

综上所述,腹腔镜胆囊切除术中使用右旋美托咪定可以显著降低术中丙泊酚靶控输注的效应室浓度,减少术中丙泊酚的用量,对降低丙泊酚对呼吸系统、循环系统循环的抑制作用具有潜在的应用价值。

参考文献

- 1 Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side - effects [J]. Curr Pharm Des, 2004, 10 (29) : 3639 - 3649
- 2 Gerlach AT, Murphy CV, Dasta JF. An updated focused review of dexmedetomidine in adults [J]. Ann Pharmacother, 2009, 43 (12) : 2064 - 2074
- 3 Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, *et al.* Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia [J]. Anesthesiology, 2005, 103 (3) : 470 - 477

- 4 Sellgren J, Ejnell H, Elam M, *et al.* Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery [J]. Anesthesiology, 1994, 80 (3) : 534 - 544
- 5 Ihmsen H, Saari TI. Dexmedetomidine. Pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. Anaesthesist, 2012, 61 (12) : 1059 - 1066
- 6 周艳红. 右旋美托咪定在防治麻醉后寒战中的应用 [J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13 (11) : 128 - 129
- 7 崔士和, 马正良. 右旋美托咪定用于椎管内麻醉下经皮肾穿刺碎石术的观察 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41 (12) : 159 - 162
- 8 Kulikov AS, Lubnin AY. Dexmedetomidine: new opportunities in anesthesiology [J]. Anesteziol Reanimatol, 2013, 1 : 37 - 41

(收稿日期: 2014 - 01 - 25)

(修回日期: 2014 - 02 - 20)

替比夫定治疗 122 例慢性乙型肝炎疗效及影响因素观察

俞立飞 吕铁锋 梁伟峰

摘 要 目的 观察初治、单一使用替比夫定的慢性乙型肝炎 (CHB) 患者 48 周的临床疗效和 e 抗原血清学转换的基线影响因素。**方法** 选择杭州市西溪医院和浙江大学附属第一医院感染科门诊初治、单一使用替比夫定治疗的 122 例 CHB 患者, HBeAg 阳性组 97 例和 HBeAg 阴性组 25 例, 给予口服替比夫定 600mg, 1 次 / 天, 连续治疗 48 周, 观察患者基线水平及治疗 12、24、48 周时 HBV - DNA 阴转 (< lg3 拷贝 / 毫升) 率、ALT 复常 ($\leq 1.0 \times \text{ULN}$) 率、HBeAg 血清转阴率和 HBeAg 血清学转换率。以 97 例 HBeAg 阳性组治疗 48 周时 HBeAg 血清学转换与否分为转换组和未转换组, 比较两组基线 ALT 水平、HBVDNA 和 HBeAg 定量有无统计学意义。**结果** 122 例 CHB 患者 12、24 和 48 周 HBV DNA 阴转率分别为 60.7%、78.7%、88.5%, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 复常率分别为 59.0%、80.3%、87.7%, 97 例 HBeAg 阳性组患者 12、24 和 48 周时 HBeAg 血清转阴率分别为 17.5%、23.7%、32.0%, HBeAg 血清学转换率分别为 12.7%、15.5%、30.9%。HBeAg 血清学转换组基线 ALT 水平 $449.73 \pm 431.91 \text{ U/L}$ 高于未转换组 $253.19 \pm 306.30 \text{ U/L}$, 差异有统计学意义 ($P = 0.012$), 基线性别、年龄、HBVDNA 和 HBeAg 定量两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。**结论** 替比夫定治疗 48 周具有较高的 HBVDNA 阴转率、ALT 复常率、HBeAg 转阴率和血清学转换率; 较高的基线 ALT 水平是 e 抗原血清学转换的独立预测因子。

关键词 慢性乙型肝炎 替比夫定 乙型肝炎 e 抗原

[中图分类号] R512.6 [文献标识码] A

Efficacy and Influential Factor of Telbivudine Treatment in 122 Patients with Chronic Hepatitis B. Yu Liefei, Lv Tiefeng, Liang Weifeng.

Department of Infectious Diseases, Hangzhou Xixi Hospital, Zhejiang 310023, China

Abstract Objective To investigate the efficacy and baseline influential factor of HBeAg seroconversion with telbivudine (LDT) monotherapy in treatment - naive in chronic hepatitis B (CHB) patients for 48 weeks. **Methods** Totally 122 patients with CHB, in duding HBeAg - positive group of 97 cases and HBeAg - negative group of 25 cases, who received monotherapy of telbivudine in the department of infectious diseases in Hangzhou Xixi Hospital and the first affiliated hospital of Zhejiang medical university took telbivudine 600 mg orally once per day. The efficacy measures included the proportion of patients with undetectable serum HBV DNA (< lg3 copies/ml), normalization of ALT level [$\leq 1.0 \times$ the upper level of normal (ULN)], HBeAg loss, HBeAg seroconversion were obsorred at baseline and week 12, week 24, week 48. Ninety - Seren HBeAg - positive CHB patients divided into two group differently with HBeAg seroconversion at

基金项目: 杭州市医疗卫生及重点专科专病科研攻关专项基金资助项目 (20130733Q31)

作者单位: 310023 杭州市西溪医院感染科 (俞立飞、吕铁锋); 310003 杭州, 浙江大学附属第一医院感染科 (梁伟峰)

week 48, and the level of ALT, HBVDNA, HBeAg between the two groups at baseline was compared. **Results** The undetectable rates of HBVDNA at week 12, week 24, week 48 were 60.7%, 78.7%, 88.5% of 122 patients respectively. Normalization of ALT level were 59.0%, 80.3%, 87.7% respectively. The rates of HBeAg loss at week 12, week 24, week 48 were 17.5%, 23.7%, 32.0% and HBeAg seroconversion were 12.7%, 15.5%, 30.9% in 97 HBeAg - positive patients respectively. The group of HBeAg seroconversion showed higher baseline ALT level ($449.73 \pm 431.91 \text{ U/L}$ vs $253.19 \pm 306.30 \text{ U/L}$, $P = 0.012$). No significant difference was observed in baseline of gender, age, HBVDNA and HBeAg quantity between two groups. **Conclusion** CHB patients accepting LDT treatment for 48 weeks had high rates of undetectable HBV DNA, normalization of ALT level, HBeAg loss and HBeAg seroconversion. High baseline ALT level is a independent predictor for HBeAg seroconversion with the treatment of telbivudine (LDT).

Key words Chronic hepatitis B; Telbivudine; HBeAg

慢性乙型肝炎治疗的总体目标是:减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间。已有的研究表明持续抑制乙肝病毒复制,能够减轻肝脏炎症,改善肝纤维化,防止肝硬化^[1]。目前已应用于临床的抗 HBV 核苷(酸)类药物有 5 种,在我国上市 4 种。替比夫定作为 FDA 批准的第 4 个治疗慢性乙型肝炎的核苷(酸)类似物,于 2007 年批准在我国上市,具有快速抑制病毒、HBeAg 血清转换率高等特点。本研究通过对初治、单一使用替比夫定的 122 例 CHB 患者为期 48 周的观察,评价其临床疗效和 e 抗原血清学转换的影响因素。

资料与方法

1. 研究对象:选择 2008 年 7 月~2012 年 6 月在杭州市西溪医院和浙江大学附属第一医院感染科门诊初治、单一接受替比夫定治疗的 CHB 患者 122 例,男性 84 例,女性 38 例,年龄 15~74 岁,平均年龄 35.0 ± 11.5 岁。所有入选病例均符合《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准。入选前 12 个月内未接受过其他抗病毒治疗,并排除合并其他嗜肝病毒感染、酒精性或非酒精性肝病、药物性肝炎、自身免疫性肝病等。所有患者均被告知需长期、按时服药,定期复查,可能出现病毒

耐药和药物不良反应等。

2. 治疗方法:所有患者给予替比夫定(素比伏,北京诺华制药有限公司)600mg,每天 1 次,门诊随访 48 周。

3. 观察项目及检测方法:将 122 例 CHB 患者,分为 HBeAg 阳性组 97 例和 HBeAg 阴性组 25 例,观察患者基线水平及治疗 12、24、48 周时 HBV - DNA 阴转 ($< \lg 3$ 拷贝/毫升)率、ALT 复常 ($\leq 1.0 \times \text{ULN}$) 率、HBeAg 血清转阴率和 HBeAg 血清学转换率。以 97 例 HBeAg 阳性组治疗 48 周时 HBeAg 血清学转换与否分转换组和未转换组,比较两组基线 ALT 水平、HBV DNA 和 HBeAg 定量有无统计学意义,分析治疗 48 周时 HBeAg 血清学转换的可能影响因素。采用日本日立全自动生化分析仪检测生化指标,美国雅培全自动免疫发光分析仪检测 HBV 血清标志物,免疫荧光定量 PCR 法检测血清 HBV DNA 定量。参考范围:ALT $0 \sim 40 \text{ U/L}$, HBeAg $> 1.00 \text{ s/co}$ 为阳性,抗 - HBe $< 1.00 \text{ s/co}$ 为阳性,HBV DNA 以 10^3 拷贝/毫升为检测下限。

4. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间均数比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 入组患者基线特征:共入组患者 122 例,分 HBeAg 阳性组 97 例, HBeAg 阴性组 25 例,两组的年龄、性别、治疗前 ALT 水平、HBVDNA 定量(表 1)。

表 1 HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组基线情况

组别	n	年龄(岁)	女性/男性	ALT(U/L)	HBVDNA(Ig 拷贝/毫升)
HBeAg 阳性组	97	34.06 ± 10.87	31/66	313.98 ± 359.43	7.53 ± 1.42
HBeAg 阴性组	25	38.84 ± 13.03	7/18	214.24 ± 271.67	6.97 ± 1.47

2. 治疗 48 周的疗效和安全性:122 例患者治疗 12、24、48 周 HBVDNA 阴转率分别为 60.7% (64/122)、78.7% (96/122)、88.5% (108/122), ALT 复常率分别为 59.0% (72/122)、80.3% (98/122)、87.7% (107/122), 逐渐升高。随治疗时间的延长, HBeAg 血清转阴率和血清转换率逐渐增高(表 2)。

3. HBeAg 血清转换的可能的基线影响因素:对 48 周时发生 HBeAg 血清学转换的 30 例患者和未发生血清学转换的 67 例患者的基线 ALT 水平、HBVDNA 和 HBeAg 定量情况进行回顾性分析。发现 HBeAg 血清转换组基线 ALT 水平 $449.73 \pm 431.91 \text{ U/L}$ 明显高于未转换组 $253.19 \pm 306.30 \text{ U/L}$,

表 2 HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组治疗 12、24、48 周时 HBVDNA 阴转率、ALT 复常率、e 抗原血清转阴率和转换率指标[n(%)]

参数	e 抗原阳性组 (n = 97)	e 抗原阴性组 (n = 25)
治疗 12 周		
HBVDNA 阴转率	57(58.8)	17(68)
ALT 复常率	61(62.9)	11(44)
e 抗原血清转阴率	17(17.5)	
e 抗原血清转换率	12(12.4)	
治疗 24 周		
HBVDNA 阴转率	77(79.4)	19(76)
ALT 复常率	84(86.6)	14(56)
e 抗原血清转阴率	23(23.7)	
e 抗原血清转换率	15(15.5)	
治疗 48 周		
HBVDNA 阴转率	86(88.7)	22(88)
ALT 复常率	90(92.8)	17(68)
e 抗原血清转阴率	31(32.0)	
e 抗原血清转换率	30(30.9)	

表 3 48 周时 HBeAg 血清转换组和未转换组基线情况

组别	n	年龄(岁)	性别(女性/男性)	ALT(U/L)	HBVDNA(lg 拷贝/毫升)	HBeAg(lg s/co)
HBeAg 血清转换组	30	33.33 ± 12.20	12/18	449.73 ± 431.91	7.48 ± 1.68	1.68 ± 0.78
HBeAg 血清未转换组	67	34.39 ± 10.30	19/48	253.19 ± 306.30	7.56 ± 1.30	1.90 ± 0.94
t/χ ²		-0.440	1.292	2.560	-0.264	-1.076
P		0.662	0.256	0.012	0.792	0.285

增加肝硬化及 HCC 发生风险。因此越早实现 HBeAg 的阴转和血清学转换,并发症的发生风险越低。HBeAg 血清学转换通常也意味着 HBV 感染获得了免疫控制。本研究对治疗 48 周时发生 HBeAg 血清学转换的 30 例患者和未发生血清学转换的 67 例患者的基线影响因素分析发现,转换组基线 ALT 水平显著高于未转换组,有统计学意义,而基线性别、年龄、HBV DNA 和 HBeAg 定量水平比较无显著性差异。有研究表明对于初治使用替比夫定 1 年的 CHB 患者,基线 ALT > 200U/L 是 e 抗原血清转换的独立预测因子^[8]。也有研究认为基线 ALT 在 10 ~ 20 倍正常高限的患者具有较高的 e 抗原血清学转换率^[9]。朱跃红等^[10]观察到较高基线 ALT 水平在替比夫定治疗 48 周时有较高的 e 抗原阴转率。本研究观察到较高的基线 ALT 水平(11 倍正常高限)是 e 抗原血清学转化的独立预测因子。临床上此类患者可优先选择替比夫定治疗。

参考文献

1 Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Asian - Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update [J]. J Hepatol,2012,6(3):531 - 561

有统计学意义($P < 0.05$),而基线性别、年龄、HBVDNA 和 HBeAg 定量两组比较无显著性差异($P > 0.05$)(表 3)。

讨 论

多项研究表明,替比夫定相比拉米夫定和阿德福韦酯具有更强的病毒学抑制,与恩替卡韦相比具有更高的 e 抗原阴转率和血清学转换率^[2-5]。本研究对初治、单一使用替比夫定的 122 例 CHB 患者进行为期 48 周的随访观察,发现替比夫定具有较高的 HBV DNA 阴转率、ALT 复常率。97 例 e 抗原阳性的 CHB 患者治疗 48 周时具有较高的 HBeAg 血清学阴转率(32.0%)和转换率(30.9%),与国内外报道基本一致^[5,6]。

血清 HBeAg 阳性表明乙肝病毒在肝细胞内复制活跃,与 HBV DNA 独立相关。Yang 等^[7]对台湾 11893 名男性 10 年的随访观察发现 HBeAg 持续阳性

2 Hou J, Yin YK, Xu D, *et al.* Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: results at 1 year of a randomized, double - blind trial [J]. Hepatology,2008;47(2):447 - 454

3 Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, *et al.* Treatment of hepatitis B e antigen - positive chronic hepatitis B with telbivudine or adefovir: a randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2007;147(11):745 - 754

4 Liu H, Wang X, Wan G, *et al.* Telbivudine Versus Entecavir for Nucleos(t) ide - Naive HBeAg - Positive Chronic Hepatitis B: A Meta - Analysis [J]. Am J Med Sci,2014,347(2):131 - 138

5 黄晶,陈小萃,陈学福,等. 替比夫定和恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效及 HBeAg 血清学转换的预测因素[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(3):178 - 181

6 Liaw YF, Gane E, Leung N, *et al.* 2 - Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology,2009,136(2):486 - 495

7 Yang HI, Lu SN, Liaw YF, *et al.* Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med,2002,347(3):168 - 174

8 Tsai MC, Lee CM, Chiu KW, *et al.* A comparison of telbivudine and entecavir for chronic hepatitis B in real - world clinical practice [J]. J Antimicrob Chemother,2012,67(3):696 - 699

9 Lv GC, Ma WJ, Ying LJ, *et al.* Efficacy of telbivudine in HBeAg - positive chronic hepatitis B patients with high baseline ALT levels [J]. World J Gastroenterol,2010,16(32):4095 - 4099

10 朱跃红,赵超,祝卫东,等. 替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 48 周疗效及其影响因素[J]. 肝脏,2012,17(10):717 - 719

(收稿日期:2014 - 01 - 15)

(修回日期:2014 - 02 - 17)