

替诺福韦抗病毒治疗在失代偿期乙肝肝硬化中的应用

陈炳峰

惠安县医院 福建惠安 362100

【摘要】目的 观察替诺福韦抗病毒治疗在失代偿期乙肝肝硬化中的应用价值。**方法** 选取 2021 年 3 月-2022 年 3 月我院收治的 72 例失代偿期乙肝肝硬化患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组 (n=36) 与观察组 (n=36),在常规治疗基础上分别予以拉米夫定与替诺福韦治疗,比较两组血清病毒学指标转归情况、肝功能指标、肝纤维化指标。**结果** 观察组乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 转阴率与乙型肝炎 E 抗原 (HbeAg) 转阴率均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,观察组血清总胆红素 (TBIL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平低于对照组,白蛋白 (ALB) 高于对照组;肝脏硬度值 (LSM) 低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 替诺福韦的抗病毒效果显著,可有效改善乙肝肝硬化患者的肝功能,减轻肝纤维化程度。

【关键词】 替诺福韦; 抗病毒治疗; 失代偿期; 乙肝肝硬化; 肝功能; 肝纤维化

【中图分类号】 R512.62

【文献标识码】 A

【文章编号】 2095-7858 (2022) 02-046-02

失代偿期乙肝肝硬化是乙型肝炎发展到晚期阶段的一种临床表现,随着乙型肝炎病毒 (HBV) 不停地复制与增殖,会引发肝实质炎性反应,甚至是细胞坏死^[1]。目前,抗病毒是临床治疗失代偿期乙肝肝硬化的首选方法,核苷 (酸) 类似物作为一线用药,具备良好的抗病毒效果,可有效降低耐药株风险。其中,替诺福韦属于无环核苷酸类似物,抗病毒活性更强,基因耐药屏障更高,可明显改善肝功能,延缓肝纤维化进展^[2]。基于此,本研究主要就替诺福韦抗病毒治疗在失代偿期乙肝肝硬化中的应用价值展开如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为我院于 2021 年 3 月-2022 年 3 月收治的 72 例失代偿期乙肝肝硬化患者。纳入标准:满足《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[3] 中失代偿期乙肝肝硬化判定标准;近 3 个月未使用抗病毒药物治疗;一般资料完整。排除标准:合并其它肝病;患有严重器质性疾病;沟通存在障碍;心肾功能不全;由药物、乙醇中毒等引起的肝炎或自身免疫性肝炎;对研究药物存在禁忌;妊娠哺乳者。此研究经医院伦理委员会批准, (伦理批号 20200218),患者及家属自愿签订知情同意书。参照随机数字表法分成两组,各 36 例。对照组男 21 例,女 15 例,年龄 36~67 岁,平均 (50.37±8.13) 岁;病程 3~7 年,平均 (5.82±1.15) 年。观察组男 20 例,女 16 例,年龄 37~67 岁,平均 (51.35±9.81) 岁;病程 3~8 年,平均 (5.72±1.25) 年。两组一般资料同质化 ($P > 0.05$),有对比价值。

1.2 方法

两组均接受基础护肝措施与对症支持治疗。在此基础上,对照组采用拉米夫定片 (安徽贝克生物制药有限公司,批准文号:国药准字 H20103618;0.1g) 口服治疗,0.1g/次,1 次/d,饭前饭后服用均可。观察组采用富马酸替诺福韦二吡呋酯片 (成都倍特药业股份有限公司;批准文号:国药准字 H20163436;300mg) 口服治疗,300mg/次,1 次/d,随餐用药或餐后口服。两组均连续用药治疗 48 周。

1.3 观察指标

(1) 血清病毒学指标转归情况。治疗 48 周后,使用 ABI7500 型实时荧光定量 PCR 核酸分析仪检测两组乙型肝炎病

毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 水平,HBV-DNA $< 500\text{IU/ml}$ 呈阴性;使用电化学发光法测定两组乙肝 E 抗原 (HbeAg) 水平,HbeAg $< 1\text{PEIU/ml}$ 呈阴性。(2) 肝功能指标。使用全自动生化分析仪测定两组治疗前、治疗 48 周后的血清总胆红素 (TBIL)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、白蛋白 (ALB)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平。(3) 肝纤维化指标。使用瞬时弹性成像技术测定两组治疗前、治疗 48 周后的肝脏硬度值 (LSM)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件处理此次研究数据,计数资料用 (%) 表示,用 χ^2 检验,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,t 检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清病毒学指标转归情况比较

观察组 HBV-DNA 转阴率、HbeAg 转阴率均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1: 两组血清病毒学指标转归情况比较 [n (%)]

组别	n	HBV-DNA 转阴率	HbeAg 转阴率
对照组	36	27 (75.00)	0 (0.00)
观察组	36	34 (94.44)	4 (11.11)
χ^2	-	5.258	4.235
P	-	0.046	0.040

2.2 两组治疗前后肝功能指标比较

治疗后,两组 ALT、AST、TBIL 水平均明显低于治疗前,ALB 水平显著高于治疗前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与对照组比较,观察组 ALT、AST、TBIL 明显较低,ALB 显著较高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后肝纤维化指标比较

表 3: 两组治疗前后肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	LSM (kPa)
对照组 (n=36)	治疗前	19.42±4.10
	治疗后	16.42±4.01
观察组 (n=36)	治疗前	19.14±4.82
	治疗后	13.14±4.74
t/P 对照组 (治疗前后)		3.139/0.002
t/P 观察组 (治疗前后)		5.325/0.000
t/P 组间值 (治疗后)		3.170/0.002

治疗后, 两组 LSM 水平均明显低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对比对照组, 观察组 LSM 水平明显较低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

现阶段, 抗乙型肝炎病毒与抗肝纤维化已成为临床治疗失代偿期乙型肝炎硬化的常用手段。众多研究显示, 核苷(酸)类药物在乙肝疾病的治疗中具有突出效用^[4]。核苷(酸)类药物经人体吸收后, 可转化成磷酸核苷类似物, 该物质既可抑制乙型肝炎病毒聚合酶逆转录酶的活性, 也可显著提升机体的抗乙型肝炎病毒能力。

替诺福韦作为一种核苷酸类逆转录酶抑制剂, 含有大量的二磷酸无 3'-OH 基因, 因此可终止 DNA 链的延长, 有效抑制病毒复制。有报道称, 替诺福韦的临床耐药率为 0, 可广泛应用于乙肝疾病的治疗, 在失代偿期乙型肝炎肝硬化治疗中, 可明显改善患者的肝功能, 抑制肝纤维化^[5]。本研究, 在常规治疗基础上选择替诺福韦治疗的观察组, HBV-DNA 转阴率与 HBeAg 转阴率均明显高于采用拉米夫定治疗的对照组, 且观察组治疗后的 ALT、AST、TBIL 水平均显著高于对照组, ALB 水平低于对照组, 说明替诺福韦可明显改善失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的肝功能, 抗病毒效果更为显著, 能够有效减少病毒对肝功能的损害。这主要是因为替诺福韦经人体充分吸收后, 可在磷酸激酶诱导下, 生成二磷酸替诺福韦, 对病毒活性起到明显的抑制作用。同时, 也可与 5'-三磷酸脱氧腺苷竞争性抑制 HBV 复制过程中所需的逆转录酶, 阻断病毒 DNA 链的延长, 促进 HBV-DNA、HBeAg 转阴, 改善肝功能。

另外, 有研究发现, 进行性纤维化是肝硬化的主要发病机制^[6], 因此, 抑制、延缓肝纤维化进程在失代偿期乙型肝炎硬化的治疗中尤为关键, 会直接影响到肝脏代谢及预后。当前, 临床多采用瞬时弹性成像技术对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的

肝脏硬度值 (LSM) 进行测定, 判断其肝纤维化程度。本次研究中, 观察组 LSM 明显低于对照组。说明替诺福韦可有效延缓肝纤维化进展。一方面, 替诺福韦可明显减少对肝细胞的损坏, 维持良好的肝功能; 另一方面, 替诺福韦可充分激活肝星状细胞 Notch1 介导的 Notch 信号途径, 影响多条代谢途径抑制肝星状细胞的激活, 从而有效缓解肝纤维化, 延缓肝硬化进程。

综上所述, 替诺福韦抗病毒治疗在失代偿期乙型肝炎肝硬化中的应用价值显著, 可明显改善患者的肝功能, 抑制肝纤维化, 值得临床广泛推广及运用。

参考文献:

- [1] 司进枚, 王茜, 陈氏, 等. 乙肝失代偿期肝硬化并发肝功能衰竭患者的生存现状及影响因素分析 [J]. 海军医学杂志, 2021, 42(2):208-210.
- [2] 张晓强, 余建平, 盛吉芳. 替诺福韦与阿德福韦对慢性乙型肝炎患者肝功能、乙肝病毒载量及肝纤维化的临床疗效对比 [J]. 中国药物应用与监测, 2021, 18(3):147-149, 164.
- [3] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版) [J]. 中国肝脏病杂志 (电子版), 2019, 11(4):5-27.
- [4] 唐雪峰, 张蝶, 张磊, 等. CXCR5 基因多态性与慢性乙型肝炎患者核苷类药物停药后临床复发的关联性 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(4):526-530.
- [5] 张笛, 李贞茂, 王治兰, 等. 不同抗病毒药物治疗前后乙型肝炎肝硬化失代偿期患者血清 IL-17 的观察 [J]. 四川医学, 2019, 40(10):990-992.
- [6] 张文利, 董家琪, 周柱玉, 等. Fibroscan 弹性值与肝纤维化标志物在肝硬化患者中的关系及预后预测价值分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(6):781-785.

表 2: 两组治疗前后肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)
对照组 (n=36)	治疗前	114.26 $\pm$ 23.10	95.77 $\pm$ 8.26	42.10 $\pm$ 8.32	33.31 $\pm$ 6.30
	治疗后	58.13 $\pm$ 5.54	50.08 $\pm$ 6.96	19.33 $\pm$ 6.14	40.37 $\pm$ 3.25
观察组 (n=36)	治疗前	115.23 $\pm$ 22.82	94.73 $\pm$ 7.22	41.11 $\pm$ 8.22	35.34 $\pm$ 7.56
	治疗后	36.24 $\pm$ 6.56	33.10 $\pm$ 6.94	15.02 $\pm$ 5.07	44.52 $\pm$ 3.32
t/P 对照组 (治疗前后)		14.177/0.000	25.380/0.000	13.212/0.000	5.976/0.000
t/P 观察组 (治疗前后)		19.960/0.000	36.924/0.000	16.209/0.000	6.671/0.000
t/P 组间值 (治疗后)		15.296/0.000	10.365/0.000	3.248/0.002	5.360/0.000

(上接第 45 页)

症因子的刺激下极易引发交感神经兴奋, 儿茶酚胺分泌增加。本次研究中两组患儿治疗前 PCT、CRP 水平无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后观察组患儿各指标水平较优 ($P < 0.05$)。喜炎平可以通过抑制巨噬细胞释放炎性细胞因子, 刺激垂体-肾上腺皮质功能, 促使糖皮质激素得以增加, 对多种病毒起到灭活作用, 抑制炎症反应, 缓解临床症状。除此之外, 穿心莲制剂能够有效提高血清溶菌酶, 对中性粒细胞的吞噬能力起到改善作用, 同时可以增加外周血吞噬细胞对于细菌的吞噬能力, 达到增强患儿免疫功能的作用, 促使免疫球蛋白合成, 加速疾病康复。研究得出与对照组相比, 观察组患儿症状消退时间、住院时间均较短 ($P < 0.05$); 观察组患儿治疗总有效率以 95.35% 高于对照组 79.07% ($P < 0.05$)。可见, 药物联合使用效果优于单一用药, 可以有效缩短患儿临床症状消退时间, 是一种高效、可靠的治疗方式。本次研究因受

研究时间、例数等因素限制, 导致研究结果可能存在偏倚性, 建议后期加大研究例数、延长研究时间, 以望取得较为全面、准确研究结果, 为后期临床治疗工作提供借鉴。

综上所述: 在小儿手足口病治疗中, 喜炎平结合干扰素应用效果显著, 值得研究。

参考文献:

- [1] 陈次发. 联用喜炎平、利巴韦林和黄芪注射液治疗小儿手足口病的效果观察 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15(23):2-2.
- [2] 呼在平, 陈艳, 陈海英, 等. 联合应用干扰素、喜炎平治疗小儿手足口病的疗效及对心肌酶和肝功能的影响研究 [J]. 临床医学研究与实践, 2017(16):102-103.
- [3] 慕容三群, 邓永锋, 邓俊能, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 凝胶治疗小儿手足口病的临床研究 [J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(6):2-2.
- [4] 李静. 血清 C 反应蛋白 (CRP) 及降钙素原 (PCT) 检测在小儿手足口病诊断中的应用分析 [J]. 中国现代医生, 2020, 58(24):3.