

· 临床论著 ·

## 恩替卡韦治疗中国慢性乙型肝炎患者疗效的 Meta 分析

郭巧利 王小娟 刘近春

**【摘要】目的** 评价恩替卡韦(ETV)治疗中国慢性乙型肝炎患者的疗效。**方法** 检索2006年1月至2013年10月所有以ETV为试验组和拉米夫定(LAM)为对照组的随机对照试验(RCT)资料,查阅所有文献的参考文献作为补充,两名研究者独立采用Jadad评分对全部纳入文献进行质量评价,异质性分析使用 $\chi^2$ 检验,以比值比(OR)为效应量进行Meta分析。**结果** 共有7篇RCT文献纳入本研究,其中中文文献3篇,英文文献4篇,研究结果显示,ETV组的HBV DNA低于检测下限的比率和ALT复常率均高于LAM组( $OR = 4.12$ , 95%CI: 3.37~5.05,  $P < 0.001$ ;  $OR = 1.60$ , 95%CI: 1.31~1.96,  $P < 0.001$ )。ETV组的ALT复燃率低于LAM组( $OR = 0.56$ , 95%CI: 0.35~0.91,  $P = 0.02$ )。两种药物的不良反应发生率相当( $OR = 1.06$ , 95%CI: 0.85~1.31,  $P = 0.61$ )。**结论** 恩替卡韦可强效抑制慢性乙型肝炎患者体内的HBV DNA、提高生化学应答、肝组织学改善率,同时具有和其他核苷酸类药物一样的安全性和耐受性。

**【关键词】** 肝炎, 乙型, 慢性; 恩替卡韦; 拉米夫定; Meta分析

### Meta analysis of the efficacy of entecavir in treatment of patients with chronic hepatitis B in China

GUO Qiaoli, WANG Xiaojuan, LIU Jinchun. Department of Gastroenterology, the First Clinical Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: LIU Jinchun, Email: zxr610624@163.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy of entecavir in treatment of patients with chronic hepatitis B in China. **Methods** Papers from January 2006 to October 2013 were searched, all data were retrieved from randomized controlled trial (RCT). The supplement were from all documents of reference. All patients were divided into two groups: entecavir (ETV) group and lamivudine (LAM) group. Two investigators assessed the quality and extracted the data independently. Heterogeneity was examined by Chi-square test. The effect size for the Meta analysis was evaluated by odds ratio (OR). **Results** There were seven RCTs were included, among which three references in Chinese and four in English. It showed that negative conversion ratio of HBV DNA and normalization of ALT in ETV group were significantly higher than that in LAM group ( $OR = 4.12$ , 95%CI: 3.37-5.05,  $P < 0.001$ ;  $OR = 1.60$ , 95%CI: 1.31-1.96,  $P < 0.001$ ). The recurrence rate of ALT in ETV group was significantly lower than that in LAM group ( $OR = 0.56$ , 95%CI: 0.35-0.91,  $P = 0.02$ ). There were no significant difference in the adverse effects rates between ETV group and LAM group ( $OR = 1.06$ , 95%CI: 0.85-1.31,  $P = 0.61$ ). **Conclusions** Entecavir could effectively inhibit HBV DNA and improve the biochemical responses with liver histology period for patients with chronic hepatitis B. The tolerance of ETV are similar to other nucleotide analogues.

**【Key words】** Chronic hepatitis B; Entecavir; Lamivudine; Meta-analysis

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性分布,全球约有20亿人曾感染乙型肝炎病毒,近4亿人成为HBV携带者,在我国大约有1.1亿人感染HBV,其中15%~40%患者将发生乙型肝炎并发症,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)及其并发症占用了大量的医疗资源<sup>[1-2]</sup>。核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎已

得到医疗界共识<sup>[3]</sup>,目前在国内临床应用的拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定和恩替卡韦4种核苷(酸)类药物中,恩替卡韦(entecavir, ETV)于2005年3月29日在美国被批准上市应用于HBV感染,并于2005年11月15日经我国国家食品药品监督管理局批准在中国上市,恩替卡韦在我国上市较晚,其确切疗效尚未得到临床共识,本文通过探讨恩替卡韦治疗慢性乙型病毒性肝炎患者的疗效是否优于拉米夫定(lamivudine, LAM),观察恩替卡韦的抗病毒效果,以期临床用药提供参考。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.05.004

基金项目: 太原市科技项目(No. 11016203)

作者单位: 030001 太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

通讯作者: 刘近春, Email: zxr610624@163.com

## 资料与方法

### 一、检索策略

中文以“慢性乙肝、恩替卡韦、拉米夫定、随机对照试验”为检索词,检索中国知网、万方、维普文献数据库;英文以“chronic hepatitis B、entecavir、lamivudine”为检索词,检索 Pubmed、Ovid、Science Direct 和 Springer 等期刊全文数据库;搜集从 2006 年 1 月至 2013 年 10 月所有以 ETV 为试验组和 LAM 为对照组的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)资料,查阅所有文献的参考文献作为补充,两位研究者分别进行检索后交叉核对。

### 二、纳入和排除标准

纳入标准:①研究类型:随机对照试验(RCT),无论采用单、双盲法;②研究对象:未使用核苷类药物的 CHB 初始治疗患者,其绝大部分来自中国大陆、年龄 > 16 周岁、性别不限。③干预措施:ETV 试验组患者接受 ETV 0.5 mg/d 单药治疗,对照组 LAM 100 mg/d,治疗时间 ≥ 48 周。④ HBeAg (+) 或 HBeAg (-)、HBsAg 持续阳性 > 6 个月,入组时 HBeAg (+) 组 HBV DNA >  $5 \times 10^5$  拷贝/ml, HBeAg (-) 组 HBV DNA >  $5 \times 10^4$  拷贝/ml。排除标准:①非 RCT 研究或动物实验;②同时感染 HIV、HCV、HDV 以及非 CHB 的其他肝病患者。③非初治患者,或同时接受其他抗病毒药物治疗的患者。④重复发表、或同一研究中心不同作者发表的文献。

### 三、测量指标

本研究以血清乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)低于检测下限的比率、治疗过程中

的病毒学无应答与反弹率、血清乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阴转率、HBeAg/抗-HBeAg 血清学转换率、血清 ALT 复常率、血清 ALT 复燃率、肝组织学改善率以及治疗期间不良反应发生率(总发生率,多数非用药本身所引起)为测量指标。

### 四、资料分析与质量评价

用统一表格提取所有研究的数据,再由另一名研究者对提取数据进行核对,以至达成一致;合并所提取数据,采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.2 软件做 Meta 分析。参照 Jadad 量表,主要从受试者分组是否真正随机、研究过程中是否使用盲法、对失访者是否进行记录等对入选文献进行质量评价,并交叉核对,如有分歧则通过讨论解决。Jadad 积分 ≥ 3 为高质量研究。本文 7 项研究中积分为 3 分的有 4 篇,2 分的有 2 篇,1 分的有 1 篇,见表 1。

### 五、统计学处理

两名研究者独立应用 Jadad 评分对全部纳入文献进行质量评价,应用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.2 软件做 Meta 分析;本文为计数资料,所以选择研究间的比值比对数据进行统计分析,分别计算各个研究的比值比(odds risk, OR)及其 95% 可信区间(95%CI);利用  $\chi^2$  检验评价各个研究间的异质性:亚组内各研究间差异无统计学意义( $P \geq 0.1$ ,  $I^2 \leq 50\%$ ),各研究同质性较好,采用固定效应模型;若各组间有统计学意义( $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$ ),采用随机效应模型。各亚组间无统计学意义( $P \geq 0.05$ ,  $I^2 \leq 70\%$ ),采用固定效应模型;若存在统计学意义( $P < 0.05$ ,  $I^2 > 70\%$ ),采用随机效应模型;两组之间比较,以  $P < 0.05$  差异具有统计学意义。

表 1 7 篇纳入文献的基本特征

第一作者	发表年份	Jadad 评分	研究人数	试验组病例数	对照组病例数
蔡皓东等 <sup>[9]</sup>	2007	3	33	16	17
Chang 等 <sup>[10]</sup>	2006	3	709	354	355
Yao 等 <sup>[11]</sup>	2007	3	519	258	261
Lai 等 <sup>[12]</sup>	2006	3	638	325	313
Ren 等 <sup>[13]</sup>	2007	2	42	21	21
钟基大等 <sup>[14]</sup>	2012	2	80	40	40
侯春阳等 <sup>[15]</sup>	2008	1	37	18	19

表 2 HBV DNA 低于检测下限和病毒学无应答或反弹率的分析

结果	文献数	受试对象(例)		Meta 分析结果			
		ETV	LAM	OR (95% CI)	一致性检验 P 值	Z	P
HBV DNA 低于检测下限	7	805/1 032	503/1 026	4.12 (3.37 ~ 5.05)	0.40	13.74	< 0.001
HBV DNA 低于检测下限 (HBeAg 阳性)	6	481/674	249/673	4.26 (3.38 ~ 5.36)	0.25	12.37	< 0.001
HBV DNA 低于检测下限 (HBeAg 阴性)	2	324/358	254/353	3.73 (2.44 ~ 5.70)	0.56	6.09	< 0.001
病毒学无应答或反弹率	6	13/1 011	161/1 005	0.08 (0.04 ~ 0.13)	0.43	9.31	< 0.001

注: HBeAg 阴性与阳性单独列出是为表明在 HBeAg 阳性与阴性患者中同一药物作用下 HBV DNA 低于检测下限的比率不同。也是为说明在 HBeAg 阴性与阳性患者中 ETV 治疗组的 HBV DNA 低于检测下限的比率均显著高于 LAM 组

## 结 果

### 一、基本情况

检索共得11篇RCT研究,根据排除标准,剔除4篇重复发表的文献,故本文共纳入7篇符合标准的RCT,其中中文文献3篇,英文文献4篇;7篇文献治疗期间各项研究指标的异质性检验结果均符合( $P > 0.05$ ,  $I^2 < 50\%$ ),表明各项研究间无统计学异质性,即同质性好,全部采用固定效应模型分析结果。

### 二、研究结果

1. HBV DNA低于检测下限的比率和病毒学无应答或反弹率:7项随机对照试验(RCT)均提供了HBV DNA低于检测下限的例数<sup>[9-15]</sup>,共1 308例,Meta分析森林图结果表明,ETV组的HBV DNA低于检测下限的比率显著高于LAM组( $OR = 4.12$ ,  $95\%CI: 3.37 \sim 5.05$ ,  $P < 0.001$ )。以HBeAg阳性和HBeAg阴性将所有患者分成两组。HBeAg阳性组中,ETV治疗组的HBV DNA低于检测下限的比率显著高于LAM治疗组( $OR = 4.26$ ,  $95\%CI: 3.38 \sim 5.36$ ,  $P < 0.001$ )。HBeAg阴性组中,ETV治疗组的HBV DNA低于检测下限的比率显著高于LAM组( $OR = 3.73$ ,  $95\%CI: 2.44 \sim 5.70$ ,  $P < 0.001$ ),提示ETV对HBV DNA的复制抑制能力在HBeAg阳性和HBeAg阴性患者体内都显著强于LAM。6项<sup>[9-12, 14-15]</sup>纳入文献提供了病毒学无应答或反弹率,共174例。结果显示,ETV组患者的病毒学无应答或反弹率显著低于LAM组( $OR = 0.08$ ,  $95\%CI: 0.04 \sim 0.13$ ,  $P < 0.001$ ),见表2。

2. ALT复常率和ALT复燃率:7项RCT均提供了详细的ALT复常率<sup>[9-15]</sup>,共1 522例,Meta分析森林图显示,ETV组的ALT复常率显著高于LAM组( $OR = 1.60$ ,  $95\%CI: 1.31 \sim 1.96$ ,  $P < 0.001$ )。4

项RCT提供了详细的ALT复燃率<sup>[10-13]</sup>,共74例,结果提示,ETV组的ALT复燃率显著低于LAM组( $OR = 0.56$ ,  $95\%CI: 0.35 \sim 0.91$ ,  $P = 0.02$ ),见表3。

3. HBeAg转阴率和血清学转换率:2项RCT提供了HBeAg转阴率<sup>[10-11]</sup>,共233例,Meta分析森林图显示,两组的HBeAg转阴率差异无统计学意义( $OR = 1.05$ ,  $95\%CI: 0.79 \sim 1.40$ ,  $P = 0.74$ )。5项RCT提供了HBeAg血清学转换率<sup>[9-11, 13, 15]</sup>,共219例,分析结果表明,两组的HBeAg血清学转换率差异无统计学意义( $OR = 1.01$ ,  $95\%CI: 0.75 \sim 1.35$ ,  $P = 0.96$ ),见表4。

4. 肝组织学改善率和药物不良反应发生率:2项<sup>[10, 12]</sup>RCT提供了肝组织学改善率,共803例,Meta分析森林图显示,ETV组的肝组织学改善率显著高于LAM组( $OR = 1.44$ ,  $95\%CI: 1.15 \sim 1.79$ ,  $P = 0.001$ )。3项RCT搜集了不良反应人数<sup>[10-12]</sup>,共1 396例,结果表明,两组的药物不良反应发生率差异无统计学意义( $OR = 1.06$ ,  $95\%CI: 0.85 \sim 1.31$ ,  $P = 0.61$ ),见表5。

## 讨 论

慢性乙型病毒性肝炎在我国常见且多发,一些患者因未及时治疗或即使采取了措施依然发展为肝硬化、重型肝炎甚至肝细胞癌,严重危害生命健康,HBV DNA持续存在并不断复制导致病情进展,故抗病毒治疗成为治疗慢性乙型病毒性肝炎的关键点。核苷(酸)类似物在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的有效性、可行性和安全性在临床中已被广泛认同,评价慢性乙型病毒性肝炎抗病毒药物治疗效果的指标包括病毒学、生化学、免疫学和组织学应答4个方面。

HBV DNA是公认的考核CHB治疗效果的最佳指

表3 ALT复常率和复燃率的分析

指标	文献数	受试对象(例)		Meta分析结果		一致性检验P值	Z	P
		ETV	LAM	OR (95%CI)				
ALT复常率	7	808/1032	714/1 026	1.60 (1.31 ~ 1.96)		0.71	4.57	< 0.001
ALT复燃率	4	27/958	47/950	0.56 (0.35 ~ 0.91)		0.75	2.35	0.02

表4 HBeAg转阴率和血清学转换率的分析

指标	文献数	受试对象(例)		Meta分析结果		一致性检验P值	Z	P
		ETV	LAM	OR (95%CI)				
HBeAg转阴率	2	119/579	114/576	1.05 (0.79 ~ 1.40)		0.41	0.33	0.74
HBeAg血清学转换率	3	110/634	109/633	1.01 (0.75 ~ 1.35)		0.61	0.05	0.96

表5 肝组织学改善率和药物不良反应发生率的分析

指标	文献数	受试对象(例)		Meta分析结果		一致性检验P值	Z	P
		ETV	LAM	OR (95%CI)				
肝组织学改善率	2	434/679	369/668	1.44 (1.15 ~ 1.79)		0.93	3.24	0.001
不良反应发生率	3	706/937	690/929	1.06 (0.85 ~ 1.31)		0.24	0.51	0.61



标, 现有的国际指导方针表明慢性乙型病毒性肝炎治疗的主要目标是持久地抑制HBV DNA的复制, 维持在聚合酶链反应无法检测到的水平<sup>[4]</sup>, 本研究显示, ETV组HBV DNA低于检测下限的比率显著高于LAM, 差异具有统计学意义, 可能是因为恩替卡韦在体内首先发生了磷酸化, 三磷酸化后的恩替卡韦通过与HBV多聚酶的天然底物竞争, 达到了高选择性抑制病毒复制的效果。HBV DNA载量下降直接反映了患者对抗病毒药物的应答情况, 本研究显示, ETV组病毒学无应答或反弹率显著低于LAM组, 差异具有统计学意义, 与恩替卡韦的抗病毒能力强于拉米夫定, 具有较高的基因耐药屏障<sup>[5]</sup>, 并且其病毒学应答不受基线ALT水平影响有关。

在血清生化学应答方面, ETV组患者ALT复常率显著高于LAM组, ALT复燃率显著低于LAM组, 差异均具有统计学意义, 推测其原因可能是由于恩替卡韦有效地抑制了HBV DNA复制后, 肝细胞炎症活动受到控制, 最终出现了明显的生化学应答。

在血清免疫学应答方面, 本研究分析了血清乙型肝炎e抗原HBeAg阴转率和HBeAg/抗-HBeAg血清学转换率两项指标, ETV组数据均高于LAM组, 但两者差异均无统计学意义, 这是由于ETV未彻底清除细胞内的HBV DNA, 不能显著地降低HBeAg和提高HBeAg/抗-HBeAg血清学转换率而引起<sup>[6, 10]</sup>。

在肝组织学改善方面分析结果发现, ETV组患者的肝组织学改善率显著高于LAM组, 提示ETV通过快速有效地抑制HBV DNA复制, 减少了血液和肝脏内病毒的载量, 继而减轻了肝细胞的炎症、坏死和纤维化, 与拉米夫定相比, ETV能更有效地防止和减少乙型肝炎并发症的发生, 给乙型肝炎患者带来了福音。

综上所述, ETV在病毒学、生化学和组织学3个抗病毒药物治疗效果的指标方面均显著优于LAM, 差异具有统计学意义, 这与以往的研究结果一致<sup>[7]</sup>, 在免疫学方面虽也强于拉米夫定, 但差异无统计学意义, 本研究最后分析了ETV与LAM两者治疗期间不良反应发生率, 结果表明两药不良反应发生率相当<sup>[8]</sup>, ETV在强效抑制HBV DNA复制的同时并未增加不良反应, 是一种非常有前途的抗病毒药物, 为临床应用提供了新选择。

慢性乙型病毒性肝炎是一个严重的公共卫生问题, 无时无刻不威胁着人类的生命, 我国又是乙型肝炎的高发区, 故寻找高效安全的抗病毒药物尤为迫切, 2012年的欧洲肝脏研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)指南

指出ETV可以作为慢性乙型病毒性肝炎治疗过程中的一线用药<sup>[5]</sup>, 本研究结果也表明, 对于慢性乙型病毒性肝炎患者, ETV能强效抑制HBV DNA, 患者对其耐受性好, 但是鉴于部分研究显示, ETV在动物实验中有诱发肿瘤的作用, 及在快速抑制病毒的同时能引起乳酸酸中毒, 故仍需更多的研究来指导实践。

## 参考文献

- 1 Yuan Y, Iloeje U, Li H, et al. Economic implications of entecavir treatment in suppressing viral replication in chronic hepatitis B (CHB) patients in China from a perspective of the Chinese social security program[J]. Value Health, 2008, 11(1): 11-22.
- 2 Lee KK, Wu DB, Chow PY, et al. Economic analysis between entecavir and lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in Hong Kong[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(7): 1167-1174.
- 3 张玲霞, 周先志主编. 现代传染病学[M]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 2010: 365-400.
- 4 Chien RN, Peng CY, Kao JH, et al. Higher adherence with 3-year entecavir treatment than lamivudine or telbivudine in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(1): 185-192.
- 5 Du QW, Ding JG, Sun QF, et al. Combination lamivudine and adefovir versus entecavir for the treatment of naïve chronic hepatitis B patient: spilot study[J]. Med Sci Monit, 2013, 9(19): 751-756.
- 6 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.
- 7 Leung N, Peng CY, Hann HW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir[J]. Hepatology, 2009, 49(1): 72-79.
- 8 Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2007, 133(5): 1437-1444.
- 9 蔡皓东, 马秀云, 曹传梅, 等. 恩替卡韦与拉米夫定对慢性乙型肝炎抗病毒作用与安全性的对照研究[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(1): 7-10.
- 10 Chang TT, Gish RG, 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.
- 11 Yao G, Chen C, Lu W, et al. Efficacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China[J]. Hepatol Int, 2007, 1(3): 365-372.
- 12 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(10): 1011-1020.
- 13 Ren FY, Piao DM, Piao XX, et al. A one-year trial of entecavir treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(31): 4264-4267.
- 14 钟基大, 冯红萍, 任艳玲, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效观察[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(4): 230-232.
- 15 侯春阳, 李方治. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎抗病毒治疗的临床分析[J]. 实用药物与临床, 2008, 11(1): 9-11.

(收稿日期: 2014-01-15)

(本文编辑: 孙荣华)

郭巧利, 王小娟, 刘近春. 恩替卡韦治疗中国慢性乙型肝炎患者疗效的Meta分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(5): 614-617.