

文章编号: 1672-3384(2004)-04-0008-05

# 慢性乙型肝炎的治疗药物及合理应用

【作者】 刘德恭 陈新月

首都医科大学附属北京佑安医院 (北京 100054)

【中图分类号】 R512.62; R453.9

【文献标识码】 B

流行病学调查显示我国慢性 HBV 感染者可能超过 1.2 亿人, 现有乙型肝炎病人约为 3 000 万人, 乙型肝炎以易于慢性化为其特征, 部分患者最终发展为肝硬化或肝癌。故慢性 HBV 感染已成为我国一个严重的公共卫生问题。由于目前对乙型肝炎病毒的分子生物学、毒株变异的生物学行为及病毒感染后引起的免疫应答情况仍然认识不足, 迄今仍无法全面认识乙型肝炎慢性化的机制, 这些均为慢性乙型肝炎(慢乙肝)的治疗带来较大困难。尽管相当数量的抗病毒药物已被用于临床, 但由于经验和认识的差异导致治疗的不规范, 使得有限的治疗效果变得更加令人不满意。要制订合适的慢乙肝治疗方案, 应依据对慢乙肝发病机制的认识, 对患者病情的分析评估, 对现有治疗药物的认知, 特别是其作用机制、治疗效果及安全性评价等各方面综合分析的结果。

## 1 慢乙肝发病机制

由于慢乙肝患者 HBV 持续感染, 肝脏炎症持续存在, 可向肝硬化进展, 甚至发生肝癌、肝功能衰竭等严重后果, 因此应研究慢乙肝的发病机制, 提出有效的治疗措施。

### 1.1 HBV 持续感染的原因<sup>[1]</sup>

①HBV 早期感染时, 血循环中存在大量病毒, 导致外周免疫器官的免疫耐受, 使 T 细胞处于低反应性或无反应性状态, 致病毒不能清除。②病毒早期感染了免疫细胞或抗体难以作用到的器官(肾或脑), 致病毒长期存在。③病毒抑制了 HBV 抗原的呈递过程, 致免疫应答低下。④HBV 基因或表达产物导致特异性免疫抑制。⑤因病毒基因变异或表达

病毒抗原机制下调, 感染 HBV 的靶细胞不能被免疫应答所识别。

### 1.2 HBV 持续感染状态的变化与终结

①慢性 HBV 携带状态: HBV 持续感染状态随机体免疫功能的变化而变化。早期大量 HBV 感染, 使宿主免疫系统发生免疫耐受, 病毒持续存在并复制活跃, 而肝脏炎症却轻微, 临床无任何症状, 称慢性 HBV 携带者。②慢性 HBV 携带者进入免疫反应期: 免疫反应性恢复正常, 同时发生肝脏炎症, 并持续发展, 临床出现谷丙转氨酶(ALT)升高或黄疸等, 炎症活动过程也是病毒清除过程。这时需要抗病毒治疗, 但仅部分患者经治疗后病毒复制受到抑制、炎症消失。多数患者达不到急性肝炎时病毒完全清除的程度, 病毒持续存在, 炎症也持续存在。抗病毒治疗时 HBV 复制被抑制, 但停药后又可复发。如此多次反复, 可导致肝硬化。另外少数患者虽经多次抗病毒治疗, HBV 标志物不阴转, 可能是机体免疫功能低下或病毒存在于药物达不到的肝外器官之故。③在 HBV 持续感染过程中部分患者发生类似肝衰竭样的病情加重: 这些患者常在大块或亚大块肝坏死的同时病毒也被清除, 病毒标志物随之阴转, 但在愈后形成肝硬化。其病情加重的可能诱因有病毒变异、重叠感染、酒精或药物中毒、过劳等, 使机体免疫系统从免疫耐受状态中活跃起来, HBV 特异性 MHC-I 限制的细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)应答增强, 将病毒清除。

### 1.3 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)的作用

1.3.1 cccDNA 库 在 HBV-DNA 复制周期中, cccDNA 是前基因组 RNA 的转录模板。其来源: ①

新 HBV 颗粒进入肝细胞内复制中产生的；②新合成的 HBV - DNA 从细胞浆经细胞内相反途径转移到核内<sup>[2]</sup>，形成 cccDNA 库。

1.3.2 cccDNA 特性 对抗病毒药物一般无效或疗效很低<sup>[3]</sup>。当抗病毒治疗停止，血清 HBV - DNA 迅速再度增多，新的 HBV - DNA 又合成新的 cccDNA 补充到 cccDNA 库中，cccDNA 半衰期很长，它的消失依赖于感染的肝细胞凋亡。以感染肝细胞半衰期为 100d<sup>[4,5]</sup>计，患者经过 1 年治疗，可能减少感染细胞的数量最高是原始数量的 8%<sup>[6]</sup>。根据上述理论，要清除 HBV 可能的途径包括：①首先要用强有力的抗病毒治疗来抑制病毒复制，减少进入 cccDNA 库数量。②治疗的时间要长，至少需要 1 年以上，要长于无活动性肝病，使感染的肝细胞耗竭。③增强机体免疫反应性，使 HBsAg 特异性及非特异性 MHC - I 限制的 CTL 活性增强，以清除感染的肝细胞内病毒。④阻断新的 HBV 颗粒再感染新的肝细胞，例如肝移植后预防再感染 HBV 而使用特异性高效价免疫球蛋白。

2 对病情进展情况的评估

2.1 肝脏炎症活动评估

可检测血清酶活性水平，一般肝细胞炎症越重，转氨酶活性越高，但二者并不平行。

2.2 病毒复制程度

可检测 HBV 标志物及 HBV - DNA 定量。无论 HBeAg 阳性或阴性，HBV - DNA 定量高于正常值均提示病毒复制，后者可能是前 C 区变异所致。

2.3 慢乙肝进展程度

可参考合并肝硬化的临床指标：①未合并肝硬化；②早期肝硬化；③失代偿期肝硬化；④肝衰竭。不同期肝硬化，在治疗策略上有所区别。

2.4 肝活检病理学检查

可明确肝炎的炎症及纤维化程度，以及肝组织内 HBV 感染情况。不能做肝活检者，可通过 B 超检查脾脏厚度及门静脉直径等，分析肝硬化发展到何种程度。

3 慢乙肝治疗策略及药物

3.1 抗病毒药物和抗病毒疗法的临床应用

3.1.1 干扰素（IFN） 临床使用 IFN 治疗慢乙肝已有近 20 年历史。现主张使用 300 ~ 500 万 U 隔日肌注 1 次，疗程至少 1 年。其主要的优点有：具有抗病毒及免疫调节作用；完全应答者有持久作用；治疗后一般无病毒变异；可减少肝硬化和肝癌的发生率。缺点：抑制 HBV 的作用较慢；持久应答率较低（20% ~ 40%）；不良反应较多；需注射治疗，使用不方便等。IFN 的疗效受多种因素影响：①ALT 水平高则疗效好；②治疗前 HBV - DNA 低者，疗效好；③剂量大疗效好；④疗程长疗效好；⑤女性比男性疗效好；⑥不伴酒精性肝病或慢性疾病、不重叠其他肝炎病毒感染者疗效好。

最近报道聚乙二醇化干扰素（分子量为 40kD，规格为每支 180μg）具有半衰期长、每周给药 1 次即可长久保持血液中 IFN 有效浓度、治疗慢乙肝患者和“难治性患者”的疗效优于普通 IFN 的优点。

3.1.2 核苷类似物及非核苷类似物 这类药物是酶抑制剂，已上市和正在临床验证者有很多种。已在临床广泛应用者有以下几种：①拉米夫定：是 2' - 3' - 二脱氧硫胞嘧啶的（-）对映体，在体内磷酸化后与 dCTP 竞争插入正在延长的 DNA 链中，导致链终止。主要优点有：抑制 HBV 作用快而强；毒性低，不良反应轻；口服方便。主要缺点有：疗程长，部分病人难以确定终点；无 e 系统转换者停药易复发；病毒变异耐药可致病情复发。②阿德福韦双酯（Adefvir dipivoxil）<sup>[20]</sup>：分子结构是无环腺苷酸并有一个磷酸基。它无需先磷酸化，仅借助宿主细胞中的酶而活化。活化形式为二磷酸无环腺苷，在病毒 DNA 聚合酶作用下与细胞内三磷酸腺苷竞争插入新合成的 DNA 链中，使 HBV - DNA 合成终止。阿德福韦双酯对 HBV 野毒株及对其他核苷酸类似物耐药变异株具有抗病毒活性，为治疗对拉米夫定产生耐药性慢乙肝患者的一线药，在美国及我国香港等地已进入临床使用，国内 SFDA 已批准几家药厂对此药的临床验证。该药耐受性好，副作用仅有轻微胃肠道症状，治疗中及治疗后 ALT 可有暂时升高，可

能由于 T 细胞对 HBV 免疫反应激活的缘故。临床研究证明阿德福韦与拉米夫定作用位点及作用机制极为相似,在停药后易复发这一点上两者亦相似,已有报道用药 48 周后出现耐药,但与拉米夫定无交叉耐药性。③ 磷甲酸 (Foscarnet):属于非核苷类似物,是焦磷酸化合物。可直接作用于 HBV - DNA 聚合酶焦磷酸结合部位,抑制酶活性,从而抑制 HBV - DNA 的合成。为广谱抗 DNA 病毒药。体外试验证明它可抑制人 T 细胞及 B 细胞增生,对免疫系统有影响,可抑制乙肝强免疫应答反应,对 ALT 高水平、高黄疸者疗效好。国外早期报道用磷甲酸治疗乙肝病毒重叠 HDV 及 HIV 的暴发性肝衰竭,4 例中 3 例存活,其后国内陆续有使用磷甲酸治疗慢乙肝的报道。近几年主要用于需要抗病毒治疗、但有 IFN 使用禁忌证和 (或) 拉米夫定耐药者,如拉米夫定耐药的慢性肝硬化或慢性重型乙肝患者。磷甲酸用法:可先以 3g/d 静滴,疗程 2 ~ 4 周,必要时可重复。需注意肾功能的变化。对于无 IFN 禁忌证和拉米夫定耐药者可后序用 IFN 或拉米夫定治疗,疗效较好。

### 3.2 免疫调节剂和免疫调节疗法的临床应用

3.2.1 细胞因子 是免疫细胞及其他相关细胞产生的,具有多种重要生物活性的细胞调节蛋白。现已有人工基因重组白细胞介素 (IL) 2 用于治疗慢乙肝,尚有 IL - 1、IL - 4、IL - 12、IL - 18 等在研究中。细胞因子是与效应细胞膜上的特异受体结合激活细胞。IL - 2 的靶细胞为 NK 细胞与 Th 细胞。Th 在 IL - 1 与其受体结合而活化并产生 IL - 2 R 与 IL - 2 结合,产生抗病毒活性及抗肿瘤活性。IL - 4、IL - 6 等抗病毒效应增强。由于 IL - 2 为炎性刺激因子,临床应用中可有发热、寒战、恶心呕吐、头痛、关节痛、肌痛等副反应。剂量过大 (积累超过 155U/kg) 会出现水钠潴留、毛细血管通透性增加和低血压等。由于其副作用大、使用剂量小,使疗效受限,为此采用与 IFN -  $\alpha$  联合治疗以提高疗效。另外 TNF 及 IFN -  $\gamma$  对 HBV 的清除起重要作用,但由于副作用大,未在临床应用。

3.2.2 胸腺肽 (T $\alpha$ 1) 可激活 T 细胞,增强免疫反应性。此药无明显局部或全身不良反应。用法 1.6mg,皮下注射,2 次/周  $\times$  24 周。单用 T $\alpha$ 1 治疗慢乙肝有一定疗效,临床上常联合抗病毒药物治疗低反应性的慢乙肝,以提高 T 细胞反应性。当用于高反应性慢乙肝 (如 ALT 水平高、黄疸) 病人时,有使黄疸加重的可能。对这种情况可采用静脉滴注甘草甜素制剂 60 ~ 100mL/d, T $\alpha$ 1 1.6mg,每周两次,二者上下调控使免疫反应不强也不低下,同时应用磷甲酸抗病毒,病情可逐渐缓解。

3.2.3 治疗性疫苗 Pols 最早报告的治疗性疫苗是乙肝疫苗加上佐剂,佐剂可增强免疫原性,使无效的或弱的疫苗成为有效的免疫原,增强机体免疫应答能力,改变抗体产生的类型。佐剂可与抗原同时注射,也可预先注射,均可非特异性地增强抗原诱导的特异性免疫应答。应用治疗性疫苗治疗慢性乙型肝炎取得一定疗效,但对 HBV 持续感染的反应性低下的慢性 HBV 携带者疗效甚微,故不建议使用。

Akbar 等用 10 $\mu$ g HBsAg 加完全佐剂免疫 HBV 转基因鼠,每月 1 次,连续 12 个月,然后观察转基因鼠中 HBsAg、抗 HBs 及血清 HBV - DNA 水平,分别在 2 次试验中,8/17 只鼠均完全清除了 HBsAg 及血清 HBV - DNA,而另一些鼠则无此反应。经分析,发现治疗性疫苗使用后可有效鼠的树突细胞 (DC) 功能均较强,而无效鼠的 DC 功能均较差。前者经治疗后,DC 表面的 MHC II 类分子表达及 CD86 抗原的表达均可被上调。DC 可产生更多的 IL - 12。在 DC/T 细胞混合培养时,IL - 2、TNF $\alpha$  量也均有升高。结果说明,设计免疫治疗慢乙肝的策略,应注意恢复或增强 DC 功能<sup>[1]</sup>。

近来已有 DC 疫苗临床使用的报道<sup>[26]</sup>,在体外用慢乙肝患者自体 DC 负载 HBsAg 制成抗原特异性的 DC 疫苗,给病人皮下注射,发现经抗原负载的 DC 可以有效诱导病毒抗原特异性的免疫反应,抑制 HBV 的复制,降低病毒载量,促进 e 系统的转换。DC 疫苗的研究正受到关注。

### 3.3 联合疗法的临床应用及策略

联合抗病毒治疗的问题尚存在争议。一些临床试验结果认为干扰素和拉米夫定联合治疗不良反应增加，但未见疗效增加或明显增加；不同的核苷酸类似物联合使用，有可能作用机制相同，存在交叉耐药性。但近年的文献较多支持联合治疗，如在2003年的美国肝病年会上及2004欧洲肝病年会上，不少学者提出和报道了对慢乙肝采用IFN + 拉米夫定、拉米夫定 + 阿德福韦、拉米夫定 + 细胞因子等的联合治疗方法，并取得了较好的效果。由于乙肝疾病谱的复杂性及机体免疫耐受、cccDNA所造成的难治性，目前看来仅靠一两个药物很难彻底解决问题，因此联合治疗的方法值得探索。联合治疗的方法应根据患者的免疫状态及病情而定，也要考虑影响疗效的多种因素。以下是我们一些不成熟的想法和临床体会，仅供参考。

3.3.1 HBV 携带者在免疫耐受期因肝脏炎症轻微或缺如用任何抗病毒药或免疫增强剂均无效。

3.3.2 从免疫耐受期进入免疫反应期，肝脏炎症活动、ALT 升高者有以下几种情况：①免疫反应过强、向肝衰竭发展时，可采用高效价免疫球蛋白（HBIG）400U 每周3次，中和HBV，减少HBV复制水平；同时应用抗病毒药磷甲酸钠滴及（或）拉米夫定口服。为缓解非特异免疫反应及病毒血症，可联合应用甘草甜素和Tα1，若黄疸升高，可采用人工肝支持系统治疗。②当免疫反应正常，无肝衰竭表现，ALT可高达正常上限20~30倍，应用上述一种抗病毒药物即可有较好疗效。③免疫反应功能低下者，各种抗病毒药物均难奏效，旷日持久可能发展为肝硬化。对于这种难治性慢乙肝，联合治疗是最后选择。④晚期肝癌或活动性肝硬化晚期准备肝移植手术的患者，联合HBIG与拉米夫定或阿德福韦是防止再感染的最佳方案。

3.3.3 联合用药前要考虑影响疗效的多种因素

①病毒方面因素：a. cccDNA 对抗病毒药耐药，但抗病毒药可抑制HBV复制，减少cccDNA库量，cccDNA消失依赖感染细胞凋亡过程；b. 病毒可能持续存在于肝外器官，药物及抗体的影响受限；c.

长期治疗引起变异株的产生及耐药。②宿主免疫功能状态：a. 免疫反应的强或弱；b. 存在影响宿主免疫功能的疾病或使用影响免疫功能的药物。③药物因素：a. 累积的药物毒性；b. 药物副作用；c. 长期治疗的经济负担；d. 药物使用方法不合理、剂量不够、疗程不够或中断使用导致复发。

3.3.4 联合用药要考虑不同病情而选择不同药物组合，充分选用有协同作用或相加作用而毒性不大的抗病毒药，若选作用机制相同的抗病毒药，如拉米夫定和泛昔洛韦联合，容易引起病毒变异。而IFN与拉米夫定联合，因其作用机制不同，其协同作用有助于病毒清除。抗病毒药与增强机体免疫功能药物联合，可增强抗病毒作用，减少复发。

4 慢乙肝抗病毒治疗的目标

亚太专家共识认为：慢乙肝需要长期治疗，治疗目标是长期抑制病毒复制，阻止疾病进展。首要目标是清除和永久抑制乙肝病毒。近期临床目标是终止和减少肝脏的坏死炎症，预防肝脏的纤维化和（或）肝脏失代偿的发生，能长久保持HBV - DNA的阴性和ALT的正常。远期临床目标：避免因ALT波动导致的肝脏失代偿；预防肝硬化和（或）肝细胞癌的发生，最终延长生存期。要达到这样的目标，我们还面临艰巨的任务，应根据病人的具体情况，在现有的药物和条件下权衡利弊，综合治疗。同时也应让病人对治疗的目标有所认知，患者的配合和理解是长期抗病毒治疗不可或缺的重要方面。

【参考文献】

[1] 闻玉梅. 慢性乙型肝炎发病机制的新进展及其启示. 国内外医学科学进展. 卫生部科技教育司. 上海市医学科学技术情报研究所编辑出版, 2002, 82~85

[2] Lenhoff RT, Summers J. Coordinate regulation of replication and Virus assembly by the large envelope protein of an avian hepadnavirus. J virol, 1994, 68: 4565~4571

[3] Moralada G, et al, Lack of effect of antiviral therapy in nondividing hepatocyte cultures on the closed circular DNA of woodchuck hepatitis virus. J Virus, 1997, 71: 9392~9599

[4] Nowak MA, et al. Viral dynamics in hepatitis B virus infection.



- Proc Natl Acad Sci USA , 1996 , 93 : 4398 ~ 4402
- [ 5 ] Zeuzem S , et al. Dynamics hepatitis B virus infection in vivo. J Hepatol , 1997 , 27 : 431 ~ 436
- [ 6 ] Lok ASF. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis. In viral Hepatitis. Eds Maria Buti , Rafeal Esteban , Jaime Guardia , 2000 , Accion Medica , S. A. 47 ~ 56
- [ 7 ] Lai C L , et al. A one – year trial of Lamivudine for chronic hepatitis B . Asia hepatitis Lamivudine Study Group . N. Engl J Med , 1998 , 339 : 61 ~ 68
- [ 8 ] Dienstag JL , et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States . N Engl J Med , 1999 , 341 : 1256 ~ 1263
- [ 9 ] Schalm SW , et al . Lmvudine and alpha interferon combination treatment of patiens with chronic hepatitis B infection : a randomized trial. Gut , 2000 , 46 : 562 ~ 568
- [ 10 ] Liaw YF , et al. Effects of eatended Lamivudine Therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Gastroenterslogy , 2000 , 119 : 172 ~ 180
- [ 11 ] Leung NWY , et al. Three years Lamivudine therapy in chronic HBV ( abstract ). J Hepatology , 1999 , 30 ( suppl 1 ) : S59
- [ 12 ] Chang TT , et al . Lncremental increases in HBeAg seraconversion and continued ALT normalization in Asian chronic HBV ( CHB ) patients treated with Lamivudine for four years ( abstract ). Atlviral therapy , 5 ( Suppl 1 ) : 2000 , S44
- [ 13 ] Chien RN , et al. Pretherapy alanine transminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during Lamivudine therapy in pations with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Hepatology , 1999 , 30 : S770 ~ S774
- [ 14 ] Perrillo RP , et al . predictors of HBsAg seroconversion in chronic hepatitis B pations treated with Lamivudindr ( abstract ). Hepatology , 1999 , 30 : 317A
- [ 15 ] Schiff E , et al . A placebo controlled study of Lamivudine and interferon 2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy ( abstract ). Hepatology , 1998 , 28 : 388A
- [ 16 ] Allen ML , et al. Idenzification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistnt to Lamivudine Hepatology , 1998 , 27 : 1670 ~ 1677
- [ 17 ] Liaw YE , et al . Acute exacerbation and hepatitis Bvirus clearance after emergence of YMDD motif mutation during Lamivudine thrapy. Hepatology , 1999 , 30 : 567 ~ 572
- [ 18 ] Melegari M , et al. hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. Hepatology , 1998 , 27 : 628 ~ 633
- [ 19 ] Chayama K , et al . Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long – term Lamivudine thrapy and re – takeover
- [ 20 ] by wild type after cessation of therapy. Hepatology , 1998 , 27 : 1711 ~ 1716
- [ 21 ] Brosgart CL , Gibbs CS. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B viyus infection. in eds Buti M , EstebanR , Guardia J. Viral Hepatitis , 2000 , Accion Medica. SA. 63 ~ 73
- [ 22 ] Gilson R , et al . A placebo – controlled phase I/Istudy of adefovir dipivoxil in pations with chronic hepatitis B viyus infection. J viral Hepatitis , 1999
- [ 23 ] Gilson R , et al . Extended treatment with adefovir dipivoxil in pations with chronic hepatitis B virus infe. ction. Hepatology , 1998 , 28 ( 4 ) : 491A
- [ 24 ] Chokshi S , et al. Hepatitis flares in patients treated with adefovir dipivoxil correlate with activation of hepatitis B core – specific T – cell reactivity. Hepatologist , 1998 , 28 ( 4 ) : 589A
- [ 25 ] Heathcote E , et al. Loss of serum HBV DNA and HBeAg and seroconversion following short – time ( 12weeks ) adefovir dipivoxil therapy in chronic hepatitis B : Two placebo – controlled phasellstudies. Hepatology , 1998 , 28 : 317A
- [ 26 ] 孙健 , 吴彤 , 张军 , 等. 磷甲酸钠与干扰素  $\alpha$  序贯抗乙肝病毒 15 例疗效分析. 中华实用内科杂志 , 2002 , 22 ( 4 ) : 223 ~ 224
- [ 27 ] Li YG , Chen M , Zhang DZ , et al. Clinical research on the treatment effect of autologous dentritic cell vaccine on the patiens with chronic hepatitis B. Zhonghua Gan Zhang Bing Za Zi , 2003 Apr , 11 ( 4 ) : 206 ~ 208