慢性乙型肝炎抗病毒药物的选择

林之莓 综述 谢 青 审校

慢性乙型肝炎抗病毒治疗的研究有了明显的进展。1998 年前,抗乙型肝炎病毒(HBV)注册药物只有标准α干扰素;1998 年之后,核苷(酸)类似物拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定相继用于临床;2005 年聚乙二醇化干扰素α-2a(PAGasys)批准上市用于慢性乙型肝炎治疗。这些研究的进展,一方面使临床医生在慢性乙型肝炎抗病毒治疗时有了更多的选择,另一方面也使临床医生在决定治疗方案时面临困难。虽然干扰素和核苷(酸)类似物都有较强的抗 HBV 作用,但就某个病人而言,选择哪类抗病毒药物,或者选择某类抗病毒药物的何种药物,都必须将循证医学原则与患者个体情况相结合而作出决定。

慢性乙型肝炎的治疗目标和治疗终点

慢性乙型肝炎的治疗目标就是通过抗病毒治疗最大限度地长期抑制或消除 HBV,减轻肝细胞炎症坏死和肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化和肝细胞癌(HCC)的发生。目前的抗病毒药物还不能达到完全清除病毒的目的。理想的抗病毒治疗终点是:血清生化指标复常;HBeAg 转阴并实现血清转换(针对 HBeAg 阴性慢乙型肝炎);血清 HBV DNA 降低至不可测水平(PCR 法);或肝脏组织学显示炎症反应和纤维化程度明显减轻。目前认为,经过抗病毒治疗以后,能够实现 HBsAg 消失并出现抗-HBs,可以看作临床治愈,但是现有抗病毒药物应用后很难达到这一目标,故不作为治疗终点的考核目标。

HBV cccDNA 是 HBV 复制的原始模板,是 HBV 持续复制和抗病毒治疗复发的原因。研究者认为通过延长抗病毒治疗时间,使 HBV 复制得到持续抑制,从而使体内 cccDNA 库耗竭,有望彻底清除病毒,但仍有待进一步积累资料。

作者单位:上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科,上海 200025

通讯作者:林之莓,E-mail:zhimei_lin@yahoo.com

干扰素和核苷(酸)类似物的优缺点

干扰素疗效相对持久,有可能达到 HBsAg 血清转换,疗程相对固定,无耐药变异报道。1992 年前干扰素临床试验荟萃分析显示 HBsAg 消失率为 6%,明显高于无治疗对照组。最近的 Peg-IFNα-2a 和α-2b 治疗慢性乙型肝炎的Ⅲ期临床试验结果显示,Peg-IFN 治疗 48 周,HBsAg 转换率为 3%～7%,而对照组拉米夫定治疗 48～52 周,HBsAg 转换率与自然清除率相似[1,2],这与两类不同药物的抗病毒作用机制有关。干扰素具有多重免疫调节作用,有治疗后效应,而核苷(酸)类似物主要抑制 HBV DNA 多聚酶,无免疫调节作用。

干扰素需注射给药,不良反应发生率高,患者耐受性差,价格较昂贵。肝硬化失代偿病人不宜使用。

核苷(酸)类似物抑制病毒复制作用强,起效快,口服给药方便,不良反应少,耐受性好。可用于失代偿性肝病和肝移植患者。但核苷(酸)类似物停药后复发率高,疗程不确定,常需延长治疗或长期治疗以维持病毒学应答,治疗费用也因此增加。另外,核苷(酸)类似物最大的问题是引起病毒耐药变异,且随着疗程延长,耐药率逐年增加。

干扰素和核苷(酸)类似物的最佳疗程

干扰素治疗达到持续病毒复制所需的疗程相对比较明确。欧美国家的研究报道,HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者标准干扰素治疗 4～6 月,HBeAg 阴转率为 30%～35%。在 5～10 年随访期间,85%～95%应答者仍然保持 HBeAg 阴性,50%～70%持续应答者,HBsAg 消失[3]。HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者普通干扰素治疗 12 个月,绝大多数患者复发;治疗 24 个月,可获得较高应答率,但持续病毒应答率约 30%[4]。最近研究报道,Peg-IFNα-2a 治疗慢性乙型肝炎 48 周,HBeAg 阳性患者,HBeAg 转换率为 27%,停药随访 6 个月,HBeAg 转换率上升至 32%。而 HBeAg 阴性患者,HBV DNA 阴性率为 63%,停药随访 6 个月,HBV DNA 阴性率仅为 19%。由于标准

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

干扰素和聚乙二醇干扰素上市前的临床验证入选病例和试验方案等不一致,所得的疗程与期望值相反。但公认的是无论何种干扰素制剂,在用药 24～48 周,并取得应答反应后是可以停药的,甚至有少数接受治疗的患者在停药后出现滞后的应答反应。

核苷(酸)类似物的最适合疗程目前尚未确定。拉米夫定治疗 52 周,达到 HBeAg 转换的患者 3 年持续应答率仅为 64 %。拉米夫定治疗达到 HBeAg 转换后,延长治疗 24 个月或以上,则 2 年持续应答率达 80 %以上。综合研究结果,建议拉米夫定治疗达到 HBeAg 转换后继续治疗 6 个月[5]。HBeAg 阴性慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物治疗很难达到持续应答。拉米夫定治疗 24 个月,尽管 HBV DNA 阴性已达 9～12 个月,但停药后 50 %患者 HBV DNA 阳转。阿德福韦酯治疗 1～2 年停药复发率很高,维持治疗至 3 年,虽然 HBV DNA 水平逐渐下降,但仍有 21 %的患者 HBV DNA > 1000 拷贝/ ml,此时停药仍易复发。关于核苷(酸)类似物的疗程一直是一个有争议的问题。我国于 2005 年由中华医学会肝病学分会和感染病学分会共同制定的《慢性乙型肝炎防治指南》指出:HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者核苷(酸)类似物治疗 1 年时,如 HBV DNA 检测不到(PCR 法)或低于检测下限、ALT 复常、HBeAg 血清转换经监测 2 次(每次至少间隔 6 个月)仍保持不变者可以停药。HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者核苷(酸)类似物治疗疗程至少 1 年,当监测 3 次(每次至少间隔 6 个月),HBV DNA 检测不到(PCR 法)或低于检测下限和 ALT 正常时可以停药。但是这个"疗程"的限定是基于专家经验,循证医学证据的等级不高。

干扰素和核苷(酸)类似物延长治疗的利与弊

标准干扰素和长效干扰素的疗程不一,主要与各自前期的临床试验方案不同有关,最早主张使用 6 个月,显然不能巩固疗效。目前主张不能低于 1 年,最好在 48 周以上,如此可获得较高的持久应答率,但长效干扰素的费用昂贵,大多数患者难以承受,同时长期使用也增加了副反应的发生率和严重程度,因此应视个人情况而定。

核苷(酸)类似物耐受性好,不良反应少,适宜于延长治疗。慢性乙型肝炎患者接受拉米夫定延长治疗(3.8 ±1.4 年),生存质量提高,乙型肝炎相关并发症的危险性减少,临床收益等同于干扰素治疗持续应答者。晚期肝纤维化患者,拉米夫定治疗 32 个月,疾病进展明显减少,HCC 发生率降低。但拉米夫定延长治疗后耐药率逐步增加。治疗 1～4 年的基因型耐药率分别为 23 %,46 %,55 %,71 %。拉米夫定耐药后可使肝炎加剧,已获得的临床和组织学收益丧失,另外肝硬化患者可出现失代偿,甚至出现肝衰竭。

阿德福韦酯延长治疗可提高病毒应答率,疗程 3 年,HBeAg 阳性患者 HBeAg 转换率逐年增高(1 年 12 %,2 年 29 %,3 年 43 %),HBeAg 阴性患者 HBV DNA 水平逐渐下降,HBV DNA 阴性率增加。阿德福韦酯长期应用安全性好,每日 10mg,疗程 2～3 年,血清肌酐轻度升高的患者不到 2 %,但很少需要停药。阿德福韦酯耐药发生率比较低,2 年耐药率为 2 %,3 年 6 %,4 年 18 %。

目前主张对于慢性乙型肝炎肝硬化患者宜采用核苷(酸)类似物终身治疗,如发生耐药则应加用或换用核苷(酸)类似物,因为一旦发生肝硬化,病毒复制持续存在,病情进展会更快,长期治疗可延缓失代偿肝病和 HCC 等终末期肝病的发生。

抗病毒治疗疗效预测因素

标准干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效预测因素有基线 ALT、HBV DNA 水平、组织活动指数(HAI)、年龄、性别和病毒的基因型。其中最强的预测因素是基线 ALT 和 HBV DNA。ALT > 2 × ULN、HBV DNA < 10^7 拷贝/ ml 的患者病毒学应答率较高。

Peg-IFN α-2a 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎,基线 ALT 高(> 5 ×ULN)、HBV DNA 低(< 10^9 拷贝/ ml)或 HBeAg 浓度低(≤186 IU/ ml)是 HBeAg 转换率高的预测因素。HBV DNA 水平较低患者中,50 %以上达到 HBeAg 转换。ALT > 5 ×ULN 患者中,有 41 %达到 HBeAg 转换。Peg-IFN α-2a 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎,基线 ALT 高、HBV DNA 低、年轻、女性是治疗后 24 周持续病毒应答的预测因素。治疗早期即获得生物学应答者、治疗 12 周时 HBV DNA 阴转者取得持续病毒学应答的概率较高[6]。

HBV 基因型是很强的、独立的干扰素抗病毒疗效预测因素。总的来说,基因 A 型和 B 型疗效最好,C 型中等,D 型最差。

基线 ALT 水平也是核苷(酸)类似物治疗达到 HBeAg 消失或血清转换最好的独立预测因素。ALT > 5 ×ULN 的患者应答率高,而 ALT < 2 ×ULN 的患者应答率低。与干扰素不同,基线 HBV DNA 水平与拉米夫定的应答率无关,但与拉米夫定耐药发生率

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

有关[7]。恩替卡韦治疗 HBeAg 转换率与基线 HBV DNA 水平有关,HBV DNA < 10^8 拷贝/ml 的患者和 ≥ 10^{10} 拷贝/ml 的患者,HBeAg 转换率分别为 31 %和 13 %。核苷(酸)类似物的病毒学应答不受 HBV 基因型的影响。替比夫定和恩替卡韦的Ⅲ期临床试验结果表明,ALT 在 ≥1.3ULN 时可以达到满意的疗效。

抗病毒治疗药物的选择

大多数学者不主张"一线用药"的提法,由于拉米夫定的高耐药性,有人将其列为"二线用药",这种提法与抗结核选药和抗生素的选择用药原则恰恰相反。个体化用药才是最佳选择的依据。在制订个体化治疗方案时应考虑以下几点:①药物的疗程、不良反应、经济承受能力;②所选药物抑制病毒的强度,发生药物耐药或治疗失败的可能性;③是否可能实现 HBsAg 血清转换;④其他因素,如药物价格、保险限制、观测指标、是否合并其他疾病等。

对于转氨酶水平较高、女性、病程较短、后天感染、病毒基因型 A 型及耐受性较好者可以首选干扰素治疗,这是基于既往研究表明这类人群应答率更高。当然这也不是绝对的,比如垂直传播者、男性,也可以纳入所谓"首选"。有报告 Peg-IFN 治疗 48 周用于 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者、HBV 基因 A 型或 B 型,HBV DNA ≤10^9 拷贝/ml、ALT2～3 ×ULN、年龄 < 60 岁、无肝硬化、无合并其他疾病、能耐受干扰素相关不良反应者,5 %～7 %的患者达到 HBsAg 血清转换,约占病毒应答者的 20 %,停药后 HBsAg 血清转换率还会增高。核苷(酸)类似物长期治疗的适应证范围比较宽,其优势是:不受病毒基因型、病程、年龄、病毒载量影响,而且对肝硬化失代偿,甚至肝衰竭患者均可选用,没有严重安全性的问题。当然,转氨酶水平也是预测疗效的因素。

有几个特别需要重视的问题。一是联合用药。现有研究资料证实,无论是干扰素联合核苷(酸)类似物,还是不同的核苷(酸)类似物联合,均不能提高持续病毒学应答和 e 抗原血清转换率。但发生耐药后加用另一种核苷(酸)类似物可以克服耐药;二是序贯疗法,目前没有证据显示其具有优越性;三是转氨酶正常者是否用药的问题:已有较多文献支持,即使病人转氨酶正常,仍有约 1/3 者肝组织学有明显炎症反应,甚至已经发生肝硬化,因此主张动员此类患者行肝活检,然后根据组织学病变程度确定治疗方案,同时对 40 岁以上者趋于主张积极治疗,因为这类患者发展为进展期肝病和 HCC 的可能性较大。

总之,慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物选择一定要将药物与患者结合起来考虑,同时要充分利用循证医学的依据。随着多种新药上市,临床医师的选择余地增大,但是药物本身带来的问题也很多,比如耐药、副反应、疗程等。选药和处理用药过程中出现的问题已经被视为"艺术"。

参 考 文 献

1. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. Lancet, 2005; 365: 123～129
2. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. PEG interferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med, 2005; 352: 2682～2695
3. van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2004; 39: 804～810
4. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. Hepatology 2003; 37: 756～763
5. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004; 39: 857～861
6. Farci P, Marcellin P, Lu Z-M, et al. On treatment predictors of sustained biochemical and virological response in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) treated with PEG Interferon α-2a (40 kDa) (Pegasys) [Abstract]. J Hepatol 2005; 42(Suppl 2): S175
7. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. Clin Infect Dis 2003; 36: 687～696

(收稿日期:2007-04-21)

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net