

文章编号: 1672-3384 (2006) - 04-0003-05

核苷类抗乙肝病毒药物选评

【作者】 王汝龙 王曼丽
首都医科大学附属北京友谊医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R978.7 【文献标识码】 B

1 概述

1.1 抗 HBV 药物在治疗慢乙肝的临床地位

2005 年亚太地区肝病学会的共识提出,“治疗乙肝的目标:持续抑制病毒是减轻肝脏损害的关键,长期目标是预防肝脏失代偿、向肝硬化和/或肝细胞癌的进展,延长生命”。而抑制病毒复制的药物主要有干扰素类和核苷类似物 2 类,现只对核苷类似物进行简介。

我国《慢性乙型肝炎防治指南》中强调指出:慢性乙型肝炎治疗的总体目标是最大限度地长期抑制或消除乙型肝炎病毒,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化肝细胞癌 (HCC) 及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间。

慢性乙型肝炎治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键,只要有适应证,且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗。

1.2 核苷类似物的优点和弱点

1.2.1 优点 ①抑制 HBV 作用优于干扰素治疗;②毒性低,不良反应轻;③口服使用方便。

1.2.2 弱点 ①仅能抑制 HBV 复制作用,如疗程短则易复发,须长期治疗;②停药后易复发,易引起病情恶化;③易发生病毒突变及耐药。随病程延长,突变耐药率随之升高。耐药病人可引起治疗中病情反弹 (breakthrough)。

1.3 抗病毒的核苷类似物

用于抗病毒的核苷类似物,主要是修饰核苷核糖部分的衍生物和修饰碱基的衍生物。按其抗

病毒的类别,可分为抗 DNA 病毒药和抗 RNA 病毒药。按作用机制可分为聚合酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂以及神经氨酸酶抑制剂等。

2 抗 HBV 的核苷类似物

HBV 属于 DNA 病毒,核苷类似物在体内磷酸化生成三磷酸核苷类似物,具有抑制病毒 DNA 聚合酶的作用,并与核苷酸竞争掺入病毒的 DNA 链,终止 DNA 链的延长和合成,从而达到抑制病毒复制的作用。用于治疗慢性乙肝 (CHB) 的抗 HBV 的核苷类似物,按其化学结构可分为嘧啶类和嘌呤类。目前已批准的和即将审批的药物主要有以下 8 种 (见表 1)。

2.1 嘧啶核苷类抗 HBV 药物

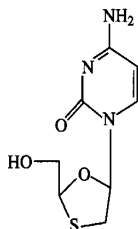
2.1.1 拉米夫定 (lamivudine, 贺普丁, 3TC) 是 2', 3' 双脱氧 3 硫代胞嘧啶,是对胞嘧啶核苷的糖基进行 2'3' 双脱氧, 3' 硫杂环核糖衍生物。对天然核糖 β -D 呋喃糖进行了两个方面的改造:①将天然核糖的糖苷键由 β -D 型改造为 β -L 构型;②将核糖 3' 的 C 原子由 S 取代变成杂环核糖,并脱去 2', 3'

表 1 抗 HBV 的核苷类似物

分类		中文名	外文名	糖基特点
嘌呤类	腺苷类	阿德福韦	adefovir	无环
		替诺福韦	tenofovir	无环
	鸟苷类	恩替卡韦	entecavir	碳环
		泛昔洛韦	famciclovir	无环
嘧啶类	胞苷类	拉米夫定	lamivudine	杂环
	胸苷类	替比夫定	telbivudine	L-构型
	尿苷类	克来夫定	clevudine	L-构型
	胞苷类	恩曲他滨	emtricitabine	L-构型

位的羟基。

3TC 有 l (左旋) 和 d (右旋), 临床应用的贺普丁是 β -L (l) 或 β -L (-) 型, 其不良反应低而疗效高。3TC 是 1998 年第一个被美国 FDA 批准用于治疗 CHB 的药物, 结构式是:



3TC 作为链终止剂, 靶向作用于 HBV 的逆转录酶, 在细胞内磷酸化为三磷酸酯作为活性药物, 结合在 HBV DNA 链 3' 端。3TC 具有很强的抑制病毒复制能力, 但长期用药会导致 HBV 的 YMDD 区发生变异, 产生耐药性。

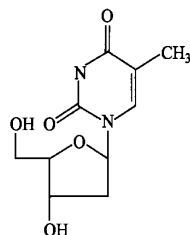
国内随机对照临床研究表明, 口服 100mg/d 3TC 可明显抑制 HBV DNA 水平, HBeAg 血清学转换率随治疗时间延长而提高, 治疗 1、2、3、4 和 5 年后 HBeAg 血清学转换率分别为 16%、17%、23%、28% 和 35%; 治疗前 ALT 水平较高者, 一般 HBeAg 血清学转换率也较高。长期治疗可以减轻炎症, 降低肝纤维化和肝硬化的发生率。随机对照临床研究表明, 本药可降低肝功能失代偿和 HCC 发生率。在失代偿期肝硬化患者也能改善肝功能, 延长生存期。国外研究结果显示, 3TC 治疗儿童慢性乙型肝炎的疗效与成人相似, 安全性良好。

随用药时间的延长, 患者发生病毒耐药变异的比例增高 (第 1、2、3 和 4 年分别为 14%、38%、49% 和 66%), 从而限制其长期应用。部分病例在发生病毒耐药变异后会出现病情加重, 少数甚至发生肝功能失代偿。另外, 部分患者在停用本药后, 会出现 HBVDNA 和 ALT 水平升高, 个别患者甚至可发生肝功能失代偿。

2.1.2 替比夫定 (telbivudine, L-dT) 是 L-脱氧胸腺嘧啶核苷, 其与天然核苷的区别是天然脱氧胸腺嘧啶核苷为 β -D 构型, 而替比夫定为 β -L 构型,

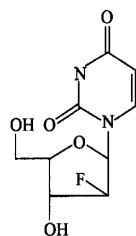
所以具有与天然脱氧胸苷完全相反的构型。

替比夫定的作用机理与拉米夫定相似, 具有交叉耐药性, 目前正在注册中。



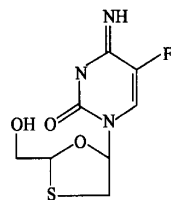
替比夫定

2.1.3 克来夫定 (clevudine, L-FMAU) 为 L-型尿嘧啶核苷衍生物, 在 2' 引入 F 原子, 能增强糖苷键对酶和酸性环境的稳定性, 从而可能提高对靶酶 (逆转录酶) 的亲合性或抑制作用。其作用机理与替比夫定相似, 靶向作用于 HBV 的逆转录酶。与 3TC 之间有交叉耐药。



克来夫定

2.1.4 恩曲他滨 (emtricitabine, FTC) 是 3TC 的 5 氟代衍生物, 在 3TC 改变糖基的基础上, 对胞嘧啶的碱基 5 位以 F 原子取代 H 原子。



恩曲他滨

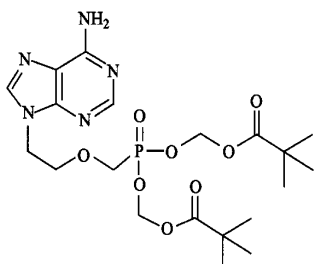
FTC 的作用机理与 3TC 相同。FTC 口服迅速吸收, T_{max} 1.5h。200mg 口服 1 次/d, 稳态时 C_{max} 为 $3.00\mu\text{g/mL}$, AUC_{0-24} $12.79\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $T_{1/2}$ 为 6.68h。 C_{max} 及 AUC 与剂量呈直线关系。

由于 FTC 与 3TC 等都是 L-构型的嘧啶核苷类, 所以 FTC 与 3TC 之间有交叉耐药。国外的 II 期随机双盲临床试验, FTC 50、100 和 200mg 1 次/d 口

服1年,然后全部患者均再用200mg 1次/d治疗1年。治疗结束后,42%患者病毒载量降至监测水平以下,76%患者ALT水平正常,51%患者HBeAg转为阴性,29%患者HBeAg血清转阴。治疗全程用200mg组的耐药突变率最低(19%),而50mg和100mg组的耐药突变率分别为20%及37%。患者耐受佳,不良反应率低。

2.2 嘌呤核苷类

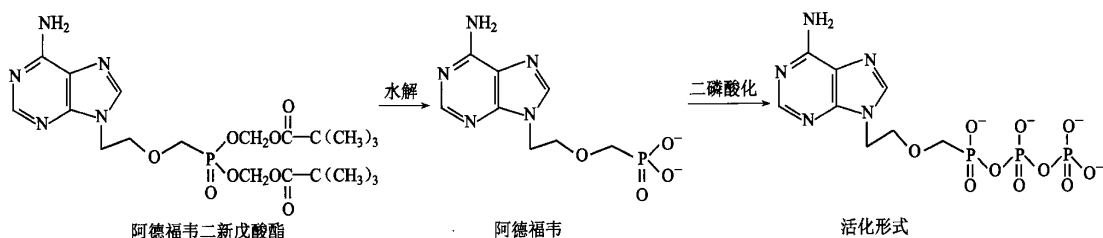
2.2.1 阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil)是阿德福韦二新戊酯。



阿德福韦酯

阿德福韦(adeфовir)为无环腺苷的单磷酸酯。其本身为核苷单磷酸,可绕过第一步磷酸化常常是核苷类药物在细胞内转化的关键步骤,影响药物的效果。阿德福韦在细胞内由细胞激酶逐步磷酸化为其活性代谢物阿德福韦二磷酸,后者为HBV DNA聚合酶/逆转录酶正常底物dATP竞争性抑制剂及DNA链终止剂。阿德福韦具有抗疱疹病毒、逆转录病毒(HIV)及嗜肝DNA病毒的广谱抗病毒活性。

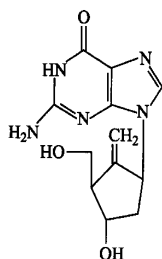
阿德福韦是第一个新型磷酸核苷类抗HBV药物,阿德福韦是开环核苷酸(开环核苷单磷酸酯)类药,由于带有负电荷的磷酸基,不利于穿透被病毒感染的宿主细胞内。为遮盖磷酸基的负电荷,增加药物的脂溶性,制成前药阿德福韦二新戊酸酯



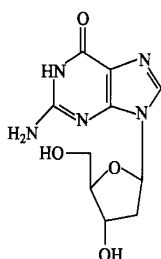
(adeфовir dipivoxil)。该前药进入细胞后迅速被酯酶水解出阿德福韦。后者经二磷酸活化变成活化形式,抑制病毒RNA逆转录酶。

HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者,口服阿德福韦酯可明显抑制HBV DNA复制,应用1、2和3年后的HBV DNA转阴率(<1000拷贝/mL)分别为28%、45%和56%,HBeAg血清学转换率分别为12%、29%和43%;其耐药发生率分别为0、1.6%和3.1%;治疗HBeAg阴性者1、2和3年后的耐药发生率分别为0、3.0%和5.9%~11%。本药对3TC耐药变异的代偿期和失代偿期肝硬化患者均有效。在较大剂量时有一定肾毒性,主要表现为血清肌酐的升高和血磷的下降,但10mg/d剂量对肾功能影响较小,10mg/d,治疗48~96周,约有2%~3%患者血清肌酐较基线值上升>0.5mg/dL(44.2μmol/L)。因此,应用阿德福韦酯的患者,应定期监测血肌酐和血磷。

2.2.2 恩替卡韦(entecavir, ETV, 博路定)是脱氧鸟苷衍生物,是甲烯碳环鸟苷。①药理学ETV为环戊基鸟嘌呤核苷衍生物,ETV在细胞内易被细胞激酶逐步磷酸化为其活性代谢物恩替卡韦三磷酸(ETV-TP),后者为HBV DNA聚合酶/逆转录酶正常底物dGTP竞争性抑制剂及DNA链终止剂,所以ETV的作用靶点是HBV DNA聚合酶,通过抑制该酶,从而抑制前基因RNA逆转录复制HBV DNA负链,进而抑制正链的合成,以阻断HBV DNA的装配和延伸。临床试验表明,ETV不仅有较强的抗病毒能力,长期应用耐药的发生率也极低。其他相关的研究显示,ETV是很有希望的新型核苷类抗病毒药物,对肝细胞内cccDNA有直接抑制作用,可有效地治疗慢性乙型肝炎。



恩替卡韦 (碳环鸟苷)

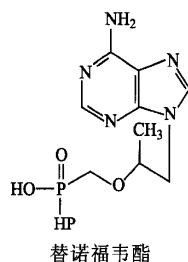


脱氧鸟苷 (脱氧鸟嘌呤核苷)

在细胞试验中,对 3TC 耐药病毒株,ETV 的表型敏感性降低 8~30 倍。在动物实验中,经 3 年用药,均未看到此药对 HBV 聚合酶产生 ETV 耐药性。在临床上,未用过核苷类药物病人中,96 周治疗未检查到 ETV 基因型和表型耐药性。ETV 适用于病毒复制活跃,血清转氨酶 ALT 持续升高或肝脏组织学显示有活动性病变的慢性成人乙型肝炎的治疗。ETV 是环戊酰鸟苷类似物。Ⅱ/Ⅲ期临床研究表明,成人口服 0.5mg/d 能有效抑制 HBV DNA 复制,疗效优于 3TC;Ⅲ期临床研究表明,对发生 YMDD 变异者将剂量提高至 1mg/d 能有效抑制 HBV DNA 复制。对初治患者治疗 1 年时的耐药发生率为 0,但对已发生 YMDD 变异患者治疗 1 年时的耐药发生率为 5.8%。我国 SFDA 也已批准 ETV 用于治疗慢性乙型肝炎患者。②ETV 的药代动力学 ③吸收:口服吸收迅速,0.5~1.5h 达到峰浓度 (C_{max}),1 次/d 连续给药 6~10d 后达到稳态浓度。食物对口服吸收的影响:进食标准高脂餐或低脂餐的同时口服 0.5mg 本品会导致吸收轻微延迟(由 0.75h 变为 1.0~1.5h), C_{max} 降低 44%~46%,药时曲线下面积 (AUC) 降低 18%~20%。所以,本品应空腹服用(餐前或餐后至少 2h)。④分布:其表观分布容积超过全身液体量,这说明本品广泛分布于各组织。体外实验表明本品与人血浆蛋白结合率为 13%。⑤代谢:ETV 约 27%~38% 经Ⅱ相代谢,主要是葡萄糖苷化,生成葡萄糖醛酸苷。ETV 不经Ⅰ相代谢。⑥消除:ETV 主要以原形药物经肾脏消除,约 62%~73% 经肾排泄。 $T_{1/2}$ 为 128~149h (原形药)。ETV-TP 细胞内半衰期为 15h (活性代谢产物)。③药物相互作用 ETV 不经Ⅰ相代谢,所以一

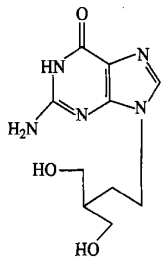
般与 CYP450 代谢的药物不产生代谢过程的相互作用。ETV 不是细胞色素 P450 (CYP450) 酶系统的底物、抑制剂或诱导剂。抑制、诱导或通过 CYP450 酶系统代谢的药物对 ETV 的药代动力学没有影响。ETV 对已知的 CYP450 酶系统底物的药代动力学也没有影响。同时服用 ETV 与 3TC、阿德福韦、替诺福韦不会引起明显的药物相互作用。④与此药有关的不良反应有头痛、疲劳、头晕和恶心。与 3TC 组情况相似。但因不良事件和监测结果异常而停药者,ETV 组少 (1%),而 3TC 组多 (4%)。⑤用药过量没有用药过量的病例报告。在健康人群中单次给药达 40mg 或连续 14d 多次给药 20mg/d 后,未观察到不良事件发生的增多。如果发生用药过量必须监控发生的毒性反应,需要时施以支持疗法。服用单剂 1mg ETV 后,经 4h 血液透析可消除大约 13% 的药物。

2.2.3 替诺福韦酯 替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate) 系富马酸替诺福韦二异丙氧羧氧甲酯,是阿德福韦的同系物,为 2001 年美国 FDA 批准的抗 HIV 药物,与阿德福韦相似,亦具有抗 HBV 活性。近期报道 20 例 HIV/HBV 共感染患者,用富马酸替诺福韦酯 245mg/d 治疗 1 年,同时用抗 HIV 药物联合疗法。20 例患者中 15 例用过 3TC 治疗,5 例未用过 3TC 治疗,15 例用过 3TC 治疗者,11 例患者分离的 HBV 有耐药突变,说明不良患者是否用过 3TC 治疗,富马酸替诺福韦酯均治疗 HBV 有效。富马酸替诺福韦酯是 HIV/HBV 共感染者可选择的另一种药物。治疗 53 例 3TC 耐药慢乙肝病人的效果,发现 130 周的治疗未出现针对替诺福韦的耐药,也未出现副作用。2 种药物均能抑制 HBV DNA,但替诺福韦作用更迅速和持久。

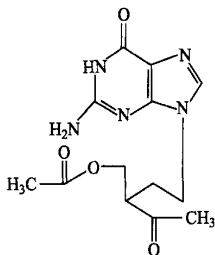


替诺福韦酯

2.2.4 泛昔洛韦 (famciclovir, FCV) 是开环鸟苷喷昔洛韦 (penciclovir, PCV) 的前药, 于 1994 年被 FDA 批准为抗疱疹药物。



喷昔洛韦



泛昔洛韦

泛昔洛韦在体内水解成喷昔洛韦后首先由病毒的腺苷激酶转换成相应的单磷酸形式, 然后再在正常细胞酶作用下进一步转化成二磷酸和三磷酸形式。最终形成的三磷酸形式是此类药物的活性形式, 可以作为病毒 DNA 聚合酶抑制剂而发

挥其抗病毒活性。比较 FCV 与 3TC 治疗 100 例 CHB 亚洲患者的疗效, 用药 12 周时, HBV DNA 载量下降程度, FCV 明显不如 3TC。FCV 在临床试验治疗肝移植及免疫功能正常 HBV 感染患者时, 较 3TC 更易产生耐药, 发生耐药突变的位置与 3TC 不同。

【参考文献】

- [1] 中华医学会. 慢性乙型肝炎防治指南. 世界临床药物, 2006, 27 (2): 70-75
- [2] 董铭心, 赵国铭. 抗乙型肝炎病毒药物的研究进展. 国外医学药学分册, 2004, 31 (5): 296-298
- [3] 陶佩珍. 核苷类抗乙型肝炎病毒药物进展. 中国抗感染化疗杂志, 2004, 4 (1): 57-62
- [4] 何军林. 抗病毒药物研究进展. 国外医学药学分册, 1996, 23 (6): 321-326

文章编号: 1672-3384 (2006) -04-0007-06

乙型肝炎病毒感染的临床免疫学应答特点和疾病转归

【作者】 段学章 王福生

解放军第 302 医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R512.603

【文献标识码】 B

人体感染乙型肝炎病毒 (HBV) 后, 病毒、肝细胞和人体的免疫应答 3 者之间相互作用, 从而影响临床乙肝的病程进展。根据慢性 HBV 感染者的免疫应答特点, 在临床上可表现为免疫耐受期、免疫活跃期和免疫稳定期。不同时期的免疫特点、体内的病毒水平和肝脏损伤的程度均不相同。它们的特点分别是: ①免疫耐受期: 如患者持续处于耐受期, 外周血 HBV 病毒量高, 但肝脏病理学结果显示, 患者没有或仅有极轻微的肝损伤; ②免疫活跃期: 患者免疫系统对 HBV 蛋白抗原开始识别, 临

床上会有 2 种结果, 一种是外周血病毒量下降, 伴随肝组织的损伤而后进入免疫稳定期, 另外一种则是持续性的免疫活跃造成肝损伤持续进行, 最后发展为肝硬化甚至肝癌; ③免疫稳定期则是较低的病毒载量和稳定的肝功能为特征。

总之, 人体针对 HBV 的免疫反应不同, 决定了不同的临床类型和转归, 包括急性肝炎和慢性肝炎。抗病毒的免疫应答一方面可控制病毒的复制或清除病毒, 使部分患者达到临床恢复和产生保护性的免疫应答; 另一方面免疫细胞和细胞因子参予的