

## 慢性乙型肝炎治疗的研究进展

【作者】 王华利 杨永峰

东南大学附属第二医院肝病科 (南京 210003)

【摘要】 慢性乙型病毒性肝炎是一个严重威胁人类健康的疾病,呈世界性流行。抗病毒治疗是减少肝硬化、肝癌等严重肝病发生的关键治疗,目前公认有效的抗病毒药物包括干扰素和核苷(酸)类似物。抗病毒药物治疗的持续应答率仅有 20% - 30%,病毒耐药率高,且停药后容易反弹或复发。那么对 CHB 的抗病毒治疗时机的把握、药物的选择、治疗的目标、治疗效果的评价及终点的界定就显得尤为重要。

【关键词】 乙型病毒性肝炎;慢性;抗病毒治疗;血清学应答;病毒学应答;组织学应答

【中图分类号】 R512.62;R978.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0022-05

## Progress for treatment of chronic hepatitis type B

【Writers】 Wang Hua-li Yang Yong-feng

【Abstract】 chronic hepatitis B, which is epidemic around the world, is a disease that threatens the health of human beings. Antiviral therapy is the crucial treatment that minimizes the possibility of serious liver disease happening such as cirrhosis of liver, hepatocellular carcinoma and so on. At present the generally accepted effective antiviral drugs include interferon and nucleoside analogue. The present situation of antiviral therapy is that the continuous response rate is only from 20 percent to 30 percent, antiviral resistance rate is high and furthermore it is easy to bounce or relapse after the patients stopped the drugs using. Therefore, it appears so important to assure the timing of antiviral treatment, choice of drugs, the aims of treatment, the evaluation of treatment effectiveness and the definition of termination.

【Abstract】 Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Serological Response; Virological Response; Histological Response

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是一个严重威胁人类健康的疾病,呈世界性流行,全球 60 亿人口中,约 20 亿人曾感染过或正感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),每年因 HBV 相关的肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)死亡为 50 万~120 余万例<sup>[1]</sup>。尽管我国实行乙肝疫苗接种 20 年来已经取得一定的成绩,人群中 HBsAg 阳性率从 1985 的 10% 下降为 7.5%<sup>[2]</sup>,但每年新发乙肝病例仍有 50 万~100 万例。抗病毒治疗是减少肝硬化、肝癌等严重肝病发生的关键治疗,目前公认有效的抗病毒药物包括干扰素和核苷(酸)类似物。抗病毒药物治疗的持续应答率仅有 20%~30%,病毒耐药率高,且停药后

容易反弹或复发。那么对 CHB 的抗病毒治疗时机的把握、药物的选择、治疗的目标、治疗效果的评价及终点的界定就显得尤为重要。

### 1 治疗时机的把握

CHB 病毒感染可分为 3 种状态:免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低复制期。免疫耐受状态的特点是 HBsAg 和 HBeAg 阳性,高病毒载量及肝脏无或有轻度炎症活动。免疫激活状态的特点是病毒载量不一定很高,伴有肝的炎症活动,有 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性两种情况。HBeAg 阳性往往发生围生期感染,和高病毒载量联系在一起;HBeAg 阴性往往由于 C 区和前-C 区变异,存在持续性的肝细胞损害和低载量的病毒复制。非

活动或低复制期的特点是 HBsAg 和抗-HBe 阳性, HBeAg 阴性, 病毒载量低或阴性, 肝组织无或有轻微的坏死性炎症。对免疫耐受期及非活动或低复制期不主张抗病毒治疗, 在免疫清除期给予抗病毒药物治疗最恰当, 鉴于部分丙氨酸转氨酶 (ALT) < 2 倍正常值的 CHB 患者也存在肝组织炎症及纤维化情况<sup>[3]</sup>, 故 2009 欧洲肝脏研究学会 (EASL) 指南降低了 CHB 抗病毒治疗的门槛, 即只要血清 ALT > 1 倍正常值和 (或) HBV DNA > 2000 IU · mL<sup>-1</sup>, 就应考虑抗病毒治疗<sup>[4]</sup>。对于进展为代偿期肝硬化的患者, HBeAg 阳性的患者 HBV DNA ≥ 20000 IU · mL<sup>-1</sup> 即抗病毒治疗; HBeAg 阴性的患者 HBV DNA ≥ 2000 IU · mL<sup>-1</sup> 即需要抗病毒治疗; 对于病毒复制活跃和炎症活动的失代偿期肝硬化患者, 在其知情同意的基础上, 可给予抗病毒治疗<sup>[5]</sup>。

## 2 治疗药物的选择

CHB 抗病毒治疗主要包括两种: 干扰素 (Interferon, IFN) 和核苷 (酸) 类似物。IFN 是一种具有抗病毒作用的细胞因子; 广泛用于 CHB 的治疗。但临床应用比较局限, 适合 HBeAg 阳性的 CHB 病人, 治疗前转氨酶水平升高 (> 2 倍正常值上限) 和血清 HBV DNA 水平较低。聚乙二醇化 α 干扰素 (pegylated interferon alpha, pegIFNα) 仅需每周注射 1 次, 且疗效高于普通干扰素。HBV 基因型 A 和 B 对 pegIFN 应答效果略好于 HBV 基因型 C 和 D<sup>[6]</sup>; pegIFN-α2a (派罗欣) 和 pegIFN-α2b (佩乐能) 在 HBV 治疗的安全性和疗效并没有显著差异<sup>[7]</sup>。

另一种核苷 (酸) 类药物包括: 拉米夫定 (lamivudine, LAM), 阿德福韦 (adefovir, ADV), 恩替卡韦 (entecavir, ETV), 替比夫定 (telbevudine, LDT), 替诺福韦 (tenofovir, TDF)。LAM 是最早被美国 FDA 批准治疗 CHB 的药物, 最显著的缺点是容易产生病毒变异, 治疗一年后耐药发生率为 16% ~ 32%<sup>[8]</sup>, 并且随着治疗时间的延长而增加<sup>[1]</sup>, 每年增加 15%<sup>[9]</sup>; ADV 是继 LAM 之后被美国 FDA 批

准用于治疗 CHB 的核苷 (酸) 类药物, 相对起效较慢, 与大部分核苷类似物无共同的交叉耐药位点, 可用于 LAM 耐药的 CHB 患者<sup>[10]</sup>, 有肾脏毒性作用。ETV 是目前作用最强的抗病毒核苷类药物。LDT 具有强效快速抑制 HBV DNA 的作用, 有较高的 HBeAg 血清转换率。抗病毒最适剂量为每天 400 ~ 800mg, 抗病毒呈现显著的剂量依赖性<sup>[11]</sup>, 容易导致肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 的升高<sup>[12]</sup>, 该药是目前抗 HBV 核苷类药物中唯一的妊娠 B 级药物。TDF 目前仅在欧美国家应用, 美国 FDA 推荐 TDF 作为 CHB 治疗的一线用药<sup>[13]</sup>, 双盲随机临床试验显示该药较阿德福韦 (ADV) 更具优势<sup>[14]</sup>。其他的如恩曲他滨 (emtricitabine) 对 HIV 和 HBV 均有抑制作用, 但目前仅被批准用于 HIV 治疗, 且病毒容易对其产生耐药, 故一般不单一使用; 克拉夫定 (clevudine) 的临床试验已被终止<sup>[15]</sup>。

对年轻患者如无干扰素使用禁忌证, 应首选干扰素治疗; 干扰素治疗无应答者, 可选用核苷 (酸) 类似物治疗。为了减少肝硬化和 HCC 的发生率, 目前主要采用对现有抗病毒药物优化治疗和联合治疗。优化治疗主要对影响疗效的重要因素如病毒耐药变异、宿主免疫预测指标等进行监控, 从而找到最佳的预测指标, 选择最合适的药物。对 LAM 抵抗可换用 TDF, 或加用 TDF, 或换用 TDF-emtricitabine 或 ADV, 一般不推荐使用 ETV<sup>[16]</sup>, 对 ADV 耐药可换用 TDF-lamivudine 或者 TDF-emtricitabine, 虽然也可换用 TDF, 但总体疗效欠佳<sup>[17]</sup>。联合治疗应选择不同作用机制、有协同作用、无交叉耐药位点的药物。其中有 IFN 联合核苷类似物、核苷类似物联合核苷类似物、核苷类似物联合核苷酸类似物。结果发现, IFN-α 联合核苷类似物治疗并未减少 YMDD 变异的发生, 但能增加持续应答率<sup>[18]</sup>。其他的尚有 LAM + ADV 或 ETV + ADV, 一般不选 LAM + ETV。LAM 联合 ADV 治疗在 ALT 复常率, DNA 阴转率要比单用 ADV 好, 且病毒耐药发生率低<sup>[19]</sup>。

对于合并其他疾病的 CHB 抗病毒治疗的研

究,如 IFN 不适合用于肾移植合并 CHB 感染的抗病毒治疗,其疗效低,而且不利于抗排斥治疗,可选用 LAM 治疗<sup>[20]</sup>;对于肝移植术后预防 CHB 复发,采用乙型肝炎高效价免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)联合核苷(酸)类似物治疗有效,如 HBIG 联合核苷(酸)类似物联用一年后改为核苷(酸)类似物联合治疗仍有病毒突破的可能<sup>[21]</sup>。HBV/HIV 感染推荐联合 TDF + 恩曲他滨或 TDF-LAM,如果 HIV 病毒载量很低,也可用 ETV 抗病毒治疗,pegIFN 效果差,可作为二线药物考虑<sup>[22]</sup>。HBV/HCV 感染推荐使用 pegIFN 联合利巴韦林,如治疗结束后仍检测到 HBV-DNA,可采用核苷(酸)类抗病毒治疗<sup>[4]</sup>。所有接受免疫抑制药及化疗的患者均应检测 HBsAg,如 HBsAg 阳性,进一步检测 HBV-DNA,如 HBV DNA 水平  $>2000\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,就应采用抗病毒治疗,直至化疗结束后的 6 个月。如 HBV DNA 阴性,可用 LAM 或 LDT 短期预防( $<12$  个月),或 ETV 或者 TDF 预防,直至化疗或免疫抑制治疗结束<sup>[23]</sup>。

### 3 治疗目标

CHB 有其特殊的反转录复制形式,以及特殊的复制中间体共价闭合环状 DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)。cccDNA 是前基因组 RNA 的转录模板,在病毒持续感染、抗病毒治疗后病毒再活跃等方面起关键作用,是病情反复的重要因素。有研究认为治疗过程中肝内总 HBV DNA 特别是 cccDNA 水平的改变量的多少可以影响患者血清转换和病毒学反应。抗病毒治疗后细胞内 HBVcccDNA 的持续存在可能是 CHB 复发的重要原因<sup>[24]</sup>。因此 HBV 感染治疗的理想目标是清除 HBVcccDNA,但是不幸的是,目前所有的抗病毒药并不能彻底清除 HBV DNA 尤其是 cccDNA。更为现实的目标是有效抑制病毒的复制,延缓或阻止耐药性的产生以及肝硬化、肝细胞癌和死亡的发生,从而延长病人生存时间和改善病人生活质量。

### 4 治疗效果的评价

对 HBV 感染治疗效果的评价包括血清学应答

[血清丙氨酸转氨酶(aminotransferase, ALT)复常]、病毒学应答(HBV DNA 在检测值下限,伴或不伴 HBeAg 的血清学转换)、组织学应答(肝纤维化未进展)及完全应答(表面抗原阴换伴或不伴表面抗体的出现)。血清学应答最容易获得,通过抗病毒治疗一般能达到 40% ~ 70%,ALT 水平能间接反映肝的炎症活动,对 HBeAg 阴性的患者检测 ALT 尤为常用;对 ALT 的预测价值也存在一定的争议。最近的一项大样本回顾性研究显示即使患者的 ALT 水平持续正常,仍有 40% 的 HBeAg 阳性和 13% HBeAg 阴性的患者肝纤维化在进展<sup>[25]</sup>。ALT 的正常值在  $30 \sim 50\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ ,但对有酗酒习惯患者、肥胖患者的抗病毒治疗,这个标准应降低,男性  $<30\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$ ,女性  $<19\text{u} \cdot \text{L}^{-1}$  更合适<sup>[26]</sup>;一般认为 ALT 不能单独作为评价抗病毒疗效的预测因子。HBV DNA 水平下降或 HBeAg 血清学转换是抗病毒治疗中重要的评价标准,HBV DNA 水平往往同肝炎活动下降是同步的,HBeAg 阳性者出现 HBeAg 的血清学转换同样是抗病毒治疗有效的指标<sup>[27]</sup>。但是,血清 HBV DNA 检测的标准难以统一,需要更为统一、更为精确的检测方法。组织学应答定义为组织学活动指数(histology activity index, HAI)增加  $\geq 2$  分或者肝脏纤维化评分未增加,抗病毒治疗减轻肝脏炎症活动,延缓肝纤维化。研究表明,在抗病毒治疗结束后的 6 个月和 12 个月对 CHB 患者行肝穿刺活检,发现出现并发症的患者 HAI 评分增加,而无并发症的患者 HAI 评分减少。但在临床工作中,HAI 或者肝纤维化评分尚未统一的标准,同时,因要行肝脏活检,限制了组织学应答在临床实践中应用<sup>[28]</sup>。因此,ALT 复常及组织学应答对于抗病毒治疗效果的评价来说作用不是非常显著。

### 5 治疗终点的界定

在 CHB 抗病毒治疗的过程中,病毒学应答、HBeAg 血清学转换、表面抗原阴转扮演着更为重要的角色。对 HBeAg 阳性的患者来说,短期效应的治疗终点是 HBeAg 消失伴或不伴 anti-HBe 出现,

抗病毒治疗 1 年后大约 20% 的患者获得血清学转换,随着治疗时间延长,比值仍在上升,抗病毒治疗后出现血清学转换往往和 HBV DNA 水平下降、肝纤维化停止进展相关联。有一少部分的 CHB 患者经过抗病毒治疗后出现 HBeAg 消失,HBsAg 消失或者表面抗体出现,经过抗病毒治疗结束后 3~5 年表面抗原消失者占 11%,但是在治疗过程中往往是血清学转换更为常见,表面抗原阴转发生率较低,对 HBeAg 阴性的 CHB 患者来说,发生血清学转换是不现实的,这部分患者停药的指征一直存在争议,其短期的治疗目标是 ALT 复常和 HBV DNA 持续阴性。有部分学者认为 HBsAg 消失是其停药指标,ADV 治疗 5 年后约 5% 患者出现 HBsAg 消失<sup>[29]</sup>。

不论是 HBeAg 阴性还是 HBeAg 阳性的 CHB 患者,持续的病毒学应答都是一个关键的要点,而且临床试验也往往把 HBVDNA 水平作为治疗效果的评价标准。

## 6 展望

我们尽管在抗病毒的治疗方面取得一定的成绩,但是很难清除 HBV,并且伴有不良反应和耐药等问题,因此,临床工作中应严格把握治疗指征,熟悉各种抗病毒药物的特点,在治疗中监测治疗效果,清楚抗病毒的目的,适时终止治疗。

(杨永峰简介:临床医学博士,副主任医师,南京大学及东南大学副教授,硕士研究生导师。南京市第二人民医院肝内三科主任,兼人工肝治疗中心主任,中华医学会江苏省感染病分会委员,江苏省中西医结合学会肝病专业委员会学术秘书)

## 【参考文献】

- [1] Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2009, 373:582-592.
- [2] Shen LP, Zhang Y, Wang F. Epidemiological changes in hepatitis B prevalence in an entire population after 20 years of the universal HBV vaccination programme[J]. Epidemiol Infect, 2010, 15:1-7.
- [3] Chen EQ, Huang FJ, He LL, et al. Histological changes in Chinese chronic hepatitis B patients with ALT lower than two times upper limits of normal[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55:432-437.
- [4] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2009, 50:227-242.
- [5] 中华医学会肝病学会、感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病学杂志, 2005, 13:881-891.
- [6] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised trial[J]. Lancet, 2005, 365:123-129.
- [7] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection[J]. N Engl J Med, 2009, 361:580-593.
- [8] Mohanty SR, Kupfer SS, Khiani V. Treatment of chronic hepatitis B[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006, 3:446-458.
- [9] Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27:266-273.
- [10] Zoulim F, Parvaz P, Marcellin P, et al. Adefovir dipivoxil is effective for the treatment of cirrhotic patients with lamivudine failure[J]. Liver Int. 2009; 29:420-426.
- [11] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2007, 357:2576-2588.
- [12] Tang DC, Xie DM, Xu JJ, et al. Clinical Study on Telbivudine Treating Chronic Hepatitis B[J]. Journal of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 2009, 33:214-215.
- [13] Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2007, 45:507-539.
- [14] 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.
- [15] Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009[J]. Hepatology, 2009, 50:2-35.
- [16] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. Hepatology, 2009, 49:1503-1514.
- [17] Delaney WE, Ray AS, Yang H, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50:2471-2477.

(下转第 26 页)

## 奥扎格雷钠联合低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察

【作者】 罗海龙<sup>1</sup> 张军<sup>2</sup> 安宁<sup>1</sup>

1 牡丹江医学院红旗医院神经内科 (牡丹江 157011)

2 牡丹江医学院附属二院神经内科 (牡丹江 570009)

【摘要】 目的 观察奥扎格雷钠联合低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效。方法 将 58 例短暂性脑缺血发作患者随机分为肝素对照组 30 例和联合治疗组 28 例。肝素对照组采用低分子肝素治疗,联合治疗组采用奥扎格雷钠和低分子肝素联合治疗。结果 与肝素对照组比较,治疗后联合治疗组血浆黏度和纤维蛋白原均有明显改善( $P < 0.01$ );联合治疗组总有效率 92.86%,对照组总有效率 76.67%,2 组疗效比较有显著性差异( $P < 0.05$ )。结论 奥扎格雷钠联合低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作有良好的疗效。

【关键词】 奥扎格雷钠;低分子肝素;短暂性脑缺血发作

【中图分类号】 R743.31

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0026-03

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是急性脑血管疾病中的一个比较特殊的类型,

患者由于颈内动脉系统或者椎-基底动脉系统出现短暂、可逆、发作性的急性脑缺血,常导致临床上出

(上接第 25 页)

- [18] Shi Y, Hua WY, Yue SZ, et al. Interferon and lamivudine combination therapy versus lamivudine monotherapy for hepatitis B e antigen-negative hepatitis B treatment; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9: 462-472.
- [19] Nam SW, Bae SH, Lee SW, et al. Short-term overlap lamivudine treatment with adefovir dipivoxil in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 1781-1784.
- [20] Tsai MC, Chen YT, Chien YS, et al. Hepatitis B virus infection and renal transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 3878-3887.
- [21] Kawagishi N, Takeda I, Miyagi S, et al. Nucleoside analogue therapy following one-year course of hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B virus reactivation after living donor liver transplantation[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2010, 222: 275-279.
- [22] Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents[EB/OL]. 2009; 1-168. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- [23] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United

States; 2008 update[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6: 1315-1341.

- [24] Bourne EJ, Dienstag JL, Lopez VA, et al. Quantitative analysis of HBV ccc-DNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy[J]. *Journal of Viral Hepatitis*, 2007, 14: 55-63.
- [25] Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134: 1376-1384.
- [26] Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 1-10.
- [27] Yuen MF, Fong DY, Wong DK, et al. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response[J]. *Hepatology*, 2007, 46: 1695-1703.
- [28] Hui CK, Leung N, Shek WH, et al. Changes in liver histology as a "surrogate" end point of antiviral therapy for chronic HBV can predict progression to liver complications[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42: 533-538.
- [29] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131: 1743-1751.