

恩替卡韦治疗非酒精性脂肪性肝病合并慢性乙型肝炎的疗效及对胰岛素抵抗的影响

蒋金艳

作者单位: 518000 广东, 深圳市第三人民医院肝病四科

作者简介: 蒋金艳(1983-), 女, 大学本科, 学士学位, 主治医师, 研究方向: 肝病的诊治。E-mail: yulixiao56@163.com

[摘要] **目的** 探讨恩替卡韦治疗非酒精性脂肪性肝病合并慢性乙型肝炎的疗效及对胰岛素抵抗的影响。**方法** 对2012-08~2015-08该院诊治的65例非酒精性脂肪性肝病合并慢性乙型肝炎患者应用恩替卡韦治疗(观察组), 将同期接受相同治疗方式的58例单纯慢性乙型肝炎患者作为对照(对照组), 分析两组治疗12个月后血清谷丙转氨酶(ALT)复常率、病毒学应答以及胰岛素抵抗情况。**结果** 治疗后, 两组ALT水平显著下降, 且对照组下降幅度显著高于观察组($P < 0.01$); 观察组ALT复常率(52.31%)低于对照组(72.41%) ($P < 0.05$)。观察组乙肝病毒定链(HBV-DNA)拷贝量显著高于对照组($P < 0.01$), HBV-DNA阴转率显著低于对照组($P < 0.05$)。两组空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)和胰岛素抵抗(HOMA-IR)均显著下降, 且对照组下降幅度显著高于观察组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 非酒精性脂肪性肝病可影响恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效, 乙肝治疗过程应注重脂肪肝对症治疗。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 慢性乙型肝炎; 恩替卡韦; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R 512.6⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)07-0652-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.07.17

Effect of non-alcoholic fatty liver disease on entecavir in treatment of chronic hepatitis B and insulin resistance JIANG Jin-yan. The Fourth Department of Liver Diseases, the Third People's Hospital of Shenzhen, Guangdong 518000, China

[Abstract] **Objective** To study the effect of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on entecavir in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) and insulin resistance. **Methods** From August 2012 to August 2015, a total of 65 patients with NAFLD complicated with CHB in our hospital were collected as the observation group, and during the same period other 58 patients with CHB were taken as the control group. Both of the two groups were given entecavir for 12 months. After the treatment, the recovery rate of alanine aminotransferase, virological response and insulin resistance were compared between the two groups. **Results** After the treatment, the levels of ALT in both of the two groups were significantly decreased, and the control group had more reduction ($P < 0.01$). The recovery rate of ALT in the observation group (52.31%) was lower than that in the control group (72.41%) ($P < 0.05$). The HBV-DNA copy numbers in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the negative conversion rate of HBV-DNA in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The FPG, FINS and HOMA-IR were significantly decreased in both of the two groups, and the control group had more reduction ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** NAFLD is a risk factor influencing the effect of entecavir in the treatment of CHB, therefore, symptomatic treatment of fatty liver should be given to the patients in the treatment of hepatitis B.

[Key words] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); Chronic hepatitis B (CHB); Entecavir; Insulin resistance

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)临床发病率的持续增高与近年来人们生活饮食习惯的改变有很大关系, NAFLD常与慢性乙型肝炎(CHB)合并出现。有资料显示, NAFLD

因肝血窦受增厚脂肪性物质压迫导致肝细胞和血液之间物质交换能力减弱, 使抗病毒类药物与肝细胞膜接触变少, 影响抗病毒类药物治疗效果^[1]。基于此, 本研究针对我院65例NAFLD合并CHB患者,

以及同期 58 例单纯 CHB 患者应用恩替卡韦治疗,旨在探讨 NAFLD 对恩替卡韦抗乙肝病毒疗效及对胰岛素抵抗的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012-08 ~ 2015-08 我院诊治的 65 例 NAFLD 合并 CHB 患者,以及同期 58 例单纯 CHB 患者进行研究。所有患者年龄 18 ~ 65 岁。NAFLD 诊断符合 NAFLD 诊疗指南^[2],CHB 诊断符合 2010 年版 CHB 诊断标准^[3]。患者 HBsAg 阳性 >6 个月,HBV-DNA 拷贝量 $\geq 10^5$ copies/ml,谷丙转氨酶(ALT) >100 U/L。患者无吸烟饮酒史,未进行其他抗病毒治疗。本研究排除其他病毒性肝炎、肝硬化或肝癌,排除合并心、脑、肾等脏器类病变者。本研究经我院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。NAFLD 合并 CHB 65 例为观察组,单纯 CHB 58 例为对照组。观察组中男 35 例,女 30 例,年龄 (43.58 ± 7.25) 岁。对照组中男 37 例,女 21 例,年龄 (44.51 ± 7.26) 岁。两组患者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者均给予口服恩替卡韦片(Entecavir Dispersible Tablets,江西青峰药业有限公司,国药准字 H20100141,0.5 mg),剂量 0.5 mg/次,1 次/d,治疗 12 个月,同时给予常规保肝、护肝治疗,并叮嘱患者注意饮食合理,控制体重,适当进行锻炼。

1.3 观察指标 (1)ALT 复常率:采用全自动生物化学分析仪(日本奥林巴斯公司)检测两组治疗前和治疗 12 个月后血清 ALT 变化情况,比较两组 ALT 复常率,以 ALT <49 U/L 为复常。(2)病毒学应答情况:采用荧光定量 PCR 法检测两组治疗前和治疗 12 个月后 HBV-DNA 拷贝量和 HBV-DNA 阴转率,检测下限为 HBV-DNA <500 拷贝/ml。(3)胰岛素抵抗情况:抽取患者治疗前和治疗 12 个月后清晨空腹静脉血,采用全自动生物化学分析仪(日本奥林

巴斯公司)测量空腹血糖(FPG)和空腹胰岛素(FINS),胰岛素抵抗($HOMA-IR$) = $(FBG \times FINS)/22.5$ 。

1.4 统计学方法 应用 SAS9.4 软件对数据进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后肝功能指标变化情况比较 治疗后两组 ALT 水平显著下降,且对照组下降幅度显著高于观察组($P < 0.01$);观察组 ALT 复常率显著低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后肝功能指标变化情况比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

组 别	例数	ALT(U/L)		治疗 12 个月后 ALT 复常率(%)
		治疗前	治疗后	
观察组	65	234.1 $\pm$ 84.3	42.5 $\pm$ 24.5 [△]	34(52.31)
对照组	58	243.5 $\pm$ 94.1	24.2 $\pm$ 13.2 [△]	42(72.41)
t/χ^2	-	0.580	5.070	5.240
P	-	0.560	0.000	0.022

注:与本组治疗前比较, [△] $P < 0.01$

2.2 两组治疗后病毒学应答情况比较 治疗后,观察组 HBV-DNA 拷贝量显著高于对照组,HBV-DNA 阴转率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组治疗后病毒学应答情况比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

组 别	例数	HBV-DNA 拷贝量(拷贝/ml)	HBV-DNA 阴转率
观察组	65	2.64 $\pm$ 1.25	35(53.85)
对照组	58	1.23 $\pm$ 0.84	43(74.14)
t/χ^2	-	7.250	5.440
P	-	0.000	0.020

2.3 两组治疗前后胰岛素抵抗情况比较 治疗后两组 FPG、FINS 和 HOMA-IR 均显著下降,且对照组下降幅度显著高于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后胰岛素抵抗情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	FPG(mmol/L)		FINS(μ IU/ml)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	5.12 $\pm$ 0.87	4.28 $\pm$ 0.64	13.51 $\pm$ 3.58	10.24 $\pm$ 2.51	4.24 $\pm$ 0.62	3.91 $\pm$ 0.42
对照组	58	4.98 $\pm$ 0.79	4.01 $\pm$ 0.54	13.08 $\pm$ 2.94	8.51 $\pm$ 2.35	4.14 $\pm$ 0.57	3.15 $\pm$ 0.61
t	-	0.930	2.510	0.720	3.930	0.930	8.120
P	-	0.354	0.013	0.471	0.000	0.356	0.000

3 讨论

恩替卡韦为新一代抗 HBV 药物,对 CHB 患者具有较好治疗效果,高海兵等^[4]应用不同核苷类药物(恩替卡韦、替比夫定、拉夫米定)对肝衰竭患者进行为期 2 年的治疗,发现恩替卡韦抗病毒效率较

其他核苷类药物高,可有效延长患者生存期。NAFLD 是以肝细胞大泡性脂肪变性为特征,非酒精因素导致肝细胞内脂肪大量沉积的病理综合征,可发展为肝硬化、肝细胞癌,并促进其慢性肝病发展,临床上多与 CHB 合并发生^[5]。然而有临床报道显示,CHB

患者若合并 NAFLD,可影响抗病毒类药物疗效,影响患者预后^[5]。本研究基于此,对我院 65 例 NAFLD 合并 CHB 患者应用恩替卡韦治疗,并与采用相同治疗方式的单纯 CHB 患者治疗后比较,发现 NAFLD 可影响恩替卡韦抗病毒疗效,与朱礼尧等^[6~8] 研究结果一致。推测其原因,可能是 NAFLD 合并 CHB 患者体内肝细胞脂肪堆积,压迫肝血窦和肝窦毛细血管,导致肝细胞和血液之间物质交换能力减弱,使抗病毒类药物与肝细胞膜接触变少,从而影响抗病毒类药物治疗效果^[9]。此外,本研究中,患者治疗后胰岛素抵抗改善情况,NAFLD 合并 CHB 患者改善效果明显低于单纯 CHB 患者,提示胰岛素抵抗可能是影响恩替卡韦治疗效果的一方面因素。NAFLD 患者血清游离脂肪酸均会不同程度增高,增加了对肝细胞的脂毒性,使患者脂肪肝加重^[10],提示针对 NAFLD 合并 CHB 患者,除加强抗病毒治疗外,还需进行脂肪肝对症治疗。

综上所述,NAFLD 可影响恩替卡韦治疗 CHB 疗效,乙肝治疗过程应注重脂肪肝对症治疗,加强改善胰岛素抵抗和脂肪肝病理才可助于抗病毒疗效提高。

参考文献

- 1 陈梅琴,吴金明,陈 娟,等. 合并非酒精性脂肪性肝病对 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者核苷类似物抗病毒疗效的影响[J]. 中华传染病杂志,2014,32(3):158-161.
- 2 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年 1 月修订)[J]. 中华内科杂志,2010,4(3):18-20.
- 3 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(1):后插 1-后插 16.
- 4 高海兵,林明华,潘 晨,等. 核苷类药物联合 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者 24 个月的生存分析[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(1):17-22.
- 5 田景绘,唐艳霞. 非酒精性脂肪性肝病与原发肝癌相关性探讨[J]. 中国临床新医学,2013,6(8):771-776.
- 6 朱礼尧,周 建,冯伟广,等. 恩替卡韦治疗单纯慢性乙型肝炎和合并非酒精性脂肪性肝病患者的效果比较[J]. 中华传染病杂志,2016,34(6):362-363.
- 7 应若素,陈燕宇,卓 丽,等. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病患者抗病毒治疗的疗效探讨[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(8):603-606.
- 8 程乾刚,王亚静,季晓燕,等. 非酒精性脂肪性肝病对恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的影响[J]. 中华临床感染病杂志,2015,8(4):348-350.
- 9 宋春霞,赵 艳,阎志欣,等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎合并脂肪肝临床疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2014,17(8):1257-1259.
- 10 张志侨,王功遂,康凯夫,等. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病的临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(7):1063-1067.

[收稿日期 2016-11-07][本文编辑 杨光和]

学术交流

胃间质瘤外科手术治疗与预后相关性因素分析

李兴华

作者单位: 514700 广东,中山大学附属第三医院粤东医院普外科一区

作者简介: 李兴华(1981-),男,大学本科,学士学位,主治医师,研究方向:胃肠肿瘤外科疾病的诊治。E-mail:tian7773646@vip.qq.com

〔摘要〕 **目的** 分析胃间质瘤外科手术治疗及预后的相关性因素。**方法** 收集 2008-06~2014-06 于该院行手术治疗并经病理检查明确为胃间质瘤的 62 例患者的临床资料,统计并分析影响患者预后的因素。**结果** 所有患者均行手术治疗,平均随访时间为 38.6(40.69±6.23)个月,随访率为 96.77%。其 1、3、5 年总体生存率分别为 91.45%、72.84%、60.47%。单因素分析显示,肿瘤细胞核分裂像、肿瘤大小、肿瘤坏死及 NIH 危险度分级是影响患者生存预后的因素。生存率与年龄、性别、生长类型等因素无明显相关差异。COX 回归分析提示,核分裂像、NIH 危险度分级是影响预后的独立因素, χ^2 分别为 7.148 和 6.347($P<0.05$)。相对危险度(RR)分别为 3.276 和 4.266;95% CI 分别为 1.437~7.476 和 1.271~10.622。**结论** 胃间质瘤的总体预后一般,肿瘤细胞核分裂像、肿瘤大小、肿瘤坏死及 NIH 危险度分级是影响胃间质瘤术后的预后因素,其中,核分裂像、NIH 危险度分级是影响预后的独立因素。

〔关键词〕 胃间质瘤; 手术治疗; 预后因素

〔中图分类号〕 R 735 **〔文献标识码〕** B **〔文章编号〕** 1674-3806(2017)07-0654-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.07.18