

激素。obestatin 由 23 个氨基酸组成, obestatin 是与 Ghrelin 来自同一基因的多肽, 是由经过不同剪切前曲 Ghrelin 原 (prepmghrelin) 形成。

Zhang 等^[3]研究发现, 在对体质量和机体食欲的调节中, obestatin 具有与 Ghrelin 几乎相反的功能。故在心血管系统中 obestatin 与 Ghrelin 具有相反的生物学意义^[4-6]。那么 CHD 患者中 obestatin 水平升高是一种危险因素。本研究同时提示, 在冠状动脉粥样硬化心脏病患者中, 由于血清 Ghrelin 水平降低, 因此对心脏保护因子的 Ghrelin 作用下降, 使 Ghrelin 对抗冠状动脉粥样硬化的效应有所减弱, 高水平 Ghrelin 可能是冠状动脉粥样硬化心脏病患者发病保护的一个因素, 推测 Ghrelin 可能是冠状动脉粥样硬化心脏病的一个重要保护因子。另外, 笔者还发现冠状动脉粥样硬化心脏病患者分组中随着 Gensini 积分逐渐越高, 其血清 Ghrelin 水平逐渐降低, 根据上述的研究结果, 估计血清 Ghrelin 水平的高低很可能是冠状动脉粥样硬化心脏病的发展发生以及其严重程度有关。血清 obestatin 水平与冠状动脉粥样硬化组各分组间差异均无统计学意义, 表明可能患者 obestatin 水平升高与冠状动脉狭窄程度和病变部位关系不大。

总之, 本研究提示 CHD 患者外周血空腹 Ghrelin 水平显著降低, obestatin 水平明显升高, 并与冠心病的某些危险因素相关, 故推测 Ghrelin 可能是一种心

脏保护因素, 而 obestatin 可能是 CHD 的一个危险因素。由于本研究标本数量有限, 相关结论还有待于进一步研究证实。

参考文献

- 1 Kleinz MJ, Maguire JJ, Skepper JN, *et al.* Functional and immunocytochemical evidence for a role of Ghrelin and des - octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69 (1): 227 - 235
- 2 Katugampola SD, Pallikaros Z, Davenport AP, *et al.* 125I - His(9) - ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue: up - regulation of receptors with atherosclerosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 134(1): 143 - 149
- 3 Zhang JV, Ren PG, Avsian - Kretchmer O, *et al.* Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake [J]. *Science*, 2005, 310(5750): 996 - 999
- 4 Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, *et al.* Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure [J]. *Circulation*, 2004, 110(24): 3674 - 3679
- 5 Lagaud GJ, Young A, Acena A, *et al.* Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(1): 264 - 269
- 6 Green BD, Irwin N, Flatt PR. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice [J]. *Peptides*, 2007, 28(5): 981 - 987

(收稿日期: 2013 - 10 - 18)

(修回日期: 2013 - 11 - 14)

阿德福韦酯联合拉米夫定与单纯恩替卡韦对乙肝患者抗病毒效果的对比分析

陈开革 梁敏燕

摘要 **目的** 探讨对乙肝患者应用阿德福韦酯联合拉米夫定与单纯恩替卡韦的抗病毒效果比较。**方法** 选取笔者医院 2011 年 1 月 ~ 2012 年 1 月收治的乙型肝炎患者 136 例, 随机将样本分为对照组 66 例与观察组 70 例, 对照组给予阿德福韦酯与拉米夫定的联合治疗, 观察组给予单纯恩替卡韦治疗, 观察两组患者的肝功能及乙肝病毒标志物的变化情况, 并开展比较分析。**结果** 治疗后 12 个月与 24 个月, 观察组患者在 ALT 复常率、HBV - DNA 转阴率、HBeAg 与 HBeAb 转换率 3 项指标中, 均显著好于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。观察组患者治疗 12 个月的总应答率为 77.1%, 治疗 24 个月的总应答率为 84.3%, 均显著好于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 应用单纯恩替卡韦治疗乙型肝炎患者, 能够更有效的清除乙肝病毒, 改善患者的临床症状与体征, 具有确切的临床疗效。

关键词 阿德福韦酯 拉米夫定 恩替卡韦 乙型肝炎病毒

[中图分类号] R512.6

[文献标识码] A

Contrastive Analysis of Antiviral Effects of Adefovir Dipivoxil Tablets Combined with Lamivudine Treating Hepatitis B Patients Compared with Pure Entecavir Tablets. Chen Kaige, Liang Minyan. Pharmacy Department of The Third People's Hospital of Wuzhou, Guangxi 543000, China

Abstract Objective Discuss the contrast of antiviral effects of applying adefovir dipivoxil tablets combined with lamivudine to treat hepatitis B patients, compared with pure entecavir tablets application. **Methods** Totally 136 hepatitis B patients admitted to our hospital during January, 2011 to January, 2012 were selected and divided randomly into a comparison group of 66 patients and an observation group of 70 patients. The combined treatment of adefovir dipivoxil tablets with lamivudine was applied on the comparison group, and the pure treatment of entecavir tablets was applied on the observation group. We observed the liver function and the changes of hepatitis B virus marker of both groups and then made a comparison and analysis. **Results** Within 12 months and 24 months after treatment, the ALT recovery rate, negative conversion ratio of HBV - DNA and conversion rate of HBeAg - HBeAb of the observation group are all better than those of the comparison group, with a difference of statistical meaning ($P < 0.01$). The total response rate of the observation group within 12 months after the treatment is 77.1%, and 84.3% within 24 months, both evidently better than those of the comparison group, with a statistical meaning ($P < 0.01$). **Conclusion** Treating hepatitis B patients with pure entecavir tablets can eliminate hepatitis B virus more effectively, improve the clinical symptoms and signs of patients, ensuring a definite clinical efficacy.

Key words Adefovir dipivoxil tablets; Lamivudine; Entecavir tablets; Hepatitis B virus

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的传染性疾病,也是全球危害人类健康的主要疾病之一,在慢性乙型肝炎的治疗中,抗病毒治疗是关键^[1,2]。研究显示,我国 HBV 的感染率约为 57.63%,伴随病情的迁延存在逐渐转变为肝硬化、肝衰竭或肝癌的危险因素。临床治疗的最终目标是有效清除病毒并且具有良好的免疫性,但该病毒在清除阶段较为缓慢,容易发生基因变异,导致临床治疗中存在较为严重的阻碍。为了寻找更有效的抗病毒方法,本研究对 136 例患者开展了不同核苷(酸)类似药物,其中 70 例采用单纯恩替卡韦治疗的患者获得了较好的临床效果,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选取笔者医院 2011 年 1 月~2012 年 1 月收治的乙型肝炎患者 136 例,所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[3]中的相关诊断标准,并且同意接受长期治疗。随机将样本分为对照组 66 例和观察组 70 例,对照组中男性 34 例,女性 32 例,患者年龄 25~54 岁,平均年龄 34.2 ± 6.1 岁,病程 2~9 年,平均病程 5.9 ± 2.7 年,HBsAg 阳性 32 例,HBsAg 阴性 34 例;观察组中男性 39 例,女性 31 例,患者年龄 26~55 岁,平均年龄 34.7 ± 5.9 岁,病程 1~11 年,平均病程 6.0 ± 2.5 年,HBsAg 阳性 36 例,HBsAg 阴性 34 例。两组患者的年龄、性别、病程等基本情况进行比较,无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

2. 入选标准与排除标准:入选标准:①HBsAg 阳性者:HBsAg 阳性、HBsAg 阳性、HBV - DNA 阳性、抗 - HBe 阴性、ALT 存在升高趋势;②HBsAg 阴性者:HBsAg 阴性、HBsAg 阳性、HBV - DNA 阳性、抗 - HBe 阴性或阳性、ALT 存在升高趋

势。排除标准:①存在其他类型肝炎病毒重叠感染者;②存在肝脏癌变者;③存在药物、免疫等原因所产生的肝脏器官损伤者;④治疗前 1 年中使用过其他类型的抗病毒药物者。

3. 材料:阿德福韦酯,北京双鹭药业股份有限公司(批号:20100601);拉米夫定,葛兰素史克制药有限公司(批号:10090005);恩替卡韦,中美上海施贵宝制药有限公司(批号:0906668)。

4. 方法:对照组患者给予联合用药治疗,选取阿德福韦酯餐前口服,10 毫克/次,1 次/天;拉米夫定餐前口服,100 毫克/次,1 次/天。观察组患者给予单纯恩替卡韦于餐前 2h 口服,0.5 毫克/次,1 次/天。两组患者均持续治疗 24 个月,并于治疗 12 个月时开展乙型肝炎生化指标、病毒学指标与血清标志物的相关检查。

5. 观察指标与判定标准:观察两组患者治疗前、治疗后 12 个月与 24 个月肝功能与血清病毒学指标的改善程度,并依据病人症状与体征的改善制定疗效判定标准为^[4]:(1)完全应答:HBsAg 阴性者 HBV - DNA 转阴,ALT 指标恢复至正常水平;HBsAg 阳性者 HBV - DNA 转阴,HBsAg 转为 HBeAb,ALT 指标恢复至正常水平。(2)部分应答:未完全满足完全应答的各项指标,仅部分符合。(3)无应答:以上指标均没有发生。总应答率(%) = (完全应答 + 部分应答) / 患者总数 $\times 100\%$ 。

6. 统计学方法:所有资料采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析处理,计数组间采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗后肝功能与血清病毒学指标的改善效果比较:经治疗后 12 个月与 24 个月,在 ALT 复常率、HBV - DNA 转阴率、HBsAg 与 HBeAb 转化率 3 项指标中,观察组均显著好于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),详见表 1。

表1 两组患者治疗后的肝功能及血清病毒学指标改善效果比较[$n(\%)$]

组别	n	HBV - DNA 转阴率		ALT 复常率		HBeAg 与 HBeAb 转换率	
		12 个月	24 个月	12 个月	24 个月	12 个月	24 个月
对照组	66	40(60.6)	41(62.1)	18(27.3)	27(40.9)	19(28.8)	21(31.8)
观察组	70	59(84.3)*	62(88.6)*	37(52.9)*	59(84.3)*	34(48.6)*	37(52.9)*

与对照组比较,* $P < 0.01$

2. 两组患者治疗后临床疗效比较:治疗 12 个月后,对照组总应答率为 51.5%,观察组总应答率为 77.1%。治疗后 24 个月,对照组总应答率为 50.0%,观察组总应答率为 84.3%,观察组均明显好于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),详见表 2、表 3。

表2 两组患者治疗 12 个月后临床效果比较[$n(\%)$]

组别	n	完全应答	部分应答	无应答	总应答率(%)
对照组	66	9(13.6)	25(37.9)	32(48.5)	51.5
观察组	70	25(35.7) [#]	29(41.4)	16(22.9) [#]	77.1 [#]

与对照组比较,[#] $P < 0.01$

表3 两组患者治疗 24 个月后临床效果比较[$n(\%)$]

组别	n	完全应答	部分应答	无应答	总应答率(%)
对照组	66	9(13.6)	24(36.4)	33(50.0)	50.0
观察组	70	25(35.7) [△]	34(48.6)	11(15.7) [△]	84.3 [△]

与对照组比较,[△] $P < 0.01$

讨 论

慢性病毒性乙型肝炎由于受到乙型肝炎病毒的持续感染,使患者的免疫功能出现紊乱,病情出现迁延难愈的情况,降低了临床治疗及预后的效果,增加了治疗难度^[5]。研究显示,我国每年存在大量患者因急性或慢性乙型肝炎引发死亡^[6]。目前治疗该病的关键仍为抗病毒治疗,而抗病毒药物分为两大类,即核苷类与干扰素类,其中核苷类药物在临床治疗中更为广泛^[7]。其药物通过对病毒复制的抑制,改善患者的肝功能,有助于提高患者生存质量^[8]。拉米夫定可以有效抑制 HBV 多聚酶的反转录活性,使血清 HBV - DNA 水平明显降低,提高了血清转换率,改善肝功能,具有较强的抗乙肝病毒的作用^[9]。

阿德福韦酯是 5 - 单磷酸脱氧阿糖腺苷的无环类似物,通过抑制反转录酶和 DNA 聚合酶的活性,与腺苷酸竞争性掺入 HBV DNA 终止其合成而发挥强效抗 HBV 作用^[10]。恩替卡韦是近几年经过医学临床试验后研发的一种新型抗乙肝病毒药物,在临床诊疗中起到了积极有效的治疗效果,并得到大力推广。该药属于脱氧鸟嘌呤核苷类药物,能够有效地选择性抑制 HBV - DNA 复制^[11]。目前,已有多项研究将该

药物应用慢性乙肝患者中,均能明显减轻化疗药物对肝脏的损害^[12]。

本研究对 70 例患者开展了单纯恩替卡韦治疗,经过临床治疗后通过对患者开展的肝功能以及血清病毒学指标的检测发现,与联合应用阿德福韦酯与拉米夫定的对照组比较,在 ALT 复常、HBV - DNA 转阴、HBeAg/HBeAb 转换方面均具有一定优势,患者的药物应答率较高,明显好于开展联合治疗的对照组患者。综上所述,单纯应用恩替卡韦治疗乙型肝炎患者,能够更有效地清除乙肝病毒,改善患者的临床症状与体征,具有确切的临床疗效,值得进一步推广应用。

参考文献

- 贺敏,孙怡婕,蒋建,等.拉米夫定联合苦参碱治疗慢性乙型肝炎疗效与安全性的系统评价[J].时珍国医国药,2013,24(4):944 - 946
- 郭晓凤,张超贤,刘雁,等.恩替卡韦治疗后乙型肝炎病毒多聚酶区耐药基因检测分析[J].中国医学科学院学报,2013,35(4):444 - 446
- 王贵强.《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》解读:治疗时应注意药物选择和疗程[J].中国病毒病杂志,2011,1(5):333 - 335
- 贺露露,陈飞,王丙,等.苦参素联合拉米夫定、阿德福韦酯用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的临床观察[J].中国卫生产业,2013,10(12):11 - 13
- 焦晨燕.替比夫定于阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效对比观察[J].临床合理用药,2013,6(11A):44 - 45
- 刘昕,刘宇.阿德福韦酯和恩替卡韦治疗拉米夫定耐药慢性乙肝临床疗效和成本评价[J].中国现代药物应用,2013,7(16):153 - 155
- 田祖成.恩替卡韦联合双环醇治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J].临床合理用药,2013,6(11A):71 - 72
- 孙鹤,黄体政,李洪德.阿德福韦酯与拉米夫定联合在失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效观察[J].中国现代药物应用,2013,7(18):121 - 122
- 周小云,宋军平.恩替卡韦和阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的效果比较[J].江西医药,2013,48(8):710 - 713
- 静艳,王桂良,邱萍,等.阿德福韦酯片与阿德福韦酯胶囊治疗乙型肝炎后肝硬化失代偿期成本-效果分析[J].现代中西医结合杂志,2013,22(30):3346 - 3348
- Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2 - year follow-up randomized controlled trial[J]. Liver Int, 2013, 33(2):244 - 254
- 陈向峰.恩替卡韦对乙肝合并肺结核患者的治疗观察[J].河北医药,2013,35(12):1846 - 1847 (收稿日期:2014 - 03 - 06) (修回日期:2014 - 03 - 31)