

恩替卡韦对核苷初治HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效

张权, 程明亮, 刘琴, 穆茂, 张影影, 刘碧芸

背景资料
目前已上市和用于临床研究的用于治疗慢性乙型肝炎的核苷(酸)类似物有十多种。其中, 恩替卡韦由于有强大的抗病毒效果和较高的耐药屏障而备受关注。但其对HBeAg的转换效力和不良反应的研究还需加强。

张权, 程明亮, 刘琴, 穆茂, 张影影, 刘碧芸, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004
贵州省科学技术基金资助项目, No. 2007-2094
作者贡献分布: 此课题由张权、程明亮、刘琴、穆茂及张影影共同设计; 研究中程明亮进行指导, 张权、刘琴、穆茂、张影影及刘碧芸具体实施; 统计学处理由张权与刘碧芸完成; 论文撰写由张权与程明亮完成。
通讯作者: 张权, 副教授, 550004, 贵州省贵阳市北京路9号, 贵阳医学院附属医院感染科. france.zhang@yahoo.com.cn
收稿日期: 2009-05-13 修回日期: 2009-06-18
接受日期: 2009-06-30 在线出版日期: 2009-09-28

Efficacy of entecavir in nucleoside-naïve patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B

Quan Zhang, Ming-Liang Cheng, Qin Liu, Mao Mu, Ying-Ying Zhang, Bi-Yun Liu

Quan Zhang, Ming-Liang Cheng, Qin Liu, Mao Mu, Ying-Ying Zhang, Bi-Yun Liu, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guiyang Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China
Supported by: the Foundation of Science and Technology of Guizhou Province, No. 2007-2094

Correspondence to: Professor Quan Zhang, Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Guiyang Medical University, 9 Beijing Road, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. france.zhang@yahoo.com.cn

Received: 2009-05-13 Revised: 2009-06-18

Accepted: 2009-06-30 Published online: 2009-09-28

Abstract

AIM: To investigate the efficacy and safety of entecavir in nucleoside-naïve patients with hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B.

METHODS: One hundred and one nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B were randomly divided into two groups. The entecavir (ENT) treatment group was given 0.5 mg of ENT once daily, while the adefovir dipivoxil (AD) treatment group was given 10 mg of AD once daily. The primary outcome measures assessed included serum hepatitis B virus (HBV) DNA level, HBeAg seroconversion or normalization of alanine aminotransferase (ALT) level.

RESULTS: At week 48 after the treatment, serum HBV DNA levels decreased in both the

ENT and AD treatment groups. The percentage of patients showing a reduction greater than 10^3 copies/mL in HBV DNA titer was significantly higher in the ENT treatment group than in the AD treatment group (95.83% vs 60.38%, $P < 0.001$). The percentage of patients achieving normalization of ALT level was also significantly higher in the ENT treatment group than in the AD treatment group (52.08% vs 28.30%, $P = 0.015$). No significant difference was observed in the incidence rate of adverse events (77.08% vs 71.69%, $P = 0.536$) between the two groups. No HBeAg seroconversion was noted in both groups.

CONCLUSION: In nucleoside-naïve patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B, entecavir is superior to adefovir dipivoxil in the suppression of serum HBV DNA level. Both two drugs have poor effects on HBeAg seroconversion.

Key Words: Hepatitis B e antigen; Hepatitis B; Treatment

Zhang Q, Cheng ML, Liu Q, Mu M, Zhang YY, Liu BY. Efficacy of entecavir in nucleoside-naïve patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(27): 2846-2849

摘要

目的: 探讨恩替卡韦对核苷初治HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效。

方法: 101例慢性乙型肝炎患者被随机分配到恩替卡韦(ETV)组和阿德福韦酯(ADV)组, 分别给予0.5 mg/d恩替卡韦和10 mg/d阿德福韦酯治疗。疗效的主要观测指标有: 血清HBV DNA水平, HBeAg转阴或丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常。

结果: 48 wk时, ETV组与ADV组HBV DNA均下降, 且 $>10^3$ copies/mL的比率有统计学差异(95.83% vs 60.38%, $P < 0.001$); ALT复常率2组亦有显著差别(52.08% vs 28.30%, $P = 0.015$); 2组均无HBeAg转阴; 不良事件发生率分别为77.08%与71.69%($P = 0.536$), 两组差异没有统计学意义。

同行评议者
范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科

结论: 在核苷初治HBeAg阳性慢性乙型肝炎的治疗中, 恩替卡韦比阿德福韦酯有更强的病毒学与生物化学应答率, 但HBeAg转阴率不高, 还需进一步观测。

关键词: 乙型肝炎e抗原; 乙型肝炎; 治疗

张权, 程明亮, 刘琴, 穆茂, 张影影, 刘碧芸. 恩替卡韦对核苷初治HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效. 世界华人消化杂志 2009; 17(27): 2846-2849
http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2846.asp

0 引言

全球约有3.5亿慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者, 慢性HBV感染可导致肝功能衰竭、肝硬化和肝癌等严重后果, 每年约有60万人死于HBV感染所致疾病^[1]。我国曾是全球HBV携带率最高的地区之一, 统计资料表明经过免疫控制后全国仍然有乙型肝炎表面抗原(hepatitis B s antigen, HBsAg)携带者约9300万人^[2]。因此HBV感染仍然是威胁我国乃至全球人民健康的一个重要问题。国际上许多研究均证实, 抗病毒治疗可改善患者生存质量, 延长其生存期。我国及国外的有关乙型肝炎防治指南均明确指出, 慢性乙型肝炎的治疗目标是持续抑制HBV复制, 延缓疾病进展为肝癌或失代偿性肝病^[3-5]。恩替卡韦是一种强效HBV DNA多聚酶抑制剂。在其3期的临床随机、双盲对照试验中, 恩替卡韦比拉米夫定有更高的组织学、病毒学和生化学应答率^[6]。并且两者的安全性相似。本研究中比较了恩替卡韦和阿德福韦酯对于核苷初治HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和安全性。

1 材料和方法

1.1 材料 2006-11/2008-06贵阳医学院附属医院就诊的核苷初治慢性乙型肝炎患者101例, 诊断标准符合2005年《慢性乙肝防治指南》, 其中男81例, 女20例, 年龄16-70岁。所有患者同时符合下列条件: (1)HBV DNA滴度 $\geq 1 \times 10^7$ copies/L; (2)入组前连续或累计服用核苷类逆转录酶抑制剂 < 3 mo; (3)血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)值在正常值的0.5-10倍正常上限之间; (4)总胆红素(TB)低于 $34.2 \mu\text{mol/L}$; (5)排除HAV、HCV、HDV、HEV、HIV感染、肝脏失代偿表现和(或)失代偿性肝硬化者、药物性肝炎、合并肾病、高血压和口服核苷类药物达到3 mo以上者。饮酒史判断标准^[7]: 饮酒超过5年, 折合酒精量男性 ≥ 40 g/d, 女性 ≥ 20 g/d; 或2 wk内有大量饮酒史, 折合

表 1 2组患者性别、HBV感染阳性家族史(n)

	性别		家族史		饮酒史	
	男	女	有	无	有	无
ADV组	42	11	13	40	8	45
ETV组	39	9	17	31	6	42

酒精量 > 80 g/d。本研究经贵阳医学院附属医院伦理委员会批准, 并获得所有患者自愿签署的知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗: 101例慢性乙型肝炎患者被1:1随机分配到恩替卡韦组(Entecavir, Bristol-Myers Squibb, ETV组)和阿德福韦酯(Adefovir, GlaxoSmithKline, ADV组)组, 分别接受每天0.5 mg恩替卡韦和10 mg阿德福韦酯治疗。疗效的主要观测指标有: 血清HBV DNA水平减少, HBeAg转阴或和ALT复常。病毒学反弹^[4]是指继续治疗时HBV DNA比治疗最低值时上升 $\geq 1 \log$ 。

1.2.2 检测: 血清HBV DNA定量检测采用深圳匹基公司的HBV DNA定量检测法, 核酸扩增仪为PE5700(Applied Biosystems, 美国), 以HBV DNA $> 10^6$ copies/L为阳性。全自动生化仪(Hitachi 7170, 日本)检测肝功能中ALT、天冬氨酸转移酶(AST)、总TB。酶联免疫吸附法(上海科华生物公司试剂)测定HBV血清免疫标志物(HBsAg、抗HBs、HBeAg、抗HBe、抗HBc)。以上检测, 在治疗前、治疗24 wk和治疗48 wk各进行1次。

统计学处理 研究结果采用符合方案数据分析。所有计量数据均以mean \pm SD表示, 应用SPSS11.5软件行t检验。计数资料采用 χ^2 检验。所有的统计检验均采用双侧检验。列表描述所发生的不良事件, 秩和检验评估安全性指标。

2 结果

2.1 患者的基本情况 2组患者性别、年龄、HBV感染阳性家族史、饮酒史、体质量、生化指标及基线HBV DNA对数值比较无统计学差异($P>0.05$, 表1-2)。

2.2 HBV DNA的应答 治疗48 wk, ADV组HBV DNA转阴率为24.52%(13/53), ETV组转阴率为39.58%(19/48), 2组差异无统计学意义($P=0.075$); 但2组HBV DNA减少超过 10^3 copies/mL的比率分别为60.38%(32/53)和95.83%(46/48),

相关报道

刘浏 *et al* 在“恩替卡韦治疗中国人慢性乙型肝炎疗效的系统评价”一文中用荟萃分析方法分析了国内2005-2008年公开发表恩替卡韦治疗成人慢性乙型肝炎的随机对照试验, 认为恩替卡韦可强效、安全抑制HBV复制、改善肝功能, 治疗国人慢性乙肝的疗效优于拉米夫定或阿德福韦酯。

应用要点

本研究对HBeAg阳性核苷初治患者选用抗病毒药物,特别是核苷(酸)类似物治疗有一定参考价值。

表 2 2组患者年龄、体质量、生化指标及基线HBV DNA对数 (mean ± SD)

	年龄(岁)	体质量(kg)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBL(μmol/L)	HBV DNA (log10拷贝/mL)
ADV组	26.52 ± 6.99	57.91 ± 8.37	103.83 ± 77.11	64.01 ± 28.98	17.72 ± 7.41	8.52 ± 1.06
ETV组	29.23 ± 8.61	59.34 ± 9.12	97.44 ± 47.77	54.86 ± 25.56	14.73 ± 7.58	8.16 ± 1.52

表 3 治疗48 wk时患者HBV DNA (n)

	转阴	<3 log10	<2 log10	<1 log10
ADV组	13	19	16	5
ETV组	19	27	2	0

差异有显著意义($P < 0.001$, 表3)。

2.3 HBeAg的应答 2组均无HBeAg的转阴或血清学转换。

2.4 生化应答 ALT复常率, ETV组为52.08% (25/48), ADV组为28.30% (15/53), 差异有统计学意义($P = 0.015$)。

2.5 病毒学反弹 2组患者在治疗过程中均未出现过病毒学反弹。但ADV组有5例患者在治疗48 wk时, HBV DNA减少<1 log10。

2.6 安全性分析 2组患者总的不良事件发生率分别为77.08% (37/48)和71.69% (38/53), 差异无统计学意义($P = 0.536$)。2组不良事件相同, 主要是轻度到中度的上呼吸道感染、发热、全身乏力、头痛、恶心、皮疹、肌肉酸痛, 各种不良事件的发生率在2组间差异无统计学意义。

3 讨论

阿德福韦酯是一种核苷类似物, 已被广泛应用于临床治疗慢性乙肝。阿德福韦酯每日10 mg单药治疗5年时^[8], 58%的患者出现HBeAg消失, 48%的患者出现HBeAg血清学转换, 67%的患者肝脏组织学炎症得到改善, HBV DNA平均减少4.05 log10。恩替卡韦是目前降低血清HBV DNA效果最强大的口服药。Chang *et al*^[6]报道, 每天服用恩替卡韦0.5 mg, 治疗52 wk HBV DNA下降6.9 log10; 国内李金金 *et al*^[9]报道, 应用恩替卡韦治疗还能同时减轻肝纤维化; 而郑俊福 *et al*^[10]应用其与乙肝免疫蛋白预防肝移植术后乙肝再感染也取得很好的效果; 目前国内专家^[11]建议把恩替卡韦作为核苷初治慢性乙肝患者的一线抗病毒药物之一。

本试验中, 我们共纳入101例患者, 按1:1的比例随机进入恩替卡韦和阿德福韦酯治疗

组, 2组患者在基线时的一般情况、生物化学指标、病毒学指标均衡。恩替卡韦对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者有较强抑制病毒效应。其中治疗到48 wk时, 95.83%的患者HBV DNA对数值减少大于3 log10。同时, 恩替卡韦治疗也获得了很高的生化应答率, 52.08%患者ALT复常。阿德福韦酯治疗组中, 相应的HBV DNA减少率为60.38%, 生化应答率为28.30%。说明恩替卡韦比阿德福韦酯有较强、较快的抑制HBV能力。但2组均无HBeAg转阴或血清学转换, 与Marcellin *et al*^[12]和Chang *et al*^[6]报道不符合。这可能与不同人种对HBV免疫反应不同有关, 需扩大样本观测, 并从多种机制进行分析。

现认为阿德福韦酯安全性较高, 10 mg剂量治疗时其安全性与安慰剂相似。王艳斌 *et al*^[13]报道, 阿德福韦治疗48 wk, 病毒学应答率为78.38%, 并且无明显不良反应。本研究中, ETV组 and ADV组的不良事件发生率和种类相似, 分别为77.08%和71.69%。主要是轻度到中度的上呼吸道感染、发热、全身乏力等非特异表现, 没有出现严重不良事件, 但恩替卡韦的临床应用时间较短仍需要对其安全性做长期观测。

5年的试验研究^[14]表明, 恩替卡韦对于核苷初治患者没有明显耐药。本试验中, ETV组也没有病毒学反弹等耐药的表現。文献报道阿德福韦酯耐药率较低, 治疗2年的耐药率仅3%。本试验中, 阿德福韦酯没有病毒学反弹, 但有5例为原发性治疗失败^[15]。

总之, 本试验中恩替卡韦比阿德福韦酯表现出了较强的抑制HBV DNA能力, 并有更高的生化应答率, 但2组均没有出现HBeAg转阴, 需要进一步扩大样本量和长期观测。

4 参考文献

- 1 WHO. Hepatitis B. World Health Organization online. 2008-08, cited: 2009-05. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>
- 2 灵霄. 国人乙肝表面抗原携带率显著下降. 中国医学论坛报 2008; 27: A04
- 3 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. 中国医学论坛报 2005; 24: 16
- 4 Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-962
- 5 Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, Gane E, Kao JH, Omata M; Asian-Pacific consensus update working party on chronic hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25: 472-489
- 6 Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R, Apelian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-1010
- 7 [Guidelines for diagnosis and treatment of alcoholic liver diseases] *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2006; 14: 164-166
- 8 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Frederick D, Rousseau F. 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
- 9 李金金, 耿长新, 吕志国. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 30例. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 425-428
- 10 郑俊福, 韩大康, 李丽, 罗晓岚, 肖默, 卢实春, 阎军. 恩替卡韦联合乙肝免疫球蛋白预防肝移植术后乙肝再感染. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 716-719
- 11 杨松. 2009年恩替卡韦临床应用专家共识. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2009; 3: 42-45
- 12 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-816
- 13 王艳斌, 谢雯, 欧蔚妮, 闫杰, 成军. 阿德福韦酯对 HBeAg(+)慢性乙型肝炎的治疗作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2666-2668
- 14 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, Wichroski MJ, Xu D, Yang J, Wilber RB, Colonno RJ. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503-1514
- 15 乙型肝炎病毒耐药专家委员会. 乙型肝炎病毒耐药专家共识. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2008; 2: 90-98

同行评价
本文对ETV治疗慢性乙肝的1年效果进行了临床观察, 该结果对临床上的抗HBV治疗有一定的参考价值.

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》计量单位标准

本刊讯 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r 小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r 小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是 u (小写正体). 计量单位在+、-、 \pm 及-后列出. 如 $37.6 \pm 1.2^\circ\text{C}$, 45.6 ± 24 岁, 56.4 ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为 3.56 ± 0.27 ng/L, 131.6 ± 0.4 mmol/L, $t = 28.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $\times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或 $\mu\text{mol/L}$ 表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm \times 6 cm \times 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B₁₂用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 μg , hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg \cdot d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示. (科学编辑: 李军亮 2009-09-28)