

慢性丁型肝炎抗病毒治疗进展

杨松 邢卉春 成军

慢性丁型肝炎是由丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)感染引起的慢性肝脏疾病。患者感染 HDV 需要乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的辅助, HDV/HBV 的合并感染可加重肝脏损伤,增加患者肝衰竭风险。由于 HDV/HBV 合并感染病例数较少,国内 HDV 的抗病毒治疗一直未获充分重视。普通干扰素(interferon, IFN)抗 HDV 治疗已有近 30 年的应用经验,但临床疗效欠佳。近年来聚乙二醇化干扰素(pegylated-interferon, Peg-IFN)、核苷(酸)类似物与新型抗 HDV 药物治疗 HDV 的研究不断进展,本文拟就该领域进展综述如下。

一、慢性丁型肝炎研究现状

近 40 年来,HDV 感染的研究基本上可分为 3 个方向:HDV 感染与致病机制研究,HDV 感染自然史与流行病学研究,以及慢性丁型肝炎诊疗的临床研究。HDV 感染基础研究主要侧重于 HDV 感染机制与 HBV/HDV 的相互作用。HBV/HDV 相互作用以 HDV 抑制 HBV 为主,Williams 等^[1]研究已揭示了 HDV 抑制 HBV 的机制,即 HDV 编码的 p24 与 p27 蛋白可抑制 HBV 复制增强子 Ehn1 和 Ehn2 的表达,并可促进 IFN- α 诱导蛋白 MxA 的表达。

HDV 感染自然史研究揭示了 HDV 的 3 种感染模式,即 HBV/HDV 共感染(coinfection)、HDV 与 HBV 的重叠感染(superinfection)以及 HBV 非依赖的 HDV 感染^[2]。共感染是 HBV 与 HDV 同时感染,多表现为急性 HDV 感染;重叠感染是在慢性 HBV 感染基础上合并 HDV 感染,超过 80% 患者进展为慢性 HDV 感染,这两种感染方式已被熟知。HBV 非依赖的 HDV 感染是指患者在未感染 HBV 时已感染了 HDV,此时 HDV 可存在于肝细胞内,并经免疫组织化学检测到。但只有再感染 HBV 后,HDV 才可形成完整病毒颗粒并入血形成病毒血症。这种感染模式首先在肝移植患者中发现,并已经动物实验证实^[3]。

HDV 感染以 HBV 感染为基础,随着慢性 HBV 感染的逐渐控制,慢性丁型肝炎的流行率也必然随之下降。对此,中国台湾^[4]、韩国^[5]等地均有大量流行病学研究报道。因此,国内外研究人员一度对 HDV 感染控制情况比较乐观。但最近发表的多项 HDV 流行病学研究改变了研究人员对 HDV 感染的看法。首先,现有 HBV 感染者中 HDV 的流行情况可能被低估。Bahcecioglu 等^[6]报道,在土耳其的慢性 HBV 感染者中抗 HDV 阳性率高达 45.5%。另外,特殊人群患者尤其是静

脉吸毒个体中 HDV 感染情况不容忽视。Kucirka 等^[7]报道,美国巴尔的摩与马里兰地区的静脉吸毒者中,HDV 感染的总体流行率从 1988 ~ 1989 年的 15% 下降到 2005 ~ 2006 年的 11%,此下降趋势与 HBV 流行率下降有关;但如果分析静脉吸毒 HBV 感染者中 HDV 流行率,则从 1988 ~ 1989 年的 29% 上升到 2005 ~ 2006 年的 50%。Chang 等^[8]报道在台湾静脉吸毒的 HIV 感染者中,HBV 流行率为 19.8%,其中 75.4% 患者均同时合并 HDV 感染。在笔者的临床工作中也发现一定比例的抗 HDV 阳性患者,但目前国内尚无大样本量的 HDV 流行情况的报道。

二、慢性丁型肝炎抗病毒治疗研究进展

近年来抗 HDV 研究进展主要体现在 3 个方面:Peg-IFN 治疗慢性丁型肝炎有多项研究报道;核苷(酸)类似物对 HDV 的作用引起争议;另外,针对 HDV 感染机制的新型抗 HDV 治疗的研发也不断进展。

1. Peg-IFN 治疗慢性丁型肝炎的研究:与抗 HBV 相比,普通 IFN 用于抗 HDV 治疗需增加用药剂量或频率并延长疗程。一般推荐 900 万单位每周 3 次,或 500 万单位每日 1 次给药,用药疗程至少 48 周。如 Kamyakoglu 等^[9]报道采用普通 IFN- α 1000 万单位每周 3 次联合利巴韦林治疗 19 例慢性丁型肝炎患者,治疗 24 月,随访 6 个月。随访结束时仅 2 例维持 HDV RNA 低于检测下限。回顾普通 IFN 治疗慢性丁型肝炎的研究,治疗可使约 50% 患者获得病毒学应答,但大多数患者会在治疗结束后 2 ~ 6 个月复发。

近年来有多项 Peg-IFN 抗 HDV 治疗的报道。Niro 等^[10]报道 Peg-IFN α -2b 单药(16 例)或联合利巴韦林(22 例)治疗慢性丁型肝炎患者,疗程 72 周后随访 24 周。随访结束时 8 例(21%)患者维持病毒学应答,10 例(26%)患者维持生化学应答,利巴韦林不增加抗 HDV 的疗效。Erhardt 等^[11]报道应用 Peg-IFN α -2b 治疗慢性丁型肝炎患者 12 例,治疗疗程为 48 周,随访 24 周。随访结束时维持 HDV RNA 低于检测下限并 ALT 正常患者比率为 17%(2 例)。Castelnau 等^[12]报道采用同样的方案治疗 14 例患者,随访结束后持续病毒学应答比例为 43%(6 例)。

Wedemeyer 等^[13]报道采用 Peg-IFN α -2a 联合(31 例)或不联合阿德福韦酯(29 例)治疗慢性丁型肝炎的患者 48 周,随访 24 周(HIDIT I 研究)。治疗结束时,联合治疗组与单药治疗组各有 23% 与 24% 患者的 HDV RNA 低于检测下限。随访结束时,总计 28% 患者维持 HDV RNA 低于检测下限。HIDIT I 研究奠定了 Peg-IFN 在慢性丁型肝炎中的治疗地位。鉴于 HIDIT I 研究的良好结果,Peg-IFN α -2a 联合替诺福韦酯的 HIDIT II 研究正在进行之中。

虽然 Peg-IFN 治疗慢性丁型肝炎疗效较普通 IFN 有所提高,但仍有约 75% 的患者不能获得持续病毒学应答,有研究关注 Peg-IFN 治疗慢性丁型肝炎的疗效预测因素。Hughes 等^[14]报道基线 HDV RNA 载量高于 2.2×10^7 拷贝/ml 是患者病毒学应答的预测因素;而治疗结束时患者 HDV IgM 抗体仍阳性与治疗失败有关。Yurdaydin 等^[15]报道基线存在肝硬化是患者病毒学应答的预测因素。另外,Erhardt 等^[11]研究表明患者治疗 24 周时 HDV RNA 载量下降水平可作为疗效预测

指标,如患者 24 周 HDV RNA 下降低于 $3 \log_{10}$ 拷贝/ml,则患者获得持续应答的阴性预测值为 100%,对于此类患者不建议继续抗 HDV 治疗;而患者治疗 24 周 HDV RNA 下降 $\geq 3 \log_{10}$ 拷贝/ml 的阳性预测值为 67%。

2. 核苷(酸)类似物在治疗慢性丁型肝炎中的作用:早在普通 IFN 治疗慢性丁型肝炎阶段,就有研究人员尝试单用核苷(酸)类似物或联合 IFN 治疗慢性丁型肝炎,但结果均不理想。Yurdaydin 等^[16]报道采用拉米夫定单药(17 例)或联合 IFN(14 例)并对比单用 IFN(8 例)治疗慢性丁型肝炎 12 个月,并随访 6 个月。随访结果示:拉米夫定单独应用于慢性丁型肝炎患者持续病毒学应答率仅为 12%。与单用干扰素相比(50%),联合应用拉米夫定(36%)不会增加普通 IFN 抗 HDV 的病毒学应答率。同样,Wedemeyer 等^[13]报道与单独 Peg-IFN 治疗相比(24%),联合阿德福韦酯并未增加治疗 48 周以及随访结束时病毒学应答率;而单独应用阿德福韦酯对于治疗结束与随访结束时 HDV RNA 载量无显著影响。

根据上述试验的结果,有观点认为核苷(酸)类似物对于抗 HDV 治疗无临床价值。从理论上分析,核苷(酸)类似物虽然不影响 HDV 的复制,但长期核苷(酸)类似物治疗可降低肝细胞内共价闭合环状 DNA(ccc DNA)含量,从而相应降低 HBsAg 的产生。HBsAg 在 HDV 复制中起到关键作用,已有研究表明 HBsAg 水平与患者 HDV RNA 载量呈线性相关^[17]。因此核苷(酸)类似物用于治疗或辅助治疗 HDV 有其理论基础。为此 Sheldon 等^[18]对 16 例 HIV/HBV/HDV 合并感染且应用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗的患者进行了长期的随访观察(基线 HDV RNA 载量为 $7 \log_{10}$ 拷贝/ml),结果表明,经过平均 6.1 年的核苷(酸)类似物治疗,13 例患者 HDV RNA 载量较基线水平显著降低;3 例患者 HDV RNA 低于检测下限。

从现有证据可以推测,核苷(酸)类似物短期应用于 HDV/HBV 合并感染的患者,对于 HDV 无明显的抗病毒作用,但如长期核苷(酸)类似物治疗能有效降低肝内 ccc DNA 载量以及肝细胞 HBsAg 表达,则可起到间接抗 HDV 作用,此观点尚需进一步研究支持。

3. 新型抗 HDV 治疗的研发:HDV 抗原(HDAg)的戊二烯化过程是该蛋白翻译后修饰的必需步骤,缺少戊二烯化过程将导致病毒无法正确组装。因此,有学者探讨应用异戊二烯化抑制剂(isoprenylation inhibitor)抗 HDV 治疗的可能性。Bordier 等^[19]通过体外细胞培养系统研究证实,异戊二烯化抑制剂 ETI-277 可抑制基因 1 型与 3 型 HDV 病毒颗粒的组装,从而达到抗病毒作用。进而 Bordier 等^[20]采用转基因小鼠的动物模型证实异戊二烯化抑制剂 ETI-277 与 FTI-2153 可清除小鼠体内的 HDV 病毒血症。但异戊二烯化抑制剂治疗慢性丁型肝炎的临床研究尚未见报道。

另有研究探讨针对 HDV RNA 组分的反义核苷酸以及小核酸的抗病毒疗效。如 Chang 等^[21]设计了针对胞浆内 HDV mRNA 的小干扰 RNA,通过细胞模型证实了其抑制 HDV 基因组复制的作用,但由于 HDV 基因组 RNA 位于细胞核内,小干

扰 RNA 无法与其特异性结合而发挥抗病毒作用。目前尚无关于 HDV 基因治疗的临床研究报告。

三、小结

近年来,HDV 感染的分子生物学、流行病学与临床研究均取得进展,在抗 HDV 治疗领域,最新发表的 HIDIT I 研究奠定了 Peg-IFN 的治疗地位^[13]。核苷(酸)类似物抗 HDV 作用尚需长期、大样本量研究来证实。我国 HDV 感染的基础与临床研究均处于起步阶段。

参 考 文 献

- 1 Williams V, Brichler S, Radjef N, et al. Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J Gen Virol*, 2009, 90(11):2759-2767.
- 2 Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update. *Liver Int*, 2011, 31(1):7-21.
- 3 Ottobrelli A, Marzano A, Smedile A, et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology*, 1991, 101(6):1649-1655.
- 4 Huo TI, Wu JC, Lin RY, et al. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: an analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 12(11):747-751.
- 5 Kim HS, Kim SJ, Park HW, et al. Prevalence and clinical significance of hepatitis D virus co-infection in patients with chronic hepatitis B in Korea. *J Med Virol*, 2011, 83(6):1172-1177.
- 6 Bahcecioglu IH, Aygun C, Gozel N, et al. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: still a serious problem to consider. *J Viral Hepat*, 2011, 18(7):518-524.
- 7 Kucirka LM, Farzadegan H, Feld JJ, et al. Prevalence, correlates, and viral dynamics of hepatitis delta among injection drug users. *J Infect Dis*, 2010, 202(6):845-852.
- 8 Chang SY, Yang CL, Ko WS, et al. Molecular epidemiology of hepatitis D virus infection among injecting drug users with and without human immunodeficiency virus infection in Taiwan. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(3):1083-1089.
- 9 Kaymakoglu S, Karaca C, Demir K, et al. Alpha interferon and ribavirin combination therapy of chronic hepatitis D. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(3):1135-1138.
- 10 Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology*, 2006, 44(3):713-720.
- 11 Erhardt A, Gerlich W, Starke C, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int*, 2006, 26(7):805-810.
- 12 Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology*, 2006, 44(3):728-735.
- 13 Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*, 2011, 364(4):322-331.
- 14 Hughes S, Carey I, Shang D, et al. Hepatitis delta virus RNA level and IgM antibody titer predict response to Peginterferon therapy (abstract). *Hepatology*, 2009, 50(Suppl 4): 735A.
- 15 Yurdaydin C, Kabacam G, Cakaloglu Y, et al. Efficacy of pegylated interferon-based treatment in patients with cirrhosis due to chronic delta hepatitis: comparison with non-cirrhotic patients (abstract). *Hepatology*, 2009, 50(Suppl 4): 736A.
- 16 Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat*, 2008, 15(4):314-321.
- 17 Wedemeyer H. Hepatitis D revival. *Liver Int*, 2011, 31(Suppl 1):140-144.
- 18 Sheldon J, Ramos B, Toro C, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther*, 2008, 13(1):97-102.
- 19 Bordier BB, Marion PL, Ohashi K, et al. A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles. *J Virol*, 2002, 76(20):10465-10472.
- 20 Bordier BB, Ohkanda J, Liu P, et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus. *J Clin Invest*, 2003, 112(3):407-414.

- 21 Chang J, Taylor JM. Susceptibility of human hepatitis delta virus RNAs to small interfering RNA action. J Virol, 2003, 77 (17): 9728-9731.

(收稿日期: 2011-06-09)

(本文编辑: 孙荣华)

杨松, 邢卉春, 成军. 慢性丁型肝炎抗病毒治疗进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(4): 484-488.

