

恩替卡韦长期治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎的临床观察

吴华峰*, 刘琦, 刘立亚, 万志军, 杜秀玲(任丘市华北石油管理局总医院, 河北任丘 062552)

中图分类号 R512.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3783-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.13

摘要 目的:观察恩替卡韦长期治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎的临床疗效和安全性。方法:90例拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者给予恩替卡韦1.0 mg,口服,qd,疗程为8年。对出现病毒学反弹的患者,停用恩替卡韦,改用阿德福韦酯或阿德福韦酯联合拉米夫定治疗。观察所有患者的临床疗效,治疗后乙型肝炎病毒(HBV)的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)阴转率、病毒学反弹率、乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)血清学转换率、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)血清学转换率、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平及不良反应发生情况。结果:所有患者临床总有效率在治疗24周时显著升高(88.9%),在治疗192周达到最高值(93.3%),并保持平稳至治疗结束;在治疗8周时出现HBV-DNA阴转(8.9%),治疗96周时显著升高(46.7%),在治疗结束时达到最高值(62.2%);治疗48周时5例患者出现病毒学反弹(5.6%),治疗结束时共有25例患者出现病毒学反弹(27.8%);治疗48周时3例患者出现HBeAg血清学转换(3.3%),治疗结束时共有29例患者出现HBeAg血清学转换(32.2%);治疗288周时6例患者出现HBsAg血清学转换(6.7%),治疗结束时共有11例患者出现HBsAg血清学转换(12.2%)。随治疗时间的延长,患者ALT水平迅速下降,在治疗12周时基本恢复正常至治疗结束。所有患者中有9例出现恶心,7例乏力,5例心动过速,2例尿液中检测有白细胞,经对症处理后均恢复正常,不良反应发生率为25.6%。结论:恩替卡韦长期治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者疗效显著,安全性较好。

关键词 慢性乙型肝炎;拉米夫定;恩替卡韦;疗效;安全性

Clinical Observation of Long-term Treatment of Entecavir for Lamivudine-refractory Chronic Hepatitis B

WU Hua-feng, LIU Qi, LIU Li-ya, WAN Zhi-jun, DU Xiu-ling (General Hospital of Renqiu City, North China Petroleum Administration Bureau, Hebei Renqiu 062552, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of long-term treatment of entecavir for lamivudine-refractory chronic hepatitis B. METHODS: 90 patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B were selected and given entecavir 1.0 mg orally, qd, over a period of 8 years. When patients suffered from viral rebound, adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil combined with lamivudine instead of entecavir. Clinical efficacy of patients was observed. HBV-DNA negative rate, accumulative virology bounce rates, the serological conversion rates of HBeAg and HBsAg, ALT and ADR were recorded after treatment. RESULTS: The total effective rate was increased significantly at 24 weeks (88.9%), and then increased slowly, reached the maximum at 192 weeks (93.3%) and then maintains steady till the end of treatment. HBV-DNA negative rate was elevated gradually at 8 weeks (8.9%) and outstanding at 96 weeks (46.7%), then slowly to reach the maximum (62.2%) at the end of treatment. 5 cases (5.6%) suffered from virology bounce at 48 weeks then increased slowly. 25 cases (27.8%) suffered from virology bounce at the end of treatment. There were 3 cases (3.3%) with serological conversion of HBeAg at 48 weeks and 29 cases (32.2%) at the end of treatment. 6 cases (6.7%) occurred serological conversion of HBsAg at 288 weeks and 11 cases (12.2%) at the end of treatment. The level of ALT was dropped rapidly to normal value at 12 weeks, and was maintained till the end of follow-up. There were 9 cases of nausea, 7 cases of weakness, 5 cases of tachycardia, and white blood cells were found in 2 cases of urine test and were controlled by symptomatic treatment. The incidence of ADR was 25.6%. CONCLUSIONS: Long-term treatment of entecavir is effective and safe in the treatment of lamivudine-refractory chronic hepatitis B.

KEYWORDS Chronic hepatitis B; Lamivudine; Entecavir; Therapeutic efficacy; Safety

慢性乙型肝炎是一种传染性疾病,其乙型肝炎病毒(HBV)检测为阳性,潜伏期约为6周~6个月。目前,主要的治疗方法为抗病毒治疗。拉米夫定是一种核苷类似物,为抗病毒药物,可竞争性抑制病毒DNA链的合成及延长^[1],抑制HBV的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)的复制^[2]。该药具有吸收好、半衰期长、毒副作用轻、抑制HBV-DNA迅速等特点,但也有研究认为随着治疗时间的延长,其耐药性的发生率较高,停

药后易反弹^[3]。恩替卡韦是一种2'-脱氧鸟嘌呤碳环类似物,为抗HBV的一线药物。有研究认为,其抗病毒活性显著优于拉米夫定^[4],耐药性较小^[5],尤其对于拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者具有显著的抗HBV作用^[6],且随着治疗时间的延长,患者病毒学、生物化学、血清学等方面均可得到显著改善^[7],但仍有报道认为恩替卡韦并不是治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者的最佳药物^[8]。为此,在本研究中笔者观察了恩替卡韦治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者8年的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

* 主治医师。研究方向:传染病。E-mail: xiaoxiaoma_0909@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2003年1月—2005年12月我院收治拉米夫定失败的慢性乙型肝炎患者90例,其中男性56例,女性34例;年龄16~44岁,平均(30.1±10.4)岁;病程12~18年,平均(15.6±8.3)年;乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)阳性87例,乙型肝炎病毒e抗体(HBeAb)阳性3例。所有患者均符合《病毒性肝炎防治方案》中乙型肝炎的诊断标准^[9]。纳入标准:(1)年龄≥16岁;(2)有慢性HBV感染史;(3)HBeAg阳性、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性>6个月或HBeAg阴性、丙氨酸氨基转移酶(ALT)>正常值10倍;(4)拉米夫定失败:①经拉米夫定治疗12个月后,HBV-DNA降低<2 log₁₀ 拷贝/ml;②经拉米夫定治疗36个月后,HBeAg阳性,HBV-DNA>1×10⁵ 拷贝/ml或HBeAg阴性,HBV-DNA>1×10⁴ 拷贝/ml,ALT水平升高>正常值上限。排除标准:(1)合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染,及丙、丁型肝炎病毒;(2)合并自身免疫性肝炎、酒精性肝病、胆汁淤积性肝病、肝癌等;(3)除给予拉米夫定外的其他干扰素应用超过12周;(4)胰腺炎史;(5)妊娠期或哺乳期妇女。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者给予恩替卡韦(江苏正大天晴药业股份有限公司)1.0 mg,口服,qd,疗程为8年。对出现病毒学反弹的患者,停用恩替卡韦,改用阿德福韦酯或阿德福韦酯联合拉米夫定治疗。经治疗后达到完全病毒学应答标准的患者,需随访到治疗结束。

1.3 观察指标

观察患者治疗后HBV-DNA阴转率、病毒学反弹率、HBeAg血清学转换率、HBsAg血清学转换率、ALT水平及不良反应发生情况。

表2 治疗后患者HBV-DNA阴转率[例(%)]

Tab 2 HBV-DNA negative rate of patients after treatment [case (%)]

指标	n	8周	12周	24周	48周	96周	144周	192周	240周	288周	420周
HBV-DNA阴转率	90	8(8.9)	10(11.1)	16(17.8)	20(22.2)	42(46.7)	38(42.2)	45(50.0)	43(47.8)	46(51.1)	56(62.2)

表3 治疗后患者病毒学反弹率[例(%)]

Tab 3 The cumulative virology bounce rates after treatment [case (%)]

指标	n	48周	96周	144周	192周	240周	288周	420周
累积病毒学反弹率	90	5(5.6)	8(8.9)	11(12.2)	16(17.8)	19(21.1)	22(24.4)	25(27.8)

2.4 治疗后患者HBeAg、HBsAg血清学转换率

治疗48周时3例患者出现HBeAg血清学转换(3.3%),治疗结束时共有29例患者出现HBeAg血清学转换(32.2%);治疗288周时6例患者出现HBsAg血清学转换(6.7%),治疗结束时共有11例患者出现HBsAg血清学转换(12.2%),详见表4。

2.5 ALT水平随时间变化趋势

随治疗时间的延长,患者ALT水平迅速下降,在12周时基本恢复正常至治疗结束,ALT水平随时间变化趋势见图1。

2.6 不良反应

所有患者中有9例出现恶心,7例乏力,5例心动过速,2例

1.4 疗效判定标准^[10]

(1)显效:临床症状基本消失,ALT、血清总胆红素(TBIL)水平降至正常值2倍以下,凝血酶原活动度(PTA)≥70%;(2)有效:临床症状略有好转,ALT、TBIL水平下降≥50%,PTA60%~<70%;(3)无效:临床症状无好转,ALT、TBIL水平下降<50%,PTA<60%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

2 结果

2.1 患者临床疗效

所有患者临床总有效率在治疗24周时显著升高(88.9%),随后升高缓慢,治疗192周达到最高值(93.3%)并保持平稳至治疗结束,详见表1。

表1 患者临床疗效[例(%)]

Tab 1 Clinical efficacy [case (%)]

时间	n	显效	有效	无效	总有效率, %
8周	90	52(57.8)	14(15.6)	24(26.6)	73.3
24周	90	67(74.5)	13(14.4)	10(11.1)	88.9
48周	90	70(77.8)	12(13.3)	8(8.9)	91.1
96周	90	71(78.9)	11(12.2)	8(8.9)	91.1
144周	90	71(78.9)	12(13.3)	7(7.8)	92.2
192周	90	72(80.8)	12(13.3)	6(6.7)	93.3
240周	90	72(80.8)	12(13.3)	6(6.7)	93.3
288周	90	73(81.1)	11(12.2)	6(6.7)	93.3
420周	90	73(81.1)	11(12.2)	6(6.7)	93.3

2.2 治疗后患者HBV-DNA阴转率

在治疗8周时出现HBV-DNA阴转(8.9%),治疗96周时显著升高(46.7%),随后升高缓慢,治疗结束时达到最高值(62.2%),详见表2。

2.3 治疗后患者病毒学反弹率

治疗48周时5例患者出现病毒学反弹,随后升高缓慢,治疗结束时共有25例患者出现病毒学反弹,详见表3。

尿液中检测有白细胞,经对症处理后均恢复正常,不良反应发生率为25.6%。

表4 治疗后患者HBeAg、HBsAg血清学转换率[例(%)]

Tab 4 The serological conversion rates of HBeAg and HBsAg after treatment [case (%)]

指标	n	48周	96周	288周	420周
HBeAg血清学转换率	90	3(3.3)	5(5.8)	9(10.0)	29(32.2)
HBsAg血清学转换率	90			6(6.7)	11(12.2)

3 讨论

在慢性乙型肝炎的治疗中,长期、有效地降低HBV-DNA水平是抗HBV的关键,而拉米夫定长期服用会引起病毒学反弹。恩替卡韦是环戊酰鸟苷类似物,临床常用于治疗慢性乙型肝炎,对HBV聚合酶具有抑制作用,其作用机制为:(1)启动了HBV多聚酶;(2)形成前基因组mRNA逆转录负链;(3)合成HBV-DNA正链^[11]。此外,该药还对cDNA有一定的抑制作用^[12]。

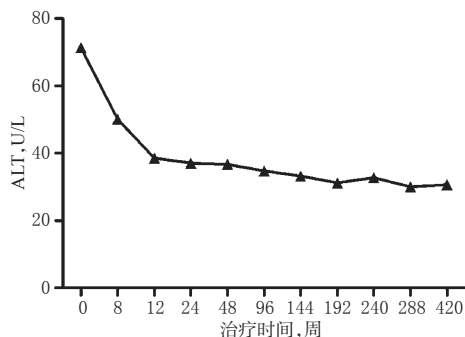


图1 ALT水平随时间变化趋势图

Fig 1 The changing trends of ALT with time

本研究结果显示,患者临床总有效率在治疗24周时显著升高(88.9%),随后升高缓慢,治疗192周时达到最高值(93.3%),并保持平稳至治疗结束,表明恩替卡韦治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎具有显著疗效,且随着治疗时间的延长疗效保持平稳。在治疗8周时出现HBV-DNA阴转(8.9%),治疗96周时显著升高(46.7%),随后上升缓慢,在治疗结束时达到最高值(62.2%),HBV-DNA阴转率低于已往的研究^[3],可能为拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者HBV-DNA的检出率较低,从而导致HBV-DNA阴转率较低。

本研究结果还显示,治疗48周时3例患者出现HBeAg血清学转换(3.3%),治疗结束时共有29例患者出现HBeAg血清学转换(32.2%);治疗288周时6例患者出现HBsAg血清学转换(6.7%),治疗结束时共有11例患者出现HBsAg血清学转换(12.2%)。虽然恩替卡韦治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者HBeAg、HBsAg血清学转换率均有所增高,但仍低于阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者HBeAg、HBsAg血清学转换率^[4]。病毒学反弹方面,治疗48周时5例患者出现病毒学反弹(5.6%),随后升高缓慢,治疗结束时共有25例患者出现病毒反弹(27.8%)。表明随着治疗时间的延长,拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者的病毒学反弹率增加,可能与恩替卡韦耐药性需在拉米夫定耐药基因rtM204V/I的基础上至少再出现一个基因突变有关,其病毒学反弹率的增加可能是拉米夫定、恩替卡韦之间的交叉耐药引起的^[5]。ALT水平方面,随治疗时间的延长,患者ALT水平迅速下降,在12周时基本恢复正常至治疗结束,表明恩替卡韦可使患者ALT水平显著降低。安全性方面,所有患者出现9例恶心,7例乏力,5例心动过速,2例尿液中检测有白细胞,经对症处理后均恢复正常,不良反应发生率为25.6%。表明恩替卡韦治疗拉米夫定失效的慢性乙型肝炎患者安全性较好。

综上所述,恩替卡韦长期治疗拉米夫定失效慢性乙型肝炎患者疗效显著,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

[1] 石刚,肖亮,陶涛,等.恩替卡韦治疗拉米夫定失效慢性乙型肝炎的Meta分析[J].中国综合临床,2009,25(12):1260.

[2] Pipili C, Cholongitas E, Papatheodoridis G. Review arti-

cle: nucleos (t) ide analogues in patients with chronic hepatitis B virus infection and chronic kidney disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014,39(1):35.

[3] Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance[J]. *Liver Int*, 2013,33(s1):116.

[4] Ono A, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients[J]. *J Hepatol*, 2012,57(3):508.

[5] 尚华,张国顺,张文缓,等.核苷类抗病毒药物治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床效果观察[J].中国综合临床,2013,29(12):1254.

[6] 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.

[7] Zhang Y, He S, Li QL, et al. Dynamics of hepatitis B virus resistance substitutions correlates with virological response in LAM ivudine-refractory patients with entecavir rescue monotherapy[J]. *Virus Res*, 2013,177(2):156.

[8] Zhao P, Wang C, Huang L, et al. Comparison of rescue strategies in lamivudine-resistant patients with chronic hepatitis B[J]. *Antiviral Res*, 2012,96(2):100.

[9] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,中华医学会肝病分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324.

[10] 袁明娟,李四海,申红连.丁二磺酸腺苷蛋氨酸辅助治疗慢性乙型肝炎重叠急性戊型肝炎的疗效观察[J].中国药房,2013,24(24):2260.

[11] Koffi J, Egounlety R, Pradat P, et al. Impact of lamivudine-resistance mutations on entecavir treatment outcome in hepatitis B[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014,26(2):146.

[12] 王晓英,余会元.慢性乙型肝炎患者肝组织乙型肝炎病毒共价闭合环状DNA与血清HBV DNA,乙型肝炎病毒标志物的相关性[J].中华传染病杂志,2013,31(7):431.

[13] Tanaka M, Setoguchi T, Ishidou Y, et al. Pathological femoral fractures due to osteomalacia associated with adefovir dipivoxil treatment for hepatitis B: a case report[J]. *Diagn Pathol*, 2012,7(1):1.

[14] Seto WK, Liu K, Fung J, et al. Outcome of lamivudine-resistant chronic hepatitis B after up to 5 years of combination therapy with adefovir[J]. *Antivir Ther*, 2012,17(7):1255.

[15] Sheng YJ, Liu JY, Tong SW, et al. Lamivudine plus adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. *Virology*, 2011(8):393.

(收稿日期:2014-07-02 修回日期:2014-09-01)