

阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床疗效

刘爱兵¹, 李宗军², 何新明^{1△}

(1. 重庆双桥经济技术开发区医院外科 400900; 2. 重庆市急救中心肝胆外科 400015)

[摘要] **目的** 探究阿德福韦酯片治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床效果。**方法** 选取重庆市急救中心 2013 年 4~8 月期间收治的 70 例乙型肝炎肝硬化失代偿期患者作为研究对象, 将其随机平均分为两组, 每组各 35 例。研究组采用阿德福韦酯片联合拉米夫定治疗, 对照组采用拉米夫定治疗, 比较两组患者治疗 48 周后的肝功能、HBV DNA 水平、HBeAg 转阴率, 同时观察病毒变异率以及不良反应。**结果** (1) 肝功能: 两组患者各项指标与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); (2) HBV DNA 水平: 两组患者治疗后 HBV DNA 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且两组间比较差异有统计学意义 ($t = 8.04, P < 0.05$); (3) HBV DNA 转阴率: 研究组转阴率为 85.71% (30/35), 对照组转阴率为 42.86% (15/35) ($\chi^2 = 10.53, P < 0.05$); (4) 病毒变异率以及不良反应: 研究组治疗良好, 无病毒变异及不良反应; 对照组出现 5 例病毒变异, 12 例患者出现上消化道出血等不同程度的并发症。**结论** 阿德福韦酯片治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床效果显著, 联合拉米夫定使用可以增强药物抗病毒效果和安全性, 值得临床推广应用。

[关键词] 乙型肝炎; 肝硬化; 阿德福韦酯; 拉米夫定; 失代偿期**[中图分类号]** R512.62; R575.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)34-4812-03

Clinical efficacy of adefovir dipivoxil combined with lamivudine on decompensated cirrhosis from chronic hepatitis B

Liu Aibing¹, Li Zongjun², He Xinming^{1△}

(1. Department of General Surgery, Shuangqiao Economic and Technological Development Zone Hospital of Chongqing, Chongqing 400900, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Emergency Medical Central of Chongqing, Chongqing 400015, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effect of adefovir dipivoxil for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. **Methods** 70 patients were admitted for decompensated liver cirrhosis of hepatitis B to Chongqing Emergency Medical Central during April to August, 2013. They were enrolled in this study, and were randomized into 2 groups, 35 cases in each group. The study group used adefovir dipivoxil tablets combined with lamivudine, and the control group was treated with lamivudine. After 48 weeks treatment, liver function, HBV DNA level and HBeAg negative conversion rate were enlisted to compare between the study group and the control group; the virus mutation rate and adverse reaction should be observed. **Results** (1) The liver function; the differences were statistically significant between prior treatment and post treatment ($P < 0.05$), however, the differences between the two group were not statistically significant ($P > 0.05$); (2) The HBV DNA level: The two groups' level in post treatment was lower than those of prior treatment ($P < 0.05$), and compared the two group, their differences were statistically significant ($t = 8.04, P < 0.05$); (3) The HBV DNA negative rate: the study group negative rate was 85.71% (30/35), and the control group negative rate was 42.86% (15/35) ($\chi^2 = 10.53, P < 0.05$); (4) The virus mutation rate and adverse reaction: the study group treatment is good, and there was no mutations and adverse reaction, however, the control group appeared 5 cases of virus variation, and 12 patients with upper digestive tract hemorrhage in different degrees of complications or else. **Conclusion** The clinical effect of Adefovir Dipivoxil Tablets against the liver decompensation of hepatitis cirrhosis is significant, and combined with lamivudine, it can enhance the antiviral effect and security, so it is worthy of clinical application and popularization.

[Key words] hepatitis B; liver cirrhosis; adefovir dipivoxil; Lamivudine; decompensated

乙型肝炎后肝硬化是指由于慢性乙型肝炎感染引起的肝脏慢性、进行性、弥漫性病变, 主要的病变特点是广泛的桥接坏死和片状坏死^[1]。而慢性乙型肝炎肝硬化失代偿期病毒复制活跃, 此时若不及时进行抗病毒治疗, 其损伤将会是无法控制的。拉米夫定于 1998 年已由国内、外批准用于治疗代偿期慢性乙型肝炎^[2], 而阿德福韦酯是由美国 Gilead Science 公司开发的新型核苷类抗乙型肝炎病毒性肝炎药物, 2002 年在中国正式

启动应用程序^[3]。本文通过对本院乙型肝炎肝硬化失代偿期患者进行药物治疗, 探究阿德福韦酯片的治疗效果, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 4~8 月期间, 重庆市急救中心共收治乙型肝炎肝硬化失代偿期患者 70 例, 将其作为研究对象, 按照随机数表法随机平均分为两组, 每组各 35 例。研究组中, 男 20 例, 女 15 例; 平均年龄 (42.6 ± 8.3) 岁; HBV DNA 水平为

(6.7±0.5)lg copies/mL;Child-Pugh 积分为(11.6±1.8)分。对照组中,男 17 例,女 18 例;平均年龄(43.7±8.0)岁;HBV DNA 水平为(6.8±0.6)lg copies/mL;Child-Pugh 积分为(11.2±1.6)分。两组患者间相关数据比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组采用拉夫米定(江苏:葛兰素史克制药有限公司,国药准字:H20030581)进行治疗,每次 100 mg,每日 1 次;研究组在此基础上联合使用阿德福韦酯片(天津:葛兰素史克有限公司,国药准字:12006H055)进行治疗,每次 10 mg,每日 1 次。两组均治疗 48 周。

1.3 诊断标准 根据中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 版)^[4]的标准进行诊断,研究对象均符合该标准。

1.4 评价指标

1.4.1 肝功能 采用全自动生化分析仪(日本:CL-8000 型全自动生化分析仪)对治疗前、后两组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、清蛋白(Alb)和总胆红素(STB)水平进行检测。

1.4.2 HBV DNA 水平及其转阴率^[5-6] HBV DNA 定量用 Light cycle 基因荧光定量分析仪(瑞士:罗氏公司)检测,试剂由深圳匹基工程股份有限公司提供(检测灵敏度为 500 copies/mL)。

1.4.3 Child-Pugh 积分^[7] 见表 1。

各指标异常程度记分	1 分	2 分	3 分
肝性脑病	无	1~2 度	3~4 度
腹腔积液	无	轻	中度及以上
血清胆红素($\mu\text{mol/L}$)	<34.2	$34.2\sim51.3$	>51.3
血清清蛋白(g/L)	≥ 35	$28\sim34$	<28
凝血酶原时间(s)	≤ 14	$15\sim17$	≥ 18

1.4.4 病毒变异率 采用乙型肝炎病毒 YMDD 基因突变诊断试剂盒(上海复星医学科技发展有限公司)进行 YMDD 变异率的检测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件对数据进行分析处理,计量资料组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝功能及 Child-Pugh 积分 两组患者治疗前、后肝功能及 Child-Pugh 积分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但治疗后与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前、后肝功能及 Child-Pugh 积分比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	ALT(U/L)		AST(U/L)		Alb(g/L)		STB($\mu\text{mol/L}$)		Child-Pugh	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	200.2±29.3	35.4±4.3 [△]	132.2±10.3	34.4±4.0 [△]	25.9±3.2	36.8±6.0 [▲]	93.7±10.3	20.3±5.4 [△]	11.6±1.8	7.0±0.4 [▲]
对照组	202.37±30.2	34.4±4.7 [△]	137.2±11.4	33.8±4.2 [△]	25.6±4.0	36.0±6.4 [▲]	94.0±11.0	19.3±4.9 [△]	11.2±1.6	6.8±0.6 [▲]
t	0.43	1.02	1.27	0.93	0.04	0.06	1.37	0.94	0.06	1.28
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

▲: $P<0.05$;△: $P<0.01$,与本组治疗前比较。

2.2 HBV DNA 水平及其转阴率 治疗前两组患者 HBV DNA 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者 HBV DNA 水平治疗前、后比较差异有统计学意义($P<0.05$),且两组组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组转阴率为 85.71%(30/35),对照组转阴率为 42.86%(15/35),两组比较($\chi^2=10.53, P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者 HBV DNA 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{lg copeis/L}$)

组别	n	治疗前	治疗后
研究组	35	6.7±0.5	3.2±0.5
对照组	35	6.8±0.6	4.2±0.4
t		0.30	6.59
P		>0.05	<0.05

2.3 YMDD 变异率与不良反应 研究组治疗良好,无病毒变异及不良反应;对照组出现 5 例病毒变异, YMDD 变异率为 14.29%,且 5 例患者出现上消化道出血、5 例出现恶心呕吐症状、2 例出现肝性脑病,并发症发生率为 34.29%。

3 讨 论

本研究结果显示,拉米夫定与阿德福韦酯联合使用或单独使用均可有效恢复乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的肝功能,降

低 ALT、AST 等肝酶的水平,升高清蛋白水平以及降低 STB 水平。但是,拉米夫定与阿德福韦酯联合应用后,HBV DNA 水平显著较之于单独使用拉米夫定降低的幅度更大,其 HBV DNA 转阴率更高。

本研究的 2 种药物均为核苷类抗病毒药物,主要是抗病毒治疗,提高免疫及恢复肝功能,常见核苷类似物还有恩替卡韦和替比夫定。拉米夫定可在细胞内磷酸化,成为拉米夫定三磷酸盐(L-TP),并以环腺苷磷酸形式嵌入 HBV 病毒 DNA 中,导致 DNA 复制的终止^[8-9]。而阿德福韦酯是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦的前药,在体内通过细胞激酶作用被磷酸化为具有活性作用的二磷酸阿德福韦,二磷酸阿德福韦抑制 HBV DNA 多聚酶或逆转录酶以阻止病毒的复制^[10-11]。因此,拉米夫定和阿德福韦酯均能够有效抑制病毒复制过程,恢复肝功能。

但是,长期采用拉米夫定治疗可导致 HBV 对其敏感性降低。病毒株基因型分析显示,此变化与 HBV 聚合酶催化反应区 YMDD 序列 552 位点上的蛋氨酸被缬氨酸或异亮氨酸取代以及 528 位点上的亮氨酸被蛋氨酸取代有关^[12]。同样,对拉米夫定耐药的病毒株对阿德福韦酯依旧敏感,同时对泛昔洛韦敏感的病毒株也可以采用阿德福韦酯进行治疗^[13]。

相关文献显示,服用拉米夫定 1 年后,其耐药性可高达 32%^[14],而美国 2007 年慢性乙型肝炎临床指南指出,拉米夫

定联合阿德福韦酯可以降低其耐药性,增加治疗有效性和安全性^[15]。二者联合应用可以大幅度降低 HBV DNA 水平,对提高病毒的转阴率具有协同作用。

综上所述,单独使用拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床效果较佳,能够恢复患者肝功能;而联合阿德福韦酯,可以有效降低 YMDD 变异率与不良反应,提高安全性,值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 于晓燕,龚君佐,任崇松,等. 抗病毒治疗对失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效研究[J]. 中外健康文摘,2014,(12):187-188.
- [2] 魏兆勇,张分明,许德军,等. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(2):361-363.
- [3] 张兆勤. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期的临床体会[J]. 中国医药科学,2014,19(19):50-52.
- [4] 中华医学会肝病学会,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]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- [5] 胡春霞. 阿德福韦酯联合恩替卡韦治疗拉米夫定耐药乙型肝炎肝硬化疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2014,17(17):132-133.
- [6] 唐岚,王鹏. 乙型肝炎肝硬化失代偿期患者治疗中阿德福韦酯联合拉米夫定应用的价值[J]. 医药前沿,2014,16(16):201-202.

- [7] 彭琳,何国伟,谢鸿恩. 阿德福韦酯片治疗老年失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效[J]. 黑龙江医学,2014,38(3):278-280.
- [8] 赵波. 拉米夫定联合阿德福韦酯在失代偿期乙型肝炎肝硬化患者中的应用效果[J]. 河北医药,2014,26(2):187-188.
- [9] 王自启. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化[J]. 中国医学创新,2014,8(8):72-74.
- [10] 姜宏伟,王哲培. 拉米夫定联合阿德福韦酯对失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(4):902-903.
- [11] 尚华,张国顺,张文缓,等. 核苷类抗病毒药物治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床效果观察[J]. 中国综合临床,2013,29(12):1254-1256.
- [12] 麦强才. 拉米夫定联合阿德福韦酯在失代偿期乙型肝炎肝硬化中的效果[J]. 中国医药指南,2013,11(25):107.
- [13] 侯峻冰. 乙型肝炎肝硬化失代偿期联合抗病毒治疗疗效观察[J]. 中国药物与临床,2013,13(5):646-647.
- [14] 厉海妮,刘春华,陈文美,等. 拉米夫定与阿德福韦酯初始联合治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的临床研究[J]. 中国医疗前沿,2013,7(7):37-38.
- [15] 汪福群. 四种抗病毒方案治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的疗效及经济学效益分析[J]. 亚太传统医药,2013,9(5):184-185.

(收稿日期:2015-05-24 修回日期:2015-07-01)

(上接第 4811 页)

本研究结果显示,苍耳子散加味洗液能够显著提升鼻息肉患者的治疗效果,显著改善患者的症状,能够促进鼻黏膜的修复。因此,苍耳子散加味洗液在鼻息肉术后患者中治疗效果明显,值得临床应用。

参考文献

- [1] Cho JS, Kang JH, Um JY, et al. Lipopolysaccharide induces pro-inflammatory cytokines and MMP production via TLR4 in nasal polyp-derived fibroblast and organ culture[J]. PLoS One, 2014,9(11):e90683.
- [2] Cho JS, Kang JH, Shin JM, et al. Inhibitory effect of delphinidin on extracellular matrix production via the MAPK/NF- κ B pathway in nasal Polyp-Derived fibroblasts[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2015,7(3):276-282.
- [3] Yoon YH, Jin J, Kwon KR, et al. The role of B cell Activating Factor (BAFF) expression on pathogenesis of nasal polyp in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. Rhinology, 2014,52(4):390-396.
- [4] Chung SW, Park IH, Hong SM, et al. Role of caffeic acid on collagen production in nasal Polyp-Derived fibroblasts[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2014,7(4):295-301.
- [5] 吉鏊,刘永义,缪川梅,等. 功能性内镜鼻窦术后鼻可乐联

合加味苍耳子散交替冲洗鼻腔的临床观察[J]. 现代医药卫生,2014,30(5):768-769.

- [6] 王涂路,冯娟. 苍耳子散加减内服及薰鼻对慢性鼻窦炎内窥镜术后的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(12):291-292.
- [7] 王军仓. 乌梅苍耳子散加减治疗小儿过敏性鼻炎 40 例[J]. 中医研究,2012,25(7):21-23.
- [8] 王颖. 穴位敷贴结合乌梅苍耳子散加减治疗小儿过敏性鼻炎的疗效观察[J]. 中医药导报,2014,4(4):129-131.
- [9] 汪敏,孟晓露. 新制苍耳子散治疗小儿上气道咳嗽综合征[J]. 光明中医,2014,29(1):89-90.
- [10] 陈蓉. 玉屏风散合苍耳子散加减治疗过敏性鼻炎疗效观察及机理研究[J]. 哈尔滨医药,2014,34(1):16-17.
- [11] 乔冠英,覃强,林清,等. 苍耳子散加味对放射性鼻窦炎患者鼻黏膜纤毛传输功能的影响[J]. 中国现代药物应用,2014,15(15):1-2,3.
- [12] 陈晓兰. 苍耳子散配合氯雷他定治疗变应性鼻炎效果观察[J]. 现代诊断与治疗,2014,27(9):1965-1966.
- [13] 王春花. 苍耳子散合过敏煎治疗过敏性鼻炎 56 例[J]. 北方药学,2012,11(11):16.
- [14] 刘丽军,张保伟. 麻黄汤合苍耳子散加减治疗过敏性鼻炎 30 例临床观察[J]. 国医论坛,2013,12(2):37-38.

(收稿日期:2015-05-27 修回日期:2015-07-16)