

# 恩替卡韦联合化疗用于乙肝病毒阳性但肝功能正常肿瘤患者的临床研究

郭耿龙\*, 吴令杰, 陈瑞烈, 张海生(汕头市中心医院感染科, 广东 汕头 515031)

中图分类号 R512.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4983-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.28

**摘要** 目的:探讨恩替卡韦联合化疗对乙肝病毒阳性但肝功能正常肿瘤患者的影响。方法:选取乙肝病毒阳性但肝功能正常的肿瘤患者106例,按治疗方案分为观察组(44例)和对照组(62例)。对照组患者根据肿瘤情况进行对应的常规化疗;观察组患者在化疗前1周口服恩替卡韦片0.5 mg, qd,连续使用1周。比较两组患者的乙肝病毒再激活率、重型肝炎复发率、病死率、治疗前后血清丙氨酸转氨酶(ALT)水平及不良反应发生率。结果:观察组患者脱落4例,对照组患者脱落2例。观察组患者的乙肝病毒再激活率、重型肝炎复发率以及病死率分别为7.5%、0、0,对照组分别为56.7%、50.0%、13.3%,组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。化疗前,两组患者血清ALT水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );化疗后,两组患者血清ALT水平均显著升高,且对照组明显高于观察组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:恩替卡韦能有效预防肿瘤患者化疗时乙肝病毒的再激活,并降低重型肝炎复发率和病死率,且不增加不良反应发生风险。

**关键词** 肿瘤患者;化疗;乙肝病毒阳性;恩替卡韦;肝功能正常

## Clinical Study of Entecavir Combined with Chemotherapy in the Treatment of Positive HBV in Tumor Patients with Normal Liver Function

GUO Genglong, WU Lingjie, CHEN Ruilie, ZHANG Haisheng (Dept. of Infection, Shantou Central Hospital, Guangdong Shantou 515031, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the effects of entecavir combined with chemotherapy on positive HBV in tumor patients with normal liver function. METHODS: 106 patients were selected and divided into observation group (44 cases) and control group (62 cases) according to therapy plan. Control group received routine chemotherapy according to tumor condition; observation group was given Entecavir tablets orally 0.5 mg, qd, before 1 week of chemotherapy, for consecutive 1 week. HBV reactivation rate, recurrence rate of severe hepatitis, mortality rate, serum level of ALT before and after treatment and the incidence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: 4 patients of observation group and 2 of control group withdrew from the study. HBV reactivation rate, recurrence rate of severe hepatitis and mortality were 7.5%, 0, 0 in observation group and 56.7%, 50.0%, 13.3% in control group, with statistical significance between 2 groups ( $P < 0.05$ ). Before chemotherapy, there was no statistical significance in serum levels of ALT between 2 groups ( $P > 0.05$ ); after chemotherapy, the serum levels of ALT in 2 groups were increased significantly, and the control group was significantly higher than the observation group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Entecavir can effectively prevent HBV reactivation and decrease the recurrence rate of severe hepatitis and mortality rate in tumor patients during chemotherapy, and doesn't increase the risk of ADR.

**KEYWORDS** Tumor patients; Chemotherapy; Positive HBV; Entecavir; Normal liver function

目前,全球乙肝病毒(HBV)携带者人数达到3.5亿,而我国的HBV携带者占7.18%<sup>[1]</sup>。HBV合并恶性肿瘤患者需进行化疗,部分化疗药物会损害患者的肝功能,导致HBV再激活与肝炎复发,延迟患者的化疗时间,严重时会导致患者出现暴发性肝炎,造成其死亡。核苷类药物能够有效降低患者的HBV复制率,减轻肝脏部位的炎症,在HBV患者的抗病毒治疗中的应用广泛<sup>[2]</sup>。因此,笔者观察了恩替卡韦用于肿瘤患者化疗时对HBV的再激活及预防作用,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:①根据《2015年亚太肝病研究学会/世界卫生组织慢性乙型肝炎防治指南速递》<sup>[3]</sup>关于HBV的诊断标准,确诊

\*副主任医师。研究方向:感染学。电话:0754-88903561。E-mail:stgg12013@163.com

为HBV阳性者;②肝功能正常。排除标准:①艾滋病、巨细胞病毒或风疹病毒感染、弓形虫感染、药物性肝炎、自身免疫性肝炎、以及甲肝、丁肝、丙肝以及继发性肝炎等疾病患者;②孕妇及哺乳期妇女;③过敏体质者;④同期参加其他临床试验者。脱落标准:①中途退出研究者;②失访患者或资料不全影响疗效判断者;③发生严重的不良反应者。

### 1.2 研究对象

选取2013年1月—2015年12月在我院治疗的HBV阳性但肝功能正常的肿瘤患者106例,按照治疗方案分为观察组(44例)与对照组(62例)。其中,观察组患者男性23例,女性21例;年龄32~76岁,平均年龄(49.6±7.4)岁;肺癌25例,乳腺癌9例,消化系统肿瘤6例,妇科肿瘤4例;HBV载量1 308~6 205 copies/ml,平均载量(2 959.5±876.8)copies/ml。对照组患者男性35例,女性27例;年龄34~72岁,平均年龄(50.2±

6.8)岁;肺癌29例,乳腺癌16例,消化系统肿瘤10例,妇科肿瘤7例;HBV载量1 291~6 517 copies/ml,平均载量(3 012.1±792.5)copies/ml。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。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

对照组患者根据肿瘤情况进行对应的常规化疗,化疗时间需持续4个周期;观察组患者在常规化疗前1周给予恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,批准文号:国药准字H20052237,规格:0.5 mg)0.5 mg, qd,连续使用1周。

### 1.4 观察指标

①对两组患者的HBV再激活率、重型肝炎复发率、病死率等指标进行统计分析比较。HBV再激活率=HBV再激活例数/总例数×100%;肝炎复发率=肝炎复发例数/总例数×100%;病死率=病死患者例数/总例数×100%。化疗过程中或者是化疗后,患者出现肝炎,且HBV DNA的定量水平是基线水平的10倍以上或者是其定量由阴性变成阳性,排除其他病毒感染,为再激活<sup>[9]</sup>。②观察两组患者治疗前后血清丙氨酸转氨酶(ALT)水平。③观察不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的两样本均数的比较采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脱落情况

因中途退出或失访,对照组患者脱落2例,观察组患者脱落4例。

### 2.2 两组患者HBV再激活率、重型肝炎复发率与病死率比较

观察组患者HBV再激活率、重型肝炎复发率以及病死率均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者HBV再激活、重型肝炎复发与病死情况比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the rate of HBV reactivation, severe hepatitis recurrence rate and mortality between 2 groups [case (%)]

组别	<i>n</i>	HBV再激活	重型肝炎复发	病死
对照组	60	34(56.7)	30(50.0)	8(13.3)
观察组	40	3(7.5)	0(0)	0(0)
$\chi^2$		24.89	28.57	4.13
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.05

### 2.3 两组患者治疗前后ALT水平比较

化疗前,两组患者的血清ALT水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );化疗后,两组患者的血清ALT水平均明显升高,且对照组明显高于观察组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者化疗前后ALT水平比较( $\bar{x}\pm s$ , U/L)

Tab 2 Comparison of ALT level between 2 groups before and after chemotherapy ( $\bar{x}\pm s$ , U/L)

组别	<i>n</i>	化疗前	化疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	60	27.69±5.17	62.90±25.14	7.25	<0.05
观察组	40	28.04±5.35	36.08±10.35	4.89	<0.01
<i>t</i>		0.00	4.35		
<i>P</i>		>0.05	<0.05		

### 2.4 不良反应

观察组患者中有4例呕吐、3例恶心、5例胃肠道不适,不良反应发生率为30.0%;对照组患者中5例呕吐、4例恶心、11

例胃肠道不适,不良反应发生率为33.3%,组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

恶性肿瘤多选择化疗进行治疗,且患病后患者的机体免疫力较差,化疗会进一步损伤患者的免疫系统,大大增加患者HBV的再激活率<sup>[4]</sup>。HBV再激活指的是恶性肿瘤患者在化疗后,机体免疫力下降,体内的微量HBV-DNA进行复制,导致患者血清中的HBV-DNA载量上升明显,损害患者的肝功能<sup>[5]</sup>。实体肿瘤伴有HBV感染患者在给予糖皮质激素、化疗药物、免疫抑制剂等治疗后,HBV再激活的发生率是20%~50%<sup>[6]</sup>。恩替卡韦、替比夫定、拉米夫定以及阿德福韦酯等属于核苷酸类药物类似物,能够干扰HBV的复制,有效减少机体HBV病毒载量。在临床治疗中,阿德福韦酯用药后起效较慢,因而多不选用;同时,由于HBV抗病毒治疗的时间较长,替比夫定与拉米夫定具备较高的耐药率,因此恩替卡韦在临床治疗中的应用范围较广<sup>[7]</sup>。

在本研究评价指标选择上,以HBV再激活率作为主要的临床结局指标,该指标能够有效反应HBV的再激活。肿瘤患者的HBV再激活会损伤患者的肝功能,导致患者出现肝炎,部分患者的HBV再激活会导致肝衰竭,甚至死亡<sup>[8]</sup>。分析HBV再激活的危险因素如下:(1)药物的使用:糖皮质激素、免疫抑制剂等药物均会增加HBV的再激活率,同时与性别、治疗强度、肿瘤类型以及年龄等因素之间存在密切的关系。(2)HBV携带状态:随着研究地不断深入,发现不同类型的HBV再激活率各不相同,以核心抗体(HBcAb)、e抗体(HBeAb)、表面抗原(HBsAg)的再激活率较高<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者的HBV再激活率、重型肝炎复发率、病死率、化疗后血清ALT水平等均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者不良反应发生率间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与文献[9-10]基本一致。在本研究中,由于多种原因所限,纳入受试者数量较少,且随访时间有限,因此本研究仅限于普通临床观察类研究,可进一步扩展样本量,进行分子层次的探讨。

综上所述,恩替卡韦能有效预防肿瘤患者化疗时HBV的再激活,并降低重型肝炎复发率和病死率,且不增加不良反应发生风险。

## 参考文献

- [1] 刘瑶.肿瘤患者化疗时乙肝病毒的再激活及核苷类药物的预防作用[D].青岛:青岛大学,2013.
- [2] 陈彦帆,韦燕,龚建忠,等.恶性肿瘤化疗与乙肝病毒再激活及相关高危因素的临床分析[J].实用癌症杂志,2012,27(1):45.
- [3] 医学论坛网.2015亚太肝病研究学会/世界卫生组织慢性乙型肝炎防治指南速递[J].中国全科医学,2015,18(21):2598.
- [4] 杨小舟.预防性应用核苷类药物对恶性肿瘤化疗后HBV再激活的影响[D].大连:大连医科大学,2013.
- [5] 赵莹,王巍,林秀强,等.HBsAg(-)伴HBcAb(+)淋巴瘤患者免疫化疗后肝炎病毒再激活临床观察[J].中国癌症杂志,2012,22(4):312.
- [6] 张天成,谭龙益.原发性肝癌局部化疗后肝炎及乙型肝炎抗病毒治疗的临床研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2011,20(1):36.
- [7] 洪帆,梁江萍,秦婷婷,等.乳腺癌患者化疗后乙肝病毒再激活及拉米夫定预防性应用的临床研究[J].现代生物医学进展,2015,15(8):1505.

# 不同剂量牛肺表面活性剂联合经鼻间歇正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床观察

张靖\*,张焕新#,王景(南阳市中心医院新生儿科,河南南阳 473000)

中图分类号 R725.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-4985-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.29

**摘要** 目的:探讨不同剂量牛肺表面活性剂联合经鼻间歇正压通气(NIPPV)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的临床疗效及并发症。方法:选取在我院新生儿科治疗的NRDS患儿90例,按随机数字表法分为大剂量组、中剂量组和小剂量组,各30例。3组患儿均给予NIPPV联合牛肺表面活性剂治疗,大剂量组患儿牛肺表面活性剂剂量为100 mg/kg,中剂量组为70 mg/kg,小剂量组为40 mg/kg。观察3组患儿治疗前后血气指标,并比较其治疗情况、住院时间、治疗费用和并发症发生率。结果:治疗前,3组患儿血清pH值、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,3组患儿上述指标均显著改善,且大剂量组明显优于中剂量组和小剂量组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。3组患儿辅助通气时间、氧疗时间、痊愈率、治疗费用比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );大剂量组患儿用药次数和住院时间明显少于或短于中剂量组和小剂量组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。大剂量组、中剂量组、小剂量组并发症发生率分别为20.0%、23.3%、16.7%,组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:牛肺表面活性剂联合NIPPV可有效改善NRDS患儿血气状态,大剂量牛肺表面活性剂可减少患儿住院时间,且不增加治疗费用及并发症发生率。

**关键词** 呼吸窘迫综合征;牛肺表面活性剂;经鼻间歇正压通气;新生儿;不同剂量

## Clinical Observation of Different Doses of Calf Pulmonary Surfactant Combined with Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome

ZHANG Jing, ZHANG Huanxin, WANG Jing (Dept. of Neonatology, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To explore clinical efficacy and compliance of different doses of calf pulmonary surfactant combined with nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **METHODS:** 90 children diagnosed as NRDS were collected from neonatal department of our hospital, and were divided into high-dose group, middle-dose group and low-dose group by random number table method, with 30 cases in each group. 3 groups received NIPPV combined with calf pulmonary surfactant; the dose of calf pulmonary surfactant in high-dose group, middle-dose group and low-dose group were 100, 70, 40 mg/kg, respectively. Blood gas indexes, treatment, hospitalization duration, treatment cost, the incidence of compliance were compared among 3 groups. **RESULTS:** Before treatment, there was no statistical significance in pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> among 3 groups ( $P>0.05$ ); after treatment, above indexes of 3 groups were all improved significantly, and the high-dose group was significantly better than middle-dose group and low-dose group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in duration of ventilation, oxygen therapy duration, cure rate and treatment cost among 3 groups ( $P>0.05$ ). Medication times and hospitalization time of high-dose groups were significantly lower or shorter than those of middle-dose group and low-dose group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The rate of complication in high-dose group, middle-dose group and low-dose group were 20.0%, 23.3% and 16.7%, respectively, there was no statistical significance ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Calf pulmonary surfactant combined with NIPPV could effectively improve the blood gas status of newborn with NRDS. High dose of calf pulmonary surfactant can reduce hospitalization time and doesn't increase treatment cost and the rate of compliance.

**KEYWORDS** Respiratory distress syndrome; Calf pulmonary surfactant; Nasal intermittent positive pressure ventilation; Newborn; Different doses

新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是由于肺泡功能发育不全,肺泡Ⅱ型上皮细胞分泌肺泡表面活性物质(PS)不足而导

致新生儿出生后短期内出现呼吸困难、三凹征、低氧血症等呼吸窘迫症状,又称为肺透明膜病,多见于早产儿,致残率与致

[8] 李春霞.恩替卡韦防治血液肿瘤化疗后乙肝病毒再激活的临床研究[J].临床医学,2014,34(4):26.

[9] 孙德聪,陈丽,吴志勇,等.化疗相关乙肝病毒再激活的诊治现状[J].中国临床药理学与治疗学,2014,19(5):584.

\* 主治医师。研究方向:新生儿科。电话:0377-61660237。E-mail:12285494@qq.com

[10] 王洪,杨澍,曾秀忠,等.恩替卡韦治疗慢性重症乙型肝炎的疗效观察[J].中国药房,2008,19(26):2 050.

# 通信作者:主任医师。研究方向:新生儿科。电话:0377-61660237。E-mail:nylzq@sohu.com

(收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-06-06)

(编辑:黄欢)