



• 临床研究 •

拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙肝后肝硬化失代偿期的疗效观察

池宏亮 陈江平 卓义理 (福建医科大学附属闽东医院 福建福安 355000)

摘要: **目的** 探讨拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙肝后肝硬化失代偿期的疗效。**方法** 常规保肝对症治疗基础上给予口服拉米夫定 100mg/d 联合阿德福韦酯 10mg/d 抗病毒治疗疗程为 96 周, 观察治疗前与 48 周、96 周时临床生化指标、血清 HBV-DNA 定量、48 周肝纤维化指标、Child-Pugh 评分等情况。**结果** 治疗前与口服拉米夫定联合阿德福韦酯治疗 48 周时患者血清 ALT、Alb、PT、TBil 及 Child-Pugh 评分差异有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗 48 周时肝纤维化指标都降低与治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 血清检测 HBV-DNA 在 48 周、96 周时都阴性, 未出现复阳。**结论** 拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙肝后肝硬化失代偿期患者能够快速抑制病毒复制, 改善肝功能, 可逆转肝硬化, 预防耐药的发生, 延长生存期。

关键词: 拉米夫定联合阿德福韦酯 治疗 乙肝后肝硬化失代偿期 疗效

中图分类号: R575.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2017) 01-140-02

我国乙肝患者数量多, 乙肝病毒在肝脏不断复制, 易发展为肝硬化, 进一步发展为肝硬化失代偿期, 危及患者生命, 必须针对乙肝后肝硬化失代偿期的病因治疗才能改变肝硬化失代偿期, 本文拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙肝后肝硬化失代偿期取得良好的治疗疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选择 2011 年 1 月至 2013 年 12 月来我院收治乙型肝炎肝硬化失代偿期 86 例, 诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南 2010 年版》标准^[1], 其中男性 52 例, 女性 34 例, 年龄 35-70 岁, 平均 (42.2 ± 6.3) 岁, 符合条件: <1>HBV-DNA 阳性; <2>排除其他肝炎病毒感染; <3>无其他肝脏疾病; <4>第一次抗病毒治疗; <5>不存在 II 度以上肝性脑病、肝肾综合征等情况。

1.2 治疗方法

在常规保肝对症治疗基础上给予口服拉米夫定 100mg/d 和阿德福韦酯 10mg/d 持续 96 周, 治疗前由患者本人和家属签署抗病毒治疗知情同意书。

1.3 观察指标

表 1: 口服拉米夫定 100mg/d 联合阿德福韦酯 10mg/d 治疗持续 48 周时及 96 周时临床生化指标

时间	Child-Pugh	PT (s)	Alb (g/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)
治疗前	8.93 ± 2.13	17.17 ± 2.03	26.13 ± 2.13	96.12 ± 21.15	89.11 ± 38.31
治疗 48 周	$6.73 \pm 1.42^*$	$13.26 \pm 1.67^*$	$33.22 \pm 1.62^*$	$62.13 \pm 8.11^*$	$40.21 \pm 9.63^*$
治疗 96 周	5.61 ± 2.51	13.11 ± 1.62	35.37 ± 1.52	50.12 ± 12.63	38.12 ± 7.12

注: 治疗 48 周时与治疗前比较 $*P<0.05$

表 2: 口服拉米夫定 100mg/d 联合阿德福韦酯 10mg/d 持续 48 周时肝纤维化指标变化情况

时间	HA ($\mu\text{g/L}$)	LN ($\mu\text{g/L}$)	CIV ($\mu\text{g/L}$)	P III P ($\mu\text{g/L}$)
治疗前	331.1 ± 55.2	335.2 ± 65.7	237.9 ± 27.2	317.9 ± 63.2
治疗 48 周	201.1 ± 47.1	223.3 ± 81.6	161.5 ± 41.6	203.2 ± 53.1
t	6.71	4.21	2.51	3.19
P	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$

2.2 不良反应: 所有完成治疗 86 例患者中均未发现耐药, 患者耐受性、依从性良好, 无药物相关性死亡。

3 讨论

我国 HBV 感染是导致肝硬化的主要原因, 出现肝硬化失代偿期死亡率较高, 乙型肝炎发展到肝硬化失代偿期阶段, 针对病因的治疗不仅是必要的, 而且有效, 越早进行效果越好^[2]。拉米夫定其活性形式为拉米夫定三磷酸, 作为酶底物 dCTP 竞争性抑制剂, 通过抑制病毒逆转录酶及 DNA 多聚酶, 终止病毒 DNA 链延长, 故可使 HBV-DNA 很快减少, 而其对 HBeAg 的作用却缓慢的多。阿德福韦酯在体内水解为阿德福韦, 该物质为无环腺嘌呤核苷单磷酸, 可绕过第一步磷酸化, 后者常常是核苷类药物在细胞内转化的关键步骤并影响药效。它不需要强化三磷酸形成, 只要二磷酸形成就能够抑制 HBV-DNA 聚合酶与逆转录酶, 对 YMDD 变异的耐药毒株仍有明显抑制作用, 而且可紧急直

临床生化指标血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)、凝血酶原时间 (PT)、白蛋白 (Alb), 检测血清 HBV-DNA 定量, 肝纤维化指标包括透明质酸 (HA)、层粘连蛋白 (LN)、IV 型胶原 (CIV)、III 型前胶原肽 (P III P), Child-Pugh 评分。

1.4 统计方法

将患者基本资料和检验结果的数据输入 SPSS17.0 软件包进行统计学处理和分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较用 t 检验, P 小于 0.05 差异有统计学意义

2 结果

2.1 治疗前与拉米夫定 100mg/d 联合阿德福韦酯 10mg/d 治疗 48 周时患者 Child-Pugh 评分 (9.9 ± 2.13) 下降至 (6.73 ± 1.42), 两者比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 96 周时 Child-Pugh 评分持续下降。患者临床生化指标在 48 周、96 周时情况。见表 1。口服拉米夫定 100mg/d 联合阿德福韦酯 10mg/d 持续 48 周时, 肝纤维化指标均下降与治疗前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。HBV-DNA 由治疗前阳性, 口服拉米夫定 100mg/d 联合阿德福韦酯 10mg/d 持续 48 周时、96 周时均阴性 (<500 拷贝/ml), 未出现复阳。

接抑制病毒复制。经测定序列, 分析核苷酸和氨基酸变化情况, 拉米夫定的耐药突变位点 V173L、L180M、M204I、M204V, 阿德福韦酯的耐药突变位点 A181V、N236T^[3], 故拉米夫定与阿德福韦酯无交叉耐药, 二者可联合用药, 拉米夫定联合阿德福韦酯可快速抑制 HBV 复制, HBV 感染的肝细胞破坏停止, 肝细胞恢复正常, HBV 病毒数量减少, 故对长期对 HBV 感染处于低免疫的 T 淋巴细胞恢复功能, 使机体能够清除 HBV 病毒, 改善肝细胞炎症坏死, 正常肝细胞逐渐增加, 从而改善临床症状和体征, 以及减少并发症的发生。本文研究表明拉米夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗患者凝血酶原时间, 白蛋白, 总胆红素, 丙氨酸转氨酶等临床生化指标出现好转, 治疗前与治疗 48 周时相比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 表明拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙肝后肝硬化失代偿期, 能够使患者肝功能情况持续好转; 拉米夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗患者肝脏储备功能的 Child-Pugh 评分持续下降, 治疗前与治疗 48 周时 Child-Pugh 评分相比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而且 96 周时 Child-Pugh 评分仍持续降低表明肝脏储备功能得到好转。患者拉米夫定联合阿德福韦酯抗病毒治疗 48 周、96 周时, HBV-DNA 均阴性 (<500 拷贝/ml), 未出现复阳, 有研究表明持续 HBV-DNA 阴性能够降低肝硬化的门静脉高压^[1]。口服拉米夫定联合阿德福韦酯持续 48 周时, 肝纤维化指标与治疗都降低相比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 提示可逆转肝硬化恢复正常肝细胞。

(下转第 143 页)



很大的帮助,而且还能有效地达到止血的目的。

通过上述研究结果可以看出,观察组患者其在限制输血治疗方案下,24小时内止血患者数量明显高于对照组,而且再出血危险性也低于对照组,与此同时,不良反应发生率也低于对照组,由此可见,在上消化道出血临床治疗活动中,限制输血的治疗方案较优越于积极输血治疗方案。

吴航宇等人研究报道^[5],人体失血量小于1000毫升以下,其组织间液能够快速向毛细血管内转移,使得患者血容量在48小时内能够很快恢复,因此,不需要输血干预;但是失血量超过一千毫升,且在两千毫升范围内,此时可以通过限制输血治疗方案进行补充即可,并且该方案下,患者的休克及失血性周围循环衰竭等情况均能够得到有效改善。因此,结合上述显示研究结果得出,限制输血的治疗方案优越于积极输血治疗方案,并且再出血危险性以及不良反应发生率、不良程度也低于积极输血的治疗方案,故在今后上消化道出血疾病临床治疗活动中,限制输血治疗方案值得实施与推广,视患者的实际失

血量来输注适量的红细胞悬液、血浆,助于其尽快改善休克与贫血等情况,由此更好地改善预后情况,从而帮助其尽快摆脱生命危险,降低临床病死率。

参考文献

- [1]高奎文.急性消化道出血的临床诊治体会[J].转化医学电子杂志,2015,2(11):96-98.
- [2]李素萍,郭宝华,马升高,习微微,于洪涛.限制输血在急性消化道出血治疗中的应用观察[J].当代医学,2016,22(02):38-39.
- [3]田德辉.全程优质护理在急性上消化道出血内镜治疗中的应用价值[J].河北中西医结合杂志,2014,23(27):3067-3069.
- [4]戴荣彩.奥美拉唑治疗急性脑血管疾病并发上消化道出血疗效观察[J].心血管病防治知识(学术版),2014,9(07):40-41.
- [5]吴航宇,张平,程霞等.急性上消化道出血规范化治疗与经验性治疗初步对照研究[J].中国全科医学,2010,13(36):4124-4126.

(上接第138页)

广泛应用于术中辅助镇痛、术后镇痛及慢性癌痛。地佐辛超前镇痛的应用效果,且对患者的免疫功能具有一定的保护作用^[3]。盐酸右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有中枢抗交感和抗焦虑作用,能产生近似自然睡眠的镇静作用,同时具有一定镇痛利尿作用,对呼吸无明显抑制对心肾脑等器官功能具有一定的保护作用^[4]。地塞米松是糖皮质激素,主要用于炎、抗毒、抗过敏。地佐辛、地塞米松联合盐酸右美托咪定10h微量泵泵可明显的减少了三者的副作用并维持其有效最低浓度起到了显著的镇静镇痛抗炎效果。药物作用时间长起到了良好的镇静镇痛效果,对患者生理干扰小,提高了安全系数,患者术后得到了充分的时间休息、恢复,有利于患者迅速康复。

本组结果显示,脾栓塞术后对患者应用地佐辛、地塞米松联合盐酸右美托咪定镇静镇痛较传统方法比较,前者在镇静镇痛、镇静、术后平均住院日、止痛药物依赖时间等方面明显优于后者,具有显著差异

性;两组副作用比较无明显显著性差异,说明应用地佐辛、地塞米松联合盐酸右美托咪定镇静镇痛效果明显,副作用小,患者术后疼痛时间缩短、康复快。

参考文献

- [1]Mitchell A,McGhie J,Owen M,McGine G,Audit of intrathecal drug delivery for patients with difficult-to-control cancer pain shows a sustained reduction in pain severity in Palliant Med;2015 29(6):554-563
- [2]黄东,段开明,王明安.皮下连续输注镇痛用于脾动脉栓塞术后止痛效果的临床观察[J].中国现代医学杂志,2001,11(7):62-64
- [3]李铁,许幸等.地佐辛注射液用于缓解术后疼痛的安全性和有效性[J].中国临床药理学杂志,2014,30(1):3-5
- [4]中华医学分会麻醉学分会.右美托咪啶临床应用指导意见[J].中华麻醉学杂志,2013,33(10):1165-1167

(上接第139页)

[1]王明慧,杨涛,方春燕.输全血与成分输血引起非溶血性发热的临床观察[J].现代中西医结合杂志,201524(09):985-987.

[2]武永胜,石海全,程连赛,等.白细胞过滤器滤除白细胞输血减少非溶血性发热性输血反应的临床研究[J].中国医学装备,2015,12(04):97-100.

[3]林静霞,任俊,肖帆,等.输血不良反应的临床特点及影响因素分析[J].中国输血杂志,2015,28(03):291-294.

[4]姜风,李志,汪文华.去白细胞悬浮红细胞的临床应用[J].临床输血与检验,2014,16(04):381-383.

[5]方定安,周正东,何丰果.滤除白细胞血液制品的临床应用[J].检验医学与临床,2014,11(03):310-312.

(上接第140页)

口服拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙肝后肝硬化失代偿期是一种良好的治疗手段,在长期抗病毒治疗中防止耐药发生,改善乙肝后肝硬化失代偿期患者生存质量,延长乙肝后肝硬化失代偿期患者生存期,是值得临床推广的一种治疗好方法。

参考文献

[1]中华医学会肝病分会和感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].实用肝脏病杂志,2011,14:81-89.

[2]陈晶 贾继东 肝硬化的诊断及治疗进展[J].中华肝脏病杂志,2009,17:241-243

[3]骆抗先.乙型肝炎基础与临床[M].北京:人民卫生出版社,2006:70.

[4]Manolakopoulos S,Triantos C,Theodoropoulos J,et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBVDNA-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension[J].Hepato,2013,51:468-474.

(上接第141页)

点,亦逐渐应用于高龄患者的临床治疗中^[4-5]。研究显示,腹腔镜胃癌根治术不会对高龄胃癌患者的免疫功能造成较大的影响,患者的术后恢复时间较短,并发症少^[6]。本研究结果显示,2组患者在手术情况、疗效、术后康复情况、术后并发症发生情况、预后状况等方面的对比差异不显著($P > 0.05$)。由此可见,腹腔镜辅助胃癌根治术在高龄与非高龄患者中的疗效及手术效果相当,值得临床借鉴推广。

参考文献

[1]曹永宽,刘立业,周均等.手辅助腹腔镜与腹腔镜辅助和开腹胃癌根治性切除的临床比较[J].中华胃肠外科杂志,2012,15(7):740-742.

[2]马博,周军.腹腔镜胃癌根治术中相关系膜及系膜间隙的镜

下解剖学特点研究[J].中国急救医学,2015,35(z2):314-315.

[3]赵海峰.腹腔镜辅助下远端胃癌根治术与传统开腹远端胃癌根治术治疗进展期胃癌的对比分析[J].中国医师进修杂志,2013,36(8):13-15.

[4]谢景军.腹腔镜下胃癌根治术治疗老年进展期胃癌的近远期疗效[J].中国老年学杂志,2014,34(7):1845-1846.

[5]李益萍,王滢,崔琼等.腹腔镜胃癌根治术治疗老年进展期胃癌的临床疗效[J].中华消化外科杂志,2015,14(3):195-199.

[6]许威,刘宏斌,韩晓鹏等.腹腔镜胃癌根治术对高龄患者免疫功能及近期疗效的影响[J].中国现代普通外科进展,2013,16(9):744-746.