

· 临床研究论著 ·

恩替卡韦对核苷类药物经治慢性乙型病毒性肝炎患者的抗病毒疗效观察

刘倩 常树珍 崔速南 汪明明 廉颖

【摘要】 目的 观察联合应用恩替卡韦和阿德福韦对拉米夫定耐药后联合阿德福韦治疗效果欠佳慢性乙型病毒性肝炎患者（慢乙肝）的抗病毒疗效。**方法** 124 例拉米夫定耐药后联合阿德福韦治疗效果欠佳者按治疗意愿分为研究组（70 例）和对照组（54 例），对照组按原方案继续治疗，研究组换为恩替卡韦和阿德福韦联合治疗。追溯患者在拉米夫定初始治疗时和出现耐药时 HBV DNA 载量和耐药位点，观察比较治疗 12 个月内 2 组 HBV DNA、HBeAg 的阴转率和抗-HBe 的阳转率。**结果** 2 组患者在拉米夫定初始治疗时和出现耐药时 HBV DNA 载量和耐药位点分布比较差异均无统计学意义（ P 均 >0.05 ）。治疗 6、9、12 个月时，研究组的 HBV DNA 阴转率分别为 74%、100% 和 100%，均高于对照组同时点的 HBV DNA 阴转率（ P 均 <0.05 ）。研究组治疗 9、12 个月时的 HBeAg 阴转率分别为 43% 和 49%，均高于对照组同时点的 HBeAg 阴转率（ P 均 <0.05 ）。2 组在不同时间点的抗-HBe 阳转率比较差异均无统计学意义（ P 均 >0.05 ）。**结论** 对拉米夫定耐药后联合阿德福韦治疗效果欠佳的慢乙肝患者改用恩替卡韦和阿德福韦联合治疗可以获得更佳的抗病毒效果。

【关键词】 恩替卡韦；慢性乙型肝炎；核苷类药物；耐药；乙型肝炎病毒

Clinical efficacy of entecavir for patients with chronic hepatitis B resistant to combined administration of lamivudine and adefovir Liu Qian, Chang Shuzhen, Cui Sunan, Wang Mingming, Lian Ying. Jinan Infectious Disease Hospital of Shandong University, Jinan 250021, China

Corresponding author, Wang Mingming, E-mail: wmmcsn@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of entecavir combined with adefovir for patients with chronic hepatitis B (chronic HBV) who were resistant to combined administration of lamivudine and adefovir. **Methods** In total, 124 chronic HBV patients who yielded poor response to lamivudine combined with adefovir were divided into study ($n=70$) and control groups ($n=54$). In the control group, original treatment was delivered. In the study group, entecavir combined with adefovir was administered. HBV DNA viral load and resistance mutation site during lamivudine administration and upon drug resistance were retrospectively analyzed. The conversion rate of serum HBV DNA and HBeAg, and the positive rate of anti-HBe were observed for 12 months between two groups. **Results** HBV DNA viral load and resistance mutation site during lamivudine administration and upon drug resistance did not significantly differ between two groups (all $P > 0.05$). In the study group, the negative rate of HBV DNA was 74%, 100% and 100% at 6, 9 and 12 months after treatment, significantly higher compared with that in the control group at corresponding time point (all $P < 0.05$). In the study group, the negative rate of HBeAg at 9 and 12 months was 43% and 49%, significantly higher than that in the control group (both $P < 0.05$). The positive rate of anti-HBe at each time point did not significantly differ between two groups (all $P > 0.05$). **Conclusion** Entecavir combined with adefovir is an efficacious treatment for chronic HBV patients who are resistant to combined administration of lamivudine and adefovir.

【Key words】 Entecavir; Chronic hepatitis B; Nucleoside drug; Resistance; Hepatitis B virus

慢性乙型病毒性肝炎（慢乙肝）的抗病毒治疗已达成共识，核苷类药物因其不良反应少、适应证广和用药方便而受到临床青睐，但长期应用所存在的耐药问题受到临床医师的普遍关注。在各种核苷类药物中，拉米夫定的耐药率最高，拉米夫定耐药后的挽救措施之一是联合阿德福韦治疗，但其对部分患者疗效仍不理想^[1-2]。为此，本研究对拉米夫定耐药后联合阿德福韦治疗效果欠佳者改为恩替卡韦和阿德福韦联合治疗，以期能达到更佳的抗病毒效果，旨在探讨拉米夫定耐药后更佳的挽救治疗方案，现报告如下。

对象与方法

一、研究对象

2012 年 1 月~2014 年 10 月在我院治疗的 124 例拉米夫定耐药后联合阿德福韦治疗效果欠佳慢乙肝患者，均符合以下纳入标准：①拉米夫定耐药后联合阿德福韦治疗半年以上，血清 HBV DNA 仍在可测定水平以上，HBeAg 阳性、抗-HBe 阴性；②明确存在拉米夫定耐药位点；③肝功稳定正常；④未出现阿德福韦耐药位点。按患者的治疗意愿分为研究组和对照组。研究组 70 例，男 48 例、女 22 例，年龄 28~55 岁、中位数年龄 42 岁；HBV DNA 载量为 10^3 copies/ml 50 例、 10^4 copies/ml 20 例。对照组 54 例，男 36 例、女 18 例，年龄 26~60 岁、中位年龄 43 岁；HBV DNA 载量为 10^3 copies/ml 42 例、 10^4 copies/ml 12 例。2 组患者的性别构成、年龄、病毒载量比较差异均无统计学意义（ P 均 >0.05 ）。本研究经医院伦理委员会批准，入组的所有患者均已签署知情同意书。

二、治疗方案

对照组的 54 例患者继续使用原来的治疗方案，即拉米夫定 100 mg、每日 1 次和阿德福韦 10 mg、每日 1 次。研究组的 70 例患者停用拉米夫定，换用恩替卡韦 0.5 mg，每日 1 次，阿德福韦继续原有治疗方案（10 mg、每日 1 次）。

三、检测方法

2 组患者分别于入组时和治疗 6、9、12 个月时，采用实时定量 PCR 法检测 HBV DNA（最低检测限为 10^3 copies/ml，以 HBV DNA 载量低于 10^3 copies/ml 为阴性），发光法测定 HBeAg 和抗-HBe，观察期为 1 年。治疗期间，采用雅培全自动生化仪检测 2 组患者的血清肌酐、血尿素氮、血钙、血磷、血清乳酸、血丙酮酸和血清肌酸激酶水平。

四、观察内容

追溯患者在拉米夫定初始治疗时和出现耐药时 HBV DNA 载量和耐药位点（耐药位点检测由我院中心实验室独立完成），比较 2 组患者 HBV DNA 阴转率和 HBeAg/抗-HBe 阳转率，记录乳酸酸中毒、钙磷代谢障碍及肌病等不良反应发生情况。

五、统计学处理

采用 SPSS 11.0 软件包处理数据，率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、拉米夫定初始治疗时和出现耐药时 HBV DNA 载量及耐药位点

拉米夫定初始治疗时 HBV DNA 载量超过 10^7 copies/ml 以上 52 例（研究组 28 例、对照组 22 例），最高者为 10^9 copies/ml。拉米夫定出现耐药时 6 例患者 HBV DNA 载量为 10^5 copies/ml（研究组 4 例、对照组 2 例），其余患者的 HBV DNA 载量均为 10^6 copies/ml。拉米夫定初始治疗时和出现耐药时 HBV DNA 载量比较差异均无统计学意义（ P 均 >0.05 ）。HBV DNA 突变位点为 rtM204V/I、和 rtL180M，其中研究组 rtM204V/I 突变 41 例、rtL180M 突变 18 例、2 位点同时突变 11 例，对照组 rtM204V/I 突变 32 例、rtL180M 突变 15 例、2 位点同时突变 7 例，2 组的耐药位点突变比例和耐药位点分布比较差异均无统计学意义（ P 均 >0.05 ）。

二、各时点 2 组慢乙肝患者的 HBV DNA 阴转率比较

各时点下，研究组慢乙肝患者的 HBV DNA 阴转率均高于对照组（ P 均 <0.05 ），见表 1。

三、不同时期 2 组慢乙肝患者的 HBeAg 阴转率及抗-HBe 阳转率比较

在治疗 3 个月时，2 组均无患者 HBeAg 阴转；治疗 6 个月时，2 组均有患者出现抗-HBe 阴转，但阴转率组间比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；治疗 9 个月和 12 个月时，研究组的 HBeAg 阴转率分别为 43% 和 49%，均高于对照组（ P 均 <0.05 ）。在治疗 3 个月和 6 个月时，2 组均无患者抗-HBe 阳转；在治疗 9 个月和 12 个月时，2 组均有患者出现抗-HBe 阳转，但组间比较差异均无统计学意义（ P 均 >0.05 ），见表 2。

表 1		不同时点 2 组慢乙肝患者的 HBV DNA 阴转率比较				例（%）
组 别	例数	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 9 个月	治疗 12 个月	
研究组	70	8（11）	52（74）	70（100）	70（100）	
对照组	54	0（0）	8（15）	14（26）	20（37）	
χ^2 值		-	43.171	76.541	60.724	
<i>P</i> 值		0.010 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	

注：^aFisher 确切概率法

表 2		不同时点 2 组慢乙肝患者的 HBeAg 阴转率和抗-HBe 阳转率比较								例（%）
组 别	例数	HBeAg 阴转				抗-HBe 阳转				
		治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 9 个月	治疗 12 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 9 个月	治疗 12 个月	
研究组	70	0（0）	12（17）	30（43）	34（49）	0（0）	0（0）	2（3）	9（13）	
对照组	54	0（0）	4（7）	6（11）	8（15）	0（0）	0（0）	2（4）	2（4）	
χ^2 值		-	2.571	14.911	15.508	-	-	-	3.159	
<i>P</i> 值		-	0.109	<0.001	<0.001	-	-	1.000 ^a	0.076	

注：^aFisher 确切概率法

四、2 种治疗方案的不良反应比较

治疗期间，2 组患者的血清肌酐、血尿素氮、血钙、血磷、血清乳酸、血丙酮酸和血清肌酸激酶与治疗前比较差异均无统计学意义（*P* 均 > 0.05）。2 组患者均无出现乳酸酸中毒、钙磷代谢障碍及肌病等不良反应。

讨 论

拉米夫定于 1998 年经美国 FDA 批准上市，是临床最早应用的抗乙型肝炎病毒核苷类药，抗病毒疗效确切。徐辉等^[1]对 383 例慢乙肝患者采用拉米夫定单药治疗，结果发现，患者 3 个月、半年、1、2、3 年以及 3 年后 HBV DNA 阴转率分别为 40.7%、55.6%、59.5%、56.7%、55.9% 和 55.6%。HBeAg 阴转 62 例，占 22.6%，显示拉米夫定具有良好的抗病毒效果。但其所存在的高耐药性也是临床不可回避的。据报道，拉米夫定治疗 1 年的耐药率为 14% ~ 32%，治疗 5 年的耐药率高达 60% ~ 70%^[2-3]。在上述徐辉等的研究中，3 年治疗期间共发生原发耐药 12 例，突破反弹 129 例，累计耐药率为 36.8%，该研究认为，基线的高病毒载量、初始治疗时 ALT 水平小于 2 倍正常值上限、治疗 24 周时的病毒学低应答与后期病毒反弹率较高相关^[1]。追溯本研究的 124 例慢乙肝患者在拉米夫定初始治疗时，HBV DNA 载量最低为 10⁷ copies/ml，病毒载量均处于高水平，故长期治疗易出现耐药，与文献报道一致。导致拉米夫定耐药的 HBV 变异

位点主要是 rtL180M、rtM204I、rtM204V。由于阿德福韦的耐药位点是 rtN236T 和 rtA181V/T，与拉米夫定无交叉耐药性，所以拉米夫定耐药后加用阿德福韦联合治疗是挽救措施之一^[4-5]。

本研究对拉米夫定耐药后加用阿德福韦联合抗病毒治疗疗效欠佳的患者改用恩替卡韦联合阿德福韦治疗，取得良好的疗效。治疗 6 个月和 12 个月时，研究组的 HBV DNA 阴转率分别为 74% 和 100%，高于对照组的 15% 和 37%。治疗 9 个月和 12 个月时，研究组的 HBeAg 阴转率分别为 43% 和 49%，均高于对照组的 11% 和 15%。分析对照组疗效不佳的原因：一是病毒已经发生变异耐药，拉米夫定难以发挥作用；二是患者耐药后 HBV DNA 载量仍相对较高，而阿德福韦因存在潜在的肾毒性，临床推荐的使用剂量非最佳有效剂量，故抗病毒作用较弱，疗效欠佳。

恩替卡韦是环戊酰鸟苷类似物，通过与 HBV 多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争，恩替卡韦能从以下 3 个方面抑制病毒多聚酶（逆转录酶）的活性：①HBV 多聚酶的启动；②前基因组 mRNA 逆转录负链的形成；③HBV DNA 正链的合成，具有强效、高屏障、低耐药的特点^[2]。体外实验和临床研究均提示，恩替卡韦的抗病毒活性和耐药性等方面均优于其他核苷类药物，在欧美等西方国家已被列为一线用药。虽然恩替卡韦与拉米夫定同属左旋核苷类似物，耐药位点相同，但和其他核苷类药物不一样，恩替卡韦出现耐药需同时存

在 3 个变异位点，故对拉米夫定耐药者仍然有效^[6-7]。本研究提示，对于拉米夫定耐药后，HBV DNA 载量在 $>10^5$ copies/ml 以上时加用阿德福韦联合治疗仍然无效者，换用恩替卡韦联合阿德福韦治疗是可选择方案之一。而且，经生化检测，2 组患者均未发现乳酸酸中毒、钙磷代谢障碍及肌病等不良反应，各项指标与治疗前相比亦保持平稳，显示其安全性良好。

参 考 文 献

[1] 徐辉, 陈杨, 何伶俐, 雷秉钧, 雷学忠. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的耐药分析及处理. 中华肝脏病杂志, 2011, 19 (6): 427.

[2] European Association For the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines; management of chronic hepatitis B. J Hepatol, 2009, 50 (2): 227-242.

[3] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B; update 2009. Hepa-

tology, 2009, 50 (3): 661-662.

[4] 杨春, 秦波. HBV 感染后免疫耐受形成机制的研究进展. 中国病原生物学杂志, 2013, 8 (11): 1033.

[5] 张潇, 罗杰, 李向永, 崇雨田. 慢性乙型肝炎患者的恩替卡韦联合阿德福韦酯挽救治疗. 新医学, 2013, 44 (3): 149-151.

[6] Imoto S, Kohgo S, Tokuda R, Kumamoto H, Aoki M, Amano M, Kuwata-Higashi N, Mitsuya H, Haraguchi K. Design, synthesis, and evaluation of anti-HBV activity of hybrid molecules of entecavir and adefovir: exomethylene acycloguanine nucleosides and their monophosphate derivatives. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2015, 34 (8): 590-602.

[7] Hwang JA, Kim KB, Yang MJ, Lim SG, Hwang JC, Cheong JY, Cho SW, Kim SS. Impact of prior lamivudine use on the antiviral efficacy and development of resistance to entecavir in chronic hepatitis B patients. Clin Mol Hepatol, 2015, 21 (2): 131-140.

(收稿日期: 2016-11-24)
(本文编辑: 林燕薇)

