

重型乙型肝炎发病机制与抗病毒治疗的研究进展

唐中权(呼和浩特市第二医院肝病治疗中心, 呼和浩特 010031)

我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高发区, 2006年全国流行病学调查资料显示, 我国慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约为2亿, 其中1%的CHB将发展为重型乙型肝炎(severe hepatitis B, SHB)^[1]。尽管临床对SHB治疗进行了许多有益的尝试, 但其病死率仍高达40%~60%^[2], 故此SHB也成了医学界近年来研究的重点和热点, 现就SHB发病机制与抗病毒治疗的研究进展综述如下。

1 HBV变异与SHB

HBV基因组为不完全双链的环状DNA分子, 由一条为长链和一条为短链组成。在HBV的DNA长链中, 存在4个开放编码区, 即C区、P区、S区和X区, 不同编码区编码的遗传信息不同。HBV复制是通过自身的DNA聚合酶进行反转录, 由于该聚合酶缺乏校对功能, 决定了HBV的高度变异性。

1.1 前C/C区 主要编码乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)和乙型肝炎病毒核心抗原(hepatitis B virus core antigen, HBcAg)。Kusakabe等^[3]和黄素园等^[4]分别对SHB患者的前C/C区基因进行了研究, 结果显示SHB的前C/C区基因突变率显著高于普通CHB患者。Tsai等^[5]研究发现, 前C/C区基因突变, HBV的复制能力比同基因型野生株高10~20倍。其机制是前C/C区基因突变, 导致第28位密码子由TGG变为TAG, 终止了HBeAg的翻译, 出现了HBeAg阴性的HBV感染, 有效逃避了机体的免疫识别和清除, 造成HBV复制增加而加重肝组织的损伤^[4,5]。

1.2 P区 编码的是HBV DNA多聚酶。大量资料显示LAM所致YMDD变异与P区变异关系密切。研究显示酪氨酸-蛋氨酸-门冬氨酸-门冬氨酸(tyrosine-methionine-aspartate-aspartate, YMDD)变异与SHB呈正相关^[6,7]。Wang等研究发现HBV出现YMDD变异, 将导致HBV复制能力的显著增强^[6], Bottecchia等^[7]的研究也进一步证实YMDD变异易造成肝炎的重症化。

1.3 S区 编码包膜前S蛋白和乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)。S区突变可引起

HBsAg亚型改变或HBsAg阴性的乙型肝炎。马艳春^[8]通过658例患者的研究证实, 前S抗原与HBV DNA的复制具有显著的相关性。大量研究资料^[9,10]显示, S基因的变异, 可导致HBsAg的表达缺失, 其结果HBV可有效逃避机体T淋巴细胞对其的免疫监视和免疫中和, 导致肝病的重症化。Bottecchia等^[7]对停用LAM治疗后出现的SHB患者, 进行了基因测序研究, 结果发现除YMDD突变外, 还存在S基因突变, 其研究结果证实S基因的变异可直接参与了重型肝炎的发生。

2 HBV变异与肝细胞免疫损伤

SHB发病机制复杂, 目前尚未系统阐明, 现普遍认为SHB的发生与HBV活跃复制和/或变异所致的机体亢进免疫应答关系密切。免疫学因素和非免疫学因素在SHB的发病中均起着重要作用^[11], 肝细胞免疫损伤的启动因子是HBV感染^[12]。HBV的前C/C区、P区、S区的变异, 使HBV生物学特性, 如免疫原性、复制能力、感染力和毒力等多方面发生了改变, 造成机体免疫系统对HBV识别、清除能力改变^[13]。

研究显示, 由于HBV的高度变异性, HBsAg、HBeAg、前S抗原均可成为靶抗原, 激活T淋巴细胞产生干扰素(interferon, IFN), 刺激巨噬细胞(macrophage, M ϕ)产生多种炎症因子, 如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin, IL-1)、IL-6等。TNF- α 是机体炎症反应的重要介质, 促进肝细胞凋亡, 且与病情的严重程度关系密切^[14,15]。李维娜等^[16]通过利用3型鼠肝炎病毒(mouse hepatitis virus strain 3, MHV -3)诱导的急性肝衰竭模型研究发现, 实验小鼠肝组织TNF- α 呈显著升高, Zou等^[17]通过对实施肝移植的SHB肝脏标本的免疫组化研究, 也证实了SHB患者的TNF- α 存在显著异常。研究显示, TNF- α 除直接诱导肝细胞凋亡外, 还可诱导IL-8、IL-10、IL-12、IL-1 β 等细胞因子的分泌, 通过免疫应答产生细胞毒性效应, 引起机体剧烈免疫反应, 直接或间接导致肝细胞的广泛凋亡或坏死^[18], 最终导致SHB的发生。目前, 已有学者尝试应用TNF- α 抑制剂治疗SHB的报道^[19]。

3 SHB的抗病毒治疗

资料显示, 肝组织的再生障碍是导致SHB患者死亡的一个重要因素^[20], 而HBV对肝组织持续免疫损伤是再生肝

细胞再次坏死的决定因素^[21],故此,在SHB的早期,给予积极抗HBV治疗是终止SHB患者体内剧烈免疫反应、促进肝组织再生的首要而关键的环节^[22]。

3.1 拉米夫定 拉米夫定(lamivudine, LAM)是第一个抗HBV的核苷类药物,口服吸收良好,在治疗剂量下,对机体正常细胞的有丝分裂无影响,对线粒体DNA的合成也无抑制作用,对儿童生长、发育也无影响^[23],具有极好的安全性和耐受性。临床上, Miyake等^[24]应用LAM治疗37例急性SHB患者,结果显示LAM组和对对照组的生存率分别为70%和26% ($P < 0.05$)。Tillmann等^[25]的研究发现,急性SHB患者应用LAM,凝血酶原时间在1周内恢复正常者占70.6%,临床治愈率达82.4%。Sun等^[26]对130例慢性SHB患者采用了LAM治疗,并进行3M的追踪研究,结果发现LAM组的生存率显著高于对照组 ($P < 0.01$),并应用COX比例风险的回归模型进行了预后分析, MELD分值为20~30的患者,早期应用LAM抗病毒治疗,可以显著降低患者的病死率,而分值在30以上的患者,并不能改善患者的预后。Yu等^[27]研究认为,对SHB患者即使MELD分值在30以上,应用LAM后HBV DNA水平的快速下降者,仍可改善患者预后,说明, LAM治疗急慢性SHB,在提高生存率,改善患者预后方面效果较好。

3.2 阿德福韦酯 阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)为第二个在我国上市的核苷类药物,是腺嘌呤核苷类似物,口服生物利用度为59%。作用机制是其二磷酸盐和机体内脱氧三磷酸腺苷(deoxidation adenosine triphosphate, dATP)竞争与HBV DNA结合而抑制HBV聚合酶的活性,抑制病毒复制。由于ADV因起效缓慢,不宜作为SHB抗病毒治疗的首选药物,仅适合病情进展较缓的患者或联合治疗中使用。Liu等^[28]主张对LAM引起YMDD变异的SHB患者,宜联合ADV治疗,其不仅能发挥协同抗HBV作用,而且有效减缓病情,降低临床病死率。

3.3 恩替卡韦 恩替卡韦(entecavir, ETV)是一种2'-戊环脱氧尿嘌呤类似物,具有极强的抗HBV作用,可抑制DNA多聚酶启动,从前基因组到HBV DNA负链的逆转录,以及HBV DNA正链合成的全过程,均有抑制作用,并对肝细胞内的共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, ccc DNA)有直接抑制作用^[29]。Jochum等^[30]对急性SHB患者研究显示,应用ETV治疗后,患者HBsAg低于检测下限的比率达83.3%,肝脏病理显示肝细胞变性、坏死明显减轻。肖光明等^[31]对78例SHB患者采用ETV的分组观察,治疗12周ETV组有效率为56.4%,对照组仅为33.3% ($P < 0.05$)。赵红等^[21]对121例SHB患者进行分组研究,并进行了为期4年的随访,结果ETV组与对照组存活率分别为57.1%和17.2% ($P < 0.01$),说明ETV治疗SHB可有效改善患者的预后。此外肖光明等^[32]又对219例ETV治疗的慢性SHB患者,采用了COX比例风险的回归模型对患者预后进行了分析,结果显示在SHB的早、中期使用抗HBV治疗,可以提高患者的生存率,而晚期抗HBV治疗并不能改善患者预后,故对SHB患者,临床宜及早及选择高效、低毒抗HBV的治疗药物,以

最大限度地改善患者预后。

3.4 替比夫定 替比夫定(telbivudine, LdT)是继LAM、ADV、ETV后,于2007年4月正式在我国上市。LdT口服生物利用度为68.0%,对人类DNA多聚酶无影响,对哺乳动物无细胞毒反应,通过与HBV DNA聚合酶的天然底物竞争,其对HBV的两条链合成均有抑制作用,而且对第二条链的抑制作用更加明显^[33],能显著改善肝脏组织学和临床生化学。动物试验研究显示, LdT具有促进Th1细胞因子生成,抑制Th2细胞因子产生的作用,具有免疫调节功能^[16]。临床上,董九炎^[34]对129例慢性SHB患者进行了LdT的分组研究,治疗8周, LdT组的有效率显著高于对照组(75.3% vs 54.6%, $P < 0.05$)。王洁冰等^[35]的研究进一步证实,应用LdT 50天可显著改善SHB患者的预后。另有文献^[36]采用LdT与LAM分组治疗SHB患者,经6周治疗后, LdT组的HBV DNA、TBil、PT均显著优于LAM组。说明LdT在短期内不仅有效改善SHB患者病毒学、生物化学指标,而且可以显著提高患者的生存率。不足是长期应用易导致肌酸激酶(creatin kinase, CK)升高,甚至发生横纹肌溶解等严重不良事件^[37]。

3.5 替诺福韦酯 替诺福韦酯(tenofovir, TNV)是一种新型的无环核苷类似物,作用机制与ADV相类似,其二磷酸盐通过与dATP竞争而抑制HBV聚合酶的活性,终止HBV链的延长。资料表明, TNV是广谱抗病毒剂,对HBV及LAM产生的耐药株均有显著抑制作用。目前,临床治疗SHB的文献多为个案报道,尚缺乏大宗病例的研究报告且该药目前我国尚未上市。

4 小结与展望

SHB发生机制复杂,现普遍认为HBV感染是SHB发生的启动因素或决定因素,诱发多种炎症因子参与的机体亢进免疫反应,导致肝组织大片、亚大片坏死或凋亡。同时肝细胞再生障碍是SHB患者的死亡的主要原因,而HBV对肝组织持续免疫损伤是导致再生肝细胞再次坏死的决定因素^[20]。故此,抗HBV治疗成为了SHB治疗的首选方案。随着基础研究的进一步深入和强效抗HBV的不断问世,相信在不远的将来SHB的病死率将得到进一步的改观。

参考文献

- [1] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J(Engl),2009,122: 39-47.
- [2] 罗亚文,罗军敏,林世德,等. 重型乙型肝炎患者血清IP-10的动态观察及临床意义[J]. 世界华人消化杂志,2007,15:2648-2651.
- [3] Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, et al. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B[J]. Hepatol Res,2009,39:648-656.
- [4] 黄素园,张欣欣. 乙型肝炎病毒特性对重型肝炎发病机制的影响[J]. 传染病信息,2010, 23:76-79.
- [5] Tsai A, Kawai S, Kwei K, et al. Chimeric constructs between two hepatitis B virus genomes confirm transcriptional impact of core promoter mutations and reveal multiple effects of core gene mutations[J]. Virology,2009,387:364-372.

- [6] Wang JH, Lu SN, Lee CM, et al. Fatal hepatic failure after emergence of the hepatitis B virus mutant during lamivudine therapy in a patient with liver cirrhosis [J]. *Scand J Gastroenterol*,2002,37:366-369.
- [7] Bottecchia M, Ikuta N, Niel C, et al. Lamivudine resistance and other mutations in the polymerase and surface antigen genes of hepatitis B virus associated with a fatal hepatic failure case[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2008,23:67-72.
- [8] 马艳春. 乙型肝炎患者前S抗原与HBV DNA和HBV标志物的相关性探讨[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2012,2:27-29.
- [9] Wu W, Chen Y, Ruan B, et al. Gene heterogeneity of hepatitis B virus isolates from patients with severe hepatitis B[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*,2005,4:530-534.
- [10] 金蕾, 张振华, 李旭. 乙型肝炎病毒感染不同阶段患者T细胞应答状况[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2010,4:197-201.
- [11] 王宇明, 于乐成. 乙型肝炎病毒相关肝衰竭的进展: 发病机制和治疗[J]. *肝脏*,2008, 13:60.
- [12] 卢向鹏, 罗光. 乙型肝炎病毒相关性肝衰竭/重型肝炎抗病毒治疗的研究进展[J]. *医学综述*,2011,17:393-397.
- [13] 李兰娟, 陈瑜. 重型肝炎发病机制的实验研究进展[J]. *中华检验医学杂志*,2005,28:755-757.
- [14] 李宁, 陈明泉, 李谦, 等. 慢加急性肝衰竭患者Toll样受体3触发后DC分泌细胞因子的变化[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2012, 4:5-9.
- [15] 高海兵, 潘晨. 肿瘤坏死因子 α 与乙型肝炎病毒感染相关性的研究进展[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2010,2:45-50.
- [16] 李维娜, 宁琴. HBV相关肝衰竭的免疫学特征研究进展[J]. *传染病信息*,2011,24: 199-201.
- [17] Zou Z, Li B, Xu D, et al. Imbalanced intrahepatic cytokine expression of interferon- gamma, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 in patients with acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Gastroenterol*,2009,43:182-190.
- [18] 郑盛, 杨晋辉. 慢加急性肝衰竭发病机制研究进展[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2010,2:61-64.
- [19] Calabrese LH, Zein N, Vass ilopoulos D, et al. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection [J]. *Ann Rheum Dis*,2004,63:18-24.
- [20] 林世德, 罗亚文, 苏毅, 等. 重型肝炎研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2009,12:73-75.
- [21] 赵红, 王桂爽, 谢雯, 等. 恩替卡韦治疗乙型肝炎慢性肝衰竭的疗效观察[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2011,5:188-194.
- [22] 赵振刚, 韩涛, 高英堂, 等. 乙型肝炎患者并发慢加急性肝衰竭诱因及转归分析289例[J]. *世界华人消化杂志*,2009,17:3269-3272.
- [23] Sokal EM, Kelly DA, Jonas MM, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2006,43:225-232.
- [24] Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B[J]. *Intern Med*,2008,47:1293-1299.
- [25] Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience[J]. *J Viral Hepat*,2006,13: 256-263.
- [26] Sun LJ, Yu JW, Zhao YH, et al. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2010,25: 583-590.
- [27] Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. Prediction value of model for end-stage liver disease scoring system on prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure after plasma exchange and lamivudine treatment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2008,23:1242-1249.
- [28] Liu KZ, Hou W, Zumbika E, et al. Clinical features of chronic hepatitis B patients with YMDD mutation after lamivudine therapy[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*,2005,6:1182-1187.
- [29] Wolters LMM, Hansen BE, Niesters HGM, et al. Viral dynamics during and after entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2002,37:137-144.
- [30] Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae[J]. *Digestion*,2009,80:235-240.
- [31] 肖光明, 何凯茵, 贾卫东, 等. 恩替卡韦治疗慢性重型乙型肝炎的病例对照研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*,2009,23:20-22.
- [32] 肖光明, 贾卫东, 何凯茵, 等. 应用COX比例风险模型分析抗病毒治疗对慢性乙型重型肝炎预后的影响[J]. *实用肝脏病杂志*,2009, 12:190-192.
- [33] Buti M, Esteban R. Drugs in development for hepatitis B[J]. *Drugs*, 2005,65:1451-1460.
- [34] 董九炎. 替比夫定治疗慢性重型乙型肝炎临床观察[J]. *药物与临床*, 2010,17:48-49.
- [35] 王洁冰, 张洪伟. 替比夫定治疗慢性乙型重型肝炎近期疗效观察[J]. *中国社区医师*, 2009,29:77-78.
- [36] 唐中权. 替比夫定治疗重型乙型肝炎疗效观察[J]. *中华实验和临床感染病杂志*,2012, 6:154-155.
- [37] 张玉林, 乔录新, 陈德喜. 核苷类似物线粒体毒性机制及神经损伤研究进展[J]. *国际流行病学传染病学杂志*,2010,37:481-484.

收稿日期: 2013-07-18