

## · 综述 ·

## 核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎病毒引起的慢加急性肝功能衰竭的研究进展

郭利伟 王昌源

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的慢加急性肝功能衰竭是目前我国传染病死亡的重要原因之一。肝功能衰竭(liver failure)是指多种因素引起的严重肝脏损害,导致肝脏的合成、解毒、生物转化与排泄等功能发生严重障碍或失代偿,出现黄疸、功能障碍、肝性脑病以及腹水等为主要表现的一组临床症候群,包括急性肝功能衰竭、亚急性肝功能衰竭、慢性肝功能衰竭和慢加急性肝功能衰竭4种类型<sup>[1-3]</sup>。有报道慢加急性肝衰竭是我国最常见类型<sup>[4]</sup>。慢加急性肝功能衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是指在慢性肝病基础上,在某些诱因或急性损伤等因素作用下,短期(4周)内出现急性或亚急性肝功能失代偿的症候群<sup>[1-2]</sup>。该病是我国传染病死亡的重要原因之一<sup>[3]</sup>。引起ACLF的最常见病因为HBV感染。近年来,一些研究显示对ACLF患者采取抗病毒治疗可以延长患者生命和提高生活质量<sup>[1-3]</sup>。本文就口服核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎病毒引起的慢加急性肝功能衰竭的研究报道做一综述,为临床合理用药提供依据。

## 一、乙型肝炎病毒引起的慢加急性肝功能衰竭的发病机制

目前多数学者认为乙型肝炎病毒引起的慢加急性肝功能衰竭的发病需要同时具备特殊致病力的病毒株感染和强烈的免疫应答这两个重要条件<sup>[3-4]</sup>。有研究显示,HBV对肝脏有直接损伤作用,肝细胞内过度表达HBsAg可以导致肝细胞损伤及功能衰竭<sup>[5]</sup>。HBV X蛋白使肝细胞对炎性介质更敏感,从而诱导细胞凋亡,可以引起重型肝炎及慢加急性肝功能衰竭的发生<sup>[3-5]</sup>。另外,HBV基因变异,主要是前-C/C区多联突变,A1762T、G1764A、A1762T+G1764A、T1753V(C/A/G)、C1766T、T1764、Ant1846等位点的基因突变,也可以导致慢加急性肝功能衰竭的发生<sup>[6-7]</sup>。宿主免疫在慢加急性肝功能衰竭的发病中起重要作用,以HBV感染引起的肝细胞免疫病理损伤及T淋巴细胞毒性反应为主<sup>[8-10]</sup>。主要过程为:树突状细胞将抗原递呈给Th1细胞;经过诱导的淋巴细胞被肝细胞产生的

细胞因子吸引至患者肝组织内;细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)通过Fas机制直接杀伤感染的肝细胞。中性粒细胞和淋巴细胞扩增聚集形成炎性灶;CTL分泌细胞因子激活肝内巨噬细胞并导致超敏反应,可导致肝脏进一步损伤;诱导过的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞也能够导致感染的肝细胞死亡。HBV大量复制,导致宿主体产生过强的细胞免疫反应,造成肝细胞广泛病变及坏死,导致慢加急性肝功能衰竭的发生<sup>[8-10]</sup>。

## 二、核苷(酸)类似物在HBV引起的慢加急性肝功能衰竭患者中的应用

关于HBV引起的慢加急性肝功能衰竭的治疗,目前强调的是采用内科-人工肝-肝移植综合治疗模式。口服核苷(酸)类似物对于慢性乙型肝炎的疗效肯定,这类药物可以迅速控制患者的病毒复制,降低病毒载量,减少病毒在肝细胞之间的传播,降低CTL对患者肝细胞的损伤,减轻患者体内过强的免疫反应,从而达到快速控制病情和防止复发的目的。理论上,口服核苷(酸)类似物应该能促进慢加急性肝功能衰竭的治疗。为此,一些学者对HBV引起的慢加急性肝功能衰竭应用口服核苷(酸)类似物抗病毒药物治疗进行了详细的临床观察。研究显示,在HBV引起的慢加急性肝功能衰竭的治疗中尽早给予患者核苷(酸)类似物可以改善患者预后,长期抗病毒治疗可以降低再次发病的风险<sup>[11-13]</sup>。有研究对348例乙型肝炎病毒引起的慢加急性肝功能衰竭进行了24周的密切观察,结果发现,治疗4周时常规治疗组与抗病毒治疗组的HBV DNA降幅分别为2.31 log<sub>10</sub>拷贝/ml和3.76 log<sub>10</sub>拷贝/ml,且抗病毒治疗组的胆红素下降幅度显著高于常规治疗组。24周时常规治疗组215例患者80例存活(37.2%),135例死亡(62.8%),而抗病毒治疗组133例患者86例存活(64.7%),47例死亡(35.3%),抗病毒治疗组患者存活率显著高于常规治疗组。其中,低病毒载量(<10<sup>5</sup>拷贝/ml)的173例患者,采取常规治疗107例,抗病毒治疗66例,抗病毒治疗者24周存活率高于常规治疗者分别为26.2%和62.1%。高病毒载量的175例患者,采取常规治疗108例,抗病毒治疗67例,抗病毒治疗者24周存活率分别为48.1%和67.2%<sup>[14]</sup>。另有研究观察了抗病毒治疗对HBV引起的慢加急性肝功能衰竭近期及远期疗效

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.05.033

作者单位: 250021 济南市, 山东大学医学院附属济南市传染病医院七科

通讯作者: 王昌源, Email: wangcy5440@163.com

的影响,发现抗病毒组在12、36和60个月累积生存率分别为76.40%、72.10%和72.10%,而未抗病毒组在12、36和60个月时累积生存率分别为36.36%、27.30%和27.30%<sup>[15]</sup>,3个观察节点患者的生存率均有显著差异。

### (一) 核苷类似物

1. 拉米夫定:拉米夫定作为首个被批准用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的口服核苷类似物,因其疗效确切、不良反应小、价格低廉,而被广泛应用。但拉米夫定长期应用过程中可出现因HBV基因变异,发生耐药的现象。部分患者停药后发生HBV反弹、病情加重<sup>[16]</sup>。乙型肝炎患者应用拉米夫定后,HBV复制得到迅速抑制,可以降低CTL细胞对肝细胞的损伤,基于这个理论,拉米夫定可以应用于HBV引起的慢加急性肝功能衰竭的抗病毒治疗<sup>[17]</sup>。尹胜平等<sup>[18]</sup>对84例HBV引起的慢加急性肝功能衰竭患者观察2年,发现服用拉米夫定抗病毒治疗的患者生存率为59.5%,而未行抗病毒治疗的对照组患者生存率为38.1%。张南等<sup>[19]</sup>对206例慢性肝功能衰竭和慢加急性肝功能衰竭患者观察3年,拉米夫定组的生存率为42.7%,未抗病毒组为23.4%。因此,认为拉米夫定可以提高HBV引起的慢性重型病毒性肝炎(包括慢加急性肝功能衰竭和慢性肝功能衰竭)患者的生存率。另有报道HBeAg阳性的乙型肝炎病毒引起的慢加急性肝功能衰竭患者应用拉米夫定5年,约33%患者出现病毒学反弹和耐药,73%患者生化指标恶化,表明长期应用拉米夫定患者受益较前期减少,应预防和检测耐药的发生<sup>[20]</sup>。

2. 恩替卡韦:恩替卡韦是脱氧鸟嘌呤核苷类似物,可以选择性的抑制乙型肝炎病毒DNA多聚酶的活性,作用于病毒逆转录的3个环节:DNA多聚酶的启动、前基因组逆转录负链的形成和HBV DNA正链的合成,从而终止DNA链的延伸和病毒的复制。恩替卡韦的抗病毒能力强、耐药发生率低,并可一定程度减轻慢性乙型肝炎及代偿期肝硬化患者的肝纤维化程度,改善患者预后<sup>[21]</sup>。占国清等<sup>[22]</sup>对68例HBV引起的慢加急性肝功能衰竭患者进行观察,发现在治疗12周后,加用恩替卡韦抗病毒治疗的患者终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分分值和病死率分别为 $(17.6 \pm 3.5)$ 和20.0%,显著低于对照组(未应用恩替卡韦)的 $(22.4 \pm 4.1)$ 和52.9%。麦丽等、林炳亮等、胡瑾华等<sup>[23-25]</sup>研究均证实恩替卡韦可降低HBV引起的慢加急性肝功能衰竭患者的死亡风险,并降低复发率。有研究对比了拉米夫定和恩替卡韦在HBV引起的慢加急性肝功能衰竭的抗病毒治疗的疗效,发现患者应用恩替卡韦HBV DNA低于检测下限的比率高于应用拉米夫定<sup>[23-24]</sup>。一项为期48周的临床观察,发现恩替卡韦较拉米夫定抑制病毒和降低病毒载量的速度更快,治疗1个月时应用恩替卡

韦和拉米夫定的患者病死率分别为21.4% (9/42) 和33.3% (10/30),治疗3个月时应用恩替卡韦和拉米夫定的患者的病死率分别为33.3% (14/42) 和40.0% (12/30)。两个观察节点,两组患者的病死率差异均具有统计学意义,提示恩替卡韦对患者短期预后及长期预后较拉米夫定均更有益<sup>[26]</sup>。

3. 替比夫定:替比夫定是胸腺嘧啶脱氧核苷类抗HBV药物,在细胞激酶的作用下被磷酸化为有活性的代谢产物-腺苷,通过与HBV复制中需要的自然底物胸腺嘧啶5'-腺苷的竞争,抑制HBV DNA多聚酶,终止DNA链的延长,从而抑制HBV复制。与拉米夫定相比,替比夫定能更有效地抑制慢性乙型肝炎患者HBV复制,可以获得更高的HBeAg血清转换率和HBV DNA低于检测下限的比率<sup>[27]</sup>。在一项比较替比夫定与恩替卡韦治疗HBV引起的慢加急性肝功能衰竭疗效的研究中发现,治疗6周时,应用替比夫定的28例患者中病死6例,病死率为21.43%,而同期应用恩替卡韦的29例患者病死14例,病死率为48.2%,两组病死率差异具有统计学意义,且应用替比夫定患者生化指标改善较应用恩替卡韦患者提前。但受限于应用替比夫定抗病毒治疗的乙型肝炎引起的慢加急性肝功能衰竭患者的研究报道较少,替比夫定的有效性和安全性有待进一步研究<sup>[28]</sup>。

### (二) 核苷酸类似物

1. 阿德福韦酯:阿德福韦酯是腺嘌呤磷酸酯化合物阿德福韦的前体,进入肠道后在体内转化为二磷酸阿德福韦发挥抗病毒作用。自阿德福韦酯成为抗乙型肝炎病毒药物以来,其抗病毒的作用得到较广泛的肯定。对HBV野生株及对拉米夫定耐药的HBV变异株均有抑制活性,可以应用于拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者的补救治疗。阿德福韦酯可使乙型肝炎患者获得生化学、病毒学和组织学的改善<sup>[16]</sup>。阿德福韦酯起效较慢,在临床上较少用于HBV引起的慢加急性肝功能衰竭的抗病毒治疗。有研究发现,拉米夫定出现YMDD变异的HBV引起的慢加急性肝功能衰竭的患者联合阿德福韦酯治疗,可以在较短时间内迅速抑制病毒复制,延缓患者病情发展<sup>[29-30]</sup>。

2. 替诺福韦酯:替诺福韦酯是一种无环的5'-单磷酸腺苷类似物,是替诺福韦双异丙氧基甲酯延胡索酸盐,是替诺福韦的酯类前体。替诺福韦口服吸收较差,酯化的替诺福韦口服吸收率可以显著提高,并能提高患者细胞对其摄取能力。口服的替诺福韦酯可以很快水解为替诺福韦,被细胞激酶磷酸化生成具有药理活性的替诺福韦二磷酸,然后与5'-三磷酸脱氧腺苷酸竞争掺入到HBV DNA链中,从而终止HBV DNA链的延长。替诺福韦酯对野生型HBV、拉米夫定耐药株、阿德福韦酯耐药株均有较好的抗病毒作用<sup>[31]</sup>。Garg等<sup>[32]</sup>对14例慢加急性肝功能衰竭患者应用替诺福



韦酯治疗,同时对13例患者应用安慰剂作对照。经过观察发现替诺福韦酯可以显著降低患者HBV水平,同时大幅度地降低CTP(Child-Turcotte-Pugh, CTP)和MELD评分。观察3个月时治疗组和对照组慢加急性肝功能衰竭患者病死率分别为43%和85%。研究提示治疗2周时,患者HBV载量下降的幅度可以较好地预测其生存率<sup>[32]</sup>。替诺福韦酯还未大规模应用于HBV引起的慢加急性肝功能衰竭患者的抗病毒治疗,其安全性、有效性还需进一步探讨。

### 三、小结与展望

HBV引起的慢加急性肝功能衰竭是在慢性肝病基础上,短期(4周)内出现急性或亚急性肝功能失代偿症候群。目前较多采用内科-人工肝-肝移植综合治疗模式。在内科综合治疗的基础上加用核苷(酸)类似物可以降低患者体内HBV DNA载量、较快缓解体内过强的免疫反应、减轻患者肝细胞损伤、改善患者病情、提高患者生存率和改善患者预后。由于目前仍缺少大规模的循证医学依据,各种核苷(酸)类似物治疗HBV感染引起的慢加急性肝功能衰竭的长期疗效及安全性还需进一步验证。如何在充分考虑药物的有效性、安全性的基础上,根据患者的具体情况选择个体化治疗的治疗方案,从而提高疗效和减少不良反应尚需要更多的临床研究来解决。

### 参考文献

- 1 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊疗指南(2012年版)[J].实用肝脏病学,2013,16(3):210-216.
- 2 陈灏珠,林果为,王吉耀主编.实用内科学[M].14版.北京:人民卫生出版社,2013:2043-2046.
- 3 王宇明.肝衰竭命名、分型和诊断的新认识[J].中华肝脏病杂志,2010,18(11):803-804.
- 4 刘晓燕,胡瑾华,王慧芬.1977例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭患者的病因与转归分析[J].中华肝脏病杂志,2008,16(10):772-775.
- 5 Yotsuyanagi H, Hino K, Tomita E, et al. Precore and core promoter mutations, hepatitis B virus DNA levels and progressive liver injury in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2002, 37(3):355-363.
- 6 杨玲,曾文铤,梁增伟,等. BCP/前C及A1846T变异与HBV导致的慢加急性肝衰竭发病相关研究[J].热带医学杂志,2013,13(9):1095-1097.
- 7 马晓艳,韩涛,裴彦祯,等.乙型肝炎病毒前C区/BCP区变异与慢加急性肝衰竭的关系[J].中华肝脏病杂志,2012,20(9):644-648.
- 8 Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2007, 45(2):507-539.
- 9 Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology, 2009, 50(3):661-662.
- 10 McMahon BJ. Chronic hepatitis B virus infection[J]. Med Clin N Am, 2014, 98(1):39-54.
- 11 Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, et al. Lamivudine monotherapy for spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. J Gas Hepat, 2005, 20(3):426-432.
- 12 Cui YL, Yan F, Wang YB, et al. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(8):2373-2380.
- 13 Shi Y, He J, Wu W, et al. The efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis[J]. Ann Hepatol, 2013, 12(3):364-372.
- 14 徐启桓,陈祿彪,许镇,等.抗病毒治疗对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者短期生存率的影响[J].中华实验和临床病毒学杂志, 2009, 23(6):467-469.
- 15 姜立胜,李用国,陈妹,等.抗病毒治疗对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭近期及远期疗效的影响[J].临床肝胆病杂志, 2013, 29(2):110-113.
- 16 刘兴祥,徐云芳,李桂珍,等.拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者基线丙氨酸转氨酶水平与YMDD变异的相关性[J].中华传染病杂志, 2013, 31(7):433-434.
- 17 Sun LJ, Yu JW, Zhao YH, et al. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. J Gas Hepat, 2010, 25(3):583-590.
- 18 尹胜平,郭玺,蒋茵,等.拉米夫定治疗慢性乙型肝炎引起的慢加急性肝衰竭患者的临床研究[J].中国医药导报, 2012, 9(17):182-183.
- 19 张南,夏杰,邓国宏,等.拉米夫定对慢性重型乙型肝炎患者生存率的提高[J].第三军医大学学报, 2008, 30(1):75-77.
- 20 Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. Long-term follow-up of lamivudine treatment in patients with severe acute exacerbation of hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B[J]. Ant Ther, 2008, 13(4):571.
- 21 Lai J, Yan Y, Mai L, et al. Short-term entecavir versus lamivudine therapy for HBeAg-negative patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. Hepat Pan Dis Int, 2013, 12(2):154-159.
- 22 占国清,李芳,李刚,等.恩替卡韦治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭近期疗效评价[J].实用肝脏病杂志, 2013, 16(1):32-34.
- 23 麦丽,严颖,张绍全,等.恩替卡韦治疗HBeAg阴性慢加急性肝衰竭时机探讨[J].中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(4):286-288.
- 24 林炳亮,谢冬英,张晓红,等.恩替卡韦治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭的疗效和预测因素研究[J].中华临床感染病杂志, 2011, 4(1):21-24.
- 25 胡瑾华,黄坤,王慧芬,等.乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭190例生存分析[J].传染病信息, 2010, 23(2):83-86.
- 26 Chen T, He Y, Liu X, et al. Nucleoside analogues improve the short term and long term prognosis of patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure[J]. Clin Exp Med, 2012, 12(3):159-164.
- 27 Wang GQ, Ding YP, Dong YH. Telbivudine treatment is associated with high hepatitis B e antigen seroconversion and immune modulatory effects in chronic hepatitis B patients[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(1):9-17.
- 28 郑玉山,孙凤兰,刘现红.替比夫定与恩替卡韦治疗慢加急性肝衰竭的疗效分析[J].临床肝胆病杂志, 2011, 27(6):641-642.
- 29 Lo CM, Liu CL, Lau GK, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B with lamivudine-resistant YMDD mutant using add-on adefovir dipivoxil plus lamivudine[J]. Liver transplantat, 2005, 11(7):807-813.
- 30 裘强.拉米夫定联合阿德福韦酯治疗乙型肝炎衰竭疗效观察[J].中国生化药物杂志, 2009, 30(3):197-198.
- 31 Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients[J]. JAMA, 2004, 292(2):191-201.
- 32 Garg H, Sarin SK, Kumar M, et al. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatology, 2011, 53(3):774-780.

(收稿日期:2014-01-17)

(本文编辑:孙荣华)

郭利伟,王昌源.核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎病毒引起的慢加急性肝功能衰竭的研究进展[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2014, 8(5):707-709.