

慢性乙型肝炎的过度抗病毒治疗

聂广 (广东省深圳市东湖医院, 深圳 518020)

我国目前乙型肝炎治疗存在的问题, 主要是大多数慢性乙型肝炎患者未接受抗病毒治疗, 同时也存在某些过度抗病毒治疗问题。分析其原因, 一是患者的求医心切, 特别是某些用人单位的过分要求; 二是某些医生缺乏专业修养或者医德, 尤其是民营医院; 三是某些厂家的“学术攻势”, 使联合、序贯的长期治疗“矫枉过正”; 四是目前的诊疗指南尚不完善。过度抗病毒治疗的后果是严重的, 一方面导致有限的资源浪费, 另一方面则会诱导大面积的病毒变异和临床耐药。

1 ALT基线水平是否值得重新考虑

目前的诊疗指南尚不完善的理由之一, 是对各种国内外“指南”一致推崇进行抗病毒治疗的ALT基线水平有不同看法。笔者认为, 现代“指南”的制定特别强调循证医学, ALT达到2倍正常值上限作为抗病毒治疗依据, 虽然取得了各国专家的一致看法, 却并非来自严格的循证医学证据。笔者临床体会, ALT达到5倍正常值以上, 抗病毒治疗的完全应答率要高很多, 而ALT在2~3倍正常值的患者完全应答率较低。相信大多数专家也会有这样的体会, 且抗病毒治疗不完全应答往往是产生耐药的主要原因。

那么, ALT基线水平是否值得重新考虑呢? 我们设想, 有必要对核苷(酸)类似物甚至干扰素治疗的ALT基线水平进行规范的临床研究。例如, 采用不同的ALT基线水平进行抗病毒治疗, 以观察其应答情况和长期核苷(酸)类似物治疗的耐药情况, 然后根据充分的临床证据再确定恰

当的ALT基线水平, 或许比现在的专家意见可靠。当然, 厂家可能不愿意做这件事情, 但是作为专家, 应该积极促进这方面的研究。

2 HBeAg自发清除反应是否需要考虑

临床医师在工作过程中曾多次碰到这样的情景, 自己苦口婆心的劝导患者“抓住最佳抗病毒治疗时机”, 却在患者说“我没有钱”的无奈中放弃。但值得欣慰的是, 患者2~3个月后病情稳定, 肝脏功能正常, HBeAg和HBV DNA阴转。事后想想, 如果患者能够承受经济负担, 医生岂不是就能提供长期抗病毒治疗吗? 在长期抗病毒治疗的患者中, 有多少是早应该终止治疗的呢? 那些获得长期稳定疗效的患者, 有多少实际上是通过机体的免疫应答而实现的, 或者说某些药物获得的长期完全应答是“贪天功”呢? 现在正在进行的长期抗病毒治疗的患者中间, 有多少已经“自然阴转”而患者和医生心有余悸, 不敢贸然停药的呢?

鉴于以上, 我们认为应该借鉴国外的方案。西方医生在HBeAg阳性免疫耐受期患者的长期随访中, 如果出现ALT水平升高, 不是贸然抗病毒, 而是先要区分究竟是炎症的持续活动, 还是HBeAg血清学转换时所发生的一过性的ALT水平升高? 因此在这种情况下, 主张先观察一段时间(3个月~半年), 确定为炎症持续活动, 再开始抗病毒治疗, 以免浪费有限的医疗资源。

3 病毒载量高能否作为治疗的选择

曾在部分厂家的鼓动下, 患者HBV DNA高载量、HBeAg阳性与肝硬化、肝细胞癌关系的研究(台湾资料)表明其为独立预测指标的报道, 一时间广为宣传, 几乎成为早期抗病毒治疗的依

据，甚至影响了美国“慢性乙型肝炎诊疗指南”的修订。该研究似乎可以导致一种推测，降低HBV DNA的载量和HBeAg水平，可以减少肝硬化、肝细胞癌的发生率，应该早期开始抗病毒治疗。事实上，早期开始抗病毒治疗的一个重要后果，就是必然导致广泛的病毒变异和临床耐药。

另一方面，对ALT持续正常、肝脏组织检查无明显病变的慢性HBV携带者（HBV DNA阳性）和非活动性HBsAg携带者（HBV DNA阴性）也进行抗病毒治疗，同时还配合多种抗炎护肝药物，是不少企图以此为赢利目的单位和个人的不良用心，既浪费了资源，又诱导了耐药，是不道德的医疗行为。

4 HBV DNA阴性但HBeAg阳性的患者是否考虑停药观察

在临床上还经常遇到这样的情况，患者经核苷（酸）类似物长期治疗，虽然HBV DNA低水平或检测不到，但HBeAg始终阳性，超声波检查甚至肝穿刺显示肝脏病理损害轻微。一般而言，这种患者很难出现HBeAg阴转或血清学转换，最终出现病毒变异和耐药的可能性非常大，此时应该继续抗病毒，还是停药观察等待下一次炎症活动再重新抗病毒治疗，是一个值得思考的问题。

笔者认为，采取后一种措施比较符合卫生经济学原则。如果此观点能够得到接受，那么前一种措施就可能是过度治疗，就可能减少许多患者的经济负担和耐药的危害。当然，对于肝脏病理损害较重、纤维化程度较高的患者，通过长期抗病毒治疗以控制炎症活动，提供肝脏组织修复的环境和时间，也是非常重要的。两者不可混淆。

5 初始抗病毒治疗是否需要联合用药

最近以来，在贯彻长期抗病毒治疗理念的过程中，大家都注意到耐药的问题，于是联合治疗再次成为必然选择，甚至对初治患者即用两种或两种以上的药物联合治疗。笔者认为，这是极为不妥的。

首先，如果初治患者能够通过一种药物实现早期完全应答，我们为什么还要“牛刀杀鸡”，节约资源难道不好吗？如果初治患者不能通过一种药物实现早期完全应答，两种核苷（酸）类似物的联合治疗往往不能提高疗效，可能存在原发性治疗失败或原发性应答不良的情况。此时，应该更换干扰素治疗或等待时机，或者通过改善机体状况再行治疗。

收稿日期：2008-02-14

• 消息 •

本刊加入“万方数据——数字化期刊群”的声明

为了适应科技期刊的发展趋势和我国信息化建设的需要，扩大学术交流渠道，实现期刊编辑、出版工作的网络化，本刊现已入网“万方数据——数字化期刊群”，被“中国核心期刊（遴选）数据库”收录，并通过万方数据资源系统及其镜像系统等对外提供信息服务，其作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付。凡作者不同意文章被收录，请另投它刊或在来稿时向本刊声明，本刊将作适当处理。

“万方数据——数字化期刊群”是国家“九五”重点科技攻关项目。本刊全文内容按照统一格式制作，读者可上网查询浏览本刊内容，并征订本刊。

《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑部