

熊去氧胆酸联合阿德福韦酯和替比夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效观察

张倩落¹, 王晓伟¹, 贾庶婕¹, 王宏利², 肖小平³

1. 西安市第八医院 药剂科, 陕西 西安 710061

2. 西安市第八医院 肝病科, 陕西 西安 710061

3. 西安市第八医院 化验室, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探究熊去氧胆酸联合阿德福韦酯和替比夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效。**方法** 选择 2012 年 5 月—2014 年 5 月西安市第八医院收治的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者 128 例作为研究对象, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 64 例。对照组口服阿德福韦酯片, 10 mg/次, 1 次/d; 同时口服替比夫定片, 600 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服牛磺熊去氧胆酸胶囊, 10 mg/kg, 3 次/d。两组患者均治疗 50 周。观察两组的临床疗效, 比较两组抗病毒疗效、肝功能指标和 Child-Pugh 评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 84.3%、85.9%, 两组比较差异无统计学意义; 但是两组显著改善率分别为 54.7%、68.7%, 有效率分别为 29.7%、17.2%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 转阴率、乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 血清学转换率、丙氨酸转氨酶 (ALT) 复常率及病毒学突破率比较差异均无统计学意义。治疗后, 两组白蛋白 (ALB) 和凝血酶原活动度 (PTA) 均显著升高, 而血清总胆红素 (TBIL) 和 ALT 均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 Child-Pugh 评分均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 30 周、40 周和 50 周后, 治疗组 Child-Pugh 评分降低幅度比对照组同期更大, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 熊去氧胆酸联合阿德福韦酯和替比夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化具有较好的临床疗效, 能改善患者肝功能, 降低 Child-Pugh 评分, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 牛磺熊去氧胆酸胶囊; 阿德福韦酯片; 替比夫定片; 失代偿期乙型肝炎肝硬化; 肝功能指标; Child-Pugh 评分
中图分类号: R978 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)09-1482-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.038

Clinical observation of ursodeoxycholic acid combined with adefovir dipivoxil and telbivudine in treatment of hepatitis B decompensated cirrhosis

ZHANG Qian-luo¹, WANG Xiao-wei¹, JIA Shu-jie¹, WANG Hong-li², XIAO Xiao-ping³

1. Department of Pharmacy, the Eighth Hospital of Xi'an, Xi'an 710061, China

2. Department of Liver Disease, the Eighth Hospital of Xi'an, Xi'an 710061, China

3. Department of Laboratory, the Eighth Hospital of Xi'an, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To investigate the effect of ursodeoxycholic acid combined with adefovir dipivoxil and telbivudine in treatment of hepatitis B decompensated cirrhosis. **Methods** Patients (128 cases) with hepatitis B decompensated cirrhosis in the Eighth Hospital of Xi'an from May 2012 to May 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 64 cases. Patients in the control group were *po* administered with Adefovir Dipivoxil Tablets, 10 mg/time, once daily. And patients in the control group were also *po* administered with Telbivudine Tablets, 600 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Tauroursodeoxycholic Acid Capsules on the basis of the control group, 10 mg/kg, three times daily. Patients in two groups were treated for 50 weeks. After treatment, the efficacies were evaluated, and antiviral effect, liver function indexes, and Child-Pugh scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 84.3%, and 85.9%, and there was no differences between two groups. The significant improvement rate in the control and treatment groups were

收稿日期: 2016-02-20

作者简介: 张倩落 (1973—), 女, 本科, 药剂师, 研究方向为临床药学、药学管理。Tel: 15319910697 E-mail: zhangqianluo@126.com

54.7% and 68.7%, respectively, and the efficacies in the control and treatment groups were 29.7% and 17.2%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg serological conversion rate, ALT recovery rate, and virological breakthrough rate in two groups had no difference. After treatment, ALB and PTA in two groups were significantly increased, but TBIL and ALT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the Child-Pugh scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment for 30, 40, and 50 weeks, the Child-Pugh scores in the treatment group were lower than those at the same period in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Ursodeoxycholic acid combined with adefovir dipivoxil and telbivudine has clinical curative effect in treatment of hepatitis B decompensated cirrhosis, and can improve liver function, induce Child-Pugh scores, which has a certain clinical application value.

Key words: Tauroursodeoxycholic Acid Capsules; Adefovir Dipivoxil Tablets; Telbivudine Tablets; hepatitis B decompensated cirrhosis; liver function indexes; Child-Pugh scores

乙型肝炎是人类危害最大的健康问题之一,据不完全统计,全球约有3.5亿乙型肝炎病毒(HBV)携带者,其中有大量携带者可能进一步发展为失代偿期乙型肝炎肝硬化,其处于乙型肝炎的较晚期阶段,若不及时有效治疗可能导致肝癌等严重后果^[1-2]。目前临床对失代偿期乙型肝炎肝硬化的治疗并无特效药物,但减少乙型肝炎病毒的复制和改善患者肝功能可缓解疾病发展,提高患者生存质量^[3-4]。根据《慢性乙型肝炎防治指南》中规定,应首选耐药基因屏障较高的药物来治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化,如恩替卡韦单用,或选用两种无交叉耐药位点的药物联合用药,如替比夫定联合阿德福韦酯。另有研究表明,熊去氧胆酸能够明显改善乙型肝炎肝硬化患者肝功能。尽管熊去氧胆酸、阿德福韦酯与替比夫定均是临床常用药物,然而,目前针对上述三药联合用于失代偿期乙型肝炎肝硬化的报道却很少。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年5月—2014年5月西安市第八医院收治的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者134例作为研究对象。其中男70例,女64例,年龄34~63岁,平均年龄(43.3±3.7)岁。

纳入标准:(1)年龄在30~70岁的患者;(2)符合2010年中华医学会肝病学会和感染病学分会共同制定的《病毒性肝炎防治方案》^[5]关于失代偿期肝硬化的诊断标准且e抗原阳性的患者;(3)同意参与和配合本研究,且签署知情同意书的患者。

排除标准:(1)合并患有肝癌或其他恶性肿瘤患者;(2)合并患有其他类型病毒性肝炎或酒精、药物等引起的肝损害患者;(3)合并患有严重心

管疾病的患者;(4)研究前3个月曾接受过核苷(酸)类或是干扰素类药物治疗的患者。

1.2 药物

阿德福韦酯片由辰欣药业股份有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号2012030211、2013120902;替比夫定片由北京诺华制药有限公司生产,规格600 mg/片,产品批号98074021;牛磺熊去氧胆酸胶囊由意大利贝斯迪大药厂生产,规格250 mg/粒,产品批号92070931。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各67例。其中,对照组男34例,女33例;年龄35~63岁,平均年龄(43.7±3.8)岁;平均丙氨酸转氨酶转氨酶(ALT)(93.8±15.5) U/L;平均血清总胆红素(TBIL)(63.2±9.3) μmol/L;平均白蛋白(ALB)(28.7±4.2) g/L; Child-Pugh评分(9.3±1.2)分。治疗组男36例,女31例;年龄34~60岁,平均年龄(42.9±3.5)岁;平均ALT(92.5±15.2) U/L;平均TBIL(62.9±9.1) μmol/L;平均ALB(28.5±4.1) g/L;平均Child-Pugh评分(9.2±1.1)分。在随访期中,134例患者中共有6例病例出现脱落,其中有2例接受肝移植,4例死亡,有128例患者观察到随访结束;其中对照组中出现3例病例脱落,其中有0例接受肝移植,3例死亡,有64例患者观察到随访结束;治疗组中出现3例病例脱落,其中有2例接受肝移植,1例死亡,有64例患者观察到随访结束。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者在入院后均接受对症支持治疗和保肝等常规治疗。在此基础上,对照组口服阿德福韦酯

片, 10 mg/次, 1 次/d; 同时口服替比夫定片, 600 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组基础上口服牛磺熊去氧胆酸胶囊, 10 mg/kg, 3 次/d。两组患者均治疗 50 周。由于本研究中乙型肝炎肝硬化患者多存在肾功能降低等复杂的并发症, 而阿德福韦酯及替比夫定均具有一定的肾损伤, 因此在使用期间还需严格监测患者肾脏功能变化情况, 若出现较为严重的不良反应, 需立即减少剂量, 改变药物种类甚至停药并予以对症治疗。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显著改善: 患者体征明显好转, 症状明显减轻, 肝功能指标 ALT、总蛋白(TB)及凝血酶原时间(PT)等恢复正常, 乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)转阴。有效: 患者体征有一定好转, 症状有一定减轻, 肝功能等指标为正常值 2 倍以内, HBV-DNA 转阴或是下降 2 个对数级以上。无效: 患者上述症状与指标均无改善甚至加重。

$$\text{总有效率} = (\text{显著改善} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.5 观察指标

利用岛津 OL-980 型全自动血液分析仪对两组患者治疗前后 ALB、凝血酶原活动度 (PTA)、血清 TBIL 及 ALT 水平进行检测。

根据文献方法^[7], 通过 Child-Pugh 评价两组患者肝功能。其中 1 分为无肝性脑病 (级) 及腹水, TBIL < 34 μmol/L, ALB > 35 g/L, PT 延长 < 4 s。2 分为 1~2 级肝性脑病, 轻度腹水, 34 < TBIL < 51 μmol/L, 28 < ALB < 35 g/L, 4 < PT 延长 < 6 s。3 分为 3~4 级肝性脑病, 中及重度腹水, TBIL > 51 μmol/L, ALB > 35 g/L, PT 延长 > 6 s。

抗病毒疗效评价: 采用聚合酶链式反应 (PCR) 法和电化学发光法分别检测治疗前后 HBV-DNA 表达情况和乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 水平; 检测并记录两组患者 ALT 复常率和病毒学突破情况。

$$\text{HBeAg 血清学转换率} = \text{HBeAg 血清学转换发生例数} / \text{HbeAg 阳性例数}$$

$$\text{HBV-DNA 转阴率} = \text{HBV-DNA 转阴例数} / \text{总例数}$$

$$\text{ALT 复常率} = \text{ALT 复常例数} / \text{总例数}$$

$$\text{病毒学突破率} = \text{病毒学突例数} / \text{总例数}$$

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中肌酸激酶升高及肾脏不良反应的发生情况。

1.7 统计学方法

本研究中数据分析均采用 SPSS 22.0 统计学软件, 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显著改善 35 例, 显著改善率为 54.7%; 治疗组显著改善 44 例, 显著改善率为 68.7%, 两组显著改善率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组有效 19 例, 有效率为 29.7%; 治疗组有效 11 例, 有效率为 17.2%, 两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组无效率和总有效率比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组抗病毒疗效比较

治疗后, 两组 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 血清学转换率、ALT 复常率及病毒学突破率比较差异无统计学意义, 两组均未检测到病毒学变异, 见表 2。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗后, 两组 ALB 和 PTA 均显著升高, 而 TBIL 和 ALT 均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组 Child-Pugh 评分比较

治疗后, 两组患者 Child-Pugh 评分均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 30、40 和 50 周后, 治疗组 Child-Pugh 评分降低幅度比对照组同期更大, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显著改善		有效		无效		总有效率	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	64	35	54.7	19	29.7	10	15.6	54	84.3
治疗	64	44	68.7*	11	17.2*	9	14.1	55	85.9

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组抗病毒疗效比较

Table 2 Comparison on antiviral effect between two groups

组别	n/例	HBV-DNA 转阴率		HBeAg 血清学转换率		ALT 复常率		病毒学突破率	
		例数/例	占比/%	例数/例	占比/%	例数/例	占比/%	例数/例	占比/%
对照	64	36	54.7	17	26.6	41	64.1	4	6.3
治疗	64	37	57.8	18	28.1	39	60.9	3	4.7

表3 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

Table 3 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

分组	观察时间	ALB/(U·L ⁻¹)	PTA/%	TBIL/(μmol·L ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	28.7±4.2	61.6±8.3	63.2±9.3	93.8±15.5
	治疗后	31.9±4.3*	66.0±8.4*	54.8±6.1*	49.1±5.2*
治疗	治疗前	28.5±4.1	61.3±8.1	62.9±9.1	92.5±15.2
	治疗后	36.2±4.9* [▲]	70.2±8.5* [▲]	43.1±5.2* [▲]	36.3±4.8* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group after treatment

表4 两组 Child-Pugh 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

Table 4 Comparison on Child-Pugh scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 64$)

组别	Child-Pugh 评分/分					
	治疗前	治疗 10 周	治疗 20 周	治疗 30 周	治疗 40 周	治疗 50 周
对照	115.1±13.8	111.4±13.3*	105.3±11.1*	93.2±8.5*	88.6±7.3*	83.3±6.3*
治疗	118.2±14.1	110.2±13.2* [▲]	101.1±10.6* [▲]	82.6±7.0* [▲]	71.3±6.1* [▲]	62.3±5.1* [▲]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗同期比较: [▲]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [▲]P<0.05 vs control group at the same period

2.5 两组患者不良反应比较

两组患者均未出现严重的或是危及生命的不良反应, 治疗组与对照组在治疗过程中分别有 2 例和 3 例患者出现轻度肌酸激酶升高现象, 未给予停药或对症治疗等措施处理, 患者自行恢复。两组患者均未出现如肌酐和尿素氮等指标严重超标等药物相关的肾功能损伤。

3 讨论

乙型肝炎是危害患者生命健康的常见疾病之一, 可导致严重的乙型肝炎肝硬化, 失代偿期乙型肝炎肝硬化患者病情较为危重, 不及时有效治疗可导致原发性肝癌等严重后果。因此, 针对该类型患者, 选择合适的治疗方法显得非常重要。阿德福韦酯口服在肠黏膜进行吸收并可缓慢释放进入血液, 在血液及组织器官中可迅速被脂酶水解为代谢产物阿德福韦^[8], 后在细胞内进行双磷酸化, 形成具有较强活性的双磷酸阿德福韦, 产生抗病毒作用, 并通过抑制 HBV-DNA 聚合酶或是终止 HBV-DNA 链的合成来有效抑制的 HBV 复制^[9]。替比夫定能

够由细胞激酶的作用被磷酸化生成具有活性的代谢产物替比夫定-腺苷^[10], 通过与 HBV 中自然底物胸腺嘧啶 5'-腺苷产生竞争, 从而对 HBV-DNA 多聚酶的活性产生较强抑制活性, 并通过整合到 HBV-DNA 中造成乙型肝炎病毒 DNA 链延长终止, 最终达到抑制乙型肝炎病毒复制的目的^[11]。阿德福韦酯与替比夫定是乙型肝炎肝硬化的治疗中常用的药物, 单用或联合给药均具有较好的效果。熊去氧胆酸常用于各类型胆汁淤积性肝病等疾病的预防与治疗^[12], 并未广泛运用于乙型肝炎肝硬化的治疗, 但有研究证实, 熊去氧胆酸能够通过改善人体谷氨酰转氨酶 (GGT) 水平来治疗乙型肝炎肝硬化^[13]。

HBeAg 血清学转换率及 HBV-DNA 转阴率是评价乙型肝炎肝硬化治疗中抗病毒疗效的权威指标, 本研究结果表明, 治疗组与对照组患者 HBeAg 血清学转换率、HBV-DNA 转阴率基本一致, 两组上述指标比较差异均无统计学意义, 提示熊去氧胆酸的使用并不能够提高乙型肝炎肝硬化治疗中的抗病毒疗效。在肝脏功能改善方面, 治疗后两组患者肝

脏功能均得到明显改善,且治疗组治疗后 ALB、PTA、TBIL 及 ALT 等指标的改善程度明显优于对照组;同时,治疗组患者显著改善率(68.7%)明显高于对照组患者(54.7%),表明两种治疗方法均可有效改善患者肝功能,而加用熊去氧胆酸可更有效促进患者肝脏损伤的恢复,其中机制可能与熊去氧胆酸具有增加胆汁中碳酸氢盐、改变消化道胆汁酸池的组成、调节免疫、保护肝细胞膜、抗氧化、促进受损肝细胞胆汁分泌功能、抑制肝细胞凋亡及细胞保护等药理作用密切相关^[13],其中的具体原因与机制还有待深入研究。

Child-Pugh 评分是临床上常用以对肝硬化患者的肝脏功能进行量化评估的分级标准,对乙型肝炎肝硬化治疗的疗效评价具有重要作用,其分值越低表明治疗效果越佳。在本研究中,治疗结束后所有患者的 Child-Pugh 评分均明显降低,且从治疗第 30 周开始,治疗组评分明显低于对照组,说明熊去氧胆酸对改善患者的肝硬化症状具有重要意义,其中机制仍可能与其较好的促进胆汁分泌,肝脏细胞保护等作用相关。然而值得注意的是,尽管所有患者均未出现危及患者生命的严重不良反应,但在后续研究中,仍需要重点关注患者可能出现的肾损伤。尽管本研究取得了较为客观的结果,但是由于本研究缺乏长期疗效的评估,同时由于部分检测指标的时间间隔较长,可能会导致实验误差增加,影响本研究的科学性,更由于失代偿肝硬化患者往往同时存在其他严重异常情况需要处理,治疗复杂,药物种类多,其他治疗药物是否可能对研究结果产生一定的影响,还需要进一步验证。

综上所述,熊去氧胆酸联合阿德福韦酯和替比夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化具有较好的临床疗效,能改善患者肝功能,降低 Child-Pugh 评分,值得进行深入研究。

参考文献

[1] Maschmeier M, Hüsing A, Schmidt H, *et al.* Critically ill patients with decompensated liver cirrhosis - New aspects

and intensive care management [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2015, 140(20): 1514-1516.

- [2] Huang M, Feng Z, Ji D, *et al.* Use of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt combined with autologous bone marrow cell infusion in patients with decompensated liver cirrhosis: an exploratory study [J]. *Cytotherapy*, 2014, 16(11): 1575-1583.
- [3] European Association For The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167-185.
- [4] Peng H, Liu J, Yang M, *et al.* Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy in patients with hepatitis B-associated decompensated cirrhosis: A meta-analysis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(2): 189-200.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫学分会, 中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(6): 324-329.
- [6] 中华肝病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10(5): 46-48.
- [7] Lai C L, Shouval D, Lok A S, *et al.* Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*. 2006, 354(10): 1011-1020.
- [8] 奚培英, 张云轩, 施孝金, 等. 中国健康志愿者单次和多次口服阿德福韦酯片的药理学 [J]. *中国药理学杂志*, 2012, 47(19): 1570-1573.
- [9] 张继明. 乙型肝炎病毒对核苷类抗病毒药物的耐药性研究进展 [J]. *现代实用医学*, 2005, 17(7): 387-390.
- [10] 许敏颖, 徐 灵, 金 筱. 抗乙型肝炎病毒药替比夫定的研究综述 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(21): 3390-3391.
- [11] 江 骥, 胡 蓓, 王洪允, 等. 替比夫定的药代动力学研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(11): 811-813.
- [12] 施 健, 刘 苏, 陈伟忠, 等. 中等剂量熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的系统评价 [J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(6): 355-358.
- [13] Bélénotti P, Guervilly C, Grandval P, *et al.* Ischemic cholangitis in intensive care unit: favourable outcome with ursodesoxycholic acid and fenofibrate [J]. *Rev Med Interne*, 2013, 34(2): 110-113.