

腺苷蛋氨酸联合恩替卡韦对胆汁淤积型乙型病毒性肝炎的预后影响

朱桂丽¹, 朱大艳¹, 刘丽珍²

1. 开封市中心医院 消化内科, 河南 开封 475000

2. 开封市第六人民医院 肝病科, 河南 开封 475002

摘要: **目的** 探讨腺苷蛋氨酸联合恩替卡韦对胆汁淤积型乙型病毒性肝炎(乙肝)的预后影响。**方法** 选择2016年9月—2019年2月在开封市中心医院收治的胆汁淤积型乙肝患者172例。根据治疗方法的不同将患者分为对照组(72例)和观察组(100例)。对照组口服恩替卡韦分散片, 0.5 mg/d。观察组在对照组治疗的基础上使用注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸, 1 g/d。两组均治疗观察8周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者的肝功能指标、乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴转情况和不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 观察组的总有效率为97.0%, 显著高于对照组的80.6% ($P < 0.05$)。两组治疗后的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组各肝功能指标水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组的HBV-DNA转阴率为99.0%, 显著高于对照组的90.3% ($P < 0.05$)。两组治疗期间的不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 腺苷蛋氨酸联合恩替卡韦治疗胆汁淤积型乙肝能提高HBV-DNA转阴率与治疗效果, 促进患者肝功能的改善, 且不会增加不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 腺苷蛋氨酸; 恩替卡韦; 胆汁淤积型乙型病毒性肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 天冬氨酸氨基转移酶; 乙肝病毒的脱氧核糖核酸

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)07-1331-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.022

Prognosis of ademetonine combined with entecavir on cholestasis-type hepatitis B

ZHU Guili¹, ZHU Dayan¹, LIU Lizhen²

1. Department of Gastroenterology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, China

2. Department of Hepatology, the Sixth People's Hospital of Kaifeng City, Kaifeng 475002, China

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic effects of ademetonine combined with entecavir on cholestasis-type hepatitis B. **Methods** Patients (172 cases) with cholestasis-type hepatitis B in Kaifeng Central Hospital from September 2016 to February 2019 were selected. According to different treatment methods, patients were divided into control group (72 cases) and observation group (100 cases). Patients in the control group were *po* administered with Entecavir Dispersible Tablets, 0.5 mg/d. Patients in the observation group were *iv* administered with Ademetonine 1,4-Butanedisulfonate for Injection on the basis of treatment, 1 g/d. Both groups were observed for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy in two groups were observed, and the indicators of liver function, HBV DNA negative conversion, and adverse reactions were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 97.0%, which was significantly higher than 80.6% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, serum ALT and AST levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of liver function indicators in the observation group were also significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the HBV-DNA negative conversion rate in the observation group was 99.0%, which was significantly higher than 90.3% in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups during treatment. **Conclusion** Ademetonine combined with entecavir in treatment of cholestasis-type hepatitis B can improve the negative conversion rate of HBV-DNA and therapeutic effect, promote the improvement of liver function in patients, and will not increase

收稿日期: 2019-12-12

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(201701027)

第一作者: 朱桂丽(1977—), 女, 河南开封人, 本科, 副主任医师, 研究方向为胃肠、肝胆胰疾病。E-mail: guili104029@163.com

adverse reactions, which has certain clinical application value.

Key words: ademetonine; entecavir; cholestasis-type hepatitis B; ALT; AST; HBV-DNA

胆汁淤积型乙型肝炎(乙肝)是由乙肝病毒(HBV)长时间或反复作用下形成的胆汁淤积型肝脏病理损害^[1]。该病在早期是可以逆转的,但多于胆汁淤积后出现症状,如不进行及时治疗可诱发肝衰竭的发生^[2]。干扰素和核苷(酸)类似物为乙肝的主要治疗药物,可快速抑制HBV-DNA的复制,可从根本上预防HBV-DNA再激活,对控制乙肝进展起到重要的作用,但是对胆汁淤积的作用效果一直不佳,且长期使用可使患者存在一定的耐药性^[3]。恩替卡韦是环戊基脱氧鸟苷类似物,为新一代的核苷类抗病毒药物,可选择性的抑制HBV-DNA聚合酶,从而对HBV-DNA复制产生强烈的抑制作用^[4]。腺苷蛋氨酸是机体中普遍存在的一种生理活性分子,其作为甲基供体和生理性巯基化合物的前体参与体内重要的生化反应,虽然没有抗病毒作用,但是该药具有保护肝细胞、免疫调节、抗细胞凋亡等多种作用^[5]。本研究具体探讨了腺苷蛋氨酸联合恩替卡韦对胆汁淤积型乙肝的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年9月—2019年2月在开封市中心医院收治的胆汁淤积型乙肝患者172例。男84例,女88例;年龄20~70岁,平均年龄(48.39±3.56)岁;病程1~6年,平均病程(3.30±0.54)年;体质量指数19~24 kg/m²,平均体质量指数(22.81±3.31)kg/m²;Child评分6~12分,平均Child评分(9.50±1.26)分。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:HBV-DNA检测阳性,符合胆汁淤积型乙肝的诊断标准^[6];临床资料完整;入院前3个月未进行抗病毒治疗和免疫调节治疗。

排除标准:严重心、肺、脑、肾等重要脏器功能障碍者;妊娠或哺乳期妇女;依从性差,失访或放弃治疗者;临床资料缺乏者;患者正在参加其他药物试验者。

1.3 分组和治疗方法

根据治疗方法的不同将患者分为对照组(72例)和观察组(100例)。其中对照组男36例,女36例;年龄21~69岁,平均年龄(48.43±3.82)岁;病程1~4年,平均病程(3.32±0.45)年;体质量指数19~23 kg/m²,平均体质量指数(22.09±3.45)kg/m²;Child评分6~11分,平均Child评分(9.52±1.11)分。观察

组男48例,女52例;年龄20~70岁,平均年龄(48.34±3.42)岁;病程1~5年,平均病程(3.29±0.78)年;体质量指数19~24 kg/m²,平均体质量指数(22.98±3.22)kg/m²;Child评分6~12分,平均Child评分(9.49±1.48)分。两组的一般资料对比差异无统计学意义,具有可比性。

在治疗期间患者均给予还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁等药物进行常规护肝治疗。对照组口服恩替卡韦分散片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20100019,规格0.5 mg/粒,生产批号120506、0285041、140102),0.5 mg/d。观察组在对照组治疗的基础上使用注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(上海雅培制药有限公司,国药准字J20171084,规格0.5 g/支,生产批号20150504、20161025),1 g/d。两组均治疗观察8周,所有患者均完成相应的治疗和检查,无脱落病例。

1.4 疗效标准^[7]

痊愈:症状、体征积分减少95%以上,超声检查基本正常;显效:症状、体征积分减少≥70%,超声检查好转I度以上;有效:症状、体征积分减少≥30%,超声检查有所好转;无效:任何指标无改善甚或恶化。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/本组例数

1.5 观察指标

1.5.1 肝功能指标 在治疗前后抽取患者空腹静脉血,离心分离上层血清,采用全自动生化法检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。

1.5.2 乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴转情况 在治疗后检测与计算患者的HBV-DNA阴转率。

1.5.3 不良反应观察 记录两组在治疗期间出现的不良反应情况。

1.6 统计学处理

采用SPSS 21.00软件进行分析与处理,AST、ALT水平等正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两对比采用 t 检验;计数数据以百分比表示,对比采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组疗效对比

治疗后,观察组的总有效率为97.0%,显著高于对照组的80.6%($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组肝功能指标对比

两组治疗后的血清ALT、AST水平均显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组各肝功能指标水平也显著低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 HBV-DNA转阴率对比

治疗后,观察组患者的HBV-DNA转阴率为

99.0%,显著高于对照组的90.3%($P<0.05$),见表3。

2.4 两组不良反应发生情况对比

两组治疗期间的不良反应主要为疲劳、乏力、胸闷、恶心呕吐等,其比较差异无统计学意义,见表4。

表1 两组总有效率对比

Table 1 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	72	22	20	16	14	80.6
观察	100	80	13	4	3	97.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组肝功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on liver function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ALT/(U·L ⁻¹)		AST/(U·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	73.59±14.15	53.25±13.02*	65.28±11.23	55.26±12.09*
观察	100	74.68±13.06	49.57±14.11**	66.31±11.47	47.29±10.84**

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3 两组HBV-DNA转阴率对比

Table 3 Comparison of HBV-DNA negative conversion rate between two groups

组别	n/例	HBV-DNA转阴/例	HBV-DNA转阴率/%
对照	72	65	90.3
观察	100	99	99.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表4 两组治疗期间不良反应情况对比

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups during treatment

组别	n/例	疲劳		乏力		胸闷		恶心呕吐	
		n/例	占 比/%	n/例	占 比/%	n/例	占 比/%	n/例	占 比/%
对照	72	3	4.2	2	2.8	2	2.8	2	2.8
观察	100	4	4.0	4	4.0	4	4.0	2	2.0

3 讨论

胆汁淤积型乙肝在我国比较常见,发病高峰年龄在35~48岁。该病早期可无显著临床表现,随着病情的发展,肝功能逐渐减退,伴随有肝功能衰竭的发生。胆汁淤积的病理组织学表现为肝脏炎症

反应,肝细胞损伤并广泛坏死。特别胆汁淤积伴有肝脏炎症时,肝细胞肿胀,可导致肝纤维化的发生。现代研究也显示该病是遗传-环境-代谢等多种因子共同参与的相关疾病,且在我国的发病率不断提高,已经成为肝衰竭的首要病因^[8]。

核苷(酸)类似物是临床治疗乙肝的常用药,其能在宿主细胞内磷酸化,形成活性三磷酸,可与病毒DNA链末端作用,从而阻断HBV的复制。恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类似物,能够显著抑制病毒复制,疾病控制率高,耐药性低,具有更好的安全性,特别是该药对HBV-DNA多聚酶的抑制能力比较强,可通过抑制乙肝病毒复制,将病毒对肝脏造成的损伤程度降到最低,减少不良反应的发生^[9]。腺苷蛋氨酸是临床常用的保肝降黄药,可通过转硫基反应,促进胆汁酸经硫酸化途径转化,可减轻胆汁酸引起的氧自由基的细胞损伤作用^[10]。ALT、AST为肝功能检查的主要项目,当肝细胞变性,肝脏发生损伤时,机体中的ALT与AST水平显著上升,对于疾病诊断具有重要意义^[11]。本研究显示,治疗后观察组的总有效率高于对照组;两组治疗后的血清ALT、AST水平显著低于治疗前,观察组也显著低于对照组,表明两者的联合用药可改善患者

的肝功能,提高治疗效果。

胆汁淤积型乙肝在临床上主要表现为肝功能减退和门静脉高压,在病理上可表现为肝脏炎症反应,残存肝细胞无序性排列,肝细胞损伤并广泛坏死^[12]。该病治疗的主要目标是通过持续抑制HBV的复制,阻止疾病发展,改善肝脏组织学,增强患者对HBV的免疫力和清除HBV,提高患者生活质量,延长生存期。恩替卡韦不仅能抑制肝内和肝外的HBV复制,还能抑制HBV复制的核心环节^[13]。腺苷蛋氨酸虽然没有抗病毒作用,但是具有免疫调节、保护肝细胞、抗细胞凋亡等多种作用,阻止毒性胆汁酸对肝细胞和胆管细胞的直接损害,阻止疏水性胆汁酸对膜的损害,逆转肝纤维化状态^[14]。本研究显示,治疗后观察组的HBV-DNA转阴率高于对照组,主要在于联合用药可调节机体抗病毒免疫,从而提高HBV-DNA转阴率。本研究显示,两组治疗期间的不良反应主要为疲劳、乏力、胸闷、恶心呕吐等,但对比无显著差异,表明联合用药并不会增加不良反应。

综上所述,腺苷蛋氨酸联合恩替卡韦治疗胆汁淤积型乙肝能提高HBV-DNA转阴率与治疗效果,促进患者肝功能的改善,且不会增加不良反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 蔡丽君,许红梅.肝内胆汁淤积性肝炎的治疗进展[J].中国医药指南,2008,6(12):39-41.
- [2] 杨甜.胆汁淤积性肝炎发病机制的研究进展[J].医学信息,2013(25):698-699.
- [3] 肖迪.核苷(酸)类似物停药复发慢性乙型肝炎的临床特点[D].济南:山东大学,2012.
- [4] 袁淑芳,阿依夏木古丽·沙得尔,王晴晴,等.熊去氧胆酸联合恩替卡韦治疗慢性重型肝炎伴胆汁淤积患者疗效分析[J].中国药物应用与监测,2018,15(4):201-203,222.
- [5] 梁超.腺苷蛋氨酸治疗淤胆型肝炎疗效观察[J].中国实用医药,2012,7(8):180-181.
- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)[J].胃肠病学,2016,21(1):39-51.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导研究(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:151.
- [8] 李晓鹤,饶慧瑛.遗传代谢相关肝内胆汁淤积症的诊治进展[J].医学综述,2019,25(15):2955-2960.
- [9] 张丽翠,钟晨,张砚,等.恩替卡韦治疗慢性乙型病毒性肝炎患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(20):2539-2542.
- [10] 郝庆,宫姣,周林妍,等.大剂量腺苷蛋氨酸治疗严重慢性肝病所致高胆红素血症的疗效观察[J].实用药物与临床,2012,15(9):559-560.
- [11] 全静.血清ALT、AST和GGT水平检测在肝脏疾病诊断中的应用价值[J].河南医学研究,2017,26(22):4064-4065.
- [12] 陈向荣.对病毒性淤胆型肝炎临床表现及其诊断问题的一些新认识[J].肝脏,2009,14(5):430-431.
- [13] 田贤江,赵立夫,沈跃飞,等.恩替卡韦治疗HBV DNA低水平HBeAg阳性慢性乙型肝炎可抑制病毒复制及改善肝组织学病变[J].中华临床感染病杂志,2019,12(2):107-110,141.
- [14] 欧阳俊辉.S-腺苷蛋氨酸对肝内胆汁淤积大鼠肝脏的保护及其与FXR相关机制的研究[D].广州:南方医科大学,2014.