

恩替卡韦治疗乙型肝炎肝功能衰竭的疗效分析

曾小冬, 蔡恒毅, 高素香 (九江市第三人民医院, 江西 九江 332000)

摘要: 目的 观察恩替卡韦对乙型肝炎肝功能衰竭患者的疗效与安全性。方法 选择2012年1月至2014年12月于本院住院的乙型肝炎肝功能衰竭患者56例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组, 各28例。治疗组在常规治疗基础上予以恩替卡韦0.5 mg/d, 口服。对照组仅给予综合对症支持治疗。观察两组患者48周后的生存率、肝功能变化、PTA和HBV DNA低于检测下限的比率, 比较治疗组与对照组的疗效。结果 治疗组与对照组治疗48周生存率分别为71.4%和42.9%, 治疗组生存率高于对照组 ($\chi^2 = 4.67$, $P = 0.031$)。治疗48周后, 治疗组的PTA和TBil分别为 $(73 \pm 10)\%$ 和 $(55 \pm 13) \mu\text{mol/L}$, 对照组的PTA和TBil分别为 $(61 \pm 10)\%$ 和 $(89 \pm 22) \mu\text{mol/L}$, 差异均有统计学意义 ($t = 0.003$ 、 -11.44 , $P = 0.031$ 、 0.000)。治疗组HBV DNA低于检测下限的比率为80.0%, 对照组为41.7%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.89$, $P = 0.027$)。结论 恩替卡韦可提高乙型肝炎肝功能衰竭患者的生存率, 能够改善肝功能且安全性较好。

关键词: 恩替卡韦; 肝功能衰竭; 肝炎, 乙型

Efficacy of entecavir in treatment of hepatitis B patients with liver failure

ZENG Xiao-dong, CAI Heng-yi, GAO Su-xiang (The Third Peoples' Hospital of Jiujiang, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China)

Abstract: Objective To observe the therapeutic effects and its safety of entecavir in treatment of hepatitis B patients with liver failure. **Methods** Total of 56 hepatitis B patients with liver failure from January 2014 to December 2014 in Third Peoples' Hospital of Jiujiang were selected and randomly divided into treatment group and control group, 28 cases in each group. The treatment group were treated with entecavir 0.5 mg/d orally on the basis of basic supportive therapy. The control group were only given basic medical therapy. The survival rate, liver function, prothrombin activity (PTA) and negative rate of HBV DNA at 48 weeks after treatment were observed and compared. **Results** The survival rate of treatment group and control group were 71.4% and 42.9%, respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.67$, $P = 0.031$). After 48 weeks' treatment, the levels of PTA and TBil in treatment group were $(73 \pm 10)\%$ and $(55 \pm 13) \mu\text{mol/L}$, which in control group were $(61 \pm 10)\%$ and $(89 \pm 22) \mu\text{mol/L}$, respectively, the differences were statistically significant ($t = 0.003$, -11.44 ; $P = 0.031$, 0.000). The negative rate of HBV DNA in treatment group and control group were 80.0% and 41.7%, respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.89$, $P = 0.027$). **Conclusion** Entecavir is safe and can improve the survival rate and liver function in hepatitis B patients with liver failure.

Key words: Entecavir; Liver failure; Hepatitis B

肝功能衰竭是由各种病因导致的肝功能失代偿或肝功能衰竭而引起的一系列严重临床症状, 并发症多, 病死率高。乙型肝炎病毒感染是导致我国肝功能衰竭的主要原因, 其治疗方法主要是内科综合治疗、非生物型人工肝和肝移植。核苷(酸)类

似物治疗乙型肝炎肝功能衰竭可改善患者预后^[1]。恩替卡韦能有效抑制HBV相关肝功能衰竭患者的病毒复制, 改善肝功能, 降低病死率^[2]。本研究探讨了恩替卡韦治疗乙型肝炎肝功能衰竭的情况, 报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2012年1月至2014年12月在九江市第三人民医院住院的乙型肝炎肝功能衰竭患者56

例, 诊断符合2012年《肝衰竭诊疗指南》^[3]中的诊断标准。排除下列情况: 重叠丙型肝炎病毒或戊型肝炎病毒感染、合并EB或HIV病毒感染、自身免疫性肝病、酒精性和药物性等其他因素引起的肝功能衰竭患者。采用随机数字表法将其分为治疗组和对照组, 每组各28例。

1.2 治疗方法 治疗组与对照组均接受常规治疗, 包括护肝降酶、退黄、促肝细胞再生、加用白蛋白和血浆等, 防治各种并发症。治疗组给予恩替卡韦0.5 mg, 口服, 1次/天, 对照组仅给予常规对症支持治疗。随访观察48周。

1.3 实验室检查 血清HBV DNA水平采用定量PCR(深圳匹基试剂)检测, 敏感度为< 500 拷贝/ml, HBV血清学检测使用美国雅培检测试剂盒, 肝功能、PTA采用常规生物化学检测方法。

1.4 统计学处理 使用SPSS 17.0软件进行统计学分析, 组间计数资料(生存率和HBV DNA低于检测下限的比率)采用 χ^2 检验, 计量资料(ALT、TBil、ALB和PTA)采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料 56例患者中急性肝功能衰竭患者2例, 慢加急性或亚急性肝功能衰竭患者20例, 慢性肝功能衰竭患者34例。治疗组共28例, 其中男20例, 女8例, 年龄24~67岁, 平均(36.4 ± 2.5)岁。对照组共28例, 其中男22例, 女6例, 年龄26~65岁, 平均(35.8 ± 3.2)岁。两组患者一般资料(年龄、性别和起病时间)差异均无统计学意义(P 值分别为0.537、0.136、0.870), 具有可比性, 见表1。

2.2 两组患者治疗48周后存活率的比较 治疗48周

后, 治疗组8例患者死亡, 其中3例死于肝性脑病, 3例死于肝肾综合征, 2例死于上消化道出血, 病死率为28.6%; 对照组16例患者死亡, 6例死于肝性脑病, 6例死于上消化道出血, 4例患者死于肝肾综合征, 病死率为57.1%。治疗组患者治疗期间病死率低于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.67$, $P = 0.031$)。

2.3 两组治疗48周时肝功能和PTA的比较 治疗48周后, 治疗组的PTA和TBil分别为(73 ± 10)%和(55 ± 13) μmol/L, 对照组的PTA和TBil分别为(61 ± 10)%和(89 ± 22) μmol/L, 差异均有统计学意义($t = 0.003$ 、-11.44, $P = 0.031$ 、0.000), 见表2。

2.4 两组患者HBV DNA的比较 治疗48周后, 治疗组和对照组HBV DNA低于检测下限(500拷贝/ml)率分别为80.0%(16例)和41.7%(5例), 治疗组病毒学改善率显著高于对照组($\chi^2 = 4.89$, $P = 0.027$)。

2.5 不良反应 治疗组患者服用恩替卡韦期间未观察到不良反应, 安全性良好。

3 讨论

肝功能衰竭病情凶险, 病因复杂, 内科治疗效果不佳, 预后差。乙型肝炎肝功能衰竭的发病机制复杂, 目前认为, 重型乙型肝炎的发生与HBV DNA活跃复制和(或)变异所致的机体免疫应答亢进关系密切^[4]。大量病毒在肝细胞内持续复制, 诱导机体产生强烈的免疫应答, 导致肝细胞坏死。因此, 对于有病毒复制的肝功能衰竭, 应及时抗病毒治疗。国内外均有研究表明, 核苷类似物可提高HBV相关肝功能衰竭患者的生存率^[5,6]。有研究表明, 在治疗肝功能急性加重或失代偿患者方面, 恩替卡韦治疗组的病毒学改善显著优于拉米夫定组^[7]。恩替

表1 两组乙型肝炎肝功能衰竭患者的一般资料

组别	例数	性别(男/女, 例)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	起病时间($\bar{x} \pm s$, 天)
治疗组	28	20/8	36.4 ± 2.5	21.6 ± 9.5
对照组	28	22/6	35.8 ± 3.2	22.0 ± 8.4
统计量值	-	$\chi^2 = 0.381$	$t = 2.031$	$t = -0.164$
P 值	-	0.537	0.136	0.870

注: “-”表示无相关数据

表2 治疗48周后两组乙型肝炎肝功能衰竭患者肝功能和PTA的比较($\bar{x} \pm s$)

组别		ALT(U/L)	TBil(μmol/L)	ALB(g/L)	PTA(%)
治疗组	治疗前	681 ± 69	312 ± 58	31 ± 7	31 ± 12
(n=28)	治疗后	66 ± 5	55 ± 13	35 ± 3	73 ± 10
对照组	治疗前	677 ± 63	318 ± 61	30 ± 6	29 ± 9
(n=28)	治疗后	68 ± 4	89 ± 22	34 ± 2	61 ± 10
t 值		-1.02	-11.44	1.35	3.20
P 值		0.315	0.000	0.189	0.003

卡韦与拉米夫定治疗乙型肝炎肝功能衰竭24周的生存率无统计学差异,但恩替卡韦治疗组的临床指标改善显著优于拉米夫定组^[8]。更长期的研究表明,恩替卡韦治疗慢加急性肝功能衰竭患者52周的生存率显著优于拉米夫定组^[9]。这提示恩替卡韦治疗乙型肝炎肝功能衰竭具有良好的临床疗效。作为新一代核苷类似物,恩替卡韦对于HBV具有明显的抑制作用,具有高效抗病毒、起效快、安全性高、不良反应小等优点^[10]。恩替卡韦因其高效、低耐药及良好的安全性,已成为抗病毒治疗的一线药物。

本研究观察了恩替卡韦对28例乙型肝炎肝功能衰竭患者的疗效,治疗组的病毒水平及肝功能改善显著优于对照组,生存率显著高于对照组。血清中HBV DNA载量与慢加急性和慢性肝功能衰竭的预后相关,病毒载量高者预后较差^[11]。这提示抑制病毒复制对于改善肝功能衰竭患者的预后具有重要的意义。本研究表明恩替卡韦能有效抑制病毒复制,改善肝功能,提高患者的生存率。本研究观察时间为48周,恩替卡韦在提高乙型肝炎肝功能衰竭患者短期和长期生存率上均有效。有研究表明,恩替卡韦可提高乙型肝炎肝功能衰竭患者的短期生存率,且具有良好的耐受性^[12]。一项随访4年的研究表明,恩替卡韦治疗HBV相关慢性肝功能衰竭患者的生存率显著高于对照组^[13]。Gao等^[14]研究表明,恩替卡韦可提高乙型肝炎肝功能衰竭患者的长期生存率,是这类患者的优先选择。

综上所述,恩替卡韦治疗乙型肝炎肝功能衰竭患者显示了良好的有效性和安全性。从治疗慢性乙型肝炎的长期疗效来看,恩替卡韦优于其他核苷类似物^[15]。因此,对于乙型肝炎肝功能衰竭患者,应给予积极的抗病毒治疗^[16],恩替卡韦适合作为该患者的首选药物。

参考文献

- [1] XIE F, YAN L, LU J, et al. Effects of nucleoside analogue on patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8: e54773.
- [2] 季茹, 赵彩彦. 核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎病毒相关慢性肝功能衰竭患者近期疗效的Meta分析[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30: 105-112.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21: 177-183.
- [4] 唐中权. 重型乙型肝炎发病机制与抗病毒治疗的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 100-102.
- [5] WANG J, MA K, HAN M, et al. Nucleoside analogs prevent disease progression in HBV-related acute-on-chronic liver failure: validation of the TPPM model[J]. Hepatol Int, 2014, 8: 64-71.
- [6] Philips CA, Sarin SK. Potent antiviral therapy improves survival in acute on chronic liver failure due to hepatitis B virus reactivation[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 16037-16052.
- [7] CHEN CH, LIN CL, HU TH, et al. Entecavir vs lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation[J]. J Hepatol, 2014, 60: 1127-1134.
- [8] ZHANG X, AN Y, JIANG X, et al. Entecavir versus Lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: a meta-analysis[J]. Hepat Mon, 2014, 14: e19164.
- [9] ZHANG Y, HU XY, ZHONG S, et al. Entecavir vs lamivudine therapy for naïve patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 4745-4752.
- [10] 颜成果, 姚云清, 毛晓琴. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒携带者近期疗效观察[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22: 900-903.
- [11] 张耀, 郑莎, 王宇明. 拉米夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肝衰竭333疗效的Meta分析[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30: 848-850.
- [12] ZHANG X, LIU L, ZHANG M, et al. The efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: a meta-analysis[J]. Ann Hepatol, 2015, 14: 150-160.
- [13] 赵红, 王桂爽, 谢雯, 等. 恩替卡韦治疗乙型肝炎慢性肝衰竭的疗效观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2011, 5: 188-194.
- [14] 高海兵, 林明华, 潘晨, 等. 核苷类药物治疗HBV相关慢加急性肝衰竭患者24个月的生存分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23: 17-22.
- [15] WANG J. Clinical utility of entecavir for chronic hepatitis B in Chinese patients[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 8: 13-24.
- [16] 段钟平, 张晶. 重型肝炎及肝衰竭的人工肝个体化治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17: 324-325.

收稿日期: 2015-11-08