论著

文章编号:1000-5404(2014)08-0811-05

核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎病毒相关肝病患者停药复发的临床转归及影响因素

袁 婧,张长江,朱 研,王小红 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军感染病研究所,感染病研究重庆市重点实验室)

[摘要] **目的** 研究乙型肝炎病毒相关肝病患者核苷(酸)类似物停药复发的临床特征、临床转归及其影响因素。**方法** 回顾性分析2011年西南医院感染病科HBV感染相关肝病住院患者的临床资料,筛选符合以下入组条件:年龄18~65岁、既往服用核苷(酸)类似物时间≥6个月、各种原因停药后病情再次发作的入院患者。观察停药复发住院患者的好转、恶化率,既往抗病毒疗程、停药至病情发作时间、病情发作至入院时间,检测入院后的血清学、生化学、病毒学等指标,计量资料用 t 检验或非参检验,计数资料用 χ^2 检验,影响因素采用 Logistic 回归分析。**结果** 152例符合入组条件的患者纳入研究,98%为自行停药。好转率82.2%(125/152),恶化率17.8%(恶化出院25例,死亡2例)。17.8%患者发生肝病相关的并发症。69.1%患者在服用核苷(酸)类似物1~3年后停药,停药后病情再次发作的中位时间为6(1~96)个月,74.3%患者在停药后1年内复发。入院后ALT均呈下降趋势,TBIL和PT在各组呈平行改变,好转组呈现两种模式:一种是两者稳定后下降,另一种是两者进行性下降;恶化/死亡组仅呈现一种模式:两者进行性升高。分析显示入院即诊断重型肝炎、停药至病情发作时间越短、复发时TBIL及PT值越高患者的临床转归越差($P<0.05$),既往服用核苷(酸)类似物种类、HBeAg状态及反弹HBVDNA水平对患者的临床转归未见影响($P>0.05$)。**结论** 乙肝相关肝病核苷(酸)类似物停药复发的住院患者中近1/5病情恶化或死亡出院,TBIL与PT的动态变化有一定规律性,可预测其临床转归,停药至病情复发时间越早临床转归越差。

[关键词] 乙型肝炎病毒;核苷(酸)类似物;停药;复发;临床转归
[中图法分类号] R181.35;R512.62;R977 [文献标志码] A

Clinical outcome and impact factors of HBV-related patients' relapse after nucleoside/nucleotide analogues withdrawal

Yuan Jing, Zhang Changjiang, Zhu Yan, Wang Xiaohong (Institute of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Chongqing Key Laboratory of Infectious Diseases Research, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical characteristics and outcome of hepatitis B virus (HBV)-related patients' relapse after nucleoside/nucleotide analogues (NAs) withdrawal and its impact factors. **Methods** The clinical data of HBV-related inpatients of Southwest Hospital in 2011 were retrospectively analyzed. The patients who meet the following criteria: 18 to 65 years old, took NAs more than 6 months before withdrawal and admitted patients due to disease onset after NAs withdrawal were recruited, with 152 cases in total. The recovery and exacerbation rate, duration of treatment of prior NAs, time of drug withdrawal to illness onset, time of illness onset to admission, and parameters of serological, biochemical and virological tests after admission were studied. **Results** In the patients, 98% withdrew on their own purposes and 82.2% (125/152) recovered and were discharged from hospital, while 17.8% (27/152) were exacerbated, including two dead cases. 17.8% of the patients had liver disease-related complications. 69.1% took NAs for 1 to 3 years before withdrawal. The median time of drug withdrawal to illness onset was 6 months. 74.3% of the patients relapsed within one year after NAs withdrawal. The ALT level in all patients showed a decrease trend after admission, whereas TBIL and PT levels showed parallel changes in each group: two patterns in the recovery group, a steady-then-descending pattern and a progressively-descending pattern, and a progressively-elevating pattern in the exacerbated group. Diagnosed severe hepatitis on admission, shorter time of drug withdrawal to illness onset and higher TBIL level, and prolonged PT were negatively correlated with clinical outcome ($P<0.05$). NAs category, HBeAg state and rebounded HBV DNA level were not significantly relevant to clinical outcome ($P>0.05$). **Conclusion** About 1/5 of HBV-related inpatients relapsed after NAs

[通信作者] 王小红,电话:(023)68754142,E-mail:wangxhke@yahoo.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140225.1540.011.html(2014-02-25)

withdrawal have poor clinical outcome. The dynamic changes of TBIL and PT level have some particular patterns, and may be used to predict the clinical outcome. Shorter time of NAs withdrawal to illness onset indicates worse clinical outcome.

[**Key words**] hepatitis B virus; nucleoside/nucleotide analogues; withdrawal; relapse; clinical outcome

Corresponding author: Wang Xiaohong, Tel:86-23-68754142, E-mail:wangxhke@yahoo.com

抗乙肝病毒治疗是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染相关肝病治疗的关键[1]。目前抗病毒药物有核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues,NAs]和干扰素(interferon)两类,临床研究显示NAs在治疗过程中能有效地降低HBV DNA水平、使肝功能恢复正常,并有效控制肝硬化进展,改善肝功能[2-3]。NAs作用机制为直接抑制HBV DNA多聚酶逆转录活性,并竞争性结合到病毒DNA链上终止DNA链的延长和合成,从而抑制病毒DNA的复制,但不能清除HBV复制过程中的转录模板共价闭合环状DNA(cccDNA),导致其持续存在于肝细胞内[4],因此慢性乙型肝炎患者需要长期服用NAs。临床实践中发现,HBV感染相关肝病患者停用NAs会导致病情复发甚至部分患者出现肝衰竭[5],目前因各种原因包括耐药、疗效不好或经济原因等自行停药的现象较常见,而对NAs停药后病情发作患者的临床特征及转归尚缺乏认识。本研究主要分析了核苷(酸)类似物治疗患者停药后病情再次发作的临床特征、临床转归及其影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2011年1月1日至2011年12月31日西南医院感染病科HBV感染相关的肝病住院患者资料,且符合以下入组条件的患者。入组标准:①符合2010年版《慢性乙型肝炎防治指南》[1]和2006年《肝衰竭诊疗指南》[6]诊断标准;②既往服用核苷(酸)类似物时间≥6个月;③各种原因停药后病情再次发作的入院患者;④年龄18~65岁的患者。排除标准:同时合并有HAV、HCV、HDV、HEV、HIV感染或其他病毒类型的肝炎疾病;合并有自身免疫性疾病、代谢性肝病;妊娠或哺乳期妇女;合并有严重其他系统疾病或精神病患者。本组中停药复发指符合抗病毒治疗的乙肝患者接受NAs治疗后病情稳定,由于各种原因停药后HBVDNA重新升高或阳转,伴有ALT和AST升高,排除由其他因素引起的ALT和AST升高。

1.2 研究方法

1.2.1 研究设计 回顾性查阅2011年西南医院感染病科HBV感染相关肝病住院患者临床资料,筛选符合入组条件的患者。观察指标:①NAs治疗相关指标:停药前抗病毒疗程、停药至病情发作时间、病情发作至入院时间、住院时间、停药时病毒学情况;②肝功能评价指标:丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原时间(PT);③病毒学指标:HBVDNA、HBeAg;④肝病相关的并发症:腹水、腹膜炎、肝肾综合征、肝性脑病、消化道出血或肾功能不全;⑤临床转归:好转:PT、TBIL、ALT较基线化验结果明显改善,消化道症状好转;恶化:PT、TBIL、ALT显示恶化,或发生不能纠正的并发症。

1.2.2 检测指标及方法 ①ALT/TBIL采用日立7600全自动生化仪检测;②PT采用希森美康CA510检测;③HBVDNA:瑞士罗氏LightCycler-480高通量实时荧光定量PCR仪,检测下限为500拷贝/mL;④HBeAg采用瑞士罗氏2010电化学发光免疫分析仪检测,HBeAg阴性定义为<1 S/CO。

1.3 病例分组

2011年我科因HBV感染相关肝病而住院的患者共有1 686例,符合入组条件的病例有152例,排除因其他原因包括饮酒、劳累、受凉或其他不明原因所致的肝损伤患者1 534例。152例患者按发病前所停用的抗病毒药物分为5组,拉米夫定(Lamivudine,LAM)停药复发组50例、阿德福韦酯(adefovir dipivoxil,ADV)停药复发组36例、恩替卡韦(Entecavir,ETV)停药复发组14例、替比夫定(telbivudine,LDT)停药复发组12例以及单药序贯或联合多种NAs停药复发组40例。按入院时诊断分为慢性重型乙型病毒性肝炎组(chronic severe hepatitis,CSH)31例、乙肝肝硬化组(liver cirrhosis,LC)60例和慢性乙型病毒性肝炎组(chronic hepatitis B,CHB)61例。按出院时疾病的转归分为好转组125例和恶化组27例。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0软件分析数据,对计数资料以频数(百分比)表示,组间比较采用卡方检验,对符合正态分布计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示,组间比较采用独立样本t检验;偏态分布计量资料采用中位数表示(最小值~最大值)表示,组间比较采用非参检验;对所有影响因素进行Logistic回归分析(Backward:LR)。

2 结果

2.1 患者的基线特征

152例患者男性137例(90.1%),年龄(39.8±9.9)岁。e抗原阳性者有88例(57.9%)。复发时HBV DNA均值为(6.22±1.51)Log_{10} U/mL,TBIL平均70.2(6.1~764.8)μmol/L,ALT平均529.5(19~2 574) U/L。详细情况见表1。

2.1.1 停药前抗病毒疗程 152例患者既往抗病毒疗程平均为19.5(6~102)个月,其中<1年者22例(14.5%),1~2年者63例(41.5%),2~3年者42例(27.6%),>3年者25例(16.4%)。各组的抗病毒疗程见表1。

2.1.2 停药时患者的病情 152例患者中2%(3/152)遵医嘱停药,其余98%(149/152)因各种原因而自行停药。34.9%(53/152)患者停药时患者肝功能正常,HBV DNA低于检测下限,其中有4%(6/152)患者取得e抗原血清学转换;14.5%(22/152)患者自行停药时HBV DNA为2~8 Log_{10} U/mL,肝功能正常;50.6%(77/152)患者停药时未复查病毒及肝功能,除

有 1 例因生育要求停药外其余均自觉病情稳定且无任何不适症状而停药。

2.1.3　停药至病情发作时间　　停药后病情再次发作时间平均为 6(1 ~ 96)个月,各组包括 LAM 停药复发组、ADV 停药复发组、ETV 停药复发组、LDT 停药复发组和单药序贯或联合治疗停药复发组停药至病情发作时间平均为 14.5(1 ~ 96)、2.5(1 ~ 42)、6.5 (5 ~ 38)、4(1 ~ 36)、5.5(1 ~ 60)个月。停药后 1 年内各组复发率分别为 50%、91.7%、85.7%、75%、85%,因 ETV 组(n = 14)和 LDT 组(n = 12)病例数较少未对其进行统计学分析,只对 LAM 组(n = 50)、ADV 组(n = 36)和单药序贯或联合组(n = 40)3 组 1 年内复发率进行两两比较,LAM 组与 ADV 组、LAM 组与单药序贯或联合组比较差异均有统计学意义(P = 0.000),而 ADV 组与单药序贯或联合组差异无统计学意义(P = 0.296)。

2.1.4　病情发作至入院时间　　病情发作至入院时间平均为 15(2 ~ 180)d。CSH 组平均为 19(3 ~ 180)d,LC 组为 15(4 ~ 180)d,CHB 组为 15(2 ~ 150)d。好转出院组平均为 15(2 ~ 180)d,恶化出院组平均为 15(3 ~ 60)d。CSH、LC 和 CHB 组间两两比较及好转出院和恶化出院组两组比较差异均无统计学意义(P > 0.05)。

2.1.5　复发时补救治疗　　除常规护肝及支持治疗外,再次抗病毒治疗方案见表 1。所有病例无耐药突变的继续原抗病毒药物治疗,或加用无交叉耐药的抗病毒药联合治疗或换用更强的联合治疗。

2.2　生化指标动态变化

患者平均住院时间中位值为 16.8(1 ~ 117)d。以疾病转归分组观察入院后 ALT、TBIL 和 PT 的动态变化曲线见表 2,显示了 ALT 在各组均呈下降趋势,TBIL 和 PT 在各组呈平行改变,好转组呈现两种模式:一种是两者稳定后下降,另一种是两者进行性下降;恶化/死亡组仅呈现一种模式:两者进行性升高。好转组 TBIL 和 PT 达峰值中位时间为入院 1(1 ~ 47)d。

2.3　并发症发生率

本组资料中 27 例(17.8%)发生肝病相关的并发症,其中 19 例(70.4%)为慢性重型乙型病毒性肝炎, 8 例(29.6%)为肝硬化患者。多数患者(22 例)同时发生多种肝病相关的并发症,仅有 5 例发生 1 种并发症(4 例发生腹膜炎,1 例发生消化道出血)。

表 1　152 例患者的基线特征

复发时参数	所有入组患者(n = 152)	LAM(n = 50)	ADV(n = 36)	ETV(n = 14)	LDT(n = 12)	单药序贯或联合治疗(n = 40)
年龄(岁)	39.8 ± 9.9	39.9 ± 9.1	40.2 ± 12.5	38.0 ± 7.5	39.3 ± 9.8	40.1 ± 9.6
男性(例,%)	137 (90.1%)	47(94.0%)	30(83.3%)	14(100.0%)	10(83.3%)	36(90.0%)
停药前平均抗病毒疗程(月)	19.5(6 ~ 102)	16.5(6 ~ 72)	18.0(6 ~ 58)	18.0(9 ~ 36)	12.0(6 ~ 46)	35.5(12 ~ 102)
停药至病情发作平均时间(月)	6.0(1 ~ 96)	14.5(1 ~ 96)	2.5(1 ~ 42)	6.5 (5 ~ 38)	4.0(1 ~ 36)	5.5(1 ~ 60)
病情发作至入院平均时间(d)	15(2 ~ 180)	15(3 ~ 90)	15(2 ~ 180)	15(3 ~ 35)	16(7 ~ 60)	15(5 ~ 180)
TBIL(μmol/L)	70.2(6.1 ~ 764.8)	100.9(11.0 ~ 632.7)	68.4(7.5 ~ 764.8)	55.4(11.9 ~ 664.6)	71.2(34.4 ~ 451.0)	59.2(6.1 ~ 492.5)
ALT(IU/L)	529.5(19 ~ 2574)	410(36 ~ 1819)	536(46 ~ 1705)	659(48 ~ 2574)	666.4(111 ~ 2101)	448(19 ~ 1893)
PT(s)	15.0(9.2 ~ 63.3)	15.7(9.7 ~ 48.9)	15.7(9.2 ~ 63.3)	14.7(11.5 ~ 34.6)	15.8(10.6 ~ 25.6)	13.8(10.1 ~ 27.8)
HBVDNA($\log_{10}$ IU/mL)	6.22 ± 1.51	6.14 ± 1.56	6.20 ± 1.40	5.89 ± 1.91	6.72 ± 0.66	6.31 ± 1.58
HbeAg + (例,%)	88(57.9%)	29(32.9%)	18(20.5%)	8(9.1%)	10(11.4%)	23(26.1%)
CSH(例,%)	31(20.4%)	11(35.5%)	10(32.3%)	4(12.9%)	2(6.4%)	4(12.9%)
LC (例,%)	60(39.5%)	21(35.0%)	10(16.7%)	3(5.0%)	4(6.7%)	22(36.6%)
CHB(例,%)	61(40.1%)	18(29.5%)	16(26.2%)	7(11.5%)	6(9.8%)	14(23.0%)
挽救治疗方案		1. LAM n = 21 2. ETV n = 5 3. ADV n = 1 4. LAM + ADV n = 21 5. 无(拒绝服用 NAs) n = 2	1. ADV n = 5 2. ETV n = 6 3. LAM n = 5 4. LDT n = 2 5. LAM + ADV n = 16 6. ETV + ADV n = 1 7. LDT + ADV n = 1	1. ETV n = 12 2. LAM n = 1 3. LAM + ADV n = 1	1. LDT n = 3 2. ADV n = 1 3. ETV n = 2 4. LAM n = 3 5. LDT + ADV n = 1 6. LAM + ADV n = 2	1. ADV n = 1 2. ETV n = 8 3. LAM n = 4 4. LDT n = 1 5. LAM + ADV n = 18 6. ETV + ADV n = 6 7. LDT + ADV n = 1 8. 无(拒绝服用 NAs) n = 1

表 2　住院期间各好转与恶化/死亡组患者 TBIL、ALT 和 PT 值动态变化

入院诊断	转归	TBIL(μmol/L)			ALT(U/L)		
		基线值	中间值	出院值	基线值	中间值	出院值
慢性重型乙肝	好转	226.83 (32.7 ~ 451.5)	245.44 (26.9 ~ 574.9)	103.11 (36.1 ~ 227.6)	264 (76 ~ 1219)	64 (19 ~ 240)	43 (12 ~ 207)
	恶化/死亡	392.15(66.3 ~ 764.8)	456.02 (108.1 ~ 961.2)	569.21 (108.1 ~ 1057.5)	177.5 (48 ~ 2264)	114 (24 ~ 455)	75 (13 ~ 271)
乙肝肝硬化	好转	89.7 (12.3 ~ 455.0)	87.4 (15.5 ~ 499.7)	42.6 (11.5 ~ 474.0)	344 (19 ~ 1893)	78.5 (21 ~ 571)	50.5 (3 ~ 368)
	恶化/死亡	179.1 (69.7 ~ 492.5)	462.4 (190.9 ~ 664.2)	472.78 ± 272.15	238 (51 ~ 1733)	110 (45 ~ 526)	65 (19 ~ 401)
慢性乙肝	好转	39 (6.1 ~ 269.2)	29.2 (6.6 ~ 339.5)	20.9 (6.5 ~ 76.9)	725 (21 ~ 2574)	192 (43 ~ 682)	79.5 (18 ~ 380)

入院诊断	转归	PT(s)		
		基线值	中间值	出院值
慢性重型乙肝	好转	22.1 (20.5 ~ 39.9)	20.2 (13.2 ~ 29.9)	17 (11.9 ~ 21.6)
	恶化/死亡	26.25 ± 10.44	27.87 ± 5.11	34.62 ± 11.73
乙肝肝硬化	好转	15.5 ± 2.3	14.9 ± 3.4	13.79 ± 2.30
	恶化/死亡	18.3 ± 1.9	22.7 ± 5.3	23.5 ± 9.0
慢性乙肝	好转	12.9 ± 2.1	12.2 ± 2.1	11.9 ± 1.4

基线值:指入院时的基线水平;中间值:有达峰值的指标取峰值、进行性升高或下降的取住院中位时间的检测值;出院值:出院时的检测值;表格中数据为正态分布的用“均数 ± 标准差”表示,非正态分布的用 中位数(最小值 ~ 最大值)表示

2.4 临床转归

152例患者好转出院82.2%(125/152),治疗1个月后累计好转出院67.76%(103/152),两月后累计好转出院78.3%(119/152)。病情继续恶化出院25例,死亡2例,恶化/死亡率17.8%(27/152),入院后1个月内累计恶化/死亡13.8%(21/152),2个月后累计恶化/死亡16.4%(25/152)。

2.5 影响转归的因素

2.5.1 单因素分析 慢性重型乙型肝炎组、肝硬化组、CHB组好转率分别为35.5%、88.3%、100%,3组间及两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。因ETV停药复发组($n=14$)和LDT停药复发组($n=12$)病例数较少未对其进行统计学分析,只对LAM停药复发组($n=50$)、ADV停药复发组($n=36$)和单药序贯或联合两种或多种NAs停药复发组($n=40$)3组临床转归进行比较,均无统计学差异($P>0.05$)。e抗原阳性88例和e抗原阴性64例患者好转出院率分别为80.7%、84.4%,两者比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 各组患者治疗后转归比较[例(%)]

	n	好转	χ^2	P值
慢性重型乙肝组	31	11(35.5)	54.765	0
乙肝肝硬化组	60	53(88.3)		
慢性乙肝组	61	61(100)		
LAM停药复发组	50	42(84)	0.808	0.668
ADV停药复发组	36	28(77.8)		
单药序贯或联合停药复发组	40	34(85)		
HBeAg(+)	88	71(80.7)	0.346	0.556
HBeAg(-)	64	54(84.4)		

2.5.2 Logistic多元回归分析 将性别、年龄、e抗原状态、有无肝硬化、既往抗病毒药物种类、既往抗病毒疗程、停药至病情发作时间、病情发作至入院时间、复发时HBV DNA、PT、ALT、TBIL、住院时间等因素进行Logistic分析,结果显示:停药至病情发作时间、复发时PT及TBIL值对临床转归有影响,统计学上有差异($P<0.05$)。Backward LR回归结果见表4。

表4 影响临床转归因素的Logistic多元回归分析

	系数	标准误	统计量	P值	OR值	95%置信区间	
						下限	上限
停药至病情发作时间	0.122	0.034	12.560	0.000	1.129	1.056	1.208
PT(s)	-0.365	0.097	14.205	0.000	0.694	0.574	0.839
TBIL(μmol/L)	-0.008	0.003	7.062	0.008	0.992	0.986	0.998
HBVDNA	0.544	0.296	3.377	0.066	1.723	0.964	3.078
HBeAg状态	-1.459	0.932	2.450	0.118	0.232	0.037	1.445
常数	7.729	2.072	13.912	0.000	2272.790		

3 讨论

NAs抗乙肝病毒治疗方案的长期性是医患面临的一个挑战。长期服用NAs出现耐药致病情复发的机制及现象已有较多报道[7-9],指南[1]已提出了对耐药的补救治疗方案。目前关于患者未达到治疗终点而停用抗病毒药致病情复发也是一个重要问题,但有关其疾病发展规律及转归的临床研究报道极其有限。

本组病例中98%为自行停药。69.1%的患者在服用NAs药物1~3年后停药。停药后病情再次发作的中位时间为半年,74.3%患者在停药1年内复发。停用NAs药物临床复发患者恶化/死亡率达17.8%,因此停用NAs药物致病情复发是需密切关注的问题。本组中停用NAs药物6个月以内复发的78例患者中恶化22例,占总恶化/死亡率的81.5%。提示停用NAs药物后短期内发病者易发生肝衰竭,可能与强烈的免疫应答有关。Marinos等[10]发现核苷(酸)类似物停药后短期内,患者体内辅助T淋巴细胞的免疫应答可明显增强,支持上述观点。以上表明停药后病情复发越早临床转归越差。多因素分析结果也证实此观点。因此停药患者,尤其是停药后6个月以内应密切观察病情以便更早的发现问题并及时治疗。

本组患者住院的中位时间为16.8 d,发生肝病相关的并发症有腹水、腹膜炎、肝性脑病、肾功能不全、消化道出血、肝肾综合征,其中发生率较高的为腹水占18.4%,其次是腹膜炎占15.1%,多发生于肝功能衰竭和肝硬化患者,CHB组无并发症发生。患者在住院期间ALT均呈下降趋势,TBIL和PT在各好转与恶化/死亡组呈平行改变,好转组呈现两种模式:一种是两者稳定后下降两者进行性下降。恶化/死亡组仅呈现一种模式:两者进行性升高。提示停药复发患者TBIL和PT的动态变化可能预示其临床转归。

此外,NAs停药复发患者临床转归的影响因素分析显示既往服用NAs种类、HBeAg状态及反弹HBVDNA水平对患者的临床转归未见影响,但ADV停药复发组停药至病情复发时间为2.5个月较其他NAs复发时间短,可能与ADV抗病毒作用弱有关。本研究结果HBeAg状态不能判断或预测核苷(酸)类似物停药复发患者疾病的转归。

总之,乙肝相关肝病核苷(酸)类似物停药复发的住院患者中近1/5病情恶化或死亡出院,TBIL与PT的动态变化有一定规律性,可预测其临床转归,停药至病情复发时间越早临床转归越差。本研究患者复发后补救治疗中抗病毒药物的选择各不相同,因为目前对停药复发患者再次抗病毒药物的选择尚无统一规范,这对疾病的转归可能有一定影响。另外本研究中恩替卡韦和替比夫定停药复发组病例数相对较少,未对其进行统计分析。由于既往NAs应用的多样化,因此对于停药复发患者再次抗病毒药物的选择以及其治疗的长期疗效和耐药问题值得临床关注。

参考文献:

[1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(1): 1-15.

[2] Wiens A, Lenzi L, Venson R, *et al*. Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B: a mixed-treatment comparison meta-analysis[J]. Pharmacotherapy, 2013, 33(2): 144 - 151.
[3] Petersen J, Buti M. Considerations for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6(6): 683 - 694.
[4] Levrero M, Pollicino T, Petersen J, *et al*. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2009, 51(3): 581 - 592.
[5] Honkoop P, de-Man R A, Niesters H G, *et al*. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy[J]. Hepatology, 2000, 32(3): 635 - 639.
[6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9): 643 - 646.
[7] Borroto-Esoda K, Miller M D, Arterburn S. Meta-analysis across adefovir clinical trials demonstrates the absence of novel adefovir-associated mutations and confirms the role of the rtA181V and rtN236T mutations in HBV polymerase in association with virologic failure[J]. Hepatology, 2006, 44(4): 552A.
[8] Tenney D J, Langley D R, Oliver A J, *et al*. Hepatitis B virus resistance to entecavir involves novel changes in the viral polymerase[J]. Hepatology, 2004, 40(4): 245A.
[9] Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure[J]. Hepatol Int, 2008, 2(2): 147 - 151.
[10] Marinos G, Naoumov N V, Williams R. Impact of complete inhibition of viral replication on the cellular immune response in chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 1996, 24(5): 991 - 995.

（**收稿**:2014-01-13;**修回**:2014-02-07）
（编辑　王　红）

文章编号:1000-5404(2014)08-0815-01

个案与短篇

短程持续胰岛素治疗改善初诊 2 型糖尿病 β 细胞分泌与炎症反应的观察

曾　建,陈晓军,李艳敏,胡丹丹　　(350003 福州,武警福建总队医院内分泌科)

[**关键词**]　胰岛素治疗;初诊 2 型糖尿病;β 细胞分泌;炎症反应
[**中图法分类号**]　R587.1　　[**文献标志码**]　B

短程持续胰岛素治疗初诊 2 型糖尿病可以改善胰岛 β 细胞功能,具体表现在 β 细胞第一时相分泌的恢复[1]。通常认为其机制是改善高糖毒性,解除对胰岛 β 细胞的抑制。但是,同样程度改善血糖的口服降糖药长期缓解率却不及强化胰岛素治疗者[2]。本研究旨在探讨短程持续胰岛素治疗对初诊 2 型糖尿病患者 β 细胞功能与炎症因子的影响。

1　资料与方法

1.1　临床资料

根据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,选择我科 2009 年1 月至 2012 年 12 月初诊 2 型糖尿病住院患者 155 例,入院前均未接受降糖、降压、降脂等治疗。排除标准:糖尿病急性或严重慢性并发症、合并心、肝、肾及神经系统等严重疾病、谷氨酸脱羧酶抗体检测阳性、青少年起病的成年型糖尿病以及线粒体糖尿病患者,合并急慢性感染者以及入院前 6 个月曾患严重感染性疾病。按随机数字表法分成接受胰岛素泵强化治疗(CSⅡ组,丹纳胰岛素泵、门冬胰岛素)与口服降糖药治疗(OHA 组,瑞格列奈或瑞格列奈 + 二甲双胍)2 组,两组治疗前 FPG、2hPG、PI/IRI、HOMA-IR、HOMA B、hsCRP 、TNF-α、IL-6 无统计学差异($P>0.05$),见表 1。

表 1　初诊 2 型糖尿病两组治疗前后 β 细胞功能及炎症因子的比较

组别		PI/IRI (%)	HOMA B	HOMA IR	hsCRP (mg/L)	TNF-α (ng/L)	IL-6 (ng/L)
CSⅡ组($n=83$)							
	治疗前	25.8 ± 18.5	38.3 ± 25.6	6.5 ± 4.6	2.5 ± 0.9	2.9 ± 0.7	3.2 ± 1.1
	治疗后	12.3 ± 6.3[a]	80.5 ± 57.2[a]	3.2 ± 1.9[a]	1.6 ± 0.8[b]	1.7 ± 0.7[b]	1.5 ± 0.5[b]
OHA 组($n=72$)							
	治疗前	27.4 ± 20.2	50.5 ± 30.6	6.9 ± 6.6	2.3 ± 0.7	2.7 ± 0.5	3.1 ± 0.9
	治疗后	21.4 ± 18.2[a]	98.6 ± 60.5[a]	4.7 ± 3.1[a]	2.1 ± 0.9	2.5 ± 0.6	2.6 ± 1.0

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与治疗前比较

1.2　研究方法

治疗前所有患者用奥林巴斯 AU6400 全自动生化仪测定 FPG、2 hPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c(高压液相法);测量身高、体质量;化学发光法测定空腹胰岛素原(PI)、空腹免疫原性胰岛素(IRI) 、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6),并计算体质指数(BMI)、PI/IRI、HOMA B = 20 × Fins/(FPG -3.5)、HOMA-IR = FPG × Fins/22.5。试验期间两组均在血糖降至理想范围(FPG < 6.1 mmol/L、2 hPG < 7.8 mmol/L)后持续两周,再次测定 PI、IRI 、hsCRP、TNF-α、IL-6、并计算PI/IRI、HOMA-B、HOMA-IR、各组治疗前后 ΔPI/IRI、ΔhsCRP、ΔTNF-α、ΔIL-6。

1.3　统计学处理

统计使用 SPSS 13.0 软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验,非正态分布资料取对数后进行比较,方差不齐资料采用非参数检验。在胰岛素治疗组:以表示 β 细胞分泌质量的 ΔPI/IRI 为应变量,△hsCRP、△TNF-α、△IL-6、△FPG、△2hPG 为自变量(负数取绝对值),进行多元回归分析。

(下转 820 页)

[**通信作者**]　曾　建,电话: 0591-83128132;E-mail:zj7011@ medmail. com. cn
[**优先出版**]　http://www. cnki. net/kcms/detail/51. 1095. R. 20140415. 1508. 003. html(2014-04-15)