

地塞米松联合拉米夫定治疗重型乙型肝炎的近期疗效观察

李倩*(重庆巴南区人民医院感染科,重庆 401320)

中图分类号 R575.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)12-1100-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.16

摘要 目的:观察地塞米松联合拉米夫定治疗重型乙型肝炎的近期疗效。方法:将我院重型乙型肝炎患者80例随机均分为试验组和对照组。对照组患者采用常规综合治疗+拉米夫定,试验组在对照组的基础上加用地塞米松治疗。治疗4周后,比较两组患者的总有效率、血清总胆红素(TBIL)水平、凝血酶原时间(PT)和乙型肝炎病毒(HBV)-DNA阴转率及不良反应发生情况。结果:试验组的总有效率为85.0%,显著高于对照组的52.5%($P<0.05$);两组患者TBIL水平均较治疗前显著降低,但试验组较对照组降低更为显著($P<0.05$);试验组PT较治疗前显著减少($P<0.05$);两组患者HBV-DNA阴转率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者轻微不良反应比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但试验组的严重并发症发生率显著低于对照组($P<0.05$)。结论:在常规综合治疗的基础上配合使用拉米夫定联合地塞米松治疗重型乙型肝炎,疗效较好,并能有效减少并发症的发生。

关键词 重型乙型肝炎;拉米夫定;地塞米松;疗效

Short-term Efficacy of Dexamethasone Combined with Lamivudine for Severe Hepatitis B

LI Qian (Dept. of Infectious Disease, Chongqing Banan District People's Hospital, Chongqing 401320, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe short-term efficacy of dexamethasone combined with lamivudine in the treatment of severe hepatitis B. METHODS: 80 cases of severe hepatitis B were randomly divided into treatment group and control group. The control group received conventional therapy + lamivudine, and treatment group received dexamethasone on the basis of treatment for control group. After 4 weeks of treatment, the total effective rate, level of total serum bilirubin (TBIL), prothrombin time (PT), hepatitis B virus (HBV)-DNA negative rate and the occurrence of adverse drug reactions were compared between 2 groups. RESULTS: The total effective rate of treatment group (85.0%) was significantly higher than that of control group (52.5%, $P<0.05$). TBIL level significantly reduced in 2 groups after treatment, but treatment group was more significant than control group ($P<0.05$). PT of observation group significantly reduced ($P<0.05$). There was no significant difference in HBV-DNA negative rate and slight ADR between 2 groups ($P>0.05$); but serious ADR of treatment group was significantly less than that of control group ($P<0.05$). CONCLUSION: On the basis of routine treatment, lamivudine combined with dexamethasone in effective for severe hepatitis B.

KEY WORDS Severe hepatitis B; Lamivudine; Dexamethasone; Therapeutic efficacy

VFT则综合反映患者的执行、命名、排序、抗干扰、语义记忆等多个认知领域,这可能与乌灵胶囊的脑保护作用及健脑益智功能有关。其可促使谷氨酸(Glu)、GABA进入脑内,提高Glu脱羧酶(GAD)活性及激活GABA受体,从而起到调节中枢神经功能、改善各种记忆障碍的作用^[6]。中、外学者的研究^[9]已经发现,约30%的癫痫患者有认知功能缺陷,其记忆能力的受损是最为明显的。本研究结果提示乌灵胶囊对改善患者认知功能有一定价值。

综上所述,乌灵胶囊在抗抑郁疗效上与五羟色胺再摄取抑制剂西酞普兰相当,但由于乌灵胶囊能够进一步减少患者癫痫发作,改善患者认知功能,可使患者更加受益,故可作为癫痫伴抑郁障碍患者治疗的又一选择。

参考文献

- [1] Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, et al. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence[J]. *Epilepsy Behav*, 2012, 24(2): 169.
- [2] 王文志, 吴建中, 王德生, 等. 中国五省农村人群癫痫流行

病学抽样调查[J]. 中国医学杂志, 2002, 82(7): 449.

- [3] Ding D, Hong Z, Wang WZ, et al. Assessing the disease burden due to epilepsy by disability adjusted life year in rural China[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(12): 2 032.
- [4] Verrotti A, Cicconetti A, Scorrano B, et al. Epilepsy and suicide: pathogenesis, risk factors, and prevention[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(2): 365.
- [5] 史丽丽, 赵晓晖, 王瑛, 等. 乌灵胶囊治疗焦虑、抑郁状态的随机双盲对照研究[J]. 中华神经科杂志, 2009, 24(11): 776.
- [6] 韩洁, 高素强. 乌灵胶囊的临床应用及不良反应[J]. 中国药房, 2007, 18(15): 1 184.
- [7] 陆行, 樊敏. 乌灵菌粉佐治难治性癫痫13例[J]. 浙江中西医结合杂志, 2004, 14(6): 367.
- [8] 马志章, 左萍萍, 陈宛如, 等. 乌灵菌粉的镇静作用及其机制研究[J]. 中国药学杂志, 1999, 34(6): 374.
- [9] Hermann B. Cognition in epilepsy and its transient impairment[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(3): 419.

(收稿日期: 2012-12-17 修回日期: 2013-01-24)

* 副主任医师。研究方向: 感染病。电话: 023-66234017。E-mail: Lq66234017@126.com

重型肝炎是以大量肝细胞坏死为主要病理特点的一种严重肝脏疾病,可引起肝衰竭甚至危及生命,是肝病患者死亡的主要原因之一。重型肝炎在我国主要由乙型肝炎病毒(HBV)引起,病情发展迅速,并发症多,病死率较高。近年来,随着抗病毒治疗的不断发展,抗菌药物、质子泵抑制剂的发展和广泛应用,糖皮质激素带来的感染、出血和可能增加的病毒复制的风险得到很大的抑制,其在重型肝炎中的应用已相对安全^[1]。为此,我科对重型肝炎在综合治疗的基础上加用拉米夫定联合地塞米松的近期疗效进行了观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2011年5月—2012年5月在我院住院治疗的重型乙型肝炎患者80例,其中男性46例,女性34例;年龄18~65岁,平均37岁。全部病例均符合2000年西安会议制定的病毒性肝炎诊断标准^[2],且符合以下条件:血清乙型肝炎病毒(HBV)-DNA阳性,无其他肝炎病毒感染;无糖皮质激素应用禁忌证;未患有阻塞性黄疸、恶性肿瘤、糖尿病、肾功能不全及甲状腺功能亢进症。按入院的顺序,采用随机数字表法进行随机分组,80例患者均分为对照组和试验组。两组患者在性别、年龄、肝功能方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准,两组患者均知情同意并签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组:给予支持治疗、维生素类治疗、维持水电解质酸碱平衡的治疗,应用还原性谷胱甘肽、甘草酸二胺、胸腺素、促肝细胞生长素、人血清蛋白、新鲜血浆等常规治疗,积极防治并发症,并给予拉米夫定100 mg口服, qd。

试验组:在对照组的基础上,加用地塞米松静脉注射,开始时每天10 mg,5 d后每天5 mg,10 d后仍是每天5 mg,但隔天1次用药,并逐渐减量直至停用。地塞米松用药时间不少于3周。在地塞米松治疗同时,给予奥美拉唑静脉滴注或者口服以防止消化道溃疡或出血,并使用5%碳酸氢钠进行口腔护理以防止真菌感染。

1.3 观察指标

所有患者治疗前均检查血常规、肝肾功能、血电解质、凝血酶原时间(PT)、血清HBV-DNA定量(采用PCR法),治疗期间第3、6天及治疗第2~4周每周复查1次血常规、肝功能和PT。治疗前后密切观察患者的症状、体征变化及不良反应。以治疗后第4周末为观察终点。

1.4 疗效判定标准

显效:消化道症状消失或明显改善,体征消失, TBIL水平每天下降 $17.1 \mu\text{mol/L}$ 或以上,或疗程结束后TBIL水平下降50%以上;有效:消化道症状有所改善, TBIL水平平均每天下降少于 $17.1 \mu\text{mol/L}$,或疗程结束后TBIL水平下降不超过治疗前的50%;无效:消化道症状无改善或加重,疗程结束后TBIL水平无明显下降或上升,并出现严重并发症(如严重感染、肝肾综合征等),甚至死亡。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0软件包进行统计学处理,组间比较采用 χ^2

检验或 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

试验组患者的总有效率为85.0%,显著高于对照组的52.5%($P<0.05$),两组比较差异有统计学意义,详见表1。

表1 两组患者疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of effective rate between 2 groups [n, (%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
试验组	40	23(57.5)	11(27.5)	6(15.0)	34(85.0)
对照组	40	13(32.5)	8(20.0)	19(47.5)	21(52.5)

2.2 两组患者治疗前后TBIL及PT变化比较

治疗4周后,两组患者TBIL水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且试验组TBIL水平下降程度更为显著,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组PT较治疗前显著减少($P<0.05$),但对照组治疗前、后比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后TBIL及PT变化比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of TBIL and PT between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	TBIL, $\mu\text{mol/L}$		PT, s	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	358.6 \pm 108.1	77.5 \pm 41.8	30.5 \pm 9.1	12.8 \pm 9.5
对照组	362.8 \pm 99.0	248.9 \pm 105.3	31.0 \pm 5.6	27.4 \pm 11.7

2.3 两组患者治疗后血清HBV-DNA阴转率比较

两组患者治疗前血清HBV-DNA水平分别为(6.6 \pm 1.5)、(6.1 \pm 1.8)lg Copies/ml。治疗结束后,试验组患者HBV-DNA阴转25例,阴转率为62.5%,对照组患者HBV-DNA阴转23例,阴转率为57.5%,两组患者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 两组患者不良反应及并发症发生情况比较

在治疗开始时,试验组有9例患者出现兴奋和失眠,局部真菌感染2例,经对症处理后有所好转;有21例患者出现白细胞总数及中性粒细胞数增高,但临床上无任何感染症状,只作密切观察,不用抗菌药物。两组患者在服用拉米夫定抗病毒过程中均可耐受,均未发生相关不良反应。两组均有个别患者出现轻微不良反应,如感染(自发性腹膜炎、肺部感染等)、消化道出血、腹水等,其发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。但对照组有7例(17.5%)患者出现肝性脑病、肝肾综合征等严重并发症,其发生率显著高于试验组(2例,5%)。

3 讨论

重型乙型肝炎的发病机制包括原发性免疫病理损伤和继发性肝内微循环障碍。前者主要系细胞毒性T细胞攻击被HBV感染的肝细胞,导致大量肝细胞凋亡和溶解(第一次打击);后者主要是肠源性内毒素激活单核-吞噬细胞,释放大炎症性介质,引起肝窦内皮细胞损伤、血栓形成、肝内微循环障碍和大量肝细胞缺血缺氧性坏死(第二次打击)。HBV是激发强烈免疫反应的启动因素^[3]。

糖皮质激素作为广谱免疫抑制剂,在早期重型乙型肝炎的治疗过程中可阻止或延缓过强细胞免疫所致的原发性肝损

伤,阻止细胞毒性T细胞等淋巴细胞对HBV感染肝细胞的攻击破坏,抑制内毒素血症和稳定肝细胞膜的功能。有报道^[4]指出,在发病早期,及时合理地应用糖皮质激素治疗,同时注意控制感染、消化性溃疡及快速抑制病毒复制,尽可能减少激素的不良反应,利用激素有益的药理作用,可取得较好的疗效,提高重型肝炎患者的存活率。拉米夫定可通过抑制HBV复制,使作为免疫细胞(主要是细胞毒性T细胞)攻击的靶抗原(如乙肝病毒e抗原和核心抗原)在肝细胞膜上的表达相应减少,肝细胞受T细胞攻击而遭破坏减少,肝组织炎症、坏死及纤维化病变减轻,促使肝功能恢复。抗病毒治疗还可阻止因应用糖皮质激素而导致的HBV复制活跃,防止因停用糖皮质激素后受抑制的集体免疫功能反弹,重新导致肝损害。

重型乙型肝炎出现严重并发症包括:(1)黄疸:因肝细胞大量坏死,胆红素的摄取、结合、排泄等功能障碍引起黄疸及淤胆。(2)肝性脑病(肝昏迷):大量肝细胞坏死,肝脏解毒功能降低,患者肝硬化时门-腔静脉短路,致大量有害物质由门脉直接进入体循环所致。(3)出血:肝细胞坏死致凝血因子合成减少或肝硬化时脾功能亢进致血小板减少。(4)肝肾综合征、肾功能衰竭:重型肝炎时内毒素血症致血管收缩、肾缺血、前列腺素E₂减少、有效血容量下降等因素,导致肾小球滤过率和肾血流量降低。(5)肝肺综合征:患重型肝炎时因血液动力学变化,致肺内毛细血管扩张,动-静脉分流,严重影响气体交换功能。(6)腹水:重型肝炎时大量肝细胞坏死,醛固酮和利钠激素灭活减少导致水钠潴留,合成白蛋白下降,导致低蛋白血症,这些均是引起腹水的主要原因^[5]。本研究中,对照组有7例患者出现肝性脑病、肝肾综合征等严重并发症,其发生率显著高于试验组,说明地塞米松联合拉米夫定可有效缓解重型肝炎带来的严重并发症。

因此,对于重型乙型肝炎患者在常规综合治疗基础上联合使用拉米夫定及地塞米松治疗,同时注意控制感染、消化性溃疡等,可使病情迅速改善,显著降低治疗失败率,缩短住院时间,为部分需肝移植的患者赢得时间^[6]。本研究结果显示,

在综合治疗的基础上,联合使用拉米夫定和地塞米松,可使总有效率显著提高,肝性脑病、肝肾综合征等严重并发症的发生率明显降低。但长期使用拉米夫定易导致HBV-DNA多聚酶活性变异,引起病情反复^[7]。因此,笔者主张在拉米夫定治疗3个月病情稳定后,及时改用其他抗病毒药,如病毒变异率较小的核苷酸类药(阿德福韦酯或干扰素等),以减少病毒变异引起的病情反复,也可根据患者的经济情况,直接采用恩替卡韦代替拉米夫定进行抗病毒治疗,效果更佳^[8]。由于本研究样本量有限,需要进一步扩大研究病例,并严格随机分组以及观察,使其结论更具可靠性和科学性。

参考文献

- [1] 张绪清,聂清和.糖皮质激素在治疗重型肝炎疗效肝炎中的应用及评价[J].实用肝脏病杂志,2004,7(2):70.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华传染病杂志,2001,19(1):56.
- [3] 杨克,肖永红,管小琴,等.拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的临床观察及病理研究[J].中华肝脏病杂志,2004,12(6):364.
- [4] 杨永平,周霖,马威,等.肝细胞移植治疗重型肝炎临床观察[J].解放军医学杂志,2007,32(1):12.
- [5] Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(9): 1 076.
- [6] Anna SL, Fabien Z, Stephen L, et al. Antiviral drug-resistant HBV: Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management[J]. *Hepatology*, 2007, 46(1):254.
- [7] Chang TT, Robert G, Robert DM, et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(10):1 001.

(收稿日期:2012-12-21 修回日期:2013-02-24)

“中国社会资本办医论坛”在厦门举办

本刊讯 “中国社会资本办医论坛”于2013年3月1日在厦门举办。本次论坛的主要目的是:贯彻落实国家关于加快推进社会资本办医要求,开展有关政策研讨;加强社会资本办医的经验交流。卫生部部长陈竺致辞并作主旨报告。

陈竺指出,推动社会办医健康发展是适应我国市场经济体制和医疗卫生行业发展规律的必然选择,是实现卫生事业科学发展的必然要求,是扩大民间投资的重要途径。这次论坛的举办,有利于进一步统一思想、凝聚共识,推进政策落实,搭建医疗卫生服务需求和社会资本之间的桥梁,促进沟通和交流。

陈竺全面总结了我国社会办医的进展和取得的明显成效,分析了当前存在的主要问题,深入阐述了卫生部在加快推进社会办医方面的有关政策,包括为民营医疗机构发展预留空间;将民营医疗机构纳入“新农合”定点范围;调整医疗机构分类管理政策,简化审批程序;鼓励医务人员在公立与民营医

院之间自由流动执业;为民营医院提供公平的发展空间;规范民营医疗机构执业行为等。

陈竺要求各级卫生行政部门完善鼓励政策,做好区域卫生规划和医疗机构设置规划,积极引导上规模、上水平的民营医院发展,加大对民营医院的扶持和监管力度,推行全行业管理和属地化管理。他同时希望民营医院的投资者和经营者要与公立医院形成错位竞争,讲诚信、重质量,在医院内部建立有责任、有激励、有约束、有竞争、有活力的运行机制和管理制度,树立长期发展战略,加强队伍建设,促进可持续发展。他要求公立医院在人才、技术、管理等方面给予民营医院支持和帮助,严格控制无序扩张,积极开展医师多点执业,探索与社会资本合作办医的方法和路径。

中国保监会,福建省、上海市和温州市人民政府,武汉亚洲心脏病医院、台湾长庚集团代表分别作了大会交流发言。