

恩替卡韦长期治疗乙肝相关肝硬化疗效及影响因素研究

徐红, 金水忠, 陈海燕, 陆慧, 李琤, 钟辉

基金项目: 上海市奉贤区科委科学技术发展基金资助项目(编号:奉科2010-100909)

作者单位: 201400 上海, 上海市奉贤区古华医院肝病科

作者简介: 徐红(1967-), 女, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 研究方向: 肝病诊治。E-mail: xhong0717@163.com

[摘要] **目的** 研究恩替卡韦长期治疗乙型肝炎相关性肝硬化(乙肝相关肝硬化)患者的疗效和安全性, 探讨预后影响因素。**方法** 120例乙肝相关肝硬化抗病毒初治患者, 按1:1原则随机分为恩替卡韦治疗组60例和拉米夫定对照组60例, 进行144周治疗。**结果** 120例患者在48周内共死亡7例(5.83%), 均为50岁以上的失代偿期Child-Pugh C级患者。治疗组死亡3例。对照组死亡4例, 1例患者因肝细胞癌(HCC)接受肝移植。治疗组57例、对照组55例完成144周随访。治疗组血清谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、Alb复常率高于拉米夫定对照组, Child-Pugh评分改善优于拉米夫定对照组($P < 0.05$), 治疗组病毒学应答率高于拉米夫定对照组(100% vs 85.4%, $\chi^2 = 4.46, P < 0.05$)。治疗组血清学应答率、不良反应发生率、终点不良事件发生率均与对照组相近($P > 0.05$)。对照组耐药率高于治疗组(14.5% vs 0%, $\chi^2 = 5.72, P < 0.05$)。**结论** 恩替卡韦长期治疗乙肝相关肝硬化比拉米夫定具有更优异的抗病毒效力, 其疗效优于拉米夫定; 年龄、Child-Pugh评分与乙肝相关肝硬化患者终点不良事件发生相关。

[关键词] 恩替卡韦; 拉米夫定; 肝硬化; 乙型肝炎

[中图分类号] R 512.6⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)03-0197-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.03.01

Clinical efficacy of long-term treatment with entecavir in patients with hepatic cirrhosis caused by hepatitis B virus XU Hong, JIN Shui-zhong, CHEN Hai-yan, et al. Department of Liver Disease, Guhua Hospital of Fengxian District in Shanghai, Shanghai 201400, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy, safety and the prognostic factors of the long-term therapy with entecavir in the patients with hepatic cirrhosis caused by hepatitis B virus. **Methods** A total of 120 patients were randomly divided into the treatment group ($n = 60$) and the control group ($n = 60$). The treatment group received entecavir, and the control group received lamivudin. **Results** Of the 120 patients, 7 cases died within 48 weeks, and all the dead cases were over 50 years old with Child-Pugh C. 3 cases died in the treatment group, and 4 cases died in the control group, 1 case received liver transplantation because of hepatocellular carcinoma (HCC). 57 cases in the treatment group and 55 cases in the control group were followed up for 144 weeks. The improvement rates of ALT, TBil, ALB, Child-Pugh score in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The virological response rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (100% vs 85.4%, $\chi^2 = 4.46, P < 0.05$). There were no significant differences between the two groups in the rates of serological response, adverse reactions and the terminal adverse events ($P > 0.05$). The rate of drug resistance in the treatment group was significantly higher than that in the control group (14.5% vs 0%, $\chi^2 = 5.72, P < 0.05$). **Conclusion** Entecavir has a better effect on antiviral than lamivudin in the treatment of hepatic cirrhosis caused by hepatitis B virus. Age and Child-Pugh score are correlative with the terminal adverse events.

[Key words] Entecavir; Lamivudin; Hepatic cirrhosis; Hepatitis B virus

研究发现慢性乙型肝炎持续病毒活跃复制导致肝内炎症反应在肝硬化进展及肝癌的发生方面起着

重要作用^[1], 乙肝相关肝硬化患者预后较差, 具有较高病死率^[2]。口服核苷类药物能有效抑制 HBV DNA

复制,改善患者的肝功能,减少肝病进展和肝细胞癌(HCC)的发生率,降低病死率,提高患者的生活质量,但随着治疗时间的延长,存在耐药变异风险^[3]。乙肝相关肝硬化患者肝储备功能低,一旦出现病毒学耐药,极有可能出现病情加重,可引起临床失代偿、肝功能衰竭^[3]。本研究旨在观察恩替卡韦与拉米夫定治疗乙肝相关肝硬化患者的疗效、耐药性、安全性,以及终点不良事件的发生率,探讨乙肝相关肝硬化的预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究所有患者均来自我院2009-01~2011-06门诊和住院的乙肝相关肝硬化患者,诊断符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南(2010版)》中的标准^[4]。120例患者男93例,女27例,年龄20~67(45.7±13.5)岁,采用1:1随机化原则分组法分为两组。恩替卡韦治疗组60例,男46例,女14例,年龄31~67岁;Child-Pugh分级A、B、C分别为31例(51.7%)、21例、8例;HBeAg阳性28例(46.6%),HBeAg阴性32例,伴有腹水24例,上消化道出血史11例。拉米夫定对照组60例,男47例,女13例,年龄35~65岁,Child-Pugh分级A、B、C分别为30例(50%)、21例、9例;HBeAg阳性26例(43.3%),HBeAg阴性34例;伴有腹水25例,上消化道出血史11例。两组患者在性别、年龄、病情、生化指标、肝功能Child-Pugh分级及HBV DNA载量等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入选标准 (1)代偿期肝硬化:Child-Pugh A级(5~6分);失代偿期肝硬化:Child-Pugh ≥ 7 分(B级、C级)或出现门静脉高压并发症如腹水、上消化道出血。(2)HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml、HBeAg阳性或阴性。(3)既往无抗乙肝病毒治疗史。

1.3 排除标准 (1)曾经应用抗病毒作用的药物(核苷类似物和干扰素)和免疫调节剂;(2)伴有活动性消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征、原发性肝癌;(3)合并其他嗜肝病毒感染,合并自身免疫性、酒精性、药物性、脂肪性等其他慢性肝病或严重全身性疾病;(4)伴有严重心、肾、内分泌及造血系统疾病;(5)合并恶性肿瘤等;(6)妊娠或哺乳期妇女。

1.4 治疗方法 两组患者治疗过程中均按病情需要,给予保肝、抗感染及对症支持治疗等综合治疗,有腹水者选择性加用螺内酯、呋塞米等利尿,必要时给予人血白蛋白或血浆等治疗。经1:1随机分组后,所有患者在知情同意下,治疗组给予口服恩替卡韦片(施贵宝公司生产,生产批号1201663)0.5 mg/d,

空腹服用,治疗144周。对照组给予口服拉米夫定(葛兰素公司生产,生产批号13070016)100 mg/d,口服治疗144周。

1.5 观察方法与指标 所有患者进行随访,根据患者病情,每1~3个月检测血常规、肝肾功能、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、甲胎蛋白(AFP)、凝血酶原时间(PT)、肝胆胰脾及腹腔积液B超或CT检查等。采集治疗前、每隔12周的血清标本,血清HBV DNA检测采用荧光定量PCR法(RT-PCR),HBV DNA $< 5.0 \times 10^2$ 拷贝/ml判为阴性(送上海艾迪康公司检测完成),如病毒学突破(连续两次HBV DNA较最低值升高1 log₁₀拷贝/ml及以上为阴性转为阳性)给予YMDD变异检测(送上海艾迪康公司检测)。血清HBV标志物(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、抗-HBc)检测采用酶联免疫吸附法(ELISA)。

1.6 疗效终点 (1)主要疗效终点:病毒学应答,HBV DNA阴转率。(2)次要疗效终点:生化学应答,血清谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBiL)等指标改善的患者比例;Child-Pugh评分改善的患者比例。HBeAg阴转率及HBeAg血清学转换率,HBsAg阴转率及HBsAg血清学转换率。(3)安全性终点:终点不良事件发生率(死亡、HCC、肝移植),不良反应和基因耐药发生比例。

1.7 统计学方法 应用SPSS11.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用 t 检验,计数资料率的比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,HBV DNA取对数值(log₁₀拷贝/ml)进行统计。完成144周随访患者列入统计, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗程与疾病转归 120例患者在144周随访中,死亡7例(5.83%)。治疗组死亡3例(均为失代偿患者,HBeAg阳性1例,HBeAg阴性2例),有57例随访144周。对照组死亡4例(均为失代偿患者,HBeAg阳性1例,HBeAg阴性3例),1例患者因HCC接受肝移植,有55例随访144周。治疗组57例患者Child-Pugh评分A、B、C分别为29例、22例、6例;对照组55例患者Child-Pugh评分A、B、C分别为28例、21例、6例,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组生化学应答及Child-Pugh分级比较 两组患者经144周治疗血清ALT、TBiL、Alb、PT等方面均有显著改善,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组ALT、TBiL、Alb复常率高于

对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。治疗组PT复常率高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过144周治疗后,治疗组57例Child-Pugh A、B、C分级分别为50例、6例和1例;对照组55例Child-Pugh A、B、C分级分别为36例、14例和5例,两组比较差异有统计学意义($Z = 2.73, P <$

0.05)。治疗组Child-Pugh评分改善优于对照组[(6.7 ± 1.7) vs (7.5 ± 1.5), $t = 2.63, P < 0.05$],差异有统计学意义。两组Child-Pugh评分改善率比较,治疗组优于对照组(92.9% vs 72.2%, $P < 0.01$)。见表2。

表1 两组患者治疗前后生化指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)		TbIL ($\mu\text{mol/L}$)		Alb (g/L)		PT (s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	57	155.3 ± 55.6	30.6 ± 9.6	88.6 ± 37.4	28.8 ± 9.7	28.2 ± 5.5	37.8 ± 4.1	15.4 ± 1.7	11.3 ± 1.1
对照组	55	148.5 ± 61.9	50.8 ± 20.5	79.5 ± 45.5	36.6 ± 18.2	28.6 ± 7.9	36.4 ± 3.7	14.9 ± 2.1	12.1 ± 1.3
<i>t</i>	-	0.055	6.052	1.044	2.497	0.281	2.030	1.250	3.172
<i>P</i>	-	0.652	0.001	0.377	0.015	0.348	0.025	0.179	0.002

表2 两组到达治疗终点患者重要肝功能指标和Child-Pugh评分比较[n(%)]

组别	例数	ALT复常率	TbIL复常率	Alb复常率	PT复常率	Child-Pugh评分改善率
治疗组	57	55(96.5)	50(87.7)	51(89.4)	44(78.9)	53(92.9)
对照组	55	46(83.6)	39(70.9)	41(74.5)	39(70.9)	40(72.7)
χ^2	-	4.811	4.84	4.25	0.58	8.15
<i>P</i>	-	0.023	0.024	0.021	0.62	0.005

2.3 两组病毒学应答情况比较 治疗组在24周内HBV DNA阴转率高于对照组($P < 0.05$),对照组HBV DNA阴转率在96周以后有下降趋势(与8例拉米夫定耐药有关)。治疗组144周HBV DNA阴转率明显高于对照组(100.0% vs 85.4%, $\chi^2 = 4.46, P < 0.05$)。见表3。

表3 两组到达治疗终点患者HBV DNA阴转率比较[n(%)]

组别	例数	12周	24周	36周	48周	72周	96周	120周	144周
治疗组	57	34(59.6)	49(85.9)	52(91.2)	55(96.5)	57(100.0)	57(100.0)	57(100.0)	57(100.0)
对照组	55	21(38.2)	36(66.3)	44(80.0)	48(87.3)	51(92.7)	50(90.9)	49(89.1)	47(85.4)
χ^2	-	5.16	5.49	2.88	0.87	2.45	3.50	4.59	4.46
<i>P</i>	-	0.025	0.025	0.132	0.682	0.191	0.056	0.028	0.029

2.4 两组血清学应答情况比较 治疗组27例HBeAg阳性患者144周HBeAg血清阴转、HBeAg血清转换分别为55.6%(14/27)、29.6%(8/27);对照组25例HBeAg阳性患者144周HBeAg血清阴转、HBeAg血清转换分别为44.0%(11/25)、24.0%(6/25),两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.321 \sim 0.005, P > 0.05$)。两组患者均无HBsAg血清清除及HBsAg血清转换。

2.5 两组安全性及耐药发生率比较 治疗组有30例患者在治疗4周内出现轻度中上腹不适,高于对照组22例(52.6% vs 40.0%)。治疗组、对照组在治疗12周内出现ALT或TbIL上升的患者分别为52.6%(30/57)、40.0%(22/55),给予甘草酸二胺、苦黄等治疗,病情均无进行性恶化。对照组在治疗48周内有27.3%(15/55)出现血清肌酐酶轻度升高,高于治疗组17.5%(10/57),继续治疗都得到

缓解。两组均未见肾功能损害(血清肌酐升高)。两组均无患者因不良反应事件中止治疗。两组不良反应率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.52 \sim 1.63, P > 0.05$)。对照组8例(14.5%)在治疗36周后先后出现病毒学反弹,其中HBeAg阳性6例,HBeAg阴性2例,代偿期患者5例,失代偿期患者3例,行基因耐药检测有YMDD变异,患者肝功能一度加重,经加用阿德福韦等治疗后好转出院,并纳入统计。治疗组无病毒学反弹。对照组耐药率高于治疗组,差异有统计学意义(14.5% vs 0%, $\chi^2 = 5.72, P < 0.05$)。

2.6 两组治疗终点不良事件发生率比较 在144周随访中,两组在48周内共死亡7例患者,均为50岁以上的失代偿期患者(Child-Pugh C级),其中治疗组2例因上消化道出血、1例因继发腹腔感染并发肝肾综合征死亡。对照组2例因上消化道出血、1例因继发腹腔感染并发肝肾综合征、1例因肝性脑

病死亡,1 例患者因 HCC 接受肝移植(Child-Pugh 评分 B 级目前生存)。治疗组终点不良事件发生率 5.0% (3/60) 低于对照组的 8.3% (5/60),但差异无统计学意义($\chi^2 = 0.48, P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 乙肝相关肝硬化患者体内 HBV 复制活跃,可导致肝脏损害加重,出现各种并发症,甚至发展成肝功能衰竭和(或)HCC,抑制或清除 HBV 是改善病情和降低病死率的关键。指南推荐,对于活动性及失代偿肝硬化患者,不论血清 ALT 水平、HBV DNA 载量或 HBeAg 状态如何,均建议给予长期抗病毒治疗,甚至终身治疗^[4,5]。恩替卡韦能快速抑制乙肝病毒,具有高耐药基因屏障和低耐药的特点^[6]。

3.2 本研究发现,恩替卡韦及拉米夫定治疗乙肝相关肝硬化均可明显改善肝功能,降低 Child-Pugh 评分。恩替卡韦治疗组 ALT、TbIL、Alb 复常率以及 Child-Pugh 评分改善率均高于拉米夫定对照组($P < 0.05$),与国内外学者近期报道的结果一致^[7,8]。恩替卡韦治疗组的病毒学应答率高于拉米夫定对照组,治疗组 144 周 HBV DNA 阴转率明显高于对照组(100.0% vs 85.4%, $P < 0.05$)。治疗组在 24 周时 HBV DNA 阴转率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),更体现了恩替卡韦在治疗初期具有抑制病毒能力强、早期病毒应答率高、起效快的特点。恩替卡韦治疗组血清学应答率与拉米夫定对照组相近,差异无统计学意义($P > 0.05$),与近期学者报道的结果一致^[8]。

3.3 本研究 120 例患者在 48 周内共死亡 7 例,其中治疗组死亡 3 例,对照组死亡 4 例,对照组另有 1 例患者因 HCC 接受肝移植,发生终点不良事件者均为 50 岁以上和 Child-PughC 级失代偿期患者;两组

终点不良事件发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),提示年龄及 Child-Pugh 评分与终点不良事件发生相关。两组患者治疗早期不良反应发生率相近($P > 0.05$)。对照组有 8 例患者在治疗 36 周后先后出现 YMDD 耐药变异,耐药率高于治疗组(14.5% vs 0%, $P < 0.05$)。

3.4 本研究结果显示,恩替卡韦长期治疗乙肝相关肝硬化比拉米夫定具有更优异的抗病毒效力,早期病毒学应答率、安全性高,耐受性好,耐药率低;年龄及 Child-Pugh 分级与终点不良事件发生相关。对于乙肝相关肝硬化患者应尽早给予抗病毒治疗,恩替卡韦是其较好的选择。

参考文献

- 1 Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection [J]. Lancet, 2009, 373:582 - 592.
- 2 de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. Survival and prognostic in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver [J]. Gastroenterology, 1992, 103(5):1630 - 1635.
- 3 Zhang FK. Lamivudine treatment of decompensated hepatitis B virus reated cirrhosis [J]. HBPD Int, 2006, 5(1):10 - 15.
- 4 中华医学会肝病学会, 感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, (5):13 - 24
- 5 Fontana RJ. Entecavir in decompensated HBV cirrhosis; The future is looking brighter [J]. J Hepatol, 2010, 52(2):147 - 149.
- 6 喻建华, 施军平, 武 静, 等. 拉米夫定和阿德福韦酯初治联合与恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性比较 [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(2):88 - 92.
- 7 黄志刚, 柳 杰, 许永萍. 恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化 [J]. 传染病信息, 2009, 22(2):112 - 114.
- 8 Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis [J]. J Hepatol, 2010, 52:176 - 182.

[收稿日期 2016 - 08 - 16] [本文编辑 黄晓红]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件,务请补全以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目,作者(汉拼),英文单位名称,英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年月、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 须寄(送)A4 纸打印稿一份,并发电子邮件到本编辑部。
7. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。