

阿德福韦酯与拉米夫定治疗合并肺结核的慢性乙型肝炎的疗效与安全 的回顾性分析

倪坚军, 徐颖颖, 冯珺, 周红琴, 潘丹丹(浙江省中西医结合医院药剂科, 杭州 310003)

摘要: 目的 回顾性分析抗病毒药物阿德福韦酯与拉米夫定治疗合并肺结核的慢性乙型肝炎的疗效与安全。方法 回顾性分析采用阿德福韦酯或拉米夫定进行治疗的 112 例肺结核合并慢性乙型肝炎患者, 抗结核治疗均采用 2HREZ/7HRE 方案。结果 治疗 6, 12 个月后, 与拉米夫定治疗组相比, 阿德福韦酯治疗组的血清 HBV-DNA 拷贝数显著下降($P<0.05$); 2 个治疗组肝功能指标较治疗前均有显著下降, 但下降幅度差异无统计学意义。结论 患有慢性乙型肝炎的肺结核患者在抗结核治疗的同时, 应用阿德福韦酯能更有效地抑制乙肝病毒的复制, 减轻病毒对肝脏的损害, 增强患者肝脏对抗结核药物的耐受性, 并改善患者的肝功能, 从而使患者能顺利完成抗结核治疗。

关键词: 阿德福韦酯; 拉米夫定; 肺结核; 慢性乙型肝炎

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)06-0685-03

Clinical Research of Adefovir Dipivoxil or Lamivudine on Patients with Pulmonary Tuberculosis Combined with Type B Hepatitis

NI Jianjun, XU Yingying, FENG Jun, ZHOU Hongqin, PAN Dandan(Department of Pharmacy, Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the efficacy on patients with pulmonary tuberculosis combined with type B hepatitis treated by adefovir dipivoxil or lamivudine. **METHODS** The efficacy on 112 patients with pulmonary tuberculosis combined with type B hepatitis treated by adefovir dipivoxil or lamivudine was retrospectively analyzed, and 2HREZ/7HRE method was used to treat antituberculosis. **RESULTS** Compared with lamivudine treated group, the serum HBV-DNA copy number of adefovir dipivoxil treated group was noticeably reduced after 6 or 12 months treatment($P<0.05$); the liver function index of both groups were significantly decreased, but without any significant differences. **CONCLUSION** During antituberculosis treatment on patients with pulmonary tuberculosis combined with type B hepatitis, compared with lamivudine treated group, application of adefovir dipivoxil can more effectively inhibit hepatitis B virus replication, alleviate virus on liver damage, enhance drug tolerability on patients with liver tuberculosis, and improve patient's liver function, so that the patients can successfully complete the antituberculosis treatment.

KEY WORDS: adefovir dipivoxil; lamivudine; pulmonary tuberculosis; type B hepatitis

慢性乙型肝炎与结核病是我国乃至世界突出的公共卫生健康问题, 目前我国大约有 1 800 万慢性乙型肝炎患者, 同时约有 5.5 亿感染结核杆菌患者, 活动性肺结核患者 450 万^[1]。这些患者不仅需要长期服用抗结核药物进行治疗, 同时也需要大量使用糖皮质激素来减少各种炎性反应, 这不仅容易造成肝功能异常, 破坏肝脏细胞, 将大量的乙肝病毒释放入血液中, 引起体内特异性细胞免疫反应激活, 加重患者肝脏损害的严重程度, 而且激素类药物的长期使用降低了自身免疫力, 使得很多慢性乙型肝炎患者重新进入活动期。

抗病毒治疗是慢性乙型肝炎治疗的主要手段, 目前主要有干扰素(interferon, IFN)、拉米夫定(lamivudine, 3TC)、阿德福韦酯(adefov-

dipivoxil, ADV)。IFN 由于不良反应较多、耐受性差而限制了其使用。本项临床研究通过回顾性分析, 比较研究 ADV 与 3TC 对乙型肝炎合并结核病患者抗乙肝治疗的疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2007 年 3 月—2012 年 3 月在笔者所在医院就诊的乙型肝炎病毒标志物阳性的肺结核患者 112 例作为研究对象, 根据患者实际用药情况分为 ADV 治疗组($n=59$)和 3TC 治疗组($n=53$)。ADV 治疗组中, 男 39 例, 女 20 例, 年龄为 24~53 岁, 平均年龄为(32.65±16.84)岁; 3TC 治疗组中, 男 32 例, 女 21 例, 年龄为 17~66 岁, 平均年龄为(42.9±18.13)岁。2 个治疗组的患者在年龄、性别、病

作者简介: 倪坚军, 男, 主管药师 Tel: (0571)56109722 E-mail: nijianjun@yahoo.com.cn

程及病情严重程度等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性组。入选对象均符合以下条件: ①确诊为肺结核和慢性乙型肝炎, 诊断标准分别参考肺结核诊断标准和慢性乙型肝炎防治指南^[2-3]; ②排除其他肝脏疾病病例, 如合并肝硬化或疑有肝癌、肝脏失代偿、血清抗丙型肝炎病毒、抗丁型肝炎病毒等; ③近 3 个月内未使用损害肝脏的药物, 包括抗结核药物、抗乙肝药物。

1.2 治疗方法

ADV 治疗组采用 2HREZ/7HRE 方案治疗肺结核, 合并使用 ADV 进行抗乙肝治疗, 剂量为 $10 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$; 3TC 治疗组采用 2HREZ/7HRE 方案治疗肺结核, 合并使用 3TC 进行抗乙肝治疗, 剂量为 $10 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 治疗周期均为 1 年。

1.3 观察指标

2 组患者抗慢性乙型肝炎治疗的主要疗效判断指标为治疗前及治疗 6, 12 个月后 HBV-DNA

拷贝数, 次要疗效指标为治疗前后患者的谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)等肝功能指标。同时进行药物的安全性评价, 比较 2 个治疗组不良反应发生率。所有研究对象随访时间均为 1 年。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 计量资料组间比较采用 t 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 HBV-DNA 的变化情况

ADV 治疗组血清 HBV-DNA 水平在治疗 6 个月后发现明显下降($P<0.05$), 平均降幅达到 2.14 ± 0.46 ; 经过 1 年治疗后其平均下降均值达 2.98 ± 0.28 。3TC 治疗组血清 HBV-DNA 水平在治疗 6 个月后轻度下降, 平均降幅仅为 0.80 ± 0.27 ; 12 个月治疗后其平均下降均值为 1.39 ± 0.27 。结果见表 1。

表 1 两组患者在治疗前后 HBV-DNA 的变化情况($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 HBV-DNA level diversity before and after antiviral treatment in the two groups

组别	治疗前 HBV-DNA/ lg 拷贝·mL ⁻¹	治疗后 HBV-DNA/lg 拷贝·mL ⁻¹	
		治疗 6 个月后	治疗 12 个月后
ADV 治疗组(n=59)	8.74±1.01	6.59±0.55 ¹⁾	5.75±0.74 ¹⁾
3TC 治疗组(n=53)	8.59±0.94	7.79±0.67	7.19±0.52

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$

Note: Compared with pre-treatment, ¹⁾ $P<0.05$

2.2 患者治疗结束后肝功能及免疫指标检测水平比较

2 组患者在治疗前后肝功能的变化情况见表 2。由表 2 可知, 2 组患者在治疗前的肝功能(ALT,

AST, TBIL)水平差异无统计学意义($P>0.05$), 而经过抗乙肝治疗后患者的 ALT, AST, TBIL 水平均明显低于治疗前($P<0.05$); 但是肝功能指标的下降值差异无统计学意义。

表 2 2 组患者在治疗前后肝功能的变化情况

Tab 2 Liver function diversity before and after antiviral treatment in the two groups

组别	治疗前肝功能			治疗 1 个月后肝功能		
	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	TBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
ADV 治疗组(n=59)	89.75±15.36	78.30±16.34	20.91±4.67	71.59±16.37 ¹⁾	66.27±19.36 ¹⁾	14.67±3.26 ¹⁾
3TC 治疗组(n=53)	85.31±13.55	80.22±12.36	20.67±5.36	70.67±11.24 ¹⁾	69.34±16.38 ¹⁾	15.31±4.18 ¹⁾

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$

Note: Compared with pre-treatment, ¹⁾ $P<0.05$

2.3 安全性评价

根据对所有研究对象 1 年随访中发现, 2 个治疗组的不良反应发生率均较低, ADV 组为 13.56%(8/59), 3TC 组为 16.98%(9/53), 2 组差异无统计学意义。不良反应具体表现为头痛、乏力、恶心、腹泻、消化不良、食欲减退、ALT 升高等,

未发现严重不良反应, 无患者因不良反应而放弃治疗。

3 讨论

目前临床治疗肺结核以联合药物治疗为主, 但大多抗结核药物对肝脏均有一定的损害作用, 特别是多药联合治疗肺结核, 对肝功能的损害更

为严重。对于合并慢性乙型肝炎的肺结核患者，需尽量减少抗结核药物对肝脏的影响，避免肝炎的反复发作对慢性乙型肝炎肝纤维化起促进作用。因此，选择一种有效的抗乙肝药物，以降低肝功能损害的发生率或避免肝功能损害进一步加重，从而能够继续进行抗结核治疗，已成为临床治疗的重点问题。

ADV 是单磷酸腺苷类似物，口服后被肠黏膜细胞摄取并缓慢释放入血，在血浆或组织液中迅速水解为阿德福韦[9-(2-磷甲氧乙基)，腺嘌呤]，经细胞内吞途径入胞浆，然后在细胞内腺苷酸激酶磷酸化后，形成具有药物活性的双磷酸阿德福韦。双磷酸阿德福韦的结构与 HBV 多聚酶的天然底物非常相似，通过竞争脱氧腺苷三磷酸底物，使 HBV-DNA 链的延长终止而抑制 HBV-DNA 的复制^[4-5]。已有文献报道使用 ADV 的患者血清 HBV-DNA 水平下降值、ALT 复常率、HBeAg 阴转率和 HBeAg 血清转换率都显著优于 3TC 组。同时 ADV 使得病毒基因变异发生率低，能够减少耐药变异株的产生^[6]。

本研究发现，与 3TC 相比，ADV 在治疗 6，12 个月后分别使得血清 HBV-DNA 显著下降，说明 ADV 抑制 HBV-DNA 作用效果强大，能通过抑制 HBV-DNA 复制来达到减少 HBV 对肝脏的损害；而 2 个治疗组用药后 1 个月的肝功能结果表明，肝功能损害发生率明显下降，说明肝功能受损与慢性乙型肝炎病毒感染所引起肝脏原有的病

理改变有关。

研究结果表明，ADV 比 3TC 更能有效抑制乙型肝炎病毒复制，避免患者的肝功能进一步损害，有利于抗结核治疗的长期性和连贯性。同时，在研究结果中发现 2 个治疗组的肝功能指标下降幅度无显著性差异，这是由于阿德福韦酯和拉米夫定对肝功能都存在一定的影响，在治疗过程中应当加强护肝治疗，以减少不良反应的发生率，提高安全性。

REFERENCES

- [1] YAN B Y, DUANMU H J. Phthiology(结核病学) [M]. Beijing: Beijing Publishing Group, 2003: 312-339.
- [2] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B(2010 version) [J]. Chin J Exp Clin Infect Dis(Elec Ver) (中华实验和临床感染病杂志: 电子版), 2011, 1(1): 9-23.
- [3] ZHANG P Y. The guidelines of the diagnosis and treatment for pulmonary tuberculosis [J]. Chin J Tuberc Respir Dis(中华结核和呼吸杂志), 2001, 24(2): 70-74.
- [4] ZHOU Q. Research progress of the treatment of adefovir dipivoxil for hepatitis B [J]. China Mod Doc(中国现代医生), 2010, 48(34): 11-12.
- [5] ZENG M, MAO Y M, YAO G B, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B in China [J]. Chin J Inf Dis(中华感染病杂志), 2005, 23(6): 387-394.
- [6] WANG R H, CAO H B, YANG S X. Research progress of adefovir dipivoxil [J]. Her Med(医药导报), 2011, 30(6): 739-742.

收稿日期: 2012-11-06

丙泊酚全麻对胆道手术患者血清 IL-2 和 IL-6 的影响

高小茜^a, 陈先亲^a, 章宦飞^a, 缪荣华^a, 陈如品^a, 蔡万雷^a, 韩必亮^b, 邱招涨^b(苍南县第二人民医院, a.麻醉科; b.普外科, 浙江 温州 325802)

摘要: 目的 探讨丙泊酚全凭静脉全麻对胆道手术患者围术期血清细胞因子 IL-2 和 IL-6 的影响。方法 30 例择期行开腹胆道手术患者, 随机分为七氟烷吸入全麻组(S 组)和丙泊酚全凭静脉全麻组(P 组), 每组各 15 例。分别于麻醉诱导前(T₀)、术毕(T₁)、术后 24 h(T₂)、术后 72 h(T₃)采集静脉血 3 mL, 酶标法测定血清 IL-2、IL-6 水平。结果 与 T₀ 时段相比, 2 组 T₁ 时段血清 IL-2 显著下降(P<0.05), T₁、T₂ 时段血清 IL-6 显著升高(P<0.05)。与 P 组比较, T₁ 时段 S 组血清 IL-6 的显著升高(P<0.05)。结论 七氟烷和丙泊酚对血清 IL-2 水平变化影响无显著差别。丙泊酚全凭静脉全麻显著抑制血清 IL-6 水平升高, 抑制手术麻醉应激引起的免疫反应。

关键词: 七氟烷; 丙泊酚; 胆道手术; 白介素-2; 白介素-6

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)06-0687-04

作者简介: 高小茜, 女, 副主任医师 Tel: (0577)64255231 E-mail: gxx628798@sina.com