

· 临床论著 ·

恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 48 周疗效观察

安勇 张立新 于进红 张琴冈 李秋梅 王耀宗

【摘要】 目的 以拉米夫定(LAM)为对照,观察恩替卡韦(ETV)治疗慢性乙型肝炎(CHB)的抗病毒疗效。**方法** 84例CHB患者,分为ETV组(0.5 mg/d)和LAM组(100 mg/d)各42例,用药时间至少48周。于第4、12、24和48周时,分别检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平及应用PCR定量法检测血清病毒载量。治疗前和治疗48周时分别检测乙型肝炎病毒血清学指标。**结果** 经过48周治疗后ALT的复常率,ETV组为90.5%,LAM组为73.8% ($P < 0.05$);HBV DNA $< 10^3$ 拷贝/ml的患者比例,ETV组为92.7%,LAM组为71.4% ($P < 0.05$),ETV组均优于LAM组。两组患者HBeAg血清转换率差别无统计学意义,而HBeAg低于检测下限的比率ETV组(39.4%)高于LAM组(17.7%) ($P < 0.05$)。治疗48周时ETV组无1例患者出现病毒反弹,而LAM组有8例(19.0%)出现病毒反弹,经检测系YMDD变异。**结论** ETV治疗CHB患者,在改善肝脏生化指标、抑制病毒、HBeAg低于检测下限和减少病毒变异方面均优于LAM。

【关键词】 慢性乙型肝炎;恩替卡韦;拉米夫定;疗效

The efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B treatment for 48 weeks AN Yong, ZHANG Li-xin, YU Jin-hong, ZHANG Qin-gang, LI Qiu-mei, WANG Yao-zong.

Jinan Infectious Diseases Hospital, Jinan 250021, China

Corresponding author: AN Yong, Email: an-yong666@sohu.com

【Abstract】 Objective To study the antiviral efficacy of entecavir (ETV) compared with lamivudine (LAM) in patients with chronic hepatitis B. **Methods** Eighty four patients with chronic hepatitis B were divided into ETV group (0.5 mg/d) and LAM group (100 mg/d) for at least 48 weeks. After 4, 12, 24, 48 weeks treatment, serum samples of the patients were tested for alanine aminotransferase levels and HBV viral loads according to PCR assay, respectively. HBV serological markers were tested before and after 48 weeks treatment. **Results** After 48 weeks treatment, the ALT normalization rate in ETV and LAM groups were 90.5% and 73.8%, respectively ($P < 0.05$). The proportion of patients with HBV DNA undetectable (HBV DNA $< 10^3$ copies/ml) was higher in ETV group than in LAM group (92.7% vs 71.4%, $P < 0.05$). There were no significant difference in proportion of HBeAg seroconversion between two groups, but the HBeAg loss rate in ETV group was higher than LAM

group (39.4% vs 17.7%, $P < 0.05$). No patient was resistant to ETV, while 8 cases (19.0%) occurred viral rebound and YMDD mutations were confirmed by examination. **Conclusions** The rates of virologic response, normalization of alanine aminotransferase levels and HBeAg loss in ETV group were significantly higher than LAM group.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Entecavir; Lamivudine; Efficacy

全球范围内慢性乙型肝炎病毒感染者超过了3.5亿,每年100万以上的人由于肝硬化和肝癌死亡^[1],严重威胁了人类的健康。有效地抑制HBV复制,可以延缓肝脏纤维化的进展、降低肝癌的发病率^[2,3],提高CHB患者的生存率,改善其生活质量。核苷类似物恩替卡韦(entecavir, ETV)Ⅲ期临床试验^[4,5]表明,其具有强有力的抑制HBV复制的作用且耐药率低,是比较理想的抗病毒药物。自2005年12月ETV(博路定)上市以来,笔者进行了ETV和拉米夫定(lamivudine, LAM)治疗慢性乙型肝炎48周的临床研究,结果总结如下。

资料与方法

一、研究对象

选择2005年12月~2006年7月济南市传染病医院门诊及住院的慢性乙型肝炎患者84例。分为两组,应用ETV治疗的患者为研究组,应用LAM治疗者为对照组,各42例。

患者年龄16~60岁,平均 (35.4 ± 8.1) 岁,有慢性HBV感染史,即HBsAg阳性>6个月,HBeAg阳性或阴性,HBV DNA水平 $> 10^3$ 拷贝/ml(PCR法),ALT高于2倍正常值上限(ULN)。同时排除感染HAV、HCV、HDV、HEV和HIV,以及合并代谢性、自身免疫性肝病和酒精性肝病的患者。3个月内未应用核苷(酸)类似物治疗。

二、治疗方法

84例患者分为两组,ETV组应用ETV 0.5 mg/d,服药前、后2小时内空腹;LAM组应用LAM 100 mg/d,均治疗48周。

三、观察指标

1. 生化指标:肝功能检查,采用美国Abbott公司生产的Ci8200型生化免疫分析仪及原装试剂。

2. 病毒学指标:HBV DNA检查,采用美国ABI7300荧光定量核酸分析仪,试剂盒购于深圳匹基生物工程公司,最低检测水平 $< 10^3$ 拷贝/ml。

3. 血清学指标定量检查:采用美国Abbott公司生产的Ci8200型生化免疫分析仪及原装试剂。

4. HBV DNA YMDD变异检测:应用巢氏PCR、酶切法。

四、疗效判断

1. 生化指标:肝功能正常。

2. 病毒学应答:HBV DNA 处于可测水平以下,即 $< 10^3$ 拷贝/ml。
3. HBeAg 低于检测下限:HBeAg 由阳性转变为阴性。
4. HBeAg 血清学转换:HBeAg 低于检测下限,HBeAb 转为阳性。

五、统计学分析

计量资料应用 t 检验,计数资料应用 χ^2 检验。

结 果

一、入选患者基线情况

共入选患者 84 例,其中 ETV 组 42 例,LAM 组 42 例。两组的人口学特点和基线特征总体上保持均衡(表 1,表 2),差异无明显统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 两组患者人口学和基线特征

组别	年龄[$\bar{x} \pm s$, (岁)]	男/女	HBeAg 阳性率[例(%)]
ETV 组	35.33 \pm 7.86	40/2	33(78.6)
LAM 组	35.45 \pm 8.38	40/2	34(80.9)

表 2 两组患者 HBV DNA 和 ALT 特征($\bar{x} \pm s$)

组别	HBV DNA(拷贝/ml)	ALT(U/L)	TBil 升高者均值[$\mu\text{mol/L}$ (例)]
ETV 组	6.63 \pm 0.97	366.14 \pm 278.06	54.47 \pm 24.77(10)
LAM 组	6.69 \pm 0.93	362.64 \pm 197.49	53.29 \pm 20.77(10)

二、ALT 复常率

48 周后,ETV 组 ALT 复常者 38 例,占 90.5%;LAM 组 ALT 复常者 31 例,占 73.8% ($\chi^2 = 3.98, P < 0.05$),两组患者 ALT 复常率差异有统计学意义,ETV 组明显高于 LAM 组。

三、治疗前后 HBV DNA 水平变化

治疗 4 周、12 周、24 周、48 周后,用 PCR 定量法检测 HBV DNA $< 10^3$ 拷贝/ml 的患者比例,ETV 组分别为 31.0%、66.7%、83.3% 和 92.7%,LAM 组分别为 33.3%、69.1%、81.0% 和 71.4%(表 3)。48 周后 HBV DNA 低于检测下限的比率 ETV 组高于 LAM 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.57, P < 0.05$)。

治疗 48 周后,ETV 组有 3 例患者 HBV DNA 仍可检测到,均值为 $(4.58 \pm 1.0) \log_{10}$ 拷贝/ml,较基线平均下降了 $(2.37 \pm 0.82) \log_{10}$ 拷贝/ml;而 LAM 组有 12 例患者 HBV DNA 仍可检测到,均值为 $(5.44 \pm 1.1) \log_{10}$ 拷贝/ml,较基线平均下降了 $(1.99 \pm 1.05) \log_{10}$ 拷贝/ml。由于 ETV 组仅有 3 例,样本少,经统计学处理两组差异无意义。

四、HBeAg 低于检测下限的比率及其血清学转换率

48 周后,ETV 组和 LAM 组 HBeAg 低于检测下限的比率分别为 13/33 (39.4%)、6/34 (17.7%),差异有统计学意义($\chi^2 = 3.90, P < 0.05$),ETV 组

HBeAg 低于检测下限的比率高于 LAM 组。两组 HBeAg 血清学转换率分别为 10/33 (30.3%)、4/34 (16.7%), ETV 组比 LAM 组高, 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.48, 0.05 < P < 0.10$)。

表3 治疗后各时间段 HBV DNA 低于检测下限的比率[例(%)]

组别	4 周	12 周	24 周	48 周
ETV 组	13(31.0)	28(66.7)	35(83.3)	39(92.7)
LAM 组	14(33.3)	29(69.1)	34(81.0)	30(71.4)
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05

五、病毒反弹和变异情况

治疗 48 周后, ETV 组无 1 例患者出现病毒反弹及病毒变异情况, 而 LAM 组有 8 例 (19.0%) 出现病毒反弹, 经检测 YMDD 变异阳性。LAM 组 8 例出现病毒变异者, 分别于 32 周出现 2 例, 40 周出现 2 例, 48 周出现 4 例。其中 2 例患者 HBV DNA 曾低于检测下限。

六、安全性

ETV 组和 LAM 组不良反应相似, 仅有少数患者出现轻度头痛、头晕及上腹部不适, 均非严重不良事件。随着服药时间延长, 上述不适症状减轻, 无 1 例患者因不良反应而中止治疗。

讨 论

慢性乙型肝炎最根本的治疗是抗病毒治疗, 核苷(酸)类似物具有强有力的抑制 HBV 复制的作用, 目前批准上市的核苷(酸)类似物有 LAM、阿德福韦酯 (ADV)、ETV 和替比夫定 (LdT), 各有优缺点。LAM 价格便宜, 早期抑制病毒作用强, 但是长期治疗耐药率较高, 且耐药后常伴有肝炎的复发^[6], 而 ADV 虽耐药率较低, 但抗病毒的效果较慢^[7]。

ETV 的Ⅲ期临床试验表明^[4,5], 其抗病毒活性优于 LAM 和 ADV, 且耐药率低。ETV 的抗病毒优势从其作用机制中可以得到解释, 核苷(酸)类似物的作用靶位都在 HBV 聚合酶, 但各自抑制病毒复制的机制并不相同。HBV 复制过程中, HBV RNA 反转录合成 HBV DNA 需要启动 HBV 聚合酶、聚合酶诱导转录单链 DNA 和以单链为模板合成双链三个步骤, ETV 作用于这三个步骤, 而 LAM 只作用于后两个步骤^[8]。病毒只需要 M204I/V 1 个位点突变, LAM 就可发生耐药, 而发生恩替卡韦病毒反弹则需要 L180M 和 M204I/V + T184/S202/M250 的 3 个位点突变, 说明 ETV 高耐药基因屏障。因此, ETV 抑制病毒的作用强于 LAM, 并且耐药率低。本试验所得的结果表明, 慢性乙型肝炎患者经过 ETV 治疗 48 周, 应用 PCR 定量法检查, 有 92.7% 的患者 HBV DNA 低于检测水平, 而 LAM 治疗 48 周后, 低于检测水平的患者为 71.4%。这个结果与国外^[4,5]和国内^[9]的研究一致, 即 ETV 抑制和清除 HBV 优于 LAM。ETV 的优越性还可从病毒动力学模型

的研究^[10]中得到证实,在开始给药1周内,两组患者血液内病毒载量均迅速下降,但1周后,ETV组继续下降,而LAM组的下降曲线呈平坦势态。本研究也发现在治疗前24周,ETV和LAM的HBV DNA的转阴率没有差别,到48周才显示有差别。由于ETV对病毒持续抑制,故耐药率低,而LAM组后期抑制病毒作用减弱,导致耐药率升高。随着耐药的发生,患者出现病毒反弹、ALT异常、HBeAg滴度升高及肝炎复发,故本研究LAM组的ALT复常率及HBeAg转阴率均较ETV组低。本研究ETV组48周内没有发生病毒变异,与国外^[4,5]研究一致。

慢性乙型肝炎的抗病毒治疗是一个长期的过程,尽早选用高效、低耐药的核苷类似物治疗(如ETV),可以保证持续抑制HBV复制,减少因病毒变异、耐药而导致的肝炎复发及病情反复,从而使患者最大可能的从抗病毒治疗中获益。

参 考 文 献

- 1 Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*, 1997, 337:1733-1745.
- 2 Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18:239-245.
- 3 中华医学会肝病学会、感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13:881-891.
- 4 Chang TT, Gish RG, Man RD, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, 354:1001-1010.
- 5 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.
- 6 Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19:1276-1282.
- 7 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008, 48:750-758.
- 8 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2006. 376-377.
- 9 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.
- 10 Wolters LM, Hansen BE, Niesters HG, et al. Viral dynamics during and after entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2002, 37:137-144.

(收稿日期:2008-08-11)

(本文编辑:李卓)

安勇,张立新,于进红,等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎48周疗效观察[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2009, 3(4): 396-400.