

# 慢性丙型肝炎特异性靶向抗病毒治疗进展

孙鹏(天津市第一医院 肝病研究所, 天津 300232)

相对于慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)而言,慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)抗病毒治疗的效果较好。因此,只要诊断明确,有临床抗病毒治疗的适应证,都要进行积极的抗病毒治疗。目前,聚乙二醇化干扰素(Peg-IFN)联合利巴韦林(ribavirin, RBV)仍然是国际上公认的CHC抗病毒治疗的标准方案。这一方案治疗基因2型或3型CHC患者的持续应答率约为80%,但治疗基因1型或4型CHC患者仅为40%~50%。到目前为止,针对丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)生命周期中蛋白合成和RNA复制两个主要步骤的多种药物正在研发中或已应用于临床。这些药物包括HCV NS3-4A蛋白酶抑制剂、HCV RNA依赖性RNA病毒聚合酶的核苷(酸)类似物抑制剂、非核苷HCV RNA依赖性RNA病毒聚合酶抑制剂、NS5A抑制剂和索非布韦抑制剂。现行的CHC标准治疗为Peg-IFN + ribavirin治疗基因2/3型CHC或Peg-IFN + ribavirin + boceprevir/telaprevir三联疗法治疗基因1型CHC。美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)于2011年10月已更新基因1型慢性HCV感染治疗指南。另外,组合针对HCV复制不同步骤的多个HCV直接作用抗病毒(DAA)药物,提出一套无干扰素的治疗方案,这些均为针对HCV的特异性治疗,丙型肝炎特异性靶向抗病毒治疗(specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C, STAT-C)阶段即将来临。

## 1 药物研发

HCV是1989年被发现的<sup>[1]</sup>,目前已知6种基因型及其亚型,其中最常见的是基因型1型(亚型1a和1b)<sup>[2]</sup>。在成人中,急性HCV感染后,有80%患者慢性化。全球目前约有1亿2千万至1亿3千万HCV慢性感染者<sup>[3]</sup>,CHC导致的终末期肝病,如肝硬化、食管静脉曲张破裂出血和肝癌等,已成为肝移植的重要原因<sup>[4]</sup>。

相对于CHB而言,CHC抗病毒治疗的效果较好。因此,只要诊断明确,有临床抗病毒治疗的适应证,均应进行积极的抗病毒治疗<sup>[5]</sup>。目前,Peg-IFN联合ribavirin仍然是国际上公认的CHC抗病毒治疗标准方案<sup>[6]</sup>。基于这一方案,基因2型或3型CHC患者完成24周标准化疗程的初治方案,其持续应答率约为80%,但基因1型或4型患者完成48周标准化疗程的初治方案,其持续应答率只有40%~50%。因此CHC治疗需要更有效的抗病毒药物。

无论是干扰素(interferon, IFN)、RBV抑或是两者的联合治疗方案,因并非CHC的特异性治疗药物,故均属于CHC非特异性的抗病毒治疗。原则上,HCV生命周期的每个步骤,包括受体结合、内吞、融合、脱壳、翻译、聚加工、RNA复制、病毒颗粒的装配、成熟、运输和释放,都可能成为一个新的抗-HCV药物靶点<sup>[7]</sup>。现在,大量的NS3-4A蛋白酶抑制剂已开始应用于临床,其中两种药物,Vertex公司的特拉匹韦(telaprevir, TVR)<sup>[8]</sup>和先灵葆雅公司的波普瑞韦(boceprevir, BOC)<sup>[9]</sup>最近已被批准用于Peg-IFN- $\alpha$ 和ribavirin联合治疗基因1型HCV感染者。这样,现行的基因1型CHC的标准治疗优化为

Peg-IFN + ribavirin + boceprevir/telaprevir三联疗法。BOC和TVR已在美国食品和药品管理局和欧洲药品管理局注册,针对不同CHC人群的III期临床试验显示,持续病毒学应答率为66%~75%,比聚乙二醇化干扰素- $\alpha$  (Peg-IFN- $\alpha$ )和ribavirin的二联疗法提高了约30%<sup>[10,11]</sup>。

## 2 临床应用

AASLD于2011年10月更新了基因1型慢性HCV感染治疗指南<sup>[12]</sup>。

推荐意见:

(1)基因1型CHC患者的优化治疗可为BOC/TVR + Peg-IFN- $\alpha$  + RBV三联治疗。

(2)BOC和TVR不能单独使用,必须联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV(根据体重调整剂量)使用。

### 2.1 针对初治患者

(1)在为期4周的Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV导入期治疗后,推荐BOC(每次800 mg,每日3次,间隔7~9小时,餐中服用)联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV三联治疗24~44周。

(2)对于无肝硬化的患者,经过4周导入期治疗后,给予BOC联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV三联治疗,如HCV RNA在第8周及24周检测不到,则可给予28周(4周导入期和24周三联治疗)的短疗程治疗。

(3)对于BOC、Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV的三联治疗,如治疗第12周HCV RNA>100 IU/ml或24周仍可检测到HCV RNA,应停止治疗。

(4)TVR推荐剂量为750 mg, 3次/天(间隔7~9小时),餐(非低脂饮食)中服用,TVR联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV三联治疗12周,之后给予Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV治疗12~36周。

(5)对于无肝硬化的患者,给予TVR联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV三联治疗,如HCV RNA在第4及12周检测不到,则可给予24周短疗程治疗。

(6)对于肝硬化患者,给予BOC或TVR联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV三联治疗,疗程应为48周。

(7)对于TVR联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV的三联治疗,如治疗的第4周或12周时的HCV RNA > 1000 IU/ml和(或)24周时仍然可以检测到HCV RNA,就应

该停止治疗。

### 2.2 经治患者的治疗

(1)对于经过标准的干扰素- $\alpha$ 或者Peg-IFN- $\alpha$ 和(或)RBV治疗但出现复发或者出现部分应答的患者,推荐给予BOC或TVR联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV的三联治疗。

(2)对于经标准的干扰素 $\alpha$ 或者Peg-IFN- $\alpha$ 和(或)RBV治疗而无应答的患者,推荐给予TVR联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV的三联治疗。

(3)基于BOC或TVR三联治疗的应答指导治疗(RGT)策略,可用于复发患者的治疗(BOC为2a, B; TVR为2b, C),也可用于部分应答患者的治疗(BOC: 2b, B; TVR: 3, C),但不推荐应用于无应答患者。

(4)对于接受BOC联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV治疗的经治患者,如第12周HCV RNA > 100 IU/ml,应该停止所有治疗,因为患者可能已发生了病毒耐药。

(5)对于接受TVR联合Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV治疗的经治患者,如果第4或12周HCV RNA > 1000 IU/ml,应停止所有治疗,因为患者可能发生了病毒耐药。

### 2.3 患者的监测

(1)给予基于蛋白酶抑制剂的联合治疗时,如果患者出现贫血,则应考虑进行RBV减量。

(2)给予基于蛋白酶抑制剂的联合治疗时,应严密监测患者的血清HCV RNA水平。如果出现病毒学突破(血清HCV RNA水平相对最低点升高超过1 log<sub>10</sub>拷贝/ml),则应停止蛋白酶抑制剂的治疗。

(3)当给予一种蛋白抑制剂联合治疗时,患者若未出现病毒学应答,或者出现了病毒学突破或复发,则不应再给予另外一种蛋白酶抑制剂治疗。

2.4 基因IL-28B的检测 对于Peg-IFN- $\alpha$ 和RBV的标准治疗方案或者基因1型HCV感染者接受联合蛋白酶抑制剂的三联治疗,IL-28B基因型均是预测患者获得持续病毒学应答(sustained virological

response, SVR)的强有力因素。因此,在治疗前应该考虑对患者进行IL-28B基因型的检测,以便预测患者在治疗后获得病毒学应答的可能性,并帮助确定患者的疗程<sup>[13]</sup>。

虽然三联疗法可提高疗效,但是耐受性差仍然是一个制约采用此疗法的重要障碍。同时,三联疗法对HCV非基因1型的感染者,既往对干扰素无反应和存在干扰素禁忌证的患者疗效也有限。目前存在的主要问题:①目前,三联疗法被限制在HCV基因1型患者的治疗;②除了Peg-IFN- $\alpha$ 和ribavirin的不良反应外,与telaprevir治疗相关的主要不良反应是贫血、皮肤瘙痒和皮疹<sup>[11,14]</sup>,且皮疹的发生率约为50%。通常telaprevir的不良反应是良性的,外用皮质类固醇反应良好,但严重症状亦可能发生,如罕见的Stevens-Johnson综合征、嗜酸粒细胞浸润和全身症状(DRESS)综合征,这些并发症可危及生命,需立即中断治疗。Boceprevir可加重由于ribavirin引起的溶血性贫血和味觉障碍,因此telaprevir治疗需要严格遵守皮疹管理计划,与有经验的皮肤科医生密切合作<sup>[10,15]</sup>;③NS3-4A蛋白酶抑制剂如telaprevir和boceprevir,抑制HCV复制的同时也产生了变异株,但Peg-IFN/RBV可进一步影响其复制。如果将Peg-IFN/RBV联合boceprevir或telaprevir治疗,病毒载量下降较快,并产生耐药变异株,但在Peg-IFN/RBV存在的情况下,这些变异株不会继续复制。若患者Peg-IFN/RBV应答低,则变异株将发生突破。Peg-IFN/RBV应答不足将导致耐药变异株突破<sup>[16]</sup>。从理论上讲,这不应该影响随后另一种药物疗法的治疗效果;④增加1种药物即增加了治疗成本。

从目前资料来看,已经有越来越多且更有效的小分子抑制剂应用于临床研究,其作用环节不仅限于NS3和NS5B这两个靶点,见表1。其他NS3-4A蛋白酶抑制剂,如TMC435和BI201335,NS5A的抑制剂daclatasvir(BMS-790052),还有亲环素抑制剂alisporivir(DEBIO-025)都已进入II期或III期临床试验阶段。最近又提出了四联治疗方案,即Peg-IFN- $\alpha$ 和ribavirin两个直接作用

属于不同类位点且无交叉耐药的抗病毒药物的方案。另外,组合针对HCV复制不同步骤的多个直接作用抗病毒(DAA)药物,提出一套无干扰素的治疗方案。当前和计划中有关无干扰素的DAA治疗研究中,研究者将确定方案中不同类型DAA的数目,确定是否需要加用ribavirin及取得最佳治疗效果且最低限度降低多重耐药风险的治疗周期。目前无干扰素的治疗方案中,最有前景的是口服核苷聚合酶抑制剂PSI-7977 + ribavirin组合。在II期研究中,40例基因2/3型患者接受12周PSI-7977 + ribavirin治疗,同时加或不加Peg-IFN治疗4、8、12周。所有患者均达到RVR、治疗末应答(end-of-treatment response, EoTR)、SVR12和SVR24。PSI-7977 + ribavirin治疗12周的方案正在所有HCV基因型患者中进行全球III期临床研究。总之,核苷聚合酶抑制剂联合ribavirin或其他DAA药物将提高所有基因型患者抗病毒治疗的耐受性和疗效。

### 3 展望

以上小分子都是针对HCV的特异性治疗。现在,Peg-IFN- $\alpha$  + ribavirin + telaprevir/boceprevir的三联治疗方案已成为治疗基因1型HCV感染者的新推荐意见。但这些新的治疗方法需要执行复杂的治疗策略,不仅增加了治疗成本,而且导致了更多的不良反应出现;另一方面,Peg-IFN- $\alpha$  + ribavirin仍然是其他基因型HCV感染者的标准治疗方案。也许在几年之内,随着这些小分子药物的逐步上市,有关药物的最佳剂量和持续时间的临床试验逐步完成,一个普遍符合成本效益且口服耐受性良好的理想药物组合可能成为一线治疗方案。CHC临床抗病毒治疗随即进入到特异性治疗阶段,即STAT-C阶段。

### 参考文献

- [1] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome[J]. Science, 1989, 244: 359-362.
- [2] Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes[J]. Hepatology, 2005, 42: 962-973.
- [3] Global Burden Of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C [J]. J Clin

表 1 已开发应用于临床治疗CHC的新药

药物	生产厂家	阶段
NS3-4A蛋白酶抑制剂		
Telaprevir	Vertex & Janssen	已批准
Boceprevir	Merck	已批准
TMC435	Janssen	III
BI201335	Boehringer-Ingelheim	III
Danoprevir/r	Roche/Genentech	II
Vaniprevir	Merck	II
Narlaprevir/r	Merck	II
Asunaprevir	Bristol-Myers Squibb	II
GS-9256	Gilead	II
GS-9451	Gilead	II
ABT-450/r	Abbott	II
ACH-1625	Achillion	II
ACH-2684	Achillion	I b
MK-5172	Merck	II
HCV RNA依赖的RNA聚合酶核苷（酸）类似物抑制剂		
PSI-7977	Pharmasset/Gilead	III
Mericitabine	Roche/Genentech	II
IDX184	Idenix	II
PSI-938	Pharmasset/Gilead	II
INX-189	Inhibitex	I b
非核苷HCV RNA依赖的RNA聚合酶抑制剂		
Tegobuvir	Gilead	II
Filibuvir	Pfizer	II
Setrobuvir	Roche/Genentech	II
BI207127	Boehringer-Ingelheim	II
ABT-333	Abbott	II
VX-222	Vertex	II
TMC-647055	Janssen	I b
NS5A抑制剂		
Daclatasvir	Bristol-Myers Squibb	II
PPI-461	Presidio	I b
GS-5885	Gilead	I b
GSK2336805	GlaxoSmithKline	I b
亲环素抑制剂		
Alisporivir	Novartis	III
SCY-465	Scynexis	II

注：/r：联用利托那韦

- Pharmacol,2004,44:20-29.
- [4] Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C[J]. Hepatology,2002,36:S35-S46.
- [5] Dieterich DT, Rizzetto M, Manns MP. Management of chronic hepatitis C patients who have relapsed or not responded to pegylated interferon alfa plus ribavirin[J]. J Viral Hepat,2009,16:833-843.
- [6] Orlent H, Vrolijk JM, Veldt BJ, et al. Hepatitis C 2002 guidelines: summary and annotations[J]. Scand J Gastroenterol Suppl,2003,239:105-110.
- [7] Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies[J]. Gastroenterology,2007,132:1979-1998.
- [8] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med,2002,347:975-982.

- [9] Hadziyannis SJ, Sette HJ, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose[J]. Ann Intern Med, 2002, 140: 346-355.
- [10] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 2405-2416.
- [11] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 1207-1217.
- [12] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2011, 54: 1433-1444.
- [13] 魏来. 2011年美国肝病学会基因1型慢性丙型肝炎病毒治疗指南更新解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4: 66-68.
- [14] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 2417-2428.
- [15] Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 1195-1206.
- [16] Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus[J]. Hepatology, 2011, 53: 1742-1751.

收稿日期: 2012-09-06

## • 消息 •

## 《中国医学前沿杂志（电子版）》征稿启事

《中国医学前沿杂志（电子版）》为卫生部主管、人民卫生出版社主办、北京大学第一医院承办的一本集纸版、光盘版、网络版三位一体的国家级电子期刊，创刊于2008年9月，由北京大学第一医院霍勇教授担任主编，现为月刊。标准刊号：ISSN 1674-7372，CN 11-9298/R。

本刊常设栏目：述评、专题笔谈、专家论坛、临床/基础研究、指南共识、病例报告、继续教育园地、百家讲坛（视频）、会议纪要、医海拾零等。本刊内容主要包括医学各领域相关流行病学、预防、诊断、治疗等临床及基础研究的最新进展及实践经验，欢迎国内外专家、同行踊跃投稿。

编辑部联系方式：

地址：北京市朝阳区西大望路15号A901室

邮编：100022

Email: yixueqianyan@sina.com

电话：010-87723176