

参 考 文 献

- [1] 杨凌,胡敏燕.慢性肾功能不全患者血浆同型半胱氨酸水平检测[J].中国临床药理学杂志,2001,10(5):277-279.
- [2] Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, et al. Elevated homocysteine levels are associated with increased ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(4): 1217-1222.
- [3] Sjöberg B, Anderstam B, Suliman M, et al. Plasma reduced homocysteine and other aminothiol concentrations in patients with CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(1): 60-71.
- [4] Omeland T, Samuelsson A, Hartford M, et al. Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndromes[J]. Arch Intern Med, 2000, 160: 1834-1840.
- [5] Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations[J]. Anesth Analg, 1997, 85(3): 453-464.
- [6] 侯金超,王发亮,薄爱华.C 反应蛋白和原发性高血压血管内皮损伤标志物的研究进展[J].医学综述,2008,14(23):3631-3633.

(收稿日期:2018-11-21)

(本文编辑:李林)

替比夫定和恩替卡韦治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效比较

汪丽萍 尹华发 李家斌 李旭 叶英

【摘要】 目的 比较替比夫定和恩替卡韦分别在治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎中的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 8—至 2016 年 8 月本院门诊收治的血清 HBeAg 阳性慢乙肝患者 82 例,随机分为替比夫定组(观察组,52 例)和恩替卡韦组(对照组,30 例)。观察组给予替比夫定 600 mg,1 次/d;对照组给予恩替卡韦 0.5 mg,1 次/d。分别在治疗 12 w、24 w、48 w、72 w、96 w 时,观察两组血清 ALT 复常率、HBsAg 阴转及动态变化、HBeAg 动态变化情况、HBeAg/抗 HBe 转换率和 HBV-DNA 低于检测下限值率及动态变化情况。**结果** 两组治疗后,在 12 w、24 w、48 w、72 w、96 w 时 ALT 复常率比较,两组无明显差异($P>0.05$);两组的 HBsAg 阴转率及各个时间点的变化均无明显差异($P>0.05$);在 HBeAg 转换率方面,观察组在 72 w、96 w 时转换率明显高于对照组($P<0.05$);在 48 w、72 w、96 w 时观察组 HBeAg 的下降幅度明显高于对照组($P<0.05$);而在 HBV-DNA 低于检测下限值率及各时间点的 HBV-DNA 动态变化方面,两组对比无明显差异($P>0.05$)。**结论** 相较于对照组,观察组对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的治疗效果更好,HBeAg 转换率更高,HBeAg 值下降更明显。

【关键词】 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎; 替比夫定; 恩替卡韦

[中图分类号]R575 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.03.013

Comparison of the efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B Wang Li-ping. Department of infectious diseases, first affiliated hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230022, China.

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy of telbivudine (LDT) and entecavir (ETV) in the treatment of patients with HBeAg positive chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 82 patients with HBeAg positive CHB admitted to our hospital from August 2015 to August 2018 were enrolled. According to the treatment method, they were divided into LDT group (observation group, 52 cases) and ETV group (control group, 30 cases). Observation group: LDT 600 mg, once per day. Control group: ETV 0.5 mg, once per day. At the 12thw, 24thw, 48thw, 72thw, and 96thw during the treatment, the serum ALT recurrence rate, HBsAg negative and dynamic changes, HBeAg/anti-HBe conversion rate, HBV-DNA below the detection limit and HBV-DNA dynamic changes were observed. **Results** After treatment, the ALT recurrence rate was not significantly difference between the two groups at the 12thw, 24thw, 48thw, 72thw, and 96thw during the treatment ($P>0.05$). There was no significant difference between the two groups in the HBsAg negative rate and its change at the time points ($P>0.05$). The conversion rate of HBeAg in the observation group was significantly higher than that of the control group at 72thw and 96thw ($P<0.05$). At 48thw, 72thw, and 96thw, the decrease of HBeAg in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant

difference between the two groups in the HBV-DNA below the detection limit rate and the dynamic changes of HBV-DNA at each time point ($P>0.05$).**Conclusions** Compared with the control group, the observation group has better treatment effect on HBeAg positive CHB patients, higher HBeAg conversion rate and more obvious HBeAg value decrease.

【Key words】 HBeAg positive chronic hepatitis B; Telbivudine; Entecavir

慢性乙型肝炎(CHB)一直以来都是严重的全球公共卫生问题之一,全球平均每年约有 78 万人死于乙型肝炎病毒感染^[1]。目前,临床上对慢性乙型肝炎的治疗主要以抗病毒为主,临床研究表明,CHB 患者进行抗病毒治疗可明显降低肝硬化和 HCC 的发生^[2],而核苷(酸)类似物和干扰素类似物是慢性乙型肝炎抗病毒治疗的主要药物^[3]。由于干扰素的疗效及其副作用,我国抗病毒药物主要为核苷(酸)类似物,本文主要讨论替比夫定和恩替卡韦治疗血清 HBeAg 阳性慢性乙肝患者的临床疗效,现报道如下。

一、资料与方法

1.一般资料:选取 2014 年 8 月—2016 年 8 月在本院就诊的血清 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者 82 例,随机分为观察组和对照组,其中观察组 52 例,男 37 例,女 15 例,年龄 18~68 岁,平均(33.2±10.9)岁;对照组 30 例:男 24 例,女 6 例,年龄 21~54 岁,平均(34.8±9.9)岁。纳入标准:符合 2015 年中华医学会肝病学会和感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准,即血清 HBeAg 阳性,血清 HBV DNA ≥20 000 IU/ml,2×正常值上限(ULN)<ALT<10×ULN。排除标准:(1)合并其他类型的肝炎病毒感染或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者;(2)6 个月内接受过核苷类似物或 α-干扰素抗病毒治疗者;(3)合并自身免疫性肝病、酒精性肝病、脂肪肝、胆汁淤积性肝病、遗传代谢性肝病者;(4)肝硬化或肝肿瘤患者;(5)妊娠或哺乳期妇女。

2.治疗方法:观察组给予替比夫定 600 mg 口服,1 次/d;对照组给予恩替卡韦 0.5 mg 口服,1 次/d。观察 96 w。

3.检测方法:采用自动提取和荧光 PCR 法检测血清 HBV DNA(上海之江的 Autrax 全自动提取仪和 slan-965PCR 仪);电化学发光法检测血清乙肝五项(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBeAb)定量(罗氏 cobas e601);IFCC 法检测血清谷

丙转氨酶(ALT)、酶法检测血清肌酐(Cr)、比色法检测血清白蛋白(ALB)、血清总胆红素(TBIL)、血清肌酸激酶(CK)[罗氏 cobas 全自动生化分析仪]。

4.统计学方法:应用 SPSS 16.0 软件行统计学分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,符合正态分布时,采用 t 检验,不符合正态分布时,采用秩和检验。计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率计算,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.两组患者临床资料的比较:两组性别、年龄、血生化、血清学和病毒学指标比较,差异均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

2.两组血清 ALT 复常率比较:两组在各个治疗时间点的 ALT 复常率,其差异不明显,无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

3.两组患者的 HBsAg 转阴率及治疗前后动态变化情况:两组的 HBsAg 转阴率及各个治疗时间点的 HBsAg 的下降幅度差异不明显,无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

4.两组患者 HBV-DNA 低于检测下限值率及治疗前后动态变化情况:对比两组在各个治疗时间点的 HBV-DNA 低于检测下限值率及动态变化变化情况,两组各时间点 HBV-DNA 低于检测下限值率差异不明显,无统计学意义($P>0.05$),见表 4;观察组 HBV-DNA 的下降幅度较对照低,但其组间差异不明显,无统计学意义($P>0.05$),见表 5、图 1。

5.两组患者 HBeAg 转换率及治疗前后动态变化情况:对比两组各个时间点的 HBeAg 转换率及 HBeAg 动态变化情况,在治疗 72 w、96 w 后,观察组的血清学转换率明显高对照组,两组 HBeAg 转换率差异有统计学意义($P<0.05$),见表 6。且在 48 w、72 w、96 w 时观察组 HBeAg 的下降幅度明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 7、图 2。

表 1 两组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

	观察组($n=52$)	对照组($n=30$)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	37/15	24/6	0.781	0.377
年龄(岁)	33.2±10.9	34.8±9.8	0.681	0.498
ALB(g/L)	45.5±2.0	45.1±1.9	-1.030	0.306
TBIL(umol/L)	21.2±3.2	20.8±2.7	0.677	0.500
ALT(U/L)	159.5±114.9	176.1±146.9	-0.533	0.595
Cr(umol/L)	72.1±9.6	71.5±11.9	-0.226	0.822
CK(U/L)	117.8±45.4	128.5±49.5	1.002	0.319
HBV DNA(Ig IU/ml)	6.6±1.2	6.6±1.0	0.194	0.846
HBsAg(Ig IU/ml)	3.7±0.6	3.8±0.7	0.416	0.679
HBeAg(Ig COI)	2.1±0.9	2.3±1.1	0.624	0.534

表 2 各时间点两组 ALT 复常率[n(%)]

组别	12 w	24 w	48 w	72 w	96 w
观察组(n = 52)	41(78.8)	43(82.7)	47(90.4)	50(96.2)	52(100)
对照组(n = 30)	24(80.0)	26(86.7)	27(90.0)	28(93.3)	29(96.7)
χ ² 值	0.015	0.225	0.03	0.02	0.079
P 值	0.901	0.635	0.955	0.969	0.779

表 3 各时间点两组 HBsAg 的动态变化[($\bar{x}\pm s$)]

组别	12w	24w	48w	72w	96w	HBsAg 转阴率[n(%)]
观察组(n = 52)	3.48±0.50	3.30±0.39	3.23±0.64	3.19±0.64	3.11±0.72	1(1.9)
对照组(n = 30)	3.48±0.75	3.46±0.54	3.44±0.59	3.32±0.58	3.22±0.61	1(3.3)
t 值	0.01	1.49	1.37	0.76	0.66	—
P 值	0.992	0.142	0.175	0.445	0.510	0.601 ^a

注: ^a 采用 Fisher 确切概率法

表 4 各时间点两组 HBV-DNA 低于检测下限值率[n(%)]

组别	12 w	24 w	48 w	72 w	96 w
观察组(n = 52)	37(71.5)	42(80.8)	43(82.7)	45(86.5)	49(94.2)
对照组(n = 30)	22(73.3)	25(83.3)	26(86.7)	27(90.0)	29(96.7)
χ ² 值	0.045	0.084	0.026	0.012	0.962
P 值	0.832	0.772	0.872	0.912	0.327

表 5 各时间点两组 HBV-DNA 的动态变化($\bar{x}\pm s$)

组别	0 w	12 w	24 w	48 w	72 w	96 w
观察组(n = 52)	6.55±1.03	3.08±0.89	2.99±0.89	2.95±0.73	2.81±0.36	2.75±0.22
对照组(n = 30)	6.60±1.61	3.29±0.86	2.88±0.37	2.76±0.16	2.74±0.21	2.70±0.09
F/Z 值	1.811	-1.070	-0.472	-0.209	-0.922	-0.529
P 值	0.846	0.283	0.637	0.834	0.356	0.597

表 6 各时间点两组 HBeAg 转换率[n(%)]

组别	12 w	24 w	48 w	72 w	96 w
观察组(n = 52)	4(7.7)	7(13.5)	10(19.2)	18(34.6)	23(44.2)
对照组(n = 30)	1(3.3)	3(10.0)	4(13.3)	5(16.7)	6(20.0)
χ ² 值	0.113	0.043	1.026	4.09	4.887
P 值	0.737	0.836	0.311	0.043	0.027

表 7 各时间点两组 HBeAg 的动态变化($\bar{x}\pm s$)

组别	0 w	12 w	24 w	48 w	72 w	96 w
观察组(n = 52)	2.15±0.96	1.43±1.07	1.06±0.97	0.59±0.75	0.29±0.75	0.20±0.85
对照组(n = 30)	2.30±1.11	1.67±1.35	1.37±1.36	1.22±1.32	0.83±1.18	0.71±1.16
F/Z 值	1.509	2.808	7.72	-1.99	-2.043	2.623
P 值	0.534	0.388	0.247	0.046	0.041	0.028

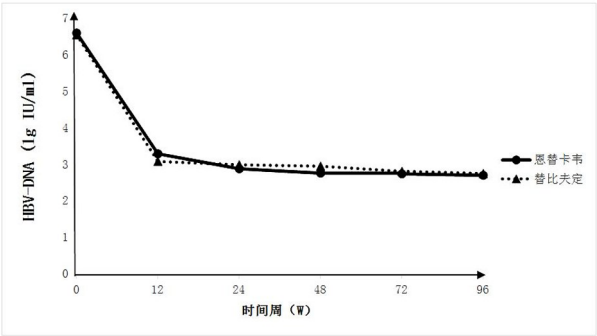


图 1 两组患者 HBV-DNA 治疗前后动态变化

6. 药物安全性: 在治疗期间动态监测实验室检测指标异常及药物的不良事件和重大不良事件。治疗 48 周时观察组有 15 例(28.8%) 发生肌酸磷酸激酶(CK) 升高, 范围在 318~943 IU/L, 平均值(547.1±183.7) IU/L, 对照组有 2 例(6.7%) 发生 CK 升高, 范围在 320~444 IU/L, 平均值(381.0±89.1) IU/L, 组间差异有统计学意义($\chi^2 = 5.695, P = 0.017 < 0.05$)。在治疗 96 周时, 观察组有 12 例(23.1%) 发生 CK 升高, 范围在 323~999IU/L, 平均值(510.0±326.7) IU/L, 对照组有 1 例(3.3%) 发生 CK 升高, 为 3604 IU/L, 观察组的 CK 升高发生率高于对照组($\chi^2 = 4.178, P = 0.041 < 0.05$)。两组 CK 值均小

于 $4 \times \text{ULN}$, CK 升高时患者无明显肌肉酸痛,经过休息等处理后多逐渐恢复正常。两组均未发现肌酐升高病例。两组患者耐受性良好,无因不良反应停药的病例。

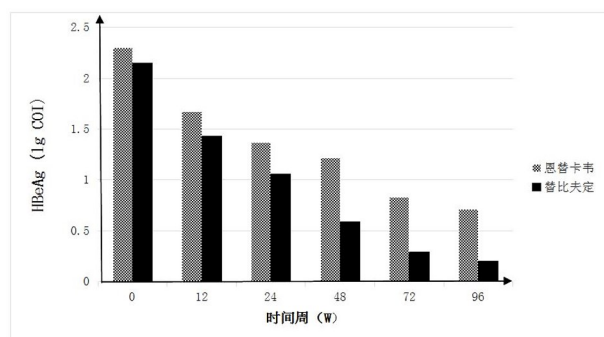


图2 两组患者 HBeAg 治疗前后动态变化

讨论 研究资料显示,高达 20%慢性乙型肝炎患者可能在 5 年之内逐渐演变为肝硬化,而肝硬化患者容易出现肝功能失代偿或发生肝细胞癌^[4-5]。患者通过有效的抗病毒治疗可以进一步延缓其肝脏损害的发展,从而防止肝炎向肝硬化、肝癌进展^[6-7]。近年来,核苷酸类似物治疗慢性乙型肝炎发展迅速^[8],现阶段临床上较常用的抗病毒药物是恩替卡韦与替比夫定,这两种药物均属于核苷类,能够迅速并且强效的抑制 HBV 病毒的复制^[9]。有关指南提出,HBeAg 血清学转换能够降低患者发生肝硬化或肝癌的风险,并将 HBeAg 血清学转换作为 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的终点之一^[10]。CHB 患者在治疗过程中,可通过 HBeAg 来评估其病情、疗效和预后^[11-12]。本研究发现,两组在各时间点的 HBsAg、HBV-DNA 低于检测下限值率及两组 ALT 复常率差异不明显,无统计学意义($P>0.05$)。但两组均有较高的 HBV-DNA 低于检测下限值率,说明两组均有较强的抗病毒作用,与其他文献报道相近^[13],表明替比夫定和恩替卡韦能对 HBV-DNA 载量产生较强的抑制作用。对于在治疗 24 w 后 HBV-DNA 仍大于 300 IU/ml 或是出现反弹的患者,加用阿德福韦酯联合抗病毒治疗。在 HBeAg 转换率方面,观察组 VS 对照组,72 w HBeAg 转换率(34.6% vs 16.7%)及 96 w HBeAg 转换率(44.2% vs 20%),两组有统计学意义($P<0.05$),表明观察组在 HBeAg 血清转换率治疗效果更好。在 48 w、72 w、96 w 时观察组的 HBeAg 水平明显低于对照组,表明观察组的 HBeAg 值下降更明显。有关研究表明,替比夫定可以通过其免疫作用来平衡 Th1 和 Th2 之间的免疫应答,具有较高的 HBeAg 转换率^[14],与本文结果相符合。替比夫定也通过降低血清炎症因子的表达,能够有效提高机体细胞免疫功能,有利

于抑制乙肝病毒的复制^[15]。在药物安全性方面,两组均未发生严重的不良反应,具有良好的安全性,但替比夫定在治疗过程中具有较高的 CK 升高现象。

综上所述,恩替卡韦和替比夫定都有较强的抗病毒作用,与恩替卡韦相比,替比夫定对血清 HBeAg 阳性慢乙肝患者的治疗效果更好,HBeAg 转换率更高,HBeAg 值下降更明显。

参考文献

- [1] 王麟,王民,赵文娜,等.2015 年欧洲肝病学会与拉丁美洲肝病学会无创检查评估肝脏疾病严重程度及预后临床指南要点[J].中华肝病杂志,2015,23(7):488-492.
- [2] Villet S, Pichoud C, Villeneuve JP, et al. Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver-transplanted patient[J]. Gastroenterology, 2006, 131(4):1253-1261.
- [3] 金友国.慢性乙型病毒性肝炎的抗病毒治疗进展[J].中国临床药理学杂志,2011,2:125-128.
- [4] 中华医学会肝病学会和感染病学学会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 版)[J].实用肝病杂志,2016,19(3):389-400.
- [5] Seto WK, Hui AJ, Wang VW, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study[J]. Gut, 2015, 64(4):667.
- [6] Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2014, 384(9959):2053-2063.
- [7] 明芳,章幼奕,周垚,等.聚乙二醇干扰素- α 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效的预测因素分析[J].江苏医药,2016,42(5):536-539.
- [8] Noordeen F. Hepatitis B virus infection: an insight into infection outcomes and recent treatment options[J]. Virus disease, 2015, 26(1-2):1-8.
- [9] 高有方,王兴民,白连伟,等.替比夫定与恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性 CHB 对比研究[J].中华全科医学,2012,10(6):873-874.
- [10] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [C]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [11] Wang CT, Zhang YF, Sun BH, et al. Models for predicting hepatitis B e antigen seroconversion in response to interferon alpha in chronic hepatitis B patients [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(18):5668-5676.
- [12] Hang X, Mao W, Liu X, et al. Predictive value of HBeAg levels in telbivudine-treated chronic hepatitis B patients [J]. China J Hepatol, 2014, 22(4):305-306.
- [13] 薛小萍.替比夫定与恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙肝效果的比较[J].2016,26(5):549-551.
- [14] Wu ZG, Yan WM, Guo W, et al. Telbivudine preserves T-helper 1 cytokine production and downregulates programmed death ligand 1 in a mouse model of viral hepatitis [J]. J Viral Hepatitis, 2010, 17(Suppl 1):24-33.
- [15] 杨武军,李秀丽,杨璞叶.替比夫定片对慢性乙肝患者细胞免疫功能的影响[J].药物评价研究,2016,39(3):413-416.

(收稿日期:2018-11-23)

(本文编辑:郭俊杰)