

乙型肝炎的管理

孙凤霞 孙静媛

在过去的 10 年中,随着对乙型肝炎病毒(HBV)生命周期的认识和慢性乙型肝炎(CHB)发病机制的深入研究,乙型肝炎的治疗取得了巨大进步,对乙型肝炎自然史的认识为治疗时机的选择提供了新的线索。然而 CHB 理想的治疗方案仍不明确。2007 年美国国立卫生研究院(NIH)肝病研究组成立了临床研究室,广泛调查并收集了关于乙型肝炎发病机制、自然史、并发症、病毒学和组织学特征、治疗手段等方面的信息,就目前乙型肝炎治疗中存在的问题进行了讨论分析。关于此次会议信息的综述发表在《Hepatology》(Hoofnagle JH, et al. 2007, 45(4):1056-1075)上。

一、乙型肝炎治疗的目标

CHB 的发病过程往往是隐匿的,缺乏明显的症状和体征,甚至到肝硬化和肝细胞癌(HCC)阶段才出现症状。因此治疗的主要目标不是迅速改善症状,而是延缓病情进展,预防肝硬化、HCC 的发生。

1. 乙型肝炎的单一治疗:已有 6 种抗 HBV 药物如普通干扰素 α (IFN α)、聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定批准用于 CHB 的治疗,至少还有 3 种其他药物(恩曲他滨、克拉夫定、替诺福韦)正处于评估阶段,很快也将上市。这些药物各有优缺点。

PEG-IFN 较普通 IFN α 更方便、更有效。其耐受性和药物不良反应与普通 IFN α 相似。在 2 个大型的随机对照(PEG-IFN 与拉米夫定)研究中,经过 1 年的治疗,PEG-IFN 组生化学和组织学应答率均较高,病毒学的持久应答率也高于拉米夫定组。疗效预测因素:治疗前预测 HBeAg 阴转的主要因素包括较高的 ALT 水平、较低的 HBV DNA 水平,较明显的肝组织学炎症。基因型对治疗预后的影响尚存在争论。

拉米夫定是第一个被批准用于治疗 CHB 的 L-核苷(酸)类似物。长期治疗可以有效抑制病毒,但其耐药变异率较高,平均每年 15% ~ 20%,用药 4 ~ 5 年后,70% ~ 80% 的患者出现耐药变异。继耐药变异出现之后,病人往往出现临床反弹,表现为 ALT 升高和肝组织学的加重,个别患者会出现肝功能严重恶化或肝脏失代偿。虽有部分病例病情可改善,但远期预后一般不好。因此,拉米夫定长期治疗的后果并不理想。

恩曲他滨(emtricitabine)属于 L-核苷(酸)类似物,其抗病毒效能和耐药类型与拉米夫定相似。随机对照的临床试验(200 mg/d, 52 周)显示 HBV DNA 阴转

作者单位:100011 北京地坛医院中西医结合肝病科

通讯作者:孙凤霞 Email: ssagg2000@sohu.com

率 39% (HBeAg 阳性组) 和 79% (HBeAg 阴性组), 安慰剂对照组 HBV DNA 阴转率为 2%。HBeAg 阳性的人群耐药变异发生率约 17%, HBeAg 阴性的人群仅 3%。耐药位点与拉米夫定相同。因此, 恩曲他滨在应答率和耐药方式上与拉米夫定相似。

替比夫定 (telbivudine) 是一种 L-核苷(酸)类似物, 在细胞培养和动物实验中具有潜在的抗病毒活性, 在 II 期临床试验中治疗终点时, HBV DNA 下降幅度为 $5.8 \sim 6.5 \log_{10}$ 。在一个大型的正在进行的多中心研究中(与拉米夫定做对照), 治疗 1 年时替比夫定组 HBeAg 转率为 26%, 拉米夫定的阴转率为 23%; 但是 HBV DNA 阴转率分别为 60%、40% ($P < 0.05$); 2 年时 HBeAg 阴转率仍然相似, 但 HBeAg 阳性患者基因型耐药基础上的病毒反弹分别是 22%、35%, HBeAg 阴性患者分别为 9%、22%。替比夫定耐药变异的发生率较拉米夫定低。变异位点仅有 rt M204I, 没有 rt M204V/rt L180M。因此替比夫定比拉米夫定具有更好的抗病毒能力和更低的耐药变异率, 但是耐药变异率比其他已经通过的核苷(酸)类似物高。

阿德福韦酯 (adefovir) 是第二个被批准用于治疗 CHB 的核苷(酸)类似物。临床研究显示, HBeAg 阴转率和 HBV DNA 阴转率较拉米夫定差。但生化学和组织学改善相似。优点是它的耐药变异发生率低, 一般 1 年小于 1%, 5 年升至 29%。但是, 阿德福韦酯的初治 HBeAg 阳性患者中约 1/3 无应答, 表现为仅轻微的 HBV DNA 下降或几乎没有 ALT 的改善。在 HBeAg 阴性的人群中此比例较低。阿德福韦酯对拉米夫定耐药变异者也有效。但是拉米夫定耐药者再用阿德福韦酯治疗, 使得阿德福韦酯的耐药发生率明显提高, 对两者联合耐药的病例也已经有报道。

替诺福韦 (tenofovir) 为无环腺嘌呤核苷(酸)类似物, 在体内外具有潜在的抗 HBV 和人免疫缺陷病毒 (HIV) 活性。已经批准用于抗 HIV 治疗, 且已经在 HBV 和 HIV 感染的人群中应用并评估。替诺福韦似乎比阿德福韦酯更有潜力, 对拉米夫定耐药株有效。药物不良反应和肾毒性与阿德福韦酯相当。或许是拉米夫定耐药者的一个新的选择, 有望最终替代阿德福韦酯。

恩替卡韦 (entecavir): 环戊酰鸟苷类似物, 具有显著的抗 HBV 活性, 初治临床试验中具有较高的 HBV 抑制率和良好的生化和组织学应答, 治疗 1 年时 HBeAg 阴转率和 HBsAg 阴转率与其他核苷(酸)类似物相仿。1 年期和 2 年期的初治患者, 耐药率小于 1%。值得注意的是, 在拉米夫定耐药的人群中, 恩替卡韦耐药或低应答已有报告。恩替卡韦耐药毒株对阿德福韦酯仍敏感。初步研究显示, 恩替卡韦治疗 2 年, HBV DNA 持续检测不出的比例高达 85%, 这些结果是激动人心的, 但是长期治疗的安全性和有效性仍待观察。

二、乙型肝炎的联合治疗

联合治疗的目的包括增强抗病毒活性及降低耐药变异 2 个方面。理论上讲, 核苷(酸)类似物由于作用靶点相同, 联合治疗没有优势, 临床试验中不同核苷

(酸)类似物联合应用也没有产生协同效应。IFN α 的抗病毒机制与核苷(酸)类似物不同,因此 IFN α 与核苷(酸)类似物联合治疗更合理,但已经结束的 3 个大型的多中心试验并未增加持久应答率,但在治疗过程中,联合治疗显示出更强的抗病毒效应。因此作用靶点不同的药物联合治疗可能产生抗病毒效应的叠加,有潜在的优势。但总的说来,目前的医疗证据不支持联合治疗 CHB,而拉米夫定耐药者例外。拉米夫定耐药者建议尽早联合阿德福韦酯治疗,将减少阿德福韦酯耐药的发生率。

三、特殊人群的治疗

1. 儿童:少数的研究显示儿童抗病毒治疗的应答率与成人相似或高于成人。两种普通 IFN α -2a 和拉米夫定证实对儿童有益,正在申请用于治疗 2 岁以上的儿童。其他药物的疗效有待验证。在儿童的治疗中,耐药变异及长期治疗的安全性需更多考虑。

2. 急性乙型肝炎:多数有临床症状的急性乙型肝炎病人能够痊愈,不推荐、也不必要应用抗病毒治疗。小样本研究未提示普通 IFN α 对急性乙型肝炎有益。前瞻性的研究显示严重肝损伤及肝衰竭的早期(凝血酶原时间延长或出现肝性脑病)应用核苷(酸)类似物有益,尤其是有一部分人需要进行肝移植并需要预防复发,因此需要核苷(酸)类似物治疗。

3. 肝硬化和失代偿肝病:目前的医学证据强烈支持 HBV 相关的肝硬化和肝脏失代偿应考虑抗病毒治疗。由于可能发生严重的甚至是致命的副反应,失代偿肝病是 IFN α 的禁忌证。相反,核苷(酸)类似物可安全用于进展期的肝硬化病人,最近的研究证实是有效的。亚洲一个随机对照的临床试验显示,长期的拉米夫定治疗能够提高乙型肝炎肝硬化者的存活率、降低 HCC 的发生率。一些研究结果提示具有明显肝纤维化、肝硬化、HBV DNA 载量明显增高的人群应该接受核苷(酸)类似物治疗。目前的问题是用哪种药物治疗? 如何避免长期治疗引起的病毒变异? 即使能够成功抑制 HBV DNA, HCC 仍有可能发生。因此,重症 CHB 的长期治疗方案仍待探索。

4. 肝移植患者:HBV 相关的终末期肝病与 HCC 患者在接受肝移植后应用核苷(酸)类似物与大剂量的乙型肝炎特异性免疫球蛋白能够预防乙型肝炎的发生。因此目前肝移植受者中,乙型肝炎的复发并不常见。但是,HBV 感染反弹仍有发生,通常与拉米夫定耐药有关,这种情况可用其他核苷(酸)类似物治疗。一系列的不同核苷(酸)类似物的应用可导致多重耐药毒株出现。联合治疗对于肝移植者似乎有更大的益处。

5. 合并 HIV 感染:HBV、HIV 混合感染是非常棘手的问题。合并 HIV 感染的乙型肝炎患者往往病情严重。随着 HIV 治疗的进步,越来越多的患者死于肝病。幸运的是,治疗 HIV 感染的药物有抗 HBV 活性,尤其是拉米夫定、恩曲他滨。在合并感染中,接受长期治疗的患者发生拉米夫定耐药是常见的。对于拉米夫定耐药者,替诺福韦仍有效。目前专家组推荐混合感染者应选择恩曲他滨和替诺福韦

联合治疗。最近的研究发现 HBV 合并 HIV 感染的预后得到提高可能得益于抗逆转录和抗 HBV 治疗。

6. 免疫抑制阶段复发的预防:一个十分重要而又常被忽视的问题是在免疫抑制阶段 HBV 的再活跃。一些非活动的 HBsAg 阳性者和部分已经痊愈的乙型肝炎患者[HBsAg(-), 抗-HBc(+)]在免疫抑制阶段会发生 HBV 再活跃,如癌症患者化疗期间、短程应用糖皮质激素、免疫调节剂的应用、器官移植术、HIV 感染所致的免疫缺陷等。29% ~ 56% 的非活动 HBsAg 阳性者接受化疗时会出现 HBV 再活跃,对于那些已经解决的乙型肝炎患者[HBsAg 阴性,抗-HBc(+)]、接受骨髓移植的患者也经常发生类似的情况。免疫抑制期的患者发生 HBV 再活跃会产生严重的后果,如急性肝衰竭、持续性或进展性慢性肝炎。几个研究表明预防性应用拉米夫定可以预防或者至少减轻病毒的再活跃。如果 HBV DNA 已经升高到很高的水平才开始治疗往往无效。因此,将要进行癌症化疗、自身免疫疾病需要应用免疫抑制剂、或骨髓移植患者均应该筛查 HBsAg 和抗-HBc,治疗期间要预防性应用拉米夫定或其他核苷(酸)类似物。

7. 妊娠:妊娠和哺乳期间抗病毒药物的安全性还不清楚。IFN α 和 PEG-IFN 由于具有抗增生作用在妊娠期间禁忌应用。美国食品与药品管理局(FDA)根据妊娠期间药物的安全程度把药物分为五类。A 类:动物实验和临床观察未发现对胎儿有损害。B 类:动物实验证实对胎儿有危害,但临床研究未能证实或无临床验证资料。C 类:仅在动物实验证实对胎儿有致畸或杀胚胎作用,但人类缺乏研究资料证实。D 类:临床有资料证实对胎儿有危害,但是利益超过风险。X 类:证实对胎儿有危害,妊娠期禁用。目前,拉米夫定、替比夫定、恩曲他滨和替诺福韦被归入 B 类,提示在动物实验中未证实致畸作用,但在人类还缺乏足够的评估或正在进行的一些研究包含的妊娠病例太少不能提供可靠的临床证据。如果考虑到这些药物的应用对于母亲和胎儿所带来的收益超过风险,可以应用这些药物。恩替卡韦和阿德福韦酯被归入 C 类,提示在动物实验中证实有胚胎和胎儿毒性。但是这些研究并不能预测人类一定发生同样的反应。

计划怀孕的妇女及用药期间发生妊娠的妇女是否应该停止用药? 目前 HIV 感染的妇女怀孕期间推荐使用拉米夫定和齐多夫定。因此女性乙型肝炎患者治疗期间怀孕推荐换用拉米夫定。但是拉米夫定耐药成为妊娠期间应用的最大问题。2 个小样本的试验显示妊娠期间接受拉米夫定治疗的妇女较少发生母婴传播。治疗似乎是安全的。但是这些研究仍不能够证实这种治疗方法的安全性。对于孕妇潜在的危險是生产后停用药物可能会引起乙型肝炎的复发。

四、目前存在的问题

乙型肝炎抗病毒治疗悬而未决的问题包括:(1)哪种 CHB 需要治疗? 应该以哪个检测指标作为需要治疗的参考指标? 是 ALT(任何不正常,大于正常值 2 倍,大于正常值 5 倍?)、HBV DNA(多高水平?)肝组织学、还是综合参考 3 个指?(2)与单独治疗相比,联合治疗究竟有什么意义?(3)PEG-IFN 在抗病毒治疗中

占什么地位? 目前几个试验显示出较高的 HBeAg 阴转率和 HBV 持久应答。但总的应答率毕竟只有 30% ~ 40%。是否所有的患者应用核苷(酸)类似物之前都需要 PEG-IFN? 还是只有那些预测指标提示疗效可能较好的患者才考虑应用(如 HBeAg 阳性, 基因型 A 或 B, 较高的 ALT 水平)? (4) 评价治疗成功的标准是什么? 是 HBV DNA 水平、ALT 正常、还是肝组织学的改善? (5) 更换治疗的标准是什么? 从 PEG-IFN 换为核苷(酸)类似物的指征是什么? 从一种核苷(酸)类似物换为另一种核苷(酸)类似物的指征又是什么? (6) 停止治疗的指征是什么? 在一段时间内 HBV DNA 检测不到? 还是只有当 HBeAg 检测不到才停止治疗? 或者是 HBeAg 血清转换? HBsAg 检测不到?

总之, 在过去的 10 年中, 核苷(酸)类似物及长效 IFN α 的临床应用使得慢乙型肝炎的治疗状况有了很大的改善, 但现有的抗病毒药物无论从远期疗效、药物的安全性和耐药性等方面都亟待提高。临床实践中也不断出现新的问题。今后的研究方向包括新型抗病毒药物联合应用提高抗病毒疗效、减少耐药变异; 作用于病毒复制其他环节的新药开发; 基因治疗、免疫调节治疗等等。

(收稿日期: 2007-01-18)

(本文编辑: 成军)