

恩替卡韦在预防肺结核合并乙型肝炎病毒携带状态肝损伤中的临床意义

卫安娜, 庞慧敏

广州市胸科医院结核科, 广东 广州 510095

【摘要】目的 探讨恩替卡韦在预防肺结核合并乙型肝炎病毒携带状态肝损伤中的临床意义。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月广州市胸科医院收治的初治肺结核乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性, 且 HBV-DNA 定量阳性患者 221 例, 其中观察组患者 108 例, 在抗结核治疗基础上, 预防性口服恩替卡韦; 对照组患者 113 例, 单纯抗结核治疗。对比两组肝损伤例数、HBV-DNA 下降例数、HBV 再激活发生率。**结果** 观察组出现肝损伤比例低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组中重度肝损伤比例低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 轻度肝损伤比例同对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组 HBV-DNA 下降例数少于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组 HBV 再激活率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 给予肺结核合并 HBV 携带状态患者抗结核治疗的同时, 预防性应用恩替卡韦能够减轻肝功能损伤程度, 降低 HBV 再激活发生率。

【关键词】 恩替卡韦; 肺结核; 乙型肝炎病毒; 临床意义

【中图分类号】 R512.62 **【文献标识码】** A

Clinical significance of entecavir in preventing liver damage caused by pulmonary tuberculosis combined with HBV carriage status

Wei Anna, Pang Huimin

Department of Tuberculosis, Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou 510095, China

【Abstract】Objective To explore the clinical significance of entecavir in preventing liver damage caused by pulmonary tuberculosis combined with HBV carriage status. **Methods** 221 patients with positive HBsAg and positive quantitative HBV-DNA in newly diagnosed pulmonary tuberculosis admitted to Guangzhou chest hospital from January 2017 to December 2019 were selected. Among them, 108 patients in the observation group took entecavir orally on the basis of anti tuberculosis treatment; 113 patients in the control group were treated with antituberculosis alone. The number of liver injury, number of HBV-DNA decline and the incidence of HBV reactivation were compared between the two groups. **Results** The number of liver injury in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$); The proportion of moderate and severe liver damage was lower than the observation group ($P < 0.05$); There were no significantly difference of the proportion of mild liver damage between the two groups ($P > 0.05$); The number of HBV-DNA decline in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$); The proportion of HBV reactivation in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** While giving antituberculosis treatment in tuberculosis patients with HBV carrier status, the prophylactic application of entecavir can reduce the degree of liver function damage and reduce the incidence of HBV reactivation.

【Key words】 entecavir; pulmonary tuberculosis; HBV; clinical significance

肺结核合并乙型肝炎病毒 (HBV) 携带状态在抗结核治疗过程中可能会出现各种不良反应, 其中以肝损伤最为常见, 这也是导致患者治疗中断的主要原因。相关研究结果显示, 50% 以上的肺结核伴

慢性 HBV 患者在治疗过程出现了肝损伤, 与 HBV 的复制密切相关, 并最终导致了肺结核的恶化^[1]。恩替卡韦是治疗慢性乙型病毒性肝炎的强效、低耐药的药物, 而肺结核合并 HBV 携带状态在治疗肺

结核的同时是否应该抗病毒治疗,由于循证医学证据相对不足,暂无统一的推荐意见,临床治疗上仍存在分歧^[2]。因此,本次研究选取2017年1月至2019年12月广州市胸科医院收治的初治肺结核合并HBsAg阳性,且HBV-DNA定量阳性患者221例,探讨恩替卡韦用于预防肺结核合并HBV携带状态肝损伤的临床意义,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2019年12月广州市胸科医院收治的初治肺结核乙肝表面抗原(HBsAg)阳性,且HBV-DNA定量阳性患者221例,其中观察组患者108例,在抗结核治疗基础上,给予预防性口服恩替卡韦;对照组患者113例,给予单纯抗结核治疗。观察组108例患者中,男性60例,女性48例;年龄范围17~78岁,平均年龄为(41.58±3.52)岁。对照组113例患者中,男性62例,女性51例;年龄范围17~72岁,平均年龄为(40.36±4.06)岁。两组患者一般资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准:①临床资料完整;②肝功能指标正常,痰涂阳性。

排除标准:①在近3个月内,应用过致肝损伤药物治疗者;②有出肺外结核以及严重肝损伤者;③有甲状腺功能亢进以及免疫系统疾病者^[3]。

1.2 方法

对照组给予单纯抗结核治疗:异烟肼片

300mg;利福平胶囊0.45g;乙胺丁醇片0.75g;吡嗪酰胺片0.5g,均清晨顿服。

在抗结核治疗基础上,给予预防性口服恩替卡韦:恩替卡韦0.5mg,口服,每日1次。

1.3 观察指标

比较两组肝损伤例数:肝功能损害程度分级:轻度肝损伤为转氨酶(ALT、AST)小于正常值3倍和胆红素小于正常值2倍;中重度肝损伤为转氨酶(ALT、AST)大于正常值3倍或胆红素大于正常值2倍。HBV再激活定义:HBV-DNA升高 ≥ 10 倍,或绝对值 > 109 /ml,或HBV-DNA转为阳性^[4]。

1.4 统计学方法

应用统计学软件SPSS 18.0对本研究数据进行分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;以 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

两组肝损伤及HBV再激活情况的比较,观察组肝损伤比例低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组中重度肝损伤比例低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组轻度肝损伤比例同对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组治疗1个月后复查HBV-DNA下降例数优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组HBV再激活率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组间肝损伤及HBV再激活情况的比较 [$n(\%)$]

组别	例数	肝损伤总例数	1个月内出现肝损伤	1个月后出现肝损伤	轻度肝损伤	中重度肝损伤(中断治疗)	治疗1个月后复查HBV-DNA下降例数	HBV再激活发生率
观察组	108	22 (20.37)	4 (18.18)	18 (81.82)	17 (77.72)	5 (22.73)	40 (37.04)	5 (4.63)
对照组	113	61 (53.98)	44 (72.13)	17 (27.87)	22 (36.07)	39 (63.93)	5 (4.42)	26 (23.01)
研究对象	221	83 (37.56)	48 (57.83)	35 (42.17)	39 (46.99)	44 (53.01)	45 (20.36)	31 (14.03)
χ^2		26.60	19.30	0.10	0.52	11.02	36.22	15.47
P		< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

肺结核并发HBV携带者在抗结核治疗过程中可能会出现各种不同程度的不良反应,其中肝损

伤最为常见,这也是导致患者治疗中断的主要原因之一。临床上部分肺结核合并HBV携带状态患者,治疗中出现黄疸、肝功能异常等临床表现易误诊为单纯的药物性肝损伤,只护肝治疗效果差,

继而进行HBV-DNA定量检测才发现患者发生了HBV再激活,患者抗结核治疗后的HBV-DNA水平较治疗前相比绝对值升高10倍以上,病毒复制活跃,因此肝功能异常患者不得不停止抗结核治疗或推迟用药时间,有的患者甚至发生急性肝功能衰竭,甚至死亡,使得临床医生逐渐重视肺结核合并HBV携带状态HBV再激活问题。但对于肺结核合并HBV的患者,在抗结核治疗的同时是否需要预防性抗病毒治疗目前仍无定论^[5]。

相关研究结果显示,即使预防性口服恩替卡韦,观察组肝损伤发生率仍达20.37%,这说明HBV携带者本身虽然肝功能正常,但由于携带乙肝病毒,肝脏早已出现不同程度的病理变化^[6],加之抗结核药物具有肝毒性,进一步加重了肝损伤。国内文献报道,肺结核患者在抗结核治疗过程中肝损伤发生率近33%^[7-8]。而肺结核伴慢性HBV患者肝损伤发生率高达50%以上,与患者在抗结核治疗的过程机体免疫功能变化、机体对HBV的免疫反应被激活、HBV复制有密切关系^[1]。本次研究结果显示,观察组的肝损伤发生率低于对照组,与彭琳^[1]的研究结果一致。提示在肺结核合并HBV携带状态抗结核治疗过程中使用抗病毒药物可以降低肝损伤的发生率。

我们对两组患者发生肝损伤的时间及肝损伤的程度进行分析研究,观察组1月内出现肝损伤占比18.18%(4/22)低于对照组72.13%(44/61),观察组轻度肝损伤占比77.72%(17/22),中重度肝损伤(中断治疗)占比22.73%(5/22),对照组轻度肝损伤占比36.07%(22/61),中重度肝损伤(中断治疗)占比63.93%(39/61),观察组中重度肝损伤比例于对照组。而治疗1个月后,观察组HBV-DNA下降例数占比37.04%(40/108)高于对照组的4.42%(5/113),以上提示观察组预防性口服恩替卡韦后抑制了乙肝病毒的复制和转录,降低了发生肝损伤概率。血清HBV-DNA是反映乙肝病毒复制和传染性的重要指标,HBV-DNA高水平复制是导致肝病进展的重要因素。抗结核治疗过程中单纯应用保肝药并不能显著减少患者治疗后肝损伤的发生,临床中对于肺结核合并HBV携带状态的患者,即使根据病情给予个体化的抗结核治疗方案,在抗结核治疗过程中肝功能损害风险仍较高^[9]。本次研究结果显示,观察组在应用恩替卡韦抗HBV治疗后的病毒复制下降例数高于对照组,

提示预防性口服恩替卡韦,可以降低病毒复制,减少HBV再激活的发生和肝功能恶化^[10-11]。本研究常规剂量抗结核治疗同时预防性恩替卡韦治疗108例,HBV再激活发生率4.63%;未用预防性恩替卡韦治疗113例,HBV再激活发生率23.01%。

综上所述,肺结核合并HBV携带状态抗结核治疗中肝损伤的发生有其特殊性,需要临床医生加以重视。预防性应用恩替卡韦能够减轻肝损伤程度,减少因肝损伤导致的治疗延迟或中断,抑制HBV复制、降低HBV再激活的发生率,对保护肝功能具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 彭琳,赵鸿江.在肺结核伴慢性乙型肝炎患者治疗中推行拉米夫定方案的可行性评价[J].吉林医学,2018,39(3):409-410.
- [2] 蔡立莉,林小田,俞宏,等.替诺福韦治疗肺结核合并慢性乙肝病毒携带者的临床研究[J].黑龙江医药,2019,32(4):782-785.
- [3] 周林,刘二勇,孟庆琳,等.《WS 288-2017肺结核诊断》标准实施后肺结核诊断质量评估分析[J].中国防痨杂志,2020,42(9):910-915.
- [4] 郑丹华,王小众.乙型肝炎病毒X蛋白的研究进展[J].中国病原生物学杂志,2018,13(10):1158-1161.
- [5] 程海林,胡旭东,宋斌,等.γ干扰素血清浓度对肺结核合并HBV感染患者选择性抗病毒治疗的临床意义[J].华中科技大学学报,2018,47(6):711-714.
- [6] 冯赞.联合抗病毒治疗对肺结核并HBV-DNA阳性患者抗结核药物肝损伤的预防效果[J].临床肺科杂志,2017,22(2):367-370.
- [7] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会.抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(10):732-736.
- [8] 孙勤,孙雯雯,沙巍,等.抗结核药物所致肝损伤的危险因素及其对结核病患者治疗结局影响的回顾性队列研究[J].中华传染病杂志,2015,33(12):725-730.
- [9] 陈琼,陈蓉,曾艺馨,等.乙型肝炎病毒感染患者HBV-DNA载量与血清及肝纤维化标志物的关系[J].中华医院感染学杂志,2017,27(15):3487-3489,3509.
- [10] 陈民,胡鹏,徐小国,等.恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床效果[J].肝脏,2016,21(12):1085-1087.
- [11] 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].实用肝脏病杂志,2020,23(1):9-32.