

## 不同抗病毒治疗方案治疗慢性乙型肝炎的临床效果

朱艳萍

### ■背景资料

核苷(酸)类似物和干扰素类药物是慢性乙型肝炎抗病毒治疗的主要药物,其中核苷(酸)类似物由于抗病毒作用强、口服用药方便、患者的依从性好,在临床上应用较为广泛。近几年,拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦及替比夫定等核苷(酸)类似物相继被应用于临床,其中替比夫定为新型核苷(酸)类似物。

朱艳萍, 郑州大学第二附属医院消化科 河南省郑州市 450000

朱艳萍, 护师, 主要从事消化护理的研究。

作者贡献分布: 本文由朱艳萍写作完成。

通讯作者: 朱艳萍, 护师, 450000, 河南省郑州市黄河南路, 郑州大学第二附属医院消化科. zhuyisheng4@163.com

电话: 0371-60996114

收稿日期: 2014-12-11 修回日期: 2014-12-25

接受日期: 2014-12-31 在线出版日期: 2015-02-28

### Clinical effects of different antiviral treatments for chronic hepatitis B

Yan-Ping Zhu

Yan-Ping Zhu, Department of Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Correspondence to: Yan-Ping Zhu, Nurse, Department of Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Huanghe South Road, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. zhuyisheng4@163.com  
 Received: 2014-12-11 Revised: 2014-12-25  
 Accepted: 2014-12-31 Published online: 2015-02-28

### Abstract

**AIM:** To compare the clinical effects of different antiviral treatments for chronic hepatitis B (CHB).

**METHODS:** A total of 266 patients with chronic CHB were included. They all underwent optimized treatment, including 97 patients treated with telbivudine tablets, 92 with entecavir tablets, and 77 with adefovir dipivoxil tablets. The undetectable rates of HBV DNA at 12, 24 and 108 wk, the recovery rate of alanine aminotransferase (ALT), the disappearance rate of hepatitis B e antigen (HBeAg), and the conversion rate of HBeAg were compared. The Child-Pugh stage prior

treatment and at 108 wk posttreatment as well as adverse reactions were also compared.

**RESULTS:** The undetectable rates of HBV DNA at 12 and 24 wk and the recovery rate of ALT in the telbivudine group and entecavir group were significantly higher than those in the adefovir dipivoxil group (60.82%, 57.61% vs 35.06%; 73.20%, 73.91% vs 45.45%; 50.52%, 51.09% vs 31.17%; 59.79%, 61.96% vs 40.26%;  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the unpredictable rate of HBV DNA at 108 wk and the recovery rate of ALT in the three groups. The disappearance rate of HBeAg at 108 wk and the conversion rate of HBeAg in the telbivudine group were significantly higher than those in the adefovir dipivoxil group (39.18% vs 20.78%, 28.87% vs 9.09%,  $P < 0.05$ ). The proportions of Child-Pugh stage A at 108 wk posttreatment for the three groups were significantly higher than those prior treatment (57.73% vs 28.87%, 51.09% vs 21.74%, 54.55% vs 24.68%,  $P < 0.05$ ), and there was no significant difference for the three groups in the proportions of Child-Pugh stage A at 108 wk posttreatment (57.73% vs 51.09% vs 54.55%,  $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Telbivudine can improve liver function, reduce HBV DNA copies, improve the conversion rate of HBeAg, and reduce the score of Child-Pugh, representing a preferred treatment for patients with CHB.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Antiviral; Telbivudine; Entecavir; Adefovir dipivoxil; Chronic hepatitis B

Zhu YP. Clinical effects of different antiviral treatments for chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

### ■同行评议者

杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

2015; 23(6): 974-978 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/974.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.974>

## 摘要

**目的:** 比较不同抗病毒治疗方案治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的临床效果。

**方法:** 收集266例CHB患者的临床资料, 所有患者均按照我国慢性乙型肝炎防治指南, 根据不同病毒量实施优化治疗, 拟定治疗方案, 其中替比夫定片治疗的97例归为替比夫定组、恩替卡韦片治疗的92例归为恩替卡韦组、阿德福韦酯片治疗的77例归为阿德福韦酯组, 比较3组患者治疗后12、24、108 wk HBV DNA不可测率、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)复常率、乙型肝炎E抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)消失率、转换率, 治疗前及治疗后108 wk Child-Pugh分级变化情况以及治疗期间不良反应发生情况。

**结果:** 替比夫定组与恩替卡韦组患者治疗后第12、24周HBV DNA不可测率及ALT复常率均显著高于阿德福韦酯组(60.82% vs 35.06%、73.20% vs 45.45%, 57.61% vs 35.06%、73.91% vs 45.45%, 50.52% vs 31.17%、59.79% vs 40.26%, 51.09% vs 31.17%、61.96% vs 40.26%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 3组患者治疗后第108周HBV DNA不可测率及ALT复常率比较, (88.66% vs 97.83% vs 85.71%)、(96.91% vs 94.57% vs 92.21%), 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 替比夫定组患者治疗第108周时HBeAg消失率及转换率均最高, 显著高于阿德福韦酯组, (39.18% vs 20.78%、28.87% vs 9.09%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 3组患者治疗后第108周Child-Pugh分级均有不同程度改善, 3组患者Child-Pugh A级所占比例均显著升高, 与治疗前比较(57.73% vs 28.87%、51.09% vs 21.74%、54.55% vs 24.68%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 但3组间比较(57.73% vs 51.09% vs 54.55%), 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**结论:** 替比夫定能够有效改善CHB患者肝功能, 强效、快速抑制HBV DNA复制, 提高HBeAg血清转换率, 降低患者Child-Pugh评分, 临床疗效显著, 可作为抗病毒治疗的优选药物。

**关键词:** 抗病毒; 替比夫定; 恩替卡韦; 阿德福韦酯; 慢性乙型肝炎

**核心提示:** 本研究结果显示替比夫定组与恩替卡韦组患者治疗后第12、24周乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) DNA不可测率及谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)复常率均显著高于阿德福韦酯组, 但在抗病毒治疗持续至第108周时3组患者HBV DNA不可测率及ALT复常率比较, 差异无统计学意义。

朱艳萍. 不同抗病毒治疗方案治疗慢性乙型肝炎的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 974-978 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/974.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.974>

## 0 引言

目前, 核苷(酸)类似物和干扰素类药物是慢性乙型肝炎抗病毒治疗的主要药物<sup>[1]</sup>, 其中核苷(酸)类似物由于抗病毒作用强、口服用药方便、患者的依从性好, 在临床上应用较为广泛<sup>[2]</sup>. 近几年, 拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦及替比夫定等核苷(酸)类似物相继被应用于临床, 其中替比夫定为新型核苷(酸)类似物<sup>[3]</sup>. 现回顾性分析郑州大学第二附属医院使用不同核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的临床效果, 探讨最佳抗病毒治疗方案, 报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2009-04/2012-04郑州大学第二附属医院收治的266例慢性乙型肝炎患者作为研究对象. 所有患者均符合中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》<sup>[4]</sup>中慢性乙型肝炎相关诊断标准, 均为核苷(酸)类似物初治患者, Child-Pugh评分均 $> 2$ 分, 排除甲、丙、丁、戊型肝炎病毒及HIV感染, 并排除嗜酒等因素. 所有患者均按照我国慢性乙型肝炎防治指南, 根据不同病毒量实施优化治疗, 拟定治疗方案. 统计266例患者的治疗方案: 替比夫定片治疗的97例归为替比夫定组、恩替卡韦片治疗的92例归为恩替卡韦组、阿德福韦酯片治疗的77例归为阿德福韦酯组. 替比夫定片(商品名: 素比伏, 北京诺华制药有限公司, 国药准字H20070028, 600 mg/片); 恩替卡韦片(商品名: 博路定, 中美上海施贵宝制药有限公司, 国药准字H20052237, 0.5 mg/片); 阿德福韦酯片

## ■研究前沿

目前国外肝病领域已经开始重视对抗病毒治疗后患者应答情况和远期疗效的关系研究. 国内也开始尝试实施个体化治疗方案, 以提高慢性乙型肝炎的治疗效果。

■ 相关报道

赵攀等研究数据表明, 替比夫定对HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者均由良好的临床效果, 对HBV抑制作用较强。

表 1 3组患者临床资料比较

分组	n	性别		年龄 (岁)	ALT (U/L)	HBV DNA (log10 copies/mL)	HBeAg	
		男	女				阳性	阴性
替比夫定组	97	73	24	39.82 ± 10.13	121.35 ± 142.53	6.12 ± 1.52	62	35
恩替卡韦组	92	69	23	38.57 ± 10.76	123.74 ± 128.15	6.05 ± 1.46	60	32
阿德福韦酯组	77	61	16	39.03 ± 11.12	118.88 ± 130.38	6.09 ± 1.45	50	27

ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原。

表 2 3组患者12、24、108 wk HBV DNA不可测率及ALT复常率比较n(%)

分组	HBV DNA不可测率			ALT复常率		
	12 wk	24 wk	108 wk	12 wk	24 wk	108 wk
替比夫定组	59(60.82) <sup>a</sup>	71(73.20) <sup>a</sup>	86(88.66)	49(50.52) <sup>a</sup>	58(59.79) <sup>a</sup>	94(96.91)
恩替卡韦组	53(57.61) <sup>a</sup>	68(73.91) <sup>a</sup>	90(97.83)	47(51.09) <sup>a</sup>	57(61.96) <sup>a</sup>	87(94.57)
阿德福韦酯组	27(35.06)	35(45.45)	66(85.71)	24(31.17)	31(40.26)	71(92.21)

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 阿德福韦酯组。ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒。

(商品名: 亿来芬, 齐鲁制药有限公司, 国药准字H20080032, 10 mg/片); Beckman Coulter AU5800全自动生化分析仪(美国贝克曼公司), 试剂盒均购自上海科华生物工程股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 替比夫定组患者给予替比夫定片600 mg/次, 1次/d, 睡前口服; 恩替卡韦组患者给予恩替卡韦片0.5 mg/次, 1次/d, 睡前口服; 阿德福韦酯组患者给予阿德福韦酯片10 mg/次, 1次/d, 睡前口服<sup>[5]</sup>。

1.2.2 检测指标: 所有患者治疗第4周及第12周分别检测血清乙型肝炎病毒的脱氧核糖核酸(hepatitis B virus deoxyribonucleic acid, HBV DNA)水平、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平和乙型肝炎E抗原(hepatitis B e Antigen, HBeAg)。之后每隔12 wk检测1次。血清HBV DNA水平定量检测采用实时荧光定量聚合酶链反应法<sup>[6]</sup>; 血清ALT使用全自动生化分析仪检测; HBeAg采用酶联免疫法。

1.2.3 观察指标: 所有患者均获得25 mo随访, 比较3组患者治疗后12、24、108 wk HBV DNA不可测率、ALT复常率、HBeAg消失率、转换率, 治疗前及治疗后108 wk Child-Pugh分级变化情况以及治疗期间不良反应发生情况。Child-Pugh分级标准: A级: Child-Pugh评分5-6分; B级: Child-Pugh评分7-9分; C级: Child-Pugh评分≥10分<sup>[7]</sup>。

统计学处理 使用SPSS17.0统计分析, 用

表 3 3组患者108 wk时HBeAg消失率及转换率比较n(%)

分组	HBeAg消失率	HBeAg转换率
替比夫定组	38(39.18) <sup>a</sup>	28(28.87) <sup>a</sup>
恩替卡韦组	30(32.61)	15(16.30)
阿德福韦酯组	16(20.78)	7(9.09)

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 阿德福韦酯组。HBeAg: 乙型肝炎E抗原。

mean±SD表示计量资料, 采用*t*检验, 用百分比表示计数资料, 采用 $\chi^2$ 检验, *P*<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床资料比较 3组患者在性别、年龄、ALT水平、HBV DNA水平以及HBeAg阳性等上差异无统计学意义(*P*>0.05)(表1), 具有可比性。

2.2 3组患者12、24、108 wk HBV DNA不可测率及ALT复常率比较 替比夫定组与恩替卡韦组患者治疗后第12、24周HBV DNA不可测率及ALT复常率均显著高于阿德福韦酯组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05); 3组患者治疗后第108周HBV DNA不可测率及ALT复常率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)(表2)。

2.3 3组患者108 wk时HBeAg消失率及转换率比较 替比夫定组患者治疗第108周时HBeAg消失率及转换率均最高, 显著高于阿德福韦酯组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)(表3)。

2.4 3组患者治疗前及治疗后108 wk Child-



表 4 3组患者治疗前及治疗后108周Child-Pugh分级变化情况比较 $n(\%)$ 

分组	治疗前			治疗后108 wk		
	A级	B级	C级	A级	B级	C级
替比夫定组	28(28.87)	47(48.45)	22(22.68)	56(57.73) <sup>a</sup>	30(30.93)	11(11.34)
恩替卡韦组	20(21.74)	50(54.35)	22(23.91)	47(51.09) <sup>a</sup>	35(38.04)	10(10.87)
阿德福韦酯组	19(24.68)	39(50.65)	19(24.68)	42(54.55) <sup>a</sup>	24(31.17)	11(14.29)

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 同组治疗前。

Pugh分级变化情况比较 3组患者治疗后第108周Child-Pugh分级均有不同程度改善, 3组患者Child-Pugh A级所占比例均显著升高, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 但3组间比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表4)。

### 3 讨论

核苷(酸)类似物是慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的常用药物, 拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦及替比夫定均为核苷(酸)类似物, 其中替比夫定为近几年上市的新型药物<sup>[8]</sup>。赵攀等<sup>[9]</sup>研究数据表明, 替比夫定对HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者均由良好的临床效果, 对HBV抑制作用较强。为进一步了解不同核苷(酸)类似物的临床疗效, 本研究对同期服用替比夫定、恩替卡韦和阿德福韦酯的慢性乙型肝炎患者的108 wk疗效进行了比较分析。

本研究结果显示替比夫定组与恩替卡韦组患者治疗后第12、24周HBV DNA不可测率及ALT复常率均显著高于阿德福韦酯组, 但在抗病毒治疗持续至第108周时3组患者HBV DNA不可测率及ALT复常率比较, 差异无统计学意义。表明三种药物均能够有效抑制HBV DNA的复制, 对肝炎和肝硬化患者均有良好效果, 对保护肝功能具有重要意义<sup>[10]</sup>。但替比夫定与恩替卡韦见效更快。

慢性乙型肝炎患者经有效抗病毒治疗或自发性HBeAg血清学转换可改善预后, 降低肝硬化和肝癌发生率<sup>[11]</sup>。本研究中替比夫定组患者治疗第108周时HBeAg消失率及转换率均最高, 其次为恩替卡韦组, 最低为阿德福韦酯组, 分析原因可能为替比夫定同时具有抗病毒和免疫调节双重作用, 能够提高患者HBeAg血清学转换率, 仍需进一步研究证实<sup>[12]</sup>。但也提示替比夫定对治疗慢性乙型肝炎有更好的临床效果。

慢性乙型肝炎的主要治疗原则为尽可能

长期抑制或消除HBV, 改善患者肝细胞炎症坏死和肝硬化, 延缓病情进展, 延长生存期<sup>[13]</sup>。本研究中三种药物治疗后均可显著改善慢性乙型肝炎患者Child-Pugh分级治疗后第108周3组患者Child-Pugh A级所占比例均显著升高, 但3组间比较, 差异无统计学意义。且Child-Pugh A级的患者在接受抗病毒治疗后未出现病情进展, 也进一步证实了早期抗病毒治疗能够显著改善患者Child-Pugh评分, 对延缓病情进展和降低并发症发生率具有积极意义。

临床研究<sup>[14]</sup>表明, 具有相同治疗适应证的患者由于性别、年龄、感染途径、感染病毒的基因型、肝功能等因素的差异, 采取相同抗病毒治疗方案后临床效果也存在较大差异。目前国外肝病领域已经开始重视对抗病毒治疗后患者应答情况和远期疗效的关系研究<sup>[15]</sup>。国内也开始尝试实施个体化治疗方案, 以提高慢性乙型肝炎的治疗效果<sup>[16]</sup>。本研究结果也显示12 wk时HBV DNA定量检测结果可作为慢性乙型肝炎临床疗效的早期预测指标, 对指导抗病毒治疗方案适时调整, 提高患者依从性, 降低耐药性发生具有重要指导意义。

总之, 新型核苷(酸)类抗病毒药物替比夫定对慢性乙型肝炎具有良好的临床疗效, 在强效、快速抑制HBV DNA复制, 提高HBeAg血清转换率, 降低Child-Pugh评分上具有显著临床优势, 可作为抗病毒治疗的优选药物。

### 4 参考文献

- 1 金友国. 慢性乙型病毒性肝炎的抗病毒治疗进展. 中国临床药理学杂志 2011; 20: 125-128
- 2 王文欢, 曹建彪. 乙型肝炎病毒相关性肝癌抗病毒治疗的现状. 世界华人消化杂志 2013; 21: 415-420
- 3 万谟彬. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物选择. 内科理论与实践 2009; 4: 85-88
- 4 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中国肝脏病杂志(电子版) 2011; 5: 40-56
- 5 Qu LS, Jin F, Huang XW, Shen XZ. High hepatitis B viral load predicts recurrence of small

### 同行评价

本研究选题实用, 符合当前研究热点, 有一定意义。

- hepatocellular carcinoma after curative resection. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1111-1120 [PMID: 20422305 DOI: 10.1007/s11605-010-1211-1]
- 6 叶儒军, 郑培锐, 区宇洁, 魏威. 两种方法检测乙型肝炎患者血清HBV-DNA的应用价值. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2109-2112
- 7 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]
- 8 陈宇, 邱隆敏, 姚新生, 庄勤建, 吕红. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能的影响. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3521-3528
- 9 赵攀, 徐东平, 管群. 恩替卡韦与阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者效果的比较. *热带医学杂志* 2011; 11: 63-65
- 10 Yuan H, Lee WM. Update of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 217-223 [PMID: 21423004 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834595b5]
- 11 毛惠国. 替比夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者疗效比较. *中国微生物学杂志* 2012; 24: 829-831
- 12 Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote EJ, Manns M, Bzowej N, Niu J, Han SH, Hwang SG, Cakaloglu Y, Tong MJ, Papatheodoridis G, Chen Y, Brown NA, Albanis E, Galil K, Naoumov NV. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486-495 [PMID: 19027013 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.026]
- 13 张武英, 龙列明, 冯冰, 郑春梅. 拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者1年对比分析. *实用临床医药杂志* 2010; 14: 71-73
- 14 杨声坪, 李婧媛, 张鹏, 袁金秋, 刘雅莉. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎疗效的系统评价. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2777-2785
- 15 Honda K, Seike M, Maehara S, Tahara K, Anai H, Moriuchi A, Muro T. Lamivudine treatment enabling right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2586-2590 [PMID: 22654459 DOI: 10.3748/wjg.v18.i20.2586]
- 16 阎丽, 王战会, 杨洁, 周彬, 郭亚兵, 彭劫, 孙剑, 侯金林. 恩替卡韦联合阿德福韦酯对既往核苷类似物治疗失败的慢性乙型肝炎患者疗效分析. *南方医科大学学报* 2011; 31: 1009-1013

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

