

· 荟萃分析 ·

恩替卡韦单药与拉米夫定及阿德福韦酯联合治疗慢性乙型肝炎初治患者疗效的Meta分析

王甜 秦波

【摘要】目的 比较恩替卡韦单药与拉米夫定及阿德福韦酯联合治疗慢性乙型肝炎初治患者的疗效及安全性。**方法** 检索2014年9月之前在PubMed、Web of Knowledge和中国全文期刊数据库(CNKI)等数据库公开发表的有关恩替卡韦单用及拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎初治患者的临床研究,提取数据资料,运用RevMan 5.0软件进行Meta分析。**结果** 共入选9个研究(包括710患者);各时点(12周/3月、24周/6月、48周/12月及96周/24月)两组的HBV DNA低于检测下限的比率、丙氨酸氨基转移酶复常率、病毒学突破率及耐药基因突变率、药物不良反应发生率差异均无统计学意义,治疗48周/12月、96周/24月联合组的HBeAg血清学转换率均高于单药组($RR = 0.55$, $95\%CI: 0.31 \sim 0.99$, $P = 0.05$; $RR = 0.37$, $95\%CI: 0.22 \sim 0.63$, $P = 0.0002$)。**结论** 恩替卡韦单药与拉米夫定及阿德福韦酯联合治疗慢性乙型肝炎初治患者的疗效相似,且均有良好的安全性,但拉米夫定及阿德福韦酯联合治疗方案可使慢性乙型肝炎初治患者更快实现HBeAg的血清学转换,获得更高的HBeAg血清学转换率。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 恩替卡韦; 拉米夫定; 阿德福韦酯

Entecavir monotherapy versus lamivudine plus adefovir dipivoxil combination therapy for treatment naïve chronic hepatitis B: a meta-analysis Wang Tian, Qin Bo. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
Corresponding author: Qin Bo, Email: cqinbo@126.com

【Abstract】Objective To compare the clinical effect between entecavir (ETV) monotherapy and lamivudine (LAM) plus adefovir dipivoxil (ADV) combination therapy for treatment of patients with naïve chronic hepatitis B. **Methods** Certain databases such as PubMed, Web of Knowledge and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were searched for eligible articles published before September 2014, all data were extracted by two researchers independently, meta-analysis was conducted by Revman 5.0 software. **Results** Nine trials (seven randomized controlled trials and two clinical controlled trials, 710 patients in total) were included in our analysis. LAM plus ADV combination therapy produced higher HBeAg seroconversion rate ($RR = 0.55$, $95\%CI: 0.31-0.99$, $P = 0.05$; $RR = 0.37$, $95\%CI: 0.22-0.63$, $P = 0.0002$) compared to ETV monotherapy at both 48 weeks and 96 weeks after therapy. The virologic response rate, ALT normalization rate, virologic breakthrough rate and drug-resistant mutation rate were similar in both groups at any time point. Additionally, both groups were safe and well tolerated. **Conclusions** LAM plus ADV combination therapy produced similar clinical effect and safety with ETV monotherapy for treatment of patients with naïve chronic hepatitis B. Combination of LAM and ADV might induce more rapid HBeAg seroconversion, and higher HBeAg seroconversion rate.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Entecavir; Lamivudine; Adefovir dipivoxil

核苷(酸)类似物用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗在有效性和安全性等方面已得到广泛认同,

但核苷(酸)类似物耐药的不断出现,使持续抑制病毒复制这一慢性乙型肝炎治疗目标难以达到。为尽可能的预防耐药,我国《慢性乙型肝炎防治指南》(2010年版)指出:①在条件允许的情况下,开始治疗时宜选用抗病毒作用强和耐药发生

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.03.004

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81271838)

作者单位: 400016 重庆, 重庆医科大学附属第一医院感染科

通讯作者: 秦波, Email: cqinbo@126.com

率低的药物；②对高病毒载量者，宜选用强效低耐药的药物，或尽早采用无交叉耐药位点的核苷（酸）类药物联合治疗^[1]。2012年《亚太慢性乙型肝炎管理共识》及《欧洲肝脏研究协会慢性乙型肝炎管理指南》一致推荐将恩替卡韦（entecavir, ETV）作为初治单药治疗的一线用药，而随着联合治疗概念的提出，采用无交叉耐药位点的拉米夫定（lamivudine, LAM）与阿德福韦酯（adefovir dipivoxil, ADV）初治联合治疗方案在临床上的应用也逐渐增多。本文对近年来国内外报道的恩替卡韦单药治疗和拉米夫定与阿德福韦酯联合治疗慢性乙型肝炎初治患者的临床试验进行了Meta分析，旨在对两种初始治疗方案对于慢性乙型肝炎初治患者的疗效进行比较。

资料与方法

一、检索策略

用计算机检索2014年9月以前PubMed、Ovid、Embase、Scopus、Web of Knowledge、中国知网期刊数据库（CNKI）、维普中文科技期刊数据库（VIP）和万方数据知识服务平台公开发表的文献，检索词为“entecavir”、“lamivudine”、“adefovir”、“hepatitis”、“恩替卡韦”、“阿德福韦酯”、“拉米夫定”和“慢性乙型肝炎”，并追查入选文献的参考文献。

二、纳入标准

1. 受试者明确诊断为慢性乙型肝炎（包括e抗原阳性及阴性患者）。

2. 为核苷类似物初治患者。

3. 研究类型为随机对照研究（randomized controlled trial, RCT）及非随机临床对照研究（clinical controlled trial, CCT）。

4. 治疗方案：ETV单药组接受ETV 0.5 mg、1次/d治疗，LAM + ADV联合组LAM 100 mg + ADV 10 mg、1次/d治疗，疗程至少为48周。

三、排除标准

1. 受试人群同时感染人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒，患其他肝病如药物性肝病、自身免疫性肝病、胆汁淤积性肝病或酒精性肝病，为肝癌或肝移植术后。

2. 肝硬化失代偿期患者。

3. 非初治患者，或同时接受其他抗病毒药物治疗已产生耐药者。

4. 动物实验。

5. 综述、个案报道、重复发表及不能提供相关数据的文献。

四、疗效判定指标

以乙型肝炎病毒核酸（hepatitis B virus deoxyribonucleic acid, HBV DNA）低于检测下限的比率、乙型肝炎病毒e抗原（hepatitis B e antigen, HBeAg）血清转换率、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）复常率、病毒学突破率、耐药基因突变率和药物不良反应发生率为判定指标。

五、资料分析与质量评价

由两名研究者独立检索文献，用统一表格提取所有研究的相关数据，交叉核对，意见不一致时进行讨论或征求第三方研究者意见。资料提取包括

表1 纳入研究基本特征

纳入研究	研究类型	样本量（例数）		治疗方案		疗程
		ETV	LAM + ADV	ETV	LAM + ADV	
Wang ^[6] , 2010	CCT	40	31	0.5 mg/d	LAM 100 mg/d + ADV 10 mg/d	48周
王世其 ^[11] , 2011	CCT	26	27	0.5 mg/d	LAM 100 mg/d + ADV 10 mg/d	48周
郭欣 ^[7] , 2012	RCT	40	40	0.5 mg/d	LAM 100 mg/d + ADV 10 mg/d	72周
柳盛 ^[9] , 2012	RCT	30	30	0.5 mg/d	LAM 100 mg/d + ADV 10 mg/d	48周
张建春 ^[13] , 2012	RCT	35	35	0.5 mg/d	LAM 100 mg/d + ADV 10 mg/d	96周
刘百舸 ^[8] , 2013	RCT	40	40	0.5 mg/d	LAM 100 mg/d + ADV 10 mg/d	48周
汤茂刚 ^[10] , 2013	RCT	50	50	0.5 mg/d	LAM 100 mg/d + ADV 10 mg/d	96周
严海明 ^[12] , 2013	RCT	28	28	0.5 mg/d	LAM 100 mg/d + ADV 10 mg/d	48周
张俊丽 ^[14] , 2013	RCT	70	70	0.5 mg/d	LAM 100 mg/d + ADV 10 mg/d	48周

注：CCT：非随机临床对照研究；RCT：随机对照研究

表2 纳入RCT研究Jadad评分

研究	随机序列产生	随机化隐藏	盲法	退出与失访	总分
汤茂刚 2013 ^[10]	1	0	0	1	2
郭欣 2012 ^[7]	1	0	0	1	2
柳盛 2012 ^[9]	1	0	0	1	2
严海明 2013 ^[12]	2	1	0	1	4
张俊丽 2013 ^[14]	2	1	0	1	4
刘百舸 2013 ^[8]	1	0	0	1	2
张建春 2012 ^[13]	2	1	0	1	4

研究的样本量、用药种类及剂量、受试者特征(性别, 年龄, 基线血清HBV DNA、ALT及HBeAg情况, HBV DNA检测下限)及疗效结果。所有评价指标均用治疗后到随访时间点的有效人数和受试对象总人数表示, 采用意向性分析原则。对RCT试验按照改良Jadad量表进行评分。

六、统计学处理

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.0软件进行Meta分析。相对危险度(relative risk, RR)为疗效分析统计量, 记录95%可信区间(CI), 卡方检验分析研究间的异质性: 若各研究间差异无统计学意义($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$), 采用固定效应模型; 若各研究间差异有统计学意义($P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$), 则采用随机效应模型。绘制森林图及漏斗图, 通过观察漏斗图对称性来评估发表偏倚的影响。

结 果

一、检索结果

共检索到相关文献426篇, 通过阅读题目和摘要初步筛选得到24篇文献, 经阅读全文排除9篇队列研究、3篇不能提供相关数据的文献及3篇会议摘要文献, 最终纳入9篇(共710例患者, ETV单药组359例, LAM + ADV联合组共351例)文献^[6-14], 7篇为随机对照研究, 2篇为非随机临床对照研究(图1), 纳入研究基本特征见表1。

二、文献质量评价

根据Jadad量表, 纳入的7篇RCT文献中, 3篇Jadad评分为4分, 为高质量文献; 其余文献评分为

2分, 为低质量文献(表2)。9个纳入研究患者特征及基线水平差异无统计学意义, 均采用意向性分析。

三、疗效评价

1. HBV DNA低于检测下限的比率: 5个研究(417例)报道了12周/3月及24周/6月时HBV DNA低于检测下限比率, 9个研究(710例)报道了48周/12月时HBV DNA低于检测下限比率, 2个研究(170例)报道了96周/24月时HBV DNA低于检测下限比率, 各时点ETV单药组与LAM+ADV联合组差异无统计学意义, 见表3。

2. HBeAg血清转换率: 4个研究(277例)报道了48周/12月时HBeAg血清转换率, 2个研究(170例)报道了96周/24月时HBeAg血清转换率, LAM + ADV联合组均高于ETV单药组($P = 0.05$ 、 0.0002), 见表4。

3. ALT复常率: 5个研究(417例)报道了12周/3月及24周/6月时ALT复常率, 8个研究(610例)报道了48周/12月时ALT复常率, 各时点ETV单药组

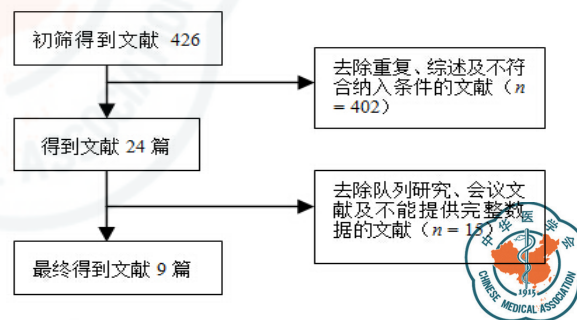


图1 文献检索流程

表3 两对 HBV DNA 低于检测下限比率疗效的 Meta 分析结果

治疗时点	研究数	异质性检验			Meta分析模型	Meta结果		
		χ^2	P	I^2 (%)		合并RR	95%CI	合并P值
12周/3月	5	3.80	0.43	0	固定效应	0.95	0.80~1.14	0.61
24周/6月	5	10.96	0.03	64	随机效应	0.93	0.81~1.08	0.36
48周/12月	9	19.79	0.01	60	随机效应	0.89	0.78~1.02	0.10
96周/24月	2	2.03	0.15	51	随机效应	0.90	0.74~1.10	0.15

表4 两组对 HBeAg 血清转换率疗效的 Meta 分析结果

治疗时点	研究数	异质性检验			Meta分析模型	Meta结果		
		χ^2	P	I^2 (%)		合并RR	95%CI	合并P值
48周/12月	4	1.13	0.77	0	固定效应	0.55	0.31~0.99	0.0500
96周/24月	2	0.02	0.89	0	固定效应	0.37	0.22~0.63	0.0002

表5 两组对 ALT 复常率疗效的 Meta 分析结果

治疗时点	研究数	异质性检验			Meta分析模型	Meta结果		
		χ^2	P	I^2 (%)		合并RR	95%CI	合并P值
12周/3月	5	2.91	0.57	0	固定效应	1.01	0.83~1.24	0.91
24周/6月	5	8.00	0.09	50	随机效应	0.97	0.79~1.17	0.73
48周/12月	8	35.12	< 0.0001	80	随机效应	0.90	0.77~1.04	0.15
96周/24月	1	—	—	—	固定效应	0.79	0.66~0.96	0.02

注: “—”: 因仅一个研究报道该时点 ALT 复常率, 故无法进行异质性检验

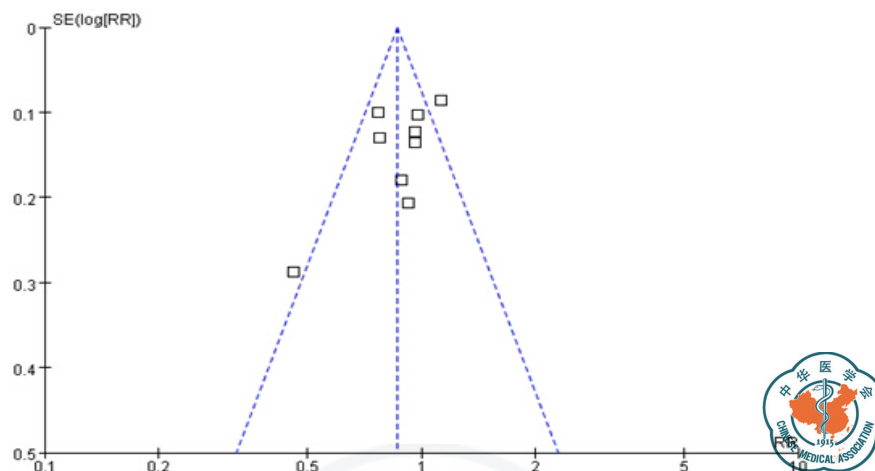


图2 漏斗图分析结果

与LAM + ADV联合组差异均无统计学意义；1个研究（70例）报道了96周/24月时ALT复常率，联合组优于单药组（ $P=0.02$ ），见表5。

4. 病毒学突破率及耐药基因突变率：观察时间为96周/24月的2个研究（273例）均报道了病毒学突破，且发现耐药基因突变，两组差异均无统计学意义，见表6。

5. 药物不良反应发生率：共有3个研究（456例）报道了不良反应（包括乏力、皮疹、肌肉酸痛、腹痛、胃肠道反应、尿素氮或ALT一过性增高、血小板一过性减低等），ETV单药组与LAM + ADV联合组差异均无统计学意义，见表7）。

四、发表偏倚

纳入文献有9篇均报道了治疗48周/12月时HBV DNA低于检测下限的比率，绘制漏斗图发现其不完全对称，考虑存在一定的发表偏倚（图2）。

讨 论

作为慢性乙型肝炎治疗的关键，抗病毒治疗策略尤为重要，口服核苷（酸）类似物因为其服用方

便、耐受性高、依从性好在临床上广泛应用。LAM作为最早获准使用的核苷类似物，能安全有效的抑制HBV复制，但单药长期使用可能导致HBV出现耐药突变（YMDD突变），难以达到长期抑制HBV复制的目标。研究表明，发现LAM耐药后加用ADV联合治疗能有效地抑制HBV复制，成为补救措施^[2, 4]。恩替卡韦凭借其起效快、耐药率低的优势，已被推荐为单药治疗的一线用药及用于应答不佳或无应答患者的补救治疗。近年来，随着联合治疗概念的提出，多项研究证明LAM + ADV联合治疗在慢性乙型肝炎初治或经治患者中，疗效均优于LAM或ADV单药治疗^[3-5]，但是否优于ETV单药治疗疗效尚不明确。

本研究分析发现对于慢性乙型肝炎初治患者，在治疗各个时点（12周/3月、24周/6月、48周/12月及96周/24月）ETV单药组与LAM + ADV组在HBV DNA低于检测下限的比率上未发现显著统计学差异，可认为在近期及远期治疗中，ETV单药及LAM + ADV联合治疗对HBV DNA低于检测下限的比率的影响一致。而治疗48周/12月及96周/24月时LAM + ADV联合组的HBeAg血清学转换率均高于

表6 两组治疗96周/24月时病毒学突破率及耐药基因突变率的比较

不良事件	研究数	异质性检验			Meta 分析模型	Meta 结果		
		χ^2	P	I^2 (%)		合并 RR	95%CI	合并 P 值
病毒学突破率	2	0.02	0.87	0	固定效应	6.00	0.74 ~ 48.80	0.09
耐药基因突变率	2	0.02	0.87	0	固定效应	6.00	0.74 ~ 48.80	0.09

表7 两组治疗中药物不良反应率的比较

安全性事件	研究数	异质性检验			Meta 分析模型	Meta 结果		
		χ^2	P	I^2 (%)		合并 RR	95%CI	合并 P 值
药物不良反应	3	0.06	0.97	0	固定效应	0.94	0.45 ~ 1.94	0.86

ETV单药组,这与早前研究报道LAM + ADV联合抗病毒治疗慢性乙型肝炎时HBeAg血清学转换率高相符合^[3]。两组在治疗12周/3月、24周/6月和48周/12月的ALT复常率差异均无统计学意义,仅一项研究报道了96周/24月时ALT的复常率,LAM + ADV联合组优于ETV单药组^[13],仍考虑两种方案对ALT复常疗效相当。在药物不良反应方面,联合组及单药组的药物不良反应发生率差异无统计学意义,且不良反应均较轻微,无需停药或特殊处理能自行恢复,证明两种方案均有较好的安全性。

治疗96周/24月时LAM + ADV联合组的病毒学突破率及耐药基因突变率与ETV单药组虽无统计学差异,但联合组未检测到耐药突变,单药组85例患者中有5例发生病毒学突破,且检测到耐药突变,耐药突变率为5.88%。其中汤茂刚等^[10]ETV组1例为rtL180M + M204变异,2例为rtL180M + T184L + M204V变异;张建春^[13]ETV组1例为rtL180M + T184L + M204V变异,1例为S202G/I + M204V变异。故笔者考虑LAM + ADV联合使用可能形成更高的耐药屏障,减少耐药突变的发生。但此结果与早前研究报道ETV单药治疗5年耐药率仅1.2%^[17]不相符。我国的喻剑华等^[15]在一项对于LAM + ADV初始联合与ETV单药治疗慢性乙型肝炎疗效评价的队列研究中,ETV组在86周时发现1例、96周时发现2例病毒学突破,均检测到耐药位点,其中2例为rtL180M + T184L + M204V变异,1例为rtL180M + M204V变异,有2例患者在基线时检测到LAM相关耐药基因变异位点rtL180M + M204V。结合这项研究的发现,笔者思考在上述研究中^[10,13],ETV组患者可能预存耐药,从而导致较高的耐药突变率,引起病毒学突破。

对于我国的慢性乙型肝炎患者来说,随着抗病毒疗程逐渐延长,治疗成本是选择治疗方案需要考虑一个必要因素。柳盛等^[9]及谢东文^[16]在对于LAM + ADV初始联合及ETV单药治疗慢乙肝初治患者进行了成本-效果(C/E)分析,均提示在获得相同治疗效果时LAM + ADV联合治疗费用明显低于ETV单药组,根据成本-效果分析,建议LAM + ADV初始联合为较优方案。

本研究通过对ETV单药及LAM + ADV联合治疗慢性乙型肝炎初治患者疗效进行Meta分析发现,在HBV DNA低于检测下限的比率和ALT复常率上,两种治疗方案疗效类似,且均具有良好的安全性;但LAM + ADV初始联合治疗能获得更高的HBeAg血清学转换率,或许预示着更快更稳定的

HBV抑制;仅ETV单药组发现病毒学突破及耐药基因突变,提示LAM + ADV联合使用或许有更高的耐药屏障,但不排除与单药组患者存在预存耐药有关。但本研究存在一定局限性:①国内外相关RCT研究较少,为尽可能的扩大样本含量,纳入了非随机临床对照研究;②纳入的7篇RCT文献均未说明是否采用盲法,有4篇Jadad评分在1~3分之间,文献质量不高;③入选研究的疗程不一致(12~24个月),各研究在各个时点所监测指标项目有所差别。因此,还需要更多高质量、大样本的临床随机对照试验,来为慢性乙型肝炎初治患者选择抗病毒策略提供更可靠的循证医学证据。

参考文献

- 1 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].临床肝胆病杂志,2010,27(1):1-16.
- 2 Terrault NA. Benefits and risks of combination therapy for hepatitis B[J]. Hepatology,2009,49(Suppl 5):S122-S128.
- 3 Ghany MG, Feld JJ, Zhao X, et al. Randomised clinical trial: the benefit of combination therapy with adefovir and lamivudine for chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther,2012,35(9):1027-1035.
- 4 Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2007,45(2):307-313.
- 5 Shakado S, Watanabe H, Tanaka T, et al. Combination therapy of lamivudine and adefovir in Japanese patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int,2008,2(3):361-369.
- 6 Wang LC, Chen EQ, Cao J, et al. De novo combination of lamivudine and adefovir versus entecavir monotherapy for the treatment of naive HBeAg-negative chronic hepatitis B patients[J]. Hepatol Int,2011,5(2):671-676.
- 7 郭欣,褚瑞海,谢瑞柱.拉米夫定和阿德福韦酯初始联合与恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎临床对比研究[J].医药前沿,2012,2(31):11-13.
- 8 刘百舫,陈静.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙肝抗病毒初治症的疗效观察[J].当代医学,2013,19(11):53-54.
- 9 柳盛,张秋璐.拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J].中国实用医刊,2012,39(18):84-85.
- 10 汤茂刚,章超.核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎临床分析[J].现代中西医结合杂志,2013,22(9):963-964.
- 11 王世其.拉米夫定联合阿德福韦与恩替卡韦单药对慢性乙型肝炎初治患者的疗效比较[J].山东医药,2011,51(20):100-101.
- 12 严海明,陈建华,叶一农,等.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗与恩替卡韦单药治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者48周疗效比较[J].临床肝胆病杂志,2013,29(7):508-511.
- 13 张建春.拉米夫定和阿德福韦酯初始联合与恩替卡韦单药治疗高病毒载量慢性乙型肝炎疗效观察[J].中华临床感染病杂志,2012,5(3):142-144.
- 14 张俊丽,王坤,谭克清.用拉米夫定和阿德福韦酯初始联合治疗与用恩替卡韦单药治疗高病毒载量慢性乙型肝炎48周临床疗效比较[J].求医问药,2013,11(4):274-275.
- 15 喻剑华,施军平,武静.拉米夫定和阿德福韦酯初始联合与恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性比较[J].中华肝脏病杂志,2011,19(2):88-94.
- 16 谢东文.拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎

炎的效果分析[J]. 中国社区医师, 2012, 14(19): 78.

rare through 5 years of therapy[J]. Hepatology, 2009, 45(5): 1503-1514.

- 17 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is

(收稿日期: 2014-09-27)

(本文编辑: 孙荣华)

王甜, 秦波. 恩替卡韦单药与拉米夫定及阿德福韦酯联合治疗慢性乙型肝炎初治患者疗效的Meta分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(3): 312-317.



中华医学会