般的慢性乙型肝炎治疗研究中已广泛认为,抗病毒可以持续性抑制HBV-DNA,降低慢性乙肝患者肝硬化、肝癌的发生率,减慢甚至部分逆转肝纤维化的进程,大大提高患者的生存率和生活质量。但重型肝炎方面的长期疗效,仍有待进一步研究观察。

参考文献:

- [1] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology; Chinese Medical Association. Diagnostic and Treatment Guidelines for Liver Failure[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2006, 9: 321-324. (In Chinese)
(中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组和肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2006, 9: 321-324.)
- [2] Chen RL, Lin SR, Zheng XD, et al. A study on the correlation between the level of serum HBV DNA and liver function and immunological index in patients with severe hepatitis B[J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2006, 13(9): 1449-1450. (In Chinese)
(陈瑞烈, 林少锐, 郑晓丹, 等. 重型乙型肝炎血清HBV DNA水平与肝功能及免疫指标的关系研究[J]. 中国基层医药, 2006, 13(9): 1449-1450.)
- [3] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of hepatology, 2011, 19(1): 13-24. (In Chinese)
(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[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.)
- [4] Zhou FY, Jiang RL, Feng XR, et al. Effect observation of antiviral therapy with nucleoside(or nucleotide) analogues on chronic severe hepatitis B[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2011, 6(4): 1-3. (In Chinese)
(周福元, 姜荣龙, 冯筱榕, 等. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性重型乙型肝炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 6(4): 1-3.)
- [5] Matsumoto K, Miyake Y, Miyatake H, et al. A combination treatment of entecavir and early-phase corticosteroid in severe exacerbation of chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol. 2009, 15(13): 1650-1652.

收稿日期 2012-07-22 编辑 谢永慧