

体重指数增高对恩替卡韦治疗乙型肝炎疗效影响的回顾性研究

王晓枫

乙肝病毒引起的病毒性肝炎是世界范围内对人类健康的一个主要威胁^[1]。目前抗病毒治疗乙肝仍是最重要的一环^[2]。同时,超重和肥胖已成为全球公共卫生问题之一^[3]。国内有研究显示抗病毒药物(拉米夫定)效果和体重指数(body mass index, BMI)之间存有联系^[4]。而关于其他药物(如恩替卡韦)治疗乙肝效果和体重指数之间的联系报道较少。基于以往文献的报道,推测恩替卡韦也可能和体重指数之间有负相关性。故本次研究对应用恩替卡韦治疗的两组BMI不同的慢性乙型肝炎患者进行临床回顾性研究,并测定血清丙氨酸转氨酶(alanine amino transferase, ALT)、HBV-DNA拷贝数、ALT正常比例、HBV-DNA转阴占比等指标来进行评价研究。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年6月至2014年6月来宁波镇海龙赛医院消化内科门诊和住院使用恩替卡韦抗病毒治疗的慢性乙肝患者62例,其中男性42例、女性20例;平均年龄(41.23 ± 5.02)岁;平均BMI(33.51 ± 1.62)kg/m²。通过门诊,住院病历和电话随访方式收集后续资料。其中2例患者最后失访。慢性乙型肝炎诊断标准参照亚太地区慢性乙型肝炎治疗共识(2012 最新版)^[5]。本次研究按其BMI不同分为观察组和对照组:观察组(BMI ≥ 20 kg/m²)病例35例,其中男性25例、女性10例;平均年龄(40.50 ± 5.12)岁;对照组(BMI < 20 kg/m²)25例,其中男性11例、女性14例;平均年龄(41.35 ± 4.72)岁。两组患者的性别及年龄比较,差异均无统计学意义(*P*均 > 0.05)。

1.2 方法 两组患者均给予恩替卡韦抗病毒治疗,恩替卡韦分散片(由中美上海施贵宝制药有限公司

生产)0.5 mg口服,每日一次,疗程2年。两组患者分别于研究开始、16周、24周、48周各随访1次检测ALT,并进行HBV-DNA拷贝数、ALT正常比例、HBV-DNA转阴占比比较。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料采用样本*t*检验。计数资料采用 χ^2 检验。设*P* < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后结果比较见表1

表1 两组治疗前后ALT、HBV-DNA定量结果比较

| 指标 | 观察组 | 对照组 |
|---------------------|----------------|----------------|
| ALT/ IU | | |
| 基础值 | 195.13 ± 15.23 | 193.22 ± 68.13 |
| 16周 | 81.34 ± 32.23 | 79.31 ± 20.12 |
| 24周 | 72.12 ± 17.56* | 52.15 ± 15.34 |
| 48周 | 71.23 ± 13.35* | 23.45 ± 12.56 |
| HBV-DNA /copies /ml | | |
| 基础值 | 4.90 ± 1.21 | 4.81 ± 1.81 |
| 16周 | 4.20 ± 0.82 | 3.31 ± 0.82 |
| 24周 | 3.65 ± 0.34* | 3.21 ± 0.65 |
| 48周 | 3.44 ± 0.55* | 3.18 ± 0.72 |

注:*,与对照组比较,*P* < 0.05。

由表1可见,观察组和对照组在ALT和HBV-DNA拷贝数指标(基础值)无统计学差别(*t*分别=0.16、0.23,*P*均 > 0.05);观察组ALT和HBV-DNA拷贝数指标在24周和48周节点明显高于对照组,差异均有统计学意义(*t*分别=4.57、14.00、3.41、1.58,*P*均 < 0.05)。

2.2 两组ALT正常值占比、HBV-DNA定量转阴占比结果见表2

表2 两组治疗后ALT正常值占比、HBV-DNA定量转阴占比结果

| 指标 | 观察组 | 对照组 |
|------------------|------------|-----------|
| ALT 正常值占比 / % | | |
| 16周 | 4(11.43) | 6(24.00) |
| 24周 | 10(28.57)* | 20(80.00) |
| 48周 | 16(45.71)* | 23(92.00) |
| HBV-DNA 转阴占比 / % | | |
| 16周 | 4(11.43) | 7(28.00) |
| 24周 | 15(42.86)* | 19(76.00) |
| 48周 | 16(45.71)* | 20(80.00) |

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见, 观察组和对照组在16周ALT正常值占比和HBV-DNA 转阴占比指标上无统计学差别(χ^2 分别=2.23、2.39, P 均 > 0.05); 在24周和48周节点观察组明显低于对照组, 差异均有统计学意义(χ^2 分别=0.16、0.12、0.11、0.13, P 均 < 0.05)。

3 讨论

目前, 乙肝的治疗主要系用抗病毒、免疫调节等综合治疗, 其中抗病毒治疗是最主要和关键的治疗措施。乙肝治疗药物主要有干扰素、核苷类似物、苦参素和免疫调节剂等。核苷类似物和干扰素等抗病毒药物已被广泛应用于慢性乙型肝炎的临床治疗, 并取得了一定疗效, 然而现有的抗病毒药物虽可显著抑制HBV复制, 但却不能完全清除体内的共价闭合环状DNA, 难以持久恢复患者的抗病毒免疫功能, 导致HBsAg长期存在。因此, 要实现HBsAg血清学转化, 清除慢性HBV感染患者体内共价闭合环状DNA, 必须依靠患者特异性抗病毒免疫能力的恢复。乙肝是一种免疫性疾病, 有文献表明BMI指数升高对免疫系统有抑制作用^[6]。当BMI指数增高的时候免疫系统反应被一定程度抑制, 导致人体药物效果治疗不佳。BMI指数增高, 有可能影响了药物的结合与代谢。抗病毒药物的机理就是抗病毒药物可延缓病毒性疾病的进展, 但不能清除病毒^[7,8]。如果机体的免疫功能抑制, 病毒的清除率就会减低。这些因素均可导致HBV对恩替卡韦敏感性降低, 导致治疗效果不佳。国外有报道肥胖可以对免疫系统功能有干扰作用^[9], 甚至是免疫反应的触发因素之一。本次研究结果显示, 两组BMI不同的慢性乙型肝炎患者在ALT和HBV-DNA 拷贝数指标(基础值)无统计学差别(P 均 > 0.05); BMI ≥ 20 kg/m²的慢性乙型肝炎患者ALT和HBV-DNA 拷贝数指标在24周和48周节

点时明显高于对照组, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

ALT是目前国内外公认对肝脏功能评价比较好的指标之一^[10]。这更进一步的说明了BMI指数不仅对治疗效果有影响, 对患者的预后也有统计学意义上的影响。可能的原因由于BMI指数增高, 对肝脏结构破坏^[11], 导致预后不佳。国外有研究结果表明BMI指数和肝脏细胞转录水平有相关性^[12], 间接提示BMI指数对于微观上肝脏细胞功能的影响。而目前HBV-DNA 转阴占比广泛用于评价乙肝抗病毒药物的有效性和安全性^[13]。本次研究结果还显示, BMI ≥ 20 kg/m²的慢性乙型肝炎患者在24周和48周节点明显低于BMI < 20 kg/m²的慢性乙型肝炎患者(P 均 < 0.05)。可见BMI ≥ 20 kg/m²的慢性乙型肝炎患者在24周和48周节点上HBV-DNA 转阴占比BMI < 20 kg/m²的慢性乙型肝炎患者恢复更缓慢, 这说明BMI指数对乙肝抗病毒药物的反作用性。国外有研究小组认为在男性人群中BMI指数异常者对肝脏纤维化作用可能是正常者的4.6倍^[14], 这与本次研究结果类似。本次研究显示, 两组BMI不同的慢性乙型肝炎患者在16周ALT正常值占比和HBV-DNA 转阴占比指标上无统计学差别(P 均 > 0.05), 这可能是由于肝脏代偿能力较强, 早期无论功能如何, 变化相对不大^[15]。更说明本次研究在其他时间节点的必要性。但因本次研究是一个单中心的回顾性研究, 在时间节点上选取上也存有局限性, 今后应进行多中心、前瞻性的相关研究, 增加研究结论的可信度。时间节点上选取也可以更长, 更能体现长时间BMI指数在长时间对人体的影响。

综上所述, BMI增高可能在恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者过程中有一定作用。为了提高用恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎患者的治疗效果, 对于BMI偏高的患者可适当降低其BMI值以增加疗效。

参考文献

- 1 Candotti D, Allain JP. Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2009, 51(4):798-809.
- 2 是明启. 乙肝治疗抗病毒是关键[J]. 家庭医学, 2014, 20(4):26-27.
- 3 王浩, 邵玉霞. 高体重指数与支气管哮喘的研究进展[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2015, 49(3):279-280.
- 4 郭伟, 刘春水. 体重指数对拉米夫定抗乙型肝炎病毒疗效的影响[J]. 中华全科医学, 2014, 12(12):1948-1949.
- 5 廖运范, Jia HK, Piratvisuth T, 等. 亚太地区慢性乙型肝炎

- 治疗共识(2012最新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(8):219-312.
- 6 徐唯. 体质指数(BMI)对大学生应对方式的影响[J]. 四川体育科学, 2016, 35(1):49-51.
 - 7 陈汉文, 邢祖民, 刘中杰, 等. 不同体重指数对顺苯磺酸阿曲库铵药效学的影响[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(5):152-156.
 - 8 刘自贵. 抗病毒感染药物治疗进展[J]. 现代临床医学, 2015, 12(6):468-475.
 - 9 Federico A, D'Aiuto E, Borriello F, et al. Fat: A matter of disturbance for the immune system [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(38):4762-4772.
 - 10 Mangus RS, Fridell JA, Kubal CA, et al. Elevated alanine aminotransferase (ALT) in the deceased donor: Impact on early post transplant liver allograft function. Liver International Official[J]. J Inter Assoc Study Liver, 2015, 35(2): 524-531.
 - 11 Demir NA, Kolgelier S, Ozcimen S, et al. Evaluation of the relation between hepatic fibrosis and basic laboratory parameters in patients with chronic hepatitis B fibrosis and basic laboratory parameters[J]. Hepatitis Monthly, 2014, 14(4): 276-276.
 - 12 Li H, Wang T, Xu C, et al. Transcriptome profile of liver at different physiological stages reveals potential mode for lipid metabolism in laying hens[J]. BMC Genomics, 2015, 16(1):1-13.
 - 13 朱红霞. 核苷酸类抗病毒药物治疗对乙型病毒性肝炎肝硬化患者HBV-DNA及HBeAg转阴率的影响[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(5):15-17.
 - 14 Yao J, Zhou L, Hua X, et al. Effects of nucleos(t)ide analogues on body composition in HBV infected men age- and BMI-matched, cross-sectional study[J]. Nutrition, 2016, 16(2):3-13.
 - 15 赵春华, 耿焯芳. 肝脏储备功能评估方法的研究现状[J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14(4):371-374.

(收稿日期 2016-03-25)

(本文编辑 蔡华波)

·经验交流·

氨氯地平联合替米沙坦与单用氨氯地平治疗轻中度高血压合并糖尿病的疗效对比

吴军

糖尿病的患病率、发病率每年都急剧上升,是严重威胁人类生命健康的世界性公共卫生疾病^[1,2]。糖尿病和高血压两种疾病无论是病因、互相影响还是危害上都存在共通性,所以糖尿病患者往往同时合并高血脂与高血压。替米沙坦是一种新型的血管紧张受体拮抗药类药物,除了显著的降压作用,还可以有效促进血糖、血脂分解代谢^[3]。本次研究观察联合使用替米沙坦和氨氯地平与单用氨氯地平治疗糖尿病合并轻中度高血压的临床疗效对比。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年2月至2016年2月宁波市鄞州区第六医院的360例轻中度高血压合并糖尿病的患者,其中男性171例、女性189例;年龄40~74岁,平均(52.76±6.50)岁;均符合高血压及糖尿病的诊断标准,无血液系统型疾病患者;并剔除孕妇、儿童;严重心、肝、肺、肾、凝血等器官系统病变的患者。所有患者同意并签署知情同意书。随机分为实验组和对照组,两组患者的临床基线资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 两组患者在治疗前均停用可以影响血压的药物3周,均常规低盐、低脂糖尿病饮食,降糖药

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.04.021

作者单位:315016浙江宁波,宁波市鄞州区第六医院社区科