

· 述评 ·

国内外慢性乙型肝炎防治指南的比较分析

成军

随着抗病毒药物随机对照临床研究(RCT)结果的不断累积,人们对慢性乙型肝炎(CHB)抗病毒治疗的认识也取得了很大的进展,因而美国、欧洲、亚太地区和中国等国家和地区纷纷出台了各自的指南性文件^[1-4]。这些指南性文件的出台,都遵循了循证医学(EBM)的原则,且是众多学者集体智慧的结晶,因而肝病学工作者对于指南都很重视,指南也的确发挥了非常重要的作用。但是,由于目前的EBM的核心临床证据,绝大部分是新药的Ⅲ期注册临床试验结果,都是来自非常限定的临床条件下获得的临床证据;也因为各国的专家对于这些证据的理解认识不尽相同,因此在指南写作、理解和执行过程中会存在一些差异,这是在所难免的。为了更为客观地评价各种指南性文件,对于各种指南的比较和认识是非常重要的环节。

一、关于ALT水平的正常值

关于ALT正常值上限(upper limit of normal, ULN),在Keeffe的规范中,特别强调了正常人的ALT水平,男性应该为30 U/L,女性应该为19 U/L,如果根据ALT的新标准决定是否进行抗病毒治疗,这是一个影响深远的观点。但是,得出这一结论的调查的人群基础数目较少,影响了目前这一结论的客观性^[5]。中国上海的检验学界也曾经对上海正常人的ALT水平进行了调查,认为正常值比我们目前所执行的40 U/L的标准还要高。说明不同人群ALT正常值水平的差别是存在的。因此,对于ALT水平正常值范围的理解还存在一些差别。那么目前我们应该如何看待不同的ALT正常值,其中一个很重要的现实就是,目前我们讲EBM,其核心证据绝大部分是目前抗病毒治疗的Ⅲ期注册临床研究数据,几乎全部的临床研究所参考的标准,都采用40 U/L作为正常值上限的标准。至于高于或低于这一标准的ALT水平的正常值上限的临床价值,不应该主要取决于专家的建议,应该决定于未来根据新的ALT水平上限的临床研究结果,在此之前,只是专家的个人意见而已。

根据目前CHB患者临床治疗现状来看,即使根据ALT 40 U/L作为正常值上限的标准,在1~2 ULN的范围内,部分患者的Knodell计分 ≤ 4 分,或者病理改变在G2S2以下,目前的推荐意见是不进行抗病毒治疗,因为临床结果证实这部分患者的抗病毒治疗的应答水平比较低。如果我们人为地降低ALT水平的正常值上限,这样也会引起一些混乱,需要进一步的临床研究证据。

作者单位:100011 北京市,北京地坛医院传染病研究所

通讯作者:成军 Email: cj@genetherapy.com.cn

二、HBV DNA 水平是否存在一个安全值

无论是 e 抗原阳性还是阴性的 CHB 患者, HBV DNA 水平与临床的最终预后之间存在密切关系。无论是台湾的 REVEAL 研究^[6]还是大陆的海门研究^[7]结果都表明高水平的 HBV DNA 与肝硬化(LC)、肝细胞癌(HCC)的发生率显著相关, 因此, 无论是干扰素(IFN)还是核苷(酸)类似物(NA)的抗病毒治疗, 治疗后血清 HBV DNA 的病毒载量的下降都是一个非常重要的替代指标。HBV DNA 水平下降是否存在一个安全标准? 从台湾的 REVEAL 研究中可以看出, 固然 HBV DNA 水平在 10^5 以上的人群中 LC、HCC 的发生比率显著上升, 但是 HBV DNA 水平在 10^4 以下的人群, 较 HBV DNA 阴性人群的相对危险度(RR)没有显著升高, 因此可以认为 HBV DNA 水平只要维持在 10^4 以下, 最终发展为 LC、HCC 的危险度就不会显著增加, 因而这一数据也可暂时认为是一个“安全值”。

从目前抗病毒治疗的标准来看, 为什么要确定 HBeAg (+) 的 CHB 患者 HBV DNA 水平在 10^5 以上, HBeAg (-) 的 CHB 患者 HBV DNA 水平在 10^4 以上, 主要的理由可能是这一水平以下的 HBV 感染者, 其 LC、HCC 的发生率, 与 HBV DNA (-) 的 HBV 感染者之间没有显著的统计学差别, 其远期生存率也没有显著的统计学差别。这一所谓的“安全值”的理解价值, 即使是暂时的, 对于部分患者在抗病毒治疗中以 HBV DNA 水平作为主要替代指标的判断也具有十分重要的意义。

三、HBV DNA 检测不到和 HBeAg 的阴转与血清学转换的意义

IFN、聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)治疗, 由于能够取得较 NA 更高的 HBeAg 阴转率和血清学转换率, 因此, 极力强调 HBeAg 阴转和血清学转换在 CHB 抗病毒治疗中的意义和作用; 而 NA 因为具有直接抑制 HBV DNA, 从而能够有效地降低 HBV DNA 病毒载量, 因此极力强调 HBV DNA 的降低水平与检测不到的意义和作用。经过这样的宣传, 反而混乱了医师的思维, 甚至很难区分究竟哪一种观点是正确的。其实, 这两种看上去截然不同的观点, 其理论根据都是台湾 REVEAL 的研究结果。REVEAL 研究结果认为, HBeAg (+) 的 CHB 患者较 HBeAg (-) 的 CHB 患者具有较高的 LC 和 HCC 的发生率, 同时 HBV DNA 病毒载量高的患者较低的患者具有较高的 LC 和 HCC 发生率。所以两种说法都是正确的, 关键是不能够割裂开来理解。在各种指南中, 最终的治疗目标, 是减少 LC 和 HCC, 无论是 HBeAg 还是 HBV DNA 都是评价 CHB 抗病毒治疗的替代指标(surrogate), 而不是抗病毒治疗的根本目标。只要将 HBeAg、HBV DNA 都看做是替代指标, 就不会产生这种争论和歧义了。

四、关于联合治疗

由于 PEG-IFN 联合拉米夫定(LMV)治疗 1 年, 停药半年的持续病毒学应答(SVR)率, 没有显著高于单用 PEG-IFN 和 LMV 组, 因此认为联合抗病毒治疗没有显著提高 SVR 而不予推荐。然而这一结论所根据的临床研究数据非常局限, 存在着明确的缺陷。因为, 无论是 PEG-IFN α 2a 还是 2b, 在联合抗病毒治疗结束

时,联合治疗的疗程都是确定的1年,然后完全停药,观察半年时间,计算SVR。从目前CHB抗病毒治疗的临床研究结果实际情况来看,NA治疗1年停药以后,由NA治疗所带来的临床疗效,由于治疗时间短,停药以后大部分患者复发或反弹,掩盖了NA所能带来的临床疗效。如果回顾治疗1年时的数据,不难发现,在PEG-IFN α 2a联合LMV治疗组,HBV DNA在治疗1年时下降 $7.18 \log_{10}$,较PEG-IFN α 2a ($4.48 \log_{10}$)或LMV ($5.81 \log_{10}$)单药治疗组都具有显著意义^[8]。这一临床研究,经1年联合治疗之后,再继续应用LMV治疗一定时间,是否能够增加疗效,非常值得进一步的观察。因此,目前我们仅能认为这种特殊的临床研究设计不能提高联合治疗的SVR,但不能完全排除联合治疗可能存在的优势。如果对于这一特殊的临床研究设计所得出的联合治疗结果夸大分析,对于临床联合治疗的研究思维是有害的,这一点必须明确。否则仅仅根据少数的临床研究结果,把联合治疗临床研究的大门全部关上,这是违反EBM原则的。

IFN(或PEG-IFN)与NA联合治疗究竟什么样的临床设计更为合理?因为IFN(PEG-IFN)疗效与基线炎症程度密切相关,因而认为应先进行IFN(PEG-IFN)治疗,也有人认为高病毒载量影响疗效,因而认为应先用NA降低HBV DNA。但是初步的临床研究结果表明,IFN(PEG-IFN)与NA同时治疗的临床疗效是最好的。因此,不能仅仅根据推测决定临床方案,要根据临床研究结果来判定。

五、失代偿肝硬化的抗病毒治疗

Keefe规范中指出,HBsAg(+)的失代偿期LC患者,即使HBV DNA检测不到,也应该进行积极的抗病毒治疗。主要的根据是,失代偿期LC患者经过抗病毒治疗,病情可以得到显著改善,等待肝脏移植患者经过系统的抗病毒治疗之后,少部分患者的肝脏功能取得显著改善,从而从等待肝脏移植的患者的名单上去除。另外,HBV DNA检测不到的含义,对于绝大部分患者来说,仍然有低水平的HBV DNA,而完全没有HBV DNA的患者的比例还是很少的。另外,失代偿期的LC患者经过EBM证实有效的干预措施还不是很多,抗病毒治疗是目前能够采用的重要措施之一。

六、核苷(酸)类似物的妊娠安全性

目前国内上市的NA共4种,其中替比夫定(LdT)的妊娠安全等级为C级,LMV、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)均为妊娠安全性B级。B级可以分两种情况:第1种情况,对妊娠女性没有做过足够和良好对照的研究,同时动物研究没有发现任何对于胚胎的危害。第2种情况,动物研究显示的危害没有得到在足够多妊娠女性中进行的研究结果的证实。分到B级的药物通常是第1种情况。C级是对妊娠女性没有做过足够和良好对照的研究,但是动物研究显示了对于胚仔的损伤;或者没有任何关于妊娠女性或动物的研究。建议慎用,但用药带来的利益可能会大于潜在的风险。关于妊娠安全性的问题,仅仅是根据动物实验的结果进行确定的,并不能解释为临床的适应证。不能过度解读这一妊娠安全性的分

级的临床适用性。临床适应证必须坚持严格根据说明书的内容。

七、关于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的线路图

根据抗病毒治疗的应答情况,及时调整抗病毒治疗的药物类型和治疗方案,逐渐形成了 CHB 患者抗病毒治疗的线路图(roadmap)^[9]。

但是,目前线路图研究中最需要但最为缺乏的部分是未经 NA 治疗的 CHB 患者药物选择的线路图。究竟哪些基线的资料能够影响抗病毒治疗的疗效,需要进行系统的研究。因为目前我们已经积累的资料,还不足以帮助医生对于未经 NA 治疗的患者进行治疗药物和治疗方案的选择。对处于活动期的 CHB,究竟是采用首选干扰素和 PEG-IFN,还是 NA,究竟是选择何种类型的 NA,目前还没有很好的临床研究证据进行明确或系统的区分。期望 CHB 抗病毒治疗的线路图研究中,将来这一部分的线路图能够更加充实、更加明确、更加具有临床实际应用价值。

八、HBV 相关特殊患者的抗病毒治疗

如果不采取预防措施,HBV 感染性肝脏疾病的肝脏移植 HBV 感染的复发率可以达到 80%,而且移植肝脏感染 HBV 后疾病进展速度更快,更易发展成 LC、HCC。我国肝脏移植的受体 90% 以上是由 HBV 感染引起的终末期的肝脏疾病。因此,肝脏移植中 HBV 感染控制问题十分重要。拉米夫定单独使用或联合乙肝免疫球蛋白(HBIG),可有效地阻断移植肝脏的 HBV 感染,并且已经积累了丰富的经验^[10]。拉米夫定联合 HBIG 可以将移植肝脏 HBV 感染的发生率降到 6% 以下。阿德福韦酯单独或联合 HBIG 预防移植肝脏 HBV 感染的临床研究也取得了很好的结果。

处于慢性 HBV 感染的患者,如果因为肿瘤等疾病进行放化疗,可导致机体的免疫力低下,HBV 复制的重激活,造成肝脏病变的活动或急剧加重,甚至会引起肝衰竭。因此,在进行放化疗前和放化疗过程中进行规范的抗病毒治疗,对于预防 HBV 复制的重激活以及肝病的活动具有十分重要的意义^[11]。如果在放化疗之前没有进行规范的预防性抗病毒治疗,在放化疗过程中如果出现 HBV 复制和肝脏病的活动,应及时进行抗病毒治疗,预防肝脏病情的急剧加重。临床研究结果表明,预防治疗的效果最好,一旦发生了 HBV 复制的重激活和病情的活动,再进行抗病毒治疗,临床疗效较差,患者付出的代价更高。

儿童 CHB 患者的抗病毒治疗也是临床上的一个重要课题。12 岁以上 CHB 患儿,其普通 IFN 治疗的适应证、疗效及安全性与成人相似,剂量为 3 ~ 6 MU/m² 体表面积,最大剂量不超过 10 MU/m² 体表面积^[12]。在知情同意的基础上,也可按成人的剂量和疗程用拉米夫定治疗。但是目前国内拉米夫定还没有液体剂型,这在很大程度上影响了儿童 CHB 患者的抗病毒治疗。其他新型 NA 在儿童 CHB 患者的抗病毒治疗的临床资料还很少。

九、抗病毒治疗中的耐药问题

由于 HBV 复制能力很强($10^{12} \sim 10^{13}$ 拷贝/24 h),HBV DNA 聚合酶/逆转录

酶错掺的比率高(10^{-5}),因此,突变是绝对的,遗传是相对的。加上 HBV 感染宿主的免疫压力,抗病毒治疗的压力等因素,病毒的种群处在时时刻刻变化的状态之中。但是要注意到,有些突变是致命的,根本就不能存活下来。另外,突变对于 HBV 复制能力的影响也是多方面的。能够存活下来的 HBV 复制能力的影响也是不同的。有些突变可以增加 HBV 的复制能力,有些突变可以降低 HBV 的复制能力,有些突变对于 HBV 复制能力没有影响^[13]。关于耐药的检测,由于大部分的耐药检测技术都是以聚合酶链反应(PCR)扩增为基础的,扩增结果主要取决于所设计和应用的引物与 HBV DNA 的模板之间的随机性退火,扩增的成功率取决于耐药病毒模板在总体 HBV DNA 模板之中的绝对数和相对比例。因此,耐药检测的结果是阳性,说明耐药是存在的,但是检测结果阴性却不能完全排除耐药的存在。

由于目前尚未将所有的 NA 放在同一个临床研究中,缺乏头对头的研究数据,因此目前将分别进行的临床研究数据进行比较是不可避免的。如果必须将不同的临床研究结果放在一起进行比较的话,要注意至少 5 个方面的问题:① 研究的目标人群不同,因为每一项临床研究的患者的入组、排除的标准是不同的,ALT 水平也是影响疗效和耐药的重要因素之一;② 研究时间的长短不同。目前发现抗病毒治疗的时间与疗效、耐药非常相关,不能简单地将短期的耐药结果和更长时间的耐药结果进行比较;③ 耐药的概念不同。究竟是基因型耐药、表型耐药,还是同时 ALT 水平的升高,不同的概念,发生的比率也是不同的;④ 耐药计算的方法学是不同的。每年新发生耐药的比率,还是逐年累积耐药的发生比率,不能进行直接的数据比较;⑤ 耐药检测的技术和方法也不同,早期的检测技术不敏感,低水平的耐药是检测不到,因而早期耐药检测的结果比率是偏低的。因此,比较不同的非头对头的研究结果,一定要特别小心^[14]。

十、乙型肝炎病毒耐药的临床处理

目前,LMV 的耐药与处理最为重要。如果考虑 ADV,则需要 LMV 和 ADV 长期的联合治疗,因为 LMV 和 ADV 的联合治疗方案,与 LMV 联合 ADV 治疗 1~3 个月之后停用 LMV 的方案,其疗效显著提高,针对 ADV 的耐药也显著降低,因此目前已经一致淘汰了 LMV 联合 ADV 治疗 1~3 个月后停用 LMV 的治疗方案。如果采用 ETV,则需要强调 1.0 mg/d 的用药剂量,而且没有临床数据表明 HBV DNA 水平得到控制之后,再恢复 0.5 mg/d 的剂量是有效和安全的。当然,除了 NA 之外,也可以采用 IFN、PEG-IFN 治疗 LMV 耐药的患者。但是目前尚缺乏各种 LMV 耐药患者治疗方案的临床效果头对头的研究,因此,目前还不能清楚地分辨究竟是哪一种方案疗效会更好^[15]。

对于 ADV 的耐药,由于主要的耐药位点是 rtA181 T/V、rtN 236 T,因此可以采用 LMV 联合 ADV 的治疗方案。如果出现针对 ETV 的耐药,则可以采用 ADV 联合 ETV 的治疗方案。当然,将来可以考虑应用替诺福韦治疗针对上述 NA 的耐药,但是目前在中国替诺福韦还没有临床适应证。从目前的临床研究结果来

看, IFN 与 NA 的联合治疗、NA 之间的联合治疗, 可能是预防 NA 耐药的重要途径, 值得进一步深入和系统的研究。

参 考 文 献

- 1 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45: 507-539.
- 2 Keffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006, 4: 936-962.
- 3 中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合制订. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华传染病杂志*, 2005, 23: 421-429.
- 4 Gish RG. Current treatment and future directions in the management of chronic hepatitis B viral infection. *Clin Liver Dis*, 2005, 9: 541-565.
- 5 Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*, 2002, 137: 1-10.
- 6 Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2006, 295: 65-73.
- 7 Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1797-1803.
- 8 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005, 352: 2682-2695.
- 9 Keffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5: 890-897.
- 10 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *Rev Gastroenterol Disord*, 2005, 5: 178-181.
- 11 Terrault NA, Jacobson IM. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Semin Liver Dis*, 2007, 1: 18-24.
- 12 Kuloglu Z, Kansu A, Demircelen F, et al. The influence of interferon-alpha and combination interferon-alpha and lamivudine therapy on height and weight in children with chronic hepatitis B infection. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2007, 20: 615-620.
- 13 成军. 重视慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物抗病毒治疗的耐药[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2007, 1: 65-67.
- 14 斯崇文. 重视慢性乙型肝炎长期和有效的抗病毒治疗研究[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2007, 1: 1-2.
- 15 成军. 慢性乙型肝炎长期抗病毒治疗中的问题和解决策略[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2007, 1: 3-4.

(收稿日期: 2007-09-27)

(本文编辑: 王丹静)

成军. 国内外慢性乙型肝炎防治指南的比较分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2008, 2(1): 1-6.