

替比夫定联合阿德福韦酯长期治疗活动性乙型肝炎肝硬化的临床观察

李冶刚*, 郭希邦, 朱 侠(临海市第一人民医院感染科, 浙江 临海 317000)

中图分类号 R657.3*1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4984-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.30

摘要 目的:观察替比夫定联合阿德福韦酯长期治疗活动性乙型肝炎肝硬化的疗效及安全性。方法:76例活动性乙型肝炎肝硬化患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,各38例。对照组患者给予阿德福韦酯10 mg, qd;观察组患者在对照组基础上加用替比夫定600 mg, qd。两组患者均连续服用2年。观察两组患者治疗后血清胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴率、血清病毒学指标,并比较两组患者的临床疗效及不良反应。结果:治疗后,观察组患者的AST、ALB、ALT、TBIL水平均显著优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后1、2年HBV-DNA病毒转阴率、血清病毒下降幅度均显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的临床总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者均未见明显不良反应发生。结论:替比夫定联合阿德福韦酯可以显著地改善乙型肝炎肝硬化患者肝功能水平,长期疗效良好,且安全性高。

关键词 替比夫定;阿德福韦酯;联合用药;乙型肝炎肝硬化;长期疗效

Clinical Observation of Telbivudine Combined with Adefovir Dipivoxil in Long-term Treatment of Active Hepatitis B Cirrhosis

LI Ye-gang, GUO Xi-bang, ZHU Xia (Dept. of Infection, Linhai Municipal First People's Hospital, Zhejiang Linhai 317000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of telbivudine combined with adefovir dipivoxil in long-term treatment of active hepatitis B cirrhosis. METHODS: 76 patients with active hepatitis B cirrhosis in our hospital were randomly divided into observation group and control group, with 38 cases in each group. Control group was treated with adefovir dipivoxil 10 mg, qd; observation group was additionally treated with telbivudine 600 mg, qd, on the basis of control group. Both groups received 2-year consecutive treatment. TBIL, ALB, ALT, AST, rate of HBV-DNA negative conversion and serum virological index were compared between 2 groups after treatment, and clinical efficacy and ADR were also compared between 2 groups. RESULTS: After treatment, the levels of AST, ALB, ALT and TBIL in observation group were significantly better than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$); the rate of HBV-DNA negative conversion, the decreased of serum virus in observation group were significantly higher than control group after 1 and 2 years treatment, with statistical significance ($P < 0.05$). The total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group, with statistically significance ($P < 0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Telbivudine combined with adefovir dipivoxil can significantly improve the liver function of patients with hepatitis B cirrhosis and have good long-term therapeutic efficacy with high safety.

KEYWORDS Telbivudine; Adefovir dipivoxil; Drug combination; Hepatitis B cirrhosis; Long-term therapeutic efficacy

乙型肝炎(简称“乙肝”)病程较长,易复发,常会引起肝硬化的发生。乙型肝炎硬化的病情发展较为迅速,如得不到及时

的治疗,极易导致死亡。近年来,其发病率及病死率呈上升趋势,严重影响患者的生命安全及生存质量。临床上常给予多

- (6):2107.
- [10] Bowen A, Oudjhane K, Odagiri K, *et al.* Plastic bronchitis: large, branching, mucoid bronchial cast in children[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1985, 144(2):371.
- [11] 曾其毅, 刘大波, 罗仁忠, 等. 儿童塑型性支气管炎的诊断与治疗[J]. *中华实用儿科杂志*, 2004, 19(2):81.
- [12] 郑跃杰, 邓继岗, 卢志威, 等. 甲型H1N1流感引起塑型性支气管炎八例分析[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(7):521.
- [13] 王自财, 张小莉, 郑跃杰, 等. 儿科塑型性支气管炎特征分析[J]. *北华大学学报*, 2013, 14(3):329.
- [14] Park JV, Elshami AA, Kang DS, *et al.* Plastic bronchitis [J]. *Eur Respir J*, 1996, 9(3):612.
- [15] 徐慧, 申昆玲. 塑型性支气管炎研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2012, 39(5):460.
- [16] 王娟, 孙军, 白华. 20例儿童甲型H1N1流感病例临床特点分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2011, 18(3):273.

* 副主任医师。研究方向:感染科。电话:0576-85170595。E-mail:liyegang7364@163.com

(收稿日期:2015-01-07 修回日期:2015-07-13)

(编辑:胡晓霖)

种干扰素进行治疗,但患者肝、肾功能损害等不良反应多,综合疗效欠佳^[1]。有研究表明,核苷酸类似物作为一种抗病毒药物,对活动性乙型肝炎肝硬化长期疗效良好^[2]。因此,本研究观察替比夫定联合阿德福韦酯在活动性乙型肝炎肝硬化长期治疗中的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2012年8月—2014年8月在我院接受治疗的乙型肝炎肝硬化患者76例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各38例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	病程,年	Child-Pugh分级		
				A	B	C
观察组	38	45.2±11.6	12.4±4.7	11	15	12
对照组	38	45.6±12.1	12.7±5.1	13	14	11

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合2010年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]诊断标准者;(2)经腹部CT显示出现肝硬化者;(3)入院前患者均未使用过抗病毒药物;(4)患者的丙氨酸转氨酶(ALT)升高,具有不同程度的低蛋白血症、腹水。排除标准:(1)酒精性肝硬化者;(2)持续黄疸现象者;(3)肝细胞癌者;(4)严重糖尿病、心脏病者;(5)甲、丙、丁、戊型肝炎病毒感染患者。

1.3 治疗方法

对照组患者口服阿德福韦酯[葛兰素史克(天津)有限公司,国药准字H20050651,批号:14115132,规格:10 mg/片]10 mg,qd;观察组患者在对照组的基础上加服替比夫定(北京诺华制药有限公司,国药准字H20070028,批号:X0562,规格:600 mg/片)600 mg,qd。两组均连续服用2年。

1.4 观察指标与疗效评价

比较两组患者治疗后肝功能血清胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、ALT、天冬氨酸转氨酶(AST)水平及乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴率。疗效评价标准^[4]——显著:各项临床症状和肝功能各项指标均显著得到改善,HBV-DNA转阴率显著增高;有效:各项临床症状和肝功能各项指标均得到改善,HBV-DNA转阴率增高;无效:各项临床症状均无改善,甚至更为严重。总有效率=(显著例数+有效例数)/病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。计量资料采用t检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以%表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后AST、ALB、ALT、TBIL水平比较

治疗后,观察组患者的AST、ALB、ALT、TBIL指标均显著优于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后AST、ALB、ALT、TBIL水平比较见表2。

2.2 两组患者治疗后HBV-DNA转阴率比较

观察组患者治疗后12、18、24个月的HBV-DNA转阴率均显著高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两

组患者治疗后HBV-DNA转阴率比较见表3。

表2 两组患者治疗后AST、ALB、ALT、TBIL水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of the levels of AST, ALB, ALT and TBIL between 2 groups after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AST,U/L	ALB, μ mol/L	ALT,U/L	TBIL, μ mol/L
观察组	38	36.7±8.4*	35.7±9.7*	34.7±8.6*	14.9±6.6*
对照组	38	77.6±12.4	27.9±8.4	78.4±6.2	33.7±7.1
t		16.463 3	3.747 2	31.223 6	11.955 2
P		0.000 0	0.000 4	0.000 0	0.000 0

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note:vs. control group,* $P<0.05$

表3 两组患者治疗后HBV-DNA转阴率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the rate of HBV-DNA negative conversion between 2 groups after treatment[case(%)]

组别	n	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月
观察组	38	13(34.2)	15(39.5)	18(47.4)	25(65.8)	31(81.6)	33(86.8)
对照组	38	11(28.9)	12(31.6)	12(31.6)	13(34.2)	20(52.6)	20(52.6)
χ^2		0.243 6	0.517 0	1.982 6	7.578 9	7.212 5	10.536 5
P		0.621 6	0.472 1	0.159 1	0.005 9	0.007 2	0.001 2

2.3 两组患者血清病毒学指标下降幅度比较

观察组患者治疗12、24个月后的血清病毒学下降幅度均显著高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者血清病毒学指标下降幅度比较见表4。

表4 两组患者血清病毒学指标下降幅度比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of the decrease of serum virological index between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	12个月	24个月
观察组	38	4.7±2.1	5.9±2.4
对照组	38	3.0±1.5	3.3±1.6
t		4.060 7	5.556 5
P		0.000 1	0.000 0

2.4 两组患者临床疗效比较

观察组患者的临床总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表5。

表5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	显著	有效	无效	总有效
观察组	38	23(60.5)	13(34.2)	2(5.3)	36(94.7)
对照组	38	15(39.5)	12(31.6)	9(23.7)	27(71.5)
t					2.092 3
P					0.036 4

2.5 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者不良反应比较见表6。

表6 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	病毒学突破	肾功能损害	肌酸激酶升高	不良反应发生率
观察组	38	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)	5.3
对照组	38	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	2.6
χ^2					0.347 0
P					0.555 8

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是临床上的常见病,表现为腹胀、乏力、肝脾

肿大、消化道症状、内分泌障碍、门脉高压、低蛋白血症等临床症状^[5]。由于乙肝病毒较为活跃,具有较强复制能力,从而导致该病进展迅速,给临床治疗带来了一定的困难。有研究报道,阿德福韦酯可以改善乙型肝炎肝硬化患者的肝功能指标^[6]。阿德福韦酯作为一种无环嘧啶类核苷类似物,口服进入体内可转变为二磷酸盐,具有抑制逆转录酶的作用,从而有效地抑制病毒的复制能力^[7]。本研究显示,阿德福韦酯可以抑制病毒的复制,从而减少血清病毒的数目。但由于阿德福韦酯起效慢,不能显著地降低病毒的数目,并且在长期的用药过程中很容易出现病毒的自身变异,增加了耐药性的产生^[8]。且阿德福韦酯治疗后患者的临床总有效率仅为76.3%。

替比夫定作为胸腺嘧啶脱氧核苷类多聚酶药物,可以特异性地抑制病毒聚合酶,抗病毒能力较强^[9]。本研究显示,替比夫定联合阿德福韦酯具有较强的抗病毒能力,可以显著地抑制病毒的复制。同时,替比夫定的半衰期较长,耐药率高,可以起到持续抗病毒的作用^[10]。替比夫定联合阿德福韦酯可以显著地改善肝功能相关指标的水平。此外,替比夫定联合阿德福韦酯具有较强的抗病毒作用,起效快,长期疗效好^[11]。本研究显示,替比夫定联合阿德福韦酯治疗后患者的临床总有效率达94.7%,显著高于单用阿德福韦酯的76.3%。有研究报道,替比夫定联合阿德福韦酯治疗后24个月HBV-DNA病毒转阴率较高,大大延长了乙肝患者的寿命^[12]。且替比夫定联合阿德福韦酯治疗后患者的不良反应发生率为5.3%,单用阿德福韦酯为2.6%,说明联合用药后并没有明显增加患者的不良反应。

综上所述,替比夫定联合阿德福韦酯可以显著地改善乙型肝炎肝硬化患者的肝功能水平,长期疗效良好,不良反应发生率。但由于本研究样本较小,本结论有待扩大样本进一步研究证实。

参考文献

[1] 杜阳春,廖新红,杨红,等.实时超声弹性成像评价肝纤维化程度的初步探讨[J].中国超声医学杂志,2012,28(2):154.

- [2] 王恩洁.拉米夫定和替比夫定阻断孕晚期乙型肝炎病毒母婴传播的疗效及安全性比较研究[J].中国全科医学,2012,15(11A):3 628.
- [3] 中华医学会肝病学分会,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):11.
- [4] Han Z, Shi Y, Zhu J, et al. Forty-eight-week retrospective study of telbivudine and lamivudine treatment in patients with hepatitis B-related cirrhosis[J]. *J Viral Hepatitis*, 2013,20(1):58.
- [5] 周泓羽,杜渝平,袁喆,等.替比夫定对乙型肝炎病毒母婴阻断效果的Meta分析[J].第三军医大学学报,2013,35(20):2 220.
- [6] 李小东,姚彬,邵志伟,等.恩替卡韦与替比夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的Meta分析[J].医药导报,2013,32(4):537.
- [7] 林丹,尹德辉.替比夫定联合紫河车治疗经替比夫定治疗血清学应答不充分慢性乙肝患者40例[J].时珍国医国药,2013,24(8):1 938.
- [8] 彭美莲,刘玮,吕雯,等.替比夫定与乙型肝炎疫苗及免疫球蛋白联合阻断乙型肝炎病毒母婴垂直传播的研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(1):15.
- [9] 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.
- [10] 殷翠红.阿德福韦酯联合拉米夫定治疗肝炎后肝硬化失代偿期的疗效分析[J].中国医药,2012,7(8):983.
- [11] 褚卫明,那颖颖,黄利华,等.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].实用医学杂志,2012,28(22):3 815.
- [12] 李芳,雷飞飞,李刚,等.拉米夫定和阿德福韦酯初始联合治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].中国医药导报,2012,9(21):85.

(收稿日期:2015-05-25 修回日期:2015-07-16)

(编辑:黄欢)

国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽到统计信息中心进行专题调研

本刊讯 2015年11月11日,国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽带队到统计信息中心专题调研和检查指导电子政务、保密、党建等工作,并实地视察了国家人口健康数据中心机房等基础设施建设。

在调研中,崔丽指出,“十三五”是卫生计生事业发展的的重要时期和机遇期,统计信息中心要抓住历史机遇,进一步加强顶层设计,加快信息平台建设,促进互联互通,为卫生计生事业发展特别是基层医疗卫生机构提供服务,为委党组重要决策提供信息支持。

崔丽充分肯定了中心各项工作,一是统计分析与决策支持系统为委党组宏观决策、科学管理提供了参考依据和数据支持。二是医改监测评估成为各级政府动态掌握重点改革进展情况的重要依据。三是第五次国家卫生服务调查数据分析,为科学评价卫生工作绩效和医改实施效果,以及“十三五”规划编制提供了重要信息支持。四是居民健康卡信息惠民成效显著,服务百姓健康。五是委门户网站、电子政务运维及保密技术支持工作扎实有序开展,保障了委机关网络和电子政

务全年无事故运行。六是党建工作同业务工作一起抓,同部署、同安排、同检查。

崔丽对中心工作提出4点要求,一是深入学习贯彻十八届五中全会精神,全面推进人口健康大数据应用工作,用统计信息数据支撑事业发展,更好地服务于健康中国建设和完善生育政策等重大决策。二是要将国家卫生和计划生育委员会机关电子政务相关工作列入重要日程,大力推进机关办公自动化系统应用,提高机关工作效率。三是切实做好安全保密工作,做好委机关涉密内网安全保密技术支撑,加强安全保密工作制度建设,确保相关操作人员安全可靠。四是要进一步加强党建工作。以学习和践行“三严三实”专题教育为契机,着力加强制度和能力建设。坚持重大事项报告制度和“三重一大”事项集体研究制度,严格遵守八项规定,加强党风廉政建设,切实发挥党委、纪委两个主体责任,切实抓好党建,管好班子、带好队伍、推动工作,为健康中国建设提供信息技术支持和强有力的保障。