

· 论著 ·

拉米夫定联用阿德福韦酯与恩替卡韦单药治疗乙型肝炎肝硬化的短期疗效不良反应分析*

李 梦* 陈 夏 赵二奇

漯河市中医院药剂科 (河南 漯河 462000)

【摘要】目的 探讨拉米夫定(LAM)联用阿德福韦酯(ADV)与恩替卡韦(ETV)单药治疗乙型肝炎肝硬化的短期疗效及不良反应。**方法** 选取2017年3月至2019年4月在本院接受治疗的乙型肝炎肝硬化患者100例作为研究对象,按照随机编号法分为对照组和观察组,每组50例,对照组给予ETV单药治疗,观察组给予LAM联用ADV治疗,比较两组患者治疗后的肝功能情况、血清HBeAg转阴率、HBV-DNA转阴率、不良反应率。**结果** 治疗3个月后,观察组患者的白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)及凝血酶原活动度(PTA)更接近正常水平($P<0.05$),治疗6个月后两组肝功能指标比较无明显差异($P>0.05$);两组治疗3个月、6个月、12个月的HBeAg血清转阴率无明显差异($P>0.05$);观察组患者治疗3个月的HBV-DNA转阴率高于对照组($P<0.05$),两组治疗6、12个月患者的HBV-DNA转阴率无明显差异($P>0.05$),两组患者头痛、疲劳、腹泻、恶心等不良反应发生率比较无明显差异($P>0.05$)。**结论** 较ETV单药治疗,对乙型肝炎肝硬化患者予以LAM联用ADV治疗3个月时疗效更好,可明显抑制HBV复制,提升肝功能,提高HBeAg血清转阴,药物安全性均较高,治疗6个月、1年时疗效均较好,临床可根据患者的病情酌情使用。

【关键词】 拉米夫定; 恩替卡韦; 阿德福韦酯; 乙型肝炎肝硬化; 不良反应

【中图分类号】 R512.6+2; R453

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省科技攻关项目(201802136)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.03.021

Short-Term Efficacy and Adverse Reactions of Lamivudine Combined with Adefovir Dipivoxil and Entecavir Alone in the Treatment of Hepatitis B Cirrhosis*

LI Meng*, CHEN Xia, ZHAO Er-qi.

Department of Pharmacy, Luohe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luohe 462000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the short-term efficacy and adverse reactions of lamivudine (LAM) combined with adefovir dipivoxil (ADV) and entecavir (ETV) alone in the treatment of hepatitis B cirrhosis. **Methods** 100 patients with hepatitis B cirrhosis who were treated in the hospital from March 2017 to April 2019 were selected as the research subjects. They were divided into control group and observation group by random numbering method, 50 cases in each group. The control group was treated with ETV alone, and the observation group was treated with LAM combined with ADV. Liver function, negative conversion rates of serum HBeAg and HBV-DNA, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups after treatment. **Results** Albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL) and prothrombin activity (PTA) in the observation group were closer to normal levels after 3 months of treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in liver function indexes between the two groups after 6 months of treatment ($P>0.05$), and there was no significant difference in negative conversion rates of serum HBeAg between the two groups after 3 months, 6 months and 12 months of treatment ($P>0.05$). The negative conversion rate of HBV-DNA in the observation group was higher than that in the control group after 3 months of treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference in the negative conversion rate of HBV-DNA between the two groups after 6 months and 12 months of treatment ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions such as headache, fatigue, diarrhea and nausea between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with entecavir alone, LAM combined with ADV is more effective in the treatment of hepatitis B cirrhosis, in terms of curative effect after 3 months of treatment. The latter can significantly inhibit HBV replication, improve liver function and increase the negative conversion rate of serum HBeAg, with high drug safety. Besides, therapeutic effects after 6 months and 1 year of treatment are good. Clinically, it can be used according to the patient's condition.

Keywords: Lamivudine; Entecavir; Adefovir dipivoxil; Hepatitis B Cirrhosis; Adverse Reaction

当机体被乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染后会引发乙型病毒性肝炎,表现为急性、慢性两种^[1]。90%成年人患有急性乙型肝炎后均可自愈,而慢性乙型肝炎疾病表现复杂,分为乙肝肝硬化、慢性乙肝携带者、慢性活动性乙型肝炎等^[2]。随着慢性乙型肝炎疾病发展,肝组织逐渐出现弥漫性纤维化,再生结节及假小叶,引起肝硬化^[3-4]。肝硬化病人需要长期治疗,以延缓和降低肝功能失代偿的发生以及肝硬化的发生^[5]。肝硬化的治疗方案的疗效、耐药性、安全性一直是医学工作者研究热点。拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿

德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)、恩替卡韦(entecavir, ETV)是临床治疗乙型肝炎肝硬化的常用药物^[6]。本研究通过分析LAM联用ADV与ETV单药治疗乙型肝炎肝硬化的短期疗效及不良反应,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从2017年3月至2019年4月在本院接受治疗的乙型肝炎肝硬化患者中选出100例,按照随机编号法分为对照组和观察组,每组50例。对照组男32例,女18例;年龄

【第一作者】李 梦,女,药师,主要研究方向:药学(西药)。E-mail: yongw8103822@163.com

【通讯作者】李 梦

33~70岁,平均年龄(48.34 ± 5.72)岁;病程6~37月,平均病程(15.73 ± 4.82)月。观察组男31例,女19例;年龄31~69岁,平均年龄(47.89 ± 5.68)岁;病程5~36月,平均病程(15.68 ± 4.84)月。

纳入标准:满足乙型肝炎肝硬化诊断标准^[7];HBVDNA载量 ≥ 107 拷贝/mL;之前未接受核酸等抗病毒治疗;血清ALT水平高于正常值上限的2倍;患者知情且签署协议书。排除标准:其它肝炎病毒感染,如丙型肝炎等;自身免疫疾病;长期酗酒、药物等造成的肝脏损害;存在严重心、肾等疾病;妊娠期或哺乳期患者。

1.2 方法 两组患者入院后均予以利尿、保肝、间断血白蛋白输注等治疗。叮嘱患者应减少活动、避免劳累、保证充足的休息,多吃新鲜瓜果蔬菜,限制蛋白质摄入,保持营养均衡,禁酒。对照组在常规治疗的基础上给予恩替卡韦(ETV)片(天地恒一制药股份有限公司,国药准字H20203407,0.5mg $\times$ 7片)单药治疗,0.5mg/次,1次/天。观察组予以拉米夫定(LAM)片(上海迪赛诺生物医药有限公司,国药准字H20183456,0.1g $\times$ 7s $\times$ 2板)联用阿德福韦酯(ADV)(葛兰素史克(天津)有限公司,国药准字H20050651,10mg $\times$ 14s)治疗,LAM用量为0.1g/次,1次/天,ADV用量为10mg/次,1

次/天。两组患者均持续治疗3个月后观察效果。

1.3 观察指标 (1)肝功能情况采用G92000全自动生化分析仪(北京九强生物技术股份有限公司)丙氨酸氨基转移酶(Alanine Aminotransferase, ALT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、检测白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间活动度(prothrombin time activity, PTA),ATL采用赖氏比色法检测,TBIL采用重氮法检测,ALB采用免疫组化法检测,PTA采用比浊法检测PTA,所有检测试剂盒均由北京福瑞润泽生物技术有限公司提供。(2)统计患者治疗3个月、6个月、12个月的血清HBeAg转阴率、HBV-DNA转阴率。(3)不良反应率:统计并比较两组患者的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 本文数据运用SPSS 22.0统计学软件进行分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行t检验,计数资料以率表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组患者的肝功能指标 治疗前两组肝功能指标比较无明显差异($P > 0.05$),治疗3个月后,观察组患者的ALB、ATL、TBIL及PTA更接近正常水平($P < 0.05$);治疗6个月后两组肝功能指标比较无明显差异($P > 0.05$),具体见表1。

表1 两组患者的肝功能指标比较

组别	ATL(U/L)			TBIL(μ mol/L)		
	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
观察组(n=50)	55.38 $\pm$ 6.78	44.72 $\pm$ 5.54	36.85 $\pm$ 3.29	59.16 $\pm$ 6.74	30.67 $\pm$ 4.19	22.46 $\pm$ 2.15
对照组(n=50)	56.15 $\pm$ 7.12	67.38 $\pm$ 5.28	38.06 $\pm$ 3.31	60.28 $\pm$ 7.13	55.93 $\pm$ 6.73	23.28 $\pm$ 2.26
t	0.554	20.937	1.833	0.807	22.530	1.859
P	0.581	0.000	0.070	0.422	0.000	0.066

续表1

组别	ALB(g/L)			PTA(%)		
	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月
观察组(n=50)	23.12 $\pm$ 3.38	36.49 $\pm$ 4.70	39.41 $\pm$ 4.32	19.25 $\pm$ 3.25	13.18 $\pm$ 2.11	12.43 $\pm$ 1.29
对照组(n=50)	24.35 $\pm$ 3.49	30.65 $\pm$ 5.21	37.98 $\pm$ 3.35	18.97 $\pm$ 3.64	16.23 $\pm$ 2.24	13.02 $\pm$ 1.67
t	1.790	5.885	1.850	0.406	7.008	1.977
P	0.077	0.000	0.067	0.686	0.000	0.051

2.2 比较两组患者HBeAg血清转阴率 两组治疗3个月、6个月、12个月的HBeAg血清转阴率无明显差异($P > 0.05$),见表2。

2.3 比较两组患者HBV-DNA转阴率 观察组患者治疗3个月的HBV-DNA转阴率高于对照组($P < 0.05$),两组治疗6、12个月患者的HBV-DNA转阴率无明显差异($P > 0.05$),见表3。

表2 两组患者HBeAg血清转阴率比较[n(%)]

组别	HBeAg血清转阴率		
	3个月	6个月	12个月
观察组(n=50)	1(2.00)	3(6.00)	12(24.00)
对照组(n=50)	1(2.00)	2(4.00)	10(20.00)
χ^2	0.510	0.211	0.233
P	0.475	0.646	0.629

表3 两组患者HBV-DNA转阴率比较[(n)%]

组别	HBV-DNA转阴率		
	3个月	6个月	12个月
观察组(n=50)	35(70.00)	42(84.00)	43(86.00)
对照组(n=50)	23(46.00)	34(68.00)	39(78.00)
χ^2	5.913	3.509	1.084
P	0.015	0.061	0.298

2.4 比较两组患者治疗过程中的不良反应率 两组患者头痛、疲劳、腹泻、恶心等不良反应发生率比较无显著差异 ($P>0.05$), 见表4。

表4 两组患者治疗过程中的不良反应率比较

组别	头痛[n(%)]	疲劳[n(%)]	腹泻[n(%)]	恶心[n(%)]	总不良反应(%)
观察组(n=50)	1(2.00)	3(6.00)	1(2.00)	2(4.00)	14.00
对照组(n=50)	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	10.00
χ^2	0.379				
P	0.538				

3 讨论

乙肝是一种病毒性感染导致的疾病, 肝硬化的病因较多, 包括乙型肝炎肝硬化、丙型肝炎肝硬化、自身免疫性肝病原发胆汁性肝硬化与酒精性肝硬化, 反复的乙肝活动是导致肝硬化的主要病因^[8]。肝硬化主要表现为肝功能损害, 实验室检查表现为ATL、TBIL升高、ALB降低, 临床上出现纳差、乏力、厌食、厌油、恶心等症状^[9]。肝硬化的病死率比较高, 可以导致腹水、肝昏迷和消化道出血等严重的并发症, 目前临床治疗手段以抗病毒、护肝为主。

本研究发现治疗3个月后, 观察组患者的ALB、ATL、TBIL及PTA更接近正常水平, 治疗6个月后两组肝功能指标比较无明显差异, 提示LAM与ADV联合使用可更早的实现肝功能恢复正常水平。分析可能的原因是ETV是一种处方药, 主要成分是ETV, 属于核苷类抗病毒药物, 可抑制HBV多聚酶^[10]。LAM为核苷类似物, 具有抗病毒作用, 可有效阻断病毒DNA链合成与延长, 常用于伴ATL升高、肝功能代偿、病毒活动性复制的成年慢性乙型肝炎病人治疗中, 耐药性低, 疗效较好, 为临床慢性乙型肝炎治疗首选药物^[11]。ADV作为核苷类抗病毒药物, 在临床HBV感染治疗中得到广泛应用, 可有效抑制乙肝病毒的复制, 起到控制病情的作用, ADV抑制乙肝病毒复制的作用, 不如LAM和ETV, 但是ADV耐药率要低于LAM, 常与LAM联合使用, 改善肝功能效果较好^[12-13]。本研究中两组治疗3个月、6个月、12个月的HBeAg血清转阴率无明显差异。在HBeAg血清转阴率方面, LAM与ADV联合使用与ETV单药使用效果均较好。本研究结果显示, 观察组患者治疗3个月的HBV-DNA转阴率高于对照组, 两组治疗6、12个月患者的HBV-DNA转阴率无明显差异, 提示LAM联用ADV联合

使用可更早的实现HBV转阴。LAM可于正常健康细胞及HBV感染细胞内代谢合成LAM三磷酸盐, 作为LAM活性形式, 既可抑制HBV聚合酶, 亦是该聚合酶的底物。LAM三磷酸盐渗入至病毒DNA链中, 可中断病毒DNA合成。对大多数乙型肝炎患者的血清HBV DNA检测结果表明, LAM可快、有效抑制HBV复制, 且该作用可保持整个治疗过程^[14]。LAM联用ADV可起到较好抑制HBV复制作用。本研究结果显示, 两组患者头痛、疲劳、腹泻、恶心等不良反应发生率无显著差异。提示两种药物连用具有较好耐受性, 安全性较高^[15]。

综上所述, LAM联用ADV与ETV单药治疗乙型肝炎肝硬化的短期疗效确切, 均可获得较好疗效, 联合使用患者肝功能水平可更快复常, 较早出现HBV转阴, 值得临床推广。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 贾莹, 李璐, 李晓光, 等. 慢性乙型病毒性肝炎患者抗病毒药物使用情况分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33 (22): 2308-2310.
- [3] 张国民, 王鑫, 韩智炜, 等. 恩替卡韦对乙型病毒性肝炎伴慢性肝衰竭患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35 (9): 827-829, 839.
- [4] 林春蕾, 王岩, 李涛, 等. 接受抗病毒治疗的代偿期乙型肝炎肝硬化患者进展为肝癌的危险因素分析[J]. 山东医药, 2017, 57 (32): 81-83.
- [5] 朱艳萍, 胡欣欣, 袁灵, 等. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化相关并发症的影响研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57 (41): 94-97.
- [6] 赖玺杰, 连江山, 陈润阳, 等. 拉米夫定和阿德福韦酯初始联合治疗慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者替换为恩替卡韦单药治疗的疗效和安全性观察[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26 (2): 113-118.
- [7] 贾继东, 李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27 (1): 113-128.
- [8] 尚宁, 安萍. 乙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗的预后分析[J]. 中国医药指南, 2020, 18 (12): 65-66.
- [9] 刘沁雨, 常越, 张文, 等. GP73预测慢性乙型肝炎患者肝硬化进展研究[J]. 武警医学, 2020, 31 (4): 317-323.
- [10] 张颖慧, 李良平, 张笛. 拉米夫定与阿德福韦酯初始联合与单药优化治疗代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效比较[J]. 重庆医学, 2017, 46 (29): 4077-4080.
- [11] 常彩芳, 范敬静, 王浩. 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的疗效及其与HBV基因型的相关性[J]. 中国药房, 2017, 28 (29): 4037-4041.
- [12] 章员良, 邹晓霞, 黄文, 等. 恩替卡韦与拉米夫定初次治疗慢性乙型肝炎疗效比较研究[J]. 重庆医学, 2017, 46 (33): 4731-4733.
- [13] 张鑫岩, 黄馨莹, 于晓松. 恩替卡韦单药与拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化疗效对比的Meta分析[J]. 肝脏, 2019, 24 (4): 392-398.
- [14] 李超, 季旻游, 过小叶. 恩替卡韦与拉米夫定联合阿德福韦酯治疗代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效比较[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21 (23): 96-97.
- [15] 范丽, 张婷. 拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48 (7): 939-941.

(收稿日期: 2021-01-15)