

恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片对 HBV DNA 阳性慢性乙型肝炎肝纤维化患者脾脏弹性指数及门静脉内径的影响

赵建学¹, 吴意贇², 陆玮婷¹, 郭海燕^{1*}, 苏琪茗³, 车军勇¹, 沈碧潇², 陈广梅¹, 刘漫天¹

(¹江苏省中医院感染科, ²超声医学科, 江苏 南京 210029; ³南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 观察恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片对 HBV DNA 阳性慢性乙型肝炎患者脾脏弹性指数和门静脉内径的影响。方法: HBV DNA 阳性慢性乙型肝炎患者 64 例, 治疗组 36 例, 对照组 28 例。治疗组恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗, 对照组恩替卡韦治疗。每 3 个月查肝功能、甲胎蛋白、HBV DNA、两对半、血常规, 上腹部 B 超检测肝脏和脾脏的弹性指数、门静脉内径, 共 4 次。结果: 治疗 3 个月, 两组 HBV DNA 均已转阴, 肝功能、甲胎蛋白、血常规基本正常, 肝、脾弹性指数和门静脉内径与基线比无差异; 治疗 6、9 个月, 两组血清学检测结果同 3 个月, 但肝、脾弹性指数和门静脉内径与治疗 3 个月比较, 差异有统计学意义, 治疗组治疗 6、9 个月与基线及治疗 3 个月比较, 肝、脾弹性指数和门静脉内径差异有统计学意义; 对照组肝、脾弹性指数和门静脉内径与治疗 3 个月及基线比较无统计学差异; 治疗 12 个月两组肝、脾弹性指数和门静脉内径差异有统计学意义。结论: 对 HBV DNA 阳性慢性乙型肝炎肝纤维化患者进行抗病毒联合抗纤维化治疗后, 肝、脾弹性指数和门静脉内径改善的疗效优于单纯抗病毒治疗。

[关键词] 肝纤维化; 慢性乙型肝炎; 脾脏弹性; 门脉高压

[中图分类号] R512.6*2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)11-1504-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20171132

HBV DNA 阳性慢性乙型肝炎肝纤维化患者由于病毒持续复制, 肝细胞不断变性、水肿、坏死及淋巴细胞浸润, 导致肝窦胶原组织反应性逐渐增加, 逐渐形成肝纤维化、门脉高压、肝硬化、肝脏恶性肿瘤。早期阶段识别肝纤维化及门脉高压, 采取行之有效的措施可以显著改善预后。肝脏纤维化的非损伤性测定方法较多, 多种肝病者得到很好的临床验证^[1-2]。实时剪切波弹性成像(real-time shear wave elastography, SWE)能够评估组织的弹性模量值(SWE 值), 广泛应用于慢性乙型肝炎肝纤维化程度的评估。肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVP)是筛查和诊断门静脉高压的金标准, 由于损伤、并发症及技术要求较高而难以在慢性肝病的检测和随访中普及。本研究旨在通过对 HBV DNA 阳性慢性乙型肝炎肝纤维化患者进行抗病毒和减轻肝脏纤维化治疗, 观察肝、脾弹性指数的变化, 并研究在治疗过程中肝脏弹性指数与脾脏弹性指数的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

2015 年 1 月—2015 年 12 月在本院就诊的慢性

乙型肝炎患者 64 例, 诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》^[3]。入选标准: ①年龄 18 岁以上; ②乙肝病史超过半年, e 抗原阳性; ③HBV DNA 阳性或隐性; ④肝功能不正常, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) ≥ 80 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) ≥ 80 U/L; ⑤既往未使用过抗乙型肝炎病毒药物, 检测未发现病毒变异; ⑥Child-Pugh 评分为 A 级; ⑦上腹部 B 超 SWE 检测肝脏弹性指数 ≥ 10 (正常值上限 6.2)。排除标准: ①合并其他病毒性肝炎或人类免疫缺陷病毒感染; ②伴有胆汁淤积性肝病、遗传代谢性肝病; ③静脉用药者; ④伴有长期饮酒及脂肪肝患者; ⑤伴有药物所致肝损伤者; ⑥伴有原发性肝癌或肝衰竭者; ⑦近期右上腹有创口未愈合者; ⑧右肝有各种占位性肿瘤、囊肿者; ⑨Child-Pugh 评分为 B 级及 C 级; ⑩失代偿期肝硬化伴有腹水者; ⑪既往进行过抗病毒治疗。

1.2 方法

纳入的患者均进行血液生化、血常规、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、HBV DNA、肝纤维化血清学评估指标, 上腹部 B 超 SWE 检测肝、脾弹性指数和门静脉内径。B 超使用 Supersonic Axplore 仪器, 采用 SWE 检测。专人负责, 检测者中级以上职称。选择 10 次检测成功的中位数作为最终检测结果, 以弹

[基金项目] 江苏省中医药局科研项目(YB2015020)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 514721068@qq.com

性值 kPa 表示。检测四分位间距 $IQR \geq$ 中位数值
的 30% 和成功率 $< 60\%$ 表示弹性测定值无效。肝脏检测
取仰卧位,取右侧腋前线至腋中线第 7、8、9 肋间
隙。脾脏检测取右侧卧位,选择右侧腋后线第 9、10、
11 肋间隙,利用 Supersonic Axplere 影像引导探头
选取准确的部位进行检测。

研究分为两组,治疗组 36 例,对照组 28 例。治
疗组男 22 例,女 14 例,平均年龄 (39.5 ± 12.7) 岁;对
照组男 19 例,女 9 例,平均年龄 (37.9 ± 13.1) 岁。两
组体重指数、ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶、血清白蛋
白、总胆红素、HBV DNA、血小板、白细胞、肝弹性指
数、脾弹性指数值比较,差异均无统计学意义。两组
患者均给予恩替卡韦分散片(连云港正大天晴药业
集团生产,批准文号:H20100019)治疗,0.5 mg/片,
1 次/d,治疗组同时给予复方鳖甲软肝片(内蒙古福
瑞医疗科技股份有限公司生产,批准文号:国药准字
Z19991011)治疗,4 片/次,3 次/d。

疗效判断标准:①显效:临床主要症状和体征消
失,肝功能指标正常,HBV DNA 转阴 $(< 5 \times 10^2)$,纤维
化指标较治疗前降低 $\geq 80\%$,肝脾弹性指数及门静
脉内径在正常范围;②有效:临床症状明显减轻,肝
功能指标较治疗前下降 $\geq 70\%$,HBV DNA 虽下降
但 $\geq 5 \times 10^2$,肝纤维化指标较治疗前下降 $\geq 40\%$,肝
、脾弹性指数及门静脉内径虽有下降,但仍超出正常
值范围;③无效:未达到有效标准或已经恶化。总有
效率 = (显效人数 + 有效人数) / 总人数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

运用 SPSS20.0 统计软件进行分析。所有数据
均符合正态分布。计量资料采用均数 \pm 标准差 $(\bar{x} \pm s)$
表示,组内及组间比较采用 t 检验,计数资料组间比
较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清学指标

两组患者在治疗过程中未出现不良反应。治疗
3 个月,两组 HBV DNA 均已转阴,与基线比较,两
组差异均有统计学意义,两组间比较差异无统计学
意义;治疗 6、9 及 12 个月两组 HBV DNA 均为阴
性;治疗 3、6、9 及 12 个月两组肝功能、AFP、血常规
均正常。

2.2 肝脾弹性指标

治疗 3 个月,两组肝、脾弹性指数和门静脉内径
与治疗前比无差异;治疗 6、9、12 个月,两组肝、脾弹
性指数和门静脉内径有统计学差异,治疗组治疗 6、

9 个月与治疗前及治疗 3 个月比较,肝、脾弹性指数
和门静脉内径均有统计学差异;对照组治疗 6、9 个
月,肝、脾弹性指数和门静脉内径与治疗前及治疗 3 个
月比较无统计学差异;与治疗 9 个月比较,治疗组各
指标差异有统计学意义,对照组各指标差异无统计
学意义(表 1)。

表 1 两组患者治疗前后肝、脾弹性指数和门静脉内径
指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	肝脏弹性 指数	脾脏弹性 指数	门静脉内径 (mm)
治疗组			
治疗前	17.4 \pm 2.5	18.8 \pm 2.7	14.5 \pm 1.7
治疗 3 个月	17.5 \pm 2.4	19.2 \pm 2.4	14.6 \pm 1.4
治疗 6 个月	13.7 \pm 2.1 ^{*△#}	18.5 \pm 2.6 ^{*△#}	14.5 \pm 1.6 ^{*△#}
治疗 9 个月	11.9 \pm 2.3 ^{*△#}	10.1 \pm 2.2 ^{*△#}	13.2 \pm 1.3 ^{*△#}
治疗 12 个月	9.0 \pm 1.7 ^{*△▲#}	7.5 \pm 1.9 ^{*△▲#}	12.2 \pm 1.1 ^{*△▲#}
对照组			
治疗前	16.8 \pm 2.7	17.0 \pm 2.8	14.7 \pm 1.5
治疗 3 个月	16.6 \pm 2.3	17.3 \pm 2.9	14.8 \pm 1.4
治疗 6 个月	15.9 \pm 2.1	16.8 \pm 2.6	14.3 \pm 1.4
治疗 9 个月	14.5 \pm 2.5	14.0 \pm 2.1	13.9 \pm 1.1
治疗 12 个月	13.8 \pm 2.2 [*]	11.3 \pm 2.3 [*]	13.4 \pm 0.9 [*]

与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗 3 个月比较,[△] $P < 0.05$;与治
疗 9 个月比较,[▲] $P < 0.05$;与对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ 。

3 讨论

本研究在抗病毒治疗的同时,加用抗纤维化治
疗后疗效优于单一抗病毒治疗,证明慢性乙肝在抗
病毒治疗的同时要进行抗纤维化治疗。

离体压缩测试和解剖分析发现,反映肝脏硬度
的弹性值与肝组织纤维化程度密切相关。定期测定
肝脏弹性指数能够评判抗肝纤维化的治疗效果。有
研究显示,脾脏的硬度与肝脏疾病严重程度具有相
关性^[4]。而本研究显示,治疗后肝脏和脾脏的弹性指
数均发生了变化。既往研究认为,肝细胞外基质沉积
是导致肝静态弹性指数增加的主要因素。血液、间质
液体等体内液体流动产生的静水压及渗透压可以增
加压力相关的动态组织弹性^[5-6]。脾脏与肝脏的组织
结构类似,器官外均有浆膜层包绕,脾脏浆膜下组织
结构或液体成分的变化也可能影响脾脏的弹性。脾
脏内液体成分主要来源于脾动脉,且主要经静脉汇
入门静脉而入肝,因此门静脉压力的增加可能减少
脾静脉血回流,导致脾脏淤血而影响脾脏的弹性指
数。因此脾脏弹性指数的改变能够间接反映门静脉
压力的变化。研究文献也认为,慢性肝脏疾病及门静

脉高压患者脾脏弹性指数有变化且对疾病严重程度具有一定的诊断价值^[7-8]。本研究中脾脏弹性指数降低的速率从开始时的无变化到缓慢降低再到比肝弹性指数更快降低,推测与门静脉压力逐渐降低有关,也间接表明肝弹性指数的降低及血液动力学的改善。肝弹性指数主要反映肝脏纤维化的程度,但难以直接反映门静脉高压及其严重程度,而门脉高压与食管胃底静脉曲张破裂出血等严重并发症关系密切。在肝纤维化患者的诊治过程中,如能准确监测门静脉压力的变化,则能在门静脉压力升高的早期阶段就采取适当措施,以降低患者食管胃底静脉曲张发生与破裂的概率,从而有效降低患者的病死率。但作为查看食管胃底静脉曲张程度最常用的消化内镜技术在基层医院难以普及且有出血风险,HVPG 检测只能在专门医疗机构中进行,由于限制条件较多,导致根本无法常规应用。如果脾弹性指数能够及时且准确地预测门静脉压力的变化,则给临床工作带来诸多方便,同时减轻患者痛苦,降低费用。

新近研究也发现脾脏硬度值不仅可间接反映肝脏纤维化程度,且脾脏硬度值与反映门静脉压力相关参数门静脉内径、脾脏厚度亦有显著相关性^[9],提示脾脏硬度值可较好反映肝硬化患者门静脉压力的变化情况,但与肝硬度值无显著相关,提示脾硬度值可用于预测肝硬化食管胃底静脉曲张的程度,预测效果优于肝硬度值,与本研究结果相似。大量临床研究显示^[9],由于个体差异以及脾肿大的评估标准不同等因素干扰,脾脏大小并不能准确反映门脉高压的有无及其程度;而综合了脾充血、组织增生以及门脉高压等多种参数的脾弹性指数,能反映慢性肝病的进展状态。在肝纤维化患者的诊治与监测过程中,如将门静脉内径与脾弹性指数结合起来,则有可能较为准确地反映门静脉压力状况,为临床决策提供依据。

文献报道,肥胖症及其相关脂肪肝、肝内外胆汁淤积、血清 ALT 显著增高以及充血性心力衰竭和食物摄入都可能导致肝脏硬度偏高,从而影响肝脏弹性值反映肝纤维化的准确性^[10]。所以本研究尽量避免这些因素对肝弹性指数检测值的干扰,力争检测值能真实反映肝弹性指数,有关脾弹性指数的影响因素尚不清楚。

本研究结果提示,在抗病毒治疗的基础上联合抗肝纤维化的治疗,能够改善肝、脾弹性指数及门静脉压力,故在临床治疗中,应注重抗肝纤维化的治疗。

[参考文献]

- [1] Wong GL, Wong VW, Choi PC, et al. Development of a noninvasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(10): 1093-1095
- [2] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2010, 51(2): 454-462
- [3] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2011, 29(2): 65-80
- [4] Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, et al. Spleen stiffness measurement using fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(1): 164-170
- [5] Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(2): 206-210
- [6] Yin M, Kolipaka A, Woodrum DA, et al. Hepatic and splenic stiffness augmentation assessed with MR elastography in an *in vivo* porcine portal hypertension model[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 38(4): 809-815
- [7] Zykus R, Jonaitis L, Petrenkien V, et al. Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15(1): 183
- [8] Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, et al. Evaluation of liver and spleen stiffness with acoustic radiation force impulse quantification elastography for diagnosing clinically significant portal hypertension[J]. *Ultraschall Med*, 2015, 36(6): 603-610
- [9] 胡娜, 欧晓娟. FibroTouch 评价脾脏硬度与肝硬化门静脉高压参数的相关性分析[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(4): 468-470
- [10] 曾静, 范建高. 脾脏硬度检测在慢性肝病无创诊断中的应用[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(2): 209-212

[收稿日期] 2017-03-29