

## 恩替卡韦治疗尿毒症合并失代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效观察

王凡, 李德新, 刘静\*

(首都医科大学附属北京佑安医院血液净化中心, 北京 100069)

**【摘要】 目的:** 观察延长恩替卡韦用药间隔时间治疗乙肝病毒定量(HBV-DNA)阳性的尿毒症合并失代偿期肝硬化患者的药物疗效。**方法:** 选择HBV-DNA  $\geq 10^4$  拷贝·mL<sup>-1</sup>的尿毒症合并失代偿期肝硬化患者65例, 给予恩替卡韦0.5 mg/次, 每5 d 1次, 透析后口服。观察患者治疗前及治疗3月、6月、12月、24月的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清总胆红素(TBIL)、血清白蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、HBV-DNA定量、Child-Pugh评分、肝脏B超等, 记录并发症发生情况。**结果:** ALT、TBIL、ALB、Child-Pugh评分均在治疗第3月后较治疗前改善, 差异有显著性( $F$ 值分别是3.83, 3.19, 19.39, 3.24,  $P$ 值分别是0.008, 0.019, 0.001, 0.01)。ALT、TBIL治疗3月后组间数值无显著差异( $P>0.05$ )。ALB、Child-Pugh评分在治疗后第3月、6月、12月组间数值明显改善, 差异有显著性( $P<0.05$ ), 但第12月与第24月之间无差异( $P>0.05$ )。PTA是在第6月明显升高, 与治疗前差异有显著性( $F=25.10$ ,  $P=0.001$ ), 但第6月后数值比较无显著差异( $P>0.05$ )。HBVDNA在第24月阴转率100%。**结论:** HBV-DNA阳性的尿毒症合并失代偿期肝硬化患者间隔5 d服用恩替卡韦0.5 mg治疗能快速抑制病毒复制, 有效改善肝功能, 减少并发症的发生, 阻止或延缓病情进展, 预防肝癌发生。

**【关键词】** 恩替卡韦/治疗应用; 血液透析; 乙型肝炎; 肝硬化失代偿期

**【中图分类号】** R512.12; R459.5

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)04-0077-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.04.016

## Clinical observation of Entecavir therapy in urinemia with decompensate chronic hepatitis B

WANG Fan, LI De-xin, LIU Jing\*

(Blood Purifying Center, Beijing Youan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the dosage adjustment of entecavir (ETV) therapy in urinemia with hepatitis B DNA positive decompensated cirrhosis of liver. **Methods:** 65 patients with HBV DNA  $\geq 10^4$  copies·mL<sup>-1</sup> were treated with ETV 0.5 mg/5<sup>th</sup> day after an HD session. Alanine aminotransferase(ALT), total bilirubin(TBil), albumin(Alb), prothrombin activity(PTA), the serum levels of HBV DNA, Child-pugh score, and abdominal B ultrasound were determined at the before and the 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 24<sup>th</sup> month of treatment. All the patients were followed up of information about hepatic complication and mortality to evaluate the effect of ETV. **Results:** ALT, TBIL, ALB, Child-Pugh score were obviously improved compared with the conditions of 3<sup>rd</sup> month ago ( $F=3.83, 3.19, 19.39, 3.24, P=0.008, 0.019, 0.001, 0.01$ ). ALT, TBIL were maintaining stable after the 3<sup>rd</sup> month. However, ALB, Child-Pugh score were gradually improved by ETV therapy ( $P<0.05$ ). PTA showed a significant improvement after the 6<sup>th</sup> month ( $F=25.10, P=0.001$ ). After 12 months treatment with ETV, the negative conversion rate of HBV DNA was 100%. **Conclusion:** ETV 0.5 mg/5<sup>th</sup> day treatment is beneficial in urinemia with hepatitis B DNA positive decompensated cirrhosis of liver. It can inhibit HBV replication rapidly, prevent disease exacerbation and hepatocellular carcinoma, and improve liver function.

**【Key words】** Entecavir/therapeutic application; Hemodialysis; chronic hepatitis B; decompensated cirrhosis

乙型肝炎肝硬化失代偿期是终末期肝病, 因为并发症多, 预后差, 患者5年累计生存率仅为14%, 未

经治疗者中位生存时间仅1.6年<sup>[1]</sup>。新一代核苷(酸)类似物抗病毒药物恩替卡韦(ETV)的出现和使用,

[收稿日期] 2016-06-29

[作者简介] 王凡, 女, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向: 血液净化治疗、肝病诊疗; Tel: (010)83997399; E-mail: 13810086789@139.com

[通讯作者] \*刘静, 女, 主任医师, 研究方向: 肝移植、肾移植术后管理, 内科并发症诊断与治疗, 急慢性肾功能衰竭血液净化治疗; Tel: (010)83997399, E-mail: 13661265853@126.com

一定程度上缓解了病情、改善了预后<sup>[2]</sup>。首都医科大学附属北京佑安医院透析室收治的血液透析患者均合并HBV感染,因为肾脏排泄功能的丧失,血液透析的清除作用,ETV体内代谢过程发生改变。本试验旨在观察尿毒症合并HBV-DNA阳性的失代偿期肝硬化患者延长ETV用药间隔时间后的药物疗效。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

**1.1.1 研究对象** 回顾分析2000—2012年在该院诊断符合尿毒症合并乙肝失代偿肝硬化的患者65例<sup>[3]</sup>。其中男42例,女23例,年龄(37~66)岁,平均 $(51.71 \pm 14.24)$ 岁。原发病包括慢性肾小球肾炎31例(47.69%),糖尿病肾病例29(44.61%)良性肾小动脉硬化症2例(3.07%),多囊肾2例(3.07%),系统学血管炎1例(1.53%)。本试验经过本院伦理委员会批准,并签署知情同意书。

**1.1.2 入选标准:** ①乙肝表面抗原(HBsAg)阳性;Child-Pugh评分B级和C级;血清ALB $<35\text{g/L}$ ,TBil $>35\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,ALT升高,PTA $<60\%$ ;患者可出现腹水、肝性脑病及门脉高压症引起的食管、胃底静脉曲张或破裂出血。入选患者乙肝病毒定量(HBV-DNA) $\geq 10^4$ 拷贝 $\cdot\text{mL}^{-1}$ ,且入选前至少6个月未行抗病毒治疗。②慢性肾功能不全尿毒症期,透析时间 $>3$ 月,进行每周3次血液透析治疗。

**1.1.3 排除标准:** 黄疸 $>171\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、Ⅲ度以上肝性脑病,合并严重感染。排除重叠感染HIV、HAV、HCV、HDV或HEV;合并自身免疫性肝病;酒精性肝病;肝细胞癌(HCC)等。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 口服恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,批号:H20052237)0.5mg/次,5d1次,透析后空腹口服。所有患者自抗病毒治疗起,每3个月检测一次肝功能、肾功能,HBV血清学标志及HBV-DNA。

**1.2.2 血液透析治疗** 使用费森尤斯透析机4008S,聚砜膜F7透析器,有效表面积 $1.5\text{m}^2$ ,碳酸氢盐透析液,透析液流量 $500\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ ,血流速 $200\sim 250\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,每周3次透析,透析时间4h。

**1.2.3 观察指标** 观察以上病例治疗过程中在透析前采取血标本丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清总

胆红素(TB)、血清白蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、HBV-DNA定量的变化,对合并症发生情况记录、若死亡追溯死因。Child-Pugh评分与治疗前比较下降 $\geq 2$ 分以上定义为好转。

**1.2.4 检测方法** 肝功能检查采用全自动生化分析仪,HBVM检测为ROCH试剂盒,HBsAg定量自动机载稀释检测,以 $>1\text{COI}$ 为阳性,HBV-DNA定量试剂盒为湖南圣湘荧光定量PCR检测下限为HBV-DNA $<500$ 拷贝 $\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

**1.2.5 统计学方法** 采用SPSS17.0统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;两组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

在观察期中65例肝硬化透析患者无死亡病例。6例在3个月时发生消化道出血、3例在4个月时发生肝性脑病而再次住院治疗后病情稳定出院。

### 2.2 生化学及病毒学应答

ALT、TBIL、ALB、Child-Pugh评分均在治疗第3月后较治疗前改善,差异有显著性( $F$ 值分别是3.83, 3.19, 19.39, 3.24,  $P$ 分别为0.008, 0.019, 0.001, 0.01)。ALT、TBIL治疗后第3月、6月、12月、24月期间比较无显著差异( $P>0.05$ )。ALB、Child-Pugh在治疗后第3月、6月、12月数值明显改善,差异有显著性( $P<0.05$ ),但第12月与第24月之间无差异( $P>0.05$ )。PTA是在第6月明显升高,与治疗前差异有显著性( $F=25.10$ ,  $P=0.001$ ),但第6月后数值比较无显著差异( $P>0.05$ )。HBVDNA定量在第24月阴转率100%。见表1。

## 3 讨论

血液透析肝硬化患者同时存在两大重要脏器终末期衰竭状态,患者并发症多、生存率低、治疗难度大。失代偿期肝硬化透析患者常因严重的低蛋白血症、凝血功能低下、血小板功能低下,消化道出血给血液透析超滤和抗凝剂的应用带来极高风险。尿毒症患者全身抵抗力低,恶性肿瘤发病率明显高于普通人群,并且发现肿瘤后因肾脏的替代治疗为肿瘤的手术治疗带来了很大阻碍。所以在充分透析治疗的基础上,如何改善肝功能,延缓肝病进展,

表 1 治疗前后肝功能、PTA、HBVDNA 转阴率、Child-Pugh 评分比较 . $n=65$ ,  $\bar{x} \pm s$ 

项目	ALT (U·L <sup>-1</sup> )	TBIL (mg·dL <sup>-1</sup> )	ALB (g·L <sup>-1</sup> )	PTA (%)	HBVDNA 转阴率 (%)	Child-Pugh 评分
治疗前	104.92 ± 22.43	21.27 ± 23.17	28.47 ± 5.02	77.67 ± 9.20	0 (0.0)	9.23 ± 1.09
第 3 月	22.37 ± 13.07 <sup>1)</sup>	15.68 ± 21.42 <sup>1)</sup>	32.07 ± 6.42 <sup>1,2)</sup>	80.62 ± 7.38	10 (28.57)	8.41 ± 1.321 <sup>2)</sup>
第 6 月	18.39 ± 7.71 <sup>1)</sup>	13.03 ± 5.56 <sup>1)</sup>	35.98 ± 7.27 <sup>1,2)</sup>	84.12 ± 8.98 <sup>1)</sup>	18 (51.43)	6.25 ± 1.421 <sup>2)</sup>
第 12 月	16.51 ± 6.05 <sup>1)</sup>	11.69 ± 36.2 <sup>1)</sup>	40.76 ± 3.38 <sup>1,2)</sup>	85.53 ± 10.38 <sup>1)</sup>	32 (91.43)	5.95 ± 1.221 <sup>2)</sup>
第 24 月	7.41 ± 6.56 <sup>1)</sup>	13.42 ± 4.09 <sup>1)</sup>	41.06 ± 2.25 <sup>1)</sup>	89.41 ± 12.55 <sup>1)</sup>	35 (100)	5.89 ± 0.881
F 值	3.83	3.19	19.39	25.20		3.24
P 值	0.008	0.019	0.001	0.001		0.01

注:与治疗前比较;<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;第 3 月、6 月、12 月间比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

做好肝癌的预防是我们必须考虑的课题。

对于失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,不论其血清转氨酶(ALT)水平,HBVDNA 载量或 HBeAg 状态如何,均建议给予口服核苷(酸)类似物(NAs)抗病毒治疗<sup>[4]</sup>。应用核苷(酸)类抗病毒药物,美国肝病研究学会(AASLD)的 2009 年指南<sup>[5]</sup>指出 HBVDNA 保持在低于可检测是基本的治疗终点。最大限度地长期抑制或清除 HBV,可以减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,挽救残存肝细胞,改善生化指标及病毒学指标,延缓甚至逆转肝纤维化,从而改善生活质量,延长生存时间,延缓甚至避免肝功能衰竭及肝细胞癌的发生<sup>[6-8]</sup>。根据药物分子结构,目前应用的 NAs 可分为 L 型核苷类似物(拉米夫定 LAM 和替比夫定 LdT)、D 型环戊烷(烯)类(ETV)和无环磷酸盐类(阿德福韦酯 ADV 和替诺韦韦酯 TDF)。现已明确的是全部 NAs 均通过肾脏排泄,在肌酐清除率  $<50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  时均应调整药物剂量。并且在慢性肾功能衰竭及血液透析时首先推荐使用抗病毒一线药物 TDF 和 ETV<sup>[9-10]</sup>。

目前在我国上市的 ETV 具有很强的抑制 HBV 复制的作用,ETV 基因耐药屏障高,必须 3 个或 3 个以上的位点同时突变才可能产生耐药,所以在临床上具有高效抗病毒、耐药性发生率低、服用方便、无明显毒副作用的优点。ETV 主要以原形通过肾脏清除,其清除率随肌酐清除率的降低而下降,单次给药 1.0 mg 恩替卡韦后,4 h 的血液透析可清除约给药剂量的 13%。根据药物代谢特点,我们给予肝硬化合并血液透析患者每 5 d 0.5 mg,透析后空腹服药,减少血液透析对药物的清除作用。本研究结果证实,ETV 治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者两年,在病毒学和生化指标上均取得良好的疗效,肝脏的炎症状态和合成功能在治疗第 3 个月就明显得

到改善,并且随着 ETV 的治疗有逐步下降的趋势,这与近年来无肾脏病的失代偿期乙型肝炎肝硬化 ETV 疗效相似<sup>[11-14]</sup>。在临床观察中我们也发现,尿毒症合并肝硬化的患者因为接受血液透析的充分替代治疗后,通过加强超滤,采用血液灌流、血液滤过清除中分子毒素,患者腹水的消退、高血氨血症的缓解明显得到快速有效的纠正,从而 Child-Pugh 评分明显降低。同时充分的血液透析治疗可以有效的调节内环境稳定,纠正酸碱平衡紊乱,故有效防止在严重肝损失服用 ETV 时所出现的乳酸性酸中毒<sup>[15]</sup>。总之,给予尿毒症合并乙型肝炎肝硬化失代偿期的患者调整 ETV 的给药时间为 5 d 0.5 mg,可以有效、安全的控制病毒复制,改善乙型肝炎肝硬化透析患者预后。因本组病例样本数相对较少,抗病毒治疗时间较短,耐药变异、患者药物的长期疗效等问题还待进一步观察。

#### 【参考文献】

- [1] 中华医学会传染病分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华内科杂志,2006,45(2):162-170.
- [2] Yao G, Chen C, Lu W, et al. Virologic, serologic, and biochemical outcomes through 2 years of treatment with entecavir and lamivudine in nucleoside-naïve Chinese patients with chronic hepatitis B: a randomized, multicenter study[J]. Hepatol Int, 2008, 2(4):486-493.
- [3] 中华医学会肝病分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎诊断标准(2010 年版)[J].中西医结合肝病杂志,2011,21(2):121-122.
- [4] European association for the study of the liver, EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2009, 50(1):227-242.
- [5] 张学武,李旭.2009 年 AASLD 慢性乙型肝炎指南(摘录)[J].国际流行病学传染病学杂志,2010,13:4-7.
- [6] Wong G L, Tse Y K, Wong V W, et al. Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogues for patients with chronic hepatitis B - a cohort

- study of 53,500 subjects[J]. *Hepatology*, 2015, 62(3):684-693.
- [7] 王晓丽. 乙肝肝硬化并发原发性肝癌相关危险因素分析 [J]. *中国实用医药*, 2015, 10(16):38-40.
- [8] 窦爱华, 李冰, 徐斌. 肝硬化失代偿期患者死亡原因与抗病毒治疗的关系 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(24):2659-2660.
- [9] Cholongits E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 14, 21(6):1738-1748.
- [10] Pipili C, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B virus infection and chronic kidney disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(1):35-46.
- [11] Liaw Y F, Leung N, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. *Hepatology*, 2008, 2(3):263-283.
- [12] 王台. 恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化 36 例两年疗效观察 [J]. *陕西医学杂志*, 2012, 41(1):87-89.
- [13] 徐静, 唐红. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗现状与新进展 [J]. *四川医学*, 2009, 30(2):267-269.
- [14] 王咏梅, 王霞, 岳秀娟, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒药物治疗的药物评价 [J]. *药物评价*, 2010, 18(7):38-44.
- [15] 周培, 陈辉, 王鲁文, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的近期疗效及安全性 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2014, 24(1):27-30.