

恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性乙型肝炎临床观察

徐 浩 李成忠[△] 尹 伟 张 迁

(第二军医大学附属长海医院感染科 上海 200433)

摘要 目的 探讨恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性乙型肝炎的疗效与安全性。方法 140 例慢性乙肝患者随机分为 2 组 观察组予恩替卡韦 0.5 mg/d 对照组予拉米夫定 100 mg/d 疗程均为 48 周。观察两组 HBV DNA 阴转率、ALT 复常率、HBeAg 血清转换率以及不良反应发生情况。结果 在治疗 12 周后 观察组与对照组 HBV DNA 阴转率分别为 47.1%、22.9% ($P < 0.01$) ALT 复常率分别为 51.4%、31.4% ($P < 0.05$) 在治疗 48 周后 观察组与对照组 HBV DNA 阴转率分别为 88.6%、48.6% ($P < 0.01$) ALT 复常率分别为 90.0%、72.9% ($P < 0.01$)。HBeAg 血清转换率无统计学差异 两组患者未见严重不良反应。结论 恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性乙肝患者 较拉米夫定起效快、作用强 且安全性好。

关键词 乙型肝炎 恩替卡韦 拉米夫定 HBeAg 阳性

中图分类号 R512.62 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2011)11-2125-03

Clinical Observation of Entecavir in Treatment of HBeAg Positive Patients with Hepatitis B

XU Hao, LI Cheng-zhong[△], YIN Wei, ZHANG Qian

(The department of infectious of Chang Hai hospital of second military medical university, Shanghai, 200433)

ABSTRACT Objective: To investigate efficacy and safety of entecavir on treatment of hepatitis B with positive HBeAg. **Methods:** 140 patients with chronic hepatitis B were randomly divided into 2 groups: study group were treated with entecavir 0.5 mg/d, and the control group were given lamivudine 100 mg/d. Both of the course was 48 weeks. HBV DNA negative conversion rates, ALT normalization rate, HBeAg seroconversion rates and incidence of adverse reactions were observed. **Results:** After 12 weeks of treatment, HBV DNA negative conversion rate of the observation and control group were 47.1% and 22.9% ($P < 0.01$), respectively. ALT normalization rate were 51.4% and 31.4% ($P < 0.05$), respectively. After 48 weeks of treatment, HBV DNA negative conversion rate of the observation and control group were 88.6% and 48.6% ($P < 0.01$), respectively. ALT normalization rate were 90.0% and 72.9% ($P < 0.01$), respectively. HBeAg seroconversion between the two groups were no significant difference. No serious adverse events occurred in the both groups. **Conclusion:** Compared with lamivudine, entecavir shows more rapid onset, stronger efficacy, and safety on treatment of hepatitis B with positive HBeAg.

Key words: Hepatitis B; Entecavir; Lamivudine; Positive HBeAg

Chinese Library Classification: R512.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)11-2125-03

乙型肝炎病毒(HBV)是引起病毒性肝炎肝硬化、原发性肝癌的主要致病因素。抗 HBV 治疗是目前延缓或控制肝炎进展、改善预后的关键措施。核苷类似物是临床上最常用的抗病毒药物,包括拉米夫定、阿德福韦酯等。恩替卡韦是新一代核苷类似物,在动物实验和临床研究中均显示出强大的抗 HBV 作用^[1]。为进一步了解恩替卡韦对慢性活动性乙型肝炎的疗效与安全性,我们以拉米夫定为对照,对恩替卡韦治疗乙肝的疗效进行了随机对照临床研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2008 年 1 月至 2009 年 10 月我院收治的 140 例慢性

活动性乙型肝炎患者 随机分为 2 组。观察组 70 例,其中男 56 例,女 14 例,年龄 18~60 岁,平均(33.4±8.6)岁。对照组 70 例,其中男 58 例,女 12 例,年龄 18~62 岁,平均(34.6±9.5)岁。两组患者的性别构成、平均年龄、病程、病原学检查、疗效指标等均无统计学差异。临床诊断参照 2000 年全国病毒性肝炎学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中关于乙型肝炎的诊断标准^[2]。入选标准 ①年龄 18~65 岁;②临床诊断符合上述诊断标准;③血清 HBeAg 阳性;④血清 HBV DNA $\geq 1 \times 10^5$ U/L,血清 ALT $\geq$ 正常上限值 2 倍,IBIL $\leq 34.2 \mu\text{mol/L}$;⑤1 年内未使用过核苷类似物等抗病毒药物。排除标准 ①有食道静脉曲张出血、腹水、肝性脑病等病史;②合并 HAV、HCV、HDV、HEV、HIV 等其它病毒感染;③合并肝脏占位性病变或甲胎蛋白 $>100 \text{ ng/L}$;④妊娠或哺乳期患者;⑤合并其它原因如酒精性、药物性、代谢性、免疫性因素等引起的肝病;⑥伴有心血管、呼吸、消化、泌尿、神经等严重系统功能障碍性疾病者。

1.2 治疗方法

对照组予拉米夫定(葛兰素史克公司生产)100 mg,每日 1

作者简介 徐浩(1982-) 男 本科 医师 从事肝炎、肝硬化临床诊治
[△]通讯作者 李成忠(1966-) 男 硕士研究生导师 研究方向 肝炎肝硬化的基础研究与临床诊治 电话 021-81873508
(收稿日期 2010-12-06 接受日期 2010-12-30)

次口服,观察组予恩替卡韦(百时美施贵宝公司生产)0.5 mg,每日1次口服,疗程均为48周。

1.3 观察指标

于治疗12周、48周时测定血清HBV DNA、乙肝血清标记物、肝功能,观察HBV DNA转阴率、ALT复常率、HBeAg转阴率及HBeAg/HBeAb血清转换率,记录药品不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

所有数据通过SPSS 13.0软件包进行处理,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表1 两组患者治疗12周疗效比较(%)

Table1 The comparison of therapeutic effects between two groups of patients after 12 weeks treating

Group	n	HBVDNA negative	ALT	HbeAg
		conversion	complex constant	serum conversion
Observation	7	33(47.1)	36(51.4)	6(8.6)
Control	0	16(22.9)	22(31.4)	5(7.1)
χ^2 value	7	9.07	5.77	0.10
P value	0	<0.01	<0.05	>0.05

表2 两组患者治疗48周疗效比较(%)

Table 2 The comparison of therapeutic effects between two groups of patients after 12 weeks treating

Group	n	HBV DNAnegative	ALT	HbeAgserum conversion
		conversion	complex constant	
Observation	7	62(88.6)	63(90.0)	12(17.1)
Control	0	34(48.6)	51(72.9)	8(11.4)
χ^2 value	7	25.98	6.8	0.93
Pvalue	0	<0.01	<0.01	>0.05

3 讨论

我国是个乙肝大国,众多乙肝患者面临发展为肝硬化、原发性肝癌的风险。HBV 负荷载量是乙肝病情发展的关键因素^[3],抗病毒治疗也成为乙肝治疗的最主要措施,持久抑制进而最终清除HBV 是乙肝治疗的根本目标。核苷类似物因抗病毒疗效确切、不良反应少而在临床中应用最广,但也存在一些问题。如临床应用较久的拉米夫定抑制HBV 作用较强,但病毒耐药发生率高,在治疗4年时耐药率高达70%^[4]。新一代抗病毒药物阿德福韦酯耐药率较低,但治疗5年时耐药率仍高达29%^[5]。替比夫定治疗2年时耐药率达21%^[6]。故耐药性是困扰核苷类似物抗病毒治疗的重要问题。恩替卡韦是新型核苷类抗HBV 药物,具有强大的抗病毒活性,且耐药性发生率低^[7]。在本组资料中,恩替卡韦在治疗12周、48周时,HBV DNA 阴转率分别为47.1%、88.6%,ALT 复常率分别为51.4%、90.0%,均显著高于拉米夫定的对照组,治疗期间未见明显不良反应,提示恩替卡韦抗HBV 治疗起效快,作用强而持久,安全性好,与文献报道结果相似^[8]。

2.1 两组患者临床疗效比较

在治疗12周后,观察组与对照组HBV DNA 阴转率分别为47.1%、22.9% ($P<0.01$),ALT 复常率分别为51.4%、31.4% ($P<0.05$),HbeAg 血清转换率分别为8.6%、7.1% ($P>0.05$),见表1。在治疗48周后,观察组与对照组HBV DNA 阴转率分别为88.6%、48.6% ($P<0.01$),ALT 复常率分别为90.0%、72.9% ($P<0.01$),HbeAg 血清转换率分别为17.1%、11.4% ($P>0.05$),见表2。

2.2 两组患者药品不良反应发生情况

两组均未出现严重不良反应,血、尿常规及肾功能检查未见明显异常。

恩替卡韦是一种2'-脱氧鸟苷类似物,进入细胞后迅速转化为5'-三磷酸盐,后者可剂量依赖性地与dGTP 竞争,从而抑制HBV 的复制。研究发现,恩替卡韦可通过三个环节抑制病毒逆转录酶:①直接抑制HBV 多聚酶的启动;②抑制前基因组mRNA 逆转录负链的形成;③抑制HBV DNA 正链的形成,是目前抗HBV 作用最强的核苷类似物^[9]。据报道,恩替卡韦治疗HbeAg 阳性患者48周时,肝脏组织学改善情况大大优于拉米夫定治疗组,次要终点疗效明显优于拉米夫定,HBV DNA 应答率也明显高于拉米夫定,因此恩替卡韦总体疗效优于拉米夫定^[10]。我国的多中心、随机、对照、双盲的临床研究也发现,在治疗28天时,恩替卡韦0.5 mg/d 治疗组HBV DNA 阴转率(低于检出限)达93%^[11]。在对拉米夫定耐药的乙肝患者应用恩替卡韦以0.5 mg/d 治疗12周后,HBV DNA 阴转率达74%,ALT 复常率为71%,明显高于安慰剂对照组,且未发生明显不良反应^[12]。恩替卡韦耐药率低与其高耐药基因屏障有关。研究认为,通常需要3个位点同时突变才会导致恩替卡韦耐药,除YMDD 变异外,还需A184G、S202I 和M250V 等位点的变异^[13]。

总之,恩替卡韦治疗HbeAg 阳性的活动性乙肝患者具有

快速、强效、耐药率低的优点,对拉米夫定耐药的患者仍具有较好的疗效,显示出该药较好的疗效与安全性,但目前该药价格较高可能限制了其临床广泛应用。恩替卡韦长期治疗可能出现的耐药问题及后续治疗也有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Honkoop P, De Man RA. Entecavir, a potent new antiviral drug for hepatitis B [J]. Expert Opin Investig Dmgs, 2003,12(4):683-688
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会.肝病学会分会病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志 2000 8(6) 324-329
Chinese medical association infectious and parasitic diseases chapter. Prevention schemes of viral hepatitis[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2000,8(6):324-329
- [3] 韩乾国,王文雅,杨尧.病毒复制水平对慢性重型乙型肝炎病情及预后影响的初步评价[J].华西医学 2006 21(1) :115-117
Han Qian-guo, Wang Wen-ya, YangXiao. Preliminary Review for the Impact of Viral Duplication Level on State and Prognosis of Chronic Severe Hepatitis B [J]. West China Medical Journal, 2006,21 (1): 115-117
- [4] Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B [J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(1) :687-696
- [5] Marellin P, Asselah T. Resistance to adefovir a new challenge in the treatment of chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2005,43(13):920-923
- [6] 侯金林,孙剑.核苷类似物抗乙肝病毒治疗后耐药新认识[J].中华传染病杂志 2006 24(3) :129-131
Hou Jin-lin, Sun Jian. The new realization of antiviral resistance of treating with nucleos(t)ide analogs for hepatitis B[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2006,24(3):129-131
- [7] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg- negative chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2006,354(9):1011-1020
- [8] 范斌,熊桂珍,秦爱兰,等.恩替卡韦治疗 HBe Ag 阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J].中国误诊学杂志, 2010, 10(18) :4317-4319
Fan Bin, Xiong Gui-zhen, Qin Ai-lan. Observation about effect of Entecavir in Treating hbeag positive Chronic Hepatitis [J]. Chinese Journal of Misdiagnostics, 2010,10(18):4317-4319
- [9] 罗玮敏,张迎春,刘中景.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的早期临床观察[J].临床肝胆病杂志 2008 24(1) 26-28
Luo Wei-min, Zhang Ying-chun, Liu Zhong-jing. Clinical Observation about Entecavir in Treating Chronic Hepatitis B at the Initial Stage[J]. Chinese Journal of Clinical Hepatology, 2008,24(1):26-28
- [10] Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection [J]. Gastroenterology, 2002 123(6):1831-1838
- [11] 姚光弼,张定凤,王宝恩,等.恩替卡韦抗 HBV 剂量和疗效的研究[J].中华肝脏病杂志 2005 13(7) :484-488
Yao Guang-bi, Zhang Ding-feng, Wang Bao-en, et al. Studies on dose and effect of Entecavir in treating HBV [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2005,13(7):484-488
- [12] 姚光弼,任红,王宝恩,等.恩替卡韦治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者多中心随机双盲对照临床研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 10(1) :4-7
Yao Guang-bi, Ren Hong, Wang Bao-en, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of entecavir for Chinese hepatitis B patients failed with lamivudine therapy [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2005,10(1):4-7
- [13] Vecnstra DL, Sullivan SD, Clarke L, et al. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. Pharmacoeconomics, 2007,25(11):963-977