



• 药物与临床 •

## 恩替卡韦治疗单纯慢性乙型肝炎和合并非酒精性脂肪性肝病患者的效果比较

周丽平 (六安市人民医院感染科 安徽六安 237000)

**摘要:** **目的** 分析恩替卡韦治疗单纯慢性乙型肝炎和合并非酒精性脂肪性肝病患者的效果, 总结治疗经验。**方法** 选择 2016 年 2 月~2018 年 4 月, 医院初治的单纯慢性乙型肝炎和合并非酒精性脂肪性肝病入组, 其中单纯乙肝对象 110 例纳入单纯组, 合并非酒精性脂肪肝对象 78 例纳入合并组, 均使用恩替卡韦治疗。**结果** 单纯组血清学应答率、病毒学突破率与合并组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 单纯组生物学应答率、病毒学应答率高于合并组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组的治疗后病毒载量低于治疗前、单纯组低于合并组, 单纯组生化学应答时间低于合并组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 恩替卡韦治疗单纯慢性乙型肝炎和合并非酒精性脂肪性肝病疗效存在显著的差异, 单纯乙肝病毒应答率更高、生化学应答时间更短、病毒载量下降更显著。

**关键词:** 慢性乙型肝炎 非酒精性脂肪性肝病 恩替卡韦**中图分类号:** R512.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 17-124-02

慢性乙型肝炎简称乙肝, 是一种常见的传染性病毒性肝炎, 近年来, 因乙肝疫苗接种率上升, 乙肝的发生率呈下降趋势, 但中国乙肝患者总数仍高居世界第一位<sup>[1]</sup>。乙肝患者合并非酒精性脂肪肝的比率并不清楚, 约为 5%~10%, 特别是男性, 脂肪肝与乙肝发生、进展关系密切, 但是否会影响抗病毒治疗的疗效不完全清楚。本文采用对照研究, 选择 2016 年 2 月~2018 年 4 月, 医院初治的单纯慢性乙型肝炎和合并非酒精性脂肪性肝病患者入组, 评价恩替卡韦的疗效。

**1 资料及方法****1.1 一般资料**

选择 2016 年 2 月~2018 年 4 月, 医院初治的单纯慢性乙型肝炎和合并非酒精性脂肪性肝病各入组。纳入标准: ①年龄 18~65 岁; ②参照《慢性乙型肝炎防治指南》相关内容进行诊断, 肝功能 Child-Pugh 分级 B 级, 符合抗病毒治疗标准<sup>[1]</sup>; ③未出现肝纤维化、肝硬化, 未出现黄疸、脾脏增大、血清总胆红素 $\geq$ 正常水平的最大值 3 倍等急性肝损伤表现; ④初次治疗, 使用抗病毒药物恩替卡韦; ⑤认知精神正常; ⑥知情同意。排除标准: ①已并发肝硬化; ②合并其他类型的病毒性肝炎; ③无法获得随访; ④合并其他重大疾病, 如慢性肾功能衰竭; ⑤药物性肝炎、肝内胆总管结石等其他类型可能导致肝损伤的疾病; ⑥联合干扰素、中药等其他方法治疗的对象; ⑦依从性不足; ⑧哺乳期、妊娠期女性; ⑨拒绝参与研究。退出标准: ①依从性差, 无法获得随访; ②计划外治疗, 如联合干扰素; ③医师要求退出研究; ④其他主客观原因住院治疗, 如药源性急性肝损伤; ⑤出现恩替卡韦耐药。按照类型分组, 其中单纯乙肝对象 110 例纳入单纯组, 其中男 71 例、女 39 例, 年龄 ( $45.4 \pm 8.6$ ) 岁。乙肝病毒载量 HBV DNA 6

(5, 63) log copies/ml。合并非酒精性脂肪肝对象 78 例, 纳入合并组, 其中男 50 例、女 28 例, 年龄 ( $46.0 \pm 8.1$ ) 岁。乙肝病毒载量 HBV DNA 7 (4, 55) log copies/ml。两组对象年龄、性别、乙肝病毒载量等临床资料差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法**

根据《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)》中提出的标准诊断、治疗, 符合恩替卡韦适应症, 给予基础的保肝治疗。每隔 4 周检测一次病毒载量、肝功能等指标。抗病毒治疗选择恩替卡韦, 0.5mg/日, 1 日 1 次, 持续 6 个月。

**1.3 观察指标**

两组对象的临床疗效, 两组对象治疗前、后的病毒载量, 生化学应答时间, 病毒学应答时间。

**1.4 疗效判定**

生化学应答: ALT 达到或接近正常水平, ALB、TB 好转。血清学应答: E 抗原消失转化为 E 抗体。抗病毒疗效: ①病毒学应答: HBV DNA 水平低于检测最低值, 转为阴性; ②病毒学突破: HBV DNA 水平上升 1 个数量级即 1 log copies/ml。

**1.5 统计学处理**

采用 SPSS18.0 软件以及 WPS 表格进行统计学处理, 病毒载量、应答时间非正态分布或方差不齐时, 采用中位数与四分位距 M(P25-P75) 表示, 非参数检验, 临床疗效比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

**2 结果**

单纯组血清学应答率、病毒学突破率与合并组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 单纯组生物学应答率、病毒学应答率高于合并组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1: 单纯组与合并组临床疗效对比 [n (%)]

| 分组          | 生物学应答      | 血清学应答         | 病毒学应答      | 病毒学突破    |
|-------------|------------|---------------|------------|----------|
| 单纯组 (n=110) | 96 (87.27) | 34.78 (16/46) | 90 (81.82) | 0 (0.00) |
| 合并组 (n=78)  | 53 (67.95) | 29.41 (10/34) | 50 (64.10) | 1 (1.28) |

注: 与单纯组相比,  $*P < 0.05$ 。

两组的治疗后病毒载量低于治疗前、单纯组低于合并组,

单纯组生化学应答时间低于合并组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2: 单纯组、合并组的病毒载量变化与起效时间对比 M(P25-P75)

| 分组          | 治疗前病毒载量 (log copies/ml) | 治疗后病毒载量 (log copies/ml) | 生化学应答时间 (月) | 病毒学应答时间 (月) |
|-------------|-------------------------|-------------------------|-------------|-------------|
| 单纯组 (n=110) | 6 (5, 63)               | 1 (0, 2)                | 2 (1~3)     | 3 (3~5)     |
| 合并组 (n=78)  | 7 (4, 55)               | 2 (0, 5) *              | 4 (2~5) *   | 4 (3~5)     |

注: 与单纯组相比,  $*P < 0.05$ 。**3 讨论**

本次研究显示, 恩替卡韦治疗单纯慢性乙型肝炎和合并非酒精性脂肪性肝病疗效存在显著的差异, 单纯性乙肝的病毒应答率以及生化应答率更高, 与此同时生化学应答时间明显缩短, 病毒

(下转第 126 页)

作者简介: 周丽平 (1989.2-) 女, 籍贯安徽安庆, 2015 年毕业于蚌埠医学院内科学专业, 现就职于六安市人民医院感染科, 住院医师, 硕士学位, 研究方向: 传染病。



显著更高 ( $P < 0.05$ )；同时观察组患者在  $T_1$  和  $T_2$  时间点的 Ramsay 镇静评分较均较  $T_0$  时间点更高 ( $P < 0.05$ )；而对照组患者在  $T_1$  时间点的 Ramsay 镇静评分则较  $T_0$  时间点显著更高 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

对于存在困难气道的患者来说，通过实施保留自主呼吸的清醒气管插管是此类患者比较安全的选择。而纤维支气管镜是对困难气管患者进行有效处理的常用工具，其优势体现在创伤较小且成功率较高<sup>[2]</sup>。为了确保纤维支气管镜在气管插管中的安全性，要求患者维持清醒状态并更好配合，需要保留患者自主呼吸。然而大部分患者出现紧张感与恐惧感，特别是在纤维支气管镜进行引导插管过程中，由于机械性刺激将对口咽气管和鼻炎等形成刺激，患者容易发生血压升高和心率增快等不良反应，有可能致使气管插管失败，情况严重时还可能诱发更为严重的后果<sup>[3]</sup>。因此，对于全麻清醒气管插管病人，需要完善好患者的镇静和镇痛准备。瑞芬太尼是  $\mu$  受体激动剂也是短效的阿片类药物，其半衰期约为 4-10min。通过行瑞芬太尼静脉注射，能够有效抑制患者在气管插管过程中出现的心血管反应，并且瑞芬太尼的作用时间短，具有良好的可控性，同时具有无蓄积等优势。然而缺点是镇静效果相对较差，如若大剂量使用容易引起呼吸抑制。而右美托咪啶属于  $\alpha_2$  的肾上腺素能体激动剂，具有较高的选择性，能够对患者形成诱导时期形成自然的睡眠，并且具有可被唤醒性，具有良好的镇

静效果和遗忘效应<sup>[4]</sup>。同时也不会引起患者出现呼吸抑制以及气道梗阻，患者的耐受度相对较高。本次研究结果提示，通过联合应用右美托咪啶和瑞芬太尼能够对患者起到良好的镇静作用，同时对于患者产生的气管插管反应相对较低，因此该联合药物方案具有较高临床应用价值<sup>[5]</sup>。

综上所述，在全麻气管插管患者中联合应用右美托咪啶和瑞芬太尼具有良好的镇静效果，该联合用药方案值得应用并推广。

### 参考文献

- [1] 刘若海, 韩园, 刘启星等. 右美托咪啶复合瑞芬太尼对全麻气管拔管反应的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(07):788-792.
- [2] 曾凡荣, 田皓宇, 丁超. 盐酸右美托咪啶、利多卡因对全麻患者插管期应激反应的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(06):148-149.
- [3] 戴仁锋, 刘英, 王伟娟等. 瑞芬太尼抑制气管插管及拔管期循环反应的最低有效浓度测定[J]. 中国现代医生, 2016, 54(03):120-122+126.
- [4] 孙正清, 盖成林, 苏芳等. 全麻气管插管并发关节脱位临床分析[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(03):76-78.
- [5] 吴泽伟, 吕波. 瑞芬太尼复合芬太尼抑制插管应激反应的对比研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(08):934-935.

(上接第 123 页)

良好的安全性，与泼尼松龙联合应用能够发挥良好的效果<sup>[5]</sup>。在本次研究中，观察组患儿有效率为 92.31%，对照组为 71.79%，差异明显 ( $P < 0.05$ )，治疗后，观察组患儿的 SCr、Ccr、BUN 等指标均明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )，提示在泼尼松龙基础上，联合应用泼尼松龙能够发挥协同作用，提升治疗效果，改善患儿肾功能指标，抑制肾小球内微血栓的形成，有效控制病情。治疗期间，两组患儿治疗期间均未出现严重肝、肾功能损害，也未发现内脏、消化道出血等并发症，表明该用药方案具有良好的安全性。

综上所述，对小儿肾病综合征患儿采取泼尼松龙、低分子肝素联合治疗能够提升临床疗效，改善患儿肾功能，且安全性良好，无严重不良反应，具有推广价值。

### 参考文献

- [1] 郑方芳, 刘增香, 岳计辉. 低分子肝素联合泼尼松治疗小儿肾病综合征的临床疗效及其对患儿肾功能和血清  $\beta_2$ -GP I /ox-LDL 的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(30):44-46.
- [2] 程进立. 低分子肝素联合泼尼松对小儿肾病综合征患儿凝血指标及肾功能的影响[J]. 实用医技杂志, 2018, 25(10):1160-1161.
- [3] 拜尔娜·那扎瓦尔, 艾力克木·阿不都玩克, 等. 泼尼松龙联合低分子肝素治疗小儿肾病综合征的疗效及对肾功能指标的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(17):1878-1880.
- [4] 王科武. 小儿肾病综合征应用低分子肝素联合泼尼松治疗的临床效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(67):28-29.
- [5] 邱彬玮. 强的松联合低分子肝素治疗小儿肾病综合征疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(09):1347-1349.

(上接第 124 页)

载量下降更显著。研究中的病毒应答、生物学应答均处于较高水平，这与纳入标准比较严格、肝功能尚可、病毒载量较低有关<sup>[2]</sup>。

脂肪肝对恩替卡韦抗病毒治疗疗效有一定的影响，。非酒精性脂肪肝是以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征，与乙肝病毒产生协同作用，对肝细胞进行双重打击，肝损伤转归更为困难，因此生化学应答率更低、时间更长。脂肪肝对象还普遍有胰岛素抵抗，加重肝损伤，引起免疫失衡、炎症损伤、脂质过氧化损伤，从而影响药理学作用，脂肪肝本身会削弱肝细胞生物学功能，增加病毒感染入侵风险，加速乙肝病毒复制，从而影响抗病毒治疗效果<sup>[3]</sup>。

在我国脂肪肝发生率居高不下，乙肝合并脂肪肝并不少见，治疗时可以尝试选择抗病毒效果更好的一线药物，特别是那些既往疗效不佳的对象<sup>[4]</sup>。在进行抗病毒治疗时，需要提升保肝治疗水平，加强脂肪肝的控制，积极治疗脂质代谢紊乱，同治脂肪肝，最终提升抗病毒治疗的效果<sup>[4]</sup>。研究未得出脂肪肝会影响病毒学突破、血清学应答的结论，这可能与纳入对象的例数不足以及这些指标与基因多态性、病毒基因型、病毒载量等因素关系更为密切有关<sup>[5]</sup>。

小结：恩替卡韦治疗单纯慢性乙型肝炎和合并非酒精性脂肪性肝病疗效存在显著的差异，单纯乙型肝炎病毒应答率更高、生化学应答时间更短、病毒载量下降更显著。

### 参考文献

- [1] Shah A, Amarapurkar D, Dharod M, et al. Coagulopathy in cirrhosis: A prospective study to correlate conventional tests of coagulation and bleeding following invasive procedures in cirrhotics[J]. Indian J Gastroenterol, 2015, 34(5):359-364.
- [2] 中华医学会肝病学会, 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(11):219-240.
- [3] 潘奇. 乙肝与非酒精性脂肪肝的关系、机制研究进展[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(25):84-86.
- [4] 易玲. 上海肝病论坛争鸣议题 7: 非酒精性脂肪性肝病治疗的讨论[J]. 肝脏, 2017, 22(08):661-662+694.
- [5] 武钰林, 杨慷. 乙型肝炎与非酒精性脂肪性肝病的相关性[J]. 肝脏, 2018, 23(07):637-640.
- [6] 樊秀, 林晓东, 岑晓红, 等. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎过程中产生耐药的特点及应对策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(04):611-613.