

核苷(酸)类似物在乙型肝炎失代偿期肝硬化中的应用

肖绍树 邵红征

慢性乙型肝炎患者中失代偿期肝硬化5年病死率为70%~86%,抗病毒治疗后HBeAg血清学转换,且HBV DNA持续阴性和丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续正常者的生存率较高^[1]。抗病毒治疗是乙型肝炎失代偿期肝硬化治疗中重要部分,而干扰素属禁忌症^[1]。核苷(酸)类似物是乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗中主要药物。

一、治疗起点

1. 对于乙型肝炎肝硬化肝功能失代偿患者,只要有HBV复制则应尽早开始抗病毒治疗,并不考虑HBV DNA和(或)ALT的临床限制。该部分患者中,有相当一部分仍处在HBV高复制状态伴有明显的肝细胞坏死炎症,对其进行有效的抗病毒治疗可以减轻肝组织炎症坏死、改善肝功能、延缓疾病进程。

2. 由于乙型肝炎肝硬化患者病程长,多数HBeAg阴性,通常是因为前-C区或C区启动因子变异,使HBeAg不能表达。HBV DNA阳性、且呈低水平状态,肝功能呈波动性改变,ALT < 2 × 正常上限,病毒复制减弱,仍在影响着疾病的进展,其治疗的门槛是HBV DNA阳性,ALT正常或升高^[2]。

3. HBV DNA检测不到,而对于绝大多数患者来说,仍然有低水平的HBV DNA,而完全没有HBV DNA的患者很少。34例终末期失代偿性肝硬化患者中34.5%为血清HBeAg阳性,而血清HBV DNA阳性率为25.8%,但在肝活体组织检查发现均有严重活动性病变,免疫组织化学检测HBsAg均为阳性,HBcAg也多数阳性^[3]。另外,失代偿期的肝硬化患者经过循证医学(EBM)证实有效的干预措施还少,抗病毒治疗是目前应用的重要措施之一。

二、终生治疗

由于肝硬化患者病情的特殊性,肝脏储备功能明显下降,停药后对病情复发耐受性差,从而导致肝功能进一步恶化乃至死亡,因此一般采取终生治疗方案^[2]。

现今所有不同类型的核苷(酸)类似物均作用于逆转录这一过程,可以替代天然底物形式合成于HBV DNA负链中,终止其分子的继续合成、延伸,从而达到持续抑制病毒复制的作用,但是还很难彻底清除病毒,特别是清除HBV的

ccc DNA“复制模板”作用^[4]。如对 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者应用核苷(酸)类似物的临床实践中,目前仍很难确定其疗程,即实际的停药终点。

美国肝病学会(AASLD)和美国国立卫生研究院(NIH)指南^[5,6],对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎停药标准不确定,一般认为 PCR 方法不能检出 HBV DNA,并尽可能达到 HBsAg 消失。而对于病程长的终末期肝病肝硬化失代偿期患者,要达到通过最大限度的抑制 HBV 复制,从而阻止或延缓肝脏疾病的进展,预防和减少并发症及肝癌的发生。这一治疗的根本目标则是需要通过长期用药来加以实现的,并对抗病毒治疗后稳定的患者要长期治疗^[7]。

三、抗病毒药物选择

国内 SFDA 已批准用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗有拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、恩替卡韦(ETV)、替比夫定(LDT)。也可用于代偿期或失代偿期的肝硬化抗病毒治疗。

1. 拉米夫定(Lamivudine, LAM): LAM 是被批准第一个治疗慢性乙型肝炎抗病毒药物,对于病毒复制活跃和炎症活动明显的失代偿期肝硬化患者,国内外普遍共识是适时使用 LAM 进行抗病毒治疗。LAM 能较快速抑制 HBV 复制,降低 HBV DNA 载量,显著改善患者肝功能和临床症状、延缓生存时间、延缓肝移植手术时间或减少肝移植手术。慢性乙型肝炎患者 LAM 初次治疗一年时, YMDD 变异发生率为 14%~32%, 2、3、4 年发生率分别为 38%、49%、66%。有些 LAM 再治疗患者发生 LAM 耐药变异的时间相对提前^[8]。在失代偿期乙型肝炎肝硬化患者中的耐药率 1 至 3 年为 7%~27%^[9,10],失代偿期乙型肝炎肝硬化患者中 YMDD 变异发生率低于慢性乙型肝炎患者治疗中 YMDD 变异率,在肝移植的肝硬化患者中,移植前 HBV DNA 阳性者在移植后易出现 YMDD 变异^[11]。

2. 阿德福韦酯(Adefovir Dipivoxil, ADV): ADV 口服为肠道黏膜所吸收,并缓慢释放入血,在血液或组织器官中迅速被酯酶水解为阿德福韦,与三磷酸脱氢腺苷竞争,而抑制 HBV 的逆转录酶,导致 HBV DNA 链延长终止,发挥抗病毒作用。除此之外,ADV 可促进 Th 1 型细胞因子分泌,调动机体对 HBV 的细胞免疫,有利于 HBV 的清除^[12]。ADV 和 LAM 治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,抗病毒疗效相似,但 ADV 耐药突变率较 LAM 低,是较理想的抗病毒药物。

3. 恩替卡韦(Entecavir, ETV): ETV 具有显著的抗 HBV 作用,能够抑制 HBV 聚合酶 3 个作用环节:启动、逆转录和 DNA 依赖的 DNA 合作,较其他批准或正在研制的抗 HBV 药物(LAM、ADV、替比定等)强 300 倍以上^[13]。国内报道^[14],ETV 能快速抑制 HBV 复制,促使肝功能恢复和改善肝组织病理学变化。Tenney 等^[15]报道,ETV 治疗初治患者 5 年基因型累计耐药发生率为 1.2%,LAM 耐药者 ETV 治疗 5 年累计的耐药发生率分别为 6%、15%、36% 和 51%。

4. 替比夫定(Telbivudine, LDT): LDT 对人类 DNA 聚合酶或其他人类病毒的活性没有影响。Ⅲ期临床实验已证实 LDT 具有强效、快速的抑制 HBV 脱氧核苷核糖核酸聚合酶的活性。

四、耐药的早期预测

对于乙型肝炎失代偿期肝硬化患者,应用核苷(酸)类似物抗病毒治疗需长期用药,耐药产生的风险性必将加大;同时,随着耐药种类及其种类的增加,HBV耐药变异的形式也将增多。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,肝功能改善和 Child-Pugh 评分变化,及时调整治疗方案,降低耐药的发生,提高长期疗效,达到优化治疗个体治疗的目的。

Yuen 等^[16]对 74 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者进行了维持 5 年的 LAM 治疗,分析结果显示,LAM 治疗 12 周时血清 HBV DNA $< 4 \log_{10}$ 拷贝/ml 对长期治疗结局有良好的预测价值。此后又对该组患者的资料做进一步分析,结果显示 LAM 治疗 5 年后有 17 例达到理想应答。理想应答的定义是 HBV DNA $< 2 \times 10^3$ 拷贝/ml、HBeAg 血清学转换、ALT 复常且无 YMDD 突变。LDT 治疗慢性乙型肝炎的随机、双盲、对照研究(GLOBE 研究和 015 研究)发现^[18],24 周血清 HBV DNA $< 3 \times 10^2$ 拷贝/ml 的患者,在一年或两年时能达到理想的疗效,同时耐药发生率也较低。ETV 耐药发生率低,可以用早期病毒学应答预测 ETV 治疗的疗效。

五、联合用药

联合用药能降低核苷(酸)类耐药发生风险的同时增加抗病毒的效应,以获得相加的病毒学应答。根据美国 2007 年慢性乙型肝炎临床指南中的建议^[5],失代偿期肝硬化患者的抗病毒治疗应选择快速抑制病毒、耐药风险低的核苷(酸)类似药。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和快速抑制病毒。亚太肝脏研究学会(APASL)新修订的《亚太地区慢性乙型肝炎(CHB)治疗指南》意见指出^[18]:LAM 治疗过程中如出现耐药,可加用 ADV;从未用过 LAM 治疗的患者如对 ADV 耐药,可加用 LAM 或换用 LAM、LDT 和 ETV 治疗。近年来的经验表明,对 LAM 耐药的患者在肝移植术前应及早的加用 ADV,在病毒载量充分下降后再进行肝移植术。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^[19]。

六、安全性

LAM 应用 10 年的临床经验表明,患者依从性较好,其不良反应与安慰剂相似。ADV 在非乙型肝炎引起代偿期肝功能损害患者中的研究显示,与肝功能正常者比较,10 mg/d 剂量在代偿肝功能损害患者中各项及药代动力学参数均无显著改变。但也有少数患者治疗初期出现头痛、乏力和胃肠不适等。由于该药降低 HBV DNA 的速度缓慢,且具有潜在的剂量依赖性和毒性。约 3% 代偿期肝病患者服用 ADV 4 至 5 年后出现肾毒性,表现为血清肌酐升高 ≥ 0.5 g/ml。在接受肝移植或失代偿期肝硬化患者中,ADV 治疗期间发生肾功能损害的比例分别为 12% 和 28%,但这些患者的肾功能是否与 ADV 有关,还是同时使用了其他药物或肝肾综合征有关尚不明确。对于同时应用肾损害药物或肾功能不全患者,应严密监测肾功能并谨慎使用。长期服用 ADV 的患者,应定期检测血清肌酐、血清磷

以了解肾功能。对肾小球滤过率 $<50\text{ ml/min}$ 的患者需调整用量^[20]。ETV和LAM治疗组间未发现不良反应有明显差异。LDT是唯一一种属于妊娠分类B级的药物。毒理学研究表明其无致癌性、无畸形性、无致变性、亦无线粒体毒性^[21]。LDT易出现肌酸磷酸激酶的升高,2年的发生率为12.9%^[22]。肌酸磷酸激酶一般呈无症状升高,但也有应用LDT后数周到数月发生疾病。对有神经肌肉病的患者不建议用LDT,轻度肌肉疼痛没有肌无力可继续用药,应加强随访。

总之,核苷(酸)类似物在乙型肝炎失代偿期肝硬化抗病毒治疗长期应用中出现的难点问题,仍在不断研究和探索,有待更多的循证医学证据。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝病杂志 2005,13:881-891.
- 2 中华肝病杂志编辑部. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗重在规范:口服核苷(酸)类似药物的临床应用原则. 中华肝病杂志, 2008,16:335-340.
- 3 Sigal SH, Ala A, Ivanov K, et al. Histopathology and clinical correlates of end-stage hepatitis B cirrhosis: a possible mechanism to explain the response to antiviral therapy. Liver Transpl, 2005,11:82-88.
- 4 肖绍树, 贺降福, 胡志勇. 阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化的研究进展. 中华临床感染病杂志, 2009,2:57-60.
- 5 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology, 2007,45:507-539.
- 6 Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology, 2007, 45:1056-1075.
- 7 Zoulim F, Radenne S, Ducerf C. Management of patients with decompensated hepatitis B virus association cirrhosis. Liver Transpl, 2008,14(Suppl 2):S1-S7.
- 8 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, 2004,9:1-5.
- 9 Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology, 2002,123:719-727.
- 10 Chan HL, Chui AK, Lau WY, et al. Factors associated with viral breakthrough in lamivudine monotherapy of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. J Med Virol, 2002,68:182-187.
- 11 Lampertico P, Vigano M, Romeo R, et al. Long-term outcome of hepatitis B in lamivudine-resistant cirrhotic patients. J Hepatol, 2002,36(Suppl 1):115-118.
- 12 肖绍树, 胡志勇. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎研究的进展. 临床肝胆病杂志, 2009,25:144-147.
- 13 One SK, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. J Clin Invest, 2001,107:449-445.
- 14 罗红彬, 胡中伟, 郭家伟. 恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化48周疗效观察. 实用肝脏病杂志, 2009,12:121-123.
- 15 Tenney DJ, Pokornowski KA, Baldick CJ, et al. Entecavir at five years shows long-term maintenance of high genetic barrier to hepatitis B virus resistance. Hepatol Int, 2008,2:A88-A89.
- 16 Yuen MF, Wong DKH, Fung J, et al. Predictive value of HBV DNA levels at frequent time points during early and maintenance phase of 5-year lamivudine and mutational profiles of reverse transcriptase (RT) and surface (S) genes. Hepatology, 2006,44 (suppl 1): 557A.
- 17 替比夫定中国路线图专家讨论组. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图. 中华肝病杂志, 2008,16:323-325.
- 18 Liaw YF. 2008 APASL guidelines for HBV management (EB/OL) (2008-08-10). <http://www.apasl.info/guidelinesHBV.html>.
- 19 Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int, 2008,2:263-283.
- 20 茅益民, 曾民德. 抗乙型肝炎病毒新药——阿德福韦酯. 中华肝病杂志, 2004,12:61-63.
- 21 Min AD, Dienstag JL. Oral antivirals for chronic hepatitis B. Clin Liver Dis, 2007,11:851-868.
- 22 Dienstag J, Easley C, Kirkpatrick P. Telbivudine. Nat Rev Drug Discov, 2007,6:267-268.

(收稿日期:2009-12-01)

(本文编辑:孙荣华)

肖绍树, 邵红征. 核苷(酸)类似物在乙型肝炎失代偿期肝硬化中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2010,4(2):186-189.