

恩替卡韦在慢性乙型肝炎治疗中的应用效果*

江自成¹, 咸建春² (1. 陕西省安康市中心医院感染性疾病科 725000; 2. 江苏省泰州市人民医院肝病科 225499)

【摘要】 目的 对恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效进行探讨分析。**方法** 选取安康市中心医院在 2009 年 5 月至 2012 年 5 月收治的 50 例确诊为慢性乙型肝炎患者, 对所有患者给予 0.5 mg 恩替卡韦进行治疗, 1 次/日, 共治疗 96 周。观察患者在治疗 24、48 和 96 周时 DNA 载量、肝功能、乙型肝炎病毒血清标志物等相关指标数据的变化。**结果** 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床疗效显著; 在治疗 24 周时, 低酶组和高酶组 HBV DNA 低于检测下线率, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在 24 周时发生病毒应答患者和没有病毒应答的患者在其后 48 周和 96 周的治疗中 HBV DNA 低于检测下线率, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 恩替卡韦在治疗慢性乙型肝炎中疗效显著; 高酶患者在治疗早期临床疗效显著高于低酶患者, 而在远期治疗中则无明显差距; 患者在治疗 24 周时病毒应答可以作为长期疗效的判定标准。

【关键词】 恩替卡韦; 慢性乙型肝炎; 临床疗效
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.041 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)09-1283-02

HBV 感染在全球流行, 每年都有无数人死于 HBV 感染导致的肝硬化或原发性肝癌等病症。人体感染 HBV 主要有母婴和血液这两种方式, 母婴传播方式在我国尤为突出, 近一半 HBV 感染者都是通过母婴方式感染。HBV 感染主要可以分成 3 个阶段: 丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平正常或轻度升高的免疫耐受阶段、HBV DNA 下降和 ALT 上升并存在肝脏组织坏死的免疫清除阶段和 HBV DNA 低于检测下线的非活动复制阶段^[1]。治疗慢性乙型肝炎的主要方式就是抑制 HBV 复制, 降低其传染性, 同时减少肝细胞坏死等肝组织病变, 减缓肝硬化等各类并发症, 延长患者生存时间。临床上通常使用恩替卡韦等核苷酸类药物进行治疗, 本文旨在探讨恩替卡韦在慢性乙型肝炎治疗中的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取安康市中心医院在 2009 年 5 月至 2012 年 5 月收治的确诊为慢性乙型肝炎患者共 50 例, 其中男 31 例, 女 19 例, 年龄 19~57 岁, 平均(37.29±6.14)岁。50 例患者中 HBeAg 阳性患者 34 例, HBeAg 阴性患者 16 例。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准, HBsAg 阳性、HBeAg 或抗-HBe 阳性时间超过 6 个月, 血清 ALT 呈现持续或反复升高状态, 或是患者在肝组织检测发现存在肝炎病变^[2]。所有患者或其家属同意并签署调查知情同意书。

1.2.2 排除标准 孕妇或仍处于哺乳期内的妇女; 曾接受过核苷或核苷酸类药物进行治疗的患者; 12 个月内接受过干扰素或其他如肾上腺皮质激素等免疫调节类药物治疗的患者; 存在脂肪肝、酒精性或药物性肝病、自身免疫性或失代偿期肝病等; 存在 HAV、HCV、HDV 等重叠感染^[3]。

1.3 治疗方法 对所有患者给予 0.5 mg 恩替卡韦进行治疗, 1 次/日。治疗期间不给予患者其他辅助类药物治疗, 所有患者均治疗 96 周。

1.4 疗效判断

1.4.1 病毒学应答 血清 HBV DNA 未能检测到或数值低

于检测下线(聚合酶链反应检测下 HBV DNA $<1 \times 10^3$ copy/mL), 或较基线下降^[4]。

1.4.2 血清学应答 血清 HBeAg 转为阴性或 HBeAg 血清学转换, HBsAg 转为阴性或 HBsAg 血清学转换^[5]。

1.4.3 生化学应答 血清 ALT 和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)恢复到正常水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数数据以率表示, 分别采用配对 t 检验, 独立样本 t 检验及 χ^2 检验进行比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恩替卡韦在慢性乙型肝炎治疗中的临床疗效 50 例患者在治疗 24、48、96 周 HBV DNA 低于检测下线率、ALT 复常率、HBeAg 消失率和 HBeAg 血清转换率情况见表 1。由表 1 可见, 患者在治疗过程中 HBV DNA 低于检测下线率、ALT 复常率、HBeAg 消失率和 HBeAg 血清转换率均有所上升。

表 1 50 例患者在治疗 24、48、96 周时各项指标结果(%)

治疗时间	HBV DNA 低于检测下线率	ALT 复常率	HBeAg 消失率	HBeAg 血清转换率
24 周	75.8	70.4	2.4	0.0
48 周	83.3	80.8	5.0	2.5
96 周	93.2	—	—	—

注: —表示无数据。

2.2 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效的影响因素

2.2.1 基线 ALT 对恩替卡韦疗效影响 见表 2。治疗 24 周时两组患者 HBV DNA 低于检测下线率差异有统计学意义($P<0.05$); 然而到治疗 48 周和 96 周后, 两组患者 HBV DNA 低于检测下线率差异无统计学意义。

2.2.2 24 周时病毒应答对恩替卡韦疗效的影响 见表 3。患者在 24 周时病毒应答率为 67.6%。发生病毒应答患者和没有病毒应答患者 48 周和 96 周 HBV DNA 低于检测下线率差

* 基金项目: 江苏省卫生厅面上科研课题(H201059)。

异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 基线 ALT 水平对恩替卡韦疗效影响

组别	HBV DNA 低于检测下线率(%)		
	24 周	48 周	96 周
低酶组(ALT<80 U/mL)	41.7	65.2	77.3
高酶组(ALT≥80 U/mL)	71.1	83.8	94.4
χ^2	4.128 1	1.793 7	2.348 6
P	0.042 2	0.180 5	0.125 4

表 3 24 周时病毒应答对恩替卡韦疗效的影响

组别	HBV-DNA 低于检测下线率(%)	
	48 周	96 周
发生病毒应答	97.6	100.0
没有病毒应答	42.9	72.2
χ^2	21.885 4	9.119 8
P	0.000 0	0.002 5

3 讨 论

慢性乙型肝炎不断发展最终形成肝硬化和原发性肝癌的主要原因就是 HBV DNA 不断复制,因此,临床上最为普遍的治疗慢性乙型肝炎的方式就是抗病毒治疗^[6]。恩替卡韦是一种脱氧鸟嘌呤核苷酸类似物,它能够有效抑制 HBV 进行复制,因此成为目前临床上普遍使用的治疗慢性乙型肝炎的抗病毒类药物^[7]。

相关研究显示,通过恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎,治疗 48 周,HBV DNA 低于 300 copy/mL 比率为 76%,ALT 复常率为 90%,HBeAg 阳性患者血清学转换率为 18%^[8]。本次研究中,将基线 ALT 水平作为标准对患者进行分组后,两组患者 HBV DNA 低于检测下线率在 24 周时差异有统计学意义,高酶组要明显高于低酶组,然而到治疗 48 周和 96 周后,两组患者 HBV DNA 低于检测下线率差异无统计学意义,由此说明基线 ALT 水平在恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎早期有一定影响作用,但在长期治疗中则对临床疗效无明显影响。当前临床普遍认为早期病毒应答对预测原发性治疗失败和持续治疗结果方面有极大作用^[9]。患者在治疗早期的病毒应答能够对远期治疗有良好的预测作用。目前多数认为慢性乙型肝炎的抗病毒治疗中,病毒学早期应答对治疗失败预测及持续治疗可能结果预测等方面显示出卓越优势。本研究在研究 24 周时病毒应答对临床疗效影响中发现,在 24 周时发生病毒应答的患者在其后 48 周和 96 周治疗中 HBV DNA 低于检测下线率均与没有发生病毒应答的患者差异有统计学意义。由此说明患者在早期治疗中发生病毒应答对恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的长期治疗有明显影响^[10]。因此,临床上可以将治疗 24 周时患者病毒应答作为判定恩替卡韦长期疗效的界点。

本研究发现,恩替卡韦在治疗慢性乙型肝炎中具有良好的临床疗效,在治疗早期也具有良好的病毒应答率。同时研究发现患者基线 ALT 水平在治疗早期对临床疗效也有一定影响,而在长期治疗中无明显差异^[11]。此外,在患者使用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎过程中,24 周时病毒应答对于预测临床治疗效果也有一定关联,早期治疗中出现病毒应答的患者在其后

治疗中能取得良好疗效^[12]。

综上所述,恩替卡韦在治疗慢性乙型肝炎中疗效显著;高酶患者在治疗早期临床疗效显著高于低酶患者,而在远期治疗中则无明显差距;患者在治疗 24 周时病毒应答可以作为长期疗效的判定标准。

参考文献

[1] 季雪良,常峰,金凤,等. 九味肝泰胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志,2013,23(4):203-205.

[2] 龚钰清,盛国光. 恩替卡韦联合苦参素片治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 52 例疗效观察[J]. 中西医结合肝病杂志,2013,23(1):25-26.

[3] 许国胜,陈慧,甄英鹏,等. 两种用药策略治疗 HBeAg 阴性慢性乙肝的疗效研究[J]. 中国现代医生,2013,51(21):65-67.

[4] 杨珊明. 复方甘草酸苷联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 42 例疗效观察[J]. 浙江实用医学,2013,18(2):100-101.

[5] 董庆华,马秀云,徐道振,等. 恩替卡韦长期治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性观察[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(2):223-229.

[6] 罗杰,李向永,吴元凯,等. 恩替卡韦初治及核苷酸类似物经治慢性乙型肝炎患者 5 年的疗效分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(1):19-26.

[7] 戚勋,威越纯,张琴. 恩替卡韦叠加聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎患者 48 周疗效及安全性[J]. 中华传染病杂志,2013,31(3):181-182.

[8] Chang TT, Lai CL, Yoon SK, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2010,51(2):422-430.

[9] Baldick CJ, Tenney DJ, Mazzucco CE, et al. Comprehensive evaluation of hepatitis B virus reverse transcriptase substitutions associated with entecavir resistance [J]. Hepatol,2008,47(5):1473-1482.

[10] Leung N, Peng CY, Hann HW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis Be antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir [J]. Hepatology,2009,49(1):72-79.

[11] 黄浩,许夕海,马泰,等. 恩替卡韦和阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的随机对照研究[J]. 中国实用内科杂志,2010,30(6):548-549.

[12] Yao GB, Xu DZ, Ren H, et al. Three years of continuous treatment with entecavir results in high proportions of Chinese nucleoside-negative patients with undetectable HBV DNA: results from studies ETV-023 and-050 [J]. Hepatology,2009,48(2):266-267.