



# 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病疗效的相关性分析

刘巧丽

杭州市萧山区第一人民医院 浙江杭州 311200

**【摘要】目的** 探讨恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病疗效的相关性分析, 为治疗后疗效预测提供数据支持。  
**方法** 选取本院 2016 年 6 月至 2017 年 2 月 40 例乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病患者, 随机分为对照组和观察组, 对照组给常规护肝治疗, 观察组在对照组的基础上给予恩替卡韦干预, 观察 48 周的治疗效果, 分析 HBV-DNA 与肝功指标 (ALT、AST、ALB、TbIL) 和血糖 (FPG、2hPG) 的相关性。**结果** 观察组患者治疗后的临床疗效显著优于对照组; 恩替卡韦抗病毒治疗后, HBV-DNA 与 ALT、AST、TbIL、FPG、2hPG 均无显著相关, 与 ALB 有一定的相关性; HBV-DNA 同 ALT、AST、TbIL、ALB、2hPG 存在疗效一致性, 说明可通过这些指标对抗病毒的疗效进行判定, 结果的一致性较好。**结论** 定期检测 ALT、AST、TbIL、ALB、2hPG 的波动情况, 可以预测恩替卡韦抗乙肝病临床疗效, 为临床病情评估及决策制定提供依据。

**【关键词】** 乙型肝炎肝硬化; 肝源性糖尿病; 恩替卡韦; 相关性分析

**【中图分类号】** R512.62 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-9561 (2017) 02-019-02

肝源性糖尿病是指继发于慢性肝损伤导致的糖尿病, 在肝硬化患者中较为常见, 慢性肝病患者有糖耐量减退, 一般选用的治疗方案为常规保肝和降糖疗法, 但是临床效果并不是很好<sup>[1]</sup>。但是乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病患者的乙肝病毒持续活跃复制, 造成肝组织炎症、坏死及纤维化加重, 使常规护肝和降血糖效果较差<sup>[2]</sup>。恩替卡韦是一种核苷酸类抗病毒药物, 对乙肝病毒效果显著。研究表明选用恩替卡韦治疗代偿期乙型肝炎后肝硬化伴肝源性糖尿病获得了显著的临床疗效<sup>[3]</sup>。本研究拟在文献调研的基础上对恩替卡韦的抗病毒疗效与乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病相关指标进行相关性分析, 为选用恩替卡韦治疗后的长期疗效预测提供数据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本组病例均为 2016 年 6 月至 2017 年 2 月乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病患者。入选标准: 符合世界卫生组织糖尿病及肝源性糖尿病诊断标准; 没有糖代谢紊乱的病症; 一年内未使用抗病毒药物; 排除标准: 其他原因引起的肝硬化患者; 其他因素引起的糖代谢紊乱; 使用抗病毒药物及免疫调节剂; 不能接受随访的患者。入选病例 40 例, 随机分为观察组和对照组各 20 例。观察组男性 13 例, 女性 7 例, 年龄 35-57 岁, 平均年龄 (45.5±5.5) 岁, 病程 1-9 年; 对照组观察组男性 14 例, 女性 6 例, 年龄 36-59 岁, 平均年龄 (46.5±4.5) 岁, 病程 1-9 年; 两组患者年龄、性别、病程、血糖及血清 HBV-DNA 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

两组患者均给予糖尿病饮食、胰岛素控制血糖, 及甘草酸制剂、还原性谷胱甘肽、水飞蓟宾胶囊等常规保肝治疗; 观察组给予恩替卡韦 (博路定、中美上海施贵宝制药有限公司) 0.5 mg 口服, 1 次/天, 治疗 48 周。

### 1.3 检测指标及疗效评定标准

检测指标: 丙氨酸转氨酶 (ALT), 天冬氨酸氨基转移酶 (AST), 总胆红素 (TbIL), 白蛋白 (ALB) 采用全自动生化分析仪进行监测; HBV-DNA

定量采用荧光定量 (PCR) 法, FPG、2h PG 采用葡萄糖氧化酶法测定。肝功能疗效评定标准: ALT  $\leq 40$  u/L、AST  $\leq 40$  u/L、TbIL  $\leq 20$   $\mu$ mol/L、ALB  $\geq 35$  g/L; HBV DNA 定量  $\leq 1.0 \times 10^3$  copies/ml; 血糖达标标准: 以 FPG  $\leq 6.0$

mmol/L, 2h PG  $\leq 7.7$  mmol/L, 为控制目标

### 1.4 统计分析

应用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析, 选用回归分析对 HBV-DNA 检验结果与肝功能指标和血糖指标进行分析, 同时对抗病毒疗效和肝功能改善结果与空腹血糖的效果的一致性进行分析,  $P < 0.05$  有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效和指标改善结果

观察组和对照组在治疗前后的指标均有一定的改善, 观察组人员的各项指标改善均显著高于对照组, 病毒应答人数观察组显著高于对照组, 具体结果见表 1。

表 1 观察组和对照组的病毒应答和指标改善结果统计

| 组别                  | 观察组 (n=20) |           | 对照组 (n=20) |           |
|---------------------|------------|-----------|------------|-----------|
|                     | 治疗前        | 治疗后       | 治疗前        | 治疗后       |
| ALT (u/L)           | 119.9±8.6  | 39.4±5.4  | 115.3±8.2  | 50.6±13.7 |
| AST (u/L)           | 114.9±8.6  | 41.1±4.6  | 111.7±8.2  | 40.3±4.9  |
| TbIL ( $\mu$ mol/L) | 62.5±2.2   | 20.5±3.9  | 63.9±2.2   | 23.4±4.4  |
| ALB (g/L)           | 28.5±3.9   | 38.5±7.1  | 33.6±4.3   | 32.4±8.9  |
| FPG (mmol/L)        | 7.97±0.4   | 5.91±0.46 | 8.00±0.4   | 6.12±0.46 |
| 2h PG (mmol/L)      | 15.7±0.92  | 8.31±0.86 | 13.8±0.72  | 12.46±2.9 |
| HBV-DNA (copies/ml) | 1372±268   | 902±373   | 1372±268   | 1393±156  |

### 2.2 线性回归分析

对临床疗效的结果进行计量资料处理, 选用逐步回归分析对 HBV-DNA 结果与肝脏生化指标和血糖指标进行分析, 结果显示只有 ALB 被引入到回顾方程中, 说明 HBV-DNA 与 ALT、AST、TbIL、FPG、2h PG 没有相关性, 与 ALB 的变化有一定的相关性, 具体结果见表 2 和表 3。

表 2 逐步回归分析结果

|          | Beta   | In     | t     | Sig.   | Partial Correlation | Collinearity Statistics Tolerance |
|----------|--------|--------|-------|--------|---------------------|-----------------------------------|
| 治疗后 ALT  | 0.333  | 0.747  | 0.465 | 0.178  | 0.227               | 0.227                             |
| 治疗后 AST  | -0.045 | -0.117 | 0.908 | -0.028 | 0.312               | 0.312                             |
| 治疗后 TbIL | 0.167  | 0.43   | 0.673 | 0.104  | 0.305               | 0.305                             |
| 治疗后 FPG  | 0.393  | 1.321  | 0.204 | 0.305  | 0.476               | 0.476                             |
| 治疗后 2hPG | 0.286  | 0.638  | 0.532 | 0.153  | 0.226               | 0.226                             |

表 3 逐步回归分析引入变量结果

|            | Unstandardized Coefficients |            | Standardized Coefficients |  | t      | Sig.  | 95% Confidence Interval for B |             |
|------------|-----------------------------|------------|---------------------------|--|--------|-------|-------------------------------|-------------|
|            | B                           | Std. Error | Beta                      |  |        |       | Lower Bound                   | Upper Bound |
| (Constant) | 2.518                       | 0.429      |                           |  | 5.871  | 0.000 | 1.617                         | 3.419       |
| 治疗后 ALB    | -0.034                      | 0.011      | -0.593                    |  | -3.122 | 0.006 | -0.057                        | -0.011      |



## 2.3 ROC 曲线下面积

分别以肝功能和血糖测定结果作为变量,HBV-DNA 病毒应答作为检验变量,绘制 ROC 曲线(图1),结果见表4,除 FPG 同 HBV-DNA 不存在一致性外,ALT、AST、TbIL、ALB、2hPG 同 HBV-DNA 均存在一致性。

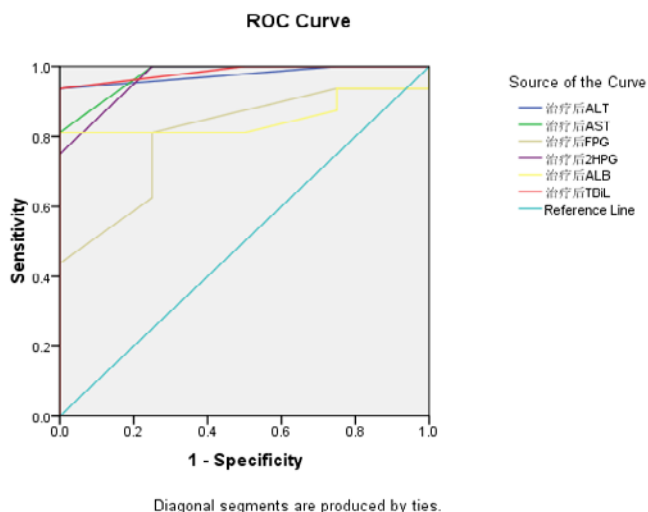


图1 病毒应答和肝功能和血糖的 ROC 曲线

表4 ROC 曲线数据

| Test Result Variable(s) | Area  | Asymptotic Sig. <sup>b</sup> | Asymptotic 95% Confidence Interval |             |
|-------------------------|-------|------------------------------|------------------------------------|-------------|
|                         |       |                              | Lower Bound                        | Upper Bound |
| 治疗后 ALT                 | 0.977 | 0.004                        | 0.915                              | 1.038       |
| 治疗后 AST                 | 0.977 | 0.004                        | 0.912                              | 1.041       |
| 治疗后 ALB                 | 0.852 | 0.033                        | 0.684                              | 1.019       |
| 治疗后 TbIL                | 0.984 | 0.003                        | 0.938                              | 1.031       |
| 治疗后 FPG                 | 0.805 | 0.065                        | 0.588                              | 1.021       |
| 治疗后 2hPG                | 0.969 | 0.005                        | 0.889                              | 1.049       |

## 3 讨论

肝硬化与肝源性糖尿病同时并存时,随肝功能恶化可加重糖尿病病情,而血糖过高或过低也影响肝细胞的修复,相互影响,恶性循环,但主要是肝功能状况影响肝源性糖尿病

的轻重,因此应积极治疗原发病,改善肝功能,去除糖尿病诱发因素<sup>[4]</sup>。HBV 持续活跃复制是疾病进展的关键因素,恩替卡韦是新一代的核苷酸类抗 HBV 药物,可强效快速抑制 HBV 的复制,这可能是恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病临床疗效优于护肝治疗的主要原因<sup>[5]</sup>。

部分文献<sup>[6]</sup>对恩替卡韦的抗病毒疗效进行了研究,结果和本文的证实的结果基本一致。但是没有研究对治疗后的 HBV-DNA 定量测定结果与单个指标之间的关系进行分析研究。因此通过分析单个的肝脏指标变化和 HBV-DNA 的关系有利于我们发现给药后的临床疗效与肝脏指标的相关性。从我们的分析结果可以发现,抗病毒疗效与肝功能指标 ALB 有一定的相关性,但是与其他各指标均没有必然的相关性,所以在治疗过程中通过保肝治疗的对照组中 ALB 的降低幅度较小,但是其余各项指标均有了一定的改善,说明保肝治疗也有一定的临床疗效。ROC 曲线下面积结果显示 HBV-DNA 与 FPG 不存在一致性,因此治疗后的空腹血糖水平不能预测抗病毒疗效,这种结果的出现也可能和用药的时间有关。同时我们也发现 HBV-DNA 的降低与肝功能(ALT、AST、TbIL、ALB、2hPG)的改善一致性较高,这说明通过抗病毒治疗,临床疗效最先体现在肝功能指标的改善,但是肝功能指标的改善不是永久性的,因此在抗病毒治疗同时,还要继续关注肝功能、血糖等各项指标的变化,改善疾病预后,提高患者生活质量。

## 参考文献:

- [1] 赵雪勤.原发性2型糖尿病与肝源性糖尿病患者临床特征的对比研究[J].慢性病学杂志,2016(3):315-317.
- [2] 苟卫,王燕玲,周永,等.恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病患者对肝纤维化指标的影响[J].临床肝胆病杂志,2014(12):1330-1333.
- [3] 李娜,崔伟丽,乔兵,等.恩替卡韦和阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病患者的效果比较[J].临床肝胆病杂志,2016,32(6):1108-1111.
- [4] 张德瑞.肝硬化并发肝源性糖尿病临床特点分析[J].医药,2016(4):00246-00246.
- [5] 贾梦山.恩替卡韦联合保肝基础治疗对乙型肝炎肝硬化患者 HBVDNA 及肝功能的影响[J].医药论坛杂志,2016(7):33-35.
- [6] 闫宏,宁福军.恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病的临床效果分析[J].中国当代医药,2016,23(12):107-109.

## (上接第18页)

仅为5.00%,明显低于对照组患者,P值小于0.05,具体结果如表2所示:

表2 对比两组患者并发症发生概率(n,%)

| 组别  | 例数 | 肠粘连 | 感染 | 发生概率   |
|-----|----|-----|----|--------|
| 观察组 | 40 | 1   | 1  | 5.00%  |
| 对照组 | 40 | 4   | 5  | 22.50% |

## 3 讨论

阑尾炎在临床上通常表现为持续性、阵发性的腹痛,且在阑尾区域有压痛或者反跳痛的症状,目前临床上对其的治疗,通常以手术治疗为主,能够达到使患者在短期内康复的目的,最大程度地减少患者痛苦,降低并发症发生的风险<sup>[2]</sup>。

常用的传统开腹阑尾切除术,临床技术较为成熟,操作简单,手术的风险较低,但是此种方法在实施过程中,会使患者腹腔直接暴露,内脏器官会与空气直接接触,增加感染的风险<sup>[3]</sup>。另外,残留的缝线会导致切口愈合的时间延长,更甚者会导致窦道的发生,对治疗效果产生直接影响。

本次研究中,观察组患者所使用的切口腹壁不留线阑尾切除术,切口较小,能够在手术中对患者的出血量进行有效控制,患者手术之后恢复快,瘢痕组织也较少;因是从侧腹进入腹腔,

故受肠管的影响较小;没有切口缝线,切口处也无异物,不会导致窦道的发生;对患者机体的创伤较小,有效的减少了炎症反应的发生。这种方法对医生的技术水平要求较高,手术相对而言难度更大,且对发病时间长、肥胖以及腹腔发生广泛粘连的患者并不适用<sup>[4]</sup>。本次研究结果表明,观察组患者的手术时间、住院时间、手术切口长度以及手术中出血量数据,均要优于对照组患者,P值小于0.05;观察组患者并发症发生的概率仅为5.00%,明显较对照组患者低,P值小于0.05。

综上所述,相比于传统开腹阑尾切除术,切口腹壁不留线阑尾切除术能够有效控制手术中出血量,切口更小,对患者术后恢复有促进作用,降低并发症发生的风险。

## 参考文献:

- [1] 毕金宝,焦红仙.小切口腹壁不留线阑尾切除术328例报道[J].中国普外基础与临床杂志,2012,19(4):442-442.
- [2] 李相鹤.切口腹壁不留线阑尾切除术与传统开腹阑尾切除术临床比较[J].临床医学,2016,36(4):93-94.
- [3] 张宝国.小切口腹壁和全层缝合行阑尾切除术158例分析[J].河北联合大学学报(医学版),2012,14(3):363-363.
- [4] 付同翔,陈蓉.109微创阑尾切除术报告[J].新疆医学,2012,42(7):153-154.