

〔文章编号〕 1007-0893(2022)19-0095-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.19.030

# 恩替卡韦治疗肺结核伴乙型肝炎病毒感染的临床疗效

张力公 史珂 许庆宝

(新乡医学院第一附属医院, 河南 新乡 453100)

〔摘要〕 **目的:** 评估恩替卡韦 (ETV) 应用在肺结核 (TB) 伴乙型肝炎病毒感染 (HBVI) 患者中的效果。**方法:** 纳入新乡医学院第一附属医院 2019 年 6 月至 2021 年 6 月期间收治的 80 例 TB 伴 HBVI 患者, 以随机数字表法分为对照组 (行 4HRZE/4HR 方案治疗)、观察组 (4HRZE/4HR 方案加用 ETV 治疗), 各 40 例。比较两组患者肝功能指标、外周血淋巴细胞亚群、肝纤维化指标、症状改善情况、用药不良反应。**结果:** 治疗后, 观察组患者谷氨酰转氨酶 (GGT)、谷丙转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL) 低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 观察组患者  $CD8^+$  低于对照组,  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 观察组患者 III 型前胶原 (PCIII)、IV 型胶原 (IV-C)、透明质酸酶 (HA) 低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者空洞闭合率、病灶吸收率、痰菌转阴率高于对照组, 空洞缩小率低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者不良反应发生率为 5.00%, 低于对照组的 22.50%, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 对 TB 伴 HBVI 患者行 ETV 治疗, 可以减轻肝损害, 保持免疫监视功能, 抑制病毒被激活, 不良反应少。

〔关键词〕 肺结核; 乙型肝炎病毒感染; 恩替卡韦

〔中图分类号〕 R 521; R 512.6<sup>+</sup>2 〔文献标识码〕 B

肺结核 (tuberculosis, TB) 是以咳嗽、乏力、低热、盗汗等为典型症状的慢性传染性疾病, 发病率较高, 且易诱发腹膜炎、脑膜炎等疾病, 威胁生命安全<sup>[1]</sup>。乙型肝炎病毒感染 (hepatitis B virus infection, HBVI) 是以食欲不振、转氨酶增高、肝肿大等为主要表现的弥漫性、进行性、慢性传染性疾病, 主要由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 引起, 随着病情迁延, 可能造成肝硬化、肝癌<sup>[2]</sup>。TB、HBVI 均是临床常见疾病, 二者合并发生时具有治疗难度大、病程长、预后差等特点, 需要早诊早治。现阶段主要对 TB 伴 HBVI 患者进行抗结核、抗 HBVI 等药物治疗, 而长时间使用药物容易引起肝功能异常, 加重肝脏损伤, 增加结核耐药性, 降低整体疗效, 故需谨慎选择用药方案, 以便在保障疗效的基础上, 尽量维持或改善肝功能<sup>[3-4]</sup>。恩替卡韦 (entecavir, ETV) 是鸟嘌呤核苷酸类似物, 能够阻止 HBV 转录复制, 起到良好的抗病毒效果, 且有报道指出<sup>[5]</sup>, 其能有效治疗 TB 伴 HBVI 患者, 改善肝功能。基于此, 本研究选择 80 例 TB 伴 HBVI 患者, 就 ETV 应用在 TB 伴 HBVI 患者中的效果及对肝功能的影响展开分析, 结果如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入新乡医学院第一附属医院 2019 年 6 月至 2021 年

6 月期间收治的 80 例 TB 伴 HBVI 患者, 以随机数字表法分为对照组、观察组, 各 40 例。对照组男性 25 例, 女性 15 例; 年龄 42~68 岁, 平均年龄 (55.0±4.9) 岁; 病程 4~17 个月, 平均病程 (10.5±1.6) 个月。观察组男性 27 例, 女性 13 例; 年龄 44~70 岁, 平均年龄 (55.4±5.2) 岁; 病程 5~19 个月, 平均病程 (10.6±1.3) 个月。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 (1) 基于临床检查 (如痰涂片)、临床表现 (如肝部疼痛、低热、食欲不振) 等确诊; (2) 均能主动配合观察; (3) 知情且接受研究方法。

1.1.2 排除标准 (1) 自身免疫性肝病者; (2) 研究涉及药物过敏者; (3) 精神障碍者; (4) 合并糖尿病等慢性基础疾病者; (5) 肝癌者; (6) 中途退出者。

### 1.2 方法

全部入组者定期检测肝功能, 且服用肌苷片 (用法用量: 每日 3 次, 每次 0.4 g), 在此基础上, 对照组 (行 4HRZE/4HR 方案治疗): 前 4 个月空腹服用“H”- 异烟肼 (上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字 H31020495), 每日 1 次, 每次 300 mg; “R”- 利福平 (成都锦华药业有限责任公司, 国药准字 H51020786), 每日 1 次, 每次 450 mg; “Z”- 吡嗪酰胺 (沈阳红旗制药有限公司,

〔收稿日期〕 2022-08-16

〔作者简介〕 张力公, 男, 主治医师, 主要研究方向是结核病。

国药准字 H21022352)，每日 1 次，每次 1500 mg；“E”- 乙胺丁醇（宜昌人福药业有限责任公司，国药准字 H42022126），每日 1 次，每次 750 mg，之后 4 个月仅服用异烟肼（“H”）、利福平（“R”）。观察组（加用 ETV 治疗）：服用 ETV（江西青峰药业有限公司，国药准字 H20100141），每日 1 次，每次 0.5 mg。

两组治疗时间均为 8 个月。

### 1.3 观察指标

选取肝功能指标、外周血淋巴细胞亚群、肝纤维化指标、症状改善情况、用药不良反应。（1）肝功能指标：评价谷氨酰转氨酶（ $\gamma$ -gamma-glutamyltransferase, GGT）、谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）、总胆红素（total bilirubin, TBIL）。采集 5 mL 空腹静脉血，以普朗 PUZS-300 全自动生化仪检测；（2）外周血淋巴细胞亚群：评价 CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。采血、离心，以 CytoFLEX 流式细胞仪检测；（3）肝纤维化指标：评价 III 型前胶原（procollagen III, PCIII）、IV 型胶原（collage type IV, IV-C）、透明质酸酶（hyaluronidase, HA）。采血、离心，以酶联免疫法检测；（4）症状改善情况：评价空洞闭合率、病灶吸收率、痰菌转阴率、空洞缩小率；（5）用药不良反应情况：包括药物性肝损伤、骨髓抑制、胃肠道反应。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后肝功能指标比较

治疗后，观察组患者 GGT、ALT、TBIL 低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肝功能指标比较（*n* = 40,  $\bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	GGT/U · L <sup>-1</sup>	ALT/U · L <sup>-1</sup>	TBIL/μmol · L <sup>-1</sup>
对照组	治疗前	25.76 ± 2.25	30.48 ± 3.75	17.37 ± 1.17
	治疗后	63.73 ± 5.37	55.92 ± 3.63	29.55 ± 2.76
观察组	治疗前	25.88 ± 2.31	30.18 ± 3.36	17.09 ± 1.28
	治疗后	45.39 ± 4.16 <sup>a</sup>	43.49 ± 3.56 <sup>a</sup>	23.35 ± 1.22 <sup>a</sup>

注：GGT — 谷氨酰转氨酶；ALT — 谷丙转氨酶；TBIL — 总胆红素。

与对照组治疗后比较，<sup>a</sup>*P* < 0.05。

### 2.2 两组患者治疗前后外周血淋巴细胞亚群比较

治疗后，观察组患者 CD8<sup>+</sup> 低于对照组，CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 2。

表 2 两组患者治疗前后外周血淋巴细胞亚群比较

（*n* = 40,  $\bar{x} \pm s$ , %）

组别	时间	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	治疗前	27.88 ± 2.25	35.76 ± 2.54	1.25 ± 0.22
	治疗后	25.74 ± 2.24	37.04 ± 3.36	1.43 ± 0.34
观察组	治疗前	28.01 ± 2.15	35.56 ± 2.43	1.21 ± 0.19
	治疗后	23.26 ± 2.90 <sup>b</sup>	39.98 ± 2.61 <sup>b</sup>	1.76 ± 0.38 <sup>b</sup>

注：与对照组治疗后比较，<sup>b</sup>*P* < 0.05。

### 2.3 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较

治疗后，观察组患者 PCIII、IV-C、HA 低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较

（*n* = 40,  $\bar{x} \pm s$ , μg · L<sup>-1</sup>）

组别	时间	PCIII	IV-C	HA
对照组	治疗前	29.48 ± 2.90	176.58 ± 15.66	159.86 ± 21.45
	治疗后	19.24 ± 1.83	125.38 ± 11.45	113.33 ± 17.57
观察组	治疗前	29.64 ± 2.77	176.20 ± 16.78	160.14 ± 20.36
	治疗后	13.42 ± 1.57 <sup>c</sup>	93.58 ± 10.24 <sup>c</sup>	78.38 ± 7.49 <sup>c</sup>

注：PCIII — III 型前胶原；IV-C — IV 型胶原；HA — 透明质酸酶。

与对照组治疗后比较，<sup>c</sup>*P* < 0.05。

### 2.4 两组患者症状改善情况比较

观察组患者空洞闭合率、病灶吸收率、痰菌转阴率高于对照组，空洞缩小率低于对照组，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 4。

表 4 两组患者症状改善情况比较（*n* = 40, *n*(%)）

组别	空洞闭合	病灶吸收	痰菌转阴	空洞缩小
对照组	16(40.00)	26(65.00)	22(55.00)	35(87.50)
观察组	25(62.50) <sup>d</sup>	35(87.50) <sup>d</sup>	31(77.50) <sup>d</sup>	27(67.50) <sup>d</sup>

注：与对照组比较，<sup>d</sup>*P* < 0.05。

### 2.5 两组患者不良反应情况比较

观察组患者不良反应发生率 5.00%，低于对照组 22.50%，差异具有统计学意义（*P* < 0.05），见表 5。

表 5 两组患者不良反应情况比较（*n* = 40, *n*(%)）

组别	药物性肝损伤	骨髓抑制	胃肠道反应	总发生
对照组	3(7.50)	1(2.50)	5(12.50)	9(22.50)
观察组	0(0.00)	0(0.00)	2(5.00)	2(5.00) <sup>e</sup>

注：与对照组比较，<sup>e</sup>*P* < 0.05。

## 3 讨论

TB 是常见慢性传染病，与细胞介导下变态反应、免疫力降低等有关，表现为盗汗、消瘦、低热等<sup>[6]</sup>，HBVI 患者主要表现为乏力、食欲不振等，随着病情进展，伴有慢性肝病面容、肝脾增大，胆红素与 ALT 升高，且血清蛋白持续降低。近年来，我国 TB 伴 HBVI 患者逐渐增多，故其诊疗工作引起临床重视，而就现阶段抗结核治疗而言，虽然效果较为理想，但是容易损伤患者肝功能，

甚至会引起肝衰竭，主要是因为药物经肝脏代谢，期间会生成大量自由基，从而毒害肝脏，加之抗结核类药物会结合体内蛋白质，也会激发超敏反应、细胞毒性反应，导致肝细胞坏死<sup>[7]</sup>。

本研究表明，ETV 对 TB 伴 HBVI 患者有较好效果，具体分析：（1）治疗后观察组患者肝功能指标 GGT、ALT、TBIL 低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。分析原因，GGT 主要分布在肝细胞与肝毛细胆管，ALT 分布在肝脏组织，TBIL 是间接与直接胆红素的总和，三者均能有效反映肝功能状况，而在服用肝损伤药物后，GGT、ALT、TBIL 水平提升<sup>[8]</sup>。观察组患者上述指标较低，说明采用 ETV 时，该药经由抑制 TB 伴 HBVI 患者的病毒复制，可以降低 HBV 含量，从而改善肝功能。主要是因为口服 ETV 后，可以转化为三磷酸盐，其能与 HBV 多聚酶底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争<sup>[9]</sup>，对于 HBV 复制有较好的抑制作用，能够降低 HBV 载量，从而可以防止 HBV 引起的免疫病理损害肝脏，保护肝功能<sup>[10]</sup>。（2）治疗后观察组患者 CD8<sup>+</sup> 低于对照组，CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。T 细胞亚群依据功能分为调度配合功能的 T 细胞、细胞毒性的 T 细胞、辅助功能的 T 细胞，其中多数 CD8<sup>+</sup>T 细胞属于有细胞毒性的 T 淋巴细胞，主要负责清除病毒感染，且包括抑制性 T 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞，能够决定 HBV 清除状态，且清除病毒的效果能够决定预后质量，而 CD4<sup>+</sup>T 细胞对于 HBVI 患者的细胞免疫调节有重要作用<sup>[11]</sup>。观察组患者采用 ETV 后，更有助于改善免疫功能，有助于维持免疫监视功能，避免病毒再激活<sup>[12]</sup>。

（3）治疗后观察组患者 PCIII、IV-C、HA 低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），原因是纤维化机体组织在出现炎症后的愈合反应，对于 TB 伴 HBVI 患者而言，肝脏炎症迁延不愈、反复发作均易造成肝纤维化，而现阶段临床尚无修复或是逆转肝纤维化的特效药物，仅能控制肝纤维化进程。另外，PCIII 水平能够反映肝纤维化程度，若是其呈高表达，提示肝脏病变加重，IV-C 是基底膜的重要组成部分，其对基底膜胶原更新频率有一定的反映效果，能够呈现肝纤维化进展，HA 能够清除肝脏内皮细胞，一旦肝细胞受损，容易影响 HA 摄取、降解，从而使得 HA 呈高表达<sup>[13]</sup>。而从研究结果来看，治疗后观察组患者上述肝纤维指标较低，说明 ETV 能够多环节、多途径抑制 HBV 逆转录酶活性，能够抑制病毒复制，使患者获得完全病毒学应答，可以促进肝功能恢复，减轻肝纤维化程度，控制肝硬化进程<sup>[14]</sup>。（4）治疗后观察组患者空洞闭合率、病灶吸收率、痰菌转阴率高于对照组，空洞缩小率低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。较之单用 4HRZE/4HR 方案，加用 ETV 更有助于提升空洞闭合率、病灶吸收率，降低空洞缩小率，ETV 能够减

少病毒增殖及复制，从而保护肝脏功能，而 4HRZE/4HR 方案中的药物主要经肝脏代谢，增加药物代谢速度，保障药物效果，促进病情好转<sup>[15]</sup>。（5）观察组患者不良反应发生率低于对照组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），提示 ETV 在治疗 TB 伴 HBVI 患者时安全可靠，但是由于本研究样本量偏小，受个体差异影响，可能干扰不良反应判断。

综上所述，由于 ETV 可以改善 TB 伴 HBVI 患者肝功能及临床症状，减轻肝纤维化程度，安全性较高。

#### 〔参考文献〕

- 左丽英, 王新国. 恩替卡韦与谷胱甘肽联合 2HRZE/4HR 方案治疗慢性乙型肝炎合并肺结核患者的临床疗效 (J). 数理医药学杂志, 2020, 33(6): 909-910.
- 王冬艳. 恩替卡韦联合用药在肺结核合并慢性乙肝治疗中的作用观察 (J). 实用中西医结合临床, 2021, 21(2): 73-74.
- 马俊霞. 恩替卡韦治疗合并肺结核的乙型肝炎病毒 DNA 阳性的慢性乙型肝炎疗效观察 (J). 中国药物与临床, 2021, 21(14): 2509-2511.
- 王崇. 恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒携带者合并肺结核的临床疗效分析 (J). 中国实用医药, 2021, 16(6): 109-110.
- 刘晓红. 恩替卡韦对肺结核合并乙型肝炎病毒感染患者治疗及总有效率影响分析 (J). 药品评价, 2020, 17(8): 12-13.
- 武文娟. 恩替卡韦治疗肺结核合并乙型肝炎病毒感染患者的疗效和对肝功能的影响分析 (J). 中国现代药物应用, 2020, 14(12): 140-142.
- 杨杰, 李莹, 吴银霞, 等. 恩替卡韦在肺结核合并慢性乙型肝炎患者治疗中的临床效果观察 (J). 中国药物与临床, 2019, 19(20): 3522-3524.
- 游华秀. 恩替卡韦预防性抗病毒治疗肺结核合并乙型肝炎病毒携带者的效果 (J). 吉林医学, 2022, 43(1): 227-228.
- 孙惠慧. 恩替卡韦对肺结核伴乙肝病毒感染患者肝功能的影响 (J). 中国现代药物应用, 2021, 15(17): 176-178.
- 黄夏玲. 恩替卡韦抗病毒治疗肺结核并乙肝病毒感染的疗效评价 (J). 中国处方药, 2021, 19(2): 118-120.
- 方利娟, 吴雄飞. 恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒携带者合并肺结核患者临床疗效分析 (J). 实用肝脏病杂志, 2020, 23(3): 340-343.
- 郭行富, 吴宝桂. 恩替卡韦联合抗结核疗法治疗肺结核合并慢性乙型肝炎患者的临床疗效及其对结核分枝杆菌转阴率的影响 (J). 临床合理用药杂志, 2022, 15(9): 108-111.
- 于巧丽. 硫普罗宁联合恩替卡韦对肺结核合并慢性乙肝患者肝功能及血清纤维化指标的影响分析 (J). 现代诊断与治疗, 2020, 31(7): 1059-1060.
- 刘学军. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦对肺结核伴慢性乙肝患者肝纤维化的影响 (J). 临床医学研究与实践, 2021, 6(11): 44-45, 57.
- 钟国庆, 杨庆平, 王森. 恩替卡韦联合 4HRZE/4HR 方案治疗乙型肝炎合并肺结核的效果及对肝功能的影响 (J). 中国实用医刊, 2022, 49(10): 103-106.