

## · 临床论著 ·

# 恩替卡韦初治及阿德福韦酯耐药慢性乙型肝炎患者治疗 96 周的临床研究

陈常云 马丽 牟君 李艳婷 邵红雨 谷雨明 徐云生 崔云竹 尹常健

**【摘要】目的** 观察恩替卡韦(ETV)治疗慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 36例慢性乙型肝炎患者包括初治治疗组(20例)和阿德福韦酯(ADV)耐药组(16例),两组患者分别给予ETV 0.5 mg口服,1次/d,治疗96周。**结果** ETV初治组和ADV耐药组患者治疗96周后,ALT复常率分别为100%和93.75%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 4.553, P > 0.05$ );HBV DNA低于检测下限的比率均为100%;HBeAg阴转率分别为42.8%和40.0%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.422, P > 0.05$ );HBeAg血清学转换率分别为21.4%和20.0%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.059, P > 0.05$ )。两组患者耐受性均良好,无明显不良反应。**结论** ETV治疗慢性乙型肝炎,对初治及阿德福韦酯耐药患者均能有效地控制病毒复制,改善肝功能,促使HBeAg血清学转换,长期服药安全性好。

**【关键词】** 肝炎,乙型,慢性;恩替卡韦;阿德福韦酯

**Antiviral effects of entecavir in patients with naïve hepatitis B and adefovir dipivoxil resistant for 96 weeks** CHEN Changyun\*, MA Li, MU Jun, LI Yanting, SHAO Hongyu, GU Yuming, XU Yunsheng, CUI Yunzhu, YIN Changjian. \*Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Corresponding author: CHEN Changyun, Email: chenninggood@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze the antiviral effects of entecavir in patients with hepatitis B. **Methods** Total of 36 patients with chronic hepatitis B including 20 naïve patients and 16 patients with adefovir dipivoxil (ADV)-resistant, were treated with entecavir 0.5 mg daily. The efficacy was evaluated at 4th, 12th, 24th, 48th and 96th month, respectively. **Results** At 96th month after treatment, the rates of ALT becoming normal were 100% and 93.75% in naïve and in ADV-resistant patients, respectively, with no significant difference ( $\chi^2 = 4.553, P > 0.05$ ). The negative rates of HBV DNA of the two groups were all 100%. Negative rates of HBeAg of the two groups were 42.8% and 40.0%, with no significant difference ( $\chi^2 = 0.422, P > 0.05$ ). The HBeAg seroconversion rate of the two groups were 21.4% and 20.0%, respectively, with no significant difference ( $\chi^2 = 0.059, P > 0.05$ ). The two groups were all well tolerated and had no obvious adverse reactions. **Conclusions** Entecavir could effectively inhibit the replication of HBV, normalize of ALT and enhance conversion from anti-HBe to HBeAg for cases with naïve patients and patients with ADV-resistant. It is safety for long-term medication.

**【Key words】** Chronic hepatitis B; Entecavir; Adefovir dipivoxil

HBV的活跃复制是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)病情进展的根本原因。CHB的治疗目标是延续抑制病毒复制,延缓疾病进展。本研究观察恩替卡韦治疗的20例未应用抗病毒药物的患者与16例阿德福韦酯(ADV)耐药患者96周临床疗效,总结报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

收集2010年10月至2011年12月就诊于山东中医药大学附属医院及山东中医药大学附属日照市中医医院CHB患者共36例,其中男性22例,女性14例,年龄19~61岁,平均年龄38岁。病史1~23年,平均(14.34 ± 1.23)年。平均体重(62.15 ± 6.89)kg。诊断均符合2005年《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准<sup>[1]</sup>。并以Child-Pugh分级评估患者的肝

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.05.010

作者单位: 250014 济南市, 山东中医药大学(陈常云、李艳婷、邵红雨、谷雨明、徐云生); 山东中医药大学附属日照市中医医院(陈常云、马丽、牟君); 山东中医药大学附属医院(崔云竹、尹常健)

通讯作者: 陈常云, Email: chenninggood@163.com

功能水平, 疾病进展标准参照Liaw等<sup>[2]</sup>提出的标准: Child-Pugh评分升高 $\geq 2$ 分, 或出现肝细胞性肝癌、自发性细菌性腹膜炎、静脉曲张出血、或者因肝脏疾病引起死亡被判定为出现疾病进展。排除重叠其他嗜肝病毒感染。丙氨酸氨基转移酶 (ALT) ( $206 \pm 64$ ) U/L, HBV DNA载量 $1.9 \times 10^4 \sim 9.2 \times 10^9$ 拷贝/ml, 中位数为 $6.2 \times 10^7$ 拷贝/ml。入组的36例患者中20例为初治者, 初治者中14例为HBeAg阳性者, 6例为HBeAg阴性者, 8例为乙型肝炎肝硬化患者。16例应用阿德福韦酯耐药者, 其中10例为HBeAg阳性者, 6例为HBeAg阴性, 6例为乙型肝炎肝硬化患者。本研究为回顾性研究, 研究方案已通过本院伦理委员会的批准, 每位入组的患者均签署知情同意书。

## 二、治疗方法

全部患者口服恩替卡韦0.5 mg, 1次/d, 连续口服96周, 分析其疗效。

## 三、检测方法

1. 肝功能生物化学指标检测: 采用全自动生物化学分析仪。

2. HBV DNA荧光定量检测: 采用实时荧光定量聚合酶链反应方法检测血清中HBV DNA, 最低检测下限为 $1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml。

3. 采用放射免疫分析试剂盒检测肝纤维化指标, 采用ELISA法检测HBV血清标志物。

## 四、观察指标

患者治疗前检测血清HBV DNA水平, 生物化学指标及HBV血清学标志物。治疗至第4周及第12周检测生物化学指标及HBV DNA水平, 之后每12周检测1次血清HBV DNA水平, 生物化学指标及HBV血清学标志物。在治疗前及96周后检测肝纤维化指标。

## 五、统计学处理

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用t检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎96周的疗效

初治者与阿德福韦酯耐药的慢性乙型肝炎患者, 治疗至4周时HBV DNA水平均显著下降, 且随着治疗时间的延长HBV DNA水平进行性下降, 至96周时平均下降幅度分别达到 $5.70 \log_{10}$ 拷贝/ml和 $5.67 \log_{10}$ 拷贝/ml, HBV DNA低于检测下限的比率均达到100%; ALT复常率随着治疗时间的延长逐渐提高,

表1 初治组与耐药组疗效的比较

组别	治疗时间(周)	HBeAg 状况 (例)	HBV DNA平均下降幅度 ( $\log_{10}$ 拷贝/ml)	HBV DNA 低于检测下限 [例 (%)]	ALT 复常 [例 (%)]	HBeAg 阴转 [例 (%)]	HBeAg 血清学 转换 [例 (%)]	
初治组	4	阳性 (14)	3.4	5 (35.7)	4 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		阴性 (6)	3.3	0 (0.0)	3 (50.0)	—	—	
	12	阳性 (14)	4.2	8 (57.1)	7 (50.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	
		阴性 (6)	4.0	4 (66.7)	3 (50.0)	—	—	
	24	阳性 (14)	5.8	14 (100.0)	12 (85.7)	3 (21.4)	1 (7.1)	
		阴性 (6)	5.6	6 (100.0)	5 (83.3)	—	—	
	48	阳性 (14)	5.8	14 (100.0)	14 (100.0)	5 (35.7)	2 (14.2)	
		阴性 (6)	5.6	6 (100.0)	6 (100.0)	—	—	
	96	阳性 (14)	5.8	14 (100.0)	14 (100.0)	6 (42.8)	3 (21.4)	
		阴性 (6)	5.6	6 (100.0)	6 (100.0)	—	—	
	耐药组	4	阳性 (10)	3.3	3 (30.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
			阴性 (6)	3.2	3 (50.0)	2 (33.4)	—	—
12		阳性 (10)	4.3	5 (50.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
		阴性 (6)	4.2	4 (66.7)	3 (50.0)	—	—	
24		阳性 (10)	5.1	9 (90.0)	8 (80.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	
		阴性 (6)	5.3	5 (83.3)	5 (83.3)	—	—	
48		阳性 (10)	5.7	10 (100.0)	10 (100.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	
		阴性 (6)	5.6	6 (100.0)	5 (83.3)	—	—	
96		阳性 (10)	5.7	10 (100.0)	10 (100.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	
		阴性 (6)	5.6	6 (100.0)	5 (83.3)	—	—	

注: “—”: 阴性

表2 两组患者治疗前后血清纤维化指标的变化 ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	初治组			耐药组			组间 t/P
	治疗前	治疗后	组内 t/P	治疗前	治疗后	组内 t/P	
HA	166.93 $\pm$ 52.13	37.23 $\pm$ 12.36	18.606/ < 0.01	169.66 $\pm$ 63.21	40.10 $\pm$ 13.56	35.013/ < 0.01	- 0.284/ > 0.05
LN	80.01 $\pm$ 23.65	48.35 $\pm$ 18.98	28.922/ < 0.01	81.32 $\pm$ 20.54	53.35 $\pm$ 20.36	11.438/ < 0.01	- 0.711/ > 0.05
C-IV	380.23 $\pm$ 101.23	102.01 $\pm$ 36.25	72.118/ < 0.01	382.95 $\pm$ 112.85	162.95 $\pm$ 18.86	65.705/ < 0.01	- 1.693/ > 0.05
PC III	45.85 $\pm$ 21.32	23.36 $\pm$ 8.57	9.097/ < 0.01	52.03 $\pm$ 20.14	25.23 $\pm$ 9.97	11.068/ < 0.01	1.0233/ > 0.05

注: HA: 血清透明质酸, LN: 层黏连蛋白, C-IV: IV型胶原蛋白, PC III: III型前胶原蛋白

ALT复常率分别为100%和93.75%; HBeAg阴转率分别为42.8%和40.0%; HBeAg血清学转换率分别为21.4%和20.0%, 见表1。

#### 二、抗病毒治疗对肝纤维化指标的影响

两组患者在治疗96周后血清透明质酸 (serum hyaluronic acid, HA), 层黏连蛋白 (laminin, LN), III型前胶原蛋白 (type III procollagen protein, PCIII), IV型胶原蛋白 (type IV collagen, IV-C) 水平均较治疗前显著性降低, 两组间纤维化指标变化的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

#### 三、不同程度乙型肝炎肝硬化患者恩替卡韦治疗96周后的疾病进展情况

14例肝硬化患者 Child-Pugh 评分情况如下: Child-Pugh A级患者8例, B级3例, C级3例。经治疗, 均未出现疾病进展, 3例B级患者及2例C级患者均转为A级, 1例C级患者转为B级。全部患者在抗病毒治疗96周内均未进展为肝细胞癌。

#### 四、不良反应

恩替卡韦治疗期间未发现与用药相关的肾功能损伤, 耐药组出现恶心、头晕1例, 无患者因不良反应而停止治疗。

### 讨 论

HBV DNA的持续存在和不断复制是导致病情进展为肝硬化和原发性肝癌的根本原因, 抗病毒治疗是目前慢性乙型肝炎最有效的治疗手段<sup>[3-4]</sup>。恩替卡韦为环戊基鸟嘌呤核苷类似物, 其化学名称为2-氨基-9-[ (1S, 3R, 4S) -4-羟基-3-羟甲基-2-亚甲基环戊基]-1, 9-二氢-6H-嘌呤-6-酮-水合物, 可强效选择性抑制HBV DNA多聚酶的启动、DNA依赖性合成及逆转录功能。对高病毒载量HBeAg阳性患者进行恩替卡韦与阿德福韦酯治疗的病毒学动态比较研究显示, 恩替卡韦早至用药第10天即显示出明显的降低HBV DNA的作用, 恩替卡韦和阿德福韦酯在第12周分别使HBV DNA下降6.23 log<sub>10</sub>拷贝/ml和4.42 log<sub>10</sub>拷贝/ml, 在第48周分别使HBV DNA下降7.28 log<sub>10</sub>拷贝/ml和5.08 log<sub>10</sub>拷贝/ml<sup>[5]</sup>。III期随机对照试验显示, 恩替卡韦0.5 mg/d治疗1年, 其降低HBV DNA水平的效果显著优于拉米夫定, 不论是在HBeAg阳性患者 (-6.9 log<sub>10</sub>拷贝/ml vs -5.4 log<sub>10</sub>拷贝/ml,  $P < 0.0001$ ; HBV DNA < 300 log<sub>10</sub>拷贝/ml的比率为67% vs 36%)<sup>[6]</sup>, 还是在HBeAg阴性患者 (-5.0 log<sub>10</sub>拷贝/ml vs -4.5 log<sub>10</sub>拷贝/ml,  $P <$

0.001; HBV DNA < 300 log<sub>10</sub>拷贝/ml的比率为90% vs 72%)<sup>[7]</sup>。恩替卡韦耐药基因屏障高, 至少需rtL180M及rtM203V, 再加上rtT184、rtS202和(或)rtM250<sup>[8]</sup>3个位点变异才会产生耐药。在体外, 对阿德福韦酯耐药的rtN236T突变株对拉米夫定、恩曲他滨、替比夫定及恩替卡韦等L-核苷类似物仍敏感<sup>[8]</sup>。本研究结果显示, 36例慢性乙型肝炎患者应用恩替卡韦长期治疗, 能快速抑制病毒复制, 改善肝功能。96周时初治组与阿德福韦酯耐药组HBV DNA水平显著下降, HBV DNA低于检测下限的比率均为100%, ALT复常率分别为100%和93.75%, HBeAg转阴率分别为42.8%和40.0%, HBeAg血清学转换率分别为21.4%和20.0%。肝脏纤维化是慢性乙型肝炎向肝硬化发展的必经环节, 两组患者的肝纤维化指标 (HA、LN、PCIII、IV-C) 水平均显著下降。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<sup>[9]</sup>。恩替卡韦通过有效地抑制HBV复制, 并减轻肝细胞的炎性坏死, 间断阻断肝纤维化形成, 防治HBV引起的肝硬化, 而且分析恩替卡韦抗病毒治疗14例肝硬化患者 (Child-Pugh A级患者8例, B级3例, C级3例) 疾病进展情况, 结果显示均未出现疾病进展, 3例B级患者及2例C级患者均转为A级, 1例C级患者转为B级。并且全部患者在抗病毒治疗96周内均无肝癌发生。患者在治疗过程中均表现出良好的耐受性, 未发生严重不良反应。

#### 参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- 2 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. N Engl J Med, 2004, 351(15): 1521-1531.
- 3 Perrillo RP, Marcellin P. Effect of newer oral antiviral agents on future therapy of chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther, 2010, 15(1): 13-22.
- 4 Fung J, Lai CL, Yuen MF. Hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(6): 717-726.
- 5 Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleoside analogues[J]. Hepatol Int, 2008, 2(2): 163-178.
- 6 Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1001-1010.
- 7 Lai CL, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1011-1020.
- 8 Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure[J]. Hepatol Int, 2008, 2(2): 147-151.
- 9 Wang J. Clinical utility of entecavir for chronic hepatitis B in Chinese patients[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 12(8): 13-24.

(收稿日期: 2014-03-06)

(本文编辑: 孙荣华)

陈常云, 马丽, 牟君, 等. 恩替卡韦治疗初治及阿德福韦酯耐药慢性乙型肝炎患者治疗96周的临床研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(5): 639-641.