

替诺福韦与恩替卡韦对高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效比较

王 贺, 邢智远, 孙风波, 张新明, 成 枫, 亓玉琴

作者单位: 266000 山东, 青岛市第六人民医院肝病科(王 贺); 266000 山东, 青岛市中心医院普外科(邢智远); 266000 山东, 青岛市海慈医疗集团普外科(孙风波, 张新明); 266000 山东, 青岛市中心血站检验科(成 枫); 266033 山东, 青岛市立医院消化内科(亓玉琴)

作者简介: 王 贺(1981-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 肝胆系统疾病的诊治。E-mail: whehe1983@163.com

通讯作者: 孙风波(1983-), 男, 在读博士, 主治医师, 研究方向: 肝胆系统疾病的诊治。E-mail: sunfengbo1983@163.com

【摘要】 目的 观察高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者应用替诺福韦(TDF)和恩替卡韦(ETV)治疗 48 周的临床疗效和安全性。**方法** 选取该院收治的高病毒载量 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者 80 例, 随机分成两组, 每组 40 例。TDF 组应用 TDF, 300 mg 顿服, 1 次/d; ETV 组应用 ETV 0.5 mg 顿服, 1 次/d。观察治疗 4、12、24、48 周时 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、ALT 水平等。**结果** TDF 组治疗 4、12、24 和 48 周时 HBV-DNA 转阴率分别是 62.5%、77.5%、95.0%、100%, ETV 组分别是 25.0%、55.0%、72.5%、95.0%, 两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗 4、12 周时 HBeAg 转阴率差异无统计学意义($P > 0.05$)。TDF 组治疗 24、48 周时 HBeAg 转阴率(65.0%、77.5%)高于 ETV 组(37.5%、50.0%), $P < 0.05$ 。两组在 ALT 复常率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** TDF 治疗高病毒载量 HBeAg 阳性 CHB 疗效较 ETV 好, 值得临床推广应用。

【关键词】 替诺福韦; 恩替卡韦; 高病毒载量; HBeAg 阳性; 慢性乙型肝炎

【中图分类号】 R 575.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2016)10-0882-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.10.11

Comparison of the clinical efficacy between tenofovir and entecavir in the treatment of hepatitis B E antigen-positive chronic hepatitis B with high viral load WANG He, XING Zhi-yuan, SUN Feng-bo, et al. Department of Liver Disease, the Sixth People's Hospital of Qingdao City, Shandong 266000, China

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect and safety of tenofovir(TDF) and entecavir(ETV) on the treatment of hepatitis B E antigen-positive chronic hepatitis B(CHB) with high viral load. **Methods** Eighty patients with hepatitis B E antigen-positive CHB and high viral load were collected in our hospital and were randomly divided into two groups. TDF group was treated with tenofovir, 300 mg po qd; the ETV group was treated with entecavir, 0.5 mg po qd. HBV-DNA negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate and ALT levels were observed 4, 12, 24 and 48 weeks after the treatment. **Results** The HBV-DNA negative conversion rates in the TDF group(62.5%, 77.5%, 95.0%, 100%) were significantly higher than those in the ETV group(25.0%, 55.0%, 72.5%, 95.0%) 4, 12, 24 and 48 weeks after the treatment($P < 0.05$). There were no significant differences in HBeAg negative conversion rates between the two groups 4 and 12 weeks after the treatment($P > 0.05$), however, HBeAg negative conversion rates of the TDF group were significantly higher than those of the ETV group 24 and 48 weeks after the treatment($P < 0.05$). There was no significant difference in the ALT normalization rate between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** TDF is more effective than ETV in the treatment of high viral load HBeAg positive CHB

【Key words】 Tenofovir(TDF); Entecavir(ETV); High viral load; Hepatitis B E antigen-positive; Chronic hepatitis B(CHB)

乙肝病毒的复制是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis, CHB)患者发病的主要原因, 而高病毒载量是

导致其进展为肝硬化和肝癌的高危因素。抗病毒治疗通过抑制病毒复制以延缓疾病进展, 是 CHB 治疗

的关键。CHB 高病毒载量(HBV-DNA 载量 $>10^7$ 拷贝/ml)极易导致相关并发症的发生,故抗病毒治疗在延缓疾病进展,预防并发症的发生中起着关键性作用。高病毒载量 CHB 患者一般选用强效低耐药的核苷类似物[替诺福韦(tenofovir,TDF)、恩替卡韦(entecavir,ETV)],不同药物疗效不一。本研究主要是比较 TDF 和 ETV 对高病毒载量的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选 2014-08 ~ 2015-01 本院收治的高病毒载量 CHB 初治患者 80 例。患者纳入标准:(1)诊断均符合《病毒性肝炎防治方案》^[1];(2)年龄在 18 ~ 65 岁,且治疗依从性良好者;(3)乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝 e 抗原(HBeAg)阳性 >6 个月;乙肝病毒载量(HBV-DNA) $>10^7$ 拷贝/ml;总胆红素(TBil) $\leq 3 \times$ 正常值上限;谷丙转氨酶(ALT)在 $2 \sim 10 \times$ 正常值上限;(4)未使用核苷和核苷酸类药物初治者;(5)未合并精神病、糖尿病、甲亢等疾病;(6)除外与甲型和(或)丙型肝炎重叠感染者;(7)最近 6 个月未经免疫调节药物治疗;(8)排除孕期或哺乳期妇女。根据随机数字表将患者分为 ETV 组和 TDF 组,每组 40 例,两组患者的性别、年龄及病程比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较[n,($\bar{x} \pm s$)]

组 别	例数	性别		年龄(岁)	病程(年)
		男	女		
TDF 组	40	21	19	37 $\pm$ 5.2	11.18 $\pm$ 9.87
ETV 组	40	20	20	36 $\pm$ 6.1	10.98 $\pm$ 8.91
t/χ^2	-	0.050		0.789	0.095
P	-	0.823		0.433	0.925

1.2 治疗方法 TDF 组应用替诺福韦酯(韦瑞德,葛兰素史克公司,国药准字 H20130589)300 mg,口服,1 次/d,疗程 48 周。ETV 组应用恩替卡韦片(博路定,中美上海施贵宝制药,国药准字 H20052237)0.5 mg,口服,1 次/d;

1.3 观察指标 两组患者于治疗 4、12、24 和 48 周时观察 HBV-DNA 阴转率、HBeAg 血清学转换率、ALT 复常及不良反应发生情况。HBV-DNA 阴转是指 HBV-DNA 恢复至 10^3 拷贝/ml 以下;HBeAg 血清学转换是指 HBeAg 阴性及抗-HBe 阳性;ALT 复常是指 ALT 恢复至 40 u/L 以下。使用优利特全自动生化仪检测生化学指标(ALT),采用上海科华生物科技酶免试剂测定法(EIA)检测乙型肝炎病毒血清

标志物,采用美国 ABI7500 核酸扩增仪定量核酸扩增(PCR)技术测定 HBV-DNA 含量。检测值下限为 1×10^3 拷贝/ml,以 $>10^7$ 拷贝/ml 为高病毒载量。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗不同时间 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、ALT 复常率比较 TDF 组治疗 4、12、24 和 48 周时 HBV-DNA 转阴率明显高于 ETV 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。两组治疗 4、12 周时 HBeAg 转阴率差异无统计学意义($P>0.05$),TDF 组治疗 24、48 周时 HBeAg 转阴率明显高于 ETV 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。两组在 ALT 复常率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者治疗不同时间 HBV-DNA 转阴率比较[n(%)]

组 别	例数	4 周	12 周	24 周	48 周
TDF 组	40	25(62.5)	31(77.5)	38(95.0)	40(100.0)
ETV 组	40	10(25.0)	22(55.0)	29(72.5)	36(95.0)
χ^2	-	11.420	4.530	7.440	4.210
P	-	0.000	0.033	0.006	0.04

表 3 两组患者治疗不同时间 HBeAg 转阴率的比较[n(%)]

组 别	例数	4 周	12 周	24 周	48 周
TDF 组	40	6(15.0)	18(45.0)	26(65.0)	31(77.5)
ETV 组	40	4(10.0)	12(30.0)	15(37.5)	20(50.0)
χ^2	-	0.460	1.920	6.050	6.540
P	-	0.499	0.166	0.014	0.011

表 4 两组患者治疗不同时间 ALT 复常率的比较[n(%)]

组 别	例数	4 周	12 周	24 周	48 周
TDF 组	40	38(95.0)	39(97.5)	40(100.0)	40(100.0)
ETV 组	40	35(87.3)	38(95.0)	39(97.5)	40(100.0)
χ^2	-	1.409	0.346	1.013	-
P	-	0.235	0.556	0.314	-

2.2 两组不良反应发生率比较 TDF 组出现腹胀、乏力 1 例;头晕 2 例,其余未见不良反应,不良反应发生率为 7.5%。ETV 组出现皮疹 2 例,腹胀、腹泻 1 例,乏力、肝区不适 2 例,其余未见不良反应,不良反应发生率为 12.5%,两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.556,P=0.456$)。

3 讨论

3.1 抗病毒治疗是慢性乙型病毒性肝炎患者治疗的关键。高病毒载量和 HBeAg 阳性是肝硬化及原发性肝癌发生的显著危险因素,因此有效的抗病毒治疗及促进 HBeAg 的血清转换是延缓慢性乙型病毒性肝炎进展的关键。由于高病毒载量乙肝病毒准种复杂度高,容易出现应答不佳、耐药及复发,使治疗难度加大。临床工作中,针对于高病毒载量的 CHB 患者,在条件许可的情况下,相关专家建议首选或优先选择强效、低耐药的核苷类似物单药长期治疗,主要是 ETV 和新近上市的 TDF^[2]。

3.2 ETV 是一种有效的选择性抑制 HBV 复制的脱氧鸟嘌呤核苷类似物^[3],2005 年 11 月 15 日经我国国家食品药品监督管理局批准在中国上市,其主要作用机制为 ETV 经磷酸化转化三磷酸盐,进一步与 HBV-DNA 的底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争,从而有效抑制乙肝病毒的活性,阻碍多聚酶的起点,基因组反转录负链的形成、HBV-DNA 正链的合成等。通过以上机制达到有效抑制 HBV 复制的作用^[4]。ETV 的抗 HBV 作用较强,且耐药率低,但对高病毒载量 HBeAg 阳性慢乙肝患者,单一药物治疗的 6 个月病毒应答率较低^[5]。林青^[6]研究显示 ETV 治疗慢性乙型肝炎疗效较好,安全性较高。

3.3 2008 年后,TDF 相继被美国及欧洲批准,成为第 5 个治疗 CHB 的核苷类似物,2009 年美国肝病学会及欧洲肝病学会指南均推荐其作为治疗乙肝的一线用药,为治疗 CHB 提供了新的选择^[7]。TDF 作为一种新型的核苷类抗病毒药物,其具有快速持久地抑制乙肝病毒的复制,耐药屏障高,耐药率极低,安全性高等特点,在慢性乙型肝炎的治疗中具有独特的特点和优势。TDF 不仅可以有效地抑制乙肝病毒的复制,且与现有的其他核苷酸类似物相比,在 HBeAg 血清阴转率及转换率、组织学缓解率等方面也体现出明显的优势^[8~11]。Gordon 等^[12]研究显示对于高病毒载量慢性乙型肝炎患者,不论 HBeAg 情况,TDF 单药治疗均可以达到病毒学抑制。对于高病毒载量 CHB 患者,TDF 和 ETV 疗效不尽相同。

3.4 本研究对 80 例 HBeAg 阳性的高病毒载量的 CHB 患者随机分为 TDF 组和 ETV 组。观察两组患者治疗 4、12、24 及 48 周时 HBV-DNA 转阴率、ALT 复常率、HBeAg 转阴率等。研究发现,对高病毒载量 HBeAg 阳性 CHB 患者,TDF 组于治疗 4、12、24 和 48 周时 HBV-DNA 转阴率较同期 ETV 组的 HBV-DNA 转阴率要高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4、12 周时两组在 HBeAg 转阴率差异无统计学意义。治疗 24、48 周时,TDF 组 HBeAg 转阴率明显高于 ETV 组,差异有统计学意义。两组在 ALT 复常率方面统计分析显示差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者发生不良反应例数均较少,且差异无统计学意义。本研究结果与许国兵等^[13]的研究基本一致。

本研究进一步证实,两种药物均有较好的抗乙肝病毒疗效。然而对于高病毒载量的慢性乙型肝炎患者 TDF 早期疗效更佳,安全性高,耐药率低,值得临床推广应用。

参考文献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56 - 62.
- 2 科技部“十二五”重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. 中国医刊, 2014, 49(4): 99 - 105.
- 3 Peters M, Hann H, Mmrtin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2004, 126(1): 91 - 101.
- 4 范瑞琴, 苏传真, 朱刚剑, 等. 恩替卡韦联合扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 73 例疗效观察[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(1): 31 - 33.
- 5 Wang F, Wang H, Shen H, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase mutations in a patient with HBeAg positive chronic hepatitis B virus treated with sequential monotherapy and adds on nucleoside/nucleotide analogues[J]. Clin Ther, 2009, 31(2): 360 - 366.
- 6 林青. 恩替卡韦治疗乙肝相关性肝癌根治术后的临床效果观察[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(2): 139 - 142.
- 7 Bhattacharya D, Thio CL. Review of hepatitis B therapeutics[J]. Clin Infect Dis, 2010, 1(10): 1201 - 1208.
- 8 Gish R, Jia JD, Locarnini S, et al. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance[J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12(4): 341 - 353.
- 9 Buster EH, Baak BC, Bakker CM, et al. The 2012 revised Dutch national guidelines for the treatment of chronic hepatitis B virus infection[J]. Neth J Med, 2012, 70(8): 381 - 385.
- 10 Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease[J]. Hepatology, 2011, 53(1): 62 - 72.
- 11 Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, et al. Two years safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBV induced cirrhosis[C]. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Copenhagen, 2009.
- 12 Gordon SC, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load[J]. Herpetology, 2013, 58(2): 505 - 513.
- 13 许国兵, 陆海潮, 李四海. 替诺福韦与恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎对比研究[J]. 中南药学, 2015, 13(2): 206 - 208.

[收稿日期 2016-03-23][本文编辑 吕文娟]