

恩替卡韦治疗中国人慢性乙型肝炎疗效的系统评价

刘浏 贾柳萍 杨冬华 汤绍辉

【摘要】 目的 系统评价恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗中国成人慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的疗效。**方法** 检索国内2005~2008年2月公开发表ETV治疗成人CHB的随机对照试验(RCT)并提取纳入研究的特征信息,运用Revman 4.2软件对HBV DNA转阴率、ALT复常率、HBeAg阴转率及药物的不良反应进行分析。**结果** 共有7篇RCT文献纳入本研究,包含833例CHB患者,对照组使用拉米夫定(lamivudine, LVD)或阿德福韦酯(adefovir, ADV)治疗。研究表明,ETV组HBV DNA转阴率、ALT复常率均明显高于对照组(76.4% VS 43.0%, 89.6% VS 77.7%),OR值分别为4.46(95% CI为3.28~6.06, $P < 0.00001$)和2.48(95% CI 1.67~3.48, $P < 0.00001$);两组HBeAg阴转率类似(23.3% vs 20.2%),OR值为1.82(95% CI为0.46~7.15, $P = 0.39$);入选文献所报道的药物不良反应也无明显差异。**结论** 恩替卡韦可强效、安全抑制HBV复制、改善肝功能,治疗国人CHB的疗效优于拉米夫定或阿德福韦酯。

【关键词】 恩替卡韦;慢性乙型肝炎;治疗;荟萃分析

The efficacy of entecavir treatment on chronic hepatitis B in China: a meta-analysis LIU Liu, JIA Liu-ping, YANG Dong-hua, TANG Shao-hui. Department of Digestive Department, People's Hospital of Nanhai District of Foshan in Guangdong Province, Foshan 528200, China

Corresponding author: YANG Dong-hua, Email: thdyang@163.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the effect of entecavir on treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B. **Methods** Randomized clinical trials which compared the efficacy and safety of entecavir with lamivudine or adefovir for chronic hepatitis B in Chinese patients were identified from computer-based literature. The rate of HBV DNA negative, ALT normalization, HBeAg negative and adverse reactions were evaluated by Revman 4.2. **Results** Seven randomized clinical trials including 833 cases were analyzed. As compared with lamivudine or adefovir, entecavir significantly increased the rate of HBV DNA negative and ALT normalization (76.4% versus 43.0%, 89.6% versus 77.7%), the total OR were 4.46 (95% CI

作者单位:528200 佛山,广东省佛山市南海区人民医院消化内科(刘浏、贾柳萍);广州市暨南大学附属第一医院消化内科(杨冬华、汤绍辉)

通讯作者:杨冬华, E-mail: thdyang@163.com

3.28-6.06, $P < 0.00001$) and 2.48 (95% CI 1.67-3.48, $P < 0.00001$) respectively. There were no significant difference of HBeAg negative rate and adverse reactions between two groups (23.3% versus 20.2%), with OR 1.82 (95% CI 0.46-7.15, $P = 0.39$). **Conclusions** Entecavir is superior to lamivudine or adefovir for chronic hepatitis B in Chinese patients on inhibition of HBV replication, improvement of liver function, efficacy and safety.

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

新一代核苷(酸)类似物恩替卡韦(entecavir, ETV)自2005年11月被SF-DA批准上市以来,为我国慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的治疗提供了一个新的选择,其临床疗效评价的相关文章也相继报道^[1]。本文旨在通过严格分析近三年来ETV治疗中国CHB患者的RCT资料并综合评价其临床疗效。

资料和方法

一、检索策略与选择标准

检索CNKI-中国期刊全文数据库、中国科技期刊数据库(维普)、万方数字化期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库及PubMed(2005年1月~2008年2月),中文检索词包括恩替卡韦、慢性乙型肝炎、治疗,英文检索词包括Entecavir、chronic hepatitis B、treatment,全面检索有关恩替卡韦治疗中国成人CHB的相关文章及会议报告。

纳入标准:(1)研究类型为RCT;(2)受试者为16岁以上中国成人,HBsAg阳性6个月以上,HBeAg阳性,HBV DNA $> 10^5$ 拷贝/ml,ALT在正常值上限的1.3~10倍之间;(3)干预措施为单用ETV,对照组为LVD或ADV。

排除标准:(1)非RCT或动物实验;(2)同时使用其他抗病毒药物或合并感染HCV、HDV及HIV的研究;(3)研究对象为LVD耐药的CHB患者,并以ETV治疗后HBV DNA转阴率(HBV DNA < 300 拷贝/ml)、ALT复常率(ALT < 40 U/L)、HBeAg阴转率为疗效判定指标。

二、文献评价与资料提取

由两名评价员独立参照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了盲法,对失访者是否进行记录等方面,并交叉核对,如有分歧通过讨论解决。对入选文献进行质量评价,Jadad评分 ≥ 3 分为高质量研究。资料提取包括研究的基本情况,包括样本量、干预特征(干预措施、剂量、疗程、随访时间)、受试者特征(年龄、性别、ALT水平、血清抗原和病毒水平)及结果。病毒学及生物化学检验的结果均用随访终点有效人数和受试对象总人数表示。

三、统计分析与发表偏倚的评估

采用Cochrane协作网提供的RevMan4.2版软件进行统计分析,处理效应应用比值比(Odds ratio, OR)和95%的可信区间(CI)表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。对具有同一疗效评价指标RCT的HBV DNA阴转率、ALT复常率、

HBeAg 阴转率进行分析,同时为减少各组研究之间的异质性,将抗病毒疗程分为 24 周和 48 周亚组进行比较。当试验结果无异质性,选择固定效应模型;有异质性则选择随机效应模型。若齐性检验 $P > 0.1$,认为 OR 齐性,反之为非齐性,试验间异质性检验采用卡方检验进行。分别以纳入荟萃分析的 HBV DNA 阴转率、ALT 复常率、HBeAg 阴转率的 OR 值为横坐标,以标准误(logOR)为纵坐标绘制漏斗图,通过观察其对称性,以评估发表偏倚的影响。

结 果

一、文献入选情况

共检索到 7 篇符合要求的 RCT 文献,均来自中国大陆,共包含 833 例 CHB 患者^[1,7]。其中 6 篇为中文,1 篇为英文文献;Jadad 评分 2 分者有 3 项研究,3 分及 4 分各有 2 项;研究组 ETV 剂量均为 0.5 mg/d,对照组 6 项研究以 LVD 100 mg/d,1 项以 ADV 10 mg/d 为对照;有 5 项研究抗病毒疗程为 48 周,2 项为 24 周。

二、ETV 与 LVD 或 ADV 疗效及安全性比较

1. HBV DNA 转阴率、ALT 复常率比较:经荟萃分析,ETV 组的 HBV DNA 转阴率、ALT 复常率在治疗 24 周和 48 周后均高于 LVD 或 ADV(表 1、表 2)。

表 1 ETV 对 HBV DNA 转阴的影响

疗程	例数(治疗组/对照组)	转阴率(治疗组/对照组)	异质性(χ^2 ,df及P值)	OR 值(95% CI)	P 值
总疗程	403/430	76.4%/43.0%	5.67, 6(0.46)	4.46(3.28~6.06)	$P < 0.00001$
24 周	403/430	56.3%/35.3%	5.66, 6(0.46)	2.44(1.83~3.25)	$P < 0.00001$
48 周	343/360	76.7%/43.9%	4.92, 4(0.30)	4.24(3.06~5.87)	$P < 0.00001$

表 2 ETV 对 ALT 复常的影响

疗程	例数(治疗组/对照组)	复常率(治疗组/对照组)	异质性(χ^2 ,df及P值)	OR 值(95% CI)	P 值
总疗程	403/430	89.6%/77.7%	0.99, 6(0.99)	2.48(1.67~3.68)	$P < 0.00001$
24 周	111/133	82.9%/69.2%	0.90, 3(0.83)	2.30(1.20~4.41)	$P = 0.01$
48 周	343/360	88.9%/76.7%	0.42, 4(0.98)	2.41(1.58~3.65)	$P < 0.0001$

2. ETV 对 HBeAg 转阴的影响:有 6 项研究报道了 ETV 对 HBeAg 转阴的影响,由于大部分研究未能将不同疗程 HBeAg 阴转率资料详细说明,因此本研究仅系统分析了总疗程 HBeAg 阴转的结果。ETV 的 HBeAg 阴转率略高于 LVD 或 ADV(23.3% vs 20.2%),OR 值为 1.82(95% CI 为 0.46~7.15, $P = 0.39$),表明 ETV 在改善 HBeAg 转阴方面与对照组无显著差异。

3. ETV 与 LVD 或 ADV 安全性比较:本研究纳入的 7 项 RCT 中,有 6 项说明了不良反应的发生情况,但各个研究不良反应的统计方法及结果差异较大,故未能统一荟萃分析。6 项研究中 ETV 与 LVD 或 ADV 常见不良反应如咽喉炎、ALT 升高、上呼吸道感染、消化道症状等均无明显统计学差异,因严重不良反应而停药

的发生率也类似^[1,6]。

三、异质性检验及发表偏倚分析

以 $P > 0.10$ 水准判断,除 HBeAg 阴转 $P = 0.001$ 有异质性而选择随机效应模型外,其他各项均无异质性,选择固定效应模型合并 OR 值,并计算合并 OR 值 95% 可信区间,4 项研究合并 OR 值 95% 可信区间均不包括 1, $P < 0.01$, 差异有统计学意义(表 1、表 2),认为 ETV 可高效抑制中国 CHB 患者的 HBV 复制,改善肝功能。发表偏倚分析以每项研究的 OR 值为横坐标,以标准误(logOR)为纵坐标绘制漏斗图,漏斗图基本以中线为中心,呈下宽上窄左右对称的图形,提示发表偏倚小。

讨 论

ETV 是一种强效选择性鸟嘌呤核苷类似物,通过在人体内磷酸化成为具有活性的三磷酸盐后,与 HBV DNA 多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争,从而作用于 HBV DNA 复制的启动、逆转录和 DNA 合成三个步骤,发挥强大的抗 HBV 效应^[8]。全球 3 项有关 ETV 的大型、多中心 III 期临床试验研究显示,对于初治 HBeAg 阴性、初治 HBeAg 阳性和 LVD 治疗失败的 HBeAg 阳性等临床常见的 CHB 患者,ETV 在抑制病毒复制、改善肝脏组织学及生化功能方面均优于 LVD,安全性与 LVD 相当^[9,11]。ETV 在我国上市已近三年,临床评价其疗效的文献也相继报道,但研究结果并不完全一致。因此,系统评估 ETV 治疗中国 CHB 患者的研究资料并综合评价其临床疗效,对于我国 CHB 治疗具有重要意义。

本研究荟萃了 7 项有关 ETV 治疗中国成人 CHB 患者的 RCT 研究显示:ETV 抑制 HBV 复制能力显著强于 LVD 或 ADV,HBV DNA 转阴率分别为 76.4% 和 43.0% ($P < 0.00001$);为减少各研究组间的异质性,将抗病毒疗程分为 24 周和 48 周亚组进行比较,ETV 组在 24 周和 48 周的 HBV DNA 转阴率分别为 56.3% 和 76.7%,也明显高于对照组的 35.3% 和 43.9% ($P < 0.00001$)。在改善肝功能方面,ETV 组与对照组 ALT 复常率分别为 89.6% 和 77.7% ($P < 0.00001$),24 周和 48 周亚组分别为 82.9% 和 88.9%,高于对照组的 69.2% 和 76.7%。在 HBeAg 阴转方面,由于本研究纳入的资料包括 HBeAg 阳性和阴性患者,而所有研究均仅说明观察终点时 HBeAg 阴转率的详细资料,故本研究仅系统分析了观察终点时 HBeAg 阴转情况,ETV 的 HBeAg 阴转率略高于 LVD 或 ADV(23.3% VS 20.2%, $P = 0.39$),表明 ETV 在改善 HBeAg 转阴方面与对照组无显著差异。在药物的安全性及不良反应发生方面,大多研究表明,ETV 的常见不良反应如咽喉炎、ALT 升高、上呼吸道感染等与对照组类似,具有良好的安全性与耐受性。

本荟萃分析初步表明:与全球 III 期临床试验研究结果类似,ETV 可强效、安全抑制 HBV 复制、改善肝功能,治疗中国人 CHB 的疗效优于 LVD 或 ADV。然而,本研究仍存在一些不足:(1)符合纳入标准的 RCT 数量和病例数量均有限,且部分 RCT 文献质量不高;(2)入选者的治疗疗程尚未统一,虽进行亚组分析,仍存在不同程度的不能控制的偏倚和混杂因素,且所有研究的随访时间仅为 24 ~ 48

周,ETV 的远期疗效尚无法明确判定;(3)所有的 RCT 均未行肝活检,缺乏治疗前后肝组织病理学指标的对照分析,有关 HBV 耐药变异方面的资料也不齐全。因此,上述问题仍有待于我国肝病学者进一步行多中心、大样本、资料更为齐全的 RCT 研究予以解决。

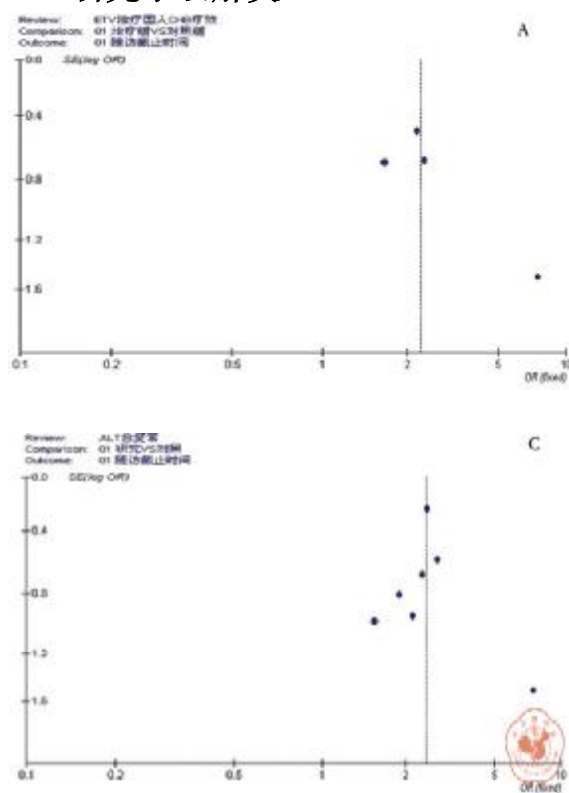


图1 ALT复常漏斗图

A : 24 周时 ALT 的复常; B : 48 周时 ALT 的复常; C : ALT 总复常

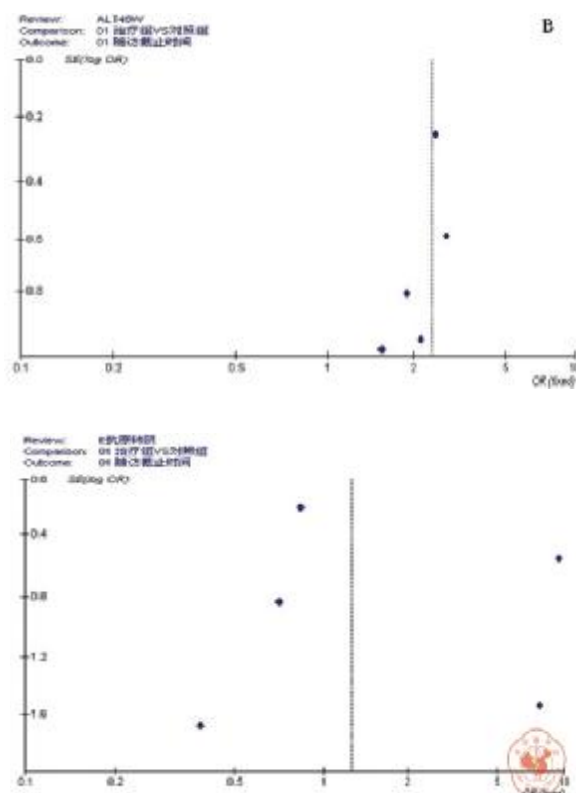
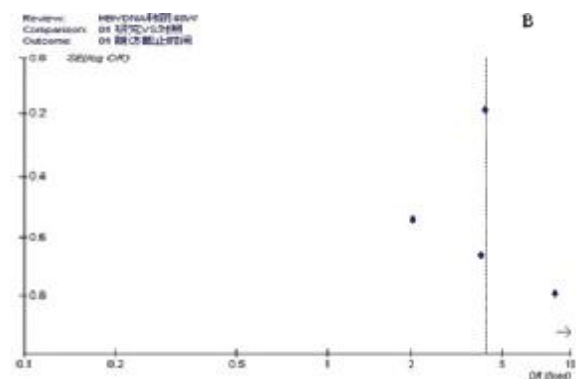
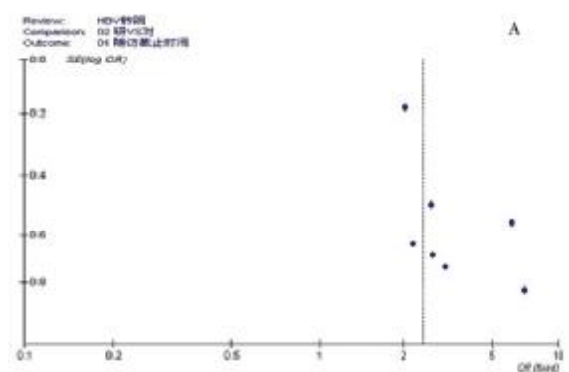


图2 HBeAg 转阴的漏斗图



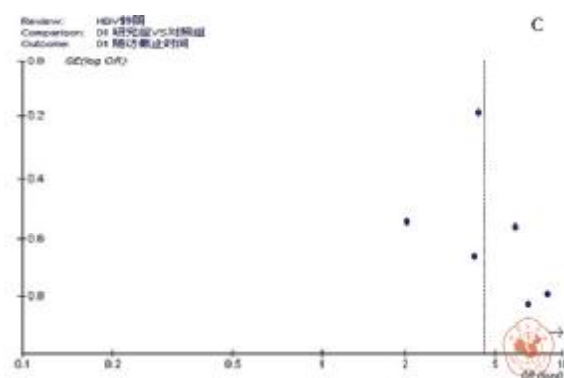


图3 HBV DNA 转阴的漏斗图
A :24 周时 HBV DNA 的转阴;B :48 周时 HBV DNA 的转阴;C:HBV DNA 总转阴

参 考 文 献

- 1 姚光弼, 朱玫, 王宇明, 等. 恩替卡韦与拉米夫定治疗慢性乙型肝炎随机、双盲、双模拟对照研究. 中华内科杂志, 2006, 45: 891-895.
- 2 Ren FY, Piao DM, Piao XX. A one-year trial of entecavir treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. World J Gastroenterol, 2007, 13: 4264-4267.
- 3 杨桂生, 王海涛, 常爱娜. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 临床肝胆病杂志, 2007, 23: 426-427.
- 4 蔡昭东, 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. 药物不良反应杂志, 2007, 9: 7-10.
- 5 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. 实用药物与临床, 2008, 11: 9-11.
- 6 李保明, 姚世雄, 韩丽英. 恩替卡韦治疗 30 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者近期临床研究. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2008, 2: 50-54.
- 7 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. 临床肝胆病杂志, 2008, 24: 26-28.
- 8 Matthews S J. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. Clinical Therapeutics, 2006, 28: 184-203.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology, 2006, 130: 2039-2049.

(收稿日期: 2008-06-30)

(本文编辑: 温少芳)

刘浏, 贾柳萍, 杨冬华, 等. 恩替卡韦治疗中国人慢性乙型肝炎疗效的系统评价[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(1): 44-49.