

核苷(酸)类药物治疗HBV相关肝硬化近、远期疗效研究进展

闫雪华, 李佳栗, 陈小勇, 张樱(兰州市第二人民医院肝病科, 兰州 730046)

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是导致肝硬化的主要病因之一。全球约有3.5亿HBV携带者, 每年有超过100万人死于HBV相关疾病。中国HBV携带者约占全球的1/3, 其中20%~30%发展成肝硬化^[1], 而一旦至肝硬化失代偿期, 5年生存率将降至19%~35%^[2,3], 且2%~5%肝硬化患者可发展成肝细胞肝癌^[4]。HBV病毒载量与慢性肝病进展及肝癌发生率呈正相关, 有效抑制病毒可大大减缓慢性肝病进展及肝癌发生, 从根本上改善其预后^[5]。目前国内外针对HBV的抗病毒药物主要是干扰素和核苷(酸)类药物, 但失代偿期肝硬化患者应用干扰素可导致肝功能损伤加重, 即使在代偿期肝硬化患者中使用也存在肝功能失代偿风险, 故禁用或慎用。核苷(酸)类药物为HBV聚合酶的逆转录酶抑制剂, 在人体内磷酸化后, 与自然底物三磷酸腺嘌呤脱氧核苷酸(dATP)竞争结合到病毒的DNA链上, 终止HBV DNA链的延伸, 从而达到抑制病毒复制的目的。目前临床常用的有拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)、替比夫定(LdT)和替诺福韦酯(TDF)。

1 拉米夫定

拉米夫定为2'-3'双脱氧-3'-硫胞嘧啶核苷的异性构体, 在人体内的活性成分为三磷酸拉米夫定, 与三磷酸脱氧胞苷竞争, 抑制RNA聚合酶和DNA聚合酶活性, 阻断HBV DNA负链和正链的合成, 从而抑制病毒复制。

Liaw等^[6]报道LAM治疗早期HBV相关肝硬化患者中的长期疗效: 随访3年, 使进展期肝纤维化或肝硬化患者疾病进展的风险降低了55%, 使肝细胞癌发生风险降低了51%, 该项研究首次证实了LAM抗病毒治疗可延缓疾病进展、降低肝细胞癌发生率。Hiraoka等^[7]研究了LAM治疗Child-Pugh评分>7分的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者, 结果显示6个月后治疗组患者的凝血酶原时间、白蛋白、腹水及Child-Pugh评分等均明显改善($P < 0.05$), 生存率高($P < 0.05$)。但LAM在抗病毒治疗6个月后多出现耐药: 一项针对长期接受LAM治疗的51例患者进行随访研究, 发现治疗156周时YMDD变异发生率为53%^[8]。LAM治疗HBV相关失代偿肝硬化, 多数患者Child-Pugh积分可改善, 但出现

YMDD变异的患者常较快死亡^[9]。LAM治疗5年的耐药发生率高达70%^[10], 故LAM不被推荐为HBV相关肝硬化患者一线单独用药。

2 阿德福韦酯

ADV在体内的活性成分为二磷酸阿德福韦, 通过与腺苷酸竞争, 以DNA链的终止物抑制HBV DNA聚合酶, 不需要依赖病毒诱导的激酶即可发挥其抗病毒作用。目前临床应用的ADV是5'-单磷酸脱氧阿糖腺苷的无环类似物, 为阿德福韦的前体, 在体内水解为阿德福韦发挥抗病毒作用。

多项临床实验结果表明, ADV治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者, 可明显降低HBV DNA水平、恢复肝功能、改善肝纤维化^[11-12]。但国内学者比较了ADV酯治疗不同阶段乙型肝炎患者的情况, 发现肝硬化失代偿期组患者比慢性乙型肝炎组和肝硬化代偿期组患者的病毒学应答差: 治疗2年时, 三组患者HBV DNA水平下降的中位数分别为 $2.9 \log_{10} \text{ U/ml}$ 、 $5.9 \log_{10} \text{ U/ml}$ 和 $6.2 \log_{10} \text{ U/ml}$ ^[13]。Kim等^[14]对700名接受阿德福韦治疗的慢性乙型肝炎及代偿期肝硬化患者经长达1~7年观察, 发现治疗至第1、3、5年, 肾功能损伤发生率随疗程延长而明显增加, 分别为2.6%、14.8%和34.7%。

因ADV酯抗病毒的效力低于目前所用的其他核苷类药物, 且长期使用时有潜在的肾毒性, 故各指南已不推荐其为单药治疗的一线用药, 而常被作为挽救治疗措施, 用于LAM等耐药后与LAM等联合治疗或作为初始联合治疗的选择方案。ADV对LAM耐药的HBV有较强抑制作用。Zoulim等^[15]对LAM耐药的肝硬化患者加用ADV进行1年以上治疗, 41.2%患者可实现HBV DNA低于检测下限。2008年美国肝病研究会上发表的关于LAM和ADV初始联合治疗乙型肝炎肝硬化患者随访4年的研究表明: 治疗第1年, 联合治疗组50%患者HBV DNA低于检测下限, LAM组为45%, ADV组为35%; 治疗至第4年, 联合治疗组HBV DNA低于检测下限的比例达94%。

3 恩替卡韦

ETV为环戊酰鸟苷类似物, 能够在细胞内磷酸化为有活性的三磷酸复合物, 通过与三磷酸脱氧鸟苷竞争, 在HBV多聚酶的启动、前基因组RNA逆转录负链的形成和HBV DNA正链的合成三个不同环节抑制HBV DNA复制, 对

野生型HBV有较强的抑制作用。

韩国一项研究显示^[16], ETV治疗失代偿期肝硬化患者1年, HBV DNA低于检测下限的比率为92.3%, 累计未移植生存率为87.1%, 66%患者CTP评分降至A级, 49%患者CTP评分降低2分; Chang等^[17]对使用ETV治疗至少3年的慢性乙型肝炎患者进行肝组织活检, 所有患者二次活检时HBV DNA < 300 拷贝/ml, 中位长期活检时间为280周。发现治疗48周后, Ishak纤维化评分下降至少1分的患者约占1/3, 治疗3~7年后达88%; Knodell评分改善比例(下降 ≥ 2分)分别为73%和96%, 该研究显示长期服用ETV对改善患者肝纤维化具有良好疗效。ETV对失代偿期乙型肝炎肝硬化患者具有很强的抑制HBV复制作用: 治疗12、24、48周时, HBV DNA低于检测下限的比率分别为65.3%、82.1%和92.5%^[18]; ETV长期服用对较严重的肝纤维化也有改善, Simsek等^[19]对HBeAg阳性及阴性的慢性乙型肝炎中重度肝纤维化患者使用ETV治疗, 48周时患者Knodell评分下降 ≥ 2分者分别为57%和59%。肝硬化患者因肝脏储备功能差, 一旦发生耐药可导致慢性肝衰竭, 危及生命。ETV具有强效抗病毒、高耐药基因屏障特点, 其3年耐药率仅为1.7%~3.3%^[20], 适用于长疗程治疗, 而失代偿期肝硬化患者则需终生治疗, 所以ETV用于HBV相关肝硬化的治疗被各大指南广为推荐。但需警惕, 高MELD评分(> 20分)的患者服用ETV后易出现乳酸酸中毒。

4 替比夫定

LdT是胸腺嘧啶脱氧核苷类似物, 其活性代谢产物三磷酸替比夫定, 与HBV中自然底物脱氧腺苷酸竞争终止DNA链, 抑制HBV DNA多聚酶的活性, 抑制病毒复制。

Chamroonkul等^[21]回顾性调查32例乙型肝炎肝硬化患者经LdT治疗, 24周时69%患者HBV DNA低于检测下限, 52周时89%患者HBV DNA低于检测下限。梁静等^[22]使用LdT治疗乙型肝炎肝硬化48周, 92.5% (37/40) 患者HBV DNA低于检测下限。已有研究表明接受LdT治疗3年的慢性乙型肝炎患者, 其HBV DNA低于检测下限的比率为80.5%, ALT复常率为81%, HBeAg血清转换率为37.1%^[23]; LdT治疗52周, HBeAg阳性患者肝组织学应答率为64.7%^[24], 治疗5年后可发生明显的肝纤维化逆转^[25]。LdT在治疗肝硬化过程中对肝功能、HBV DNA及肝纤维化均有较好改善。但LdT在治疗2年后耐药比例可高达21%^[26], 集中出现在治疗24周HBV DNA未低于检测下限的患者^[27]。LdT与LAM及ETV有交叉耐药, 使用LAM及ETV治疗无效的患者不建议使用LdT。LdT治疗中部分患者可伴有肌酸激酶升高、肌病和周围神经病变; 禁其与干扰素合用。鉴于以上因素, 各指南并不推荐LdT作为一线抗病毒药物单独使用。

5 替诺福韦酯

TDF属于单链核苷磷酸酯, 与ADV有相似的无环核苷结构, 活性成分为替诺福韦双磷酸盐, 与天然脱氧腺苷酸竞争终止DNA链, 抑制病毒聚合酶, 抑制病毒复制, 是目前公认的最强效的抗HBV药物, 2009年美国肝病研究会

TDF作为治疗乙型肝炎的一线用药^[10], 国内于今年逐步上市。

一项应用TDF治疗HBeAg阳性和HBeAg阴性的初治的慢性乙型肝炎的随机、双盲、多中心的III期临床试验显示: 治疗48周时HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率为74%, ALT复常率为69%, HBeAg血清转换率为21%, HBsAg消失率为3%, 组织学改善率为74%, 治疗至72周时, HBV DNA < 400 拷贝/ml的比率提高到79%, ALT复常率提高至77%^[28,29]。国外有报道LAM耐药后换用ADV应答不佳的失代偿期肝硬化患者换用TDF两个月后HBV DNA低于检测下限, 肝脏炎症明显改善, 腹水消失^[30]。国外的研究报道TDF治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者3~4年, 未见耐药发生^[31], 因而TDF为迄今国内最期待的抗HBV的药物。但与ADV一样, TDF也具有潜在的肾毒性, 大剂量应用时尤应注意。

6 联合用药

对于HBV相关肝硬化患者抗病毒治疗使用核苷(酸)类药物的原则, 目前各指南对策一致^[4,32,33]: 应综合考虑成本、获益、安全性、耐药等各种风险。对初治患者应优先选用强效、高基因屏障药物单药长期治疗如ETV和TDF, 也可联用无交叉耐药位点的药物。联合治疗目的是防止耐药株的产生, 国内外学者研究发现联合用药者的耐药率、血清生化指标和安全性等均优于单一用药^[34,35], 但联合用药在增加医药成本的同时, 一旦发生耐药尚无挽救治疗方案, 故临床上联合用药需谨慎。

综上所述, 大量临床试验已证实^[36,37]长期有效的抗病毒治疗可延缓HBV相关肝纤维化和肝硬化进展, 显著降低肝脏失代偿和肝细胞癌的发生、减少并发症的发生并降低病死率。但因核苷(酸)类药物无法彻底清除肝细胞内的HBV cccDNA, 需长期服用才能持续抑制HBV复制, 盲目停药则可导致肝衰竭, 危及生命, 但耐药和病毒变异影响长期用药, 同时也面临着现有乙肝疫苗失能的公共卫生风险。临床中应坚持个体化、规范化用药原则, 才能最终获得最大收益。

参考文献

- [1] 晏泽辉, 邓国宏, 王宇明. 乙型肝炎的宿主遗传易感性的研究进展及前景[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13: 1002-1007.
- [2] Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2005, 25: S40-S47.
- [3] Fattovich G, Olivari N, Pasino M, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years [J]. Gut, 2008, 57: 84-90.
- [4] European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. Hepatol, 2009, 50: 227-242.
- [5] Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101: 1797-1803.
- [6] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. N Engl J

- Med,2004,351:1521-1531.
- [7] Hiraoka A, Michitaka K, Kumagi T, et al. Efficacy of lamivudine therapy for decompensated liver cirrhosis due to hepatitis B virus with or without hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*,2005,13:1159-1163.
 - [8] Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy[J]. *Hepatology*,2001,33:1527-1532.
 - [9] Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, et al. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection [J]. *Am J Gastroenterol*,2004,99:57-63.
 - [10] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*,2009,50:661-662.
 - [11] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2003,348:800-807.
 - [12] Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients[J]. *Gastroenterology*,2007,133:1445-1451.
 - [13] 尤红, 吴晓宁, 王倩怡. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎、肝硬化代偿期和失代偿期患者 2 年疗效比较[J]. *传染病信息*,2010,23:203-205.
 - [14] Kim YJ, Cho HC, Sinn DH, et al. Frequency and risk factors of renal impairment during long-term adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2012,27:306-312.
 - [15] Zou lim F, Parvaz P, Marcellin P, et al. Adefovir dipivoxil is effective for the treatment of cirrhotic patients with lamivudine failure[J]. *Liver Int*,2009,29:420-426.
 - [16] Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*,2010,52:176-182.
 - [17] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*,2010,52:886-893.
 - [18] 张明侠, 张睿, 冯伟广. 恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化96例临床观察[J]. *中国现代医药杂志*,2011,13:82-83.
 - [19] Simsek H, Schiff E, Goodman Z, et al. 恩替卡韦治疗中重度肝纤维化慢性乙型肝炎患者 48周的疗效分析[J]. *传染病信息*,2006,19:263-265.
 - [20] Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection [J]. *Hepatol*,2010,52:791-799.
 - [21] Chamroonkul N. Safety and efficacy of telbivudine in patients with CHB-related cirrhosis: a single-center experience[J]. *Hepatol Intl*,2011,5:129.
 - [22] 梁静, 韩涛, 肖时湘, 等. 替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化的疗效观察[J]. *中华肝脏病杂志*,2009,17,5:34-35.
 - [23] Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2011,31:676-681.
 - [24] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2009,136:486-495.
 - [25] Hon J, Xu D, Shi G, et al. Five-year telbivudine treatment with effective viral suppression results in resolution of liver inflammation and fibrosis regression in patients with chronic hepatitis b[J]. *J Hepatol*,2011,54:S287.
 - [26] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. *Hepatology*,2009,49:1513-1514.
 - [27] Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years for telbivudine treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2009,51:11-20.
 - [28] Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTGA5127[J]. *Hepatology*,2006,44:1110-1116.
 - [29] Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naïve individuals in Thailand[J]. *Hepatology*,2008,48:1062-1069.
 - [30] Schildgen O, Simia H, Funk A, et al. Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir[J]. *New England Med*,2008,354:1807-1812.
 - [31] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2008,359:2442-2455.
 - [32] 中华医学会肝病学会, 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]. *中华肝脏病杂志*,2011,19:13-24.
 - [33] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States 2008 Update[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2008,6:1315-1347.
 - [34] 李超. 恩替卡韦联合阿德福韦酯对拉米夫定耐药乙型肝炎肝硬化的疗效[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*,2013,22:1141-1143.
 - [35] Petersen J, Ratzliff V, Buti M, et al. Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pretreated chronic hepatitis B patients: An international multicenter cohort study[J]. *J Hepatol*,2012,56:520-526.
 - [36] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*,2004,351:1521-1531.
 - [37] Kim CH, Um SH, Seo YS, et al. The prognosis of hepatitis B related liver cirrhosis in the era of nucleos(t)ide analogue antiviral agents[J]. *Gastroenterol Hepatol*,2012,27:1589-1595.

收稿日期: 2014-10-26