

· 述评 ·

要充分重视乙型肝炎病毒耐药专家共识

成军

全国感染病和肝病专家共同制订的《乙型肝炎病毒耐药专家共识》由《中华实验和临床感染病杂志》(电子版)2008年第2卷第1期一经发表,便引起了全国同行的高度关注^[1]。这一共识的形成,是继中国“慢性乙型肝炎防治指南”之后的又一份重要的指导性文献^[2]。这一共识的发表,必将推动乙型肝炎病毒(HBV)耐药的研究认识和临床处理,进一步推进我国慢性乙型肝炎(CHB)的防治研究。

一、乙型肝炎病毒耐药专家共识形成的背景和意义

抗病毒治疗是慢性乙型肝炎治疗的关键,最终的目标是最大程度抑制 HBV 复制,减少肝硬化、肝细胞癌、肝功能失代偿,延长生存期,提高生活质量^[2]。但无论采用干扰素 α (IFN α) 和聚乙二醇化干扰素 (PEG-IFN)^[3,4],还是采用拉米夫定 (LAM)、阿德福韦酯 (ADV)、恩替卡韦 (ETV) 和替比夫定 (LdT),短期内都只能解决部分患者的治疗问题,而更多的患者需要长期的治疗^[5]。核苷(酸)类似物由于降低 HBV DNA 水平确切而快速,口服用药方便,药物不良反应较少,长期使用较安全,因此,在慢性乙型肝炎的抗病毒治疗中发挥了非常重要的作用。但是,大多数接受核苷(酸)类似物治疗的患者难以在短期内实现持久应答,必须接受长期治疗,这必将增加抗病毒耐药的发生风险,随着核苷(酸)类似物种类的增加,HBV 耐药变异的复杂性也将大大增加^[6,7]。因此,迫切需要对 HBV 耐药变异的相关概念和命名方法、耐药变异的检测方法以及耐药变异发生后的临床处理等问题进行规范化,以便于学术交流,提高临床诊治水平^[8]。为此,《中华实验和临床感染病杂志》(电子版)编辑部组织全国感染病学及肝病领域知名专家在循证医学原则指导下,对目前临床试验研究结果综合分析的基础上,就上述问题进行了讨论,达成了共识。这一共识的形成和发表,对于我国慢性乙型肝炎的抗病毒治疗,具有重要的指导意义。

二、乙型肝炎病毒耐药的基础

HBV 耐药的形成过程涉及多个环节,众多因素参与其中,但是乙型肝炎病毒耐药专家共识中,仅仅对于乙型肝炎病毒耐药的病毒因素进行了详细的阐述。HBV 耐药的因素中,首先是 CHB 患者方面的因素与耐药有关。如所有的核苷(酸)类似物都必须在肝脏内发生磷酸化修饰,最终形成三磷酸盐形式,才能发挥其抗病毒作用。因此,如果合并脂肪肝等其他类型的肝脏疾病,严重影响核苷(酸)类似物在体内的磷酸化修饰和转化,也会对核苷(酸)类似物的抗病毒效果

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

产生影响。核苷(酸)类似物的药物剂量是影响其疗效的重要因素,体重指数(BMI)过大、服药依从性差,也会影响疗效。更为重要的一点是机体的免疫系统是控制 HBV 复制的重要因素,不同的免疫状态可影响 HBV 复制和耐药的情况。其次核苷(酸)类似物的性质和特点,也是影响耐药的重要因素。核苷(酸)类似物药物的碱基类型,化学修饰后与 HBV DNA 逆转录酶结合的位阻效应,药物本身的药代动力学特点等,都是影响耐药的因素。再次,HBV DNA 复制过程和特点也影响到耐药^[9]。

HBV DNA 复制以 ccc DNA 为模板,在 RNA 聚合酶作用下,转录成 3.5 kb 的前基因组 RNA,在 HBV 逆转录酶的作用下,合成负链 DNA,以此为模板,在 DNA 聚合酶的作用下合成正链 DNA,形成子代病毒的部分双链 HBV DNA。HBV 的复制速度很快,据推算,HBV 每 24 h 可复制 $10^{12} \sim 10^{13}$ 拷贝。HBV 复制过程是经过前基因组 RNA 的中间过程,即 DNA-RNA-DNA 的复制过程。前基因组 RNA 逆转录为负链 DNA 的过程中,HBV 逆转录酶由于缺乏严格的校正机制,易致逆转录过程中核苷酸的错配。HBV 复制的错配比率介于其他 DNA 病毒和 RNA 病毒之间,大约为 $1/10^5$ 。HBV 病毒群的演变也符合达尔文进化论的规律。有些位点的变异,可能是致死性的,这部分变异的 HBV 不能存活。有些位点的变异对其复制能力没有显著影响,但很多位点变异导致子代病毒复制能力降低或增强。了解 HBV DNA 复制的过程,对于其变异和耐药产生的理解,具有十分重要的帮助^[10]。

三、乙型肝炎病毒耐药位点及名词和术语的规范化

在临床实践中,常用的 HBV 耐药变异相关术语或概念有很多,如原发性治疗失败(primary treatment failure)、继发性治疗失败(secondary treatment failure)、完全病毒学应答(complete virologic response)、部分病毒学应答(partial virologic response)、不充分病毒学应答(inadequate/suboptimal virologic response)、原发性耐药变异(primary drug resistance mutation)、补偿性耐药变异(compensatory resistance mutation)、病毒学突破(virologic breakthrough)和病毒反弹(viral rebound)、生物化学突破(biochemical breakthrough)、肝炎突发(hepatitis flare)、肝炎恶化(deterioration/exacerbation)、基因型耐药(genotypic resistance)、表型耐药(phenotypic resistance)、交叉耐药(cross resistance)、多药物耐药(multidrug resistance)等。但是这些名词和术语,都是各个研究者分别提出,逐步形成统一的认识。由于各种研究的目的、对象、方法、标准等不同,因此在 HBV 耐药研究的早期阶段,部分名词和术语的含义不尽相同,因此,有必要在共识中进行规范和统一,方便学术交流和科学研究。乙型肝炎病毒耐药专家共识对这些名词和术语的含义给出了清楚的限定的含义,有利于 HBV 耐药研究的规范和统一。对于耐药位点的书写方式,也要按照国际惯例的要求^[11]。

本共识罗列了 4 种核苷(酸)类似物一系列的原发性耐药变异、补偿性耐药变异位点。随着临床研究的不断进行,相信会发现新的耐药位点,而且随着更多的核苷(酸)类似物的临床应用,还会增加新的耐药位点。对于原发性耐药变异、

补偿性耐药变异位点不同组合的生物学效应及临床意义的研究具有十分重要的意义。

HBV 耐药位点的检测方法种类繁多,各有其优缺点。如 PCR 产物直接测序(direct PCR sequencing)、聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)、反向杂交法(reverse hybridization assay)、实时 PCR(real-time PCR)、基因芯片(gene chip)、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)。但是,从这些检测技术的敏感性、精确性和稳定性特点来看,还没有哪一种技术能够完全替代其他的技术类型,目前还必须根据研究项目的要求,分别选择或合并采用。

随着 HBV 耐药研究的不断进展,有关 HBV 耐药的研究结果可以构成一个庞大的数据库,因此,可以考虑采用计算机和数据库的分析技术研究 HBV 的耐药,即进行虚拟表型分析(virtual phenotypic analysis)。这一点人免疫缺陷病毒-1(HIV-1)耐药的研究相对成熟。进行虚拟表型分析的前提是建立包含相互关联的临床资料、基因型和表型信息的 HBV 耐药变异数据库,并开发专用分析程序。作为研究表型耐药的一个辅助手段,虚拟表型分析虽不能取代体外表型试验,但将有助于已知耐药变异的监测和新变异的发现。

四、乙型肝炎病毒耐药变异的临床处理

首先强调的是能够预测乙型肝炎病毒耐药变异的相关因素。因为 HBV 的耐药可以在一定程度上进行预测,这样有助于减少耐药。如治疗开始时 HBV DNA 载量高、有肝纤维化/肝硬化基础、曾接受过核苷(酸)类似物抗病毒治疗、耐药病毒株的适应能力强均提示高耐药风险。越来越多的研究提示早期病毒学应答情况也是预测耐药发生率的重要指标。此外,男性患者、体重指数高及酗酒等也是抗病毒治疗中易发生耐药变异的高危因素。如果能明确认识到这些影响耐药的因素,进行预测,就能在一定程度上减少耐药的发生,这是很重要的^[12]。

其次是预防乙型肝炎病毒的耐药。为此,要合理选择核苷(酸)类似物抗病毒治疗的适应证,对免疫耐受期或非活动期 HBV 感染者,尤其是年龄较轻者,如不需要接受免疫抑制剂或化疗药物治疗,则不建议应用核苷(酸)类似物。也就是强调不能滥用核苷(酸)类似物。也要合理选择抗病毒治疗方案。对有抗病毒治疗适应证的患者,若选用核苷(酸)类似物,尽量选用抗病毒作用强、耐药变异发生率低的药物;同时,一定要了解既往抗病毒治疗情况:核苷(酸)类似物应用情况、治疗应答情况及耐药变异情况,以便选择无交叉耐药的药物治疗。此外,应尽量避免单药序贯治疗,以免多药物耐药的发生。

再次,提高患者的依从性。在用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗期间,要反复强调遵医嘱按时、足量服药。有资料显示相当一部分抗病毒治疗早期应答不理想或发生病毒学突破的患者是由于没有严格按医嘱服药。要定期监测 HBV DNA 应答情况,及时调整治疗方案。治疗期间每 3 个月检测一次 HBV DNA 水平,如

非依从性差所致,对原发性治疗失败或发生病毒学突破者要及时进行基因型耐药检测,并鉴定变异模式,以指导换用其他治疗方案。HBV DNA 水平的动态变化是早期发现耐药变异的重要指标。但分析结果时需注意不同实验室和不同检测方法的敏感性有所差异^[13]。

最后,对耐药的患者要进行合理的挽救治疗。对少数没有掌握好治疗适应证的患者,要坚决地停止抗病毒治疗。密切监测,一旦有肝炎突发,可及时再抗病毒治疗;对绝大多数核苷(酸)类似物耐药者,尤其是失代偿期肝硬化患者,需及早进行挽救治疗。因为事实证明,如果肝炎反复发作,最终发展成肝硬化、肝细胞癌、肝功能失代偿。因此,要强调挽救治疗的时机要尽早。但是,在 HBV DNA 水平突破之前,没有条件扩增 HBV DNA,也就没有条件进行基因型耐药的检测。因此,对于耐药的监测,如要早期发现耐药,对 HBV DNA 载量定期检测是唯一可行的途径。当然,病毒学突破并不都是基因型耐药,还要注意排除依从性等其他原因,但是,基因型耐药往往会导致病毒学突破。

挽救治疗需根据病毒对不同核苷(酸)类似物耐药特点加用或换用无交叉耐药的核苷(酸)类似物;如无禁忌证,亦可选用 IFN- α 或聚乙二醇化干扰素 α (PEG-IFN- α)。目前的难点是,对于各种各样的挽救治疗方案,没有系统头对头的研究结果,因此,目前还很难判定什么样的挽救治疗的疗效会更好、耐药的比率会更低。因此,在乙型肝炎病毒耐药专家共识中,只是对于不同核苷(酸)类似物耐药的挽救治疗方案进行了一个简单的罗列。例如,LAM 耐药以后,究竟采用 LAM 联合 ADV,还是 1.0 mg 的恩替卡韦,因为没有头对头的比较,就很难有一个客观的结论。但是,LAM 耐药后,LAM 联合 ADV 的方案,显著优于 LAM 与 ADV 重叠 1~3 个月,停用 LAM 的方案。尤其对于 LAM 耐药后,HBV DNA 大于 5 log₁₀ 的患者更应采用 LAM 联合 ADV 的方案。因为其疗效和针对 ADV 的耐药都具有优势。从目前有限的临床研究结果来看,替诺福韦(TFV)是一种非常有望的抗 HBV 药物。因为 TFV 单独情况下或与恩曲他滨组成的合剂 Truvada,不仅对于初治患者具有显著的疗效,而且对于各种耐药患者的疗效也都非常肯定^[14]。因此,将来 TFV 或 Truvada 的上市,对于 HBV 耐药的临床处理,也具有十分重要的意义,我们将拭目以待。

近年来对于慢性乙型肝炎的治疗走过了重要的几步:首先认识到抗病毒治疗的重要性;其次是认识到长期抗病毒治疗的重要性;再次,只有口服的核苷(酸)类似物的临床应用使长期抗病毒治疗成为可能。但是,长期的核苷(酸)类似物的抗病毒治疗,随之而来的是耐药的问题。因此,耐药问题的认识和处理,是目前长期抗病毒治疗中的核心问题。乙型肝炎病毒耐药专家共识的形成和发表恰逢其时。但是,也应该看到,由于 HBV 耐药的研究和临床处理刚刚开始,对于 HBV 耐药的规律和挽救治疗的策略研究有待于深入,因此,随着 HBV 耐药研究和临床处理研究的不断深入,乙型肝炎病毒耐药专家共识的定期更新也是非常必要的。

参 考 文 献

- 1 乙型肝炎病毒耐药专家委员会. 乙型肝炎病毒耐药专家共识. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2008,2:90-98.
- 2 中华医学会感染病学分会、肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志,2005,23:421-431.
- 3 Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med,1996,334:1422-1427.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 成军. 重视慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物抗病毒治疗的耐药. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2007,2:65-68.
- 7 韩悦, 陆志檬. 乙型肝炎病毒的耐药机制与临床处理. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2007,2:193-196.
- 8 Gish RG. Current treatment and future directions in the management of chronic hepatitis B viral infection. Clin Liver Dis,2005,9:541-565.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology,2007,45:507-539.
- 12 斯崇文. 重视慢性乙型肝炎长期和有效的抗病毒治疗研究. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2007,1:1-3.
- 13 成军. 慢性乙型肝炎长期抗病毒治疗中的问题和解决策略. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2008,2:4-6.
- 14 成军. 国内外慢性乙型肝炎防治指南的分析比较. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2008,2:1-6.

(收稿日期:2008-03-05)

(本文编辑:温少芳)

成军. 要十分重视乙型肝炎病毒耐药专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2008,2(2):1-5.