

乙型肝炎病毒的耐药机制与临床处理

韩悦 陆志檬

过去十年间慢性乙型肝炎的治疗已经有了很大的进展,包括聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PEG-IFN)、拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿德福韦酯(adefovir, ADV)、恩替卡韦(entecavir, ETV)和替比夫定(LdT)等。核苷(酸)类抗病毒药物能有效抑制HBV DNA的复制,使用方法比干扰素方便且副作用少。但是,一旦停药很难将病毒长期抑制在一个较低的水平,所以核苷(酸)类抗病毒药物往往需要长期服用。然而,长时间使用核苷(酸)类抗病毒药物容易出现耐药株、导致肝炎发作、甚至肝功能失代偿等,因此耐药的诊断、预防和临床处理已引起高度重视^[1,2]。

一、乙型肝炎病毒的耐药机制

1. 乙型肝炎病毒的特征:乙型肝炎病毒是一种DNA病毒,它通过逆转录前基因组RNA来不断复制。逆转录酶与DNA聚合酶不同,它缺乏校正功能。所以,HBV复制过程的出错率要高于其他DNA病毒。高出错率加上高复制量(每天复制 $10^{12} \sim 10^{13}$ 个病毒),意味着每时每刻任何变异株的产生都是可能的。

HBV的一些位点突变会降低病毒的复制能力,而有些位点突变(或加上代偿性突变)并不降低病毒复制率,从而显示出耐药性,而且这些随机突变常在服用核苷(酸)类抗病毒药物之前就已经存在,但也可在用药过程中发生突变。

HBV生活史中,肝细胞核内存在共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)池,它作为HBV复制的模板,半衰期长,不易自然降解,是HBV持续复制和治疗后复发的主要原因之一。目前尚无药物直接作用于cccDNA,而且一些变异株也可以cccDNA形式存在,但通过长期、有效的抑制HBV外源性感染和细胞内复制,可减少对cccDNA池的补充。

总之,高复制率、高突变率和cccDNA池难于清除是HBV容易出现耐药的重要因素。

2. 药物的选择作用:微生物也遵循优胜劣汰的原则,在抗病毒药物治疗前体内存在大量野毒株,而耐药株是少量或罕见的。在抗病毒治疗药物选择性作用下,对药物敏感的野毒株逐渐减少或消失,对药物不敏感的耐药株获得生存,成为优势的病毒株(图1)。

3. 基因屏障的影响:基因屏障是指乙型肝炎病毒对某种抗病毒药物产生耐药的难易程度,主要包括几个方面:(1)药物动力学屏障,即药物到达靶器官的浓度与抑制病毒所需浓度的比值,比值越高,抗病毒效能越强;(2)发生耐药需要的基

作者单位:200025 上海,上海交通大学瑞金医院传染科

通讯作者:陆志檬 Email: luzhimengrj@163.com



图 1 药物的选择性作用
R: 耐药突变株; S: 抗病毒敏感株

因位点数,即需要的位点越多,发生耐药的可能性越低。如病毒只需要 1 个位点突变就可发生对拉米夫定、阿德福韦酯或替比夫定耐药,而发生恩替卡韦耐药病毒反弹则需要 3 个位点突变;(3) 突变病毒株的生存能力,即生存能力越弱,发生耐药的可能性越小。研究表明,耐药置换经常会使病毒复制率降低,而且发生恩替卡韦耐药置换的病毒株的生存能力比拉米夫定耐药病毒株弱。

4. 宿主因素:治疗前 HBV DNA 的高水平、多次治疗病毒抑制不彻底、有耐药史、顺从性差、治疗方案和药物组合不合理,高体重指数等均为耐药突变株产生的高危因素^[3,4]。

二、乙型肝炎病毒耐药临床表现和后果

1. 耐药的发生率:LAM 第 1 年为 23%,以后逐年增加,分别为 46%、55%、71%、65%;ADV 第 1 年未见耐药报导,HBsAg(-) 患者第 2~4 年分别为 3%、11%、18%;LdT 1~2 年的耐药率 HBsAg(+) 患者为 4% 和 22%,HBsAg(-) 患者为 3%、9%;ETV 对初治患者 1~4 年的耐药率均为 <1%,治疗 LAM 耐药患者 1~2 年的耐药率为 17%、16%。

2. 耐药的临床过程:分为 3 个阶段:应答阶段、基因耐药和临床耐药(图 2)。由图 2 可见:抗病毒治疗后 HBV DNA 迅速下降,继之 ALT 亦下降,称为应答阶段。以后在药物选择性作用下,野毒株得到了控制,而突变株逐渐成为优势株,此时用敏感的方法可以检测到突变株,但无明显临床表现,为基因耐药。以后血清 HBV DNA 水平出现突破和反跳,继之 ALT 水平突破和反弹,成为肝炎复燃,称为临床耐药。

3. 耐药的后果:多项研究表明患者采用 LAM 治疗出现病毒学突变后,不同的个体临床表现亦不一,部分患者无明显肝脏损害,部分患者可出现 ALT 上升,肝炎再发作,少数患者可引起病情急剧恶化,导致肝衰竭。

4. LAM 耐药存在潜在的公共卫生问题:近年来已关注到抗病毒耐药株,多重耐药株的出现是否会带来耐药株的传播与感染? 由于药物接触 HBV 基因反应区位于 HBV pol/Rt,它与 HBV S 基因是重叠的,当耐药相关 HBV pol/Rt 发生变异,亦可导致 HBsAg 变异,这种 HBsAg 变异株与抗-HBs 结合力下降或消失,在临床血清学试验中表现为 HBsAg(-),但 HBV DNA 仍为(+),可称之为 LAM 耐药

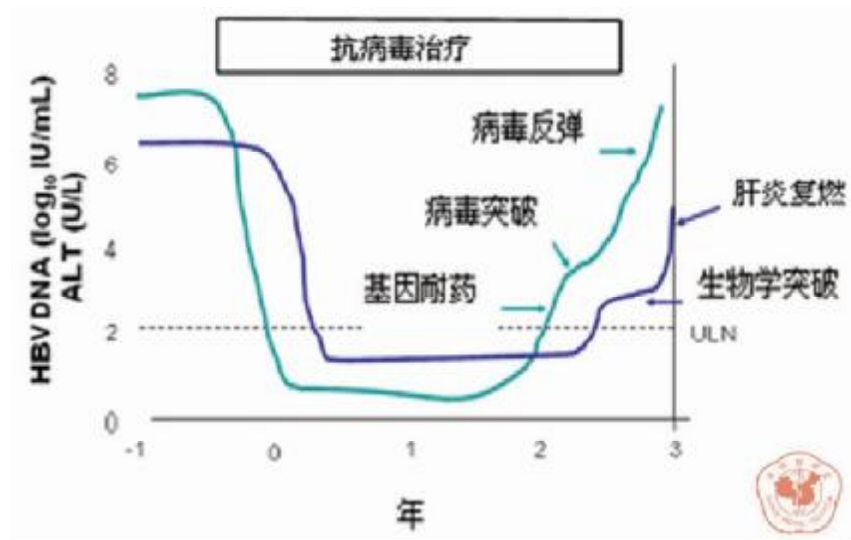


图2 抗病毒药物治疗前后耐药情况

隐匿性乙型肝炎(occult hepatitis B), HBV 耐药株可能会带来公共卫生问题应予以警惕。

三、HBV 耐药的监测和管理

常采用的监测内容包括:(1)HBV DNA 和 ALT 水平,每3个月检测1次,以观察抗病毒应答和疗效;(2)HBeAg(+)患者每6个月检测1次 HBeAg/HBeAb,此外,HBV DNA 低于 PCR 检测线以下时,可检测 HBsAg/HBsAb;(3)当出现病毒载量增加或长期用药后抑制病毒疗效不佳,可分析基因型耐药。基因型耐药分析主要用于多种核苷类(酸)类似物用药史患者^[5,6]。

四、抗病毒耐药的预防

耐药的预防包括:(1)慎重选用核苷(酸)类似物,对于那些疾病程度最轻和不易获得持续性病毒抑制的患者,如非活动性携带者和处在免疫耐受期的 HBeAg 阳性患者,应避免选择核苷(酸)类似物进行治疗,尤其对于年轻患者(<30岁),更须慎重;(2)使用抗病毒高效、耐药突变率低的药物;(3)监测病毒学应答、及时调整或更改药物,如 LdT 在 24 周时和 ADV 在 48 周时 HBV DNA 水平 PCR 法 <300 拷贝/ml 时可预测 2 年和 4 年的耐药发生率,若高于此值可考虑变更治疗方案;(4)避免单药序贯治疗、中断治疗;(5)尽量避免可导致多重耐药的抗病毒药物,在联合治疗中可参考体外交叉耐药结果,如 LdT 与 LAM 联合应用时耐药发生率较单一 LAM 为高。

五、抗病毒耐药株持续存在的应对方案

1. 拉米夫定耐药 HBV:体外实验显示阿德福韦酯、替诺福韦和恩替卡韦对拉米夫定耐药 HBV 突变株有抗病毒作用,研究表明治疗 LAM-R 者阿德福韦酯联合拉米夫定与阿德福韦酯单药治疗的 HBV DNA 下降幅度相似,但改用阿德福韦酯单药治疗的患者易发生 ADV-R,在药物转换期较容易出现肝炎发作^[7]。

众多临床试验证明,恩替卡韦能够有效抑制拉米夫定耐药 HBV 突变株,但需

要剂量较高(1.0 mg/d)。而且先前存在的拉米夫定耐药突变会增加恩替卡韦耐药的突变率;所以,恩替卡韦并不是拉米夫定耐药患者的理想药物^[8]。

2. 阿德福韦酯耐药 HBV:体外实验显示拉米夫定和恩替卡韦对阿德福韦酯耐药 HBV 突变株有抗病毒作用。但相应的临床数据不足,一些临床病例分析发现:拉米夫定可以有效抑制阿德福韦酯耐药患者血清 HBV DNA 水平。但相关研究发现在重新使用拉米夫定后,其耐药相关位点的变异可以很快出现。对 2 例阿德福韦酯耐药患者改用恩替卡韦的疗效观察证实了它的有效性,但尚待更多的病例证实其可重复性及其持续有效的时间^[9]。

3. 恩替卡韦耐药 HBV:体外实验显示阿德福韦酯和替诺福韦对恩替卡韦耐药 HBV 突变株有抗病毒作用,但尚无相关临床数据^[10]。

总之,HBV 耐药株带来的问题日益增加,最好的处理方法就是预防耐药的发生。对不符合抗病毒治疗指针者持慎重态度,符合治疗适应证应选择高效、耐药率低的药物,对抗病毒全过程进行监测,治疗失败时,及时检测其耐药突变株、及时更换药物。对已出现耐药者,参照体外交叉耐药情况合理组合治疗方案。多重耐药性的出现对临床是很大的挑战,应启动新的联合治疗方案,进一步提高耐药的监测和管理水平,造福于乙型肝炎患者。

参 考 文 献

- 1 Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2003,125:1714-1722.
- 2 Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*,1999,30:1302-1306.
- 3 Fung SK, Lok AS. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antivir Ther*, 2004,9:1013-1026.
- 4 Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther*,2004,9:679-693.
- 5 Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Monitoring drug resistance in chronic hepatitis B virus (HBV)-infected patients during lamivudine therapy:evaluation of performance of INNO-LiPA HBV DR assay. *J Clin Microbiol*,2002,40:3729-3734.
- 6 Hussain M, Fung S, Libbrecht E, et al. Sensitive line probe assay that simultaneously detects mutations conveying resistance to lamivudine and adefovir. *J Clin Microbiol*,2006,44:1094-1097.
- 7 Westland CE, Yang H, Delaney WE, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *Hepatology*,2003,38:96-103.
- 8 Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology*,2005,129:1198-1209.
- 9 Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology*,2003,125:292-297.
- 10 Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*,2004,48:3498-3507.

(收稿日期:2007-06-11)

(本文编辑:王丹静)