

慢性乙型肝炎的抗病毒治疗进展

杨松, 成军 (首都医科大学北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

近年来, 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的抗病毒治疗取得迅速进展: 新的抗乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 药物不断出现; 抗病毒药物的临床应用证据不断积累, 如特殊人群患者的治疗、核苷 (酸) 类似物耐药患者管理等; 而相关指南的不断更新更为规范与推广 CHB 的抗病毒治疗起到了重要作用^[1-4]。本文拟就 CHB 抗病毒治疗的多个热点问题回顾如下。

1 抗HBV治疗药物进展

目前, 国内外被批准用于抗HBV治疗的药物主要包括两类: 干扰素类与核苷 (酸) 类似物。干扰素类主要包括普通干扰素与聚乙二醇化干扰素; 核苷 (酸) 类似物主要包括拉米夫定 (lamivudine, LAM)、阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV)、替比夫定 (telbivudine, LdT)、恩替卡韦 (entecavir, ETV) 与替诺福韦酯 (tenofovir, TDF)。其中LAM、ADV、LdT以及ETV已在国内广泛应用, TDF已在欧美等地区上市。另外, 恩曲他滨 (emtricitabine, FTC) 以及FTC与TDF的复合制剂Truvada (FTC/TDF) 已被批准用于抗HIV治疗, 虽然国内外均未批准FTC以及Truvada治疗CHB患者, 但在核苷 (酸) 类似物耐药患者的治疗中, 多个指南均推荐了Truvada方案^[1-4]。克里夫定 (clevudine, LFMAU) 曾在韩国被批准用于CHB治疗, 但其全球注册试验因其肌病不良反应而被终止。

1.1 TDF治疗CHB进展 TDF最初被应用于抗HIV治疗, 其与ADV化学结构相同, 并且体外实验表明相同浓度的ADV与TDF抑制HBV作用相同, 但

由于TDF肾毒性小于ADV, 因此其被批准用于治疗CHB的剂量为300 mg/d。TDF的III期临床试验表明^[5]: TDF治疗HBeAg阳性CHB患者48周时, HBV DNA < 400拷贝/ml患者的比率为76%; ALT复常率为68%; HBeAg血清学转换率为21%; HBsAg消失率为3%。TDF治疗HBeAg阴性患者48周, HBV DNA < 400拷贝/ml患者比率为93%; ALT复常率为76%。

TDF除可有效抑制野生株HBV外, 其对于LAM治疗失败患者同样有效。Kuo等^[6]报道, 加用TDF (300 mg/d) 治疗9例LAM耐药CHB患者12个月, HBV DNA载量平均下降4.5 log₁₀拷贝/ml; 2例患者出现HBeAg血清学转换; 4例患者ALT复常。另外, Van等^[7]报道对于LAM治疗失败后换用ADV治疗应答不佳的20例患者, 换用TDF (300 mg/d) 平均治疗3.5个月, 19/20例患者HBV DNA下降至< 400拷贝/ml。随访12个月, 14例ALT升高的患者中10例患者ALT复常。Van等认为TDF可以作为LAM治疗失败以及ADV应答不佳患者的挽救治疗方案。

但目前关于TDF对ADV耐药株是否有效的问题, 国内外尚无统一意见。多项研究均表明, TDF似乎对于ADV耐药株具有抑制作用。Tan等^[8]报道, TDF单药或者Truvada联合治疗13例ADV治疗失败的患者 (8例存在ADV基型耐药) 中, TDF单药可以有效抑制ADV治疗出现病毒学突破或病毒学应答不佳。另外, Choe等^[9]报道采用TDF/LAM联合治疗6例ADV治疗失败的患者12个月 (5例患者存在ADV基型耐药), 全部患者HBV DNA载量低于检测下限。但是, 有研究指出^[8]虽然TDF可有效降低ADV耐药患者HBV DNA

通讯作者: 成军 Email: cj@genetherapy.com.cn

载量,经克隆测序发现,这些患者体内ADV耐药株仍然持续存在。另外体外实验也表明,ADV耐药株对于TDF敏感性下降3~4倍。■此,2009年AASLD指南提出ADV与TDF有可能存在交叉耐药。

1.2 FTC治疗CHB研究进展 FTC的分子结构与LAM相同。体外实验表明,该药物可以有效抑制HIV与HBV。■前已经被批准用于抗HIV治疗。Lim等^[10]报道FTC对照安慰剂治疗CHB患者48周,FTC组(200 mg/d)HBV DNA低于检测下限的患者比率为54%;ALT复常率为65%;组织学改善率为62%;HBeAg血清学转换率为12%。■该研究同样表明,FTC治疗48周出现rtM204位变异的几率为13%,提示FTC具有较高的耐药率,从而限制了该药物单独治疗CHB的应用。

2 CHB患者的联合治疗

抗HBV的联合治疗是临床关注的热点之一。■前已经取得公认的是,对于HBV相关失代偿期肝硬化患者、肝移植术后患者以及合并HIV感染者,可以考虑初始的联合抗病毒治疗。对于核苷(酸)类似物耐药患者的挽救治疗,以及初始单药治疗病毒学应答不佳的患者也可考虑联合治疗。当前争论的焦点是:一般CHB患者采用初始联合治疗是否必要?核苷(酸)类似物耐药患者是否必须采用联合治疗方案?

2.1 一般CHB患者初始联合治疗是否必要 抗HBV的联合治疗需要权衡治疗的获益与风险,我们希望联合治疗能够进一步降低HBV DNA载量及耐药发生率,提高HBeAg血清学转换率及HBsAg消失率。■还必须认识到,联合治疗会导致治疗成本增加、药物之间相互作用的影响等。现已有大量证据表明,联合治疗可以降低核苷(酸)类似物耐药发生率。那么联合治疗能否增加HBV DNA的抑制呢?Sung等^[11]报道,比较LAM单药方案与LAM联合ADV方案治疗115例HBeAg阳性CHB患者52周的结果表明,LAM联合ADV的确可降低LAM耐药发生率,但仍有一定耐药发生。另外,联合治疗组HBV DNA抑制水平与LAM单药治疗

组无显著性差异。Terrault^[12]对多项核苷(酸)类似物联合治疗CHB的研究进行综合分析后提出,在核苷(酸)类似物联合治疗CHB中,抗HBV作用决定于联合治疗中HBV DNA抑制作用最强的药物,而与是否采用联合治疗无关。■Matthews等^[13]报道了一项比较联合治疗与单药治疗抗HBV作用的研究,该研究共分为3组,即TDF/LAM联合治疗组、TDF单药治疗组与LAM单药治疗组。随访结果表明,TDF组与TDF/LAM组HBV DNA抑制水平无显著性差异,但均明显优于LAM组。也就是说,HBV DNA的抑制是由治疗方案中是否包含TDF决定,而与是否联合LAM无关。基于以上内容,■前核苷(酸)类似物联合治疗的获益与风险尚未明确,对于一般CHB患者的初始治疗,不推荐联合治疗的方案。

2.2 核苷(酸)类似物耐药患者是否必须采用联合治疗的方案 对于核苷(酸)类似物耐药患者,不同指南均给出了挽救治疗方案。实际上,关于耐药患者挽救治疗的循证医学证据多来自于LAM耐药患者,■LAM耐药患者挽救治疗得出的经验能否推广到其他核苷(酸)类似物的挽救治疗,当前还不是很清楚。■对于LAM耐药患者,现已明确采用加用ADV治疗的方案比换用ADV治疗的方案能显著降低ADV基■型耐药发生率。■此,有观点认为对于耐药患者的挽救治疗,必须采用联合治疗方案。■2009年EASL的CHB指南^[4]即指出:对于耐药患者,加用另一种无交叉耐药的药物是惟一有效的治疗策略。■但实际上,■前对于除LAM以外的其他核苷(酸)类似物耐药患者,采用加药还是换药的风险与获益尚无充分证据支持。在2009年AASLD指南^[1]中即指出:■核苷(酸)类似物本身耐药发生率较低,■前尚无证据表明,采用联合治疗能进一步降低这些药物的耐药发生率。而在我国,患者经济状况等■素使治疗方案的制定更加复杂化。

3 特殊人群的治疗

随着CHB抗病毒治疗证据的不断积累,对于CHB特殊人群患者,包括合并其他病毒感染患

者、肝硬化患者、儿童患者、应用免疫抑制剂治疗患者等的经验也不断积累。尤其是对于HBV/HCV以及HBV/HIV合并感染患者，近年来逐渐引起临床医师的关注。

3.1 合并HCV感染患者 约10%~20%慢性乙型肝炎患者可合并慢性丙型肝炎。HBV与HCV共感染可增加患者重症肝病、肝硬化、肝功能失代偿与肝细胞癌的发生率。共感染的两种病毒之间存在相互作用，多表现为HCV感染对于HBV感染的抑制作用^[14]。现已明确，此类共感染患者的治疗，要综合患者HBV DNA载量、HCV RNA载量以及ALT情况，采取不同治疗方案（表1）^[14]。需要注意共感染患者，如果仅抗HCV治疗，在有效抑制HCV后，可解除HCV对于HBV感染的抑制作用，表现为HBV感染的活化或加重。对此类患者，在治疗中应监测HBV DNA载量以及HBV病毒学标志物定量水平^[15]。

3.2 合并HIV感染者的抗病毒治疗 约6%~13% HIV感染者可合并HBV感染。HIV共感染可增加HBV感染者HBV DNA载量，降低自发性HBeAg血清学转换率，加重肝脏病变并增加患者肝脏疾病相关的病死率^[16]。现已明确，HBV/HIV共感染者抗HBV治疗方案的确立需要结合患者HAART治疗情况：(1)如患者需同时抗HBV与HIV治疗，则应在其HAART治疗方案中包含抗HBV药物：可选择包括TDF联合LAM的方案或选用Truvada；(2)如患者HAART治疗方案中仅包含LAM一种抗HBV药物，应注意监测患者HBV耐药情况并及时调整治疗方案；(3)如患者暂时不需HAART治疗，其抗HBV治疗可选择ADV、LdT与干扰素；(4)如患者

已开始HAART治疗方案不包含抗HBV药物，则患者抗HBV治疗方案可选择ADV、LdT、ETV与干扰素^[1-4]。

参考文献

- [1] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology,2009,50:661-662.
- [2] Morgan M, Keefe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update[J]. Minerva Gastroenterol Dietol,2009,55:5-22.
- [3] 乙型肝炎病毒耐药专家委员会. 乙型肝炎病毒耐药专家共识: 2009年更新[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 电子版:2009,3:72-79.
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2009,50:227-242.
- [5] 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.
- [6] Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2004,2:266-272.
- [7] Van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy[J]. Hepatology,2006,44:318-325.
- [8] Tan J, Degertekin B, Wong SN, et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations[J]. J Hepatol,2008,48:391-398.
- [9] Choe WH, Kwon SY, Kim BK, et al. Tenofovir plus lamivudine as rescue therapy for adefovir-resistant chronic hepatitis B in hepatitis B e antigen-positive patients with liver cirrhosis[J]. Liver Int,2008,28:814-820.
- [10] Lim SG, Ng TM, Kung N, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B[J]. Arch Intern Med,2006,166:49-56.
- [11] Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2008,48:728-735.
- [12] Terrault NA. Benefits and risks of combination therapy for hepatitis B[J]. Hepatology,2009,49:S122-S128.

表 1 HBV/HCV共感染患者抗病毒治疗的参考方案

HBV DNA	HCV RNA	ALT (U/L)	推荐方案
低于检测下限	可检出		参照抗HCV治疗标准方案
可检出	可检出	< 2	参照抗HCV治疗标准方案
可检出	可检出	> 2	根据患者病情，采用IFN+RBV±核苷（酸）类似物治疗*
可检出	低于检测下限	< 2	暂不治疗，定期监测
可检出	低于检测下限	> 2	参考抗HBV治疗方案
低于检测下限	低于检测下限		暂不治疗，定期监测

*：应避免干扰素与替比夫定的联合治疗方案

- [13] Matthews GV, Avihingsanon A, Lewin SR, et al. A randomized trial of combination hepatitis B therapy in HIV/HBV coinfecting antiretroviral naive individuals in Thailand[J]. Hepatology, 2008, 48: 1062-1069.
- [14] Morsica G, Bagaglio S, Cicconi P, et al. Viral interference between hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infections in HIV-positive patients[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009, 51: 574-581.
- [15] Gordon SC, Sherman KE. Treatment of HBV/HCV coinfection: releasing the enemy within[J]. Gastroenterology, 2009, 136: 393-396.
- [16] Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV international panel[J]. AIDS, 2005, 19: 221-240.

收稿日期: 2009-11-20

• 健康园地 •

肝病防治问答

1. 肝病的概念是什么?

肝病是指各种原(药物中毒、病毒感染、饮酒过度、自身免疫等)导致的肝脏功能性和器质性病变。这是一个广义的概念,包括病毒性肝炎、药物性肝炎、酒精性肝病、肝硬化、原发性肝癌、遗传性肝病、肝脏代谢性疾病、肝脏血管性疾病等。临床常见的肝病以病毒性肝炎为主。

2. 肝病的致病因素有哪些? 该如何预防?

肝病常见的病因有:大量和长期喝酒;化学性或药物性损伤;遗传免疫性因素;各种理化因素;细菌病毒感染等。正确认识导致肝病发生的因素,采取有效的针对性措施:不过度嗜酒;正确服用药物;注意饮食卫生,预防感染;防止辐射等,就可以有效的预防肝病发生。其中肝癌的主要病因是乙型肝炎。肝炎疫苗的预防接种是预防肝癌最有效的方法。

3. 怎样自测患上肝病?

对自己进行肝病自测,以便及时就诊治疗,能最大限度的降低肝病对健康的危害。出现下列几方面情形时,要引起注意:肝炎流行季节或流行地区以及家中有急性肝炎患者;有过类似“感冒”的症状;无明显诱因突然感到神疲力乏、精神倦怠、两膝酸软等;突然出现食欲不振、厌油、恶心、呕吐、腹胀或便秘等消化道症状;右肋部有隐痛、胀痛、刺痛或灼热感;有长期酗酒史或长期服用某些对肝脏有损害的药物者应警惕酒精性或药物性肝炎等。

4. 肝病传染吗?

肝病是否传染要分不同情况而论。酒精性肝病、药物性肝炎不具传染性,可以通过适量饮酒、科学用药防止疾病发生。遗传性肝病、肝脏代谢性疾病、肝脏血管性疾病等不具有传染性。具有传染性的是病毒性肝炎,引起肝炎的病毒主要有甲、乙、丙、丁、戊五型。甲型和戊型肝炎病毒通过肠道传染,乙、丙、丁型病毒性肝炎均通过血液传播,少数也可通过密切接触病人的唾液、精液、乳汁等感染。

5. 得了肝病一定会转化为肝癌吗?

肝病不一定会转化为肝癌。肝癌的主要病因是乙型肝炎、肝硬化、黄曲霉毒素、饮水污染、酗酒等。甲型和戊型肝炎病毒不会发展为慢性,也不会引起肝硬化,并且患病后有终身免疫力。乙、丙型肝炎可转为慢性,并可能演变为肝硬化甚至肝癌。长期酗酒的人易生肝硬化,开始为小结节肝硬化,继之转为大结节肝硬化,最终变为肝癌。

6. 患上乙肝怎么办?

感染乙肝病毒首先不要惊慌,要去医院检查和治疗,确定感染程度和病情。坚持“三分治,七分养”原则。在专科医生的指导下,一方面用中医辨证论治,药物调理,疏肝理气;另一方面要调理精神,让患者保持心态平衡,心情舒畅,给患者营造温馨的疗养环境;其次要注意饮食调理,总原则是进食富含维生素、高蛋白、低脂肪、低淀粉的食物。