

## 慢性丙型肝炎治疗的新进展

成军

丙型肝炎病毒(HCV)是经血液传播的非甲非乙型肝炎(PT-NANBH)的主要病原<sup>[1]</sup>。与乙型肝炎病毒(HBV)感染的临床结局不同,HCV感染之后,高达80%的患者转为慢性感染,慢性丙型肝炎(CHC)如不进行及时和正确的抗病毒治疗,相当比例的患者会发展为肝硬化(LC)、肝癌(HCC)和肝衰竭(LF),产生严重的临床后果<sup>[2]</sup>。与慢性乙型肝炎(CHB)相比较,CHC患者抗病毒治疗的效果要好很多,因此,只要是诊断了CHC,有抗病毒治疗的适应证,对于CHC患者来说都应进行积极正确的抗病毒治疗<sup>[3]</sup>。熟悉CHC临床抗病毒治疗临床研究发展的历程和重大事件,有助于理解CHC抗病毒治疗的进展,有助于更好地运用临床研究结果,提高CHC临床抗病毒治疗的疗效。

### 一、慢性丙型肝炎抗病毒治疗临床研究的三个阶段

CHC抗病毒治疗临床研究的发展,根据一些重要的临床研究阶段性标志,可以分成标准治疗方案形成阶段、应答指导的治疗阶段、丙型肝炎特异性治疗阶段三个阶段。这是一种人为的分成不同阶段的方法,为了临床研究描述的方便性,但不是唯一的方法。

1. 标准治疗方案形成阶段:干扰素 $\alpha$ (IFN  $\alpha$ )应用到CHC的抗病毒治疗中是第一个里程碑。在IFN用于CHC临床抗病毒治疗的初期阶段,探索了半年和一年的疗程,最后发现一年的疗程效果会更好一些。利巴韦林(RIB)与IFN的联合治疗是CHC抗病毒治疗发展的第二个里程碑。近年来,聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)的上市以及与RIB联合方案的形成,是CHC抗病毒治疗的第三个里程碑<sup>[4]</sup>。到目前为止,PEG-IFN联合RIB仍然是国际上公认的CHC抗病毒治疗的标准方案<sup>[5]</sup>。

在标准治疗方案的形成过程中,这三个里程碑无疑都非常重要。了解和熟悉CHC抗病毒治疗临床研究的演变过程,使我们认识到对于CHC患者来说,医师应该更加积极地治疗,更加注重RIB联合治疗方案的重要性。只要条件允许,要积极推荐PEG-IFN和RIB联合治疗的方案<sup>[6]</sup>。

2. 应答指导的治疗阶段:在CHC临床治疗方案的形成过程中,不难发现CHC抗病毒治疗的临床疗效引人注目。CHC患者PEG-IFN与RIB联合治疗的标准方案,CHC患者的持续病毒学应答(SVR)可以达到61%~65%。这是CHB患者抗病毒治疗效果难以比拟的。在这个基础上,也很容易理解约35%CHC患

作者单位:100015 北京市,首都医科大学北京地坛医院传染病研究所

通讯作者:成军,Email:cj@genetherapy.com.cn

者的疗效还没有完全解决。于是,针对这部分患者的临床研究进展很快。其中之一就是提高剂量的方案,包括提高 PEG-IFN 的用药剂量和提高 RIB 的用药剂量。对于部分复发(relapse)和无应答(non-responder)的患者,通过提高用药剂量可以提高 SVR;其次是延长疗程;再次是小剂量维持治疗。目前 IFN 是 CHC 唯一的有效治疗药物,但 HCV 相关的 LC 患者,尤其是失代偿期 LC 患者,应用标准剂量的 IFN 会产生严重的不良反应和后果,甚至危及患者的生命。因此,探索了小剂量维持治疗的方案,这一点反映了 HCV 对于 IFN 的治疗是相对敏感的。因为相当比例的患者,对于小剂量的 IFN 仍然具有一定水平的应答。无论是 PEG-IFN  $\alpha$ -2a 还是 PEG-IFN  $\alpha$ -2b,都有成功的临床研究结果<sup>[7]</sup>。PEG-IFN  $\alpha$ -2a 的 HALT-C 和 PEG-IFN  $\alpha$ -2b 的 EPIC<sup>3</sup> 等临床研究的结果都证实了这一观点。

最后是应答指导的治疗(RGT)概念的形成<sup>[8]</sup>。在分析治疗过程中影响最终 SVR 的因素中,发现经过 PEG-IFN 联合 RIB 治疗之后,HCV RNA 低于检测下限后维持治疗的时间是一个非常重要的因素。结合达到快速病毒学应答(RVR)患者的 SVR 最高这一结果,临床专家推想,如果根据个体化的治疗原则,不同的患者采用不同的疗程,保持 HCV RNA 低于检测限下后再维持治疗 44 周,可能会取得更好的 SVR,这也得到了临床研究的证实。

3. 丙型肝炎特异性治疗阶段:无论是 IFN、RIB 还是两者的联合治疗方案,相对来讲都是 CHC 的非特异性的抗病毒治疗。因为 IFN、RIB 都不是 CHC 的特异性治疗药物。随着对 HCV 生活周期研究的不断深入,针对 NS3 丝氨酸蛋白酶、NS5B 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的抑制剂的研究进展最快。Vertex 公司的特拉普韦(Telaprevir)<sup>[8]</sup>和先灵葆雅公司的宝赛普韦(Boceprevir)<sup>[9]</sup>是进展最快的两种药物,在国外都已经进入 III 期临床研究阶段。但是,从目前获得的临床研究资料来看,将来会有更为有效的小分子抑制剂药物的出现,而且作用的环节也不仅仅限于 NS3、NS5B 这两个靶位点上。HCV 与亲环素 A(cyclophilin A)之间的相互作用是其生活周期中重要的环节<sup>[11]</sup>,作用于这一环节的药物德彪-025(Debio-025)是一种没有免疫抑制作用的环孢素类药物,临床上也证实德彪-025 具有显著的疗效。这些小分子都是针对 HCV 病毒的特异性治疗。随着这些小分子药物的逐步上市,CHC 临床抗病毒治疗随即进入到特异性治疗阶段,即丙型肝炎特异性靶向抗病毒治疗(specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C, STAT-C)阶段。

## 二、慢性丙型肝炎抗病毒治疗的关键问题

1. 慢性丙型肝炎的抗病毒治疗应更加积极:慢性 HCV 感染引起的 CHC,只要诊断明确,有临床抗病毒治疗的适应证,都要进行积极的抗病毒治疗。因为不进行抗病毒治疗,部分患者会持续进展,发展为 LC、HCC、LF 等严重的终末期肝病,甚至导致临床的死亡;另一方面,经过正确及时的抗病毒治疗以后,相当比例(65%左右)的 CHC 患者能够取得 SVR。CHC 的抗病毒治疗,不仅需要抗病毒治疗,而且也能取得较好的临床疗效,甚至部分患者可以临床治愈<sup>[2]</sup>。因而 CHC 的

抗病毒治疗应该采取更为积极的态度。

2. 基因分型是制定标准治疗方案的重要依据:对于 CHC 的 PEG-IFN 联合 RIB 的标准治疗方案来说,影响疗效的基线因素很多,但最为重要的影响因素还是 HCV 的基因分型。根据 HCV 基因分型结果,确定基因 1 型的 CHC 患者的疗程为 1 年,RIB 的用药剂量是高剂量,才能确保治疗效果,取得满意的 SVR;基因 2、3 型的 CHC 患者的疗程为半年,RIB 的用药剂量是低剂量,就能确保治疗的效果,取得满意的 SVR<sup>[5]</sup>。对每一例 CHC 患者来说,如果没有 HCV 基因分型的结果,抗病毒治疗的疗程、RIB 用药剂量的确定都将是盲目和不负责任的。

3. 丙型肝炎病毒的既往感染:到目前为止,还没有足够的证据表明存在 HCV 携带者这一概念。这一点与 HBV 感染状态有着显著的差别。如果抗-HCV(+)、HCV RNA(-),则认为属于 HCV 既往感染。这部分人群不应该进行抗病毒治疗,因为这部分人身体内不存在 HCV 感染<sup>[12]</sup>。有部分人群抗-HCV(+)、HCV RNA(-),但 ALT 水平升高,应积极寻找引起 ALT 水平升高的原因,不能武断认为都是 HCV 感染引起的,因而也不建议盲目进行抗病毒治疗。

4. 慢性丙型肝炎的肝损伤特点:慢性 HCV 感染一般是比较温和的,极少见到 HCV 感染引起急性肝衰竭(ALF)的临床病例。30%的 CHC 患者 ALT 水平可以一直维持在正常范围,40%(包括正常 ALT 水平)的 CHC 患者 ALT 水平始终在 2 倍正常值上限(ULN)以下。与 HBV 慢性感染者不同,CHC 患者中不存在 HCV 病毒携带者,也不存在所谓的免疫耐受状态,即使 ALT 水平正常,只要是 HCV RNA(+),都要按照 CHC 进行诊断,积极进行规范的抗病毒治疗<sup>[13]</sup>。这一点非常重要,不能把对于 HBV 感染免疫耐受期患者暂不予抗病毒治疗的处理原则,不加区别地套用在 HCV 感染者的临床处理中。

5. 利巴韦林联合治疗的重要性:在 CHC 标准治疗方案的形成过程中,第二个里程碑就是 RIB 联合治疗的方案。RIB 引入到 CHC 抗病毒治疗中是一个重大的进步,使得 CHC 抗病毒治疗的 SVR 提高了 30 个百分点。无论是 IFN 还是 PEG-IFN,如果不与 RIB 联合,其 SVR 就会大幅度下降<sup>[14]</sup>。这一点临床医师认识得不够,需要特别加强学习。如果因为临床医师没有充分重视这一点,疏忽了 RIB 的联合治疗,降低了 CHC 的 SVR,这是不能原谅的。在 CHC 的抗病毒治疗中,一定要重视联合 RIB 的重要性。

6. 早期病毒学应答的预测价值:在 CHC 抗病毒治疗过程中根据 HCV RNA 下降的动力学特点,提出了一系列的概念,早期病毒学应答(EVR)就是指 CHC 患者在抗病毒治疗过程中,第 12 周时 HCV RNA 低于检测下限或者下降幅度较基线水平有 2 log<sub>10</sub> 或以上的下降。EVR 对于 CHC 患者的 SVR 具有很好的预测价值。但是我们应该更加重视 EVR 的阴性预测价值。如果 CHC 患者在抗病毒治疗过程中不能取得 EVR,那么即使完成了 48 周的全部疗程,获得 SVR 的几率也会小于 3%<sup>[15]</sup>。换句话说,如果不能取得 EVR,将来取得 SVR 的几率微乎其微,建议停止治疗,避免不必要的资源浪费,避免患者承受无谓的药物不良反应。因

此,要特别强调 EVR 的阴性预测价值,避免不必要的治疗。

7. 应答指导的治疗原则:根据 RGT 的原则和个体化治疗的原则,对于每一位患者来说,在进行抗病毒治疗过程中,保持 HCV RNA 低于检测下限,再维持治疗 44 周,可以大幅度提高 CHC 的 SVR。这一点应该在临床实践中受到重视并进行推广。对于基因 1 型患者来说,只要坚持 HCV RNA 达到低于检测下限,再维持治疗 44 周,SVR 的比例可以从 9% 提高到 78%<sup>[16]</sup>。

8. 慢性丙型肝炎特异性治疗阶段的到来:由于针对 HCV 生活周期关键环节的小分子抑制物的临床研究取得令人鼓舞的结果,CHC 逐步迎来了 STAT-C 的时代。虽然特拉普韦和宝赛普韦 III 期注册临床研究结果逐步揭晓,CHC 临床治疗的疗效进一步得到了提高,但这不是 CHC 研究的终点。随着更多的新药研究取得进展,更多的临床治疗方案的研究进展,CHC 临床抗病毒治疗的研究还会继续向前迈进。

## 参 考 文 献

- 1 Kubo Y, Takeuchi K, Boonmar S, et al. A cDNA fragment of hepatitis C virus isolated from an implicated donor of post-transfusion non-A, non-B hepatitis in Japan. *Nucleic Acids Res*, 1989, 17:10367-10372.
- 2 Firpi RJ, Clark V, Soldevila-Pico C, et al. The natural history of hepatitis C cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2009, 15:1063-1071.
- 3 Dieterich DT, Rizzetto M, Manns MP. Management of chronic hepatitis C patients who have relapsed or not responded to pegylated interferon alpha plus ribavirin. *J Viral Hepat*, 2009, 16:833-843.
- 4 Garcia-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension; recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104:1802-1829.
- 5 Orsent H, Vrolijk JM, Veldt BJ, et al. Hepatitis C 2002 guidelines: summary and annotations. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 2003, 38:105-110.
- 6 Larkin J, Jin L, Farnen M, et al. Synergistic antiviral activity of human interferon combinations in the hepatitis C virus replicon system. *J Interferon Cytokine Res*, 2003, 23:247-257.
- 7 Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, et al. Impact of high-dose peginterferon alfa-2A on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 2009, 50:1045-1455.
- 8 Ferenci P. Predicting the therapeutic response in patients with chronic hepatitis C: the role of viral kinetic studies. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53:15-18.
- 9 van der Meer AJ, de Knecht RJ. Telaprevir for chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 2009, 361:533-534.
- 10 Berman K, Kwo PY. Boceprevir, an NS3 protease inhibitor of HCV. *Clin Liver Dis*, 2009, 13:429-439.
- 11 程勇前, 成军, 王琳, 等. 丙型肝炎病毒非结构蛋白 4A 与钙离子信号调节亲环素配体的相互作用. *中华传染病杂志*, 2007, 25:72-76.
- 12 Letowska M, Rosiek A, Gronowska A, et al. Hepatitis C virus (HCV) core antigen detection in HCV RNA-positive/anti-HCV-negative Polish blood donors identified by nucleic acid testing. *Transfusion*, 2009, 49:2241-2242.
- 13 Töx U, Schulte S, Heindl B, et al. Ribavirin priming in patients with chronic hepatitis C and normal ALT: a pilot study. *Hepato-gastroenterology*, 2008, 55:1666-1670.
- 14 Liu CH, Liang CC, Liu CJ, et al. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut*, 2009, 58:314-316.
- 15 Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat*, 2009, 16:578-585.
- 16 Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, et al. Effective prediction of outcome of combination therapy with pegylated interferon alpha

2b plus ribavirin in Japanese patients with genotype-1 chronic hepatitis C using early viral kinetics and new indices. J Gastroenterol, 2009, 44: 338-345.

(收稿日期: 2009-12-10)

(本文编辑: 孙荣华)

成军. 慢性丙型肝炎治疗的新进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2010, 4(1): 1-5.