

恩替卡韦在 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者中的长期疗效及安全性

施丽妮

摘要 目的 评价恩替卡韦在 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者中的长期抗病毒作用及安全性。方法 共 63 例 HBeAg 阳性的慢乙肝患者入选。患者接受恩替卡韦 0.5mg/d 每日 1 次口服抗病毒治疗 96 周。入选患者每 3 个月随访 1 次,定期复查肝功能及 HBV DNA,并记录不良发应事件。随防至治疗结束。结果 治疗结束后有 74% 的患者达到 HBV DNA 阴转,有 79% 的患者达到谷丙转氨酶复常,有 24% 的患者达到 HBeAg 血清转换,没有患者获得 HBs 抗原血清转换或阴转,有 1 例患者出现病毒学突破。有 52% 例患者出现不良反应,最常见的是上腹部不适、头痛及咳嗽。没有患者因为无法耐受的不良反应而退出研究。结论 恩替卡韦在治疗 HBeAg 阳性慢乙肝中具有持续抑制病毒复制的作用及较好的安全性,但需要更大样本的试验来证实。

关键词 恩替卡韦 HBeAg 阳性 慢性乙型肝炎

Long-term Efficacy and Safety of Entecavir in the Treatment of HBeAg-positive Chronic Hepatitis B. Shi Lini. Lishui People's Hospital, Zhejiang 323000, China

Abstract Objective To evaluate the long-term efficacy and safety of entecavir for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB). **Methods** All 63 consecutive patients with HBeAg-positive CHB were enrolled and orally given entecavir 0.5mg daily for 96 weeks. Follow-up were conducted every 3 months, including ALT and HBV DNA level and reports of adverse events. **Results** 74% patients achieved serum negativity of HBV DNA, 79 percent with ALT normalization and 24 percent with HBeAg sero-conversion. However, none acquired HBeAg loss or sero-conversion. Virologic breakthrough was observed in one patient. Adverse events occurred in 52 percent patients, the most common of which were epigastric discomfort, headache and cough. However, there was no withdrawal from the study due to reported adverse events. **Conclusion** Entecavir provides sustained HBV DNA suppression and is well-tolerated in HBeAg-positive CHB patients. However, these should be further examined in larger studies.

Key words Entecavir; Hepatitis Be antigen positive; Chronic hepatitis B

慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染严重威胁公共健康。我国约有 1 亿多的慢性乙肝病毒感染者,其中一部分可进展为慢性乙型病毒性肝炎 (以下简称慢乙肝),肝硬化,甚至肝癌^[1]。持续的高病毒复制水平是慢乙肝进展至肝硬化或肝癌的重要因素^[2]。目前的抗病毒药物包括核苷类似物和干扰素对 HBeAg 阳性慢乙肝均有效。但干扰素不良反应较多,且需要定期的注射,而上市的核苷类似物如拉米夫定、替比夫定耐药率发生较高,阿德福韦的抗病毒效力较弱^[3]。而替诺夫韦则刚刚上市,相关的临床数据较少,尚不足以反应它的抗病毒作用及耐药率的发生情况。恩替卡韦被认为是一种抗病毒效应强,而耐药率低的核苷类似物。国外临床研究表明恩替卡韦的抗病毒作用强于拉米夫定,且 2 年的耐药率较低^[4]。由于关于恩替卡韦应用的更长期

的数据仍缺乏,因此本研究主要评价恩替卡韦在 HBeAg 阳性慢乙肝患者长期 (96 周) 应用的疗效及安全性。

对象与方法

1. 研究对象:选择 62 例 HBeAg 阳性慢乙肝患者,患者接受每日 1 次的博路定 (0.5mg, 葛兰素史克) 口服治疗。治疗时间为 96 周。入选标准:①乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性, e 抗原阴性和 e 抗体阳性 ≥ 6 个月;② HBV DNA 水平 ≥ 10 万拷贝数每立方毫米 (copies/ml³);③血清谷丙转氨酶 (ALT) 水平 > 2 , 但 ≤ 10 倍的正常范围上限;④未接受过核苷类似物或干扰素抗病毒治疗。排除标准:①失代偿肝病;②合并丙型肝炎病毒 (HCV) 或丁型肝炎病毒 (HDV) 或人类免疫缺陷病病毒 (HIV) 感染;③中性粒细胞计数 $< 1500/\text{mm}^3$ 或血小板 $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$;④血清肌酐水平超过 1.5 倍上限的正常范围;⑤合并其他慢性肝脏疾病如酒精性肝病,自身免疫性肝病, Wilson 病等。所有患者在治疗期间每 3 个月随访 1 次,并进行生化及病毒学检测。所有患者均签署知情同意书。

2. 疗效分析:HBV DNA 阴转定义为 HBV DNA < 1000 拷

贝/毫升;谷丙转氨酶(ALT)复常定义为 ALT < 50U/L。完全应答定义为:HBV DNA 阴转,谷丙转氨酶复常,HBeAg 血清转换(HBeAg 阴性及 HBeAb 阳性)。病毒学突破定义为达到 HBV DNA 阴转后出现 HBV DNA 反弹(>1.0 lg 拷贝/毫升);生化学突破定义为达到 ALT 复常后出现 ALT 反弹(>50 U/L)。血清谷丙转氨酶水平于笔者医院检验科用全自动生化分析仪(AU270,奥林巴斯,日本)测定。HBV DNA 于我院检验科用实时荧光定量 PCR 检测系统(美国产 MJ RESEARCH 实时荧光基因扩增诊断仪)及 HBV DNA 荧光定量试剂盒(深圳匹基生物技术开发有限公司,试剂盒最低检测下限 1000 拷贝/毫升)。

3. 不良事件:不良事件定义为治疗过程中出现不良反应,严重不良反应,引起患者退出治疗的原因,肝癌,肝炎暴发及死亡。不良事件通过临床医生观察记录。

4. 统计学方法:所有数据均表示为平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)或是百分比,血清谷丙转氨酶水平及 HBV DNA 水平的动态变化采用趋势分析, $P < 0.05$ 认为有统计学显著差异。统计分析采用 SPSS 软件 16.0 版本分析。

结 果

1. 入选患者基本资料:共纳入 63 例患者,1 例不符合纳入标准而被排除。最终完成 48 周随访的共 56 例,6 例在随访过程中失访,完成 96 周随访的共 43 例,13 例在随访中失访。所有纳入分析的患者均为代偿性 HBeAg 阳性慢乙肝初治患者,平均年龄为 41 ± 15 岁,男性占 62%,平均 HBV DNA 为 8.35 ± 1.21 lg 拷贝/毫升,平均血清谷丙转氨酶及谷草转氨酶水平为 96 ± 33 U/L 和 71 ± 19 U/L,平均胆红素水平 29.2 ± 17.1 mmol/L,平均凝血酶原时间 13.5 ± 2.2 s(表 1)。

表 1 患者基本资料

变量	单药组($n=62$)
年龄(岁)	41 ± 15
男性比例(%)	62
HBV DNA (lg 拷贝/毫升)	8.35 ± 1.21
谷丙转氨酶(U/L)	96 ± 33
谷草转氨酶(U/L)	71 ± 19
胆红素(mmol/L)	29.2 ± 17.1
凝血酶原时间(U/L)	13.5 ± 2.2

2. 病毒学、生化学及血清学应答:治疗满 48 周后 HBV DNA 平均水平较基线水平下降了 5.9 lg 拷贝/毫升,达到 HBV DNA 阴转的患者比率为 61%;治疗满 96 周后 HBV DNA 平均水平较基线水平下降了

6.2 lg 拷贝/毫升,达到 HBV DNA 阴转的患者比率为 74%。治疗满 48 周后 ALT 平均水平较基线水平下降了 43U/L,达到 ALT 复常的患者比率为 72%;治疗满 96 周后 ALT 平均水平较基线水平下降了 48U/L,达到 ALT 复常的患者比率为 79% 治疗满 48 周后 HBeAg 阴转率为 18%,HBeAg 血清转换率为 17%;治疗满 96 周后 HBeAg 阴转率升高为 27%,HBeAg 血清转换率为 24%。在治疗和随访期间,单药组和联合组均没有患者出现 HBsAg 阴转或血清转换(表 2)。

表 2 恩替卡韦治疗 48 周及 96 周的病毒学、生化学及血清学应答

应答指标	48 周	96 周
HBV DNA 下降(lg 拷贝/毫升)	5.9 ± 1.01	6.2 ± 1.73
HBV DNA 阴转率(%)	61	74
谷丙转氨酶下降(U/L)	43 ± 22	48 ± 17
谷丙转氨酶复常率(%)	72	79
HBeAg 阴转率(%)	18	27
HBeAg 血清转换率(%)	17	24
HBs 抗原阴转率或血清转换率(%)	0	0

3. 病毒学及生化学突破:在整个治疗期间,有 1 位男性患者在第 72 周时出现病毒学突破(HBV DNA 为 4.1 lg 拷贝/毫升),但 ALT 正常,予加用阿德福韦治疗(10mg/d)后,于 3 个月后复查 HBV DNA 为 3.5 lg 拷贝/毫升。在整个治疗期间,未有报道出现生化学突破的患者。

4. 不良反应:有 32(52%)例患者出现不良反应,最常见的是上腹部不适(27%),其次为头痛(21%),再次为咳嗽(15%)。有 5 例(8.6%)患者出现较为严重的不良反应。没有患者因为出现无法耐受的不良反应而退出试验。没有患者在治疗期间出现肝炎暴发。没有患者在治疗期间发展为肝癌。没有死亡病例报道(表 3 和表 4)。

表 3 恩替卡韦治疗 96 周的不良反应[n (%)]

不良反应	患者数目
出现任何不良反应	32(52)
严重不良反应	5(8.6)
其他	0(0)

表 4 恩替卡韦治疗期间常见的不良反应[n(%)]

不良反应	患者数量(n = 62)
出现任何不良反应	32(52)
上腹部不适	17(27)
头痛	13(21)
咳嗽	9(15)
上呼吸道感染	7(11)
腹泻	5(8)

讨 论

大量研究表明病毒复制水平活跃的慢乙肝患者有较高的风险进展为肝硬化及肝癌。此外,研究还表明即使是 HBV DNA 水平相对较低的患者仍有相当的风险发展为肝纤维化及肝癌^[6]。因此持续及最大程度的抑制 HBV DNA 水平对于减少甚至避免慢乙肝并发症的出现尤为重要。本文研究了恩替卡韦在慢乙肝长期治疗中的疗效及安全性,表明恩替卡韦能够持续抑制病毒复制,有一定促进 HBeAg 血清转换的作用,且安全性较好。

研究表明恩替卡韦能够有效地抑制病毒复制,本研究的结果显示有 61% 的患者在治疗 48 周后能够达到血清 HBV DNA 转阴,优于拉米夫定(40% ~ 44%)、阿德福韦(21%)、长效干扰素(25%),与替比夫定近似(60%),而且在继续治疗 48 周后血清 DNA 转阴的患者比率上升至 74%,提示持续的抗病毒治疗能够带来累积的作用。

HBeAg 血清学转换是 HBeAg 阳性的慢乙肝抗病毒治疗过程的重要终点^[7],本研究的结果显示有 17% 的患者在治疗 48 周后能够达到 HBeAg 血清学转换,而有 24% 患者在治疗后 96 周达到 HBeAg 血清学转换,高于拉米夫定(12% ~ 21%)、阿德福韦(12%),与替比夫定近似(21%)。

既往研究表明恩替卡韦具有高耐药基因屏障,长期耐药率远低于其他核苷类似物,本研究虽然没有直接的耐药率的数据,但在整个治疗期间,仅有 1 例患者出现病毒学突破,提示至少在 96 周的治疗时间内恩替卡韦出现耐药的风险较小。HBsAg 血清转换或 HBsAg 转阴是慢乙肝治疗的最终目标,有报道认为恩替卡韦抗病毒治疗 48 周有 2% 的 HBsAg 阴转率,但本研究未观察到出现 HBsAg 的血清转换或 HBsAg 转阴的患者,可能因为之前的 HBsAg 的血清转换或 HBsAg 转阴相关报道多集中于欧美国家,而欧美人群

与亚洲人群中的 HBV 流行基因型有所不同。

此外,本研究显示了恩替卡韦较好的安全性,虽然不良反应发生率较高,但大部分均不严重,且没有一例患者因为无法耐受的不良反应而退出研究,且没有观察到药物相关的死亡及肝炎暴发。有报道恩替卡韦在动物实验中有致癌作用,但本研究中没有观察到发生肝癌的病例,可能由于本研究时间仍不够长,不足以观察到在人群中的潜在致癌风险。

本研究有以下几个局限性:①样本量不足,本研究纳入了 63 例患者,样本量尚不能保证足够的统计效能;②缺乏肝脏组织学的证据,没有研究恩替卡韦对于肝脏组织学的改善作用;③没有进行病毒耐药位点的检测,无法直接评估耐药率的高低;④集中研究中国人群。

综上所述,本研究在一个小样本的临床观察研究中初步证明了恩替卡韦在治疗 HBeAg 阳性慢乙肝中具有持续抑制病毒复制的作用及较好的安全性,但需要更大样本的试验来证实。

参考文献

1 Lee WM. Hepatitis B virus infection [J]. N Engl J Med, 1997, 337 (24): 1733 - 1734

2 Chen CJ, Yang HI, Su J, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. JAMA, 2006, 295 (1): 65 - 73

3 Iloeje UH, Yang HI, Su J, *et al.* Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load [J]. Gastroenterology, 2006, 130 (3): 678 - 686

4 Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, *et al.* Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States [J]. N Engl J Med, 1999, 341 (17): 1256 - 1263

5 Chang TT, Chao YC, Gorbakov VV, *et al.* Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside - naive HBeAg - positive patients with chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2009, 16 (11): 784 - 789

6 Chu CM, Hung SJ, Lin J, *et al.* Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels [J]. Am J Med, 2004, 116 (12): 829 - 834

7 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2007, 45 (2): 507 - 539

8 Shepherd J, Gospodarevskaya E, Frampton G, *et al.* Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B infection [J]. Health Technol Assess, 2009, 13 (Suppl 3): 31 - 36

(收稿: 2011 - 01 - 05)

(修回: 2011 - 01 - 24)