

• 经验交流 •

拉米夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床研究

高翔

(黑龙江省大庆市第二医院综合科 163461)

摘要 目的: 研究拉米夫定对失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效和安全性。方法: 28例乙型肝炎肝硬化患者给予拉米夫定 100mg/d 口服, 连用 24 个月, 设立对照组。在治疗开始前、治疗开始后 6 个月、12 个月和 24 个月分别记录 Child-Pugh 得分, 并进行肝功能、肝纤维化标志物、HBV 血清标志物以及血清 HBVDNA 定量检测。结果: 28 例肝硬化患者拉米夫定治疗后, 血清白蛋白显著升高, 血清丙氨酸转氨酶和胆红素明显降低, 血清 III 型前胶原、IV 型胶原、层粘连蛋白和透明质酸水平较治疗前显著降低, 血清 HBVDNA 阴转率明显高于对照组 ($P < 0.005$), HBVDNA 水平较治疗前显著降低。治疗组 Child-Pugh 计分平均降低 2.5, 54.2% 患者提高了分级 (12 例从 B 到 A, 1 例从 C 到 B), 而对照组仅有 10.5% 的患者 Child-Pugh 分级得到了改善, 治疗组显著高于对照组 ($P < 0.01$)。不良反应的发生率为 32.1% (9/28)。结论: 拉米夫定能使 HBV 复制指标阳性的活动性肝硬化患者的病毒复制受到抑制, 肝功能改善, 肝纤维化程度降低, 病情缓解。应用拉米夫定治疗肝硬化患者安全可靠。

关键词: 失代偿期肝硬化; 乙型肝炎; 拉米夫定

中图分类号: R512.6 **文献标识码:** D

在乙型肝炎肝硬化患者中, 有活动性病毒复制患者的病死率明显高于无病毒复制的患者^[1,2]。因此, 人们设想抑制或清除病毒复制可能会使乙型肝炎肝硬化患者的病情得到改善。尽管 α 干扰素 (IFN α) 对代偿期肝炎肝硬化有一定的疗效, 但 IFN α 治疗肝硬化患者可能存在一定的风险, 如在 IFN α 的治疗过程中, 可能出现肝功能恶化, 骨髓抑制作用, 甚至出现致命性的感染^[3]。所以, 一般不主张在失代偿期肝硬化患者使用 IFN α 。拉米夫定能抑制乙型肝炎病毒 (HBV) 逆转录酶活性, 明显降低血清 HBVDNA 水平和肝组织炎症反应, 而且无明显毒副作用, 病人能够耐受^[4,5]。我们应用拉米夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者取得一定疗效, 现总结如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

56 例失代偿期乙型肝炎肝硬化患者均为 2001 年 1 月至 2003 年 7 月在我院住院及门诊患者, 对照组 28 例, 年龄 55 ± 11 岁, 男 19 例, 女 9 例, HBeAg (+) 25 例; 治疗组 28 例, 年龄 54 ± 13 岁, 男 17 例, 女 11 例, HBeAg (+) 26 例。Child-Pugh 分级: 对照组 B 级 24 例, C 级 4 例; 治疗组 B 级 25 例, C 级 3 例; 两组患者血清 HBVDNA 均阳性。诊断依据 2000 年西安病毒性肝炎会议修订的诊断标准^[6]。

1.2 治疗方法

拉米夫定 (英国葛兰素威康制药集团) 100mg 口服, 1 次/日, $\times 2$ 年。同时给予甘利欣、苦黄治疗以及并发症的处理, 补充白蛋白。治疗期间不使用免疫调节剂和干扰素等其他抗病毒药物。对照组与治疗组的一般治疗一致。在治疗开始前、治疗开始后 6 个月、12 个月和 24 个月分别记录 Child-Pugh 得分, 并采静脉血进行肝功能、血清肝纤维化指标、HBV 血清标

志物以及血清 HBVDNA 定量检测。

1.3 检测方法

肝功能检测采用 BECKMAN 全自动生化分析仪和配套试剂检测; 血清 HBV 标志物的检测采用上海科华公司生产的 ELISA 试剂; 血清 HBVDNA 的检测采用实时荧光定量 PCR 方法检测, 试剂由中山医科大学达安基因有限公司提供, 荧光定量 PCR 仪为 PE5700; YMDD 突变检测采用 PCR-RFLP 法, 试剂盒由北京大学人民医院肝病研究所提供; 血清肝纤维化标志物的检测采用上海海军医学研究所研制的放射免疫试剂盒检测血清 III 型前胶原 (PIIIP)、IV 型胶原 (IVC)、层粘连蛋白 (LN) 和透明质酸 (HA)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计软件进行计量资料的 t 检验和计数资料的卡方检验。

2 结果

2.1 临床转归

治疗结束时, 在 56 例失代偿期肝硬化患者中死亡 12 例, 其中对照组 9 例 (Child-Pugh 分级 B 级 7 例, C 级 2 例), 5 例死于上消化道出血, 2 例死于自发性细菌性腹膜炎, 2 例死于肝功能衰竭; 治疗组 3 例 (Child-Pugh 分级 B 级 1 例, C 级 2 例), 1 例死于上消化道出血, 1 例死于肝功能衰竭, 1 例死于原发性肝癌。另外, 治疗组有 1 例失去随访。对照组和治疗组失代偿期肝硬化患者的病死率分别为 32.1% 和 11.1% ($\chi^2 = 3.5649$, $P > 0.05$)。

2.2 失代偿期肝硬化患者治疗前后肝功能、血清肝纤维化标志物的比较 见表 1。

与治疗前相比, 无论治疗组还是对照组治疗后 ALT 和 TBIL 水平均下降, 但治疗组和对照组之间无显著差别。与治疗前相比, 对照组治疗后的 ALB 水平几乎无任何变化, 而拉米夫定治疗 6、12 和 24 个月的 ALB 水平显著升高, 两组之间差异

作者简介: 高翔, 男, (1972-), 主治医师, 从事肝炎、肝硬化治疗。

(收稿日期: 2006-03-12 接受日期: 2006-04-20)

显著($t=4.14, t=7.12, t=5.27, P$ 均 <0.001)。血清肝纤维化标志物与对照组比较, 于治疗后6个月LN显著下降($t=2.86, P<0.01$), 于治疗后12个月IVC、HA下降($t=3.05, t=2.04, P$ 均 <0.05), 24个月PIIIP、IVC下降, 分别($t=2.21, P<0.05, t=3.79, P<0.001$), LN、HA虽然比治疗前显著下降, 但两组无显著差异。

表1 治疗前后肝功能、血清肝纤维化标志物的比较								
Table 1 Comparison of hepatic function and serum hepatic fibrosis marker between before treatment and after treatment								
分组	例数	ALT(u/L)	ALB(g/L)	TBIL(umol/L)	P IIP(ug/L)	IVC(ug/L)	LN(ng/ml)	HA(ng/ml)
对照组								
治疗前	28	81.8±39.3	30.9±2.5	74.9±49.3	160.1±54.5	137.3±55.8	139.3±50.8	241.8±193.8
治疗6个月	26	50.2±30.3	31.6±2.9	63.7±87.3	102.5±10.1	147.7±19.1	94.8±22.3	254.5±139.0
治疗12个月	25	44.0±27.0	31.3±3.7	50.5±45.7	127.3±23.3	130.8±49.5	130.8±49.5	162.1±55.0
治疗24个月	19	42.1±15.4	30.8±4.5	58.2±67.9	166.9±72.9	120.8±36.2	120.8±36.2	234.3±233.6
治疗组								
治疗前	28	115.9±80.8	28.9±1.8	107.5±82.6	172.8±59.5	121.5±55.4	174.9±40.6	258.9±128.0
治疗6个月	27	38.6±14.7	35.3±3.5	32.9±15.6	107.1±13.8	106.8±48.6	133.2±39.5	138.1±42.1
治疗12个月	27	44.7±43.0	37.7±3.0	36.2±50.3	166.7±33.1	92.4±33.1	92.4±33.1	141.1±63.5
治疗24个月	24	54.9±40.3	37.1±3.3	39.0±44.5	125.9±46.5	85.7±22.9	85.7±22.9	142.1±77.0

2.3 治疗前后病毒复制指标的比较 见表2。
治疗6、12和24个月, 治疗组HBVDNA阴转率均显著高于对照组(P 均 <0.005)。治疗组与对照组HBeAg阴转率在12个月有显著差别。随着HBVDNA载量下降或转阴, 肝功能各项指标好转, 肝纤维化指标改善。

表 2 治疗前后病毒复制指标的变化					
Table 2 The changes of viral replication indexes between before treatment and after treatment					
例数	HBV DNA		HBeAg		
	阴转数(%)	拷贝数/ 毫升	阳性数(%)	阴转数(%)	
对照组					
治疗前	28				
		$1.1 \times 10^8 \pm 2.4 \times 10^8$	13(46.4)	0	
治疗 6 个月	26	2(7. 7)	$7.6 \times 10^6 \pm 1.9 \times 10^7$	11(42.3)	0
治疗 12个月	25	2(8. 0)	$5.2 \times 10^6 \pm 1.1 \times 10^7$	9(36. 0)	1(10. 0)
治疗 24个月	19	2(10.5)	$6.9 \times 10^6 \pm 1.4 \times 10^7$	7(36. 8)	1(10. 0)
治疗组					
治疗前	28				
		$3.7 \times 10^7 \pm 1.1 \times 10^8$	15(53.6)	0	
治疗 6 个月	27	24(88. 8)	$1.4 \times 10^4 \pm 9.0 \times 10^3$	12(37.0)	3(20 .0)
治疗 12个月	27	22(81. 5)	$5.7 \times 10^5 \pm 1.9 \times 10^6$	8(9. 6)	7(46. 6)
治疗 24个月	24	17(70. 8)	$1.8 \times 10^7 \pm 3.2 \times 10^7$	9(37. 5)	4(30. 7)

表3 治疗前后Child- Pugh分级的变化			
Table 3 The grading of Child- Pugh between before treatment and after treatment			
	例数	治疗前	治疗后
对照组	19	8.7±0.9	8.2±0.8
治疗组	24	8.8±0.7	6.3±0.9

3 讨论
活动性肝硬化患者由于常常出现转氨酶升高、黄疸、腹水、肝性脑病、上消化道出血等并发症以及并发肝癌, 预后很差。代偿性肝硬化5年生存率84%, 而失代偿性肝硬化为14%^[7]。有学者报告乙型肝炎肝硬化患者一旦发生失代偿, 肝功能很少自发改善^[7,8,9], 同时证实Child- Pugh积分是预测肝硬化患者生存期有效指标^[10]。Child- Pugh积分5- 7、8- 10和> 10的肝硬化患者一年生存率分别为80%、60%和40%, 而

Child-Pugh 积分 >12 的患者生存期平均仅为2个月。另外几项关于HBV相关肝硬化研究显示发生失代偿后,1年的存活率仅为60%~70%,而代偿性肝硬化患者为90%^[7,8]。

本组失代偿性肝硬化患者接受拉米夫定治疗两年后,病情得到不同程度改善,对照组和治疗组失代偿期肝硬化患者的病死率分别为32.1%和11.1%。治疗组Child-Pugh积分平均降低2.5%,54.2%患者提高了分级,而对照组仅有10.5%的患者Child-Pugh分级得到了改善,两组有显著差别。拉米夫定治疗后血清肝纤维化指标水平明显降低。本组患者接受拉米夫定治疗6个月血清HBVDNA阴转率达88.8%,其中13例血清HBeAg阴性失代偿性肝硬化接受拉米夫定治疗,11例血清HBVDNA转阴,1例拷贝数显著降低,说明拉米夫定对HBeAg阴性肝硬化患者也有效。拉米夫定能有效抑制HBV复制,降低血清HBVDNA负荷,防止肝细胞进一步损伤,阻断了肝纤维化的始动作用,从而改善肝组织的炎症坏死反应,减轻和抑制肝纤维化程度,使得肝功能得以不同程度恢复,起到抗肝纤维化作用^[11]。该组患者接受拉米夫定治疗后血清白蛋白明显提高,使腹水的发生率显著降低,成为Child-Pugh分级改善的主要原因。

本组患者接受拉米夫定治疗病情缓解后,部分患者出现HBVDNA反跳现象,可能与病毒突变有关。本文所有56例失代偿性肝硬化患者治疗前无1例检测到YMDD突变,治疗组患者与治疗12个月和24个月YMDD突变率分别为11.1%(3/27)和20.8%(5/24),而对照组患者治疗过程中无1例发生YMDD突变。5例发生YMDD突变的患者中,有4例HBVDNA升高,1例HBVDNA水平无变化。HBVDNA升高者均有不同程度病情变化。拉米夫定耐药突变率低于亚洲国家的多中心研究结果显示的1、2年14%、40%。引起失代偿的原因可以影响拉米夫定的疗效和起效的快慢。一般来说,拉米夫定对急性失代偿患者疗效好,并且起效快,我们的观察也证实这一结果。因此,对于HBV复制指标阳性的失代偿肝硬化患者,尤其是等待肝移植的患者应尽早使用拉米夫定治疗。

(上接第66页)

PCA可作为诊断CVST的常规最佳静脉血管成像方法。本组15例经MRV诊断为静脉窦血栓形成的患者,经临床早期及时治疗,症状明显好转,其中3例复查MRV病变静脉窦消失的血流信号重新恢复,狭窄静脉也明显改善。

综上所述,MRV作为无创性检查是诊断CVST简便、准确的方法,它不仅能明确病变部位、范围,还可动态观察静脉窦血栓及狭窄程度,对判断治疗效果也具有临床意义,为早期诊断,及时治疗提供了直观、可靠的依据,具有广泛的应用价值。

参考文献

[1] Connor SE, Jansz JM. Magnetic resonance imaging of cerebral venous

参考文献

- [1] Peakli G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multi-center study[J]. J Hepatol, 1994, 21: 656-666
- [2] Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, et al. Incidence, determinants, and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study[J]. Hepatology, 1991, 13: 627-631
- [3] Hoofnagle JH, DiBisceglie AM, Waggoner JG, et al. Interferon alfafor patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 1993, 104: 1116-1121
- [4] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States[J]. N Engl J Med, 1999, 341: 1256-1263
- [5] Lai C, Chien R, Leung NWY, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 1998, 339: 61-68
- [6] DeJongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen positive cirrhosis of liver[J]. Gastroenterology, 1992, 103: 1630-1635
- [7] Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B[J]. Hepatology, 1995, 21: 77-82
- [8] Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, et al. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study[J]. Liver, 1989, 9: 235-241
- [9] Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et al. Prognostic value of Child-Pugh-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis[J]. Hepatology, 1984, 4: 430-435
- [10] Liaw Y, Chien R, Yeh C, et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy[J]. Hepatology, 1999, 30: 567-572
- [11] 梁晶, 徐立昌, 徐春雨. 拉米夫定联合胸腺肽 α_1 治疗慢性乙型肝炎的疗效观察[J]. 生物磁学, 2006, 6(1): 55-56

thrombosis Clinical Radiology, 2002, 57: 449

- [2] 于爱红, 李坤成, 朴常福. 静脉窦血栓磁共振表现及误漏诊分析. 临床放射学杂志, 2005, 24(12): 1047-1050
- [3] Isensee C, Reul, Thron A, et al. Magnetic resonance imaging of thrombosed dural sinus. Stroke, 1994, 25: 29
- [4] Liaw L, van Budhem MA, Shilt A, et al. MR angiography of the intracranial venous system. Radiology, 2000, 214: 678-682
- [5] Loubeyre P, De Jaegere T, Tran-Minh VA. Three-dimensional phase contrast MR cerebral venography with zero filling Interpolation in the slice encoding direction, Magn Reson Imaging, 1999, 17: 1227-1233
- [6] 罗峰, 高培毅. 上矢状窦闭塞的磁共振相位对比血流成像. 放射学实践, 1998, 13(1): 7-10