

恩替卡韦在肺结核合并慢性乙型肝炎患者 治疗中的应用效果

温健伟, 崔皓

(粤北第二人民医院呼吸内科, 广东 韶关 512026)

摘要: **目的** 探讨恩替卡韦治疗肺结核合并慢性乙型肝炎(乙肝)对患者肝功能、肝纤维化指标及预后的影响。**方法** 回顾性分析2018年6月至2020年12月粤北第二人民医院收治的64例肺结核合并慢性乙肝患者的临床资料,根据不同的治疗方案分为常规组与恩替卡韦组,各34例。常规组患者采用常规疗法:口服异烟肼片、利福喷丁胶囊、盐酸乙胺丁醇片、拉米夫定片治疗;恩替卡韦组患者在常规组的基础上联合恩替卡韦片进行口服治疗,两组患者均进行连续6个月的治疗。比较两组患者治疗前后肝功能、肝纤维化指标变化情况,并统计两组患者HBV-DNA阴转率、痰菌转阴率及病灶吸收率。**结果** 与治疗前比较,治疗后两组患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平均升高,但恩替卡韦组低于常规组,血清白蛋白(ALB)水平均升高,且恩替卡韦组高于常规组;两组患者透明质酸酶(HA)、层黏蛋白(LN)、Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ-C)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢNP)水平均降低,且恩替卡韦组低于常规组;恩替卡韦组患者HBV-DNA转阴率、痰菌转阴率、病灶吸收率均高于常规组(均 $P<0.05$)。**结论** 恩替卡韦应用于肺结核合并慢性乙肝疗效确切,可减轻患者肝功能损伤,抑制病毒复制和肝纤维化的发生,进而提高患者HBV-DNA阴转率、痰菌转阴率及病灶吸收率,疗效确切。

关键词: 肺结核;慢性乙型肝炎;恩替卡韦;肝功能;肝硬化

中图分类号: R512.6+2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.03.0061.03

肺结核、慢性乙型肝炎(乙肝)均是我国常见的慢性疾病,前者主要由结核菌侵犯肺脏后引发,患者临床主要表现为咳嗽、咯血等症状;后者为乙型肝炎病毒(HBV)感染后引起,临床症状主要表现为乏力与恶心等。目前,肺结核患者的治疗以多药联合抗结核治疗方案为主,异烟肼、利福喷丁等均为临床常用药物,但其会对患者肝脏造成不同程度的损伤,若患者同时合并慢性乙肝,则会进一步加重肝损伤程度,故对于肺结核合并慢性乙肝患者,如何在抗结核治疗的同时降低对患者肝功能损伤是临床研究的主要内容^[1]。恩替卡韦具有耐药性发生率低、不良反应少等特点,临床常被用于病毒复制活跃、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续升高或肝脏组织学显示有活动性病变的慢性乙肝的治疗^[2]。恩替卡韦可在机体内充分发挥抗病毒效应,对病毒复制的条件进行破坏,从而达到改善患者病情的目的^[3]。本研究旨在探讨恩替卡韦治疗肺结核合并慢性乙肝对患者肝功能与肝纤维化指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年6月至2020年12月粤北第二人民医院收治的64例肺结核合并慢性乙肝患者的临床资料,根据不同的治疗方案分为常规组和恩替卡韦组,各34例。常规组中男、女患者分别为20、14例;年

龄25~68岁,平均 (50.42 ± 10.98) 岁;肺结核病程0.5~2年,平均 (1.24 ± 0.30) 年。恩替卡韦组中男、女患者分别为23、11例;年龄25~68岁,平均 (50.62 ± 10.75) 岁;肺结核病程0.5~2年,平均 (1.39 ± 0.42) 年。两组患者一般资料经比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。诊断标准:参照《肺结核的诊断与治疗》^[4]中有关肺结核的诊断标准与《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[5]中有关慢性乙肝的诊断标准。纳入标准:符合上述诊断标准者;临床资料完整者;经血液检查发现血清乙型肝炎E抗原(HBeAg)、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和HBV-DNA呈阳性,乙肝e抗体(HBeAb)呈阴性者;经过肝穿活检检查显示存在不同程度的炎症反应者等。排除标准:对此次研究治疗药物过敏者;合并心功能不全或恶性肿瘤者;合并艾滋病病毒(HIV)感染者;合并甲、丙、戊型肝炎病毒者;合并药物性肝损伤、肝硬化、肝癌者等。本研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 常规组患者采用常规疗法:口服异烟肼片(安徽长江药业有限公司,国药准字H34020938,规格:50 mg/片)150 mg/次,1次/d;口服利福喷丁胶囊(四川省长征药业股份有限公司,国药准字H10940211,规格:0.15 g/粒)0.3 g/次,2次/周;口服盐酸乙胺丁醇片(成都天台山制药有限公司,国药准字H51023010,规

格: 0.25 g/片) 0.25 g/次, 3次/周; 口服拉米夫定片[吉
斯凯(苏州)制药有限公司, 国药准字 H20030581, 规
格: 0.1g/片] 0.1g/次, 1次/d; 治疗期间同时进行护肝、
保护胃黏膜治疗。恩替卡韦组患者在常规组的基础上联
合恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准
字 H20052237, 规格: 0.5 mg/片)口服治疗, 0.5 mg/次,
1次/d。两组患者均进行连续6个月的治疗。

1.3 观察指标 ①肝功能。分别于治疗前后采集两组
患者晨起空腹状态下静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 的转
速离心 10 min 取血清, 采用全自动生化仪对两组患者
血清 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素
(TBIL)、白蛋白(ALB)水平进行检测并比较。②肝纤维
化指标。血样采集、血清制备方法同①, 采用肝纤维化检
测仪对两组患者透明质酸酶(HA)、层黏连蛋白(LN)、
Ⅳ型胶原蛋白(Ⅳ-C)、Ⅲ型前胶原肽(PⅢNP)水平进
行检测并比较。③HBV-DNA 阴转率、痰菌转阴、病灶吸
收率。分别于治疗后采用基因荧光定量分析仪检测两组患
者 HBV-DNA 阴转率, 采用痰涂片检测痰菌转阴率, 采用

胸部 CT 检查病灶吸收率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据, 计
数、计量资料分别以[例(%)]、 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较分别
采用 χ^2 、 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能 与治疗前比较, 治疗后两组患者血清 ALT、
AST、TBIL 水平均升高, 而恩替卡韦组低于常规组; 两组
患者血清 ALB 水平均高于治疗前, 且恩替卡韦组高于常
规组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 肝纤维化指标 与治疗前比较, 治疗后两组患者
HA、LN、Ⅳ-C、PⅢNP 水平均降低, 且恩替卡韦组低于
常规组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 HBV-DNA 阴转率、痰菌转阴率、病灶吸收率 恩
替卡韦组患者的 HBV-DNA 转阴率、痰菌转阴率、病灶吸
收率均高于常规组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),
见表 3。

3 讨论

肺结核是一种较为严重的慢性呼吸道传染性疾病, 主

表 1 两组患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)		AST(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	34	75.06 ± 24.16	127.67 ± 20.43*	25.44 ± 2.36	36.71 ± 3.10*
恩替卡韦组	34	75.38 ± 24.51	96.65 ± 30.24*	25.36 ± 2.40	30.49 ± 3.54*
t 值		0.054	4.956	0.139	7.708
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	TBIL(μmol/L)		ALB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	34	19.54 ± 2.49	28.64 ± 2.36*	45.65 ± 10.14	50.27 ± 5.71*
恩替卡韦组	34	19.67 ± 2.51	21.54 ± 2.73*	45.73 ± 10.35	60.79 ± 5.30*
t 值		0.214	11.472	0.032	7.874
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白。

表 2 两组患者肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	HA		LN	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	34	164.24 ± 25.30	111.50 ± 20.48*	235.67 ± 30.09	168.72 ± 18.34*
恩替卡韦组	34	165.73 ± 25.42	73.20 ± 10.63*	235.34 ± 30.19	105.09 ± 15.57*
t 值		0.242	9.679	0.045	15.422
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	Ⅳ-C		PⅢNP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	34	186.65 ± 20.17	131.85 ± 19.62*	27.63 ± 2.16	17.35 ± 2.43*
恩替卡韦组	34	187.35 ± 20.40	69.24 ± 6.37*	27.49 ± 2.35	12.64 ± 1.42*
t 值		0.142	17.698	0.256	9.758
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。HA: 透明质酸酶; LN: 层黏连蛋白; Ⅳ-C: Ⅳ型胶原蛋白; PⅢNP: Ⅲ型前胶原肽。

表3 两组患者 HBV-DNA 阴转率、痰菌转阴率、
病灶吸收率比较 [例 (%)]

组别	例数	HBV-DNA 阴转	痰菌转阴	病灶吸收
常规组	34	3(8.82)	21(61.76)	22(64.71)
恩替卡韦组	34	10(29.41)	30(88.24)	31(91.18)
χ^2 值		4.660	6.353	6.928
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: HBV: 乙型肝炎病毒。

要通过空气传播, 临床以原发性病变较为常见, 具有病灶多、病程长等特点^[6]。部分患者同时合并慢性乙肝, 导致肝功能下降, 多药联合抗结核方案是目前临床上治疗肺结核患者的主要手段, 但药物主要是通过肝脏代谢, 虽能够改善患者病情, 但会加重肝脏负重, 出现肝纤维化、肝硬化及原发性肝癌, 在治疗方面需对肺结核合并慢性乙肝患者应用安全性更高的药物, 以减轻对机体造成的损伤^[7]。

恩替卡韦是鸟嘌呤核苷类似物, 属于强效抗病毒药物, 服用后可充分发挥抗病毒作用, 抑制体内对 HBV 多聚酶的生物学活性, 以原形通过肾脏排出体外, 具有安全性高的应用优势, 且不依赖于给药剂量, 并不会对患者肝功能改造成较大损伤^[8-9]。相对于其他类似药物而言, 恩替卡韦耐药屏障高, 慢性乙肝患者需要长时间服药治疗, 而恩替卡韦持续应用可以对 HBV 的复制持续发挥抑制作用, 有利于改善肝功能指标, 预防肝硬化的发生^[10]。本研究结果显示, 治疗后恩替卡韦组患者血清 ALT、AST、TBIL 水平均低于常规组, 血清 ALB 水平高于常规组, 提示恩替卡韦对肺结核合并慢性乙肝患者肝功能影响较小。

肝纤维化是乙型肝炎的病理变化, 会使体内 HA、P III NP 分泌增加, LN 大量沉积, IV-C 降解速度下降^[11]。患者长期使用抗结核药物治疗时, 药物的代谢、诱导的 HBV 再激活、病毒再次在体内复制活跃等因素均会增加对肝脏的损伤^[12]。恩替卡韦不良反应少, 可多途径、多环节抑制 HBV 逆转录酶活性而抑制病毒复制, 改善患者病情等, 且不会导致患者肝纤维化, 还可帮助慢性乙肝患者获得完全病毒学应答, 促进其肝功能的迅速恢复, 基于组织学上对肝纤维化进行改善, 并促进肝硬化的良好转归^[13-14]。本研究结果显示, 恩替卡韦组患者 HA、LN、IV-C、P III NP 水平均低于常规组, HBV-DNA 转阴率、痰菌转阴率、病灶吸收率均高于常规组, 提示肺结核合并慢性乙肝患者应用恩替卡韦治疗, 可预防或减少肝纤维化的发生, 减轻肝脏炎症病理性损伤程度, 提高患者 HBV-DNA 阴转率。

综上, 恩替卡韦应用于肺结核合并慢性乙肝的临床治疗中疗效确切, 不仅能减轻抗结核治疗中肝损伤的程度, 减少肝纤维化发生, 抑制病毒复制, 还可以提高痰菌转阴

率与病灶吸收率, 值得临床推广与应用。

参考文献

- [1] 邱惠萍, 卢伟力, 陈晓春, 等. 抗结核药物对肺结核合并乙肝患者肝功能及 HBV-DNA 水平影响 [J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(8): 877-878.
- [2] NGHIEM B H, TRINH H N, ROSENBLATT L, et al. Treatment outcomes with first-line therapies with entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients in a routine clinical practice[J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50(2): 169-174.
- [3] 杨杰, 李莹, 吴银霞, 等. 恩替卡韦在肺结核合并慢性乙型肝炎患者治疗中的临床效果观察 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(20): 3522-3524.
- [4] 张敦熔. 肺结核的诊断与治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 15-37.
- [5] 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 (2015 年版) [J]. 中国肝脏病杂志 (电子版), 2015, 7(3): 1-19.
- [6] 喻升, 杨莅, 王明月, 等. 肺结核导致肺癌的机制研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(15): 798-802.
- [7] 刘平香, 程书权. 慢性乙型肝炎合并肺结核的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 986-991.
- [8] PARK J W, KWAK K M, KIM S E, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 39-47.
- [9] 张弦, 蒋伟, 甘建和, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及其对外周血调节性 T 细胞水平的影响 [J]. 山东医药, 2016, 56(34): 42-44.
- [10] 朱栋梁, 李道波, 赵满芝, 等. 恩替卡韦治疗合并肺结核的慢性乙型肝炎效果观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(11): 2084-2087.
- [11] 张光, 单前进. 乙型肝炎合并肺结核患者肝组织炎症活动度、纤维化程度与血清生化指标变化的关系 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21): 3127-3130.
- [12] 刘平香, 程书权, 黄成军, 等. 慢性乙型肝炎合并肺结核患者的肝组织病理学分析 [J]. 中华传染病杂志, 2016, 34(2): 84-87.
- [13] 翁艳. 恩替卡韦联合硫普罗宁治疗慢性乙型肝炎患者肝功能及其肝纤维化指标的变化 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(2): 212-215.
- [14] 彭春仙, 卢滔, 吴志宇, 等. 恩替卡韦或恩替卡韦联用阿德福韦酯治疗核苷 (酸) 类似物经治复发性慢性乙型肝炎患者 96 周临床疗效 [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(4): 280-283, 287.