

·论 著·

恩替卡韦联合异甘草酸镁治疗慢性乙肝患者临床观察

倪传斌, 李三清, 陈武军

三亚市解放军四二五医院感染科, 海南 三亚 572000

摘要:目的 观察恩替卡韦联合异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎患者肝组织病理学的临床变化。方法 自2010年4月~2013年8月,收集慢性乙型病毒性肝炎患者70例,随机分为治疗组及对照组各35例,治疗组口服恩替卡韦0.5 mg/d、1次/d,同时用异甘草酸镁注射液150mg静脉滴注,1次/d;对照组口服恩替卡韦0.5 mg/d、1次/d,疗程为12周,记录两组治疗前后肝组织炎症活动度、肝纤维化程度及血清肝纤维化指标水平,并对两组治疗前后的数据进行统计学分析。结果 治疗结束后,两组肝组织炎症活动度($U=433$)、肝纤维化程度($U=426.5$)相比较差异均有统计学意义($P<0.05$);两组血清肝纤维化指标:血清透明质酸($t=10.7$)、Ⅲ型前胶原($t=8.48$)、Ⅳ型胶原($t=6.7$)、层粘连蛋白($t=5.3$)相比较差异均有显著统计学意义($P<0.01$)。结论 恩替卡韦联合异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎,可明显减轻肝组织炎症活动度及肝纤维化程度,降低血清肝纤维化指标,优于单用恩替卡韦,值得临床推广。

关键词:恩替卡韦;异甘草酸镁;慢性乙型肝炎;肝组织病理学

中图分类号:R512.6+2 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2014)7-856-03

Pathological changes of liver tissue in chronic hepatitis B patients treated with combination therapy of entecavir and magnesium isoglycyrrhizinate

NI Chuan-bin, LI San-qing, CHEN Wu-jun

Department of Infectious Diseases, No. 425 Hospital of PLA, Sanya 572000, Hainan, P.R.China

Abstract: Objective To observe the pathological changes of liver tissue in chronic hepatitis B patients after combination therapy with entecavir and magnesium isoglycyrrhizinate. **Methods** Totally 70 chronic hepatitis B patients were enrolled from April 2010 to August 2013 and randomly divided into experimental group and control group (35 cases in each group). Patients in experimental group took entecavir 0.5 mg/d qd orally and magnesium isoglycyrrhizinate 150 mg qd intravenously. The patients in control group only took entecavir orally. Before and 12 weeks after treatment, the degree of liver tissue inflammation, fibrosis and serum marker of liver fibrosis were observed and statistically analyzed. **Results** After treatment, there were significant differences ($P<0.05$) between the two groups in terms of liver tissue inflammation ($U=433$) and fibrosis ($U=426.5$). With regard to the serum marker of liver fibrosis, such as hyaluronic acid ($t=10.7$), type III procollagen ($t=8.48$), type IV collagen ($t=6.7$) and laminin ($t=5.3$), there were significant differences between the two groups, too ($P<0.01$). **Conclusion** Compared with single drug therapy of entecavir, entecavir combined with magnesium isoglycyrrhizinate significantly reduced the degree of liver tissue inflammation, fibrosis and serum marker of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. The combination therapy is worthy for recommendation in clinical use.

key words: Entecavir; Magnesium Isoglycyrrhizinate; Chronic hepatitis B; Liver tissue pathology

我国是慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染中度流行区^[1],大约有1.2亿人感染乙型肝炎病毒,其中慢性乙型肝炎(CHB)患者约2 000万^[2]。HBV所致肝组织炎症反应及肝纤维化是慢性乙型肝炎进展的主要病理基础^[1]。因此,有效的抗炎及抗纤维化治疗是治疗CHB的关键。近年来,国内对异甘草酸镁的药理及临床研究显示,其具有抗炎、抗肝纤维化、稳定细胞膜、调节免疫及抗氧化等作用^[3],被广泛应用于肝脏疾病的治疗;而恩替卡韦具有强大的抗乙型肝炎病毒效果。本研究利用恩替卡韦联合异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎患者,在肝组织病理学及血清肝纤维化指标的变化方面取得良好的效果,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 自2010年4月~2013年8月,共收集解放军四二五医院诊断慢性乙型病毒性肝炎患者70例,所有CHB患者均符合2010年中华医学会肝病学会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]的诊断标准。随机分为治疗组35例,其中男性21例,女性14例,平均年龄(42.6 ± 10.3)岁,病程(4.4 ± 2.3)年;对照组35例,其中男性24例,女性11例,平均年龄(40.1 ± 11.4)岁,病程(4.6 ± 2.5)年。两组患者的性别、年龄、病程经统计学处理,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。入选病例同时符合下列条件:(1)乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性;(2)乙型肝炎病毒定量(HBV-DNA) $>1\times 10^5$ 拷贝/mL;(3)血清丙氨酸氨基转移酶 >2 正常值上限(ULN)。所选病例排除甲、丙、丁、戊型

肝炎及人类免疫缺陷病毒(HIV)混合感染,排除乙醇、药物等其它原因所致肝损伤,排除重型肝炎。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组口服恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司生产)0.5mg/d,1次/d,同时用异甘草酸镁注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司生产)150mg加入5%葡萄糖溶液中静脉滴注,1次/d;对照组口服恩替卡韦0.5mg/d,1次/d;两组疗程均为12周。治疗前3个月及治疗期间均不使用其它保肝降酶及免疫调节剂。

1.2.2 病理诊断(肝组织炎症活动度及肝纤维化) 所有患者治疗前后均在B超引导下,行肝穿刺活体组织学检查,按肝穿刺操作常规用16G穿刺针行肝脏穿刺,要求穿刺出的肝组织长度1.5~2.0cm,取材后立即用10%甲醛溶液固定,常规脱水、浸蜡包埋、切片。肝组织切片进行HE染色,由病理科两位专家盲法读片。肝组织炎症活动度及肝纤维化分期标准参照2000年《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]。

1.2.3 血清肝纤维化指标检测 所有患者治疗前后均检测血清透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层粘连蛋白(LN),检测方法采用化学发光法(仪器为Autobio),试剂盒购自郑州安图。

1.3 统计学方法 所有数据采用SPSS软件13.0分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间的比较用 t 检验,计数资料两组间比较采用Mann-Whitney U非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝组织病理学变化情况 两组治疗前肝组织炎症活动度($U=595$)与纤维化程度($U=591$)差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗结束后,治疗组肝组织炎症活动度比对照组明显减轻,两组间比较差异有统计学意义($U=433, P < 0.05$);治疗组肝纤维化程度比对照组也明显减轻,两组间比较差异有统计学意义($U=426.5, P < 0.05$),见表1,表2。

表1 两组治疗前后肝组织炎症活动度变化(例)

Table 1 Liver inflammation activity of change in cases of both groups before and after treatment

组别 Group	例数 No.case	肝组织炎症活动度 Inflammatory activity of liver tissue			
		G1	G2	G3	G4
治疗组 Treatment	35				
治疗前 Before		2	13	13	7
治疗后 After		12	12	9	2
对照组 Control	35				
治疗前 Before		1	14	12	8
治疗后 After		5	12	12	6

注:两组治疗前比较 $U=595, P > 0.05$; 治疗后比较 $U=433, P < 0.05$ 。

Note: Comparison of the two groups before treatment $U=595, P > 0.05$; After treatment $U=433, P < 0.05$ 。

表2 两组治疗前后肝纤维化程度变化(例)

Table 2 Changes of degree of liver fibrosis after treatment between the two groups (case)

组别 Group	例数 No.case	肝纤维化程度 Degree of liver fibrosis			
		S1	S2	S3	S4
治疗组 Treatment	35				
治疗前 Before		1	12	14	8
治疗后 After		12	11	9	3
对照组 Control	35				
治疗前 Before		2	13	11	9
治疗后 After		4	12	12	7

注:两组治疗前比较 $U=591, P > 0.05$; 治疗后比较 $U=426.5, P < 0.05$ 。

Note: Comparison of the two groups before treatment $U=591, P > 0.05$; After treatment $U=426.5, P < 0.05$ 。

2.2 血清肝纤维化指标变化情况 治疗前,两组HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗结束时,治疗组与对照组HA、PCⅢ、Ⅳ-C、LN浓度均明显下降,两组间比较有显著统计学意义($P < 0.01$),见表3。

表3 两组患者治疗前后血清肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum liver fibrosis indexes in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	HA(ng/mL)		PCⅢ(ng/mL)		Ⅳ-C(ng/mL)		LN(ng/mL)	
	治疗前 Before	治疗后 After	治疗前 Before	治疗后 After	治疗前 Before	治疗后 After	治疗前 Before	治疗后 After
治疗组 Treatment	216.4±23.2	62.2±16.7	199.16±18.1	90.3±16.2	109.8±12.1	53.1±15.5	110.3±22.2	51.4±16.4
对照组 Control	211.5±22.5	109.2±19.4	202.80±18.5	126.1±18.5	106.6±9.4	78.9±16.3	102.9±19.3	70.1±12.4
t 值 t value	0.88	10.7	0.82	8.48	1.22	6.7	1.47	5.3
P 值 P value	$P > 0.05$	$P < 0.01$	$P > 0.05$	$P < 0.01$	$P > 0.05$	$P < 0.01$	$P > 0.05$	$P < 0.01$

注:两组治疗前比较 $P > 0.05$; 治疗后比较 $P < 0.05$ 。

Note: Comparison of the two groups before treatment $P > 0.05$; After treatment $P < 0.05$ 。

3 讨论

经皮肝脏穿刺活体组织检查能直接观察肝组织的病理变化,是目前诊断慢性乙型病毒性肝炎炎症活动度分级、纤维化分期以及判定药物疗效的金标准,其诊断价值远远高于血液生化、影像学检查的诊断价值,是其它检查方法所无法取代的^[4-6]。乙肝治疗的总体目标是:最大限度长期抑制或消除HBV,减轻肝细胞炎症及肝纤维化,延长和阻止疾病的进展,减少和防止肝硬化、肝功能失代偿、原发性肝细胞癌及其并发症发生,从而改善生活质量和延长存活时间^[7]。

慢性乙型肝炎患者病情易反复发作,肝组织炎症反复活动易导致肝纤维化,肝纤维化进一步发展为肝硬化,肝纤维可逆转^[8],而肝硬化不可逆转。保肝抗炎治疗是乙型肝炎综合治疗方案中的一个重要组成部分,也是阻止肝纤维化的重要措施。甘草酸制剂是目前临床应用比较广泛的一类护肝降酶药物,各种甘草酸类药物作用机制基本一致,在体内经葡萄糖醛酸酶作用而生成的甘草次酸,具有保护肝细胞膜、抗炎、调节免疫、调节细胞色素P450酶系、增强肝脏解毒等作用^[9-11]。近年来研究显示它还具有明显的抗纤维化功效^[12]。异甘草酸镁是第四代甘草酸制剂,为单一的18- α 甘草酸镁盐制剂,较以往的甘草酸制剂有更好的疗效和安全性,具有更强的抗炎、解毒和稳定细胞膜、抗纤维化功能。药效试验显示,异甘草酸镁对D-氨基半乳糖引起的大鼠急性肝损伤有防治作用,可明显阻止ALT升高,减轻肝细胞的变性、坏死及炎症细胞的浸润^[13]。此外,异甘草酸镁还可显著抑制大鼠成纤维细胞I、III型前胶原mRNA的表达,使I、III型前胶原的合成减少,从而减轻肝组织炎症活动度及纤维化程度^[14]。目前,异甘草酸镁被广泛应用于慢性乙型肝炎患者的临床治疗,它能明显改善慢性乙型肝炎患者的临床症状和肝功能生化指标,而且不良反应少^[15]。

恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类似物,恩替卡韦三磷酸盐通过HBV DNA多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷的竞争,从而抑制病毒多聚酶(逆转录酶)的三种活性:1)抑制HBV多聚酶的启动;2)抑制前基因组mRNA逆转录负链的形成;3)抑制HBV DNA正链的形成,达到抗病毒的效果。恩替卡韦是目前抑制乙肝病毒复制作用最强的核苷类药物^[16];又因其疗效快、安全性高、耐药率低,是目前慢性乙型病毒性肝炎首选抗病毒治疗药物^[17]。

本研究结果显示,治疗组恩替卡韦联合异甘草酸

镁治疗12周后,血清肝纤维化指标HA、PCⅢ、IV-C、LN明显下降,肝组织的纤维化程度及炎症活动度的改善情况均优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,联合应用恩替卡韦和异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎有协同作用,能较快减轻肝组织炎症及降低肝纤维化程度,改善血清肝纤维化指标,比单一使用恩替卡韦治疗效果更好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 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(2010年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(1):I-XVI.
- [2] Lu F, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl),2009,122(1):3-4.
- [3] 章芑. 异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察[J]. 中外医学研究,2011,3(9):13-14.
- [4] 中华传染病与寄生虫病学会、肝病学分会,病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝病杂志,2000,8(6):324-329.
- [5] Mani H, Kleiner DE. Liverbiopsy findings in chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2009,49(5 Suppl):S61-71.
- [6] Feld JJ, Wong DK, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2009,49(5 Suppl):S96-102.
- [7] Lai CL, Lim SG, Brown NA, et al. A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatol,2004,40(3):719-726.
- [8] Okazaki L, Watanabe T, Hozawa S, et al. Reversibility of hepatic fibrosis; from the first report of collagenase in the liver to the possibility of gene therapy for recovery keio[J]. Med,2001,50(1):58-65.
- [9] 李开龙,何娅妮,赵玲,等. 甘草酸18 α 体上调p53的表达保护肾脏缺血损伤的实验研究[J]. 第三军医大学学报,2008,30(22):2078-2081.
- [10] 王晓霖,江红,杨京. 甘草酸二铵联合水飞蓟素治疗病毒性肝炎的研究[J]. 贵阳医学院院报,2008,33(5):495-496.
- [11] 王晓霖,喻成波,叶飞,等. 进口复方甘草酸苷治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 贵阳医学院院报,2008,32(1):56-58.
- [12] 陈尉华,陆伦根. 甘草酸在肝脏疾病治疗中的应用[J]. 国际消化病杂志,2006,26(2):106-109.
- [13] 董丽萍,于锋,柳静,等. 异甘草酸镁对D-氨基半乳糖急性肝损伤模型小鼠的保护作用研究[J]. 中国药房,2006,17(12):902-904.
- [14] 王佩,吴锡铭. 异甘草酸镁对大鼠四氯化碳慢性肝损伤的治疗作用[J]. 中国新药与临床杂志,2004,23(12):833-836.
- [15] 徐庆杰,和振坤. 异甘草酸镁治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 临床医学杂志,2011,31(7):74-75.
- [16] 罗韦敏,张迎春,刘中景. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的早期临床观察[J]. 临床肝胆病杂志,2008,24(1):26-28.
- [17] 纪冬,陈国凤,李永纲,等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒感染患者50例的短期疗效观察[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2008,2(2):46-47.

收稿日期:2014-01-06 编辑:崔宜庆