

恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎30例

李金金, 耿长新, 吕志国

李金金, 耿长新, 青岛大学医学院附属市立医院科研科 山东省青岛市 266011

吕志国, 青岛市第六人民医院肝三区 山东省青岛市 266033
作者贡献分布: 此课题由耿长新与李金金设计; 研究过程由李金金与吕志国操作完成; 数据分析及写作由李金金与耿长新完成。

通讯作者: 耿长新, 266011, 山东省青岛市市南区胶州路1号, 青岛大学医学院附属市立医院科研科. changxin_geng@hotmail.com
电话: 0532-82789053

收稿日期: 2008-11-06 修回日期: 2008-12-23

接受日期: 2008-12-29 在线出版日期: 2009-02-08

Therapeutic efficacy of entecavir in chronic HBV-infected patients: an analysis of 30 cases

Jin-Jin Li, Chang-Xin Geng, Zhi-Guo Lv

Jin-Jin Li, Chang-Xin Geng, Department of Scientific Research, Qingdao Medical College Affiliated Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China
Zhi-Guo Lv, the Sixth People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266033, Shandong Province, China

Correspondence to: Chang-Xin Geng, Department of Scientific Research, Qingdao Medical College Affiliated Municipal Hospital, 1 Jiaozhou Road, Shinan District, Qingdao 266011, Shandong Province, China. changxin_geng@hotmail.com
Received: 2008-11-06 Revised: 2008-12-23

Accepted: 2008-12-29 Published online: 2009-02-08

Abstract

AIM: To explore the therapeutic efficacy of entecavir in chronic HBV-infected patients.

METHODS: A total of 30 chronic HBV-infected patients in our hospital were treated with 0.5mg per day. Levels of HBV DNA and ALT were measured before treatment and on 4, 12, 24 weeks after treatment. At the same time, hyaluronic acid (HA), laminin (LN), procollagen Type III (PCIII) and collagen type IV (CIV) were also determined.

RESULTS: HBV DNA was decreased significantly after treatment for 4, 12, 24 weeks ($F = 47.79, P < 0.05$). The recovery rate of ALT was also improved. Seroconversion occurred to 3 cases of 18 patients with HBsAg(+). Significant differences were observed in the levels of LN and HA after treatment, with remarkable dif-

ference at 12 weeks and 24 weeks after treatment ($F = 2.73, 2.79$, both $P < 0.05$). CIV was decreased significantly after treatment for 24 weeks. ($F = 3.03, P < 0.05$). The level of PCIII was decreased, but the difference was not statistically different.

CONCLUSION: Entecavir can effectively inhibit the HBV replication, improve liver function, decrease the levels of LN, HA, PCIII, CIV, and alleviate liver fibrosis.

Key Words: Entecavir; Chronic hepatitis B; Hyaluronic acid; Laminin; Procollagen type III; Collagen type IV

Li JJ, Geng CX, Lv ZG. Therapeutic efficacy of entecavir in chronic HBV-infected patients: an analysis of 30 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(4): 425-428

摘要

目的: 观察慢性乙型肝炎患者应用恩替卡韦治疗后的临床疗效。

方法: 2007-2008年来我院就诊的慢性乙型肝炎患者30例, 给予恩替卡韦0.5 mg/d, 观察治疗前及治疗后4、12、24 wk HBV DNA和ALT, 同时检测血清肝纤维化指标即透明质酸, 层粘连蛋白, 前胶原蛋白III, 胶原蛋白IV。

结果: 治疗后4、12、24 wk HBV DNA与治疗前相比明显下降($F = 47.79, P < 0.05$), 同时随着时间延长, HBV DNA逐渐下降, ALT复常率逐渐增加; 18例HBsAg(+)患者中3例发生血清学转换; 血清LN、HA、PCIII、CIV水平治疗后较治疗前下降, LN、HA于12、24 wk下降明显($F = 2.73, 2.79$, 均 $P < 0.05$), CIV于治疗后24 wk下降明显($F = 3.03, P < 0.05$), 而PCIII在观察期间虽然下降, 但无统计学差异。

结论: 慢性乙型肝炎患者服用恩替卡韦后能有效抑制病毒复制, 改善肝功能, 降低血清LN、HA、PCIII、CIV水平, 减轻肝纤维化。

关键词: 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 透明质酸; 层粘连蛋白; 前胶原蛋白III; 胶原蛋白IV

■背景资料

随着慢性乙型肝炎患者病情的进展, 可出现肝纤维化, 进而发展为肝硬化。目前抗病毒药物主要有干扰素和核苷类似物两大类, 而恩替卡韦是新一代的核苷类似物, 已在临床上得到广泛应用。

■同行评议者

董蕾, 教授, 西安交通大学第二附属医院消化内科

■研究前沿

肝纤维化的及时诊断和治疗对防治慢性乙型肝炎患者进展为肝硬化具有重要的意义。

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(4): 425-428
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/425.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒感染是一个全球性的健康问题, 至2000年已有4亿或5%的世界人口现行慢性感染^[1], 随着慢性乙型肝炎患者病情的进展, 可出现肝纤维化, 进而发展为肝硬化. 目前抗病毒药物主要有干扰素和核苷类似物两大类, 而恩替卡韦是新一代的核苷类似物, 已在临床上得到广泛应用. 本文对恩替卡韦治疗的慢性乙型肝炎患者进行治疗前HBV DNA、ALT及血清肝纤维化指标的观察, 旨在探讨恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者的临床疗效, 及对肝纤维化是否具有防治作用, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 2007-2008年于我院就诊的慢性乙型肝炎患者30例, 诊断符合2000-09(西安)第十次全国病毒性肝炎与肝病学术会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中慢性乙型肝炎的诊断标准, 其中男27例, 女3例, 年龄21-57岁. 所有病例在筛选前12 mo内未接受抗病毒治疗及免疫调节剂. 排除标准: 患有丙型肝炎、丁型肝炎或其他类型的肝脏疾病患者, 有酒精性、自身免疫性或胆汁淤积性肝病者, 近期(24 wk)内有胰腺炎, 胆囊结石病史者均予以排除.

1.2 方法 入选患者均给予恩替卡韦0.5 mg/d, 观察治疗前及治疗后4、12、24 wk HBV DNA和肝功, 同时检测血清LN、HA、PCIII、PCIV水平变化.

统计学处理 用SPSS11.5软件进行方差分析.

2 结果

2.1 治疗前后HBV DNA(log10 拷贝/mL, mean \pm SD)比较 治疗后4、12、24 wk与治疗前相比均有统计学差异($F = 47.79$, $P < 0.05$), ALT复常率(%): 4、12、24 wk分别为16.67%、53.33%、86.67%. 治疗期间总体呈现随着治疗时间延长, HBV DNA下降, ALT得到改善(表1).

2.2 血清LN、HA、CIV、PCIII水平的变化 入选患者经治疗后血清LN、HA、CIV、PCIII水平与治疗前相比平均值均有下降, LN、HA于12、24 wk下降明显, 有显著统计学差异($F = 2.73$, $F = 2.79$, $P < 0.05$), PCIV则于24 wk下降明显, 有显著

统计学差异($F = 3.03$, $P < 0.05$), 而PCIII在观察期间虽然下降, 但无统计学差异($F = 0.831$, $P > 0.05$, 表2).

3 讨论

恩替卡韦是新一代的核苷类似物, 经口服吸收进入肝细胞后, 通过磷酸化作用成为二磷酸和三磷酸恩替卡韦, 以后者为主并且后者是恩替卡韦在肝细胞内抑制HBV DNA聚合酶的活性形式, 三磷酸恩替卡韦的半衰期为14-15 h, 作用较持久^[2], 与HBV多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争, 通过三个方面对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^[3]. 我们的结果显示, 治疗后HBV DNA(log10 拷贝/mL, mean \pm SD)比治疗前明显下降, 在治疗期间18例HbeAg(+)患者有3例发生血清学转换, 且随着治疗时间延长, HBV DNA下降, ALT复常率增加, 这与姚光弼 *et al*^[4]研究结果一致. 同时我们对肝纤维化指标检测的结果显示: 治疗后LN、HA、CIV、PCIII水平较治疗前明显下降, LN、HA于12、24 wk有显著性统计学差异($P < 0.05$), CIV于24 wk有显著性统计学差异($P < 0.05$), PCIII在观察期间也不断下降, 但无统计学差异($P > 0.05$), 进一步相关分析发现HBV DNA与肝血清纤维化指标之间无相关性, 与报道^[5-6]不一致, 这可能与入选病例组织炎症分级、以及观察样本尚小和观察时间尚短有关可能与观察样本尚小或者观察时间有关.

慢性乙型肝炎是乙型肝炎病毒感染最重要的过程和结局之一, 肝脏纤维化是慢性乙型肝炎向肝硬化发展的前奏和必经环节^[7-8]. 因此肝纤维化的及时诊断和治疗对防治慢性乙型肝炎患者进展为肝硬化具有重要的意义. 传统的肝纤维化程度的诊断主要依赖于肝穿刺病理活检, 但因其创伤性大且难以动态观察而存在局限性. 在全国第十三次全国病毒性肝炎及肝病会议上, 无创性的肝纤维化诊断成为会议的焦点. 施光峰提到可以根据血清标志物来判断肝纤维化情况. 直接标志物来源于肝细胞质, 如透明质酸, 胶原蛋白IV, III型前胶原蛋白, IV前胶原蛋白C肽, IV前胶原蛋白N肽, 细胞质金属蛋白酶等, 现在常采用多个指标联合评价肝纤维化情况. 有作者认为慢性乙型肝炎患者血清中LN、HA、PCIII、CIV的水平可以反映肝纤维化程度. 血清肝纤维化标志物水平、肝组织纤维化程度及炎症反应活动度之间有良

表 1 治疗前后HBV DNA(log10 拷贝/mL, mean ± SD)和ALT复常率 (%)

	治疗前	治疗后(wk)		
		4	12	24
HBV DNA	6.68 ± 1.02	3.29 ± 2.12 ^a	1.60 ± 2.05 ^{ac}	0.90 ± 1.70 ^{ac}
ALT复常率		16.67	53.33	86.67

^a*P*<0.05 vs 治疗前; ^c*P*<0.05 vs 治疗后4 wk.

表 2 治疗前后HA、LN、PCⅢ、CIV水平 (μg/L, mean ± SD)

纤维化指标	治疗前	治疗后(wk)		
		4	12	24
HA	147.83 ± 123.48	118.89 ± 100.06	93.22 ± 89.15 ^a	76.75 ± 75.06 ^a
LN	131.99 ± 123.55	113.93 ± 84.87	87.91 ± 43.95 ^a	76.96 ± 38.37 ^a
CIV	139.14 ± 107.25	113.88 ± 71.73	101.65 ± 65.30	83.97 ± 63.71 ^a
PCⅢ	59.57 ± 94.78	45.32 ± 47.47	44.19 ± 46.31	35.25 ± 35.01

^a*P*<0.05 vs 治疗前.

好的相关性,与肝脏损害程度及肝组织纤维化发展的阶段性密切相关^[9],其中HA和LN不但反映肝脏纤维化和炎症性改变,亦能监测炎症和肝纤维化的进展^[10].因此,检测血清肝纤维化指标的含量可以客观地推测肝细胞损伤及纤维化程度.

肝纤维化是一个动态的过程,涉及细胞、细胞因子、细胞外基质之间的复杂变化^[11-13].HBV靶向损伤肝细胞,产生释放纤维性介质,并诱导炎症细胞入肝,损伤的肝细胞凋亡,刺激肝成纤维细胞产生纤维活性.炎症细胞激活肝星状细胞分泌胶原,因而炎症细胞和产生纤维的细胞相互刺激形成恶性循环,结果是肝脏的细胞外基质产生超过降解,从而使过多的细胞外基质沉积在肝脏组织中,导致肝脏正常结构的破坏与重建,形成肝纤维化^[14].因此患者血清HBV持续复制活跃和肝脏炎症坏死是慢性乙型肝炎进展至肝硬化的主要决定因素^[15].有临床试验表明:一些阻断肝纤维化的药物,目的为除去原发性的肝损伤,抑制肝星状细胞的激活或促使其死亡以及基质降解,最有效的治疗为除去病因^[16].通过有效抑制乙肝病毒复制或清除病毒后患者病情持续性缓解,即HBeAg血清学转换及HBV DNA<10⁴ copies/mL不仅可减缓肝纤维化的进展,还可降低肝纤维化的程度^[17].我们的结果提示恩替卡韦能有效抑制HBV复制,同时,通过减轻肝细胞的炎性坏死,从而间断阻断肝

纤维化形成,甚至可以防治乙肝病毒引起的肝硬化.

4 参考文献

- Maddrey WC. Hepatitis B--an important public health issue. *Clin Lab* 2001; 47: 51-55
- Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, Zhang S, Rose R, Weinheimer S, Colonno RJ. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2525-2532
- Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, Walsh AW, Weinheimer SP, Discotto L, Plym M, Pokornowski K, Yu CF, Angus P, Ayres A, Bartholomeusz A, Sievert W, Thompson G, Warner N, Locarnini S, Colonno RJ. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3498-3507
- 姚光弼, 张定凤, 王宝恩, 徐道振, 周霞秋, 雷秉钧. 恩替卡韦抗乙型肝炎病毒剂量和疗效的研究. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 484-487
- 韩群英, 刘正稳, 张妮, 朱凤群. 拉米夫定对慢性乙型肝炎患者血清透明质酸水平的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1045-1047
- 张春兰, 石亚玲. 肝纤维化指标与病毒含量及病理的关系. *临床肝胆病杂志* 2000; 16: 220-221
- Liu J, Fan D. Hepatitis B in China. *Lancet* 2007; 369: 1582-1583
- Shah U, Memon I, Cheema HA, Ali S, Thobani S, Mirza R. Recommendations for the treatment of chronic hepatitis B infection in children. *J Pak Med Assoc* 2007; 57: 204-207
- 林少锐, 陈瑞烈, 郑晓丹. 慢性肝炎血清肝纤维化指标检测的临床意义. *世界感染杂志* 2006; 6: 225-226
- 陈杰, 陈新月. 肝纤维化诊断的研究进展. *国际流行病*

■同行评价

本研究立题有一定的新颖性,但设计缺乏关键指标,学术价值一般.

- 学传染病学杂志 2006; 33: 413
- 11 Friedman SL. Liver fibrosis -- from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38 Suppl 1: S38-S53
- 12 王宝恩. 肝星状细胞与肝纤维化. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 197
- 13 沈鼎明. 肝纤维化的发生机制. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 241
- 14 Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47-58
- 15 李成忠, 万漠彬, 曾民德, 茅益民, 范竹萍, 曹爱平, 李继强, 邱德凯, 苏炳华, 何清波, 陆伦根, 叶军, 蔡雄, 陈成伟, 王吉耀, 胡德昌, 张清波, 巫善明, 周霞秋, 朱金水, 张惠泉. 非创伤性诊断指标优势组合对肝纤维化诊断价值的初步研究. 中华肝脏病杂志 2001; 9: 261-263
- 16 Rockey DC. Currently available strategies to treat fibrosis. In: AASLD Postgraduate Course. Boston, 2003: 41-42
- 17 Hui CK, Leung N, Shek TW, Yao H, Lee WK, Lai JY, Lai ST, Wong WM, Lai LS, Poon RT, Lo CM, Fan ST, Lau GK. Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients. *Hepatology* 2007; 46: 690-698

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 •

世界华人消化杂志名词术语标准

本刊讯 本刊名词术语一律标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD₅₀, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写. (常务副总编辑: 张海宁 2009-02-08)