·述评·

重视慢性乙型肝炎长期和有效的抗病毒治疗研究

斯崇文

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)呈世界性流行。全球乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者约为4亿人,我国是HBV感染的高流行地区,根据2002年的血清流行病学调查,HBsAg流行率为9.09%[1],约1.2亿人。其中慢性乙型肝炎患者约为2000万~3000万人。约60%~80%的肝硬化和肝细胞性肝癌(HCC)患者与HBV的感染相关。

目前研究证明持续高HBV载量是慢性乙型肝炎病情进展的主要病因。通过对26个前瞻性研究荟萃分析显示,血清HBV DNA水平与肝组织病变严重程度及活动性呈正相关。经抗病毒治疗后,随着HBV DNA水平下降,肝组织学活动指数(hepatitis activity index, HAI)也显著下降,因此,在慢性乙型肝炎时,病毒载量可与肝组织病变的严重和活动程度密切相关。台湾学者对慢性感染患者随访13年的结果证明,持续高载量HBV DNA者($>10^4$ 拷贝/ml)发生肝硬化和HCC患者的相对危险度明显升高[2-4]。因此,国内、外制订的慢性乙型肝炎治疗指南,都一致认为其治疗目标是最大限度的长期、持续抑制和消除HBV,从而减轻肝炎病变进展,减少发展为肝功能失代偿、肝硬化和HCC;提高生活质量和延长生存期[5-7]。

慢性乙型肝炎是一种难治性疾病。难治的主要原因是:(1)HBV复制的原始模板——HBV cccDNA半衰期长,不易自然降解;目前的抗病毒药和治疗方法不易消除HBV cccDNA,因而是HBV在体内持续复制和抗病毒治疗复发的主要原因;(2)患者存在不同程度对HBV的免疫耐受(immune tolerance)和免疫功能低下,使HBV不易被免疫清除,长期甚至终身在体内残留及复制。

如何清除HBV cccDNA? 目前认为有2种策略:(1)通过有效的、长期抗HBV治疗,可长期、明显抑制外源性感染和内源性细胞内复制的HBV,持续减少和阻断HBV对肝细胞核中HBV cccDNA库的补充,最后达到使其耗竭的目的;(2)打破免疫耐受,提高免疫功能尤其是细胞免疫功能,通过细胞溶解机制和非细胞溶解机制,消除细胞内外的HBV,包括HBV cccDNA,是根治HBV关键的治疗措施。正在研究的治疗性疫苗,尚未用于临床。目前只能采用长期、有效的抗病毒治疗。

如何采用长期有效的抗病毒治疗?近年来,高效、低毒的抗HBV药物不断增多,为有效治疗慢性乙型肝炎创造了条件。单一抗病毒药物如干扰素α

作者单位:100034 北京大学第一医院感染病科
通讯作者:斯崇文 Email:bjsichongwen@sina.com.cn

(IFNα),尤其是聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)疗效优于普通 IFNα,每周注射 1 次,使用方便,因其有免疫调节作用,易获得持续疗效,不产生耐药性。但抑制 HBV 疗效慢而弱,持久应答率仅为 30% ~40%;不良反应较多、较大,尤其是长期治疗药物不良反应更明显;不宜用于肝功能失代偿患者;须注射治疗,不适宜长期治疗。新的核苷(酸)类似物不断出现,抗 HBV 疗效快而强,适应证较广,不良反应少,可以口服,使用方便。但停药后易出现病情恶化,无固定疗程,须长期治疗;而长期治疗易发生病毒耐药突变,产生耐药而使病毒突破(viral breakthrough)和病毒反弹(viral rebound),进而造成肝炎恶化及肝脏失代偿。因此,单药不宜作为长期的抗 HBV 治疗。

近年来,国内、外学者主张采用以下治疗方法:(1)联合治疗:是否可以提高抗 HBV 的疗效? 到目前为止,虽可减少病毒耐药突变,但疗效并未明显提高。但联合抗 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;但选用何种药物联合? 如何联合? 疗程及其耐药性和不良反应等,尚须进一步研究;联合治疗医疗费用较贵,长期治疗患者经济能否承受? 是否符合药物经济学原则等有待进一步研究;(2)序贯治疗:是把有效的抗 HBV 药连续、交替和顺序治疗。由于在未产生病毒耐药突变前更替换药,既可以长期、有效的抗 HBV,又可防止病毒耐药突变和减少药物不良反应。尤其是新的强效、速效的抗 HBV 药物不断研制和临床应用,为序贯治疗创造更多可供选择的有效药物和良好的治疗条件。符合长期有效抗 HBV 治疗的原则。Lawrence 等[8]对 14 例普通 IFNα 治疗无效的慢性乙型肝炎患者,单用拉米夫定(LAM)100 mg/d 治疗 20 周,以后用 LAM 联合 IFNα-2b 5 MU,皮下注射,每周 3 次,治疗 4 周后,停 LAM 单用 IFN 治疗 24 周。随访 12 ~24 周。治疗结束后,所有患者 HBV DNA 均转阴,无 1 例患者在 HBV 多聚酶区发生病毒耐药突变和病情反弹。8 例(8/14)例患者血清 HBV DNA 在随访结束后仍保持不可测水平。5 例(5/11)例患者发生 HBeAg 血清转换,3 例(3/14)例患者发生 HBeAg 及 HBsAg 血清学转换(抗-HBs >100 IU/L),所有治疗应答者 ALT 均复常,7 例随访结束后作肝组织学检查,3 例有病毒应答者均有肝组织学改善,而无病毒应答者则无肝组织学改善。其中 5 例在 IFNα 治疗过程中,有 HBV DNA 和 ALT 升高[8]。此项研究疗效很好,但病例数较少,检测 HBV 的方法是用支链 DNA(bDNA)法不够敏感,后用 PCR 法检测,HBV DNA 原为阴性者均为阳性。且在停用拉米夫定改为 IFNα 后,均有 HBV DNA 和 ALT 反弹,提示 IFNα 不能抑制拉米夫定停药后的病情反弹。因此,在序贯治疗中应选择哪些有效的抗 HBV 药物? 如何进行有效的序贯治疗等,还须进一步研究;(3)个体化治疗:根据病毒的特点,如 HBV 的基因型、病毒变异情况等;患者的个体因素如年龄、肥胖和免疫状态;抗 HBV 治疗的应答及耐受性等因素进行个体化治疗。近年来应用抗病毒药 12 ~24 周的早期应答作为预测持续疗效和耐药性的指标,为个体化治疗提供有效的根据[5,9]。个体化治疗可减少抗 HBV 治疗个体差异,是抗 HBV 有效的治疗方法。但影响因素很多而且复杂,尚须进一步研究。

慢性乙型肝炎是一种难治性疾病,须要长期、有效的抗病毒治疗:怎样进行长期、有效地抗病毒治疗? 如何确定有效抗病毒治疗终点,尤其对 HBeAg(-)慢性乙型肝炎患者? 如何清除 HBV cccDNA? 如何打破患者的免疫耐受及有效激发细胞免疫功能? 如何监测和防治核苷(酸)类似物耐药的发生等,都有待于进一步的研究。

参 考 文 献

1 梁晓峰,陈园生,王晓军,等. 中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究. 中华流行病学杂志,2005,26:655-658.

2 Mommeja-Marin H, Mondon E, Blum HE, et al. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: Analysis and review of the literature. Hepatology, 2003, 37: 1309-1319.

3 Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Viral load is a strong predictor of liver cirrhosis risk in people chronically infected with hepatitis B virus regardless of hepatitis B e antigen status. J Hepatol, 2005, 42: 172(A476).

4 Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA, 2006, 295: 65-73.

5 Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline: Chronic hepatitis B. Hepatology,2007, 39:857-861.

6 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会联合制订. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华传染病杂志,2005,23:421-429.

7 Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on management of chronic hepatitis B: An update. J Gastroenterol Hepatol,2003,18:239-245.

8 Lawrence S, Thabut D, Zoulim F, et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patents with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: Results of a pilot study. Hepatology,2001,34:573-577.

9 Di Bisceglie AM, Lai CL, Gane E, et al. Telbivudine Globe trial:maximal early suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. Hepatology,2006,44(Suppl):230A-231A.

(收稿日期:2006-12-10)

(本文编辑:成军)