

拉米夫定治疗慢性乙型肝炎研究进展

肖绍树 周翔

拉米夫定(lamivudine, LAM)是第一个被批准用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的核苷类药物。近年来,尽管新的高效耐药性低的核苷(酸)类药物不断问世,LAM仍是一种安全有效的药物。本文就国内外LAM治疗慢性乙型肝炎的研究进展综述如下。

一、病毒基因型与疗效的关系

研究表明,病毒基因型与干扰素疗效密切相关,其中B型疗效较C型好^[1]。一项在聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN α -2a)治疗慢性乙型肝炎的Ⅲ期国际多中心临床试验中,也发现B型患者的疗效比C型患者好,而A型患者的疗效比D型好^[2]。LAM抗病毒与基因型的疗效关系尚未定论。Zollner等^[3]对31例HBeAg阳性的CHB患者使用LAM治疗,B、C型的HBeAg血清转换率分别为23%和11%。谭文婷等^[4]在111例LAM抗病毒治疗的CHB中发现无论HBeAg阳性还是阴性,治疗48周时B、C基因型的血清学及病毒学应答差异均无统计学意义。徐蓓等^[5]对81例LAMⅢ期临床试验患者进行长达5年的LAM治疗中,B和C基因型的HBeAg血清转换率分别为41.18%和30.65%,血清学转换时间分别(29.1 ± 20.8)个月和(21.5 ± 12.4)个月,血清学转换持久率分别为85.71%和84.21%,两者差异无统计学意义。LAM治疗24周时,B基因型的HBV DNA低于检测下限的比率(96.8%)比C基因型(76.5%)高,治疗48周、104周和156周时,两种基因型的HBV DNA低于检测下限的比率差异则无统计学意义。治疗3年中B、C基因型的ALT复常率差异亦无统计学意义。研究未显示HBV基因型对LAM长期疗效有明显影响。

二、病毒基因型与耐药

LAM是胞嘧啶核苷类似物,进入肝细胞后磷酸化形成三磷酸LAM,与去氧胞苷三磷酸(dCTP)竞争整合入HBV DNA链,导致链合成的终止和病毒停止复制。但对细胞核内HBV ccc DNA无作用,故难以彻底清除HBV。停药后,核内ccc DNA又继续复制。因而需要长时间用药。治疗期间,在药物选择压力下,HBV DNA聚合酶YMDD基序变异,其中99%表现为YVDD或YIDD变异^[6]。HBV基因型与YMDD变异密切相关,不同基因型YMDD变异率可能不同。LAM耐药突变后,D基因型以YIDD突变为主,A基因型以YVDD突变为主,且A基因型病毒载量比D基因型高^[3]。潘小平等^[7]对53例LAM耐药患者的乙型肝炎病毒基因型与病毒载量及其核苷酸序列进行比较分析,结果53例LAM耐药患者中,B基

作者单位:435005 黄石市,湖北省黄石市第五医院消化内科(肖绍树);黄石市第五医院消化外科(周翔)

通讯作者:周翔,Email: wyxy05@163.com

因型 22 例, C 基因型 31 例; C 基因型的 YIDD 变异率明显高于 B 基因型(87.1% 比 36.4%), 且 C 基因型的病毒载量为 $(7.71 \pm 0.80) \log_{10}$ 拷贝/ml, 明显高于 B 基因型 $(6.97 \pm 0.77) \log_{10}$ 拷贝/ml; 而 B 基因型的 YVDD 突变率和前-C 区突变(G1896A)明显高于 C 基因型(分别为 63.6% 比 12.9%, 77.3% 比 32.3%)。结果显示, LAM 耐药患者的 HBV B 和 C 基因型的 YMDD 变异基序分别以 YVDD 和 YIDD 变异为主, 且基因型 C 的病毒载量比 B 基因型要高; B 基因型易出现前-C 区突变(G1896A)。Pan 等^[8]也报道在 LAM 耐药患者中基因 B 型出现前-C 区 rt 1896A 变异率为 77.2%, 明显高于基因 C 型的 32.6%。

三、LAM 耐药的预测

LAM 治疗期间, 在药物选择压力下发生 HBV DNA 聚合酶 YMDD 基序变异。一般情况下, YMDD 变异常发生在 LAM 治疗 6 个月后, 并随治疗时间延长发生率逐渐升高。初次 LAM 治疗 1 年时, YMDD 变异发生率为 14% ~ 32%, 2 年、3 年和 4 年的发生率分别为 38%、49% 和 66%。有些 LAM 再治疗患者发生耐药的时间相对提前^[6]。因此, 对应用 LAM 治疗的患者, 有必要实施从治疗起点开始对疾病全程管理, 在治疗过程中严格监测 HBV 应答水平, 肝功能变化, 及时调整用药方案, 降低耐药发生, 提高长期疗效, 达到优化治疗及个体化治疗的目的。LAM 治疗慢性乙型肝炎患者 12 周时检测到的血清 HBV DNA 水平越低, 治疗 52 周及随访 6 个月末时的 HBV DNA 转阴率及 HBeAg/抗-HBe 血清转换率越高^[9]。香港玛丽医院 Yuen 等^[10]在 2001 年首先报道了 LAM 治疗患者的早期病毒学应答和长期治疗患者 YMDD 变异发生率的相关性。对 159 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者用 LAM 治疗后, 经过中位数 29.6 个月随访, 分析结果表明治疗 24 周时血清 HBV DNA $> 3 \log_{10}$ 拷贝/ml 的患者 YMDD 变异发生率(63%)明显高于血清 HBV DNA $< 3 \log_{10}$ 拷贝/ml 的患者(21%)。近期, Yuen 等^[11]对 74 例 HBeAg 阳性患者的资料做了进一步分析, 结果显示经 LAM 治疗 5 年后有 17 例达到理想应答(血清 HBV DNA $< 2 \times 10^3$ 拷贝/ml, HBeAg 发生血清学转换, ALT 复常, 无 YMDD 变异)。受试者工作特征曲线显示, LAM 治疗 4 周后的病毒学应答结果对 5 年治疗结局有很好的预测价值。治疗 4 周和 16 周时血清 HBV DNA 的预测临界值分别为 $4 \log_{10}$ 拷贝/ml 和 $3.6 \log_{10}$ 拷贝/ml, 高于这些临界值的患者治疗 5 年不能取得理想应答的预测率分别为 83.8% 和 87.7%。研究者提出 LAM 治疗 4 周时血清 HBV DNA $< 4 \log_{10}$ 拷贝/ml 的患者可以继续治疗, 未达到这种早期应答的患者应考虑增加或改换其他抗病毒药物。此外, ALT 基线水平与 LAM 疗效有关, 一般认为, 抗 HBV 免疫反应较强, 对 LAM 抗病毒作用应答好。Chein 等^[12]对 85 例基线 ALT $> 5 \times \text{ULN}$ HBeAg 阳性患者的研究显示, LAM 治疗 6 ~ 12 个月, 完全应答率可达 81%。

四、LAM 与干扰素序贯治疗

序贯治疗是把有效的抗 HBV 药连续、交替和顺序使用, 可以长期、有效地抗 HBV, 防止病毒耐药突变和减少药物不良反应, 尤其是新的有效抗 HBV 药不断研

制和临床应用,为序贯治疗提供更多可供选择的有效药物和较好的治疗条件,符合长期有效抗 HBV 的治疗原则。LAM 与干扰素序贯治疗能提高抗病毒治疗的应答。李耀才等^[13]采用 LAM 与干扰素序贯治疗慢性乙型肝炎,结果显示序贯治疗组治疗结束及随访 6 个月时 HBeAg 低于检测下限的比率明显高于单用 LAM 组($P < 0.01$),且 HBeAg 血清学转换率也高于单用 LAM 组($P < 0.05$),序贯治疗组随访 6 个月时 ALT 复常率及 HBV DNA 低于检测下限的比率也高于单用 LAM 组($P < 0.05$)。占国清等^[14]针对单用干扰素对高水平 HBV DNA 慢性乙型肝炎患者的应答率低的难点,将 76 例 HBeAg 阳性且 HBV DNA $> 1.0 \times 10^7$ 拷贝/ml 的慢性乙型肝炎患者随机分为治疗组和对照组,治疗组 40 例先用 LAM 治疗 4 周,再加用干扰素治疗 8 周然后单用干扰素治疗 16 周,对照组 36 例单用干扰素治疗 24 周。治疗结束时,治疗组的 ALT 复常率、HBV DNA 低于检测下限的比率、HBeAg 低于检测下限的比率及抗-HBe 阳转率均明显高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组有效率明显高于对照组(72.5% 比 50.0%, $P < 0.05$)。因而认为干扰素和 LAM 序贯治疗对 HBV DNA 高水平复制的慢性乙型肝炎患者有较好的疗效,优于单用干扰素治疗。

五、联合用药

LAM 联合抗 HBV 不同作用靶位和机制的药物,可能会产生抗 HBV 的协同作用,减少耐药的发生。Vassiliadis 等^[15]联合 PEG-IFN α -2b 与 LAM 治疗 20 例 LAM 耐药的慢性乙型肝炎患者,治疗结束时(12 个月),达到完全病毒学应答的有 7 例,占 35%;达到生物化学应答的有 8 例,占 40%;联合治疗对 LAM 耐药患者部分有效。Lau 等^[16]回顾 PEG-IFN α -2a 联合 LAM 治疗组在治疗 1 年时,HBV DNA 下降 7.18 \log_{10} ,较 PEG-IFN α -2a(4.48 \log_{10})和 LAM(5.81 \log_{10})单药治疗组的疗效差异都具有显著意义。经过 1 年治疗,再继续用 LAM 治疗一定时间,是否能够增加疗效,有待进一步观察。

对于核苷(酸)类药物初治患者,LAM 联合阿德福韦酯与 LAM 单药治疗对比的临床试验结果表明,联合用药与单药抗病毒作用(效应)相似,LAM 耐药发生率下降,但仍是处于一种临床难以接受的耐药发生水平^[17]。目前具有一定临床循证医学证据并值得推荐的联合用药治疗适应证有:核苷(酸)类似物发生耐药突变时的"早期加药救助治疗"方案^[18]已有充分证据表明,联合用药优于换药已成为处理耐药发生这一临床特殊情况的基本方案,这在亚太肝病学会最新版(2008 年版)的"慢性乙型肝炎管理指南"中被推荐^[19]。对于失代偿期肝硬化患者的抗病毒治疗,美国 2007 年慢性乙型肝炎临床指南意见是应选择快速抑制病毒、耐药风险低的核苷(酸)类似物^[20]。初始治疗时可选用 LAM 或 ADV,但优先考虑两者联合应用以减少耐药风险并快速抑制病毒。近年来,肝移植抗病毒治疗经验表明,为防治移植后肝炎复发,可常规应用 LAM 加小剂量乙肝免疫球蛋白,也可考虑 LAM 联合 ADV 预防性治疗。

六、育龄妇女用药的安全性

HBV 感染的育龄妇女发生 HBV 垂直感染、宫内感染、切口感染、产后感染比正常妇女明显升高,其妊娠后病死率、妊娠高血压综合征也增多。对于未怀孕的育龄期患者优先选择干扰素治疗,治疗期间不鼓励怀孕。干扰素因其抗细胞增殖作用在妊娠患者中禁用,如在使用过程中意外怀孕则应终止妊娠。对于干扰素疗效不佳而接受 LAM 治疗的患者,需要较长时间治疗。对 LAM 在妊娠期间应用的安全性,目前已有较多的研究。尽管早期研究者曾发现 LAM 可透过妊娠妇女的胎盘,也能经乳汁分泌,新生婴儿的 LAM 清除率仅为其他儿童的一半^[21]。但以后的大量动物实验证实,在子宫内长期暴露于不同剂量 LAM 中,即便较高的剂量对幼鼠均无致畸作用,且神经毒性明显低于齐多夫定;只有在高剂量(500 mg/kg)的情况下,可能对幼鼠出生后的行为有一定影响^[22]。全球已有多个研究^[22-25]表明,在使用 LAM 治疗期间发生妊娠但不能或自愿不停止 LAM 治疗的患者继续妊娠后,不仅治疗母体,阻断了 HBV 母婴传播,而且未发现胎儿畸形。这证实妊娠期应用 LAM 阻断 HBV 母婴传播是安全有效的,但口服核苷(酸)类药物期间妊娠的患者,若使用安全性为 B 类药物者可继续使用,但应注意核苷(酸)类似物在妊娠情况下的应用较为复杂,一般认为在抗病毒治疗过程中意外妊娠,首先还是建议患者终止妊娠,若安全性为 B 级药物可继续使用,但目前明确的 B 级药物只有替比夫定。在 NIH 的一次国际研讨会上,LAM 曾被建议列为妊娠 B 级药物,但美国等国说明书仍将其归为妊娠安全 C 级。对于 LAM 在阻断 HBV 母婴传播和临床证明其妊娠使用的安全性,可否推荐为妊娠 B 级药物仍值得商榷^[26]。目前,LAM 的临床适应证必须严格根据说明书的内容^[27]进行筛选。

总之,由于慢性乙型肝炎治疗的长期性、难治性、进展性和复杂性,在 LAM 临床应用的实践中,仍需不断积累经验,以充实更多的证据,更有利于选择合适的患者和早期应答情况实施优化治疗,可提高疗效,减少耐药的发生。

参 考 文 献

- 1 Ma JC, Wang LW, Li XJ, et al. Relationship between HBV genotypes and anti-viral therapeutic efficacy of interferon-alpha. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6:166-171.
- 2 Janssen HL, Zonnevela M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-zb alone or combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet*, 2005, 365:123-129.
- 3 Zollner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology*, 2004, 39:42-50.
- 4 谭文婷, 邓国宏, 王宇明, 等. 乙型肝炎病毒基因型对拉米夫定抗病毒疗效的影响. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16:540-541.
- 5 徐蓓, 姚光弼, 程新建, 等. 乙型肝炎病毒基因型对拉米夫定长期疗效影响的评估. *肝脏*, 2005, 10:76-78.
- 6 拉米夫定临床应用专家组. 拉米夫定临床应用专家共识(2004年版). *肝脏*, 2004, 9:附页 1-5.
- 7 潘小平, 李兰娟, 杜维波, 等. 对拉米夫定耐药患者乙型肝炎病毒基因型与病毒载量及其核苷酸序列分析. *中华传染病杂志*, 2007, 25:295-288.
- 8 Pan XP, Li LJ, Du WB, et al. Differences of YMDD mutational patterns, precore/core promoter mutations, serum HBV DNA levels in lamivudine-resistant hepatitis B genotypes B and C. *J Viral Hepat*, 2007, 14:767-774.
- 9 贺永文, 郭春霞, 潘延风, 等. 拉米夫定的疗程及早期应答与疗效的关系. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14:902-905.
- 10 Yuen MF, Sablon E, Hui ck, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology*, 2001, 34:785-791.

- 11 Yuen MF, Fong DY, Wong DK, et al. Hepatitis B Virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology*, 2007, 46:1695-1703.
- 12 Chein RN, Liaw YE. Short-term lamivudine therapy in HBeAg negative chronic active hepatitis B in Taiwan. *Antivir Ther*, 2006, 11:947-952.
- 13 李耀才, 陈小萍, 易聪垣. 拉米夫定与干扰素序贯治疗慢性乙型肝炎疗效观察. *中华传染病杂志*, 2006, 24:58-59.
- 14 占国清, 江山, 郑三菊, 等. 干扰素 α -1b 和拉米夫定序贯治疗慢性乙型肝炎的高水平 HBV 清除动力学观察. *临床肝胆病杂志*, 2008, 24:19-21.
- 15 Vassiliadis T, Patsiaoura K, Tziomalok, et al. Pegylated IFN- α 2b added to ongoing lamivudine therapy in patients with lamivudine-resistant chronic B. *World J Gastroenterol*, 2006, 12:2417-2422.
- 16 Lau GK, Piratrisuth 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.
- 17 任红. 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗:单药治疗还是联合治疗. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16:401-403.
- 18 Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45:307-313.
- 19 Liaw YF. 2008 APASL guidelines for HBV management/The 18th Conference of the Asian Pacific Association of the liver, Seoul, 2008. <http://www.apasl.info/guidelines HBV.html>.
- 20 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45:507-539.
- 21 Mandelbrot L, Peytavin G, Firtion G, et al. Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of lamivudine in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184:153-158.
- 22 Venerosi A, Valanzano A, Alleve E, et al. Prenatal exposure to anti-HIV drugs: neurobehavioral effects of zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) treatment in mice. *Teratology*, 2001, 63:26-27.
- 23 韩忠厚, 陈妍华, 李力玮, 等. 拉米夫定阻断乙型肝炎病毒母婴垂直传播的疗效和安全性观察. *中华内科杂志*, 2005, 44:378.
- 24 Loreno M, Bo P, Senzolo M, et al. Successful pregnancy in a liver transplant recipient treated with lamivudine for de novo hepatitis B in the graft. *Transpl Int*, 2005, 17:730-734.
- 25 蔡皓东, 王玲, 刘敏. 乙型肝炎病毒感染妊娠妇女拉米夫定的应用及安全性. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14:151-153.
- 26 中华肝脏病杂志编辑部. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗重在规范:口服核苷(酸)类似物类药物的应用原则. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16:335-340.
- 27 成军. 国内外慢性乙型肝炎防治指南的比较分析. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2008, 2:1-4.

(收稿日期:2008-10-21)

(本文编辑:温少芳)

肖绍树, 周翔. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2009, 3(3):324-328.