

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000231

替比夫定治疗活动性乙型肝炎肝硬化的临床研究

江宇杰, 黄 成, 石小枫

(重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆 400010)

【摘要】目的:观察替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法:**43 例 HBV DNA 定量大于 1×10^5 拷贝/ml 的乙型肝炎肝硬化患者入选此研究, 23 例予替比夫定 600 mg/d; 每 3 个月检测肝脏功能及 HBV DNA 的变化, 同时与 20 例未抗病毒治疗病例进行比较。**结果:**随着治疗时间的延长, 替比夫定治疗组患者各指标较治疗前及对照组均有明显的改善: HBV DNA 在第 4 周降至 4.83 ± 0.70 , 天冬氨酸转氨酶、总胆红素和 Child-pugh 评分在第 12 周分别降至 (55.19 ± 22.48) U/L、 (36.81 ± 22.11) $\mu\text{mol/L}$ 、 (6.65 ± 1.94) 分, 丙氨酸转氨酶在第 24 周降至 (63.67 ± 19.52) U/L, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 但白蛋白改善不明显, 替比夫定组治疗 2 例病例于治疗的 24 周和 36 周出现病毒学突破, 经检测为 rtM204I 突变, 给予阿德福韦酯联合治疗。**结论:**替比夫定在改善乙型肝炎肝硬化患者肝脏功能及降低 HBV DNA 方面具有良好的临床疗效, 但仍有较高的病毒耐药突变。

【关键词】替比夫定; 乙型病毒性肝炎; 肝硬化**【中图分类号】**R575.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-02-22

Telbivudine in the treatment of patients with hepatitis B virus-related cirrhosis

Jiang Yujie, Huang Cheng, Shi Xiaofeng

(Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical efficacy of telbivudine (LdT) in the treatment of patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. **Methods:** A total of 43 patients with HBV DNA level more than 5 log₁₀ copies/ml were enrolled in this study; 23 patients received LdT 600 mg orally daily (LdT group) and 20 patients received no antiviral treatment (control group). Liver function and serum HBV DNA level were assessed every 3 months. **Results:** The parameters of liver function (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), Child-pugh score) and serum HBV DNA level were significantly improved in LdT group compared with those in control group with the extension of the treatment (HBV DNA level was reduced to 4.83 ± 0.70 at the 4th week; AST, TBIL and Child-pugh score were reduced to (55.19 ± 22.48) U/L, (36.81 ± 22.11) $\mu\text{mol/L}$, 6.65 ± 1.94 respectively at the 12th week; ALT was reduced to (63.67 ± 19.52) U/L at the 24th week) ($P < 0.05$). The serum ALB level showed no remarkable change in LdT group than in control group. Two patients in LdT group experienced virological breakthrough after 24 and 36 weeks (rtM204 mutations) and were salvaged treat-

作者介绍: 江宇杰, Email: 358288634@qq.com,

研究方向: 病毒性肝炎的免疫发病机理及治疗。

通信作者: 石小枫, Email: sxf7776@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81270503)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000231.html>

参 考 文 献

- [1] 薛洪源, 候艳宁, 刘会臣, 等. 水飞蓟宾胶囊对异烟肼和利福平肝损害小鼠的保护作用[J]. 中成药, 2003, 25(4): 307-310.
- [2] 陈正跃, 吴子钊, 许建文, 等. 水飞蓟宾-磷脂酰胆碱复合物与水飞蓟宾对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤保护作用的对比[J]. 中国生化药物杂志, 2004, 25(4): 221-223.
- [3] El-Samaliy MS, Afifi NN, Mahmoud EA. Evaluation of hybrid liposomes-encapsulated silymarin regarding physical stability and in vivo performance[J]. Int J Pharm, 2006, 319(1-2): 121-129.
- [4] 徐希明, 朱 源, 李 强, 等. 水飞蓟宾纳米胶束的制备及其鼠体

内药物动力学研究[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(24): 1874-1876.

[5] Genta I, Conti B, Perugini P, et al. Bioadhesive microspheres for ophthalmic administration of acyclovir[J]. J Pharm. Pharmacol, 1997, 49(8): 737-742.

[6] Bogataj M, Mrhar A, Korosec L. Influence of physicochemical and biological parameters on drug release from microspheres adhered on vesical and intestinal mucosa[J]. Int. Pharm, 1999, 177(2): 211-220.

[7] 江 波, 印春华. 水飞蓟素磷脂复合物家兔体内生物利用度的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2002, 22(12): 598-600.

[8] 史向国, 钟大放, 张逸凡, 等. 反相高效液相色谱法测定大鼠血浆中水飞蓟宾的浓度[J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(2): 113-115.

(责任编辑: 冉明会)

ment with adefovir dipivoxil. **Conclusion:** LdT suppresses viral replication and improves liver function in patients with chronic hepatitis B cirrhosis, but there is still a risk of emergence of LdT resistance.

【Key words】telbivudine; chronic hepatitis B; cirrhosis

慢性乙型肝炎是我国常见的慢性传染病之一,乙型肝炎肝硬化是一种在长期乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的基础上,最终以肝组织的弥漫性纤维化、假小叶和再生结节形成为特征的慢性肝病,是我国常见病和多发病。目前公认的抗乙型肝炎病毒的药物有两类:一是 α 干扰素,包括普通干扰素和聚乙二醇干扰素;二是核苷类似物,目前临床主要有拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦和替比夫定^[1]。干扰素因不良反应大,限制了其在肝硬化尤其是在失代偿期肝硬化中的应用,核苷类似物药物因其抗病毒治疗起效快、疗效稳定在肝炎肝硬化治疗上逐步被认知和接受。替比夫定为天然胸腺嘧啶脱氧核苷的自然 L-对映体,是人工合成的胸腺嘧啶脱氧核苷类抗 HBV DNA 多聚酶药物。替比夫定在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物——腺苷,替比夫定 5'-腺苷通过与 HBV 中自然底物胸腺嘧啶 5'-腺苷竞争,从而抑制 HBV DNA 多聚酶的活性;通过整合到 HBV DNA 中造成 HBV DNA 链延长终止,从而抑制 HBV 的复制。替比夫定同时抑制 HBV DNA 第一链和第二链的合成^[2]。临床试验表明^[3-4],替比夫定提供了核苷类似物迄今为止的高乙肝 e 抗原(hepatitis B e-antigen, HBeAg)血清转换率,可迅速、强效地抑制 HBV DNA 复制。本文总结分析了替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效,为其进一步的应用提供更多的临床数据。

1 资料和方法

1.1 临床病例

病例来自 2009 年 1 月至 2012 年 12 月期间在我院病房和门诊接受诊治的患者,根据临床表现、实验室检查、影像学检查诊断为活动性乙型肝炎肝硬化,诊断符合 2005 年我国

《慢性乙型肝炎防治指南》(包括代偿期和失代偿期)及 2000 年西安会议修订的活动性乙型肝炎肝硬化诊断标准^[5]。所有病例 HBV DNA 均阳性,反复肝功能异常,半年内未接受干扰素、免疫调节剂及核苷类药物,排除甲、丙、丁和戊型肝炎病毒等其他病毒重叠感染、甲胎蛋白大于 100 $\mu\text{g/ml}$ 及恶性肿瘤者、妊娠及计划妊娠者、合并酒精性及自身免疫性肝硬化和心、脑、肾疾患的患者,且所有患者通过甲胎蛋白及影像学检查未发现癌症证据。符合上述标准的患者用分层随机抽样分为替比夫定治疗组 and 对照组。本研究共入组患者 43 例:替比夫定治疗组 23 例,其中男 20 例,女 3 例,年龄 20~63 岁,Child-pugh 分级为 A 级 16 例, B 级 4 例, C 级 3 例;对照组 20 例,其中男 18 例,女 2 例,年龄 19~61 岁,Child-pugh 分级 A 级 14 例, B 级 3 例, C 级 3 例。2 组患者的年龄、性别、治疗前肝功[丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)]、HBV DNA 水平及 Child-pugh 分级等方面无统计学差异($P>0.05$),具有可比性(表 1)。

1.2 治疗方法

替比夫定治疗组(23 例):替比夫定 600 mg/d 及综合支持治疗;对照组(20 例):综合支持治疗。替比夫定疗程为 48 周,如出现耐药则加用阿德福韦,综合支持治疗为降酶退黄药物,肝功能改善后即停药。

1.3 观察指标及项目

治疗前及治疗后 4、12、24、36、48 周时分别检测:HBV 标志物、HBV DNA、肝功能及 Child-pugh 评分,腹部 B 超根据患者病情进行。

1.4 实验室检测

以上观察指标均在我院检测,血清 HBV 标志物采用罗氏电化学发光法检测,试剂为罗氏原装试剂;HBV DNA 定量用核酸扩增荧光法检测;生化采用日立 7600 全自动生化分析仪检测。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 进行统计分析,计量资料结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,将 HBV DNA 定量数据经对数转换后进

表 1 替比夫定组与对照组患者治疗前基础情况比较表($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of clinical characteristics before the treatment between telbivudine group and control group($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)	HBV DNA	Child-pugh 评分(分)
替比夫定组($n=21$)	118.05 $\pm$ 83.91	93.00 $\pm$ 65.41	45.57 $\pm$ 25.35	29.92 $\pm$ 2.99	6.45 $\pm$ 0.82	8.00 $\pm$ 2.52
对照组($n=20$)	110.19 $\pm$ 55.30	83.62 $\pm$ 36.02	47.36 $\pm$ 36.82	28.29 $\pm$ 4.30	5.75 $\pm$ 0.86	8.25 $\pm$ 2.81
Z/t 值	0.418	0.626	0.326	1.443	1.837	0.308
P 值	0.676	0.531	0.744	0.157	0.074	0.760

行分析,Child-pugh 分级标准参考陈灏珠主编的《实用内科学》第 10 版:A 级 5~8 分,B 级 9~11 分,C 级 12~15 分。经正态性检验和方差齐性检验后,方差齐时采用单因素方差分析,方差不齐采用 Wilcoxon 秩和检验,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后不同时间数据采用重复测量设计方差分析,采用 Bonferroni 校正 P 值,计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 患者耐药情况和并发症

替比夫定治疗组 2 例病例于治疗的 24 周和 36 周出现病毒学突破,经检测为 rtM204I 突变,给予阿德福韦酯联合治疗,21 例完成了 48 周单药(替比夫定)治疗的统计分析了病毒学及肝脏功能的变化。2 例患者出现消化道出血,1 例为替比夫定组,1 例为对照组,经积极的内科治疗好转。

2.2 替比夫定对 HBV DNA 的影响

对替比夫定治疗组治疗前后的 HBV DNA 水平采用单因素方差分析处理(球形检验 Mauchly $W=0.885$, $P=0.468$,不拒绝“球对称”假设)可知替比夫定组在第 4 周($F=84.754$, $P=0.000$)时 HBV DNA 水平较治疗前就有明显降低;与对照组比较,HBV DNA 在第 4 周开始明显的降低($F=49.268$, $P=0.000$)。替比夫定治疗组 13 例(61.90%, 13/21)检测不到 HBV DNA,8 例(38.10%, 8/21)HBV DNA 低于检测线,结果见表 2、4 所示。

表 2 替比夫定对 HBV DNA 的抑制 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Effect of telbivudine treatment on HBV DNA suppression ($\bar{x} \pm s$)

组别	0周	4周	24周	48周
替比夫定治疗组	6.45 ± 0.82	4.83 ± 0.70 ^{ab}	3.24 ± 1.30 ^{ab}	1.14 ± 1.49 ^{ab}
对照组	5.75 ± 0.86	5.66 ± 1.32	5.43 ± 1.32	5.36 ± 1.58

注:a,与治疗前相比, $P < 0.05$; b,与对照组相比, $P < 0.05$

2.3 替比夫定对肝脏功能改善的影响

对替比夫定治疗组治疗前后的血清 ALT 水平采用重复测量设计方差分析(球形检验 Mauchly $W=0.157$, $P=0.000$,不满足“球对称”,采用 Greenhouse-Geisser 校正系数 0.575 进行校正)可知治疗时间有统计学意义($F=3.960$, $P=0.006$),说明血清 ALT 水平有随时间变化的趋势;但治疗时间和分组的交互作用没有统计学意义($F=0.661$, $P=0.539$),说明 2 组间 ALT 差异不会随治疗时间的变化而变化。而分组因素无效应($F=0.529$, $P=0.471$)表明 2 组患者 ALT 总水平无统计学差异。Bonferroni 两两比较显示:血清 ALT 水平在治疗第 24 周($P=0.033$)、48 周($P=0.014$)明显降低。与对照组比较,替比夫定组在 48 周时明显降低($F=6.006$, $P=0.019$),结果见表 3、表 4。

表 3 和表 4 提示血清 AST 在替比夫定治疗 12 周时($F=6.792$, $P=0.032$)明显降低;与对照组比较,替比夫定治疗组在 12 周时的 AST($F=5.812$, $P=0.021$)的降低更为明显,差异均具有统计学意义。

2 组间血清 TBIL 差异有随时间变化的趋势,但 TBIL 总水平无统计学差异。组内比较,替比夫定治疗组在 12 周时的 TBIL 较治疗前明显降低($F=7.758$, $P=0.012$);与对照组比较,替比夫定治疗组在 48 周时 TBIL 有明显降低($F=4.248$, $P=0.046$);Bonferroni 组内比较显示替比夫定治疗组在 24 周($F=7.537$, $P=0.023$)与 48 周($F=7.537$, $P=0.003$)ALB 较治疗前明显升高;而与对照组相比,替比夫定治疗组在治疗 48 周后的 ALB 无变化($F=1.967$, $P=0.169$),见表 3、表 4。

表 3、表 5 结果显示 2 组患者的 Child-pugh 评分有随时间变化的趋势,Child-pugh 评分总体无统计学差异。Bonferroni 组内比较提示替比夫定组在第 12 周时 Child-pugh 评分较治疗前降低($F=6.689$, $P=0.044$);与对照组比较,替比夫定治疗组在 12 周时 Child-pugh 评分降低($F=6.035$, $P=0.020$)。

表 3 替比夫定组治疗 48 周对 ALT、AST 以及 TBIL、ALB 的改善 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Improvement of serum ALT,AST,TBIL and ALB level after using telbivudine treatment for 48 weeks ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)
0周	替比夫定治疗组 ($n=21$)	118.05 ± 83.91	93.00 ± 65.41	45.57 ± 25.35	29.92 ± 2.99
	对照组 ($n=20$)	110.19 ± 55.30	83.62 ± 36.02	47.36 ± 36.82	28.29 ± 4.30
4周	替比夫定治疗组 ($n=21$)	97.57 ± 50.07	86.67 ± 52.63	39.86 ± 23.32	30.48 ± 3.16
	对照组 ($n=20$)	103.19 ± 65.40	78.35 ± 36.43	50.45 ± 38.73	28.32 ± 5.25
12周	替比夫定治疗组 ($n=21$)	77.10 ± 23.05	55.19 ± 22.48 ^{ab}	36.81 ± 22.11 ^a	29.38 ± 3.04
	对照组 ($n=20$)	89.32 ± 32.12	72.38 ± 23.25	41.56 ± 42.62	30.69 ± 7.32
24周	替比夫定治疗组 ($n=21$)	63.67 ± 19.52 ^a	48.71 ± 14.40 ^{ab}	29.62 ± 16.72 ^a	33.57 ± 3.17 ^a
	对照组 ($n=20$)	65.78 ± 22.22	67.43 ± 29.69	35.92 ± 26.63	31.23 ± 6.41
48周	替比夫定治疗组 ($n=21$)	51.00 ± 17.57 ^{ab}	34.52 ± 11.08 ^{ab}	27.38 ± 14.63 ^{ab}	34.67 ± 3.20 ^a
	对照组 ($n=20$)	70.23 ± 31.10	59.16 ± 21.17	36.67 ± 14.46	32.13 ± 7.35

注:a,与治疗前相比, $P < 0.05$; b,与对照组相比, $P < 0.05$

表 4 重复测量设计方差分析相关统计参数

Tab.4 Statistical parameters of ANOVA for repeated measurement

相关系数	分组因素主效应(A)		时间主效应(B)		交互作用(A×B)	
	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值
HBV DNA	49.268	0.000	41.328	0.000	30.127	0.000
ALT	0.529	0.471	3.960	0.006	0.661	0.539
AST	1.404	0.243	13.678	0.000	3.027	0.040
TBIL	1.289	0.263	3.485	0.014	0.250	0.880
ALB	4.330	0.044	6.465	0.000	1.117	0.345
Child-pugh	8.097	0.007	4.377	0.007	1.446	0.235

表 5 替比夫定治疗 48 周 Child-pugh 评分变化 ($\bar{x} \pm s$)Tab.5 Changes in Child-Pugh score after using telbivudine treatment for 48 h ($\bar{x} \pm s$)

组别	0周	4周	12周	24周	48周
替比夫定治疗组 (n=23)	8.00 ± 2.52	7.30 ± 1.79	6.65 ± 1.94 ^{ab}	6.17 ± 1.34 ^{ab}	5.78 ± 1.20 ^{ab}
对照组 (n=20)	8.25 ± 2.81	8.40 ± 2.98	8.20 ± 2.24	8.00 ± 2.27	7.60 ± 2.48

注:a,与治疗前相比, $P < 0.05$;b,与对照组相比, $P < 0.05$

3 讨 论

肝硬化是慢性肝脏疾病的晚期表现,在我国,引起肝硬化的原因与 HBV 感染有直接的关系,并且肝硬化后患者的工作及生活质量显著下降。在核苷类似物问世之前,由于对乙型肝炎肝硬化的病因治疗缺乏有效的手段,主要以综合保肝支持治疗为主,使病情容易反复,严重危害人民健康。活动性乙型肝炎肝硬化表现为病毒持续复制,有研究^[6-7]报道持续高载量 HBV DNA 者($>10^4$ 拷贝/ml)发生肝硬化和癌变的相对危险度明显提高,即 HBV 的持续复制是疾病进展的首要原因,因此,长期抑制病毒复制是治疗的重点。从本文的研究结果看出,替比夫定治疗 4 周过后,HBV DNA 定量出现了快速的下降,和治疗前及对照组相比有明显的差异,23 例中 2 例出现了耐药(9%),联合了阿德福韦治疗,21 例中 13 例检测不到 HBV DNA,8 例低于检测线,体现了良好的病毒学应答。

肝脏持续炎症活动,临床上出现肝功能反复异常,常演变为门脉高压症、肝功能失代偿、肝衰竭甚至肝细胞癌,并出现多种严重并发症,患者生活质量低下、预后差,死亡率较高^[8],而转氨酶、胆红素是反应肝脏炎症活动的客观指标,随着病因的控制即 HBV DNA 的被抑制,炎症活动应得到减轻,本文 21 例完成了替比夫定 48 周单药治疗的患者,从 12 周起 AST、TBIL 和 Child-pugh 评分逐渐下降,和治疗前及对照相比有明显的改善;而 ALB 较治疗前有明显的上升,和对照组比也有一定的改善。说明炎症活动得到了控制,肝脏贮备功能有明显提高,同时未

见明显不良反应。

以上结果提示,替比夫定对活动性乙型肝炎肝硬化患者的病毒有较快的抑制,随之肝功能得到改善,提高了生活质量,并且耐受性良好,但同时也要注意发生耐药的风险。本研究对活动性乙型肝炎肝硬化患者持续使用替比夫定治疗 48 周后的肝功能情况及血清 HBV DNA 动力学变化只是初步探索,还需进一步扩大病例、延长治疗时间及长期的临床随访观察。

参 考 文 献

- [1] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, et al. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(3): 167-178.
- [2] 黄海燕. 抗慢性乙肝药替比夫定研究进展[J]. 西昌学院学报(自然科学版), 2009, 23(3): 58-59.
- [3] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2009, 136(2): 486-495.
- [4] Nash K. Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B[J]. Adv Ther, 2009, 26(2): 155-169.
- [5] 中华医学会肝病学会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- [6] Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEAL[J]. Journal Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(4): 628-638.
- [7] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. JAMA, 2006, 295(1): 65-73.
- [8] Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections[J]. Gastroenterology, 2000, 118(2S1): S83-S103.

(责任编辑:冉明会)