

文章编号: 1672-3384 (2006) -04-0024-04

## 核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎的进展

【作者】 王贵强

北京大学第一医院 (北京 100034)

【中图分类号】 R978.7; R512.62

【文献标识码】 B

大量研究证实,病毒持续复制而导致肝脏炎症坏死是疾病发生发展的关键因素,因此,抗病毒治疗是阻断疾病进展,控制传染性,提高生活质量的最重要手段。我国2005年12月发布的《慢性乙型肝炎防治指南》(以下简称《指南》)重点强调了抗病毒治疗的重要性:“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。”

目前抗病毒药物主要包括 $\alpha$ 干扰素(常规或长效干扰素)和核苷类似物。国内外已批准的用于抗HBV治疗的核苷(酸)类药物包括拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦。还有多种核苷(酸)类药物正在进行各期临床试验,更多新药有望在近年上市,为慢性乙型肝炎治疗提供了希望。

### 1 拉米夫定(LAM)

LAM治疗慢性乙型肝炎及HBV相关的肝脏疾病已经积累了较丰富的经验,在控制病情进展、改善预后等方面效果明确,但长期治疗由于其耐药性变异发生率高而影响其疗效,并且部分患者由于耐药性变异可出现病情反弹。该药目前在我国仍然有较大的应用价值。有大量证据表明,LAM对失代偿性肝炎、肝硬化,使用免疫抑制剂和细胞毒药物的患者预防乙型肝炎发作,以及预防肝移植后乙肝复发等有很好的效果。《指南》明确指出,对于因其他疾病而接受化疗、免疫抑制剂(特别是肾上腺皮质激素)治疗的HBsAg阳性者,即使HBV DNA阴性和ALT正常,也应在治疗前1周开始服用LAM。

最近西班牙学者Buti等报告,29例肝移植患者在移植前均接受LAM和乙型肝炎免疫球蛋白(HBIg)治疗1个月,在移植时HBV DNA $<10^5$ 拷

贝/mL,移植后随机分为2组,一组14例单独应用LAM,另一组15例继续联合LAM和HBIg(2000U,肌肉注射,1次/月)。17个月后开放治疗。5年随访结果显示,患者总生存率为90%,只有3例死亡,其中2例死因和HBV无关,1例死于HBV复发和急性排斥反应。2组中各有2例HBV复发(4例,13%),2例由于停药,2例由于耐药性变异。生存的3例复发患者接受了ADV治疗,在平均8个月时未检出HBV DNA。研究者认为,无论单一LAM还是联合HBIg,都可能发生HBV复发。密切的病情监测以及时发现复发,及时处理是防止疾病恶化的关键。《指南》建议,对于拟接受肝移植手术的HBV感染相关疾病患者,应于肝移植术前1~3个月开始服用LAM,对于发生LAM耐药者可选用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷(酸)类似物。

### 2 阿德福韦酯(ADV)

ADV对肝功能代偿的HBeAg阳性和阴性患者、LAM耐药者等具有良好的抗病毒效果,且耐药性发生率低。应用ADV治疗1年无论是HBeAg阳性和阴性患者均未发现耐药性变异,2~5年耐药性基因变异分别为3%,11%,18%和29%,HBV DNA反弹分别为3%,8%,13%和16%,而ALT反弹分别为2%,6%,10%和11%,表明该药耐药性变异发生率较低,更适合需要长期治疗的患者。《指南》建议,对HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者由于复发率高,疗程宜长,至少为1年。因需要较长期治疗,最好选用IFN- $\alpha$ (ALT水平应 $<10\times$ ULN)或ADV或恩替卡韦等耐药发生率低的核苷(酸)类似物治疗。

美国 Hann 等报告, 133 例对 LAM 耐药患者接受 ADV 治疗, 有 34.6% (46/133 例) 病毒学应答差, 提示应注意病情监测。应答差的 13 例患者进行核酸限制性片段长度多态性 (RFLP) 和测序研究, 显示治疗前 10 例患者中 8 例存在 YMDD 变异, 其中 5 例有少量野毒株并存, 2 例大部分为野毒株。在 6~30 个月的 ADV 治疗中, 10/13 例恢复到野毒株, 其余 3 例仍为变异株。提示在本组资料中, ADV 可有效抑制 LAM 耐药变异株, 但其对野毒株抑制效果差, 因此在治疗 LAM 耐药的患者应重叠治疗一段时间以减少病毒反弹, 而且停用 LAM 后要密切监测病情变化, 以免 ADV 对野毒株效果差而出现病情反弹。

意大利 Lampertico 报告应用 ADV 治疗 604 例 LAM 耐药患者, 平均年龄 54 岁, 男性占 81%, HBeAg 阴性慢乙肝占 85%, 49% 存在肝硬化。51% 改用 ADV, 其余 49% 加用 ADV (LAM 不停)。多因素分析显示, 治疗前低 HBV DNA 水平、高 ALT 水平以及 HBeAg 阴性者 HBV DNA 应答好。病毒学反弹与单一 ADV 治疗 ( $P < 0.0001$ ) 以及在治疗后 24 周时仍可检测出 HBV DNA ( $P < 0.0001$ ) 有关。建议治疗 LAM 耐药患者宜采取 ADV 和 LAM 联合。

### 3 恩替卡韦 (ETV)

ETV 是环戊基鸟苷类似物, 能强烈抑制 HBV DNA 多聚酶, 作用于病毒复制的起始阶段和链的延伸阶段, 其作用具有较高的选择性。ETV 对 LAM 耐药变异株有效。多中心、随机、双盲、不同剂量 (0.01、0.1、0.5mg/d) ETV 治疗 169 例慢乙肝患者的 24 周临床研究显示, 0.1mg 和 0.5mg 组对病毒抑制作用优于 LAM 组; 0.5mg 组在治疗结束时有 83.7% 患者 HBV DNA 水平降低到检测线以下, 而 LAM 组仅为 57.5%, 0.1 mg 组为 62%。此外, ETV 对 LAM 耐药患者也显示良好的治疗效果。181 例 LAM 耐药突变 YMDD 阳性患者, 应用 3 种剂量 (0.1、0.5、1mg/d) 治疗 24 周时, 未检测出 HBV DNA 的比例分别为 19%、53% 和 79%。

美国 Gish RG 等报告了 ETV-022 全球多中心

Ⅲ期临床研究 96 周的治疗结果。709 例 HBeAg 阳性慢乙肝患者随机分组, 接受 ETV 0.5mg/d (354 例) 和 LAM 100mg/d (355 例) 治疗。治疗 48 周时, ETV 组 74 例, LAM 组 67 例患者出现应答 (表现为 HBV DNA  $< 0.7$  MEq/mL 和 HBeAg 消失), 无应答患者分别为 19 例和 94 例 (定义为 HBV DNA  $\geq 0.7$  MEq/mL)。有应答和无应答患者终止治疗, 而仅有病毒学应答者 (HBV DNA  $< 0.7$  MEq/mL, HBeAg 阳性) 进入第二年治疗 (ETV 组 243 例, LAM 组 164 例) 至 96 周。结果显示, 自 48~96 周 ETV 组和 LAM 组 HBV DNA 下降幅度分别为  $-0.05 \log_{10}$  拷贝/mL 和  $0.61 \log_{10}$  拷贝/mL; 在 48 周出现应答者停药 24 周时分别有 82% (61/74 例) 和 73% (49/67 例) 保持应答, 96 周时分别为 31% 和 26%。96 周时没有发现针对 ETV 的耐药性变异, 其安全性与 LAM 组无差异。治疗期间 ETV 组有 3% 出现 ALT 升高, LAM 组有 7%。

Schiff 等对 ETV Ⅲ期临床研究中证实有代偿性肝硬化的患者进行观察, 发现无论患者有无肝硬化, ETV 都可达到较好的治疗应答, 改善肝脏组织学。但同时发现不良反应较无肝硬化患者增加 (10% 对 7%), 但并没有影响药物使用 (停止治疗)。美国 Colonno 等报告, ETV 治疗 LAM 耐药患者 2 年, 9% 出现 ETV 耐药。

### 4 替诺福韦酯 (TDF)

TDF 是替诺福韦 (TNV) 的前体药物, 为单磷酸核苷酸, 竞争性抑制反转录酶, 能够抑制 HIV-1、HIV-1 和嗜肝病毒的复制。

ADV 对 LAM 耐药患者治疗有效, 但研究发现 HBV 聚合酶 D 区的 N236T 变异和 ADV 表型变异的发生有关, 影响其抗病毒效率。Van Bommel 等观察了 TDF 300mg/d 和 ADV 10mg/d 分别治疗 35 例 (32 例 HBeAg 阳性, 24 为 HBV/HIV 重叠感染者, 均为 LAM 耐药) 和 53 例 (49 例 HBeAg 阳性, 32 例对 LAM 耐药) 慢乙肝患者的疗效。结果显示, HBV DNA 在检测下限以下的患者在治疗 12 个月时分别为 94% 和 32%, 18 个月时分别为 100% 和

35%，24个月时分别为100%和49% ( $P < 0.001$ )。HBeAg消失分别为51% (平均治疗 $15 \pm 9.1$ 个月)和21% (平均治疗 $15 \pm 7.4$ 个月)。同时发现，LAM相关的耐药性突变影响ADV治疗效果，而对TDF没有影响。提示TDF对LAM耐药患者较ADV有更好的治疗效果。该作者还对14例LAM耐药后改用ADV治疗应答不佳者应用TDF治疗，平均治疗4个月(1~9个月)，有13例患者HBV DNA水平下降到可检测值以下(400拷贝/mL)，2例分别于3和5个月时HBeAg消失。表明TDF抗病毒活性较强，可以作为ADV无效患者的替代治疗药物。Mauss等报告，69例HBV/HIV重叠感染者，以1:2比例进入观察组，23例在原LAM治疗基础上加用TDF，46例停用LAM换用TDF。结果显示，治疗24个月时两组HBV DNA水平下降和HBeAg消失均无差异。提示对LAM耐药患者改用TDF单一治疗即可获得较好维持应答。

### 5 左旋核苷

左旋核苷是自然核苷的左旋异构体，包括替比夫定(telbivudine, LdT)、托西他滨(torcitabine, LdC)等。所有左旋核苷都具有强力的特异性抑制嗜肝病毒作用。但最近体外研究发现，LdT和LdC对LAM耐药的病毒株效果不佳。

LdT是研究最多的左旋核苷，Ⅱ期临床试验表明，其抑制HBV DNA，使ALT复常作用比LAM更强。近日香港黎清龙等报告了LdT全球多中心Ⅲ期临床研究(GLOBE试验)，1367例慢乙肝患者(HBeAg阳性921例，HBeAg阴性446例)随机接受LdT 600mg/d和LAM 100mg/d。1年结果显示，在病毒学应答方面(包括HBV DNA下降和阴转)，LdT组均优于LAM组 ( $P < 0.01$ )；LdT和LAM组联合应答(指HBV DNA  $< 10^5$ ，同时HBeAg消失或ALT复常)分别为75%和67% ( $P < 0.01$ )。LdT治疗HBeAg阳性患者76周时观察HBeAg消失和血清转换均优于LAM组(49%对29%，41%对26%， $P < 0.05$ )。LdT和LAM治疗1年耐药性变异发生率差异显著，分别为3%和8%(HBeAg阳性)以及2%

和7%(HBeAg阴性) ( $P < 0.01$ )。LdT组在治疗中出现一过性CK升高(9%)，LAM组为3%。研究者认为，无论是治疗HBeAg阳性还是HBeAg阴性慢乙肝，1年时LdT疗效优于LAM，治疗失败比例小，耐药性发生少。研究还显示，治疗24周血清HBV DNA水平能够预测治疗52周时的病毒学和生化学应答，如HBV DNA  $< 3 \log_{10}$  (HBeAg阳性患者)或检测不出(HBeAg阴性患者)，有效应答的概率增加3~33倍，而病毒反弹的概率降低8~61倍 ( $P < 0.0001$ )。此外，有11例患者治疗52周时HBsAg消失，其HBV DNA水平在24周时均低于 $3 \log_{10}$ 。提示24周LdT治疗早期应答较好，并有预测作用。

### 6 克里夫定(clevudine, CLV)

CLV是嘧啶核苷类似物，在体外具有强大的抗HBV作用。韩国Yoo等报告了多中心、随机双盲治疗HBeAg阳性和阴性慢乙肝的Ⅲ期临床研究结果。HBeAg阳性慢乙肝患者243例以3:1比例接受CLV 30mg/d(182例)和安慰剂(61例)治疗24周，停药观察24周。结果显示，基线HBV DNA水平为分别8.29和8.38  $\log_{10}$  拷贝/mL。24周治疗结束时，治疗组和安慰剂组HBV DNA下降幅度分别为-5.10和-0.27  $\log_{10}$  拷贝/mL ( $P < 0.0001$ )；HBV DNA低于检测值(300拷贝/mL)者在治疗组为59%，安慰剂组为0。停药随访24周HBV DNA水平较基线值分别下降-2.02和-0.68  $\log_{10}$  拷贝/mL ( $P < 0.0001$ )。24周时ALT复常率分别为68.2%和17.5%，随访24周结束时CLV组ALT复常率仍保持在61.2%。2组HBeAg消失无显著差异。HBeAg阴性慢乙肝患者(CLV组63例，安慰剂组23例)在24周治疗结束时，治疗组和安慰剂组HBV DNA下降幅度分别为-4.25和-0.48  $\log_{10}$  拷贝/mL ( $P < 0.0001$ )；HBV DNA低于检测值(300拷贝/mL)者分别为92.1%和0。停药随访24周时，HBV DNA水平自较基线值分别下降-3.11和-0.66  $\log_{10}$  拷贝/mL ( $P < 0.0001$ )，CLV组16.4%低于检测值，安慰剂组为0。24周时ALT复常率分别为74.6%和33.3%，随访结束时CLV组ALT复常率仍保持在70.5%。所有治疗中患

者耐受性良好,与对照组比较无差异。

核苷(酸)类药物的开发将为临床提供更多的治疗选择,可以采用联合、序贯或交替使用不同抗病毒药物,持续抑制乙肝病毒复制,有效地阻断或延缓疾病的进展,减少肝硬化和肝细胞癌的发生,

提高慢性乙肝患者的生活质量和生存率。但我们也必须认识到,慢性乙肝治疗是长期艰巨的挑战,不可能在短时间内解决所有问题,合理使用现有的资源是当前需要深入细致研究的主要课题。

参考文献(略)

文章编号:1672-3384(2006)-04-0027-06

## 老年哮喘诊断和治疗应注意的问题

【作者】 宋立强 吴昌归

第四军医大学西京医院 (西安 710032)

【中图分类号】 R562.1

【文献标识码】 B

广义的老年哮喘是指60岁以上的哮喘患者。根据临床特征,老年人哮喘可细分为2类:①早发性哮喘或陈年性哮喘(aging asthmatics):包括在儿童或青春期发病并迁延至老年的哮喘患者。②晚发性哮喘(late-onset asthmatics):包括60岁以后新发生的哮喘患者,常继发于某次肺部感染之后<sup>[1]</sup>。传统观点认为哮喘是青少年的疾病,而慢性阻塞性肺疾病(COPD)才是老年人的常见病。然而,近年的国内外流行病学研究结果提示老年期也是哮喘发病的高峰之一。广东省哮喘发病情况调查表明,3个发病率高峰分别是学龄前儿童期(1.03%)、18~25岁青年期(1.00%)和老年期(2.99%)<sup>[2]</sup>。辽宁省的调查表明,1~14岁是哮喘的高发期(0.48%),41岁后人群的发病率再次逐渐升高,51~70岁发病率达到高峰(4.04%~3.98%)<sup>[3]</sup>。西方国家的流行病学调查研究也显示,发病高峰首先表现在儿童期(8%~10%),青年期稍下降(5%),老年期作为第二个高峰再次上升(7%~9%)<sup>[4]</sup>。

老年哮喘与青少年哮喘在气道非特异性炎症形成方面有着相似的机制,肥大细胞、嗜酸性粒细胞及T淋巴细胞等炎症细胞及其分泌的多种细胞因子、炎症介质是速发型哮喘和迟发型哮喘形成的病理学基础。但在临床表现方面,老年哮喘患者多伴有慢

性支气管炎、阻塞性肺气肿、冠心病、左心衰竭及肿瘤等疾病,使得老年哮喘的症状更加复杂,诊断较青少年困难。特别是长期以来人们对老年哮喘缺乏足够的认识,致使老年哮喘经常得不到及时、正确的诊断和治疗。老年哮喘与普通哮喘的诊断和治疗原则基本一致,但年龄的特点也赋予老年哮喘一些特殊性。与国外相比,我国对老年哮喘的研究还远远不够,一些临床药物的观察还常剔除老年。随着我国社会老龄加深,老年哮喘的诊治问题将成为哮喘领域的一个重要临床课题而受到人们重视和探讨,从而应制定出更符合我国国情的诊治指南。

### 1 老年哮喘诊断中应注意的问题

#### 1.1 病因复杂

①吸烟史:黄晓曦等<sup>[5]</sup>报道,患者中长期吸烟者占29.74%,吸烟指数高达547.23支/年。②感染史:徐东等<sup>[6]</sup>报道,发病前患过支气管或肺部感染者为38.6%。③过敏因素:40.2%的患者发病与季节变换或接触植物、花粉、灰尘有关。但也有报道,被调查的老年哮喘患者对43种吸入性过敏原的皮试结果均为阴性<sup>[7]</sup>。④服药史:老年人由于缺血性心脏病、心律失常、高血压、青光眼等,常使用各种非特异性 $\beta$ 受体阻断剂(如美托洛尔、普萘洛尔、卡维地洛等),从而阻断了支气管平滑肌的 $\beta_2$ 受体,