

替比夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床观察

宗 燕^{1*}, 楼文文²(1.义乌市中心医院感染科,浙江 义乌 322000;2.义乌市第三人民医院外科,浙江 义乌 322000)

中图分类号 R512.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)36-3423-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.36.18

摘要 目的:观察替比夫定治疗乙肝病毒e抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎的临床疗效和安全性。方法:82例HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者按随机数字表法分为观察组(42例)和对照组(40例)。两组患者均给予护肝治疗、免疫调节、休息等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予阿德福韦酯片10 mg,口服,qd;观察组患者给予替比夫定600 mg,口服,qd。两组患者疗程均为12个月。观察两组患者的临床疗效,治疗前后乙型肝炎病毒DNA(HBV-DNA)水平和HBV-DNA阴转率,HBeAg血清阴转率和转换率,治疗前后丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平和ALT复常率及不良反应发生情况。结果:治疗后观察组患者总有效率、HBV-DNA阴转率、ALT复常率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);治疗3、6、12个月后两组患者HBV-DNA、ALT均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者HBeAg血清阴转率、HBeAg血清转换率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:替比夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎,疗效与安全性较好。

关键词 慢性乙型肝炎;HBeAg阳性;替比夫定;疗效;安全性

Clinical Observation of Telbivudine in the Treatment of HBeAg-positive Chronic Hepatitis B

ZONG Yan¹, LOU Wen-wen²(1.Dept. of Infection, Yiwu Central hospital, Zhejiang Yiwu 322000, China; 2.Surgical Department, Yiwu Third People's Hospital, Zhejiang Yiwu 322000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of telbivudine in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. METHODS: 82 cases of HBeAg-positive chronic hepatitis B were randomly divided into observation group (42 cases) and control group (40 cases). Both groups were given conventional therapy as liver protection therapy, immune regulation, rest, etc. Control group was additionally given Adefovir dipivoxil tablet 10 mg orally once a day; observation group was additionally given telbivudine 600 mg orally once a day. Treatment course of 2 groups lasted for 12 months. Clinical efficacy of 2 groups was observed. The level and negative rate of HBV-DNA, negative rate and conversion rates of serum HBeAg, the level and normalization rate of ALT and adverse drug reaction were observed before and after treatment. RESULTS: Total effective rate, negative rate of HBV-DNA and normalization rate of ALT in observation were significantly higher than in control group; there was statistical significance ($P<0.05$). The levels of HBV-DNA and ALT in 2 groups after 3, 6 and 12 months of treatment were significantly lower than before, and those of observation group were lower than those of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). The negative rate and transformation rate of HBV-DNA, the incidence of ADR in both group had no statistical significance ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Telbivudine is effective and safe in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B.

KEYWORDS Chronic hepatitis B; HBeAg-positive; Telbivudine; Therapeutic efficacy; Safety

慢性乙型肝炎是我国目前流行最为广泛、危害性最严重的一种疾病^[1],近年来发病率呈逐渐增高的趋势^[2]。临床常采用护肝、免疫调节等常规治疗,但效果不佳。多种抗病毒类药物的研究逐渐受到关注^[3]。相关研究显示,替比夫定具有较强的抑制乙型肝炎病毒作用^[4]。该药是一种合成的胸腺嘧啶核

苷类似物,可抑制乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸聚合酶的活性,进而抑制乙型肝炎病毒的合成和复制,达到抗病毒效果。因此,笔者观察了替比夫定治疗乙肝病毒e抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

- [10] 孟玉君.复方鳖甲软肝片对早期肝硬化患者缓解门脉高压疗效观察[J].临床肝胆病杂志,2008,24(1):55.
- [11] 吴军伟.复方鳖甲软肝片与慢肝解郁胶囊治疗肝炎后肝硬化的临床评价[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(5):327.
- [12] 李智,徐礼通,樊和斌,等.复方鳖甲软肝片治疗肝硬化患

- 者脾功能亢进的疗效观察[J].中西医结合肝病杂志,2011,21(2):90.
- [13] 彭于仑.复方甘草酸苷联合还原型谷胱甘肽治疗酒精性肝硬化的疗效观察[J].中国药房,2007,18(35):2772.
- [14] 林辉东,胡晓明,卢志平.还原型谷胱甘肽联合复方甘草酸苷治疗酒精性肝硬化的临床疗效观察[J].中国医药科学,2013,3(10):85.

* 医师,硕士研究生。研究方向:慢性乙肝的治疗途径。电话:0579-85209619。E-mail:315533496@qq.com

(收稿日期:2014-07-09 修回日期:2014-08-20)

1.1 一般资料

选择2012年1月—2013年12月义乌市中心医院收治的82例HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者。纳入标准:①所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]的相关诊断标准;②HBeAg为阳性;③乙肝病毒DNA(HBV-DNA)为 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^8$ 拷贝/ml,丙氨酸氨基转移酶(ALT)为正常值的2~3倍。排除:①甲、乙、丙肝及酒精肝者;②心、肾、肺等严重疾病者;③对本研究所用药物过敏者。按照随机数字表法将所有患者分为观察组(42例)和对照组(40例)。两组患者年龄、性别、HBV-DNA、ALT等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具体可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄,岁	男性/女性,例	HBV-DNA, $\times 10^6$ 拷贝/ml	ALT, U/L
观察组	42	29.82 ± 8.91	32/10	6.77 ± 0.73	134.21 ± 65.43
对照组	40	31.21 ± 9.02	29/11	6.54 ± 0.81	142.10 ± 71.21
t/χ^2		0.701 9	0.146 5	1.352 0	0.522 8
P		0.484 8	0.701 9	0.180 2	0.602 5

1.2 治疗方法

两组患者均给予护肝、免疫调节等常规治疗。在此基础上,对照组患者给予阿德福韦酯片(北京双鹭药业股份有限公司)10 mg,口服,qd;观察组患者给予替比夫定片(北京诺华制药有限公司)600 mg,口服,qd。两组疗程均为12个月。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前、后HBV-DNA水平和HBV-DNA阴转率,HBeAg血清阴转率和转换率,治疗前、后ALT水平和ALT复常率及不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[1]

显效:临床症状均消失,ALT正常,HBeAg、HBV-DNA均为阴性;有效:临床症状明显改善,ALT正常,HBeAg为阴性,HBV-DNA明显降低;无效:未达上述标准或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	42	26(61.90)	4(9.52)	12(28.57)	71.43
对照组	40	17(42.50)	1(2.50)	22(55.00)	45.00
χ^2					-2.105 3
P					0.035 3

2.2 两组患者治疗前后HBV-DNA水平比较

治疗前两组患者HBV-DNA水平比较,差异无统计学意义

($P > 0.05$);治疗3、6、12个月后两组患者HBV-DNA水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后HBV-DNA水平比较(拷贝/ml, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of HBV-DNA between 2 groups before and after treatment(copies/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗12个月后
观察组	42	6.77 ± 0.73	2.83 ± 0.92**	2.44 ± 0.91**	2.31 ± 0.83**
对照组	40	6.54 ± 0.81	4.20 ± 0.95*	3.52 ± 0.93*	3.18 ± 1.01*
t		1.352 0	6.634 0	5.314 7	4.270 4
P		0.180 2	0.000 0	0.000 0	0.000 1

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$;与对照组比较: ** $P < 0.05$

vs. before treatment: * $P < 0.05$; vs. control group: ** $P < 0.05$

2.3 两组患者HBV-DNA阴转率比较

观察组患者HBV-DNA阴转率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者HBV-DNA阴转率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the negative rate of HBV-DNA between 2 groups[case(%)]

组别	n	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗12个月后
观察组	42	13(30.95)*	19(45.24)*	27(64.29)*
对照组	40	5(12.50)	9(22.50)	16(40.00)
χ^2		4.071 7	4.710 6	4.845 0
P		0.043 6	0.030 0	0.027 7

与对照组比较: * $P < 0.05$

vs. control group: * $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗后HBeAg血清阴转率比较

观察组患者HBeAg血清阴转率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 两组患者治疗后HBeAg血清阴转率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of negative rate of serum HBeAg between 2 groups after treatment[case(%)]

组别	n	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗12个月后
观察组	42	6(14.29)	9(21.42)	13(30.95)
对照组	40	3(7.50)	6(15.00)	9(22.50)
χ^2		0.965 5	0.566 5	0.745 6
P		0.325 8	0.451 7	0.387 9

2.5 两组患者治疗后HBeAg血清转换率比较

观察组患者HBeAg血清转换率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表6。

表6 两组患者治疗后HBeAg血清转换率比较[例(%)]

Tab 6 Comparison of transformation rate of serum HBeAg between 2 groups after treatment[case(%)]

组别	n	治疗3个月后	治疗6个月后	治疗12个月后
观察组	42	4(9.52)	7(16.67)	10(23.81)
对照组	40	2(5.00)	5(12.50)	7(17.50)
χ^2		0.618 3	0.284 7	0.496 3
P		0.431 7	0.593 6	0.481 1

2.6 两组患者治疗前后ALT水平比较

治疗前两组患者ALT比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗3、6、12个月后,两组患者ALT水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表7。

2.7 两组患者ALT复常率比较

观察组患者 ALT 复常率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 8。

表 7 两组患者治疗前后 ALT 水平比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab 7 Comparison of ALT levels between 2 groups before and after treatment (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后
观察组	42	134.21 ± 65.43	63.42 ± 29.12*#	33.24 ± 12.34*#	32.23 ± 7.12*#
对照组	40	142.10 ± 71.21	123.32 ± 28.43*	61.11 ± 11.92*	45.13 ± 6.98*
t		0.522 8	9.418 8	10.393 7	8.279 8
P		0.602 5	0.000 0	0.000 0	0.000 0

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: # $P < 0.05$

vs. before treatment: * $P < 0.05$; vs. control group: # $P < 0.05$

表 8 两组患者 ALT 复常率比较 [例 (%)]

Tab 8 Comparison of normalization rate of ALT between 2 groups [case (%)]

组别	n	治疗 3 个月后	治疗 6 个月后	治疗 12 个月后
观察组	42	22(52.38)*	32(76.19)*	38(90.48)*
对照组	40	12(30.00)	20(50.00)	28(70.00)
χ^2		4.228 2	6.057 4	5.469 6
P		0.039 8	0.013 8	0.019 3

与对照组比较: * $P < 0.05$

vs. control group: * $P < 0.05$

2.8 不良反应

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 9。

表 9 两组患者不良反应发生率比较 [例 (%)]

Tab 9 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case (%)]

组别	n	血清磷酸激酶升高	头痛	腹泻	总发生率, %
观察组	42	3(7.14)	1(2.38)	1(2.38)	11.90
对照组	40	1(2.50)	2(5.00)	0(0)	7.50
χ^2		0.951 8	0.398 7	0.964 1	0.451 5
P		0.329 3	0.527 8	0.326 1	0.501 6

3 讨论

慢性乙型肝炎是一种由乙型肝炎病毒引起, 以肝脏为主要病变部位, 可造成多脏器损害的疾病。临床表现为黄疸、肝区疼痛、消化道及全身症状等, 严重影响患者生活质量。目前, 可通过肝功能及特异性血清病原学检查进行确诊, 包括乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎表面抗体 (HBsAb)、HBeAg、乙型肝炎病毒 e 抗体 (HBeAb)、乙型肝炎核心抗体 (抗-HBc)、抗-HBcIgM 的检测。有多项临床研究显示, 对于 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者进行治疗的主要目的在于降低患者血清中 HBV-DNA 水平, 改善患者的 HBeAg 血清阴转率及转换率^[6-7]。目前, 临床采用适当休息、合理营养补充、戒酒及护肝等常规治疗, 但杀伤病毒的效果不佳, 疗效不高^[8]。

阿德福韦酯是 5'-单磷酸脱氧阿糖腺苷的无环类似物, 常用于治疗慢性乙型肝炎, 发挥抗病毒的作用^[9-10]。但是, 也有学者发现阿德福韦酯的治疗效果并不高^[11]。

替比夫定是一种天然胸腺嘧啶脱氧核苷的自然 L 型对应体, 是人工合成的胸腺嘧啶脱氧核苷类 HBV-DNA 多聚酶药物^[12]。该药通过竞争性抑制乙型肝炎病毒 DNA 链的延长及乙型肝炎病毒的复制, 来降低患者血清中 HBV-DNA 水平, 提高 HBV-DNA 阴转率^[13-14]。

本研究结果显示, 治疗后观察组患者总有效率、HBV-

DNA 阴转率、ALT 复常率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义。治疗 3、6、12 个月后两组患者 HBV-DNA、ALT 均显著低于同组治疗前, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义; 两组患者 HBeAg 血清阴转率、HBeAg 血清转换率、不良反应发生率比较, 差异无统计学意义。

综上所述, 替比夫定片治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎, 疗效与安全性较好。但是, 由于本研究纳入的样本较小, 此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 蔡卫民. 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗[J]. 健康研究, 2011, 31(3):161.
- [2] 黄晶, 陈小苹, 陈学福, 等. 替比夫定和恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效及 HBeAg 血清学转换的预测因素[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(3):178.
- [3] 范荣, 唐天弼, 高永革. 复方甘草酸苷联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化观察[J]. 中国药师, 2012, 15(1):79.
- [4] 蔡灵芝, 张长, 彭官清, 等. 胸腺肽序贯替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效及安全性[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(7):436.
- [5] 金瑞, 陈新月, 张鸿飞, 等. 替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床观察[J]. 中国医药, 2012, 07(9):1109.
- [6] Park H, Park JY, Kim SU, et al. Efficacy of switching to telbivudine plus adefovir in suboptimal responders to lamivudine plus adefovir[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(43):7671.
- [7] Wang N, Hu HD, Sun H, et al. Comparison of the forty-eight week efficacy between telbivudine and entecavir in HBeAg-positive Asian patients with chronic hepatitis B: A meta-analysis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2013, 24(3):230.
- [8] 季尚玮, 徐严, 张永贵, 等. 替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(10):624.
- [9] 陈仕晓, 胡晓中, 朱帆, 等. 替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 48 周疗效观察[J]. 传染病信息, 2009, 22(4):216.
- [10] 王宁, 李军生, 刘洪德, 等. 两种药物治疗慢性乙肝高胆红素血症成本-效果分析[J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19(5):281.
- [11] 黄遵仁. 替比夫定对慢性乙肝患者血浆细胞因子的影响及疗效观察[J]. 中国药师, 2012, 15(8):1165.
- [12] Liang J, Jiang MJ, Deng X, et al. Efficacy and safety of telbivudine compared to entecavir among HBeAg+ chronic hepatitis B patients: a meta-analysis study[J]. *Hepat Mon*, 2013, 13(6):e7862.
- [13] 郭如意, 余雪平, 苏智军, 等. 替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效及相关预测因子的 Logistic 回归分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(2):97.
- [14] 卢家桀, 唐红. 加用替比夫定治疗 26 例阿德福韦酯耐药的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的临床疗效[J]. 华西药理学杂志, 2012, 27(6):725.

(收稿日期:2014-05-10 修回日期:2014-07-29)