

恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝衰竭的疗效观察

赵红 王桂爽 谢雯 闫杰 王艳斌 程丹颖 欧蔚妮 冯亮 成军

【摘要】 目的 观察恩替卡韦对乙型肝炎慢性肝衰竭患者肝功能及生存率的影响。**方法** 治疗组 63 例乙型肝炎慢性衰竭患者在常规内科治疗基础上加用恩替卡韦 0.5 mg/d, 对照组 58 例患者采用常规内科治疗, 观察 12 周内两组患者肝脏生化学指标、凝血酶原活动度(PTA)、HBV DNA 低于检测下限的比率并进行随访, 比较两组患者的生存率。**结果** 在治疗第 4、8、12 周时两组患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均显著下降, 但差别无统计学意义。第 12 周时治疗组 PTA 较对照组升高, 差别具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 4 周时治疗组血清 HBV DNA 水平较对照组明显下降($P < 0.05$)。治疗第 8 周、12 周时 HBV DNA 低于检测下限的比率显著高于对照组, 差别有统计学意义。随访 4 年期间, 治疗组与对照组存活率分别为 57.1% 和 17.2%, 治疗组存活率高于对照组($P < 0.01$)。采用 Kaplan-Meier 方法对两组患者进行生存分析, 治疗组的生存率高于对照组($P < 0.01$)。**结论** 在乙型肝炎慢性肝衰竭患者中应用恩替卡韦抗病毒治疗能够改善患者的肝功能, 提高患者生存率。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 肝功能衰竭; 恩替卡韦; 存活率

Efficacy of entecavir on liver failure patients with chronic hepatitis B ZHAO Hong, WANG Gui-shuang, XIE Wen, YAN Jie, WANG Yan-bing, CHENG Dan-ying, OU Wei-ni, FENG Liang, CHENG Jun. Department of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: XIE Wen, Email: xiewen6218@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of entecavir treatment for chronic liver failure patients with hepatitis B. **Methods** All 63 chronic liver failure patients with hepatitis B were treated with entecavir 0.5 mg daily and other routine drugs. Another 58 hepatitis B patients with chronic liver failure were only treated with routine drugs as control. The liver functions, hepatitis B virus DNA level, prothrombin

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.02.010

基金项目:科技部十一五重大专项(2008ZX10002-004);卫生部医药卫生科技发展研究中心项目(W200801001);首发基金重点支持课题(2007-2044);北京市朝阳区艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病综合防治示范区建设研究(2009ZX10004-903);北京市科技计划资助项目(D08050703090903)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心

通讯作者:谢雯,Email:xiewen6218@163.com

第一作者:赵红、王桂爽同为第一作者

time activity and the survival rate were observed. Rates were compared by chi-square test and the numeration data were compared by *t* test. The survival rates were compared by Kaplan-Meier method. **Results** At the 4th, 8th and 12th week after the treatment, ALT and AST decreased significantly in both groups. At the 12th week, the levels of prothrombin time activity (PTA) of treatment group was higher than that in control group ($P < 0.05$). Four weeks after the treatment, the HBV DNA reduction in treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After 8 and 12 weeks, the rate of patients in treatment group whose HBV DNA was lower than the lowest detection value was higher than that in the control group ($P < 0.01$). After 4 years following-up, the survival rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusions** Entecavir for the treatment of chronic liver failure patients with hepatitis B could improve the survival rate and their liver function.

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Liver failure; Entecavir; Survival rate

世界人口中 1/3 人群存在既往或正在感染 HBV 的血清学证据,其中 3.5 亿人为慢性感染者。慢性乙型肝炎患者的纵向研究表明,发生慢性乙型肝炎 5 年后肝硬化累计发生率为 8% ~ 20%。代偿期肝硬化患者 5 年生存率约 80% ~ 86%,失代偿期肝硬化患者 5 年生存率仅 14% ~ 35%^[1]。肝硬化基础上发生的慢性肝衰竭是导致患者病情恶化、死亡的重要原因。有效的抗病毒治疗可以延缓慢性肝病的进展,改善预后。恩替卡韦作为治疗慢性乙型肝炎的一线药物,对于乙型肝炎慢性肝衰竭患者的疗效及安全性尚存在争议。现对首都医科大学附属北京地坛医院收治的 121 例 HBV DNA 阳性的乙型肝炎慢性肝衰竭患者进行回顾性研究分析,报道如下。

资料与方法

一、一般资料

2005 年 7 月至 2006 年 7 月本院收治的乙型肝炎慢性肝衰竭患者 121 例,其中男性 99 例,女性 22 例,年龄 34 ~ 77 岁,平均年龄 45.6 岁。诊断均符合 2006 年《肝功能衰竭诊疗指南》^[2] 中慢性肝衰竭的诊断标准。同时排除 HAV、HCV、HDV、HEV 重叠感染;排除自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、酒精性肝炎、药物性肝炎、肝豆状核变性等;排除 HIV 感染;无其他基础疾病。

二、检测指标及方法

血清乙型肝炎病毒表面标志物和肝功能检测均由本院实验室完成。HBeAg、抗-HBe、HBsAg 和抗-HBs 检测使用美国 Abbott 公司的第 3 代 HBV 检测试剂,采用 ELISA 法应用 AXSYM 自动酶标仪检测;HBV DNA 载量使用上海复兴公司生产的实时荧光定量 PCR 试剂检测,敏感度为 5×10^2 拷贝/ml;生化指标使用日立

公司全自动生化仪检测。

三、分组方法与观察指标

入选患者根据个体意愿分为两组,对照组采用常规综合治疗,共 58 例,其中男 47 例,女 11 例,平均年龄 45.5 岁;治疗组在综合治疗基础上加恩替卡韦 0.5 mg/d 行抗病毒治疗,共 63 例,其中男 52 例,女 11 例,平均年龄 45.7 岁。

治疗 12 周内定期观察血清生化指标丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)及凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、血清 HBV DNA 载量,出院后的患者进行长期随访。

四、统计学处理

所有数据使用 SPSS 11.5 软件,采用 χ^2 检验或 t 检验进行统计分析,生存分析采用 Kaplan-Meier 法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前两组患者基线资料比较

治疗组与对照组患者的性别、年龄、治疗前血清 ALT、AST、TBil、ALB、PTA 水平均无统计学差异。治疗组 HBV DNA 的平均水平显著高于对照组, $P < 0.05$ (表 1)。

表 1 治疗组和对照组的基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄(岁)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil($\mu\text{mol/L}$)	ALB(g/L)	PTA(%)	HBV DNA (\log_{10} 拷贝/ml)
治疗组	63	52/11	45.7 \pm 11.9	501.0 \pm 521.4	442.9 \pm 357.1	270.7 \pm 146.4	32.2 \pm 4.7	31.2 \pm 14.1	5.9 \pm 1.2
对照组	58	47/11	45.5 \pm 11.1	427.3 \pm 615.4	350.3 \pm 423.7	309.7 \pm 290.0	31.7 \pm 20.2	32.4 \pm 13.6	5.1 \pm 1.4

二、治疗后两组患者血清生化学指标的变化

治疗第 4、8、12 周后两组患者血清 ALT、AST 均显著下降,治疗组与对照组比较差别无统计学意义;12 周时治疗组 TBil 较对照组略低,但差别无统计学意义;12 周时治疗组血清 ALB 水平较对照组略高,但差别无统计学意义;12 周时治疗组 PTA 较治疗前显著升高,与对照组比较差别具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2~3。

表 2 治疗后两组患者血清 ALT、AST 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)			AST(U/L)		
	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
治疗组	64.0 \pm 31.9	60.9 \pm 66.3	49.1 \pm 39.0	108.7 \pm 53.0	83.3 \pm 55.7	57.2 \pm 40.1
对照组	46.5 \pm 34.3	35.1 \pm 20.7	31.3 \pm 26.9	83.5 \pm 64.7	60.6 \pm 45.0	46.7 \pm 29.9

表3 治疗后两组患者血清 TBil、ALB 和 PTA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TBil($\mu\text{mol/L}$)			ALB(g/L)			PTA(%)		
	治疗4周	治疗8周	治疗12周	治疗4周	治疗8周	治疗12周	治疗4周	治疗8周	治疗12周
治疗组	301.6 \pm 230.5	213.3 \pm 218.2	190.6 \pm 213.3	32.0 \pm 4.7	30.9 \pm 4.6	31.5 \pm 3.7	35.9 \pm 19.8	39.5 \pm 19.1	45.9 \pm 22.7 ^a
对照组	265.4 \pm 230.3	193.5 \pm 175.9	251.3 \pm 157.2	31.9 \pm 3.5	31.5 \pm 4.5	28.0 \pm 5.0	39.5 \pm 19.4	36.2 \pm 19.1	23.1 \pm 11.2 ^a

注:^a $P < 0.05$

三、治疗后患者 HBV DNA 载量变化

治疗前治疗组 HBV DNA 为(5.9 \pm 1.2) \log_{10} 拷贝/ml, 对照组为(5.1 \pm 1.4) \log_{10} 拷贝/ml, 4 周时治疗组 HBV DNA (3.8 \pm 0.7) \log_{10} 拷贝/ml, 对照组 (5.0 \pm 1.4) \log_{10} 拷贝/ml, 治疗组低于对照组, 且差别具有统计学意义($P = 0.037$)。

治疗过程中两组均有患者 HBV DNA $< 5 \times 10^2$ 拷贝/ml, 治疗 4 周时两组差异无统计学意义。治疗 8 周时治疗组 HBV DNA 小于 5×10^2 拷贝/ml 的比例明显高于对照组, 差别具有统计学意义($P < 0.01$)。治疗 12 周时治疗组仍明显高于对照组, 差别有统计学意义($P < 0.01$), 见表 4。

表4 治疗不同阶段两组患者 HBV DNA 低于检测下限的比较 [例(%)]

组别	第4周	第8周	第12周
治疗组	13/60(21.7)	28/53 ^a (52.8)	37/46 ^a (80.4)
对照组	7/54(13.0)	9/49 ^a (18.4)	10/39 ^a (25.6)

注:^a $P < 0.05$

四、两组患者的生存情况

治疗 12 周时治疗组共有 17 例患者死亡, 46 例存活, 对照组共有 19 例患者死亡, 39 例存活。治疗组的存活率略高于对照组, 但差别无统计学意义。随访 4 年 (1460 d) 期间, 治疗组共有 3 例失访, 1 例行肝移植, 累计 23 例死亡, 36 例存活, 存活率为 57.1%; 对照组共有 6 例失访, 累计 42 例死亡, 10 例存活, 存活率为 17.2%。治疗组的存活率高于对照组, 差别具有统计学意义($P < 0.01$)。

采用 Kaplan-Meier 法对乙型肝炎慢性肝衰竭的两组患者进行生存分析, 通过生存曲线可以看出两组患者在治疗开始阶段生存率均显著下降, 12 周后治疗组逐渐稳定, 而对照组则继续下降, 治疗组生存率高于对照组, 差别具有统计学意义($P < 0.01$), 见图 1。

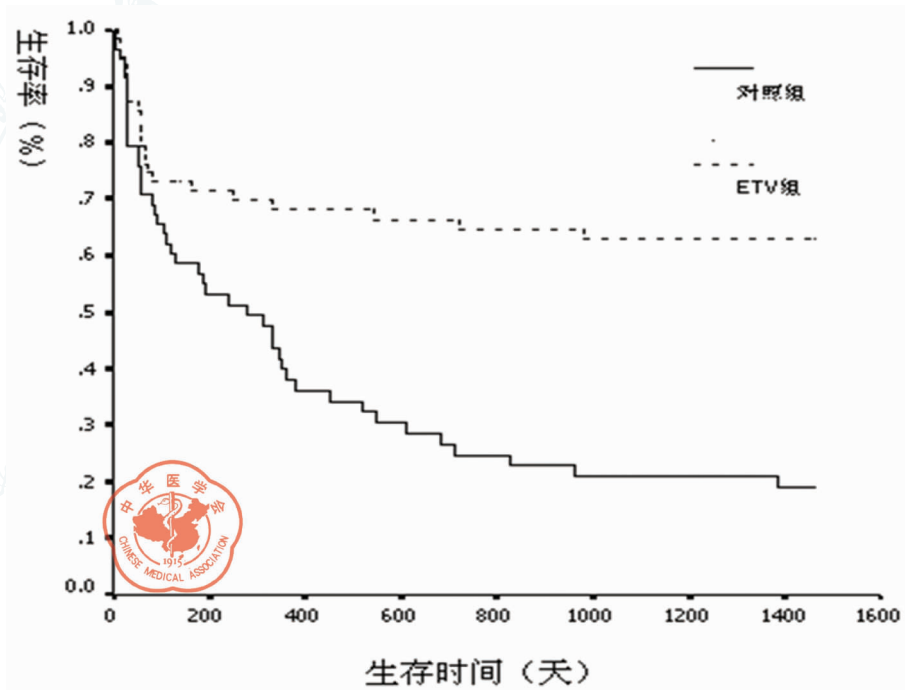


图1 两组慢性乙型肝炎肝衰竭患者的生存分析

五、安全性评价

治疗组患者在治疗过程中均未发生与研究药物相关的不良事件。

讨 论

肝衰竭是短期内大量肝细胞坏死所导致的临床综合征,主要表现为黄疸进行性加深、凝血功能障碍、肝性脑病等,其病情发展迅速、凶险,临床预后差,病死率极高^[3]。在我国,乙型肝炎病毒感染仍然是导致慢性肝衰竭的主要原因,治疗方法主要包括常规内科治疗、人工肝支持系统及肝移植等。常规内科治疗病死率较高,而肝移植治疗价格昂贵。循证医学证据表明慢性乙型肝炎的抗病毒治疗能够延缓肝病进展并能够改善其预后。对乙型肝炎慢性肝衰竭的患者在常规内科治疗基础上进行抗病毒治疗,是否能够改善其预后值得进一步研究。

HBV 在机体内持续复制而诱发的免疫应答是重型肝炎的主要致病因素。由于大量抗原抗体复合物的产生,激活免疫细胞,导致肝细胞严重损伤^[4,5]。在疾病早期进行抗病毒治疗是中止剧烈的细胞免疫和体液免疫的关键环节,因此建议对有 HBV 复制的重型肝炎患者进行抗病毒治疗。国外文献报道,拉米夫定治疗晚期失代偿期乙型肝炎肝硬化及抢救重型乙型肝炎均具有较好的疗效^[6-8]。对于乙型肝炎肝硬化患者,特别是失代偿期肝硬化,其治疗目标是通过抑制病毒复制阻止病情进一步发展,从而防止并发症及肝癌的发生。肝硬化患者由于肝脏储备能力下降,需要立即进行抗病毒治疗,并且应使用快速、强效、耐药变异发生率低的核苷(酸)类似物^[9]。拉米夫定长期治疗肝硬化、重型肝炎患者的临床研究结果显示,通过抗病毒治疗可以改善肝功能,有效阻止病情进展,从而减少肝硬化并

发症及肝癌的发生,能够改善患者的长期预后^[10-12]。因此,拉米夫定可以作为治疗慢性重型肝炎、乙型肝炎肝硬化的选择药物之一。但随着治疗时间的延长,耐药发生率逐渐升高,临床受益也逐渐降低,耐药发生时不及时改善治疗可能导致病情加重,甚至危及生命。

恩替卡韦为环戊基鸟苷类似物,是 HBV DNA 聚合酶的有效抑制剂,可抑制病毒 DNA 多聚酶的活性,包括多聚酶的启动、前基因组逆转录负链的形成、HBV DNA 正链的合成,具有抗病毒能力强、耐药发生率低的优点,能够减轻慢性乙型肝炎及代偿期肝硬化患者的肝纤维化程度,改善预后^[13],因此推荐作为核苷(酸)类似物单药治疗的一线用药^[1,14]。恩替卡韦具有很强的抑制病毒复制作用,能够阻止病情进展,而且由于耐药发生率,更适合作为重型肝炎或肝硬化患者的优先选择。

近年来,国内外已有多项关于恩替卡韦治疗乙型肝炎失代偿期肝硬化或重型肝炎的研究。研究结果表明恩替卡韦抗病毒治疗可以改善失代偿期肝硬化患者的肝功能及预后^[15]。Cui 等^[16]进行的应用恩替卡韦、拉米夫定分别联合常规治疗及仅进行常规治疗乙型肝炎急慢性肝衰竭患者的回顾性研究。结果显示,核苷(酸)类似物能够显著降低 HBV DNA 水平,虽不能改善患者的近期疗效,但能够降低其复发率。更多的研究结果显示核苷(酸)类似物对于早、中期重型肝炎患者疗效满意,能够提高患者的生存率,对于晚期患者疗效不肯定^[17-19]。而肝硬化基础上发生慢性肝衰竭患者抗病毒治疗的文献较少,近期疗效如何、是否可以改善患者的长期预后都是值得关注的问题。

本研究结果显示恩替卡韦组治疗 4 周后患者血清 HBV DNA 水平明显下降,与对照组比较有显著差异,治疗 12 周时 HBV DNA 低于检测下限的比率显著高于对照组。治疗第 4、8、12 周时两组患者血清 ALT、AST 均明显下降,差别无统计学意义,ALB 较治疗前变化不明显,恩替卡韦治疗组 TBil 较对照组下降明显,但差别无统计学意义。恩替卡韦治疗组 PTA 较对照组明显升高,差别具有统计学意义。治疗第 12 周时两组的存活率比较,恩替卡韦治疗组高于对照组,但差别无统计学意义。随访 4 年的资料显示,恩替卡韦治疗组患者生存率显著高于对照组,差别具有统计学意义。因此,对于乙型肝炎慢性肝衰竭患者,应用恩替卡韦抗病毒治疗是有益的,长期随访显示其可以降低患者病死率。

研究过程中未发现恩替卡韦相关的严重不良反应。Lange 等^[20]报道了 16 例乙型肝炎肝硬化患者接受 ETV 治疗期间,有 5 例严重肝脏损伤的患者出现乳酸酸中毒,其中 1 例死亡。本研究中未前瞻性地对患者的血清乳酸水平进行评估,回顾性研究中未发现乳酸酸中毒相关的不良事件。

由于本研究观察例数较少,尚待扩大样本量进一步研究。随着研究的不断深入,循证医学证据的不断积累,临床经验逐渐丰富,以期提供更合理的治疗方案,从而让更多患者受益。

参 考 文 献

- 1 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(2):227-242.
- 2 中华医学会感染病学分会肝功能衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝功能衰竭诊疗指南. *中华传染病杂志*, 2006, 24(6):422-425.
- 3 徐道振主编. 病毒性肝炎临床实践. 北京: 人民卫生出版社. 2006, 19.
- 4 Leifeld L, Cheng S, Ramakers J, et al. Imbalanced intrahepatic expression of interleukin 12, interferon gamma, and interleukin 10 in fulminant hepatitis B. *Hepatology*, 2002, 36(4 pt 1):1001-1008.
- 5 Liu Q. Role of cytokines in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. *Blood Purif*, 2009, 28(4):331-341.
- 6 Simonovic-Babic J, Delic D, Svirlih N, et al. The role of lamivudine in the treatment of HBe antigen negative liver cirrhosis. *Med Pregl*, 2006, 59(7-8):317-321.
- 7 Maguire CM, Cranford DH, Hourigan LF, et al. Case report: lamivudine therapy for submassive hepatic necrosis due to reactivation of hepatitis B following chemotherapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14(8):801-803.
- 8 Tsubota A, Arase Y, Suzuki F, et al. Severe acute exacerbation of liver disease may reduce or delay emergence of YMDD motif mutants in long-term lamivudine therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Med Virol*, 2004, 73(1):7-12.
- 9 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009, 50(3):661-662.
- 10 Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(9):1067-1077.
- 11 Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, et al. Lamivudine monotherapy for spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(3):426-432.
- 12 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*, 2004, 351(15):1521-1531.
- 13 Schiff E, Simsek H, Lee WM, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(11):2776-2783.
- 14 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45(2):507-539.
- 15 Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2010, 52(2):176-182.
- 16 Cui YL, Yan F, Wang YB, et al. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection associated acute on chronic liver failure. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(8):2373-2380.
- 17 肖光明, 何凯茵, 贾卫东, 等. 恩替卡韦治疗慢性重型乙型肝炎的病例对照研究. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2009, 23(1):56-58.
- 18 王鲁文, 严少南, 向龙奎, 等. 恩替卡韦治疗慢性重型乙型肝炎疗效观察. *肝脏*, 2008, 13(4):322-323.
- 19 舒欣, 徐启桓, 陈旒, 等. 恩替卡韦在乙型肝炎慢加急性肝功能衰竭中的应用. *中华传染病杂志*, 2009, 27(5):281-286.
- 20 Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*, 2009, 50(6):2001-2006.

(收稿日期:2011-02-08)

(本文编辑:孙荣华)

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学杂志: 电子版*, 2011, 5(2):188-194.