

• 临床检验研究论著 •

拉米夫定联合水飞蓟宾治疗对 E 抗原阳性的慢性乙型肝炎患者相关血液指标的影响

温庆辉¹, 黎凤英², 翟洁卿³, 万德胜¹

(广东省东莞市人民医院: 1. 检验科; 2. 信息科病案室; 3. 感染科, 广东东莞 523000)

摘要:目的 应用拉米夫定联合水飞蓟宾治疗 E 抗原阳性的慢性乙型肝炎, 通过治疗前后的相关血液指标变化判断疗效, 为个体化治疗提供依据。方法 选取 E 抗原阳性慢性乙型肝炎患者 226 例, 按肝功能损伤程度分为轻度组 55 例、中度组 94 例和重度组 77 例, 均给予口服拉米夫定 100 mg, 每日 1 次及服用水飞蓟宾 70 mg, 每日 3 次, 疗程 6 个月。分别对治疗前后的相关血液指标进行分析。结果 治疗 6 个月后, 轻度组及中度组患者血清 ALT 复常率、E 抗原阴转率及 HBV-DNA 阴转率有不同程度的改善, 而重度组上述指标则均显著提高($P < 0.05$)。结论 拉米夫定联合水飞蓟宾治疗更能有效抑制 HBV-DNA 的复制, 明显促进血清 ALT 复常率及提高 E 抗原阴转率, 尤其是肝功能损伤程度重者; 在一定程度上提高治疗慢性乙型肝炎的疗效。

关键词: 拉米夫定; 水飞蓟宾; 肝炎病毒, 乙型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.023

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)13-1720-02

Effect of lamivudine combined with silibinin treatment on related blood indexes in patients with E antigen positive chronic hepatitis B

Wen Qinghui¹, Li Fengying², Zhai Jieqing³, Wan Desheng¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Medical Records Room Department of Information; 3. Department of Infection, Dongguan Municipal People's Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China)

Abstract: **Objective** To judge the effect by understanding the change of the blood related indexes before and after the application of lamivudine combined with silibinin treatment for treating E antigen positive chronic hepatitis B to provide the basis for the individualized therapy. **Methods** 226 cases of E antigen positive chronic hepatitis B were selected and divided into the mild group (55 cases), moderate group (94 cases) and severe group (77 cases) according to the degree of liver function injury. The 3 groups were given oral lamivudine 100 mg once daily and oral silybinin 70mg, 3 times a day. The course of treatment was 6 months; the related blood indexes before and after treatment were analyzed. **Results** After 6 months of treatment, the recovery rate of ALT, E antigen negative conversion rate and HBV-DNA negative conversion rate in the mild group and the moderate group were improved in different degrees, and those in the severe group were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Lamivudine combined with silibinin treatment can inhibit the replication of HBV-DNA more effectively, promote the recovery rate of serum ALT significantly, improve the E antigen negative conversion rate, especially for the patients with severe liver function injury; which improve the curative effect in the treatment of chronic hepatitis B in some extent.

Key words: lamivudine; silibinin; hepatitis B virus

乙型肝炎病毒(HBV)感染正困扰着世界, 而我国是 HBV 感染的高发区, 2006 年全国流行病学调查表明, 我国 60 岁以下人群 HBV 感染率为 7.18%, 慢性乙型肝炎(CHB)患者约为 2 亿^[1-2]。CHB 病程迁延、加重的主要原因是 HBV-DNA 的持续复制, 因此抑制 HBV-DNA 复制是治疗 HBV 的核心环节。拉米夫定具有较强的抑制 HBV-DNA 复制的生物学作用, 是目前临床用于 CHB 感染后抗病毒治疗的主要药物之一。而水飞蓟宾可稳定肝细胞膜, 保护肝细胞的酶系统, 避免肝细胞受到损害, 同时还能促进受损肝细胞的修复, 恢复肝功能。然而随着用药时间的推移, 患者发生病毒耐药变异的比例将增高, 间接降低了药物的长期疗效。因此, 为了减少产生耐药而采用联合用药是必然的趋势。本院于 2013 年 1~7 月应用拉米夫定联合水飞蓟宾治疗 E 抗原阳性的 CHB 患者 226 例, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2013 年 1~7 月门诊 226 例 E 抗原阳性的慢性乙型肝炎患者, 诊断标准^[3]参照全国“慢性乙型肝炎防治指南 2010 版”。所有患者均排除丙型肝炎病毒(HCV)、EB 病毒(EBV)及人类免疫缺陷病毒(HIV)合并感

染, 无嗜酒史, 无肝毒性药物使用史, 近半年未使用抗病毒药物或免疫调节剂。肝功能检查谷丙转氨酶明显升高(大于正常上限 2 倍以上), 血清 E 抗原及 HBV-DNA 持续阳性 6 个月以上。

1.2 治疗方法 选取 E 抗原阳性 CHB 患者 226 例, 按肝功能损伤程度分为轻度组 55 例、中度组 94 例、重度组 77 例, 给予各组患者服用拉米夫定 100 mg/次, 1 次/天; 同时服用水飞蓟宾 70 mg/次, 3 次/天。并均给予常规保肝且支持全程治疗。

1.3 相关血液指标观察 采用奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪检测肝功能; 采用雅培 I2000 化学发光免疫分析仪检测 HBV 血清标志物; 采用美国 ABI Prism7300 实时荧光定量 PCR 仪监测 HBV-DNA(中山大学达安基因公司试剂)。严格按照说明书操作, 对检测数值进行统计学分析。治疗 3 个月及 6 个月时分别对各组患者相关血液指标检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗 3 个月及治疗 6 个月时各组患者的相关血液指标情况 见表 1。

2.2 各组患者经 6 个月治疗后临床疗效评定情况 见表 2。

表 1 治疗 3 个月及 6 个月时血清 ALT、HBeAg、HBV-DNA 检测结果[n(%)]

组别	n	治疗时间	ALT 复常	HBeAg 阴转率	HBV-DNA 阴转率
轻度组	55	3 个月	42(76.3)	26(47.2)	33(60.0)
		6 个月	45(81.8)	31(56.3)	38(69.0)
中度组	94	3 个月	72(76.5)	45(47.8)	58(61.7)
		6 个月	78(82.9)	52(55.3)	66(70.2)
重度组	77	3 个月	72(93.5)	35(45.4)	51(66.2)
		6 个月	74(96.1)*	54(70.1)*	69(89.6)*

* :P<0.05,与轻度组及中度组比较。

表 2 各组患者经 6 个月治疗后的临床疗效评定结果

组别	n	疗效显著 (n)	疗效一般 (n)	无效 (n)	总有效率(%)
轻度组	55	16	22	17	69.0
中度组	94	41	32	21	77.6
重度组	77	46	23	8	89.6*

* :P<0.05,与轻度组及中度组比较。

3 讨 论

拉米夫定属于胞苷类似物,标准剂量为 100 mg/d^[4-5],是首个被批准的抗 CHB 病毒的核类似物^[6-7]。而目前认为拉米夫定用于 CHB 抗病毒治疗具有较强的抑制 HBV-DNA 复制的生物学作用,具有口服方便、安全的优点。但是拉米夫定只能清除血清中的 HBV-DNA,对肝细胞内的 cccDNA 无法抑制其复制,故拉米夫定必须持续用药;而长期服用拉米夫定可能出现 YMDD 变异,因此提高拉米夫定的早期生物学及病毒学应答,是防止拉米夫定变异,降低拉米夫定耐药性的重要手段。

水飞蓟宾是从菊科植物水飞蓟种子中提取而成,主要有修复肝损伤、抗氧自由基、抗脂质过氧化的作用,具有稳定肝细胞膜,调节肝脂肪代谢,减轻 HBV 及有毒物质引起的脂质过氧化反应,对已经破坏的肝细胞膜结构进行生理性修复,增加肝细胞的液态性,有助于恢复正常的肝功能,从而提高肝脏的解毒能力,具有治肝、保肝双重功效。在临床上,水飞蓟宾对治疗 CHB、肝炎后肝硬化等疾病,能够显著改善肝炎患者的临床症状,改善肝功能,这些作用可能与其阻断了肝肠循环以及阻止相关毒物与肝细胞膜的结合有关。

抗病毒治疗是改善 CHB 患者预后的关键^[8-9],如何积极有效监测其相关指标,并治疗患者的病情是当务之急。临床上常把 HBeAg 载量水平作为抗病毒治疗监测的重要指标之一^[10]。HBeAg 阳性 CHB 抗病毒治疗基本的治疗终点为 HBV-DNA 阴转,在此基础上才能考虑停药可能。但因长期服药导致病毒出现耐药后,往往盲目加大用药剂量或换其他药物,易导致抗病毒治疗失败^[11-12]。因此,抗病毒治疗能否达到“理想”治疗终点是判断疗效的重要标准^[13]。拉米夫定联合水飞蓟宾治疗 E 抗原阳性的 CHB 患者,可明显促进肝功能的改善、提高 E 抗原的血清学转换率及 HBV-DNA 阴转率,尤其是

肝功能损伤程度重者。本项研究表明:在治疗 6 个月后,轻度组及中度组患者血清 ALT 复常率、E 抗原阴转率及 HBV-DNA 阴转率有不同程度的改善;与轻度组及中度组比较,重度组的 E 抗原的血清学转换率及 HBV-DNA 阴转率均显著提高(P<0.05),分别为 70.1%与 89.6%。同时,联合用药安全性高、不良反应少、口服方便,值得临床推广使用。

总之,拉米夫定联合水飞蓟宾治疗对 E 抗原阳性的 CHB 患者相关血液指标的影响意义重大;而联合用药的远期临床疗效,需要进一步扩大样本进行相关的基础研究以作评价。

参考文献

[1] Liaug X,Bi S,Yang W,et al. Epidemiolugieal serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine,2009,27(47):6550-6557.

[2] Lu FM,Zhuang H. Management of hepatitis B in china[J]. Chin Med J(Engl),2009,122(1):39-47.

[3] 中华医学会肝病学会;中华医学会肝病学会;中华医学会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,2011,28(1):24-28.

[4] Hadziyannis SJ. Commentary; combination therapy with two nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther,2012,35(12):1482-1483.

[5] Yu JW,Sun LJ,Zhao YH,et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B[J]. Dig Dis Sci,2010,55(3):775-783.

[6] 李爱菊. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎临床疗效分析[J]. 医学信息:下旬刊,2011,24(1):96-98.

[7] 高传义,张玉荣,赵继海. 慢性乙型肝炎药物治疗研究进展[J]. 中国医学创新,2011,8(32):161-163.

[8] Peppia D, Maini MK. Pathogenesis of hepatitis B virus infection and potential for new therapies[J]. Br J Hosp Med(Lond),2012,73(5):581-584.

[9] Peng CY,Chien RN,Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis:benefits of antiviral therapy[J]. J Hepatol,2012,57(2):442-450.

[10] Ma H, Yang RF, Wei L. Quantitative seFum HBsAg and HBeAgAl strong predictors of sustained HBeAg seroconversion to pegylated interferonalfa-2b in HBeAg-positive patients[J]. J Gastroenteml and Hepatol,2010,25(9):1498-1506.

[11] Zoulim F,Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis[J]. J Hepatol,2012,56(Suppl 1):S112-122.

[12] Ridruejo E,Adrover R,Silva MO. Virological break-through and resistance in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogues in clinical practice[J]. Hepatol,2011,54(3):1104-1105.

[13] European Association For The Study of the Livet. EASL Clinical Practice Guidelines;management of cllromc hepatitis B[J]. J Hepatol,2009,50(3):227-242.

(收稿日期:2014-01-18)

(上接第 1719 页)

[9] 明媚,孟祥志. 早期心肌缺血心脏型脂肪酸结合蛋白的免疫组织化学观察[J]. 法医学杂志,2004,20(1):15-17.

[10] 司煜安. 血清心肌型脂肪酸结合蛋白检测在急性心肌梗死诊断中的应用[J]. 检验医学与临床,2012,9(7):818-819.

[11] Umut C,Figen C,Bunyamin Y,et al. Heart-type fatty-acid binding protein can be a diagnostic marker in acute coronary syn-

dromes[J]. J Natl Med Assoc,2006,98(7):1067-1070.

[12] Dekker MS,Mosterd A,et al. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome:systematic review and critical appraisal[J]. Heart,2010,96(13):1001-1010.

(收稿日期:2014-01-12)