

恩替卡韦治疗肺结核合并慢性乙型肝炎的临床观察

梁彦玲 张全会

摘要:目的 观察恩替卡韦对肺结核合并慢性乙型肝炎患者的疗效。方法 90例肺结核合并慢性乙型肝炎患者,随机分成抗病毒治疗组45例和对照组45例。观察抗病毒治疗对肺结核合并慢性乙型肝炎患者肝功能变化、HBVDNA及患者预后的相关性。结果 抗病毒治疗组与对照组治疗后肝功能ALT、AST、GGT、ALP、TB的变化,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。抗病毒治疗组HBVDNA转阴率为62.2%,对照组为4.44%。在治疗过程中抗病毒组无因严重肝功能损害而停止抗结核治疗者,而对照组有8例(17.8%)因严重肝功能损害而停止抗结核治疗。结论 肺结核并慢性乙型肝炎患者化疗中应用恩替卡韦抗病毒有重要意义。对改善肺结核合并慢性乙型肝炎患者的预后有重要作用。

关键词: 肺结核;恩替卡韦;慢性乙型肝炎

中图分类号 R521 文献标识码 A 文章编号 1009-9727(2012)11-1378-03

Effect of anti-tuberculosis drugs combined with entecavir on pulmonary tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis B. LIANG Yan-ling, ZHANG Quan-hui. (Department of hepatology, Zhengzhou Municipal 6th People's Hospital, Zhengzhou 450000 Henan P.R China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of anti-tuberculosis drugs combined with entecavir on pulmonary tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis B. **Methods** The 90 pulmonary tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis B were randomly divided into treatment and control groups. Patients in control group were given anti-tuberculosis drug and those in treatment group were given anti-tuberculosis drug as well as oral entecavir 0.5 mg daily for nine months. The liver function changes, HBVDNA and prognosis correlation were observed. **Results** After treatment, the levels of ALT, AST, GGT, ALP and TB change in anti-viral treatment group and control groups were significant ($P<0.05$). In the antiviral therapy group, HBVDNA negative-conversion rate was 62.2%, the control group was 4.44%. In the course of treatment, the patients in antiviral group completed the full course of anti-TB treatment, while 8 cases in the control group interrupted the anti-TB treatment due to severe liver dysfunction. **Conclusion** Entecavir possesses marked protective effect on liver function in patients with tuberculosis and chronic hepatitis B.

Key words: Tuberculosis; Entecavir; Chronic hepatitis B

我国乙型肝炎发病率较高,2006年全国乙型肝炎流行病学调查表明,我国1~59岁一般人群乙肝表面抗原携带率为7.18%,据此推算,我国现有的慢性乙肝病毒感染者约9300万人,其中慢性乙型肝炎患者约2000万例^[1]。临床上,肺结核患者合并乙型肝炎病毒感染较为常见。在抗结核治疗过程中,由于多种抗结核药物均可导致肝损伤,尤其是原有肝病基础的患者。肺结核合并慢性乙型病毒性肝炎的治疗成为临床上非常棘手的问题。我们应用恩替卡韦联合抗结核药物治疗肺结核合并慢性乙型肝炎患者,以评估其临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2009年7月~2012年6月郑州市第六人民医院收治的肺结核合并慢性乙型肝炎患者90例,其中男性58例,女性32例,年龄20~60岁,平均年龄(35.4±11.2)岁。入选者符合以下条件:①临床诊断为肺结核(除外血行播散型肺结核及其他肺外结核),痰涂片阳性,符合中华医学会结核病学分会制定

的肺结核诊断和治疗指南标准^[2],所有患者均有肺结核临床表现,如发热、盗汗、乏力、咳嗽等,均无咯血、自发性气胸、肺部继发感染等并发症发生,均无其他脏器功能异常;同时临床诊断为慢性乙型肝炎,符合2000年第十次全国病毒性肝炎与肝病学术会议修订的肝炎诊断标准^[3]。②HBVDNA $>10^5$ 拷贝/mL,HBsAg阳性或阴性;③既往未使用抗病毒或抗结核药物;④年龄18~60岁。

1.2 治疗方法 将90例肺结核合并慢性乙型肝炎患者随机分为抗病毒治疗组45例和对照组45例。两组患者所用抗结核治疗初治方案均为:①强化期2个月:异烟肼(INH)0.4g,每日一次口服;利福喷丁(RFT)0.45g,每周二次口服;吡嗪酰胺(PZA)1.5g,每日一次口服;乙胺丁醇(EMB)1.0g,每日一次口服。②巩固期6个月:异烟肼0.4g,每日一次口服1次;利福喷丁0.45g,每周二次口服;乙胺丁醇1.0g,每日一次口服。抗病毒治疗组在服用抗结核药物之前2周开始预防性应用抗病毒治疗,应用恩替卡韦(上海施贵宝

作者单位:郑州市第六人民医院肝病诊治中心,河南 郑州 450000

作者简介:梁彦玲(1974~),女,汉族,郑州人,本科,主治医师,研究方向:肝病诊治与研究。

制药有限公司)0.5mg,每日一次口服,口服恩替卡韦患者均由本人签署书面知情同意书。

1.3 观察方法 检测采用全自动生化分析仪检测生化指标;采用ELISA法检测血清乙型肝炎病毒标记物;采用实时荧光定量聚合酶链反应法检测血清HBV-DNA(试剂由广州中山大学达安基因股份有限公司提供)。治疗前评价患者临床症状、肝功能、HBVDNA等;治疗开始后,每2周评价患者临床症状、肝功能的改变。服用恩替卡韦前、服用后3个月、6个月及抗结核治疗结束时,相同时间点检测两组患者血清HBV-DNA水平,并随访1年。

1.4 统计学方法 计量资料采用 t 检验,率的比较采

用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能比较 两组患者治疗前肝功能具有可比性($P>0.05$);治疗后ALT、AST、GGT、ALP、TB的变化,两组差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组治疗过程结束时HBVDNA转阴率和痰菌转阴率结果 见表2。

2.3 两组停药率的比较 在治疗过程中抗病毒组无因严重肝功能损害而停止抗结核治疗者,而对照组有8例(17.8%)因严重肝功能损害而停止抗结核治疗。

表1 两组患者治疗前后肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Liver function before and after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 分组 Group | 例数 No.case | ALT(U/L) | AST(U/L) | GGT(U/L) | ALP(U/L) | TB(μ mol/L) | ALB(g/L) | PTA(%) |
|---------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------|----------------|------------|
| 治疗组 Treatment | 45 | 96 \pm 29 | 50 \pm 11 | 81 \pm 10 | 165 \pm 73 | 33 \pm 17 | 44.1 \pm 4.2 | 78 \pm 9 |
| 对照组 Control | 45 | 70 \pm 16 | 56 \pm 12 | 105 \pm 12 | 188 \pm 59 | 30 \pm 14 | 43.2 \pm 4.0 | 71 \pm 8 |
| 治疗组 Treatment | 45 | 95 \pm 26 | 51 \pm 10 | 85 \pm 9 | 168 \pm 72 | 35 \pm 14 | 43.9 \pm 3.8 | 77 \pm 9 |
| 对照组 Control | 37 | 221 \pm 40 | 175 \pm 16 | 202 \pm 14 | 290 \pm 88 | 78 \pm 16 | 39.2 \pm 2.1 | 60 \pm 7 |

注:治疗后治疗组与对照组比较,ALT(丙氨酸氨基转移酶): $P<0.005$;AST(天冬氨酸氨基转移酶): $P<0.005$;GGT(谷酰转氨酶): $P<0.005$;ALP(碱性磷酸酶): $P<0.005$;TB(总胆红素): $P<0.005$;ALB(白蛋白): $P>0.005$;PTA(酶原活动度): $P>0.005$

表2 两组患者治疗后HBVDNA转阴率和痰菌转阴率比较

Table 2 After treatment HBVDNA seroconversion rate and sputum negative rate between the two groups

| 分组 Group | 例数 No.case | HBVDNA 转阴率 | | 痰菌转阴率 | |
|---------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | | 例 No.case | 率 Rate(%) | 例 No.case | 率 Rate(%) |
| 治疗组 Treatment | 45 | 28 | 62.2 | 41 | 91.1 |
| 对照组 Control | 37 | 2 | 4.44 | 32 | 86.5 |

3 讨论

我国是结核病的高发地区,估计约有450万患者^[4]。肺结核化学治疗(化疗)是肺结核治疗的主要手段。在肺结核临床治疗中,为了迅速有效控制病情,及时杀灭结核杆菌,减少耐药菌产生,一般采用WHO和中国卫生部推荐的标准化疗方案。该方案中异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等对肝功能均有一定影响,可导致药物性肝炎,甚至出现肝坏死或肝功能衰竭^[5]。而避免或慎用损肝药物是慢性乙型肝炎的治疗原则之一。因此,肺结核并慢性乙型肝炎患者化疗中,如何预防进一步的肝损伤和治疗肝损伤是临床医生面临的一个重要课题。慢性乙型肝炎的治疗抗病毒治疗是关键,恩替卡韦是目前临床上广泛应用的抗乙肝病毒药物,恩替卡韦具有抗病毒作用强、副作用小、临床耐药发生率低的优点,被国内外指南推荐为一线抗乙肝病毒药物。但应用于肺结核并慢性乙型肝炎的治疗,国内外尚未见报道。

恩替卡韦为鸟嘌呤核苷类似物,对乙肝病毒多聚

酶具有较强的抑制作用。它能够通过磷酸化成为具有活性的三磷酸盐,通过与HBV多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争,恩替卡韦三磷酸盐能抑制病毒多聚酶(逆转录酶)的所有三种活性:(1)HBV多聚酶的启动;(2)前基因组mRNA逆转录负链的形成;(3)HBV DNA正链的合成。一项随机双盲对照临床试验表明,对于HBeAg阳性慢性乙肝患者,恩替卡韦治疗48周时HBVDNA下降至300拷贝/mL以下者为67%、ALT复常者为68%、有肝组织学改善者为72%,均优于接受拉米夫定治疗者^[6]。对于HBeAg阴性患者,恩替卡韦治疗48周时HBV DNA下降至PCR检测水平以下者为90%、ALT复常率为78%、肝组织学改善率为70%^[7]。长期随访研究表明,对达到病毒学应答者,继续治疗可保持较高的HBVDNA抑制效果^[8]。日本一项研究显示恩替卡韦3年累积耐药率为1.7%~3.3%^[9]。

本课题的研究结果显示,应用恩替卡韦9个月后肺结核并慢性乙型肝炎患者血清HBVDNA阴转率达

(下转第1390页)

参考文献:

- [1] Epidemic analysis report of syphilis and gonorrhea in China in 2009 [J]. National STD briefing, 2010, 1 (242):1-6. (In Chinese)
(2009年全国梅毒与淋病疫情分析报告[J].性病情况简报, 2010, 1 (242):1-6.)
- [2] Zhong N, Zheng WA, Lu YZ, et al. Epidemiological analysis of syphilis among pregnant women, newborns in Hainan [J] Chinese Journal of Dermatology and Venereology, 2008, 22 (5): 295 - 296. (In Chinese)
(钟娜, 郑文爱, 陆玉珠, 等. 海南省孕妇、新生儿梅毒流行病学分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2008, 22 (5): 295 - 296.)
- [3] Zhen L, Sun GQ, Lu DY, et al. Survey of prevalence of syphilis in Laizhou City in 2005~2008 [J]. China Tropic Medicine, 2010, 11(3):198-199 (In Chinese)
(甄琳, 孙国强, 鹿栋尧, 等. 山东莱州市 2005~2008 年梅毒流行特征分析[J]. 中国热带医学, 2010(3):198-199)
- [4] Gong XH, Zhang LP, Han F. Evaluation on laboratory testing method for s early syphilis [J]. Journal of Practical Medical Techniques, 2007, 14 (6):709-711. (In Chinese)

(宫晓红, 张连萍, 韩峰. 早期梅毒实验室检测方法的评价[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(6):709-711.)

- [5] Li AX, WY. Syphilis diagnosis and treatment strategies [J]. Journal of Infectious Disease Information, 2007, 20 (1): 26-29. (In Chinese)
(李安信, 王鹰. 梅毒的诊断和治疗策略[J]. 传染病信息, 2007, 20(1): 26-29)
- [6] Song XY, Yang MX, Hua RQ, et al. Xuhui District, Evaluation on intervention effect of syphilis clinics and review [J]. the China AIDS, sexually transmitted diseases, 2007, 2 (13): 78 - 79. (In Chinese)
(宋小莺, 杨美霞, 华荣秋, 等. 徐汇区梅毒诊疗及复查干预效果评价[J]. 中国艾滋病性病, 2007, 2 (13): 78-79)
- [7] Li Z, Tian LS, Luo ZZ, et al. Correlation of pregnant syphilis with congenital syphilis [J]. China Tropic Medicine, 2011, 11(11):1383-1385 (In Chinese)
(李真, 田丽闪, 罗珍胃, 等. 妊娠梅毒与先天梅毒相关性分析[J]. 中国热带医学, 2011, 11(11):1383-1385)

收稿日期 2012-04-20 编辑 谢永慧

(上接第1379页)

62.6%, 显著高于对照组($P < 0.01$), 本课题研究结果显示, 化疗中联合应用恩替卡韦抗病毒治疗, 肺结核并慢性乙型肝炎患者肝功能严重程度、化疗中断百分率显著低于未应用恩替卡韦的患者。肺结核化疗中肝功能受损与肝脏因 HBV 感染复制引起的原有的病理改变相关, 化疗药物在原有肝损害基础上加重肝损害。恩替卡韦可阻止化疗中进一步的肝损害。

综上所述, 恩替卡韦抗乙肝病毒治疗, 在肺结核并慢性乙型肝炎患者临床中有重要的应用价值。HBV 复制的肺结核并慢性乙型肝炎患者, 应用标准化疗方案易造成肝功受损, 可诱发肝衰竭, 恩替卡韦是有效的、可行的抗 HBV 药物, 应用恩替卡韦可防止化疗中发生肝功能恶化, 对改善肺结核合并慢性乙型肝炎患者的预后有重要价值。

参考文献:

- [1] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1):3-4.
- [2] Tuberculosis branch of Chinese Medical Association. Tuberculosis diagnosis and treatment guidelines [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2001, 24: 70-74. (In Chinese)
(中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24:70-74.)
- [3] Infectious and parasitic diseases branch, liver diseases branch of Chi-

nese Medical Association. Viral hepatitis prevention and treatment programs [J]. Chin J Inf Dis, 2001, 19:56-62. (In Chinese)

(中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎的防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19:56-62.)

- [4] Wang LD. The problems and countermeasures in the control of major infectious diseases [J]. Natl Med J Chin. 2004, 84(23):1944-1947. (In Chinese)
(王陇德. 我国重大传染病控制中的问题与对策[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(23):1944-1947.)
- [5] Guo YH, Cui DJ. Antituberculosis drug-induced liver damage [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 1998, 21(5):308. (In Chinese)
(郭英红, 崔德建. 抗结核药物所致肝损害[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21(5):308.)
- [6] Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2006, 354(10):1001-1010.
- [7] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2006, 354(10):1011-1020.
- [8] Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2007, 133(5):1437-1444.
- [9] Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection [J]. J Hepatol, 2010, 52(6):791-799.

收稿日期 2012-09-12 编辑 吴中菲