

皮青文

(新干县人民医院感染科,江西 新干 331300)

**摘要:**目的 研究恩替卡韦抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能及肝硬化程度的影响。方法 选取 2018 年 6 月-2021 年 5 月新干县人民医院收治的 60 例慢性乙型肝炎肝硬化患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组与观察组,各 30 例。对照组给予阿德福韦酯抗病毒治疗,观察组给予恩替卡韦抗病毒治疗,比较两组乙肝病毒基因 (HBV-DNA)、肝功能指标 [总胆红素 (TBL)、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)]、肝硬化指标 (肝纤维化无创诊断指数 APRI 与 FIB-4)、综合疗效、病毒应答情况及不良反应发生情况。结果 两组治疗后 1、3 个月 HBV-DNA 水平低于治疗前,且观察组低于对照组 ( $P<0.05$ );两组治疗后 TBL、ALT、AST 水平低于治疗前,且观察组低于对照组 ( $P<0.05$ );两组治疗后 APRI、FIB-4 低于治疗前,且观察组低于对照组 ( $P<0.05$ );观察组治疗有效率为 93.33%,高于对照组的 80.00% ( $P<0.05$ );观察组病毒应答率为 90.00%,高于对照组的 70.00% ( $P<0.05$ );观察组不良反应发生率为 13.33%,低于对照组的 30.00% ( $P<0.05$ )。结论 恩替卡韦具有积极的抗乙肝病毒作用,可改善慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能及肝硬化程度,提高其病毒应答反应,疗效确切,安全可行。

**关键词:**慢性乙型肝炎肝硬化;肝功能;肝纤维化;恩替卡韦;炎症反应

中图分类号:R512.62

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.15.028

文章编号:1006-1959(2022)15-0121-04

## Effect of Entecavir Antiviral Therapy on Liver Function and Degree of Liver Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B Cirrhosis

PI Qing-wen

(Department of Infection,Xingan County People's Hospital,Xingan 331300,Jiangxi,China)

**Abstract:**Objective To study the effect of entecavir antiviral therapy on liver function and degree of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B cirrhosis. Methods A total of 60 patients with chronic hepatitis B cirrhosis admitted to Xingan County People's Hospital from June 2018 to May 2021 were selected as the study subjects. They were divided into control group and observation group by random number table method, with 30 cases in each group. The control group was given adefovir dipivoxil antiviral therapy, and the observation group was given entecavir antiviral therapy. The hepatitis B virus gene (HBV-DNA), liver function indexes [total bilirubin (TBL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)], liver cirrhosis indexes (liver fibrosis noninvasive diagnostic index APRI and FIB-4), comprehensive curative effect, virus response and adverse reactions were compared between the two groups. Results The levels of HBV-DNA in the two groups at 1 and 3 months after treatment were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than the control group ( $P<0.05$ ). The levels of TBL, ALT and AST in the two groups after treatment were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than the control group ( $P<0.05$ ). APRI and FIB-4 in the two groups after treatment were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The effective rate of the observation group was 93.33%, which was higher than 80.00% of the control group ( $P<0.05$ ). The virus response rate of the observation group was 90.00%, which was higher than 70.00% of the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was 13.33%, which was lower than 30.00% in the control group ( $P<0.05$ ). Conclusion Entecavir has a positive anti-hepatitis B virus effect, which can promote the improvement of liver function and cirrhosis of patients with chronic hepatitis B cirrhosis, and improve their viral response. The effect is significant, safe and feasible.

**Key words:**Chronic hepatitis B cirrhosis;Liver function;Liver fibrosis;Entecavir;Inflammatory response

肝硬化(liver cirrhosis)是临床常见的慢性进行性肝病,多表现为肝实质细胞破坏、变性纤维组织增生,可导致机体肝结构紊乱,严重情况下甚至引起肝性脑病及肝癌等不良后果,危及患者生命健康<sup>[1,2]</sup>。目前,我国肝硬化患者多以病毒性肝炎肝硬化为主,其中以慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起的肝硬化类型最为常见,是导致终末期肝病形成的重要危险因素之一<sup>[3,4]</sup>。研究认为<sup>[5]</sup>,HBV 感染可造成肝细胞损伤,而肝纤维化则是肝细

胞损伤的持续性表现,随着疾病的进一步发展,可导致肝硬化的形成。有研究指出<sup>[6]</sup>,针对 HBV 开展积极的抗病毒治疗将有助于延缓肝硬化发展进程,对肝功能损伤及肝纤维化均具有重要的治疗作用。恩替卡韦是当前常用的抗病毒药物,已有研究证实<sup>[7,8]</sup>,该药对乙型肝炎病毒的抑制作用显著,且耐药性小、安全性高,但目前关于该药对肝功能及肝硬化指标的影响机制尚不明确。本研究结合 2018 年 6 月-2021 年 5 月新干县人民医院收治的 60 例慢性乙型肝炎肝硬化患者临床资料,观察恩替卡韦抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能及肝硬化程度的影响,现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月-2021 年 5 月新干

基金项目:江西省卫生健康委科技计划项目(编号:20204455)

作者简介:皮青文(1974.8-),男,江西新干县人,本科,主治医师,主要从事感染疾病的研究

县人民医院收治的60例慢性乙肝肝硬化患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组与观察组,各30例。对照组男20例,女10例;年龄38~69岁,平均年龄(47.78±3.53)岁;病程1~5年,平均病程(2.62±0.75)岁。观察组男19例,女11例;年龄37~70岁,平均年龄(47.80±3.67)岁;病程1~5年,平均病程(2.74±0.81)岁。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究患者均自愿参与本研究,并签署知情同意书。

## 1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》中慢性乙肝肝硬化的诊断标准<sup>[9]</sup>;②经肝组织活检确诊为肝硬化;③HBsAg阳性持续时间≥6个月;④无药物禁忌。

1.2.2 排除标准 ①其他类型的病毒性肝炎患者;②药物性肝损伤者;③严重心血管疾病、代谢性疾病及免疫功能障碍者;④恶性肿瘤者。

## 1.3 方法

1.3.1 对照组 给予阿德福韦酯片(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字H20100023,规格:10 mg/片)口服,1片/次,1次/d,疗程3个月。

1.3.2 观察组 给予恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20052237,规格:0.5 mg/片),1片/次,1次/d,疗程3个月。

1.4 观察指标 比较两组乙肝病毒基因(HBV-DNA)水平、肝功能指标[总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)]、肝硬化指标(肝纤维化无创诊断指数APRI与FIB-4)、综合疗效、病毒应答情况及不良反应(头痛、恶心、腹泻、虚弱)发生情况。①APRI=[AST正常值上限(ULN)/血小板计数( $10^9/L$ )] $\times 100$ ,FIB-4=(年龄 $\times$ AST)/(血小板计数 $\times$ ALT<sup>1/2</sup>),其

中AST、ALT ULN均为40 U/L;②综合疗效:显效为症状及体征基本消失,肝功能及肝硬化指标明显改善;有效为症状及体征有所缓解,肝功能及肝硬化指标有所改善;无效为未达以上标准;治疗有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ ;③病毒应答:完全应答为ALT恢复正常(5~40 U/L),HBeAg血清学转换,无HBV-DNA检出;部分应答为ALT基本恢复正常,无HBeAg血清学转换,HBV-DNA水平 $< 10^5$ 拷贝/ml;无应答为未达以上标准。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,行 $t$ 检验;计数资料以[n(%)]表示,行 $\chi^2$ 检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组HBV-DNA水平比较 两组治疗后1、3个月HBV-DNA水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组HBV-DNA水平比较( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^5$ 拷贝/ml)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月
观察组	30	189.59±53.47	10.62±1.89*	1.54±0.08*
对照组	30	190.62±55.60	12.27±2.42*	2.83±1.21*
<i>t</i>		0.073	2.943	5.827
<i>P</i>		0.942	0.005	0.000

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$

2.2 两组肝功能指标比较 两组治疗后TBIL、ALT、AST水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 两组肝硬化指标比较 两组治疗后APRI、FIB-4指数低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

表2 两组肝功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )		ALT(U/L)		AST(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	19.35±4.16	14.31±2.26*	52.48±5.97	28.67±2.80*	55.28±2.93	37.66±1.76*
对照组	30	19.17±4.20	15.72±2.11*	52.69±6.08	30.54±2.91*	55.12±2.87	39.15±1.80*
<i>t</i>		0.167	2.498	0.135	2.536	0.214	3.242
<i>P</i>		0.868	0.015	0.893	0.014	0.832	0.002

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$

表3 两组肝硬化指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	APRI		FIB-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	1.48±0.87	1.03±0.43*	3.32±1.05	1.52±0.70*
对照组	30	1.52±0.82	1.29±0.52*	3.38±1.12	1.94±0.87*
<i>t</i>		0.183	2.110	0.214	2.060
<i>P</i>		0.855	0.039	0.831	0.044

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$

2.4 两组综合疗效比较 观察组治疗总有效率高  
于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组综合疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	30	12(40.00)	16(53.33)	2(6.67)	28(93.33)*
对照组	30	9(30.00)	15(50.00)	6(20.00)	24(80.00)

注:\*与对照组比较, $\chi^2=4.320$ , $P=0.038$

2.6 两组不良反应发生情况比较 观察组发生恶  
心 2 例、腹泻 1 例、头痛 1 例,不良反应发生率为  
13.33%(4/30);对照组发生恶心 4 例、腹泻 2 例、  
头痛 2 例、虚弱 1 例,不良反应发生率为 30.00%  
(9/30);观察组不良反应发生率低于对照组,差  
异有统计学意义( $\chi^2=4.356$ , $P=0.037$ )。

### 3 讨论

抗病毒治疗是慢性乙型肝炎肝硬化疾病的重  
要治疗环节,有研究指出<sup>[10,11]</sup>,积极的抗病毒治  
疗对早期肝硬化具有一定的逆转作用,可缓解疾  
病进展,降低肝衰竭、肝癌等终末期疾病的发生  
风险。恩替卡韦是新一代抗乙型肝炎病毒药,属  
于鸟嘌呤核苷类似物,可通过磷酸化转变为三磷  
酸盐,抑制 HBV 多聚酶的所有活性,包括 HBV  
多聚酶的启动、前基因组 mRNA 逆转录负链的  
形成以及 HBV-DNA 正链的合成,以此阻断 HBV  
病毒的装配与延伸,抑制 HBV-DNA 复制,达到  
抗病毒治疗目的<sup>[12-14]</sup>。此外,在乙型肝炎肝硬  
化的治疗过程中,病毒学抑制-肝功能恢复-肝硬  
化逆转这一过程通常较为漫长,患者往往需接受  
长期的抗病毒治疗,方可达到良好的临床效果<sup>[15]</sup>。  
但常规抗病毒药物在长期使用中可出现一定的  
毒副反应及耐药性,对其治疗效果及用药安全造  
成了较大影响<sup>[16,17]</sup>。研究显示<sup>[18,19]</sup>,恩替卡  
韦在长期应用情况下,仍可保持较低的耐药发生  
率,且可改善乙型肝炎肝硬化患者的肝纤维化程  
度,无明显毒副反应。

本研究结果显示,两组治疗后 1、3 个月 HBV-  
DNA 水平低于治疗前,且观察组低于对照组( $P<$   
0.05),与申恩华等<sup>[20]</sup>研究结果一致。HBV-DNA  
是反映乙型肝炎病毒传染及复制的直观指标,该  
结果提示恩替卡韦具有显著的抗乙型肝炎病毒  
作用。此外,TBL、ALT、AST 作为肝功能常用实  
验室指标,可特异性反映肝细胞的受损程度,当肝  
脏出现炎症或损伤时,此类指标多表现为异常上  
升趋势<sup>[21,22]</sup>。本研究中两组治疗后 TBL、ALT、  
AST 水平低于治疗前,且观察组低于对照组( $P<$   
0.05),表明恩替卡韦抗病毒治疗有助于改善患  
者肝功能,分析原因为慢性乙型肝炎肝硬化患者  
经恩替卡韦治疗后,其 HBV 病毒复制获得了有  
效抑制,由此可控制肝细胞炎症,进而降低

2.5 两组病毒应答情况比较 观察组病毒应答率  
高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 两组病毒应答情况比较[n(%)]

组别	n	完全应答	部分应答	无应答	应答率
观察组	30	11(36.67)	16(53.33)	3(10.00)	27(90.00)*
对照组	30	8(26.67)	13(43.33)	9(30.00)	21(70.00)

注:\*与对照组比较, $\chi^2=4.812$ , $P=0.028$

TBL、ALT、AST 等肝功能指标水平<sup>[23]</sup>。APRI 与  
FIB-4 均是中晚期肝病的良好评价指标,现已用  
于门诊肝硬化患者的危险分层中,较高的 FIB-4、  
APRI 往往预示着病情加重的危险性<sup>[24,25]</sup>。本  
研究结果显示,观察组治疗后 APRI、FIB-4 指数  
低于对照组( $P<0.05$ ),提示恩替卡韦可改善患  
者的肝硬化程度,分析原因为恩替卡韦可通过抑  
制病毒复制,减少纤维增生,进而改善患者的肝  
硬化程度,与陈娟娟等<sup>[26]</sup>观点一致。此外,观察  
组治疗有效率为 93.33%,高于对照组的 80.00%  
( $P<0.05$ );观察组病毒应答率为 90.00%,高  
于对照组的 70.00%( $P<0.05$ ),表明恩替卡韦  
可促进患者疗效及病毒应答反应的提升,这与其  
低耐药等特性存在密切相关。在用药安全性方面,  
观察组不良反应发生率为 13.33%,低于对照组的  
30.00%( $P<0.05$ ),表明恩替卡韦的药物不良反  
应较少,安全性较高,在患者的长期治疗方案中具  
有较大优势。

综上所述,恩替卡韦具有积极的抗乙型肝炎  
病毒作用,可改善慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功  
能及肝硬化程度,提高其病毒应答反应,疗效确  
切,安全可行。

### 参考文献:

- [1]张绍斌,杨超.恩替卡韦治疗失代偿期慢性乙型病毒性肝炎肝硬化的临床研究[J].实用临床医药杂志,2016,20(5):57-59,63.
- [2]Guo HM,Liu M,Xiang YT,et al.Insomnia in Adults With Chronic Hepatitis B,Liver Failure,and Cirrhosis:A Case-Control Study[J].Perspect Psychiatr Care,2017,53(1):67-72.
- [3]陈岚,张蓉.恩替卡韦单药替代拉米夫定与阿德福韦酯对乙型肝炎肝硬化患者肾脏的影响研究[J].重庆医学,2020,49(15):2533-2537.
- [4]杨春梅,施翠芬.恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯治疗初治慢性乙型肝炎及代偿期肝硬化效果比较[J].临床合理用药杂志,2020,13(5):59-61.
- [5]范丽,张婷.拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床研究[J].陕西医学杂志,2019,48(7):939-941.
- [6]沈伟,陈彬,范久波,等.恩替卡韦和替诺福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化的实验室及超声指标比较[J].现代仪器与医疗,2019,25(1):49-53.
- [7]曹艳平,隋洪婷,潘猛,等.恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素或胸腺素治疗代偿期乙型肝炎肝硬化 2 年疗效随访[J].实用肝

脏病杂志,2019,22(1):93-96.

[8]朱风云,蒋明光,涂玲玲,等.恩替卡韦与阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化患者的疗效及预后比较[J].安徽医学,2018,39(11):1314-1317.

[9]中华医学会肝病学分会,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(3):1-18.

[10]Zhang Z,Li J,Wang P,et al.Nomogram for cirrhosis in patients with chronic hepatitis B:A simple self-assessed scale for individual risk of cirrhosis[J].Sci Rep,2017,7(1):17493.

[11]沈男男,王佳良,劳国琴,等.恩替卡韦和阿德福韦酯治疗乙型病毒性肝炎相关肝硬化的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(10):1136-1139.

[12]袁刚,胡爱荣,胡耀仁,等.恩替卡韦和阿德福韦酯治疗代偿期乙型肝炎肝硬化临床疗效及远期预后[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(2):170-174.

[13]胡大山.恩替卡韦分散片与阿德福韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效比较[J].肝脏,2018,23(2):179-181.

[14]Han Y,Zeng A,Liao H,et al.The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: A systematic review and Meta-analysis[J].Int Immunopharmacol,2017,42:168-175.

[15]肖玉柱.阿德福韦酯联合恩替卡韦治疗老年失代偿期乙型肝炎相关肝硬化患者疗效及血清细胞因子水平变化[J].实用肝脏病杂志,2017,20(5):546-549.

[16]严瑾.恩替卡韦治疗乙型肝炎后肝硬化患者对血清炎症因子的影响[J].现代消化及介入诊疗,2017,22(1):24-26.

[17]赵子龙,康海燕,张志,等.阿德福韦酯联合拉米夫定与恩替卡韦单药治疗乙型肝炎肝硬化疗效比较[J].现代中西医结合杂志,

2016,25(33):3716-3718.

[18]雷子庆,张鑫.替诺福韦和恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的疗效对比[J].分子影像学杂志,2016,39(4):383-386.

[19]殷燕,李捷壮,聂尚燕.恩替卡韦与阿德福韦酯治疗乙型病毒性肝炎失代偿性肝硬化患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(18):1639-1642.

[20]申恩华,王茉莉,王立红,等.恩替卡韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗慢性乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化抗病毒效果[J].中国医药导报,2018,15(28):70-73.

[21]何峰,王慧,刘超.恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化代偿期乙肝病毒应答、肝功能水平的影响[J].海南医学,2016,27(13):2121-2123.

[22]聂振汪,李荣宽.恩替卡韦对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者肝功能及血清病毒学指标的影响[J].成都医学院学报,2016,11(3):317-320.

[23]刘小莹,郑宏波,王山军,等.恩替卡韦单药方案维持对初始行拉米夫定+阿德福韦酯方案治疗慢性乙型肝炎及慢性乙型肝炎后肝硬化疗效影响[J].陕西医学杂志,2020,49(4):502-505.

[24]张美平,李秀芬,邹宇美.恩替卡韦和替诺福韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效对比[J].黑龙江医药,2018,31(1):60-62.

[25]Chen Y,Cai G,Zhang C,et al.The association of serum markers of fibrosis and development of liver cirrhosis in chronic hepatitis B patients:A systematic review and meta-analysis[J].Cogent Medicine,2019,6(1):109-112.

[26]陈娟娟,张瑞,陈保站,等.恩替卡韦治疗对乙型肝炎肝硬化患者肝功能及肝硬化指标的影响[J].中国医院药学杂志,2018,38(14):1526-1529,1557.

收稿日期:2021-09-16;修回日期:2021-09-29

编辑/杜帆