

恩替卡韦联用阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎的系统评价

刘秀荣, 邓丽宁, 侯宏波

(唐山传染病医院, 河北唐山 063020)

【摘要】目的: 系统评价恩替卡韦联用阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的疗效和安全性。**方法:** 计算机检索 PubMed、Medline、CNKI、CBM、VIP 和万方数据库, 同时手工检索相关文献, 收集恩替卡韦联用阿德福韦酯与拉米夫定联用阿德福韦酯的随机对照研究, 检索年限均为建库至 2016 年 3 月。由 2 名研究者独立按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料和纳入研究进行文献质量评价, 应用 RevMan5.2 软件进行统计分析。**结果:** 共纳入 8 项研究, 合计 840 例患者。Meta 分析结果显示, 对于拉米夫定耐药的 CHB 者, 恩替卡韦联用阿德福韦酯与拉米夫定联用阿德福韦酯的血清 HBV-DNA 转阴率 ($RR=1.23$, 95% CI : 1.14~1.32), $P<0.01$ 、ALT 复常率 ($RR=1.30$, 95% CI : 1.16~1.45, $P<0.01$) 和耐药基因变异率 ($RR=0.11$, 95% CI : 0.03~0.48, $P<0.01$) 差异均存在统计学意义, HBeAg 阳性转阴率 ($RR=1.09$, 95% CI : 0.92~1.30, $P>0.05$) 和 ADR 发生率 ($RR=0.81$, 95% CI : 0.39~1.68, $P>0.05$) 差异性均无统计学意义。**结论:** 现有证据表明, 恩替卡韦联用阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎优于拉米夫定联用阿德福韦酯。受纳入研究质量限制, 上述结论尚需进一步大样本量、高质量随机对照研究验证。

【关键词】 拉米夫定; 阿德福韦酯; 恩替卡韦; 拉米夫定耐药; 慢性乙型肝炎; meta 分析

【中图分类号】 R963.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)01-0043-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.008

Systematic review on entecavir combined with adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B (CHB)

LIU Xiu-rong, DENG Li-ning, HOU Hong-bo

(Infectious disease hospital of Tangshan, Hebei Tangshan 063020, China)

【Abstract】Objective: To systematic review the efficacy and safety of entecavir combined with adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B. **Methods:** Retrieved from PubMed, Medline, CNKI, VIP, Wanfang database online version from the time of database creation to March 2016, meanwhile related articles were searched by manual retrieval, and the reference lists of enrolled reports and reviews were looked up. Randomized controlled study compared entecavir combined with adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine resistant chronic hepatitis B with lamivudine combined with adefovir dipivoxil as control groups. Two reviewers independently screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and assessed the methodological quality of includes studies. Meta-analysis of included trials was performed using Rev Man 5.2 software. **Results:** A total of 8 studies were included, involving 840 patients. Meta-analysis showed that, for lamivudine resistant CHB patients, there were significantly difference between the entecavir combined with adefovir dipivoxil and lamivudine combined with adefovir dipivoxil in the negative rates of serum HBV-DNA ($RR=1.23$, 95% CI : 1.14~1.32, $P<0.01$), serum ALT recovery rate ($RR=1.30$, 95% CI : 1.16~1.45, $P<0.01$) and drug resistance gene mutation rate ($RR=0.11$, 95% CI : 0.03~0.48, $P<0.01$). There were no significantly differences in negative rates of serum HBeAg ($RR=1.09$, 95% CI : 0.92~1.30, $P>0.05$) and rate of ADR ($RR=0.81$, 95% CI : 0.39~1.68, $P>0.05$). **Conclusion:** Current evidence shows entecavir combined with adefovir dipivoxil in the treatment of lamivudine resistant chronic hepatitis B is superior to lamivudine combined with adefovir dipivoxil. Given the low quality of the included literature research, accurate results still need a large sample, high-quality randomized controlled study further verification.

【Key words】 Lamivudine; adefovir dipivoxil; entecavir; lamivudine-resistant; chronic hepatitis B; meta analysis

[收稿日期] 2016-04-26

[作者简介] 刘秀荣, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向: 医院药学; Tel: 13011503588; Email: 997038212@qq.com

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的一种慢性感染疾病, 全球约 20 亿人曾感染 HBV, 其中 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者, 每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭肝硬化和肝细胞癌^[1]。拉米夫定是 FDA 批准的第一个用于治疗 CHB 感染的核苷类药物, 但随着拉米夫定的广泛使用, 其耐药株不断出现, 临床研究显示, 拉米夫定治疗 1、2 和 4 年后临床耐药发生率分别为 15%、38% 和 67%, 给临床后续治疗带来困难^[2]。阿德福韦酯和恩替卡韦是继拉米夫定之后广泛用于 CHB 治疗的核苷类抗病毒药, 对拉米夫定耐药者亦有效。循证医学研究表明, 拉米夫定联用阿德福韦酯是治疗拉米夫定耐药乙型肝炎的疗效分别优于阿德福韦酯或恩替卡韦单用^[3,4]。近年来有恩替卡韦联用阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药的 CHB 的临床研究陆续见诸于各类学术期刊, 但由于纳入样本量较少、评价指标不完全统一, 因此临床推荐证据有限。笔者采用 meta 分析法, 以拉米夫定联用阿德福韦酯为对照组, 对恩替卡韦联用阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药 CHB 进行系统评价, 为临床选用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料

以近年来国内外公开发表的恩替卡韦联用阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的临床随机对照为研究对象, 是否采用盲法不限, 语种为中文或英文。所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版)》诊断标准^[5], 且年龄 > 16 岁, 对照组给予拉米夫定 (100 mg/d, po) 联用阿德福韦酯 (10 mg/d, po), 试验组给予恩替卡韦 (0.5 mg/d, po) 联用阿德福韦酯 (10 mg/d, po) 的随机对照研究, 以 HBV-DNA 转阴率、HBeAg 阳性转阴率、ALT 复常率、耐药基因变异率和不良反应 (ADR) 发生率为主要评价指标, 并排除非随机对照组研究; 选用药物不符合本研究纳入要求; 重复发表或数据不详; 评价指标不明确; 无法获取全文; 学术会议征文等。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Medline、中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学数据库 (CBM)、维普中文数据库 (VIP)、万方数据库, 并

手动检索谷歌学术及纳入文献的参考文献。检索年限均为建库至 2016 年 3 月。中文检索词为拉米夫定、恩替卡韦、阿德福韦酯、拉米夫定耐药、慢性乙型肝炎、随机对照研究, 英文检索词为 Lamivudine (LAM)、entecavir (ETV)、Adefovir dipivoxil (ADV)、Lamivudine resistance、Randomized controlled study (RCT)。

1.2.2 数据提取 提取以下数据: ①研究者的姓名、发表时间及期刊名; ②受试人群基本特征 (年龄、性别构成比及病程、基线合并症等); ③拉米夫定、恩替卡韦、阿德福韦酯的用法用量, 用药疗程等; ④各类评价指标的提取。

1.2.3 文献质量评价 根据 Cochrane 系统评价员手册, 由 2 名研究者独立依据随机方法、分配隐藏、盲法和失访 / 退出及其处理 4 个方面对纳入文献进行互盲评分, 如果出现分歧时, 由第 3 位研究人员或咨询相关专业人士解决。①随机方法: 采用随机数字表法或计算机统计软件等产生的随机序列分组。②隐藏分组: 正确和充分—产生分配序列者不参与纳入病例且采用不透光信封随机数字表法或由计算机或专人产生并保密随机序列。③盲法: 是否采用盲法, 包括单盲、双盲或三盲。④失访及其处理: 是否全程随访, 是否报告失访人数, 失访人数是否控制在 10% 以内。将研究质量分为 A、B、C 3 个级别, 其中完全满足以上 4 条质量标准者为 A 级, 低度偏倚, 发生各种偏倚的可能性最小; 完全满足 1 条或 1 条以上标准为部分满足者为 B 级, 中度偏倚; 1 条或 1 条以上的标准完全不满足者为 C 级, 有发生偏倚的高度可能性。

1.2.4 统计学方法 应用 Rev Man 5.2 统计学软件进行统计学分析处理。计数资料采用相对危险度 (relative risk, RR) 进行统计, 以 95% CI 表示。采用 检验分析各研究见的异质性, 显著水平为 $\alpha=0.01$, 如 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$, 表明各亚组间异质性无统计学差异, 采用固定效应模型 (fixed effects model); 如 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$, 表明各亚组间存在明显异质性, 分析异质性来源, 如异质性为统计学异质性, 采用随机效应模型分析, 如为非统计学异质性, 则采用随机效应模型分析 (randomized effects model)。检验水准为 $P < 0.05$ 或 < 0.01 。采用倒漏斗图 (funnel plot) 分析潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价

共检索到相关文献 28 篇,通过阅读文题及摘要排除叙述性研究、重复研究、非临床研究,对余下文献进一步阅读全文,排除不符合纳入标准的文献,最终纳入 8 项研究,均为中文文献,共纳入 840 例患者,其中对照组纳入 340 例,试验组纳入 500 例。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

8 项研究均提到“随机”分组,3 项^[10,11,13]采用随机数字表法,1 项^[12]采用计算机随机分组,其余均未提具体随机方法,所有研究均未采用分配隐藏和盲法。1 项研究^[10]描述了随访。8 项研究均进行了基线分析,基线相似,两组具有可比性。综合文献质量评价 4 项为 B 级、4 项为 C 级。见表 1。

2.3 Meta 分析

2.3.1 HBV-DNA 转阴率 纳入 8 项研究^[6-13],各研究间无统计学异质性 ($P=1.00$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型,见图 1。Meta 分析显示,两组 HBV-DNA 转阴率比较差异有统计学意义 [$RR=1.23$, 95% CI (1.14, 1.32)], $P<0.01$], 试验组 HBV-DNA 转阴率显著大于对照组。

2.3.2 HBeAg 阳性转阴率 纳入 7 项研究^[6,7,9,10-13],

各研究间无统计学异质性 ($P=0.47$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型,见图 2。Meta 分析结果显示,两组 HBeAg 阳性转阴率比较差异无统计学意义 ($RR=1.09$, 95% CI : 0.92~1.30, $P>0.05$)。

2.3.3 ALT 复常率 纳入 4 项研究^[7,8,10,12],各研究间无统计学异质性 ($P=0.83$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,两组 ALT 复常率比较差异有统计学意义 ($RR=1.30$, 95% CI : 1.16~1.45, $P<0.01$), 试验组 ALT 复常率显著大于对照组。

2.3.4 耐药基因变异率 纳入 3 项研究^[9,11,13],各研究间无统计学异质性 ($P=0.97$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,两组耐药基因变异率比较差异有统计学意义 ($RR=0.11$, 95% CI : 0.03~0.48, $P<0.01$), 试验组耐药基因变异率显著小于对照组。

2.3.5 ADR 发生率 纳入 5 项研究^[6,9,10,11,13],各研究间无统计学异质性 ($P=0.42$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型,见图 3。Meta 分析结果显示,两组 ADR 发生率比较差异无统计学意义 ($RR=0.81$, 95% CI : 0.39~1.6, $P>0.05$)。

2.4 发表偏倚性分析

以 HBV-DNA 转阴率绘制倒漏斗图,见图 4。

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究	例数		性别		年龄		疗程	结局指标	质量评价
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
嵇爱平 2015 ^[6]	56	53	-	-	-	-	48 周	①②⑤	C
徐黎明 2013 ^[7]	210	60	120/90	30/30	18 ~ 60	21 ~ 65	48 周	①②③	C
胡长征 2011 ^[8]	70	70	-	-	-	-	96 周	①③	C
蒋亦明 2014 ^[9]	36	30	22/14	20/10	39.4 ± 4.5	36.2 ± 7.6	48 周	①②④⑤	C
陆建国 2013 ^[10]	38	38	33/5	34/4	35.5 ± 10.6	36.0 ± 9.7	96 周	①②③⑤	B
陈宇 2015 ^[11]	28	28	21/7	22/6	30.3 ± 8.4	31.5 ± 7.1	48 周	①②④⑤	B
陈春 2014 ^[12]	39	39	36/3	36/3	48.0 ± 28.2	47.5 ± 27.5	48 周	①②③	B
鲍军 2014 ^[13]	23	22	16/7	17/5	31.8 ± 7.6	34.9 ± 8.5	48 周	①②④⑤	B

注: ① HBV-DNA 转阴率; ② HBeAg 阳性转阴率; ③ ALT 复常率; ④ 耐药基因变异率; ⑤ ADR 发生率

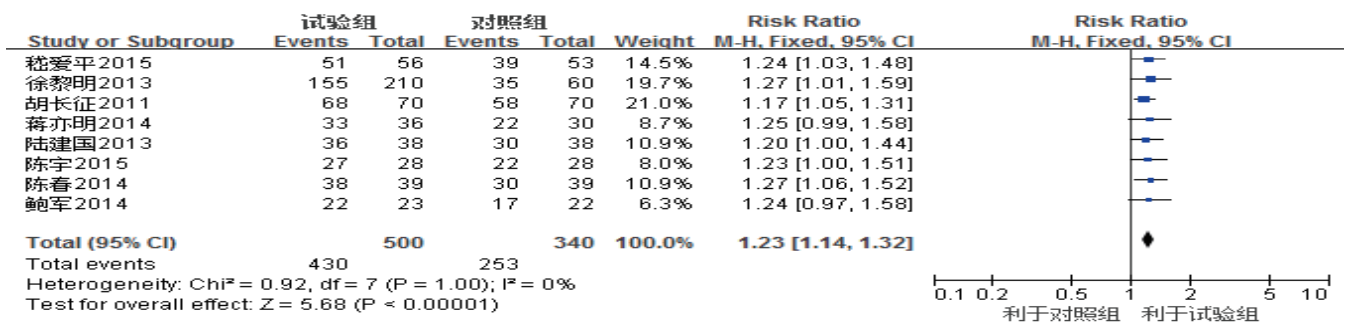


图 1 两组 HBV-DNA 转阴率的 meta 分析

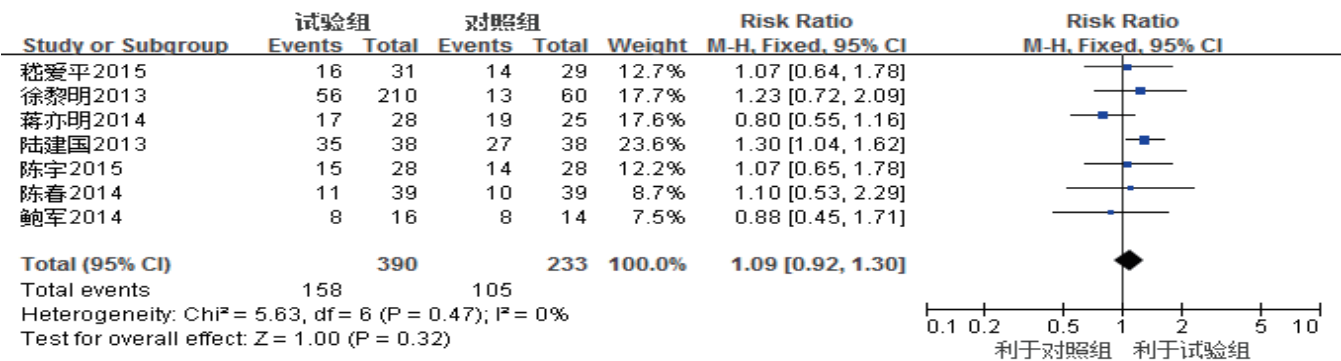


图 2 两组患者 HBeAg 阳性转阴率的 meta 分析

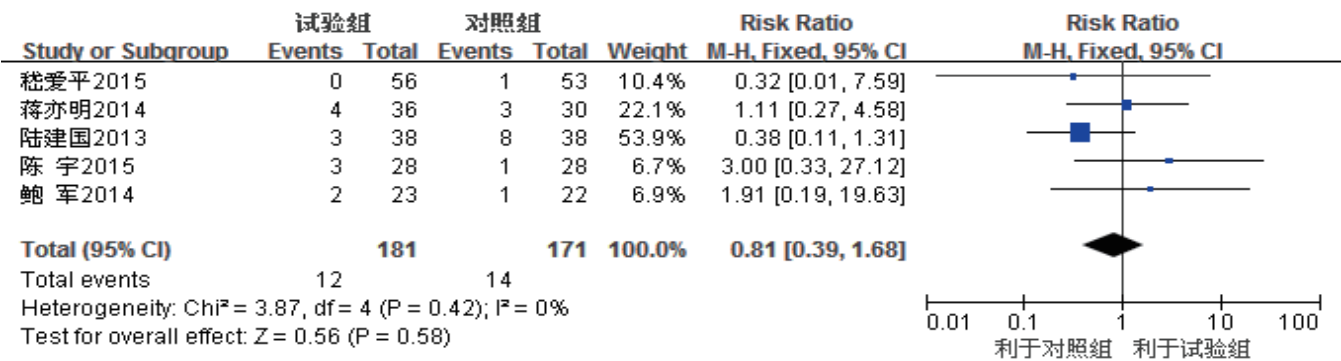


图 3 两组患者 ADR 发生率的 meta 分析

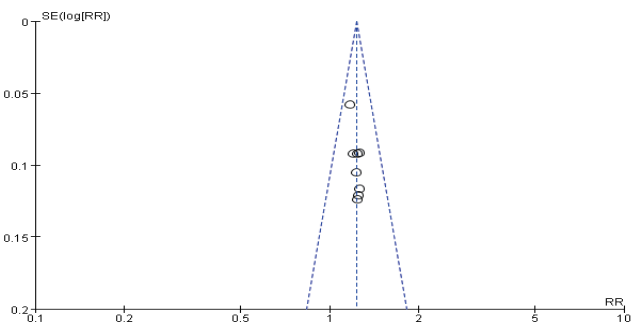


图 4 HBV-DNA 转阴率倒漏斗图

由图 4 可知，数据基本呈对称分布，大部分数据位于漏斗图的顶部，提示本研究不存在明显的发表偏倚。

3 讨论

本研究结果显示，对于拉米夫定耐药的 CHB 者，恩替卡韦联用阿德福韦酯与拉米夫定联用阿德福韦酯治疗 48 周的血清 HBV-DNA 转阴率 ($RR=1.23$, 95% CI : 1.14~1.32, $P<0.01$)、ALT 复常率 ($RR=1.30$, 95% CI : 1.16~1.45, $P<0.01$) 和耐药基因变异率 ($RR=0.11$, 95% CI : 0.03~0.48, $P<0.01$) 差异均存在统计学意义，但 HBeAg 阳性

转阴率 ($RR=1.09$, 95% CI : 0.92~1.30, $P>0.05$) 和 ADR 发生率 ($RR=0.81$, 95% CI : 0.39~1.68, $P>0.05$) 差异性均无统计学意义。总体而言，恩替卡韦 (0.5 mg/d) 联用阿德福韦酯 (10 mg/d) 治疗拉米夫定耐药 CHB 者优于拉米夫定 (100 mg/d) 联用阿德福韦酯 (10 mg/d)，且安全性较好。

拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦是应用最广泛的 3 种核苷类抗病毒药，作用靶点均为 HBV 多聚酶，抑制乙肝病毒 HBV-DNA 复制，但三者亦有区别，拉米夫定对体外及实验性感染动物体内的 HBV 有较强的抑制作用，且不良反应较轻，但该药易导致乙肝病毒变异而产生耐药性，一旦耐药，病情便会反弹，甚至出现肝坏死等危险。阿德福韦酯属于第二个抗乙肝病毒的核苷类药物，抗病毒疗效较好，尤其对拉米夫定产生耐药的患者也有治疗作用，但 HBV-DNA 转阴速度缓慢且周期长，长期使用有明显的肾毒副作用。恩替卡韦是第三个抗乙肝病毒的核苷类药物，具有极强的抗乙肝病毒能力，对拉米夫定耐药者仍有很好的治疗作用，能迅速使 HBV-DNA 转阴，治疗作用优于拉米夫定和阿德福韦酯，且安全性高，无明显不良反应^[14,15]。对于拉

米夫定耐药者,联用阿德福韦酯是国内外广泛选用的方案,但近年来临床也出现拉米夫定联合阿德福韦酯治疗,仍然存在应答不佳及双重耐药问题^[16],因此恩替卡韦联合阿德福韦酯现已成为有益的替代者。

纳入的5项研究报道了不良反应,不良反应发生率两组差异性比较无统计学意义,但拉米夫定联合阿德福韦酯组发生不良反应以肝、肾功能损害为主,大部分为轻度肝、肾损害,但有3例为严重不良反应,分别为血清肌酐、肌酸激酶显著升高,试验组均为轻度不良反应,主要为上呼吸道感染、乏力、恶心、头痛头晕等。

本研究也有局限性:①纳入研究均未采用盲法和分配隐藏,可能存在选择性偏倚和实施性偏倚;②纳入研究样本量均不大,从而影响研究结果可靠性;③纳入研究均为中文文献,且文献质量均不高;④纳入研究的各患者病情、年龄、地区、依从性等不尽相同,也可能影响研究结果可靠性。因此,准确结果尚需进一步大样本量、高质量随机对照研究验证。

【参考文献】

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J].泸州医学院学报,2016,39(1):1-20.
- [2] 聂青和,张久聪.拉米夫定治疗慢性乙型肝炎耐药性的基础与临床研究[J].世界华人消化杂志,2006,14(9):1853-1858.
- [3] 胡健,黎维勇.拉米夫定耐药HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者联用或改用阿德福韦酯疗效的meta分析[J].中国医院药学杂志,2009,29(16):1410-1413.
- [4] 李雨,马宁,邓娇,等.拉米夫定联合阿德福韦酯与恩替卡韦单药治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者疗效的meta分析[J].中国循证医学杂志,2015,15(5):583-580.
- [5] 中华医学会肝病分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27(1):113-128.
- [6] 嵇爱平,罗义根.恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者临床疗效观察[J].淮海医药,2015,33(5):435-437.
- [7] 徐黎明.阿德福韦酯分别联合拉米夫定、恩替卡韦治疗乙型肝炎的临床观察[J].中国医药指南,2013,11(32):2-3.
- [8] 胡长征.阿德福韦酯联合恩替卡韦治疗对拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎临床疗效观察[J].中国医药指南,2011,9(16):178-179.
- [9] 蒋亦明,梁军才,陈晓笑,等.恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗耐拉米夫定慢性乙型肝炎患者48周的疗效分析[J].国际消化病杂志,2014,34(6):401-405.
- [10] 陆建国.拉米夫定、恩替卡韦分别联合阿德福韦酯治疗高病毒载量慢性乙型肝炎的疗效比较[J].肝脏,2013,18(7):463-465.
- [11] 陈宇.恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎的临床应用体会[J].中外医学研究,2015,13(16):1-2.
- [12] 陈春,伍思国,杨智娟,等.恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢乙肝的临床观察[J].广州医学院学报,2014,32(6):807-808.
- [13] 鲍军,梁军才,龚力,等.恩替卡韦联合阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J].中国肝胆外科杂志,2014,30(10):1031-1034.
- [14] 王咏梅,王霞,岳秀娟等.慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物评价[J].药品评价,2010,7(18):38-44.
- [15] 张贵琴,王志敏,郑爱萍.核苷类抗乙型肝炎病毒药物研究进展[J].国际药学研究杂志,2013,40(1):8-13.
- [16] Ryu H J, Lee J M, Ahn S H, et al. Efficacy of adefovir add on lamivudine rescue therapy compared with switching to entecavir monotherapy in patients with lamivudine – resistant chronic hepatitis B [J]. J Med Virol, 2010, 82(11):1843-1849.
- [17] Gonzalez-Del A, Bermudez-Lopez C, Alcantara-Ortigoza MA, et al. Thiopurine S- methyltransferase (TPMT) genetic polymorphisms in Mexican newborns[J]. J Clin Pharm Ther, 2009, 34(6):703-708.
- [18] 刘维萍,张彦芬,李涛,等.硫唑嘌呤致无TPMT基因常见致病位点突变患者严重脱发和骨髓抑制一例[J].中华肾病研究电子杂志,2014,3(5):275-276.
- [19] Ailing Z, Jing Y, Jingli L, et al. Further evidence that a variant of the gene NUDT15 may be an important predictor of azathioprine-induced toxicity in Chinese subjects: a case report. [J] J Clin Pharm Ther, 2016, 41(5):572-574.