

• 经验交流 •

恩替卡韦对耐阿德福韦酯的慢性乙型肝炎患者的疗效观察

李 桓, 刘奉凤[△]

(重庆市公共卫生医疗救治中心医务科, 重庆 400036)

摘要:目的 探讨恩替卡韦对耐阿德福韦酯的慢性乙型肝炎患者的疗效。方法 选取耐阿德福韦酯的慢性乙型肝炎患者 32 例, 用恩替卡韦 0.5 mg/d 治疗, 在治疗前及治疗后第 4、12、24、36、48 周监测患者 HBV-DNA、HBV 标志物、肝功等指标。结果 48 周时 84.38% (27/32) 的患者 HBV-DNA 低于检测下限, 肝功能恢复正常, 78.13% (25/32) 的患者发生了 HBeAg 血清学检测结果的转变, 其余 15.62% (5/32) 的患者 HBV-DNA 水平有不同程度下降, 肝功能有好转。结论 恩替卡韦对耐阿德福韦酯的慢性乙型肝炎患者疗效明显, 但对于经拉米夫定治疗过的耐阿德福韦酯患者效果欠佳。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 恩替卡韦; 阿德福韦酯

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.062

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2013)16-2181-02

慢性乙型肝炎治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎症及抗氧化、抗肝纤维化和对症治疗, 其中抗病毒治疗是关键^[1]。目前, 中国上市的核苷(酸)类药物主要有拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定和恩替卡韦。阿德福韦酯作为一线抗乙型肝炎病毒的药物之一, 对乙型肝炎病毒有明显抑制作用^[2]。从 2005 年在国内上市以来, 已被临床肝病医生广泛应用于治疗慢性乙型肝炎患者, 至今已有 7 年多时间。虽然阿德福韦酯的耐药突变发生率较拉米夫定低, 但其耐药发生率也随着治疗时间的延长而升高^[3]。因此, 对其耐药的患者增多不可避免, 这类患者的治疗也日益受到重视。笔者对 32 例耐阿德福韦酯患者采用了恩替卡韦治疗, 取得良好疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年到重庆市公共卫生医疗救治中心肝病门诊就诊慢性乙型肝炎患者, 诊断标准首先符合中华医学会肝病分会, 中华医学会感染病学分会 2010 版《乙型肝炎防治指南》的相关标准^[1], 同时经乙型肝炎病毒 DNA RT 区基因突变检测显示 rtA181V/T 或 rtN236T 位点发生变异。排除甲、丙、丁、戊型肝炎病毒重叠感染以及其他原因(饮酒、药物、代谢异常、自身免疫因素、肿瘤、感染、胆汁淤积等)引起的肝功能异常。所有的病例此前均经过阿德福韦酯片治疗 4 年以上, 年龄 27~65 岁, ALT<5×正常值上限(ULN), 总胆红素小于或等于 34.2 μmol/L, HBV-DNA 均大于 10⁴ IU/mL。

1.2 方法 所有的病例均停用阿德福韦酯, 改用恩替卡韦分散片(江苏正大天晴药业股份有限公司)0.5 mg/d 治疗。患者在治疗前以及治疗后第 4 周、12 周、24 周、36 周、48 周监测患者 HBV-DNA、HBV 标志物、肝功等指标。HBV-DNA 检测采取荧光定量 PCR 法, 仪器为美国伯乐公司的 Bio-Rad CFX96 实时荧光定量 PCR 仪; HBV 标志物检测采用 ELISA 法, 仪器为 Biocell-2010; 洗板机为深圳汇松 PW-960; 肝功能检测仪器为日本东芝全自动生化分析仪 TBA-2000FR。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS10.0 进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病毒学应答情况 患者治疗前 HBV-DNA 水平为 $(6.31 \pm 1.26) \times 10^6$ IU/mL, 治疗后 84.38% (27/32) 的患者

HBV-DNA 低于检测下限 ($< 5.00 \times 10^2$ IU/mL), 其余 7 例 HBV-DNA 水平有不同程度下降, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 血清学应答情况 78.13% (25/32) 的患者发生 HBeAg 的血清学转换。

2.3 生物化学应答情况 84.38% (27/32) 的患者肝功能 ALT 及 AST 两项恢复正常, 其余 7 例有不同程度好转。32 例患者血清 ALT 水平, 治疗前为 (148.7 ± 47.3) U/L, 治疗后为 (128.4 ± 38.7) U/L; 血清 AST 水平治疗前为 (32.7 ± 15.3) U/L, 治疗后为 (31.5 ± 12.6) U/L。两项检测的均值, 治疗前后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

目前国内已经上市的 4 种核苷(酸)类似物中, 已经知道拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦 3 种药物相互存在交叉耐药位点, 而阿德福韦酯与上述 3 个药物之间尚未发现交叉耐药位点。恩替卡韦具有强效抗病毒和极低耐药性的特点, 被广泛用于治疗与乙型肝炎病毒相关的慢性肝炎、肝硬化, 急、慢性重型肝炎等疾病^[4], 也被多个国家和地区的乙型肝炎防治指南推荐为抗乙型肝炎病毒治疗一线用药。然而, 单用恩替卡韦对曾接受过核苷(酸)类似物治疗的慢性乙型肝炎患者的疗效尚存在争议^[5]。

笔者对采用恩替卡韦治疗耐阿德福韦酯的慢性乙型肝炎患者进行了 48 周的观察, 发现其疗效明显。对 5 例效果欠佳的患者进行原因分析, 有 4 例患者在用阿德福韦酯治疗之前还服用过拉米夫定, 其中时间最短的半年, 最长的 2 年。文献^[6]报道曾有过拉米夫定用药史又出现阿德福韦酯耐药的慢性乙型肝炎患者, 恩替卡韦补救治疗方法效果并不理想。还有 1 例应答不佳的患者为依从性不好, 漏服次数较多。此外, 国内学者对耐阿德福韦酯乙型肝炎硬化的研究也表明, 单用恩替卡韦与拉米夫定联合阿德福韦酯的相比较, 两者均取得较好疗效, 且恩替卡韦起效更快^[7]。

在 48 周的治疗观察中, 未发现明显的药物不良反应, 说明恩替卡韦 0.5 mg/d 是比较安全的。所以, 对阿德福韦酯耐药的慢性乙型肝炎患者, 恩替卡韦治疗是有效的, 但对于经拉米夫定治疗过的耐阿德福韦酯患者可能效果欠佳, 对此尚需要更多的临床病例研究来进一步证实。

[△] 通讯作者, E-mail: 616548832@qq.com。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.

[2] 曾民德,茅益民,姚光弼,等. 阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性的中国慢性乙型病毒性肝炎患者 52 周的多中心临床研究[J]. 中华传染病杂志,2005,23(6):387-394.

[3] 孙奎霞,李杰,庄辉. 中国慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的耐药现状[J]. 肝脏,2011,16(2):147-149,166.

[4] 蔡国洪. 恩替卡韦在治疗乙型肝炎病毒相关肝病中的应用[J]. 国际生物制品学杂志,2012,35(2):73-76.

[5] Choe WH,Hong SP,Kim BK,et al. Evolution of hepatitis B virus mutation during entecavir rescue therapy in patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir[J]. Antivir Ther,2009,14(7):985-993.

[6] 赵攀,杨昊臻,祁京,等. 拉米夫定应用史对恩替卡韦单用治疗耐阿德福韦的慢性乙型肝炎患者疗效的影响[J]. 军医进修学院学报,2011,32(8):837-838.

[7] 范敏,兰武华,杨庆霞,等. 耐阿德福韦酯乙型肝炎硬化的治疗研究[J]. 中华全科医学,2010,8(12):1539-1540.

(收稿日期:2013-05-20)

• 经验交流 •

胸腔积液和腹水中铁蛋白与 C-反应蛋白测定在其性质鉴定中的意义

张淑艳,杨永昌,赵满仓
(北京军区总医院检验科,北京 100700)

摘要:目的 探讨铁蛋白与 C-反应蛋白测定在鉴别胸腹水性质中的临床意义。方法 将 66 例患者的胸腹水分两组,良性胸腹水组 38 例,恶性胸腹水组 28 例;根据胸腹水形成原因又将 66 例胸腹水分成渗出液和漏出液两组,渗出液 42 例,漏出液 24 例,分别对两组胸腹水中铁蛋白与 C-反应蛋白进行测定,并对检测结果进行比较分析。结果 良性胸腹水组和恶性胸腹水组中的铁蛋白结果比较差异有统计学意义($P<0.05$);良性胸腹水组和恶性胸腹水组中的 C-反应蛋白结果比较差异无统计学意义($P>0.05$);渗出液组和漏出液组的铁蛋白浓度结果比较差异有统计学意义($P<0.01$);渗出液组和漏出液组中 C-反应蛋白浓度结果比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 胸腹水中 C-反应蛋白对渗出液和漏出液的鉴别有一定的价值,而铁蛋白对胸腹水的良、恶性以及渗出液和漏出液的鉴别都有一定的临床意义。

关键词:胸腔积液; 腹水; C-反应蛋白质; 铁蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.063 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2013)16-2182-02

铁蛋白作为血清肿瘤标志物,近年来用于鉴定胸腹水是渗出液还是漏出液受到国内外学者的关注^[1]。C-反应蛋白(CRP)是与急性感染和组织损伤等有关的急性时相反应蛋白,常作为炎症标志物。本文通过对 66 例胸腹水中的铁蛋白和 CRP 进行测定,以探讨两者在鉴别胸腹水性质中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2011 年 5~11 月住院患者 66 例,其中男 47 例,女 19 例。年龄 17~89 岁,平均 66.2 岁。将 66 例患者据临床诊断分为两组:良性胸腹水组 38 例,恶性胸腹水组 28 例,均经临床影像学 and 病理学检验确诊;依据 Light 提出的判定标准^[2],又将 66 例胸腹水分成渗出液和漏出液两组,其中渗出液组 42 例,漏出液组 24 例。

1.2 仪器与试剂 铁蛋白测定:德国 Roche 公司 Cobase 601 电化学发光分析仪及其配套试剂盒进行检测;CRP 测定:美国 Backman 公司全自动特定蛋白分析仪 IMMAGE 及其配套试剂盒进行检测。

1.3 方法 于入院后治疗前抽取胸腹水及时离心后行铁蛋白和 CRP 测定,铁蛋白浓度测定采用电化学发光法,CRP 浓度测定采用免疫散射比浊法。

1.4 统计学处理 应用统计学软件包 SPSS13.0 对检测数据进行统计学分析,计量资料采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 良性胸腹水组与恶性胸腹水组铁蛋白和 CRP 的结果比较 见表 1。

2.2 渗出液组与漏出液组铁蛋白和 CRP 的检测结果的比较 见表 2。

表 1 两组胸腹水中铁蛋白和 CRP 的结果比较($\bar{x}\pm s$)				
检测项目	良性胸腹水组 ($n=38$)	恶性胸腹水组 ($n=28$)	t 值	P 值
铁蛋白(ng/mL)	886.50 $\pm$ 428.7	1 278.70 $\pm$ 536.4	5.07	<0.05
CRP(mg/L)	17.28 $\pm$ 2.68	19.12 $\pm$ 2.63	0.625	>0.05

表 2 两组胸腹水中铁蛋白和 CRP 的结果比较($\bar{x}\pm s$)				
检测项目	渗出液组($n=42$)	漏出液组($n=24$)	t 值	P 值
铁蛋白(ng/mL)	1 507.90 $\pm$ 596.94	395.40 $\pm$ 313.4	51.60	<0.01
CRP(mg/L)	22.15 $\pm$ 2.51	10.06 $\pm$ 1.99	4.16	<0.05

3 讨论

铁蛋白是一种以无机铁化合物为辅基的含糖蛋白,在人体分布广泛,除肝、脾和骨髓外,大脑、甲状腺、肺和心肌等组织都有存在,正常人血清中含有少量铁蛋白。作为一种血清肿瘤标志物,有报道,胸腹水中的铁蛋白测定有助于胸腹水良、恶性的鉴别^[3]。本文资料显示,恶性胸腹水组中的铁蛋白浓度高于良性胸腹水组。作者分析认为:在恶性胸腹水组中,由于癌细胞合成的铁蛋白增加,或是肝癌时肝细胞受损功能下降,清除铁蛋白的能力下降,使得恶性肿瘤患者的血清中铁蛋白浓度升高,同时由于癌细胞浸润,胸膜壁的内皮细胞通透性增加,使得