

拉米夫定治疗失代偿肝炎后肝硬化的临床研究

王大力¹, 周建方¹, 刘玲² (1. 湖州市中心医院, 浙江 湖州 313000; 2. 湖州市中医院, 浙江 湖州 313000)

摘要:目的 观察拉米夫定治疗失代偿肝炎后肝硬化患者的临床疗效和安全性。方法 31 例失代偿肝炎后肝硬化患者, 随机分组: 治疗组 16 例拉米夫定治疗 24 ~ 54 月(平均 33 月), 对照组 15 例常规治疗 24 ~ 52 月(平均 32 月), 观察临床表现、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(Ab)和总胆红素(Tbil)、凝血酶原时间(PT)、HBV-DNA(荧光定量 PCR 法)、B 超以及 child-pugh 积分的变化。结果 治疗组除 2 例因并发症死亡, 其余 14 例临床表现明显改善, 肝功能明显好转, HBV-DNA 均小于 1000 拷贝/毫升, child-pugh 积分降低(均 $P < 0.01$)。而对照组除 6 例因并发症死亡, 其余 9 例无显著改变。所有患者治疗中均无明显毒副反应发生。结论 长期拉米夫定治疗失代偿肝炎后肝硬化, 能快速有效抑制 HBVDNA, 阻止肝细胞损伤, 改善肝功能和生活质量, 是一种安全、有效的治疗方法。

关键词: 拉米夫定; 慢性乙型肝炎; 失代偿肝硬化

中图分类号: R575.290.53

文献标识码: B

文章编号: 1007-7693(2006)07-0716-03

WANG Dali¹, ZHOU Jian-fang¹, LIU Ling² (1. Huzhou of Zhejiang Central Hospital, Huzhou 313000, China; 2. Huzhou of Zhejiang Hospital of TCM, Huzhou 313000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the efficiency and safety of long-term lamivudine used in dencompensated cirrhosis following chronic hepatitis B. **METHODS** 31 patients with dencompensated cirrhosis were divided randomly into two groups: sixteen patients with dencompensated cirrhosis received lamivudine 100mg daily for period 24 ~ 54 months. The changes were observed and detected before lamivudine treatment, and compared with lamivudine treatment including clinical status, ALT, AST, Ab, Tbil, PT and HBVDNA levels, child-pugh score, and compared with the control group without lamivudine treatment for period 24 ~ 52 months. **RESULTS** After the treatment of lamivudine, there were fourteen patients whose clinical symptoms, signs and liver function (include ALT, AST, Ab, Tbil and PT) improved ($P < 0.01$), and HBVDNA levels decreased at least 10^3 copies/ml ($P < 0.01$), child-pugh score declined ($P < 0.01$), except two patients died with complications. In the control group, nine patients didn't improve in clinical status and liver function ($P > 0.05$), except six patients died with complications. **CONCLUSION** Long-term lamivudine treatment on dencompensated cirrhosis following chronic hepatitis B could decrease drastically HBVDNA levels, prevent hepatocellular from damage, it is an significantly effective and safty drug that improved liver function and life quality.

KEY WORDS: lamivudine; chronic hepatitis B; dencompensated cirrhosis

拉米夫定(lamivudine)是近年广泛应用的高效抗乙型肝炎病毒药物,目前认为对转氨酶高(2~10倍)、伴有病毒复制活跃的慢性乙型肝炎患者效果很好,是否能用于活动性肝硬化患者的治疗,国内外学者还争论不一,而对慢性乙型肝炎并失代偿期肝硬化的治疗没有进行严格对照,尚未列入拉米夫定的适应证。我院在2000年6月至2005年8月观察31例活动性慢性乙型肝炎并失代偿肝硬化患者,其中16例用拉米夫定长程治疗,另15例未进行抗病毒治疗,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 31例患者均为活动性慢性乙型肝炎并失代偿肝硬化,诊断符合2000年(西安)全国传染病与寄生虫病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断的标准^[1]。拉米夫定治疗组16例,男11例,女5例,年龄35~65岁,平均43.9岁,13例伴有腹水(中等量),child-pugh分级,B级3例,C级13例;对照组15例,男10例,女5例,年龄33~62岁,平均43.1岁,11例伴有腹水(中等量),child-pugh分级,B级2例,C级13例;患者均无肝性脑病、自发性细菌性腹膜炎及肝肾综合症,排除其他原因引起的肝病。

1.2 治疗方法 治疗组,先给予常规护肝及支持治疗1~3个月,然后拉米夫定(商品名:贺普丁,英国葛兰素史克公司生产),100mg/d,口服,治疗时间24~54周(平均33周)。对照组给予护肝及支持治疗,治疗时间24~52周(平均32周),观察所有患者治疗前后临床表现及体征。

1.3 检测方法 治疗前后检测患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)和总胆红素(TBIL),采用BECKMAN全自动生化分析仪和配套试剂,凝血酶原时间(PT),采用比浊法,HBV-DNA采用实时荧光定量PCR法检测,试剂购自深圳匹基生物工程有限公司,以及B超检查和child-pugh计分。

1.4 统计学处理 计数资料以例数,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用t检验,资料数据分析采用SPSS 11.5。

2 结果

2.1 临床结果 治疗组经拉米夫定治疗后,除2例分别因原发性肝癌和上消化道出血而死亡外,其余患者乏力和食欲均有明显改善;肝功能各项均显著改善;B超提示13例伴有腹水中,7例消失,3例明显减少(少量),1例未消失。2例分别治疗24月和54月后出现HBV-YMDD(YVDD)变异,肝功能再次异常,改用阿德福韦继续治疗;1例治疗3年稳定后,因擅自停药拉米夫定,3个月后又出现HBV-DNA高达 10^7 拷贝/毫升,ALT $242^U/L$,再服拉米夫定2个月后,ALT和HBV-DNA均正常。对照组治疗中,除6例因并发症上消化道出血4例和肝肾综合症2例而死亡,其余均无好转。

2.2 检验结果 治疗组和对照组患者治疗前后均检测ATL、AST、ALB、TBIL、PT、HBVDNA和child-pugh积分。见表1。

2.3 毒副作用 所有患者治疗中均无明显毒副作用发生。

3 讨论

失代偿肝炎后肝硬化属肝病晚期,并发症多且严重,预后极差,治疗主要以对症、支持为主。目前公认有效的抗HBV药物是干扰素与新核苷类似物(主要包括拉米夫定和阿德福韦),干扰素对失代偿期肝硬化因副作用大已不适合;而拉米夫定对肝炎后肝硬化失代偿期及并发脾机能亢进均属非注册性适应症,无疗效性与安全性资料提供。临床研究表明,拉米夫定是环状核苷类似物,可快速、有效地抑制HBV-DNA复制,无论对HBeAg阳性或HBeAg阴性患者,可使ALT复常,肝组织学病变改善^[2]。

本研究治疗组患者均有病毒复制,肝炎活动,其中12例伴有中等量腹水。治疗前均告知病人及家属治疗方案和可能出现不良情况,同意签字后实施拉米夫定治疗,并按2004

表1 治疗前后2组肝功能指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of hepatic function indices between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

		例数	TBIL(umol/L)	ALT(u/L)	AST(u/L)	ALB(g/L)	PT(s)	HBV-DNA	child-pugh
治疗组	治疗前	16	41.34 ±12.93	92.6 ±28.7	99.2 ±37.4	30.47 ±1.22	19.81 ±2.79	6.80 ±0.73	9.56 ±1.63
治疗组	治疗后	14	24.65 ±6.97 [△]	35.4 ±8.0 [△]	36.3 ±7.6 [△]	36.66 ±3.44 [△]	14.19 ±2.74 [△]	<3.0 [△]	6.38 ±1.67 [△]
对照组	治疗前	15	41.22 ±12.76	91.9 ±25.6	98.9 ±29.8	30.51 ±1.30	19.33 ±2.10	6.91 ±0.81	9.27 ±1.62
对照组	治疗后	9	42.62 ±14.44 [▲]	92.0 ±30.6 [▲]	100.1 ±36.5 [▲]	31.43 ±2.22 [▲]	19.30 ±1.64 [▲]	6.80 ±0.80 [▲]	9.60 ±1.17 [▲]

注: HBV-DNA 数值为对数值, [△] $P < 0.01$, [▲] $P > 0.05$

年拉米夫定临床应用专家共识^[3]定期复查,跟踪随访。治疗后结果,除2例分别因原发性肝癌和上消化道出血而死亡外,其余患者临床表现逐步得到改善,多数腹水消失或明显减少,肝功能各项指标(ALT、AST、Tbil、Ab、PT)以及 child-pugh 积分较治疗前显著好转,HBV-DNA 均得到有效抑制,均无明显毒副反应发生。这与 Villeneuve 和 Kapoor 等^[4,5]报道结果基本一致,说明拉米夫定不仅快速抑制 HBVDNA 复制,停止肝脏功能损伤,促进肝功能恢复,而且具有良好的耐受性,几乎没有严重不良反应,对于失代偿肝炎后肝硬化患者亦很安全。

当然,长期拉米夫定治疗中,随着时间增加,HBV 变异株的发生率不断增加,持续5年的变异发生率为70%^[6]。治疗组中2例出现 YMDD(YIDD)变异,ALT 和 AST 均轻度增高,改用阿德福韦后肝功能正常,HBVDNA 有效抑制;14例继续抗病毒治疗(其中2例改阿德福韦继续治疗),并复查跟踪,观察其远期结果。而在对照组中,6例因并发上消化道出血和肝肾综合征而死亡,其余均无明显好转。

由此可见,拉米夫定不仅对慢性乙型肝炎,而且对失代偿期肝炎后肝硬化,同样能快速、有效阻断 HBV 复制,停止肝脏功能损伤,促进肝功能恢复,提高生活质量,是一种安

全,有效的治疗方法。对于部分患者治疗中出现 HBV 拉米夫定变异株复制,肝功能再次异常,可给予阿德福韦治疗。

参考文献

[1] 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]. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.

[2] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, *et al.* Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States [J]. *New Engl J Med*,1999,341:1256-1263.

[3] 2004 年拉米夫定临床应用专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2004,22(4):283-287.

[4] Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, *et al.* Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2000,31:207-210.

[5] Kapoor D, Gupta RC, Wakil SM, *et al.* Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis [J]. *J Hepatol*,2000,33:308-312.

[6] Lok AS, Lai CL, Leung N, *et al.* Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2003,125:1714-1722.