

· 临床论著 ·

恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒感染患者 50 例的短期疗效观察

纪冬 陈国凤 李永纲 邵清 韩萍

【摘要】 目的 分析恩替卡韦对慢性 HBV 感染患者的早期疗效,提高治疗水平。方法 根据化验结果选取慢性 HBV 感染患者,给予恩替卡韦抗病毒治疗,将其分为 HBeAg 阳性组(30 例)及 HBeAg 阴性组(20 例)进行观察,在用药 2 周后检测血清 HBV DNA 水平及肝功能的变化。结果 恩替卡韦在开始治疗 2 周后即有显著的抗病毒效果。用聚合酶链反应(PCR)定量法检测患者 HBV DNA 的平均下降幅度,HBeAg 阳性、阴性组分别为 $3.005 \log_{10}$ 和 $3.410 \log_{10}$,与用药前比较 P 值均 <0.001 。HBV DNA <500 拷贝/ml 者分别为 1 例及 8 例。没有发生药物相关的不良反应。结论 恩替卡韦进行慢性 HBV 感染者抗病毒治疗,疗效确切,且起效快,安全性好。

【关键词】 恩替卡韦;抗病毒治疗;慢性乙型肝炎病毒感染

Clinical observation on 50 cases of chronic hepatitis B virus infection patients treated with entecavir JI Dong, CHEN Guo-feng, LI Yong-gang, SHAO Qing, HAN Ping. The 7th Department of Infectious Diseases, The 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China

Corresponding author: CHEN Guo-feng, Email: bjchen302@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To evaluate the early efficacy of entecavir (ETV) for patients of chronic hepatitis B virus (HBV) infection and improve the treatment level. **Methods** The patients were divided into HBeAg positive group (30 cases) and HBeAg negative group (20 cases) according to the results of HBV serology, and were administered with ETV and liver protectant drugs. After 2 weeks, HBV DNA level (measured by quantitative PCR) and liver function were tested. **Results** Significant reduction of HBV DNA could be detected by PCR assay after 2 weeks of treatment, the mean reduction in serum HBV DNA from baseline to week 2 were $3.005 \log_{10}$ in HBeAg positive group and $3.410 \log_{10}$ in HBeAg negative group ($P < 0.001$). Undetectable serum HBV DNA levels were observed in 1 case (HBeAg-positive group) and 8 case (HBeAg-negative group). There is no adverse event related to the

基金项目:国家自然科学基金(30700713)

作者单位:100039 北京市,解放军第 302 医院感染七科

通讯作者:陈国凤 Email: bjchen302@yahoo.com.cn

ETV treatment. **Conclusions** ETV is a potent and selective guanosine analogue with significant activity against HBV. It is anticipated that longer duration of therapy will result in significant clinical benefit.

【Key words】 Entecavir; Antiviral therapy; Chronic HBV infection

目前,全球约有4亿慢性乙型肝炎病毒(HBV)携带者,约30% HBV感染者会发展为进展性甚至致死性肝脏疾病,包括肝硬化和肝细胞癌。在慢性感染的发展过程中,血清病毒载量是一个至关重要的因素,HBV DNA 大于 $5 \log_{10}$ 拷贝/ml 感染者的10年存活率明显降低,肝细胞癌或肝硬化发生率明显增高。因此,慢性乙型肝炎抗病毒治疗目标应该是最大限度地抑制或清除 HBV,减轻肝细胞炎症坏死及其所致的肝纤维化,延缓疾病进展,减少肝硬化、原发性肝癌及其并发症的发生,从而延长存活时间及生活质量^[1-3]。恩替卡韦(entecavir, ETV)是新近进入我国市场的核苷类似物,国外已完成了多中心、随机双盲的Ⅲ期临床实验,本文分析了我科使用恩替卡韦治疗慢性 HBV 感染患者的临床资料以及用药2周后的疗效,以提高临床治疗水平。

资料与方法

一、病例选择

1. 入选标准:共50例慢性 HBV 感染患者,均为2006年1月至2006年12月解放军第302医院感染七科住院患者,诊断符合2000年9月中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的病毒性肝炎防治方案标准。HBeAg 阳性组 HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml, HBeAg 阴性组 HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml。

2. 排除标准:感染了人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)或其它类型的肝脏疾病者;有酒精性、自身免疫性或胆汁淤积性肝病者;近期(24周内)有胰腺炎病史者;妊娠或哺乳期妇女,或正在使用其他抗病毒药物者。

二、治疗方法

根据 HBV 血清学指标将患者分为 HBeAg 阳性和阴性组进行观察。两组患者治疗前均检测 HBV YMDD 变异,其中3例 YMDD 变异患者给予恩替卡韦 1 mg/d 治疗,无 HBV 变异患者给予恩替卡韦 0.5 mg/d 治疗。监测 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 及 HBV DNA 定量,ALT、AST、TBil 等。

三、统计学处理

应用 Stata 7.0 软件分析数据。连续性变量的统计描述用均数和标准差表示,组间比较用基于线性回归的 t 检验,并且校正基线 HBV DNA 的影响。两分类变量的统计描述以例数表示。

结 果

一、入选慢性 HBV 感染患者的临床资料

50例患者年龄为 40 ± 12 岁,男:女 = 43:7,其中慢性肝炎患者占 58% (29/50),肝硬化占 34% (17/50),慢性重型肝炎占 4% (2/50),原发性肝癌占 4% (2/50),HBV YMDD 变异占 6% (3/50)。表 1 为分组后情况。

二、恩替卡韦治疗前后化验指标比较

治疗 2 周后对患者临床症状、肝功能和 HBV DNA 滴度进行评价,其中 48 例患者经治疗后乏力、纳差等症状均明显好转,包括 2 例高胆红素 ($\geq 171 \mu\text{mol/L}$) 患者。另 2 例中 1 例为肝癌患者因上消化道出血而死亡,1 例为重型肝炎患者行肝移植外科治疗(但其 HBV DNA 滴度明显下降)。两组 ALT、HBV DNA 滴度均明显下降,未见 ETV 相关性不良反应。HBeAg 阳性组治疗前 HBV DNA 水平明显高于 HBeAg 阴性组 ($t = 4.354, P < 0.001$),而 2 周下降水平明显低于 HBeAg 阴性组 ($P < 0.01$),详见表 2。

表 1 HBeAg 阳性组与阴性组临床资料

	例数	男/女	年龄	肝炎	肝硬化	重型肝炎	肝癌	YMDD 变异
HBeAg 阳性组	30	23/7	39 ± 13	18	10	1	2	2
HBeAg 阴性组	20	20/0	42 ± 11	11	7	1	0	1

表 2 慢性 HBV 感染者使用恩替卡韦治疗前后化验指标比较

组别	ALT ($\bar{x} \pm s, \text{U/L}$)		HBV DNA ($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ 拷贝/ml)		HBV DNA < 500 拷贝/ml(例)
	治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后	
HBeAg 阳性组	171 ± 297	63 ± 83	7.47 ± 1.04	4.46 ± 1.32	1/30
HBeAg 阴性组	146 ± 110	52 ± 38	5.92 ± 1.49	2.63 ± 2.33	8/20

三、恩替卡韦治疗前后 HBV DNA 变化

治疗 2 周后,两组 HBV DNA 滴度均明显下降,平均下降分别为 $3.005 \log_{10}$ 与 $3.410 \log_{10}$ 。通过统计学分析,可见 2 组患者治疗前、后 HBV DNA 滴度均明显下降,具有统计学意义 ($P < 0.001$),见图 1。

讨 论

ETV 是环戊基鸟苷类似物,经口服吸收后,在细胞内磷酸激酶作用下磷酸化生成具有药物活性的三磷酸 ETV,与病毒逆转录酶的自然底物 dGTP 竞争结合相同的作用位点,作用于病毒逆转录的 3 个环节,包括启动、逆转录、DNA 依赖性合成,掺杂到 HBV DNA 链上,从而终止 DNA 链延伸和病毒的复制^[4-6]。由于启动阶段一般需要 dATP 或 dGTP 作为 DNA 链的第 1 个脱氧核苷,因此,作为嘧啶类似物的拉米夫定(lamivudine, LVD)不具有抑制病毒复制逆转录启动阶段的功能,而腺苷或鸟苷类似物的阿德福韦酯(adefovir, ADV)或 ETV 能够作用于这一环节^[7-9]。体外试验表明,ETV 只对 HBV 具有抗病毒活性,对其他 DNA 病毒和 HIV 无效,因而具有高度特异性。ETV 目前已完成 III 期临床试验研究,并已正式被批准进入中国市场用于抗 HBV 的治疗^[10-12]。本文就我科近期收治的 50 例慢性

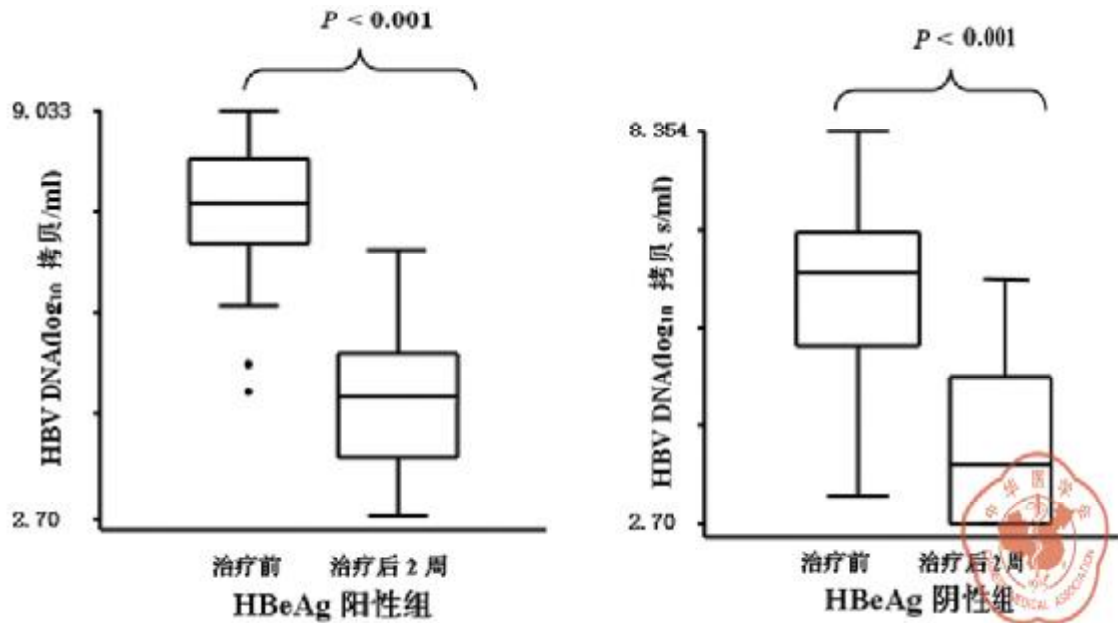


图1 治疗2周后患者HBV DNA滴度变化情况

HBV 感染患者使用 ETV 抗病毒治疗的病例进行分析,得到以下几点体会:(1)恩替卡韦抗 HBV 起效快,平均 2 周左右 HBV DNA 滴度可明显下降。故临床观察恩替卡韦早期疗效时可在 2 周后复查 HBV DNA;(2)恩替卡韦无明显不良反应;(3)对于重型肝炎患者,早期应用恩替卡韦抗病毒治疗可明显减轻 HBV 复制产生的肝脏炎症,有利于病情恢复;(4)对于肝硬化失代偿期、肝癌患者,恩替卡韦的使用可以在知情同意的基础上进行;(5)以上 50 例患者正在继续治疗和随访,由于用药时间尚短,其临床疗效及特点有待于进一步深入观察研究。

总之,ETV 具有高效选择性抗病毒作用,这种快速强大的抑制作用是 ETV 耐药性低的关键,对 HBeAg 阳性、HBeAg 阴性和 LVD 耐药患者均有快速、强效的抗病毒疗效^[13],临床用药证实 ETV 抗病毒作用是安全有效的。

参 考 文 献

- 1 Lewin S, Walters T, Locarnini S. Hepatitis B treatment: rational combination chemotherapy based on viral kinetic and animal model studies. *Antiviral Res*, 2002, 55: 381-396.
- 2 陈国凤. 慢性乙型肝炎治疗研究进展. *传染病信息*, 2006, 19: 280-282.
- 3 侯金林. 恩替卡韦: 慢性乙型肝炎治疗的新选择. *肝脏*, 2005, 10: 164-166.
- 4 邓中平. 恩替卡韦治疗乙型肝炎的疗效及安全性. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24: 326-329.
- 5 Ono SK, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest*, 2001, 107: 449-455.
- 6 Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46: 2525-2532.
- 7 Colonno RJ, Genovesi EV, Medina I, et al. Long-term entecavir treatment results in sustained antiviral efficacy and prolonged life span in the woodchuck model of chronic hepatitis infection. *J Infect Dis*, 2001, 184: 1236-1245.
- 8 Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 3498-3507.
- 9 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. *肝脏* 2005, 1:

2-4.

- 10 刘林华,陈新月. 抗乙型肝炎病毒新药-恩替卡韦. 国际流行病学传染病学杂志,2006,33:58-60.
- 11 Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med,2006,354:1001-1010.
- 12 Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med,2006,354:1011-1020.
- 13 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. 中华内科杂志,2006,45:160-161.

(收稿日期:2007-06-22)

(本文编辑:欧蔚妮)

纪冬,陈国风,李永纲,等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒感染患者 50 例的短期疗效观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2008,2(2):59-63.