

阿德福韦酯联合还原型谷胱甘肽治疗失代偿期乙型肝炎后肝硬化的疗效观察

向明确,潘菁,何茂锐,杨鸿,谢伶华,曹永平
(重庆市第九人民医院感染科 400700)

摘要:目的 研究阿德福韦酯联合还原型谷胱甘肽治疗失代偿期乙型肝炎后肝硬化的临床疗效。方法 将 76 例失代偿期乙型肝炎后肝硬化患者分成观察组与对照组,每组 38 例。两组均采用对症支持治疗,观察组加用阿德福韦酯联合还原型谷胱甘肽治疗。3 个月后观察两组患者肝功能、临床疗效及乙型肝炎病毒 DNA 定量。结果 观察组治疗后肝功能改善,总有效率均优于对照组($P < 0.05$),乙型肝炎病毒 DNA 转阴率显著优于对照组($P < 0.01$)。结论 阿德福韦酯联合还原型谷胱甘肽治疗失代偿期乙型肝炎后肝硬化可有效改善肝功能,促进乙型肝炎病毒 DNA 转阴,控制肝硬化失代偿的并发症,疗效确切。

关键词:谷胱甘肽;肝硬化;阿德福韦酯

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.09.025

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)09-1093-02

The clinical efficacy of adefovir dipivoxil combined with reduced glutathione therapy for decompensated hepatitis B cirrhosis

Xiang Mingque, Pan Jing, He Maorui, Yang Hong, Xie Linghua, Cao Yongping

(Department of Infection Disease, The Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of the therapy adefovir dipivoxil combined with reduced glutathione in the treatment of decompensated hepatitis B cirrhosis. Methods 76 cases of decompensated hepatitis B cirrhosis were divided into the treatment group and the control group, 38 cases in each group. Both groups take symptomatic and supportive treatment, the observation group plus adefovir dipivoxil combined with glutathione therapy. After 3 months treatment, we observed liver function, hepatitis B virus DNA quantification and assessed the clinical efficacy. Results After treatment, the treatment group liver function improved was significantly better than the control group ($P < 0.05$), the total effective rate was higher than the control group ($P < 0.05$), the rate of hepatitis B virus DNA turn to negative was significantly higher than the control group ($P < 0.01$). Conclusion Adefovir dipivoxil combined with reduced glutathione therapy for decompensated hepatitis B cirrhosis can effectively improve liver function, suppress hepatitis B virus DNA undetectable, reduce the incidence of the complication, and worthy of promote in our clinical practice.

Key words: glutathione; liver cirrhosis; adefovir dipivoxil

我国是乙型肝炎的高流行区,每年约 30~40 万人死于乙型肝炎后肝硬化、肝衰竭及肝癌^[1]。乙型肝炎后肝硬化可分为代偿期及失代偿期,每年有 1.5%~5.0%的代偿期患者发展为失代偿,代偿期的 5 年生存率约 84%,当发展至失代偿期时,5 年生存率仅为 14%~35%^[2]。临床上可出现门静脉高压、腹水、消化道出血、肝、肾综合征、肝性脑病等严重并发症,是乙型肝炎后肝硬化患者死亡及庞大的医疗支出的主要驱动因素^[3]。抗病毒和保护肝细胞治疗是目前临床治疗失代偿期乙型肝炎后肝硬化的有效方案。本院感染科于 2010 年 8 月至 2012 年 1 月应用阿德福韦酯联合还原型谷胱甘肽(GSH)治疗失代偿期乙型肝炎后肝硬化患者 38 例,疗效肯定,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 8 月至 2012 年 1 月本院感染科收治的失代偿期乙型肝炎后肝硬化患者 76 例,纳入条件:(1)均符合失代偿期乙型肝炎后肝硬化的诊断标准^[4];(2)乙型肝炎病毒 DNA 定量“ ≥ 103 copy/mL”,既往未进行抗病毒治疗,在治疗前 6 个月内存在谷丙转氨酶(ALT)反复异常,有不同程度的黄疸、低蛋白血症、脾功能亢进、腹水或消化道出血等情况;(3)不存在 2 度以上肝性脑病、肝、肾综合征等情况;(4)不合并其他类型肝脏疾病。所有患者在介绍抗病毒治疗的优缺点

以及可能的经济负担后,按照患者个人意愿分成治疗组与对照组,每组 38 例,均签署治疗同意书。76 例患者,男 48 例,女 28 例;年龄 37~62 岁,平均(54.6±5.9)岁;乙型肝炎病程 8~26 年,肝硬化病程 2~11 年;伴有上消化道出血 6 例;乙型肝炎病毒 DNA 定量平均 106 copy/mL;Child-Pugh 分级:A 级 24 例,B 级 36 例,C 级 16 例。两组临床表现及病程等资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予对症支持治疗,包括给予多烯磷脂酰胆碱、前列地尔注射液、维生素 C、门冬氨酸钾镁、清蛋白、血浆、支链氨基酸及抗感染、利尿、止血等治疗。治疗组在对照组的基础上加用阿德福韦酯 10 mg/d 长期口服,GSH 1 200 mg+100 mL 氯化钠溶液静脉滴注,每日 1 次,出院后 GSH 口服 0.2 g,每日 3 次,治疗大于 3 个月^[5]。

1.2.2 观察指标 治疗 3 个月后,观察治疗前、后两组患者的临床症状、ALT、总胆红素(TBIL)、血清清蛋白、凝血酶原活动度(PTA)、乙型肝炎病毒 DNA 定量以及肾功能等。每 2 周进行 1 次肝功能检查,治疗前后使用实时荧光定量 PCR 查乙型肝炎病毒 DNA 定量 1 次,乙型肝炎病毒 DNA $< 1 000$ copy/mL 为阳性。治疗期间观察不良反应。

1.2.3 疗效判断标准 显效:临床症状及体征基本消失,血清

表 1 两组治疗后实验室指标改善情况比较($\bar{x}\pm s, n=38$)

组别	时间	ALT(U/L)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	血清清蛋白(g/L)	PTA(%)
治疗组	治疗前	485.80 \pm 180.75	127.26 \pm 78.11	27.56 \pm 2.14	27.82 \pm 9.64
	治疗后	42.74 \pm 37.36 ^{ab}	48.85 \pm 31.50 ^{ab}	39.75 \pm 3.25 ^{ab}	42.94 \pm 13.73 ^{ab}
对照组	治疗前	484.35 \pm 209.20	140.38 \pm 65.62	28.45 \pm 1.98	28.83 \pm 9.85
	治疗后	137.84 \pm 48.57 ^a	80.71 \pm 49.85 ^a	31.10 \pm 2.11 ^a	32.61 \pm 11.71 ^a

^a: $P<0.05$, 与组内治疗前比较; ^b: $P<0.01$, 与对照组治疗后比较。

ALT 及 TBIL 接近正常, 清蛋白及 PTA 明显升高; 有效: 自觉症状明显改善, 黄疸消退, 腹水减轻, ALT 及 TBIL 明显下降, 血清清蛋白及 PTA 有所升高; 无效: 症状及 ALT、TBIL、血清清蛋白、PTA 无改善或恶化。总有效=显效+有效。

1.3 统计学处理 使用 SPSS13.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后实验室指标改善情况比较 两组治疗前各项指标比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后各项指标与本组治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗后治疗组各项指标改善情况均显著优于对照组 ($P<0.01$)。见表 1。

2.2 两组疗效比较 两组总有效率比较, 治疗组显著优于对照组 ($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组疗效比较 ($n=38$)

组别	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效 [n (%)]
治疗组	20	14	4	34(89.47) ^a
对照组	7	16	15	23(60.53)

^a: $P<0.01$, 与对照组比较。

2.3 两组乙型肝炎病毒 DNA 阴转率比较 治疗组与对照组乙型肝炎病毒 DNA 阴转率分别为 78.95% (30/38) 和 0, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

2.4 药物不良反应 两组患者治疗期间均出现轻微头晕、头痛及恶心病例, 均能耐受。对治疗前后的肾功能进行检测和比较, 所有完成治疗的 38 例治疗组患者均未发现与使用阿德福韦酯相关的肾功能损害等不良反应。

3 讨论

失代偿期乙型肝炎后肝硬化病死率高, 并发症的临床治疗花费巨大, 乙型肝炎病毒是其病因。持续的病毒复制可引起严重的肝脏炎症反应及损伤, 抗病毒是治疗的关键, 对改善患者生活质量、延长生存期、减少医疗卫生支出起到重要作用。

阿德福韦酯在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用, 阿德福韦是单磷酸腺苷的无环核苷酸类似物, 在细胞内的激酶作用下磷酸化活化为阿德福韦二磷酸盐, 通过与自然底物三磷酸脱氧腺苷竞争进而抑制乙型肝炎病毒 DNA 多聚酶(逆转录酶), 整合至病毒 DNA 使 DNA 链的合成终止, 不能组装成病毒 DNA。阿德福韦酯的高基因屏障, 可以抑制大多数拉米夫定耐药株的病毒复制^[6]。大量临床研究证明^[7-11], 口服阿德福韦酯可明显抑制乙型肝炎病毒 DNA 复制, 促进乙型肝炎病毒 DNA 阴转和 ALT 复常, 改善肝组织炎症坏死和纤维化, 能明显改善乙型肝炎后肝硬化患者的组织学、病毒学、生化指标, 且没有明显的药物不良反应及急性乙型肝炎病毒多聚酶变异导致的耐药^[12]。在常规剂量(10 mg, 每日 1 次)下, 长期治疗无

明显药物不良反应^[13]。GSH 是人体内的一种天然肽, 具有促进糖、脂肪、蛋白质及胆酸代谢, 含有巯基, 具有抗自由基、解毒的作用, 通过转甲基及转丙氨基反应, GSH 还具有保护肝脏的合成、解毒、灭活激素等功能, 有利于消化道吸收脂肪及脂溶性维生素。其用于失代偿期乙型肝炎后肝硬化可促进蛋白质合成, 促进胆红素及胆酸代谢, 减轻肝组织损伤并促进修复, 维护肝细胞的正常功能^[14]。

阿德福韦酯联合 GSH 使用具有协同作用, 可显著减轻肝脏炎症反应, 促进肝细胞再生, 有效抑制病毒复制。另外从经济成本控制角度来看, 因阿德福韦酯是目前较为便宜的核苷类似物, GSH 是临床最常用及最经典的保肝药物, 使用便宜而高效的药物可以减轻患者治疗中的经济压力, 增加患者治疗的依从性。根据口服核苷(酸)药物抗病毒治疗的成本-效益分析, 阿德福韦酯在乙型肝炎后肝硬化患者的应用值得推广^[15]。

本研究表明, 在对症支持治疗的基础上, 阿德福韦酯联合 GSH 治疗失代偿期乙型肝炎后肝硬化疗效肯定, 总有效率及乙型肝炎病毒 DNA 阴转率均显著优于对照组 ($P<0.01$), 而且在降低 ALT、消退黄疸、促进清蛋白生成等方面效果良好, 显著优于对照组 ($P<0.01$)。

综上所述, 阿德福韦酯联合 GSH 治疗失代偿期乙型肝炎后肝硬化疗效显著, 可有效减轻肝脏炎症反应、促进 ALT 复常、改善肝脏合成功能、促进乙型肝炎病毒 DNA 转阴、延缓肝硬化病情发展、纠正失代偿、提高生存率, 成本-效益高, 患者依从性好, 值得临床推广。长期治疗对并发症的控制、5 年生存率的影响及对乙型肝炎病毒多聚酶突变的影响值得进一步探讨。

参考文献:

- [1] 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, 2011, 3(1): 40-56.
- [2] Anon. Chronic hepatitis B: update 2009 AASLD guidelines[J]. Hepatology, 2009, 50(3): 1-36.
- [3] Tsai N, Jeffers L, Cragin L, et al. Cost-effectiveness of entecavir versus adefovir for the treatment of chronic hepatitis B in patients with decompensated cirrhosis from a third-party US payer perspective [J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2012, 4: 227-235.
- [4] 姚光弼. 临床肝脏病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 463-467.
- [5] Guan R, Lui HF. Treatment of hepatitis B in decompensated liver cirrhosis[J]. Int J Hepatol, 2011, 2011: 918017.
- [6] Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. Hepatol Int, 2008, 2(3): 263-283.
- [7] 曾民德, 茅益民, 姚光弼, 等. 阿德福韦(下转第 1097 页)

10.00%~37.00%^[8],本研究发病率为 21.82%,发病率较低;其原因可能与本研究中患者年龄较低有关。骶骨和骶髂关节是最常见的受伤部位,本研究中骶骨和骶髂关节骨折的发生率分别为 26.32%和 10.53%。

定量 CT 和普通 CT 密度在反应骨矿物质密度方面具有一定的局限性,但相关研究表明 CT 密度可以用于骨矿物含量的估计^[13-15]。本研究发现,CT 平均密度“ ≥ 35 HU”患者放射治疗后 PIF 发生率为 16.36%, < 35 HU 发生率为 5.45%,绝经和放射治疗后骨 CT 密度降低是影响 PIF 发生的重要因素,CT 密度降低一个单位 PIF 发生率将增大 1.563 倍,可知骨密度降低与放射治疗后 PIF 的发生具有密切关系;对骨质疏松症进行筛查和适当的医疗干预可能有助于降低 PIF 的发生,改善患者的生活质量。

综上所述,宫颈癌患者放射治疗后可能发生 PIF,其发病与绝经状态和骨密度降低有关。

参考文献:

- [1] 陆晓楣,李晶,刘畅浩,等.年轻宫颈癌患者的病理特点和预后分析[J].中国妇产科临床杂志,2011,12(1):10-13.
- [2] Shepherd JH. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical Cancer in order to retain fertility[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2009, 91(3): 181-187.
- [3] 韩历丽,齐庆青,王朝,等.北京市宫颈癌筛查宫颈细胞学结果分析[J].中国妇幼保健,2011,26(13):1938-1940.
- [4] 林高娟.宫颈癌的放射治疗进展[J].现代肿瘤医学,2011,19(1):183-185.
- [5] Schmeler KM, Jhingran A, Iyer RB, et al. Pelvic fractures after radiotherapy for cervical Cancer[J]. Cancer, 2010, 116(3):625-630.
- [6] Kwon JW, Huh SJ, Yoon YC, et al. Pelvic bone complications after radiation therapy of uterine cervical Cancer: evaluation with MRI[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191(4):987-994.
- [7] 祝华强.骨盆骨折及盆腔脏器损伤的影像学诊断[D].广州:暨南大学,2010.
- [8] Lin CT, Qiu JT, Wang CJ, et al. Topical imiquimod treatment for human papillomavirus infection in patients with and without cervical/vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2012, 51(4):533-538.
- [9] Conway MJ, Alam S, Ryndock EJ, et al. Tissue-spanning redox gradient-dependent assembly of native human papillomavirus type 16 virions[J]. J Virol, 2009, 83(20):10515-10526.
- [10] 马代远,杜国波,谭榜宪,等.术前放疗联合手术治疗II期宫颈癌临床分析[J].重庆医学,2012,41(17):1693-1695.
- [11] Uezono H, Tsujino K, Moriki K, et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic radiotherapy for cervical Cancer: analysis of risk factors[J]. J Radiat Res, 2008, 70(4):1183-1188.
- [12] 张兴亮,许俐,王志萍.宫颈癌相关危险因素致病风险的 Meta 分析[J].山东大学学报:医学版,2012,50(1):155-160.
- [13] Link TM, Koppers BB, Licht T, et al. In vitro and in vivo spiral CT to determine bone mineral density: initial experience in patients at risk for osteoporosis[J]. Radiology, 2004, 231(3):805-811.
- [14] 单锦露,王阁,王东,等.宫颈癌放疗区域相关断层解剖学观察[J].重庆医学,2007,36(19):1935-1937.
- [15] Hopewell JW. Radiation-therapy effects on bone density[J]. Med Pediatr Oncol, 2003, 41(3):208-211.

(收稿日期:2013-10-20 修回日期:2013-12-04)

(上接第 1094 页)

- 酯治疗 HBeAg 阳性的中国慢性乙型病毒性肝炎患者 52 周的多中心临床研究[J].中华传染病杂志,2005,23(6):387-394.
- [8] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Beantigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2008, 48(3):750-758.
- [9] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2008, 48(3):750-758.
- [10] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years[J]. Gastroenterology, 2006, 131(6):1743-1751.
- [11] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2005, 352(26):2673-2681.
- [12] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2003, 348(9):800-807.
- [13] Lee JM, Park JY, Kim do Y, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther, 2010, 15(2):235-241.
- [14] 匡晓琴,胡久叶.复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽治疗乙型肝炎后肝硬化临床观察[J].湘南学院学报:医学版,2010,12(2):34-35.
- [15] Kanwal F, Farid M, Martin P, et al. Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis[J]. Am J Gastroenterology, 2006, 101(9):2076-2089.

(收稿日期:2013-10-16 修回日期:2013-12-20)