

恩替卡韦与干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效

潘玉 王莉娜 宋正霞 颜学兵 丁芹

【摘要】目的 比较恩替卡韦与干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效。**方法** 入组69例患者分成两组,即恩替卡韦组(46例)与干扰素组(23例),收集HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗12、24、36和48周时的血清;并检测血清HBV DNA、HBeAg、HBeAb、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)的含量。**结果** 在治疗12、24、36、48周时,恩替卡韦组患者血清HBV DNA低于检测下限的比率(82.6%、97.8%、97.8%和97.8%)显著高于干扰素组(34.8%、43.5%、47.8%和52.2%),差异均具有统计学意义($\chi^2 = 15.8, 24.7, 21.9, 19.2, P$ 均= 0.00);治疗24、36、48周时干扰素组患者HBeAg转阴率(34.8%、39.1%和43.5%)显著高于恩替卡韦组(4.3%、10.9%和17.4%),差异均有统计学意义($\chi^2 = 9.1, 5.9, 5.4, P = 0.00, 0.01, 0.02$);治疗24、36、48周时干扰素组患者HBeAg血清学转换率(26.1%、30.4%和30.4%)显著高于恩替卡韦组(4.3%、4.3%和8.7%),差异均具有统计学意义($\chi^2 = 5.1, 7.0, 3.9, P = 0.02, 0.00, 0.04$);各治疗时间点恩替卡韦组患者ALT复常率(87%、97.8%、100%和100%)显著高于干扰素组(34.8%、73.9%、73.9%和65.2%),差异均有统计学意义($\chi^2 = 19.7, 7.2, 10.1, 14.9, P$ 均= 0.00)。**结论** HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者,恩替卡韦治疗可获得更高的HBV DNA低于检测下限的比率,而干扰素治疗可获得更高的HBeAg转阴率及血清学转换率。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; HBV DNA; 恩替卡韦; 干扰素

Comparison of effects of entecavir and interferon therapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B

Pan Yu, Wang Lina, Song Zhengxia, Yan Xuebing, Ding Qin. Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221006, China

Corresponding author: Ding Qin, Email: kgylan163@163.com

【Abstract】Objective To compare the therapeutic effects of entecavir and interferon for chronic hepatitis B patients with HBeAg-positive. **Methods** The 69 cases were divided into two groups, entecavir group (46 cases) and interferon group (23 cases). The serum of HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B who accepted entecavir or interferon antiviral therapy for 12, 24, 36 and 48 weeks were collected. Meanwhile, the amounts of HBV DNA, HBeAg, HBeAb, serum alanine aminotransferase were detected, respectively. **Results** At 12, 24, 36 and 48 weeks, the ratio of serum HBV DNA lower than the detection limit of entecavir group (82.6%, 97.8%, 97.8% and 97.8%) were significantly higher than those of interferon group (34.8%, 43.5%, 47.8% and 52.2%) ($\chi^2 = 15.8, 24.7, 21.9, 19.2; P$ all = 0.00). At 24, 36 and 48 weeks, HBeAg negative conversion rates of patients in interferon group (34.8%, 39.1% and 43.5%) were significantly higher than those of entecavir group (4.3%, 10.9% and 17.4%) ($\chi^2 = 9.1, 5.9, 5.4; P = 0.00, 0.01, 0.02$). At 24, 36 and 48 weeks, HBeAg seroconversion rates of interferon group (26.1%, 30.4% and 30.4%) were significantly higher than those of entecavir group (4.3%, 4.3% and 8.7%) ($\chi^2 = 5.1, 7.0, 3.9; P = 0.02, 0.00, 0.04$). At 12, 24, 36, 48 weeks, ALT normalization rates of patients in entecavir group (87%, 97.8%, 100% and 100%) were higher than that of interferon group (34.8%, 73.9%, 73.9% and 65.2%) ($\chi^2 = 19.7, 7.2, 10.1, 14.9; P$ all = 0.00). **Conclusions** HBeAg-positive patients treated by entecavir could obtain higher ratio of serum HBV DNA

lower than the detection limit, and those who accepted interferon could obtain higher rates of HBeAg negative conversion rate and seroconversion rate.

【Key words】 Chronic hepatitis B; HBV DNA; Entecavir; Interferon

乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染是导致肝硬化、肝细胞癌发生的主要原因之一，其治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗等，其中抗病毒治疗是关键，只要有适应证，且条件允许，就应进行规范的抗病毒治疗^[1]。恩替卡韦（entecavir, ETV）与干扰素（interferon, IFN）虽作为常用的抗HBV治疗药物，但仍有诸多不足之处，ETV 治疗后患者HBeAg转阴率及血清学转换率低，疗程长，而IFN用药不便，药品需冷冻保存，用药初期不良反应较多。本文回顾性分析ETV与IFN抗病毒治疗12周、24周、36周和48周后的疗效以指导临床更合理、更有效地进行抗HBV治疗。

资料与方法

一、病例选择

选取2011年4月至2013年12月于徐州医学院附属医院门诊及住院的HBeAg阳性接受恩替卡韦或干扰素治疗的慢性乙型肝炎患者作为研究对象，诊断均符合2010年中国《慢性乙型肝炎防治指南》的标准^[2]。恩替卡韦组患者46例，男性35例，女性11例，平均年龄（40.7 ± 11.8）岁。干扰素组患者23例，男性14例，女性9例，平均年龄（30.0 ± 8.6）岁。两组患者的性别构成、年龄差异均无统计学意义（*P*均> 0.05），具有可比性。本研究为回顾性研究，所有入选患者均签署知情同意书，并获得徐州医学院附属医院医学伦理委员会批准。

二、检测方法

HBV血清标志物采用美国雅培公司生产的ARCHITECT i2000 SR，使用其配套专用试剂检测。HBV DNA采用上海科华生物公司荧光定量PCR试剂盒检测，检测下限为500 IU/ml。肝功能测定使用日本Olympus AU2700仪，ALT正常参考值

为0~40 IU/L。

三、观察项目

比较两组患者治疗12周、24周、36周和48周的HBV DNA低于检测下限的比率、ALT复常率、HBeAg转阴率和HBeAg血清学转换率。

四、疗效评定标准

HBV DNA低于检测下限：HBV DNA载量低于500 IU/ml；ALT复常：ALT低于参考值下限；HBeAg转阴：HBeAg低于检测下限；HBeAg血清学转换：HBeAg低于检测下限伴HBeAb转阳。

五、统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计分析。患者的年龄、性别为计量资料并呈正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间的比较采用成组设计资料的*t*检验；其余资料为计数资料，采用 χ^2 检验，以*P* < 0.05为差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗期HBV DNA转阴率的结果比较

ETV组患者在各时间点HBV DNA低于检测下限的比率均高于IFN组，差异具有统计学意义（*P*均< 0.05），见表1。

二、治疗期HBeAg转阴率的结果比较

IFN组患者在治疗12周时HBeAg转阴率高于ETV组，差异无统计学意义（*P*> 0.05）；但在治疗24、36、48周时IFN组患者HBeAg转阴率高于ETV组，差异具有统计学意义（*P*< 0.05），见表2。

三、治疗期HBeAg血清学转换率的结果比较

IFN组患者在治疗12周时HBeAg血清学转换率高于ETV组，差异无统计学意义（*P* > 0.05）；但在治疗24、36、48周时IFN组患者HBeAg血清学转换率高于ETV组，差异有统计学意义（*P* < 0.05），见表3。

表1 两组患者 HBV DNA 低于检测下的比率 [例 (%)]

治疗时间点	ETV组 (46例)	IFN组 (23例)	χ^2 值	<i>P</i> 值
治疗12周	38 (82.6)	8 (34.8)	15.8	0.00
治疗24周	45 (97.8)	10 (43.5)	24.7	0.00
治疗36周	45 (97.8)	11 (47.8)	21.9	0.00
治疗48周	45 (97.8)	12 (52.2)	19.2	0.00

四、治疗期间ALT复常率的结果

ETV组患者在各时间点ALT复常率均高于IFN组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

讨 论

我国是慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的高流行区, 全国约有1.2亿HBV感染者, 其中约3 000万人进入慢性肝病阶段, 即为慢性肝炎, 进而发展成为乙型肝炎肝硬化甚至是肝细胞癌。CHB治疗时间长, 且易反复, 严重影响人们的身体健康和生命安全。近几年由于抗HBV药物的应用, 使得CHB患者的预后得到明显的改善。抗病毒治疗成为治疗CHB的重要措施。临床上应用的抗病毒治疗药物主要有两类: 一类是核苷或核苷酸类似物, 主要包括恩替卡韦、拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定和替诺福韦酯; 另一类是干扰素。

恩替卡韦 (entecavir, ETV) 具有强烈抑制HBV DNA、口服方便, 不良反应少等优点, 但HBeAg的转阴率及血清学转换率低, 疗程不确定, 长期用药过程中有病毒耐药变异可能, 停药易反弹。干扰素 (interferon, IFN) 具有较高HBeAg的转阴率及血清学转换率、疗程确定、疗效持久、不会引起病毒耐药变异等优点, 但其用药不便, 药品需冷冻保存, 用药初期不良反应较多, 如发热、白细胞降低、诱

发自身免疫性疾病等, 且不适用于失代偿肝硬化患者。在临床应用过程中, 如何选择最合适的抗病毒药物, 成为一个难题。

ETV是新一代的核苷类似物, 主要通过3个方面对HBV的复制进行抑制: 聚合酶的引发, 负链的逆转录及正链的DNA复制^[1]。多项研究显示^[3-4], ETV能明显抑制HBV DNA, 甚至是ccc DNA的复制。而且其耐药率低, 对基因突变株和野生毒株都有较强的抑制作用, 是治疗CHB的一线药物^[5-6]。本研究发现ETV治疗12周时患者HBV DNA低于检测下限的比率已达82.6%, 显著高于IFN治疗12周时患者HBV DNA低于检测下限的比率, 提示与IFN相比, ETV具有强大的抑制HBV DNA复制的能力。

干扰素是一种广谱抗病毒剂, 不但可以抑制HBV的复制, 而且还可以增强巨噬细胞、T淋巴细胞和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK细胞) 的活力, 从而起到免疫调节的作用。有研究发现^[7], 干扰素治疗的患者停药后, 原来的HBV DNA低于检测下限比率仍可继续保持, HBsAg转阴率甚至可以继续增高。本研究发现, IFN治疗CHB患者时, HBeAg转阴率及血清学转换率显著高于ETV, 提示IFN治疗可以提高HBeAg转阴率及血清学转换率, 与国外研究^[8]结果一致。

本研究结果发现, ETV和IFN在CHB抗病毒治疗上各有优势, ETV在对HBV DNA的抑制能力

表2 两组患者 HBeAg 的转阴率 [例 (%)]

治疗时间点	ETV组 (46例)	IFN组 (23例)	χ^2 值	P值
治疗12周	1 (2.2)	4 (17.4)	3.3	0.07
治疗24周	2 (4.3)	8 (34.8)	9.1	0.00
治疗36周	5 (10.9)	9 (39.1)	5.9	0.01
治疗48周	8 (17.4)	10 (43.5)	5.4	0.02

表3 两组患者的 HBeAg 血清学转换率 [例 (%)]

治疗时间点	ETV组 (46例)	IFN组 (23例)	χ^2 值	P值
治疗12周	1 (2.2)	3 (13.0)	1.6	0.20
治疗24周	2 (4.3)	6 (26.1)	5.1	0.02
治疗36周	2 (4.3)	7 (30.4)	7.0	0.00
治疗48周	4 (8.7)	7 (30.4)	3.9	0.04

表4 两组患者的血清 ALT 复常率 [例 (%)]

治疗时间点	ETV组 (46例)	IFN组 (23例)	χ^2 值	P值
治疗12周	40 (87.0)	8 (34.8)	19.7	0.00
治疗24周	45 (97.8)	17 (73.9)	7.2	0.00
治疗36周	46 (100.0)	17 (73.9)	10.1	0.00
治疗48周	46 (100.0)	15 (65.2)	14.9	0.00

上显著优于IFN,而IFN在HBeAg的转阴率及血清学转换率上高于ETV。且IFN与ETV是作用位点不同的两种药物,两种药物的联合治疗不仅可使抗病毒治疗更早进入完全应答阶段,而且可以增加HBeAg及HBsAg清除的可能性,减少维持治疗阶段的复发,减少复治次数。

CHB的治疗终点是HBV DNA低于检测下限,HBeAg的消失伴有无HBeAb的出现,ALT降至正常水平和肝组织学得到改善。血清HBsAg的消失,伴随HBsAb的出现,被认为是目前最佳的治疗终点^[9]。但血清HBsAg的清除较难实现,研究发现^[10-11]核苷类似物HBsAg的清除率约3%,而干扰素HBsAg的清除率约7.8%。

目前CHB的临床疗效不尽如人意,联合治疗或序贯治疗可能成为CHB抗病毒治疗的一种发展趋势。干扰素联合核苷类似物治疗CHB,不仅能产生更好的病毒学及生化应答,而且还能提高HBeAg的转阴率^[12]。多项研究报道^[13-14],拉米夫定与聚乙二醇化干扰素联合抗病毒治疗可以提高CHB患者的治疗应答率。阿德福韦酯与聚乙二醇化干扰素联合使用治疗48周,HBeAg阳性或阴性的患者中HBsAg均有较高的清除率(11%和17%),且对HBeAg阴性患者清除率较高^[15]。ETV是较新型抗病毒药,其疗效优于拉米夫定、阿德福韦酯^[16-17],不仅具有生物利用率高、耐药率低等优点,而且能显著抑制HBV DNA的复制,其抑制病毒复制能力较拉米夫定高30倍以上^[18-20]。因此,ETV与IFN的联合治疗可能会进一步提高HBV DNA低于检测下限的率、HBeAg血清学转换率及HBsAg转阴率。

实际的临床应用中,ETV抗病毒治疗的疗程较长,如HBeAg阳性的患者,HBV DNA低于检测下限、HBeAg发生血清学转换后,再巩固治疗1年半,即可达到停药标准,但ETV的HBeAg的转阴率及血清学转换率低,用药时间长,停药标准较难达到,本研究结果显示,ETV抗病毒治疗HBV DNA低于检测下限后,可序贯使用干扰素,增加HBeAg血清学转换甚至HBsAg清除的可能性,从而达到抗病毒停药指征。

综上所述,对HBeAg阳性的患者,ETV治疗较IFN治疗可获得更高的HBV DNA低于检测下限的比率,而IFN治疗较ETV治疗可获得更高的HBeAg的转阴率及血清学转换率。ETV和IFN的序贯或联合治疗,可能进一步提高抗病毒治疗的应答率。

参 考 文 献

- 1 钱雪梅,胡洁华.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的近期疗效[J].中国临床实用医学,2010,4(11):150-151.
- 2 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- 3 刘林华,陈新月.抗乙型肝炎病毒新药-恩替卡韦[J].国际流行病学传染病学杂志,2006,33(1):58-60,73.
- 4 Bowden S, Locarnini S, Chang TT, et al. Covalently closed-circular hepatitis B virus DNA reduction with entecavir or lamivudine[J]. World J Gastroenterol,2015,21(15):4644-4651.
- 5 Zoulim F. Entecavir: a new treatment option for chronic hepatitis B[J]. J Clin Virol,2006,36(1):8-12.
- 6 Robinson DM, Scott U, Plosker GL. Entecavir: a review of its use in chronic hepatitis B[J]. Drugs,2009,66(12):1605-1622.
- 7 Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2009,49(4):1141-1150.
- 8 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.
- 9 Perrillo RP. Therapy of hepatitis B-viral suppression or eradication?[J]. Hepatology,2006,43(2 Suppl 1):S182-S193.
- 10 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology,2009,50(3):661-662.
- 11 Buti M, Cornberg M, Mutimer D, et al. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2012,57(1):167-185.
- 12 Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, et al. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis[J]. J Viral Hepat,2016,23(3):154-169.
- 13 Huang Z, Deng H, Zhao Q, et al. Peginterferon-alpha2a combined with response-guided short-term lamivudine improves response rate in hepatitis B e antigen-positive hepatitis B patients: a pilot study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2013,25(10):1165-1169.
- 14 Tatulli I, Francavilla R, Rizzo GL, et al. Lamivudine and alpha interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2001,35(6):805-810.
- 15 Takkenberg RB, Jansen L, de Niet A, et al. Baseline hepatitis B surface antigen (HBsAg) as predictor of sustained HBsAg loss in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon-alpha-2a and adefovir[J]. Antivir Ther,2013,18(7):895-904.
- 16 陆志檬,谢青,张大志,等.聚乙二醇干扰素 α -2a联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎研讨会纪要[J].中华肝脏病杂志,2011,19(3):228-231.
- 17 范平,何维新,周艳,等.聚乙二醇干扰素- α 联合核苷(酸)类似物治疗应答不佳HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效观察[J].肝脏,2013,18(2):99-101.
- 18 Buti M, Esteban R. Entecavir, FTC, L-FMAU, LdT and others[J]. J Hepatol,2003,39(Suppl 1):S139-S142.
- 19 王司,朱新宇.阿德福韦酯联合拉米夫定对大鼠肾细胞线粒体DNA的影响[J/CD].中国肝脏病杂志:电子版,2014,6(3):41-43.
- 20 黄洁萍.拉米夫定联合扶正化瘀胶囊治疗代偿期乙型肝炎肝硬化疗效分析[J/CD].中国肝脏病杂志:电子版,2015,7(3):103-105.

(收稿日期:2015-08-11)

(本文编辑:孙荣华)