

# 恩替卡韦联合介入疗法用于HBV DNA阴性乙肝肝癌的疗效观察<sup>△</sup>

李刚\*,于翔,谢坪#,蒲红(四川省医学科学院/四川省人民医院放射科,成都 610072)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3226-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.20

**摘要** 目的:观察恩替卡韦联合介入疗法用于乙型肝炎(以下简称“乙肝”)病毒(HBV)DNA阴性乙肝肝癌的临床疗效。方法:选取HBV DNA阴性乙肝肝癌患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。对照组患者接受介入治疗,经股动脉入路穿刺,将注射用盐酸吡柔比星+超液化碘油注入载瘤动脉,至载瘤动脉血流停滞,同时进行常规保肝治疗;观察组患者在对照组基础上加服恩替卡韦片1 mg, qd,持续治疗6个月。比较两组患者的临床疗效、HBV DNA定量、Child-Pugh评分和肝功能指标。结果:观察组患者总缓解率为44.0%,显著高于对照组的26.0%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗前的HBV DNA定量、Child-Pugh评分及肝功能指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组患者的HBV DNA定量、Child-Pugh评分、甲胎蛋白、丙氨酸转氨酶、总胆红素及天冬氨酸转氨酶均明显降低,与对照组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:恩替卡韦联合介入疗法能明显提高HBV DNA阴性乙肝肝癌临床疗效,改善患者肝功能指标。

**关键词** 恩替卡韦;介入治疗;乙型肝炎;肝癌;肝功能;临床疗效

## Effect Observation of Entecavir Combined with Intervention in Liver Cancer Patients with HBV DNA-negative Hepatitis B

LI Gang, YU Xiang, XIE Ping, PU Hong (Dept. of Radiology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of entecavir combined with intervention in the treatment of liver cancer patients with HBV DNA-negative hepatitis B. METHODS: 100 liver cancer patients with HBV DNA-negative hepatitis B were randomly divided into observation group and control group, 50 cases in each group. Control group received intervention, percutaneous puncture of femoral artery, then injected Pirarubicin hydrochloride for injection + lipiodol in parent artery until blood stagnation, and also conventional liver protection therapy was conducted; observation group additionally received 1 mg Entecavir tablet, qd, for continuous 6 months. Clinical efficacy, HBV DNA quantification, Child-Pugh score and liver function indexes in 2 groups were compared. RESULTS: The total effective rate in observation group was 44.0%, which was significantly higher than control group (26.0%), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in HBV DNA quantification, Child-Pugh score and liver function indexes between 2 groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, HBV DNA quantification, Child-Pugh score, fetoprotein, alanine aminotransferase, total bilirubin and aspartate aminotransferase significantly decreased in observation group, the differences were statistically significant compared with control group ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Entecavir combined with intervention can obviously improve the clinical efficacy and liver function indexes of liver cancer patients with HBV DNA-negative hepatitis B.

**KEYWORDS** Entecavir; Intervention; Hepatitis B; Liver cancer; Liver function; Clinical efficacy

泼尼松的疗效和安全性,结果显示来氟米特联合泼尼松的疗效优于环磷酰胺联合泼尼松,且两组患者的不良反应发生率无明显差异,与刘立刚<sup>[8]</sup>的研究结论较为一致。但本研究纳入患者例数较少、统计效能较低,结果并不十分稳定。后期应进行大规模、前瞻性、多中心的临床随机对照研究,以进一步探讨来氟米特联合糖皮质激素治疗膜性肾病的疗效及安全性。

### 参考文献

- [1] Lai WL, Yeh TH, Chen PM, et al. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(2):102.
- [2] Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6):2307.
- [3] Nasri H. Current concepts on anti-phospholipase A2 recep-

tor antibody in idiopathic membranous nephropathy[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2014, 13(2):144.

- [4] 李国富,刘婷,包蓓艳.来氟米特与环磷酰胺治疗膜性肾病的疗效比较[J].*中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(10):872.
- [5] 周伟,张五星,张智敏,等.来氟米特治疗膜性肾病临床对照研究[J].*四川医学*, 2009, 30(12):1889.
- [6] 李登峰,任金香.醋酸泼尼松联合来氟米特治疗IgA肾病的临床观察[J].*中国药房*, 2016, 27(8):1118.
- [7] Jin H, Piao SG, Jin JZ, et al. Synergistic effects of leflunomide and benazepril in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2014, 126(3):148.
- [8] 刘立刚.来氟米特联合小剂量泼尼松治疗特发性膜性肾病的疗效[J].*安徽医学*, 2014, 35(1):94.
- [9] 严海红,王文龙,程勇军.来氟米特联合醋酸泼尼松治疗特发性膜性肾病的临床有效性探究[J].*中国基层医药*, 2014, 21(20):3117.

(收稿日期:2015-10-12 修回日期:2016-05-27)

(编辑:胡晓霖)

<sup>△</sup>基金项目:四川省卫生厅科研课题(No.130220)

\* 主治医师。研究方向:放射介入、影像诊断。电话:028-87393833。E-mail:ligangsch7612@163.com

# 通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:介入治疗。电话:028-87393833。E-mail:haoyanx@163.com

乙型肝炎(以下简称“乙肝”)病毒(HBV)是一种嗜肝DNA病毒,感染率高达60%~70%,是原发性肝癌发生的常见病因之一<sup>[1-2]</sup>。早期乙肝肝癌并无特异性临床症状,随着病灶扩散及癌细胞远处转移,患者出现腹胀、肝疼、消瘦、上腹部包块等症状。目前,介入治疗仍是提高乙肝肝癌患者生存率的主要方法之一,但只能延长无法通过手术切除癌组织患者的生存期,不能降低肿瘤复发及肝肾功能衰竭率。恩替卡韦是新型抗HBV药物,已有大量研究证明口服恩替卡韦能够抑制HBV DNA复制,降低远处转移风险<sup>[3]</sup>。因此,本研究观察了恩替卡韦联合介入疗法用于HBV DNA阴性乙肝肝癌的临床疗效以及肝功能指标的改善情况。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①符合HBV DNA阴性乙肝肝癌诊断标准<sup>[4]</sup>,且经腹部CT、穿刺活检确诊者;②知情同意并签署知情同意书。

排除标准:①既往接受过放、化疗或抗病毒治疗者;②肿瘤已发生远处转移者;③患有严重的器质性疾病者。

### 1.2 研究对象

本研究经医院医学伦理委员会批准后,选取2011年5月—2015年4月我院收治的HBV DNA阴性乙肝肝癌患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。其中,观察组患者男性32例,女性18例;年龄32~71岁,平均年龄(52.7±6.9)岁;病程2~9个月,平均病程(4.8±1.2)个月。对照组患者男性34例,女性16例;年龄31~73岁,平均年龄(53.1±6.2)岁;病程3~9个月,平均病程(4.5±1.4)个月。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P<0.05$ ),具有可比性。

### 1.3 治疗方法

对照组患者接受介入治疗,术前4 h禁食禁饮,并进行血常规、肝肾及凝血功能检查,术前对患者腹股沟及周围皮肤进行消毒,经股动脉入路穿刺,进行造影,根据造影结果选择插管动脉,将注射用盐酸吡柔比星(海正辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20045983,规格:10 mg)+超液化碘油注入载瘤动脉,至载瘤动脉血流停滞;同时进行常规保肝治疗。观察组患者在对照组的基础上加用恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,批准文号:国药准字H20080798,规格:1 mg)1 mg, qd,持续治疗6个月。

### 1.4 观察指标及疗效评定

①观察两组患者临床疗效。疗效评定标准<sup>[5]</sup>——完全缓解:肿瘤组织全部消失,维持4周以上;部分缓解:癌灶最大直径与最大垂直径乘积降低 $\geq 50\%$ ,维持4周以上;稳定:癌灶两径乘积降低 $<50\%$ 或增加 $<25\%$ ;进展:癌灶两径乘积增加 $\geq 25\%$ 或出现新病灶。总缓解=完全缓解+部分缓解。②采用LightCycler480型荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪(德国Roche公司)测定两组患者治疗前后HBV DNA定量,并进行Child-Pugh评分<sup>[4]</sup>——5~6分:手术危险度小,预后好,1~2年存活率85%~100%;7~9分:手术危险度中等,1~2年存活率60%~80%; $\geq 10$ 分:手术危险度较大,预后差,1~2年存活率

35%~45%。③采用PUZS-300型全自动生化分析仪(北京普朗新技术有限公司)测定两组患者治疗前后甲胎蛋白、丙氨酸转氨酶、总胆红素及天冬氨酸转氨酶等肝功能指标。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总缓解率为44.0%,显著高于对照组的26.0%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the clinical effects between 2 groups

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总缓解
观察组	50	7(14.0)	15(30.0)	21(42.0)	7(14.0)	22(44.0)
对照组	50	2(4.0)	11(22.0)	21(42.0)	16(32.0)	13(26.0)
$\chi^2$						5.179
<i>P</i>						0.023

### 2.2 两组患者治疗前后HBV DNA定量及Child-Pugh评分比较

两组患者治疗前的HBV DNA定量、Child-Pugh评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组患者的HBV DNA定量、Child-Pugh评分均明显降低,与对照组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后HBV DNA定量及Child-Pugh评分比较见表2。

表2 两组患者治疗前后HBV DNA定量及Child-Pugh评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 2 Comparison of HBV DNA quantification and Child-Pugh score between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	HBV DNA定量, copies/ml		Child-Pugh评分,分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	6.11±1.43	3.35±0.69*	9.18±1.67	5.38±1.39*
对照组	50	6.03±1.26	5.79±1.51	8.95±1.73	8.02±1.63
<i>t</i>		1.073	2.267	1.713	2.748
<i>P</i>		0.235	0.025	0.085	0.007

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后肝功能指标比较

两组患者治疗前的甲胎蛋白、丙氨酸转氨酶、总胆红素及天冬氨酸转氨酶等肝功能指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,观察组患者的甲胎蛋白、丙氨酸转氨酶、总胆红素及天冬氨酸转氨酶明显降低,与对照组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后肝功能指标比较见表3。

## 3 讨论

乙肝肝癌是一种由HBV引起的常见恶性肿瘤,具有发展快、易复发、危害程度大的特点,临床治疗难度较高,患者预后不佳<sup>[5-6]</sup>。由于乙肝肝癌起病隐匿,多数患者接受治疗时已处于中晚期,无法进行手术切除。介入治疗是中晚期乙肝肝癌

表3 两组患者治疗前后肝功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )Tab 3 Comparison of liver function between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	甲胎蛋白, $\mu\text{g/L}$		丙氨酸转氨酶, U/L		总胆红素, $\mu\text{mol/L}$		天冬氨酸转氨酶, U/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	218.74 ± 70.17	128.14 ± 16.74*	69.47 ± 15.36	40.78 ± 12.15*	124.06 ± 20.49	32.41 ± 11.27*	62.35 ± 12.79	30.19 ± 9.36*
对照组	50	220.10 ± 73.95	186.27 ± 12.05	68.92 ± 16.43	65.03 ± 17.94	125.77 ± 22.08	93.15 ± 6.83	63.14 ± 13.08	49.36 ± 11.27
t		0.752	2.357	1.476	2.015	0.856	2.104	1.298	2.521
P		0.453	0.019	0.141	0.045	0.305	0.037	0.199	0.011

注:与治疗前比较, \* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$

的首选治疗方法,能够控制癌灶扩散,延长患者生存期。但即便接受介入治疗仍有可能出现HBV再激活,同时介入治疗中适用的化疗药物对正常肝组织具有一定损害,从而进一步降低机体免疫功能<sup>[7]</sup>。因此,寻找一种能够抑制HBV复制、增强机体免疫力的辅助药物成了乙型肝炎治疗的首要问题。

恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类似物,能够抑制HBV病毒多聚酶,其主要作用机制包括:(1)抑制HBV前基因组mRNA逆转录;(2)通过磷酸化转化为三磷酸盐,与HBV多聚酶底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷对抗,阻碍HBV多聚酶启动;(3)阻滞HBV DNA正链形成等<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示,观察组患者总缓解率为44.0%,明显高于对照组的26.0%,提示恩替卡韦联合介入疗法在治疗乙型肝炎方面具有明显优势。治疗后,两组患者的HBV DNA定量、Child-Pugh评分均有所变化,且观察组患者HBV DNA定量、Child-Pugh评分的变化幅度更大。这是因为恩替卡韦不仅能够抑制HBV复制,还能提高患者肝脏储备功能。为了进一步明确联合治疗对乙型肝炎患者肝功能的影响,本研究对多项肝功能指标进行了观察。结果发现,治疗后,观察组患者的甲胎蛋白、丙氨酸转氨酶、总胆红素及天冬氨酸转氨酶均明显降低,与对照组比较差异有统计学意义( $P > 0.05$ )。甲胎蛋白是一种来自胚胎干细胞的糖蛋白,正常人血清含量不足20  $\mu\text{g/L}$ ,但机体肝细胞发生癌变后,肝脏产生甲胎蛋白的功能得到恢复,随着病情的不断发展和恶化,患者血清甲胎蛋白含量急剧增加<sup>[10-12]</sup>;丙氨酸转氨酶是反映肝功能的重要指标,该转氨酶升高表明患者肝脏受损;总胆红素主要用于诊断肝脏或胆道是否异常,一般情况下总胆红素水平越高,肝脏炎症、坏死、重度程度越高;天冬氨酸转氨酶的正常值为13~35 U/L,该转氨酶升高表明肝细胞炎症尚未消失,癌变、坏死等病理改变仍存在。上述指标在肝功能受损时可出现明显变化,能够迅速、敏感地反映肝功能受损程度。在接受恩替卡韦联合介入治疗后,患者上述肝功能指标均明显降低,表明患者肝功能得到有效改善。

综上所述,恩替卡韦联合介入疗法能明显提高HBV DNA阴性乙型肝炎的临床疗效,改善患者肝功能指标。由于恩替卡韦在我院乙型肝炎患者抗病毒治疗中的应用时间较短,尚未获得有关药物安全性方面的统计数据,这是本研究的不足之处。

## 参考文献

[1] 李治刚,郭希邦,朱侠.替比夫定联合阿德福韦酯长期治疗活动性乙型肝炎肝硬化的临床观察[J].中国药房,

2015,26(35):4984.

- [2] Zhang X, Zhang Q, Peng Q, *et al.* Hepatitis B virus preslender-derived lipopeptide functionalized liposomes for targeting of hepatic cells[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(23):6130.
- [3] 徐京杭,于岩岩,斯崇文,等.马来酸恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的随机、双盲、双模拟对照、多中心临床研究96周结果[J].中华传染病杂志,2014,32(10):594.
- [4] Wu ZF, Zhou XH, Hu YW, *et al.* TLR4-dependant immune response, but not hepatitis B virus reactivation, is important in radiation-induced liver disease of liver cancer radiotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(3):235.
- [5] 姜政伟,王东清.介入治疗联合抗病毒治疗乙肝相关肝癌的疗效分析[J].国际病毒学杂志,2015,22(z1):199.
- [6] Wang J, Zhu R, Gao B, *et al.* The enhanced immune response of hepatitis B virus DNA vaccine using  $\text{SiO}_2$ @LDH nanoparticles as an adjuvant[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1):466.
- [7] 王沛陵,李晶莹,付娜,等.两种方案治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的成本-效果分析[J].中国药房,2015,26(35):4899.
- [8] Tsai MC, Chen CH, Hung CH, *et al.* A comparison of efficacy and safety of 2-year telbivudine and entecavir treatment in patients with chronic hepatitis B: a match-control study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(2):90.
- [9] Seto WK, Lam YF, Fung J, *et al.* Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5):1028.
- [10] Spaziante M, Biliotti E, Grieco S, *et al.* Anti-HBs seroconversion during treatment with entecavir in a patient with chronic hepatitis B virus infection on hemodialysis[J]. *J Med Virol*, 2014, 86(1):139.
- [11] 刘扬,王跃如,王龙,等.甲胎蛋白特异性肝癌疫苗体内杀伤肝癌细胞[J].中华实验外科杂志,2014,31(1):77.
- [12] 刘扬,王跃如,丁光辉,等.甲胎蛋白特异性CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞肝癌疫苗杀伤肝细胞癌分子机制[J].中华肝胆外科杂志,2015,21(2):101.

(收稿日期:2016-02-01 修回日期:2016-04-07)

(编辑:黄欢)