

恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床疗效

李 丹, 龙云铸, 赵 斌, 谭英征, 付京力

(株洲市一医院, 湖南 株洲 412000)

[摘要] **目的** 探讨恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者的临床疗效及安全性。**方法** 将 62 例慢性乙型肝炎患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组(30 例)给予恩替卡韦 0.5 mg/d, 对照组(32 例)给予拉米夫定 100 mg/d, 观察并记录 2 组患者在治疗 4、12、24 和 48 周时的血清丙氨酸转氨酶(ALT)复常率、乙型肝炎病毒(HBV) DNA 低于检测值率及乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)血清转换率和不良反应发生情况。**结果** 在治疗 4、12、24、48 周时, 治疗组患者血清 HBV DNA 低于检测值率分别为 63.33%、76.67%、86.67%、93.33%, 对照组分别为 37.50%、50.00%、56.25%、65.63%, 两两比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); ALT 复常率及血清 HBeAg 阴转率以及不良反应发生率, 两组差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 恩替卡韦治疗可迅速降低慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA 水平, 更有效抑制 HBV 复制, 且安全性良好。

[关键词] 恩替卡韦; 拉米夫定; 肝炎, 乙型, 慢性; 肝炎病毒, 乙型; 抗病毒治疗

[中图分类号] R512.6⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2011)04-0263-04

Clinical efficacy of entecavir in treatment of chronic hepatitis B

LI Dan, LONG Yun-zhu, ZHAO Bin, TAN Ying-zheng, FU Jing-li (The First Hospital of Zhuzhou, Zhuzhou 412000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate clinical efficacy and safety of entecavir for chronic hepatitis B (CHB) patients. **Methods** Sixty-two CHB patients were randomly divided into treatment group and control group, treatment group (30 cases) were given entecavir 0.5mg/d, control group (32 cases) were given lamivudine 100mg / d, serum alanine transaminase (ALT) normalization rate, rates of HBV DNA value below the detection limit, HBeAg seroconversion rate, and adverse effect rate were observed at week 4, 12, 24 and 48 of treatment. **Results** At week 4, 12, 24 and 48 of treatment, rate of serum HBV DNA value below the detection limit was 63.33%, 76.67%, 86.67%, and 93.33% in treatment group and 37.50%, 50.00%, 56.25%, and 65.63% in control group, respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); there was no statistical difference in ALT normalization rate, HBeAg negative seroconversion rate, and the adverse effect rate between two groups (both $P > 0.05$). **Conclusion** Entecavir can rapidly reduce the serum HBV DNA value of patients with CHB, effectively inhibit hepatitis B virus replication, and with good safety.

[Key words] entecavir; lamivudine; chronic hepatitis B; hepatitis B virus; antiviral infection

[Chin Infect Control, 2011, 10(4): 263-265, 268]

我国是乙型肝炎病毒(HBV)感染高流行区。HBV 感染时的长期持续性复制易导致肝纤维化或硬化、肝癌、肝功能衰竭和死亡。抗 HBV 治疗可阻断或持久抑制 HBV 在体内的复制, 从而减轻或终止肝脏炎症、坏死和纤维化病变, 阻止病变向肝功能失代偿、肝硬化、肝衰竭和肝癌发展。目前慢性乙型肝炎的抗病毒治疗药物主要有 2 类, 一类是 α -干扰

素类, 另一类是核苷类似物^[1]。在目前用于临床的核苷类似物药中, 恩替卡韦(entecavir, ETV)作为新一代的抗 HBV 药物, 为鸟嘌呤核苷酸类似物, 其对 HBV 的复制有很强的抑制作用^[2]。本研究通过与拉米夫定(lamivudine, LAM)的对比, 评价 ETV 在治疗慢性乙型肝炎方面的疗效与安全性。

[收稿日期] 2011-02-25

[作者简介] 李丹(1978-), 女(汉族), 湖南省衡阳市人, 主治医师, 主要从事感染性疾病临床研究。

[通讯作者] 李丹 E-mail: li_dan1117@sina.com

1 资料与方法

1.1 病例来源 选择 2008 年 1 月—2010 年 10 月在本院感染内科门诊就诊和住院治疗的慢性乙型肝炎患者 62 例, 诊断均符合 2005 年中华医学会肝病学会、感染病学分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》标准^[3]。所有患者在此之前均未接受过抗病毒治疗, 均排除其他肝炎病毒重叠感染以及其他引起肝损伤的病因。将 62 例慢性乙型肝炎患者随机分为治疗组(口服 ETV)及对照组(口服 LAM), 其中治疗组 30 例, 男性 25 例, 女性 5 例, 平均年龄(45.71 ± 6.50)岁; 对照组 32 例, 男性 26 例, 女性 6 例, 平均年龄(44.82 ± 7.21)岁。治疗组和对照组含 e 抗原阳性的患者数分别为 22 例和 24 例。两组患者年龄、性别、基础病因及肝功能等生化指标经统计学检验, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组口服 ETV(中美上海施贵宝制药有限公司)0.5 mg/d, 对照组口服 LAM(葛兰素史克制药有限公司)100 mg/d, 疗程均为 48 周。

1.3 观察指标 (1)观察 2 组治疗后 4、12、24、48 周血清丙氨酸转氨酶(ALT)复常率、HBV DNA 低于检测值率及乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阴转率; (2)比较 2 组不良反应的发生率。

1.4 实验室检查 肝功能检测, 采用日立 7170A 全自动生化分析仪, ALT 的参考范围为 0~40 U/L; 血清 HBV DNA 定量检测, 采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)法, 其最低检测值为 1 000 拷贝/mL, 试剂盒购自深圳匹基公司; HBV 标志物检测, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法, 试剂盒购自河南华美公司。

1.5 统计方法 应用 SPSS 10.0 统计软件对数据进行处理, 计量资料采用方差分析, 用 t 检验比较; 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者基线情况 见表 1。治疗组与对照组患者性别、年龄、HBV DNA 水平、血清 ALT 水平及含 e 抗原阳性患者数具有可比性。

2.2 治疗后 2 组患者血清 HBV DNA 低于检测值($< 1 000$ 拷贝/mL)数比较 见表 2。

2.3 治疗后 2 组患者血清 ALT 复常率变化 治疗组与对照组患者经治疗后 ALT 复常率比较见表 3。

2.4 治疗后 2 组患者血清 HBeAg 阴转率变化 治疗组与对照组患者经治疗后血清 HBeAg 阴转率比较见表 4。

表 1 治疗组与对照组患者一般情况及 HBV DNA、ALT 水平比较

Table 1 Comparison in general information and HBV DNA, ALT levels of two groups of patients

Characteristics	Treatment group(n=30)	Control group(n=32)	χ^2/t	P
Sex(Male/Female, No.)	25/5	26/6	0.05	> 0.05
Age(years)	45.71 ± 6.50	44.82 ± 7.21	0.27	> 0.05
HBeAg Positive(No., %)	22(73.33)	24(75.00)	0.02	> 0.05
HBV DNA(log copies/mL)	8.52 ± 0.41	8.41 ± 0.39	1.17	> 0.05
ALT(U/L)	171.84 ± 130.21	178.93 ± 140.52	0.04	> 0.05

表 2 治疗组与对照组患者治疗后血清 HBV DNA 低于检测值数比较(例, %)

Table 2 Comparison in serum HBV DNA below the detection limit of two groups (case, %)

Treatment time (weeks)	Treatment group(n=30)	Control group(n=32)	χ^2	P
4	19(63.33)	12(37.50)	4.13	< 0.05
12	23(76.67)	16(50.00)	4.72	< 0.05
24	26(86.67)	18(56.25)	6.95	< 0.01
48	28(93.33)	21(65.63)	7.17	< 0.01

表 3 治疗组与对照组患者治疗后血清 ALT 复常率比较(例, %)

Table 3 Comparison in serum ALT normalization rates of two groups (case, %)

Treatment time (weeks)	Treatment group(n=30)	Control group(n=32)	χ^2	P
4	5(16.67)	4(12.50)	0.22	> 0.05
12	11(36.67)	9(28.13)	0.52	> 0.05
24	18(60.00)	15(46.88)	1.07	> 0.05
48	22(73.33)	19(59.38)	1.35	> 0.05

表 4 治疗组与对照组患者治疗后血清 HBeAg 阴转率比较 (例, %)

Table 4 Comparison in serum HBeAg negative seroconversion rates of two groups (case, %)

Treatment time (weeks)	Treatment group(n = 22)	Control group(n = 24)	χ^2	P
4	0(0.00)	0(0.00)	0.00	>0.05
12	2(9.09)	3(12.50)	0.14	>0.05
24	5(22.73)	5(20.83)	0.02	>0.05
48	8(36.36)	7(29.17)	0.27	>0.05

2.5 不良反应比较 治疗过程中,治疗组仅有 2 例患者轻度脱发,1 例头晕,1 例失眠,不良反应发生率为 13.33%;对照组有 2 例患者出现腹泻,1 例嗜睡,不良反应发生率为 9.38%。2 组患者症状均较轻微,未影响治疗,无中途停药者,无一例出现耐药。2 组患者不良反应发生率相似,全部不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.24, P > 0.05$)。

3 讨论

慢性乙型肝炎治疗的总体目标是最大限度地长期抑制或消除 HBV,以减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝细胞癌及其并发症的发生^[4-6]。ETV 是新一代抗 HBV 药物,为环戊基鸟苷类似物,在胞内可转化为三磷酸盐,与三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争性抑制 HBV 的复制^[7]。ETV 自 2005 年在中国上市以来,其持续出色的抗病毒能力和极低的耐药率,使之成为慢性乙型肝炎重要的一线治疗药物。在已经上市和尚未上市的几种药物中,ETV 抑制病毒复制的活性最强,几乎是 LAM 的 100 倍,对绝大多数病毒水平很高的患者也能在 1 年左右将其降至不能检出。

临床研究证实,ETV 较 LAM 具有更加显著的病毒抑制作用。在姚光弼等^[8]进行的随机双盲临床研究中,519 例慢性乙型肝炎患者分别服用 ETV (0.5 mg/d)和 LAM(100 mg/d)治疗,在治疗 48 周时,ETV 组血清 HBV DNA 平均下降 5.9 lg 拷贝/mL, LAM 组平均下降 4.3 lg 拷贝/mL; ETV 组在治疗 48 周时 HBV DNA 阴转率(HBV DNA < 300 拷贝/mL)、ALT 复常率及 HBeAg 阴转率分别为 76%、90%及 18%,而 LAM 组分别为 43%、78%及 15%。Chang 等^[9]报道,709 例血清 HBeAg 阳性核苷类似物初治慢性乙型肝炎患者分别用 ETV 及 LAM 治疗 48 周时,ETV 组的 HBV DNA 阴转率(HBV DNA < 300 拷贝/mL)、ALT 复常率、肝组织学改善率及 HBeAg 阴转率分别为 67%、68%、72%

与 21%,而 LAM 组分别为 36%、60%、62%及 18%^[9]。上述结果提示,ETV 治疗核苷类初治慢性乙型肝炎患者,在抑制病毒、肝脏生化功能改善和肝组织学改善方面要明显优于 LAM。本组资料显示,ETV 组与 LAM 组在分别治疗 4、12、24、48 周时,HBV DNA 低于检测值的病例数分别占 63.33%、76.67%、86.67%、93.33%和 37.50%、50.00%、56.25%、65.63%,两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。比较 2 组血清病毒载量下降曲线发现,在开始给药至给药 48 周时间内,ETV 组病毒载量持续下降,而 LAM 组在 12 周以后下降曲线呈平坦势态。由此可见,ETV 在迅速降低病毒效果及长期抑制病毒方面要优于 LAM。本组资料中,ETV 和 LAM 在降低血清 ALT 水平方面差异无统计学意义($P > 0.05$),与姚光弼等^[8]的报道不一致,这可能与样本量的不足有关。但 ETV 组起效快,且维持血清 ALT 复常率比例明显高于 LAM 组。2 组在血清 HBeAg 转换率方面比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。在治疗过程中,2 组患者均未发生严重的不良反应,48 周时因不良反应而导致终止治疗的患者均未出现,2 组药物的安全性和耐受性良好。

长期以来,核苷类抗病毒药物的耐药问题是临床治疗的一个难点。耐药发生后,可能导致之前的抗病毒治疗功亏一篑,并影响后续治疗的效果。影响耐药主要有 2 大因素:抗病毒药物抑制病毒复制的能力以及药物抵御耐药的基因屏障高低。临床数据^[10]表明,ETV 能够强效持久抑制病毒,并具有高基因屏障,因而耐药率极低。国内外临床研究^[7]显示,对于 LAM 耐药的慢性乙型肝炎患者,采用高剂量 ETV(1.0 mg/d)可以降低 HBV DNA 水平并使 ALT 复常,但耐药发生率显著增高,且增加了患者的经济负担。尽管如此,ETV 作为一种新的治疗药物,具有强效抑制病毒和高基因屏障双重特点,能使慢性乙型肝炎患者避免耐药困扰,长期有效抑制病毒复制,提高患者生活质量。

3 讨论

全球每年约有 100 万人死于与 HBV 感染有关的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌^[5]。目前,核苷(酸)类似物用于治疗 HBV 感染被广泛采用,其治疗的目标是持续抑制 HBV 复制,减少 HBV 突变,延缓疾病进展为失代偿性肝病或肝癌^[6]。ETV 为有碳环的鸟嘌呤核苷类似物,在体内磷酸激酶的作用下形成具有活性的三磷酸盐,通过与 HBV 逆转录酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争,抑制病毒逆转录酶的活性^[7]。Zoulim^[8]认为,ETV 的耐药应该发生在 LAM 耐药的背景上,但本文报道的患者在应用 ETV 前未用过任何核苷(酸)类似物,其体内病毒对 ETV 完全不应答的机制需要进一步研究。

对 ETV 耐药的患者应该如何治疗,目前尚无系统的研究和统一的规定,国外文献大多推荐使用替诺福韦^[4,9-10],但该药目前还未在国内上市,因此我们采取换用 LAM 和 ADV 联用的治疗方式。图 1 和图 2 显示,该治疗方式有效,患者的血清 HBV DNA 出现了持续下降,2009 年 7 月已达到 1.19×10^3 IU/mL,血清 ALT 也于 2009 年 2 月份复常,但 e 抗原一直未转阴。Villet 等^[11]曾报道 1 例 ETV 耐药的患者,其补救措施也是采用 LAM 和 ADV 联用的治疗方式。

总之,对于本文描述的患者,LAM 和 ADV 联用的治疗方式对于抑制患者体内病毒的复制是有效果的,但能否推而广之仍需深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Wilson R, Purcell D, Netter H J, *et al.* Does RNA interference provide new hope for control of chronic hepatitis B infection? [J]. *Antivir Ther*, 2009, 14(7): 879-889.
- [2] Kobashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, *et al.* Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naïve chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*, 2009, 3(2): 403-410.
- [3] Guo J J, Li Q L, Shi X F, *et al.* Dynamics of hepatitis B virus resistance to entecavir in a nucleoside/nucleotide-naïve patient [J]. *Antiviral Res*, 2009, 81(2): 180-183.
- [4] Chotiayaputta W, Lok A S. Hepatitis B virus variants[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(8): 453-462.
- [5] Lu F M, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. *Chin Med J*, 2009, 122(1): 3-4.
- [6] Choe W H, Hong S P, Kim B K, *et al.* Evolution of hepatitis B virus mutation during entecavir rescue therapy in patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir[J]. *Antivir Ther*, 2009, 14(7): 985-993.
- [7] Sharon A, Chu C K. Understanding the molecular basis of HBV drug resistance by molecular modeling[J]. *Antivir Res*, 2008, 80(3): 339-353.
- [8] Zoulim F. Hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside naïve patients; Does it exist? [J]. *Hepatology*, 2006, 44(6): 1404-1407.
- [9] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleoside analogues[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1593-1608.
- [10] Ghany M G, Doo E C. Antiviral resistance and hepatitis B therapy[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S174-S184.
- [11] Villet S, Ollivet A, Pichoud C, *et al.* Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(3): 531-538.

(上接第 265 页)

[参 考 文 献]

- [1] 魏来. 恩替卡韦治疗核苷类似物初治慢性乙型肝炎患者研究进展[J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(2): 160-161.
- [2] Shaw T, Locarnini S. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004, 2(6): 853-871.
- [3] 中华医学会肝病学会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(12): 881.
- [4] Lok A S, McMahon B J. Chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2007, 45(2): 507-539.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 227-242.
- [6] Liaw Y F, Leung N, Kao J H, *et al.* Asian-Pacific consensus

statement on the management of chronic hepatitis B; a 2008 update[J]. *Hepatol Int*, 2008, 2(3): 263-283.

- [7] 恩替卡韦临床应用专家委员会. 2009 年恩替卡韦临床应用专家共识[J]. *中华实验和临床感染病学杂志*, 2009, 3(2): 42-45.
- [8] Yao G B. Entecavir is a potent anti-HBV drug superior to lamivudine: experience from clinical trials in China[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60(2): 201-205.
- [9] Chang T T, Gish R G, de Man R, *et al.* A Comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(10): 1001-1010.
- [10] Keeffe E B, Dieterich D T, Han S H, *et al.* A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States; 2008 Update [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(12): 1315-1341.