

文章编号: 1672-3384 (2006) -04-0001-02

慢性乙型肝炎的现状和问题

【作者】 斯崇文

北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R512.62

【文献标识码】 B

慢性乙型肝炎是一种世界性流行的传染病。全球乙型肝炎病毒 (HBV) 感染者约为 3.5 亿人, 我国是 HBV 感染的高流行地区, 最近, 根据 2002 年的全国 HBV 感染者血清流行病学调查, HBsAg 流行率为 9.09%^[1], 约 1.2 亿人, 其中慢性乙型肝炎病人约为 2000 万~3000 万。5 年的自然史, 约 10%~20% 慢性乙肝可发展为肝硬化, 20%~23% 肝硬化可发展为失代偿期肝硬化, 6%~15% 可发展为肝细胞性肝癌 (HCC)。而 5 年存活率, 代偿期肝硬化为 55%, 失代偿期肝硬化为 14%。每年死于乙肝相关性肝病约为 30 万人。此外, HBV 携带者的母亲可以通过垂直传播使婴儿受染, 婴儿时期感染 HBV 者, 90% 以上成为慢性 HBV 携带者, 随着年龄的增长, 可反复发作肝炎, 演变为慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭和 HCC。因此 HBV 危害极大, 成为重大的公共卫生问题。在 2005 年, 慢性乙型肝炎与艾滋病、结核病和血吸虫病一同被定为我国四大重点防治的传染病。

目前研究证明, 持续高 HBV 载量是慢性乙肝病进展的主要病因。通过对 26 个前瞻性研究荟萃分析显示, 血清 HBV DNA 水平与肝组织病变严重程度及活动性呈正相关。经抗病毒治疗后, 随着 HBV DNA 水平下降, 肝病活动指数 (HAI) 也下降, 因此, 慢性乙型肝炎患者病毒载量可以衡量其组织病变的严重程度。台湾学者证明, 持续高 HBV DNA 水平, 发生肝硬化和 HCC 的病人明显增加。因此, 对慢性乙型肝炎主要的治疗应该是最大限度地持久抑制病毒或清除病毒^[2-4]。

国内外对慢性乙型肝炎治疗目标的共识是长

期、持续抑制和消除 HBV, 从而减轻和防止肝炎病变加重、复发和肝纤维化, 减少和预防其进展为肝脏失代偿、肝硬化和 HCC, 以提高生活质量和生存期^[5-7]。

慢性乙型肝炎是一种难治性疾病。治疗困难的原因主要有: ①目前抗 HBV 药物只能抑制病毒复制, 很难消除 HBV; ②由于 HBVcccDNA 半衰期较长, 目前所有抗病毒药都不能将其清除, 是 HBV 复制及复发的原因; ③慢性乙型肝炎患者存在不同程度的免疫耐受和免疫功能低下, 很难免疫清除 HBV; ④病毒容易发生耐药变异, 引起对抗病毒药耐药; ⑤HBV DNA 与宿主细胞染色体的 DNA 整合。但目前认为主要因素一是 HBV 复制的原始模板 HBVcccDNA 半衰期长, 不易降解, 目前的抗病毒药不能消除 HBVcccDNA, HBVcccDNA 成为 HBV 在体内持续复制和抗病毒治疗复发的主要原因; 另一个因素是患者存在不同程度对 HBV 的免疫耐受 (immune tolerance) 和免疫功能低下, 使 HBV 不易被免疫清除, 长期甚至终身在体内存在及复制。

慢性乙型肝炎应采用综合治疗方法: 抗病毒、免疫调节、消炎、改善肝功能和抗肝纤维化治疗。而抗病毒是主要和关键治疗。目前认为清除 HBVcccDNA 有 2 种策略: ①通过有效、长期抗 HBV 药治疗, 可长期、明显抑制 HBV 外源性感染和内源性复制, 可持续减少和阻断对 HBVcccDNA 库的补充, 最后达到使其耗竭的目的。因此, 必须强调长期、有效的抗 HBV 治疗。②打破免疫耐受, 提高特异性免疫功能, 消除免疫耐受, 提高人体免疫功能, 尤其是特异性细胞免疫功能, 通过细胞溶解机

制和非细胞溶解机制,消除细胞内、外的 HBV,包括 HBVcccDNA,是根治 HBV 关键的治疗措施。但由于免疫耐受的机制迄今尚不清楚,目前尚无有效免疫治疗方法。各种治疗性疫苗尚在研究中。研究 HBV 感染的免疫耐受机制和治疗,是治疗 HBV 感染的根本措施,应加强研究。

其次,采用长期有效的抗病毒治疗。近年来,高效、低毒的抗 HBV 药不断增多,为有效治疗慢性乙型肝炎创造条件。单一抗病毒药如 α 干扰素,尤其是聚乙二醇化干扰素 α Peg IFN α 干扰素疗效优于普通 α 干扰素,每周注射 1 次,使用方便,因其有免疫调节作用,易获得持续疗效,不产生耐药性,但不良反应较多、较大,不宜用于肝脏失代偿病人。新的核苷类似物不断出现,抗 HBV 疗效快而强,适应证较广,不良反应少,可以口服,使用方便。但需长期治疗,停药后易出现病情恶化,长期治疗易发生病毒耐药突变,可产生耐药而使病情反弹。近年来,国内外学者采用以下治疗方法:①联合治疗:到目前为止,尚无肯定有效的联合治疗方法。但联合抗 HBV 不同作用靶位和机制的药物,可能会产生抗 HBV 的协同作用。但选用何种药物联合,如何联合,其耐药性和不良反应等,尚需进一步研究。联合治疗药费较贵,是否符合药经济学原则,有待进一步研究。②序贯治疗:是把有效的抗 HBV 药连续、交替和顺序使用,可以长期、有效地抗 HBV,防止病毒耐药突变和减少药物不良反应。尤其是新的有效抗 HBV 药不断研制和临床应用,为序贯治疗创造更多可供选择的有效药物和良好的治疗条件。符合长期有效抗 HBV 治疗的原则。但应选择哪些有效的抗 HBV 药物,如何进行有效的序贯治疗等,还需进一步研究。③个体治疗:根据病毒的特点(如 HBV 的基因型、病毒变

异情况等)和病人的个体因素(如年龄、肥胖和免疫状态等)对抗 HBV 治疗的应答及耐受性等。个体治疗是减少抗 HBV 治疗个体差异,提高抗 HBV 疗效的有效治疗方法。但影响因素很多而且复杂,尚需进一步研究。

慢性乙型肝炎是一种难治性疾病。目前要清除 HBV,达到治愈疾病的目标,还有很大的难度,很多问题还有待于研究和解决。如何打破病人的免疫耐受,如何清除 HBVcccDNA,怎样长期、有效抗病毒治疗和如何监测并防治病毒的耐药突变等,都有待进一步的研究和解决。

【参考文献】

- [1] 梁晓峰,陈园生,王晓军,等.中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究.中华流行病学杂志,2005,26: 655-658
- [2] Mommeja-Marin H, Mondon E, Blum RM, et al. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: Analysis and review of the literature. Hepatology, 2003, 37: 1309-1319
- [3] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Viral load is a strong predictor of liver cirrhosis risk in people chronically infected with hepatitis B virus regardless of hepatitis B e antigen status. J Hepatology, 2005, 42: 172 (A476)
- [4] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Elevated serum level of hepatitis B virus DNA is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma: A long-term follow-up study in Taiwan. J Hepatology, 42 (suppl.2): S16 (A35)
- [5] Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: Chronic hepatitis B: Update of recommendations. Hepatology, 2004, 39: 857-861
- [6] 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合制订.慢性乙型肝炎防治指南.中华传染病杂志,2005,23: 421-429
- [7] Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on management of chronic hepatitis B: An update. J Gastroenterology Hepatology, 2003, 18: 239-245

本刊加入“中国期刊全文数据库”的声明

为了实现期刊编辑、出版工作的网络化,我刊现已加入“中国期刊全文数据库”,本刊录用的文章,将一律由编辑部统一纳入,进入因特网提供信息服务,凡不同意者,请另投他刊或特别声明需另作处理。本刊所付稿酬包含刊物内容上网服务报酬,不再另付。

《临床药物治疗杂志》社编辑部

2006年7月