

新型核苷(酸)类似物与慢性乙型肝炎治疗

邢卉春 成军

慢性乙型肝炎是一种进展性疾病,有资料显示,在6岁以前受感染的人群中约25%在成年时发展成肝硬化和肝癌^[1]。HBV的持续存在和不断复制是导致病情进展的根本原因,因此抗HBV是治疗慢性乙型肝炎的关键。目前,用于乙型肝炎抗病毒治疗的药物有干扰素类及核苷(酸)类似物两大类。核苷(酸)类似物(nucleoside/nucleotide analogue)是以核苷(酸)为基础,进行各种化学基团修饰或取代而形成的核苷(酸)衍生物。该衍生物在胞浆内转换成有活性的三磷酸盐,在核酸合成过程中竞争性掺入病毒的DNA链,抑制病毒的DNA多聚酶和逆转录酶的活性,终止DNA链的延长和合成,而发挥抗病毒作用。由于HBV复制过程是在胞浆中进行,而宿主核酸的转录、复制主要发生在细胞核及线粒体内,因此,核苷(酸)类似物可选择性的抑制病毒复制,而对宿主细胞无明显毒副作用。目前已批准及正在研发的抗HBV核苷(酸)类似物主要有以下几种(表1)。

表1 抗HBV的核(酸)类似物^[2]

分类	中文名或代号	英文名	商品名	缩写	化学名	批准上市时间 FDA/SFDA*
腺苷酸类	阿德福韦酯	adefovir	贺维力(Hepsera)、代丁、名正	ADV	5'-脱氧单磷酸阿糖腺苷的无环类似物	2002年9月/2005年3月
	替诺福韦酯	tenofovir viread		TDF	无环单磷酸腺苷衍生物	
	瑞莫夫韦	remofovir			ADV的前体	
	MCC-478 (LY582563)	alamifovir			2-氨基-9-[2-(磷酸甲氧基乙酯)-6-(4-甲氧苯硫)嘌呤双(2,2,2-三氟乙酯)]	
鸟苷(酸)类	恩替卡韦	entecavir	博路定(Baraclude)	ETV	环氧羟碳脱氧鸟苷类似物	2005年3月/2005年11月
	LB80380/ ANA380				鸟嘌呤核苷单磷酸盐类似物	
	MIV-210	fluoroguanosine		FLG	2',3'-双脱氧-3'-含氟鸟嘌呤核苷酸	
胞苷类	拉米夫定	lamivudine	贺普丁(Heptodin)	LAM/LVD	2'3'-二脱氧3'硫胞嘧啶	1998年12月/ 1998年12月
	恩曲他滨	entricitabine		FTC	2'3'-二脱氧-5-氟-3'硫胞嘧啶	
	ACH-12.443			β-LFd4C	β-L-氟-4-脱氧胞嘧啶	
胸苷类	替比夫定	telbivudine	素比伏(Tyzeka)	LdT	β-L-脱氧胸腺嘧啶核苷	2006年10月/ 2007年2月
尿苷类	克拉夫定	clevudine		L-FMAU	2'-氟-5-甲基咪唑嘧啶	

注: *指批准用于抗HBV治疗的时间; FDA:(美国)食品及药物管理局; SFDA(中国)国家食品药品监督管理局。

作者单位:100015 北京,首都医科大学北京地坛医院肝病中心
通讯作者:邢卉春, Email:hchxing@sohu.com

一、已用于临床的抗 HBV 核苷(酸)类似物

1. 拉米夫定(LAM):是第一个批准用于抗 HBV 的核苷类似物,对 HIV 亦有抗病毒作用,已在临床应用多年。LAM 起效快,1~3 周就可见 HBV DNA 滴度下降,甚至达到检测低限以下,但不能抑制及清除肝细胞内 HBV cccDNA,故需长期服用以取得持久效果。LAM 对阻止病毒蛋白表达无直接抑制作用,所以 HBeAg 阴转率低。临床研究显示,对于 HBeAg 阳性者,用 LAM 100 mg/d 治疗 1 年,90% 的 HBV DNA 明显降低,44% 低于检测低限,HBeAg 血清转换率为 17%,ALT 复常率 41%,组织学改善率 52%;对于 HBeAg 阴性者的疗效与 HBeAg 阳性者相当。应用 LAM 治疗 1 年停药 6 个月后持久应答率低($< 5\%$),且 30% 可有肝炎急性发作^[3]。在失代偿期肝硬化患者不适当停药有发生重型肝炎的风险,应予注意。延长治疗时间可提高应答率^[1,4],但同时也增加了 DNA 聚合酶的 YMDD(酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸)变异率。YMDD 是位于 HBV DNA 聚合酶活性中心内的一个高度保守的氨基酸序列,是 LAM 的作用位点。当 YMDD 基序变异为 YVDD/YIDD(rtM204V/I)基序,LAM 与 HBV DNA 聚合酶亲和力减低,对 HBV 复制的抑制作用减弱,即发生了病毒对 LAM 耐药(LAM-R),出现病毒学及生化突破(breakthrough)。用药 1、2、3、4 年,HBeAg 阳性者的变异率分别为 24%、38%、50%、67%,HBeAg 阴性者的变异率分别为 39%、54%、57%(无 4 年资料)^[3,5]。HBV 耐药变异常常伴随着肝脏炎症活动,通常较轻;但对于肝硬化患者可能会发生严重的肝炎。因此在治疗期间应定期检测病毒变异情况,一旦出现变异,争取在 ALT 上升前尽早更换或加用其他抗病毒药如 ADV、ETV 或 IFN- α 等^[6,7]治疗。

对于 2~17 岁儿童患者,国外有随机双盲安慰剂对照试验,显示 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最高不超过 100 mg/d)治疗 18 个月,HBV DNA 低于检测下限者占 47%,HBeAg 阴转 32%,ALT 复常率 55%;12 个月和 18 个月病毒变异率分别为 19% 和 33%。但国内尚未对 12 岁以下儿童慢性乙型肝炎进行系统的临床研究,疗效和安全性有待确定。

LAM 耐受性好,不良反应小,长期应用未见严重的不良事件^[4],但持久应答率低、长期治疗耐药变异的危险性明显升高。

2. 阿德福韦酯(ADV):为单磷酸核苷酸类似物,口服后无需磷酸化即有抗病毒作用,对 LAM-R HBV 病毒株也有很强的抑制作用。但其抗病毒作用较 LAM 弱、起效慢^[8]。

一项大的随机安慰剂对照研究显示,在 HBeAg 阳性或阴性的慢性乙型肝炎患者,用 ADV 10 mg/d 治疗 48 周,HBV DNA 分别下降 $3.5 \log_{10}$ 及 $3.9 \log_{10}$ 拷贝/ml,ALT 复常率分别为 48% 及 72%、组织学改善分别 64%,33% ($P < 0.001$)^[9],示 ADV 对 HBeAg 阳性或阴性者均有明显的抗病毒作用。长期治疗(4~5 年)可明显降低肝中的 HBV cccDNA(但不能清除)、前基因组 RNA 及 HBV DNA 水平^[10],但这些变化是否预示持续应答还有待进一步验证。

ADV 与 LAM 间无交叉耐药性,对 LAM 耐药者,用 ADV 治疗仍有明显疗效^[11,12],但易发生对 ADV 的耐药。Lee 等对 50 例 LAM 耐药者用 ADV 治疗 48 周,19% 的出现耐药变异(A181V 或 N236T)^[6];而未曾用过 LAM 者,ADV 治疗 1 年未发现 1 例耐药变异。然随着用药时间的延长,基因耐药的发生率由 1 年的 0 发展到 2、3、4、5 年的 3%、11%、18%、28%。

ADV 10 mg/d 的耐受性及安全性好,治疗 3 年无明显的不良反应及肾毒性;但 30 mg/d 治疗 3 年,2.5% 患者的血清肌酐升高,但停药后可恢复正常^[4]。因此,ADV 10 mg/d 是美国 FDA 及中国 SFDA 批准临床应用的剂量。ADV 目前尚无在 12 岁以下儿童中使用的资料。

阿德福韦酯的主要优点是对拉米夫定耐药变异株仍有抗病毒活性、耐药变异率低。但费用较拉米夫定高。

3. 恩替卡韦(ETV):与前两药相比,其作用强而持久,长期应用耐药变异的发生率低。对 ADV 耐药株有较强的抗病毒作用,但对 LAM 耐药株的抗病毒作用较野生株的弱^[6]。

一项随机双盲临床研究中,初治患者用恩替卡韦 0.5 mg/d 或 LAM 100 mg/d 治疗 24 周,分别有 83.7% 及 57.5% ($P = 0.008$) 的患者 HBV 低于检测水平,但 HBeAg 阴转率极低(分别为 0 及 6%)^[3];治疗 96 周,HBV DNA 阴转率(< 300 拷贝/ml)增至 80% 及 39% ($P < 0.0001$);HBeAg 血清转换率增至 31% 及 25%^[13a];与 ADV 比较,对于 HBeAg 阳性者治疗 24 周,HBV DNA 下降幅度分别为 6.97 \log_{10} 及 4.84 \log_{10} 拷贝/ml,HBV DNA 阴转率(< 300 拷贝/ml)分别为 45% 及 13%^[13b]。显示 ETV 有较强的抗 HBV 活性,疗效优于 LAM 及 ADV。

ETV 与 LAM 有一定的交叉耐药性,但对 ETV 耐药者应用 ADV、TDF 治疗仍敏感^[14]。ETV 用于核苷类初治患者耐药变异发生率很低(用药 2~3 年均 $< 1\%$),因此是乙型肝炎长期治疗的可选药物,且长期应用(120 周)可获得 HBsAg 的阴转(约 5%)^[13]。HBV 至少需 3 个位点变异(在 LAM-R 两个耐药位点 L180M、M204V/I 基础上再加 T184G、S202G/I 或/和 M250V)才能对 ETV 产生耐药^[15]。对于基线时存在 LAM 基因耐药及病毒反弹者,应用 ETV 累积耐药发生率明显提高(1、2、3 年分别为 1%、10% 及 25%)。最近对于 LAM 耐药者分别用 ETV 1 mg/d 或 0.5 mg/d 及 LAM 100 mg/d 治疗 24 周,HBV 低于检测水平的比率分别为 79%、53% 和 13% ($P < 0.0001$),提示 ETV 对 LAM 耐药者仍有效,但敏感性降低,需加大剂量(1 mg/d)以获得较好的疗效,故对于初治患者,ETV 推荐剂量为 0.5 mg/d,而 LAM 耐药者推荐剂量为 1 mg/d。

ETV 是目前作用最强、相对安全、很少引起耐药变异的抗病毒药。ETV 无抗 HIV 活性,很可能是第一个在 HIV/HBV 共感染时口服单独抗 HBV 药^[16]。ETV 治疗期间不良事件的发生率与拉米夫定相似。可能出现的不良反应有酸中毒、肝肿大、肝脏脂肪变性等,表现为头痛、头晕、腹泻和疲劳等。

4. 替比夫定(LdT):属于 β -L-核苷(酸)类似物。该类似物具有选择性、特

异性的强效抗嗜肝 DNA 病毒的化合物,包括 L-脱氧胸腺嘧啶核苷(LdT)、缬氨酰-L-脱氧胞嘧啶核苷(valtorecitabine, Val-LdC)及左旋脱氧腺嘌呤(LdA)。LdT 与天然脱氧胸苷(β -D 构型)构型完全相反,抗病毒机理与 LAM 相似,为期两年的 III 期临床研究(GLOBE 研究)显示,LdT 治疗组(LdT 600 mg/d)与 LAM 治疗组相比,对于 HBeAg 阳性者,治疗 52 周时的总体应答率(定义为 HBV DNA $< 10^5$ 拷贝/ml 加上 ALT 复常或 HBeAg 转阴)分别为 75% 及 67%、HBV DNA 载量较基线下降分别为 $6.5 \log_{10}$ 及 $5.5 \log_{10}$ 拷贝/ml ($P < 0.0001$)、HBV DNA 阴转率(< 300 拷贝/ml)分别为 60% 及 40%、ALT 复常率分别为 77% 及 75%、HBeAg 阴转率分别为 26% 及 23%、HBeAg 血清转换率分别为 22% 及 21%、组织学改善率分别为 68% 及 61%、耐药变异率分别为 3% 及 8%、病毒学反弹率分别为 3% 及 10% ($P < 0.001$);对于 HBeAg 阴性者治疗结果与之类似;104 周的结果显示,由于耐药的发生,总有效率、HBV DNA 低于检测低限的比率均有所下降^[17,18]。Bzowej 等进行了以 ADV 为对照的 III 期临床研究,24 周时 HBV DNA 下降幅度分别为 $6.3 \log_{10}$ 及 $4.9 \log_{10}$ 拷贝/ml,低于检测低限的比率分别为 38% 及 17%^[19]。这些结果显示 LdT 能快速、显著地抑制血清 HBV 水平,其病毒学、血清学、生物化学及组织学应答率均明显优于 LAM 及 ADV,LdT 耐药变异发生率较高(一年变异率为 5%),且随治疗时间的延长而增高。表型研究显示对 LAM 耐药的 M204I 变异与 LdT 有交叉耐药性,对 ADV 耐药的 A181V 变异可使 HBV 对 LdT 的敏感性降低^[20,21]。治疗 24 周时病毒载量 $> 3 \log_{10}$ 拷贝/ml 者于 2 年时发生耐药的危险性更高,建议对此类患者尽早加用另一抗病毒药来抑制病毒^[22]。

LdT 具有良好的耐受性及安全性,治疗期间常见的不良事件主要有上呼吸道感染、鼻咽炎、乏力及头痛,4% 发生血清 ALT 升高、0.013% (9/680) 发生血清 CK 升高。

二、正在研发的其他抗 HBV 核苷(酸)类似物

1. 克拉夫定(L-FMAU):也为 L-核苷类似物,体外实验显对 HBV 野生株及 LAM 耐药株均有较好的抗病毒活性,且停药后病毒学反弹发生较晚。目前正在 III 期临床研究,显示 30 mg/d,耐受性好,对 HBeAg 阳性/阴性患者治疗 24 周,HBV DNA 阴转率(检测不到)分别为 59% 及 92%,ALT 复常率分别为 68.2% 及 74.2%。提示克拉夫定对 HBeAg 阳性/阴性患者均有较强的抑制 HBV DNA 作用。动物实验未见明显不良反应,但克拉夫定与 LAM 有交叉耐药性^[23]。

2. 恩曲他滨(FTC):为含氟的胞嘧啶核苷类似物,对 HBV 及 HIV 均有抗病毒活性,为核苷类逆转录酶抑制剂,已被批准用于 HIV 治疗,目前正在 III 期临床研究 HBV 感染的可行性研究。在亚洲的一项随机双盲研究中,98 例(77 例 HBeAg 阳性及 21 例 HBeAg 阴性)随机接受每天 25 mg、100 mg 或 200 mg 的 FTC 治疗 48 周,病毒载量分别降低 $2.6 \log_{10}$, $3.1 \log_{10}$ 及 $2.9 \log_{10}$ 拷贝/ml。对 HBeAg 阳性及阴性的慢性乙型肝炎疗效相当。基因分析发现,用 FTC 每日 100 mg 及 200 mg 治疗 48 周,耐药发生率分别为 12% 及 6%,提示单用药、且低剂量时易发生耐药。

由于其结构与 LAM 相似,与 LAM 有交叉耐药性。目前正在进行中Ⅲ期临床研究^[6]。

3. 替诺福韦酯(TDF):为与 ADV 相似的核苷酸类似物,由美国 Gilead 公司研发,2001 年 FDA 批准用于抗 HIV,现发现其有较强的抗 HBV 活性。其抗 HBV 活性强于 ADV。已有较多 TDF 用于治疗 HBV/HIV 共感染的资料,TDF 治疗未合并 HIV 感染的慢性乙型肝炎的Ⅲ期临床研究正在进行中。Van Bommel 等用 TDF 300 mg/d 或 ADV 10 mg/d 分别对 HBeAg 阳性的 35 例(全部对 LAM 基因型耐药注 3)及 53 例(其中 32 例对 LAM 基因型耐药)的慢性乙型肝炎患者治疗 12 月,HBV DNA 阴转率(< 400 拷贝/ml)分别为 94%、32%;治疗 24 月,分别为 100% 及 35%~49%,HBeAg 阴转率分别为 51%、21%,提示 TDF 有较强的抗 HBV 作用;对 20 例 LAM-R 的慢性乙型肝炎用 ADV 治疗 15 月 HBV DNA 仍 > 4 log₁₀ 拷贝/ml,换用 TDF(300 mg/d)治疗 3.5 月,95%(19/20)患者的 HBV DNA 转阴,12 月时 71.4%(10/14)患者的 ALT 复常^[7],提示 LAM 基因耐药者对 ADV 应答率下降,但不影响对 TDF 的应答^[4]。Maus 等单用 TDF 治疗 LAM 高度耐药慢性乙型肝炎,治疗 24 月亦取得较好的应答(83% 患者的 HBV DNA 检测不到、31.8% 的 HBeAg 阴转);对 ADV 耐药的 A236T 及 A181V 变异株,对 TDF 敏感性降低,但仍有效^[24]。有学者认为 TDF 疗效好于 ADV 可能与所用剂量不同有关,但提高 ADV 的剂量会增加肾毒性风险^[6]。因此,TDF 是目前有希望的抗 HBV 药,尤其是在 HBV/HIV 共感染需进行高效抗逆转录病毒治疗时更适合。

4. 瑞莫夫韦:甲磺酸瑞莫夫韦是 ADV 的前体,进入体内后,在肝脏细胞色素 P4503A4(CYP3A4)的作用下特异性活化成阿德福韦酯而起作用。动物实验对大鼠口服放射性同位素标记的瑞莫夫韦与 ADV 进行比较,发现瑞莫夫韦在肝脏是 ADV 的 3 倍,而在肾脏前者仅为后者的 1/6,表明其对肝脏有较好的靶向性,且对肾毒性低于 ADV。I 期临床试验显示瑞莫夫韦 10 mg,20 mg,30 mg/d 治疗 28 天,血清 HBV DNA 水平下降 2.51 log₁₀、2.64 log₁₀、2.73 log₁₀ 拷贝/ml,血清 ALT 水平也有所下降。在随机开放的 II b 期临床研究中,242 例乙型肝炎患者接受瑞莫夫韦 5~30 mg/d 治疗与接受 ADV 10 mg/d 治疗比较,瑞莫夫韦降低 HBV DNA 的作用明显优于 ADV,且耐受性好,无严重不良反应。Ⅲ期临床的结果尚未见报道。

5. Alamifovir(LY582563, MCC-478):为 ADV 衍生物,体外实验对 HBV 有很强的抗病毒活性(较 LAM 强 80 倍),对 LAM 耐药(M204I, M204V 和 L180M/M204V 部位突变)及野生株均有较高的抗病毒活性,但对 HIV 无明显的抗病毒作用。动物实验显示 MCC-478 毒性较 ADV 低,与 ADV 有交叉耐药性,对 N236T 突变的 HBV 无抗病毒作用。目前已见其药代动力学及耐受性实验的报告^[25],然进一步的临床研究尚未见报道。

6. LB80380/ANA380:一种口服鸟嘌呤核苷单磷酸盐类似物,口服吸收后在体内代谢成活性形式的 LB80317 而发挥抗病毒作用。体外实验对 HBV 野生株及

YMDD 变异株均有抗病毒活性。Yuen 等进行了随机、安慰剂 I/II 临床研究,在 29 例 HBeAg 阳性的成人慢性乙型肝炎分别用 4 个剂量(每日 30 mg、60 mg、120 mg、240 mg)治疗 4 周,12 周后随访,HBV DNA 分别下降了 $3.05 \log_{10}$ 、 $4.2 \log_{10}$ 、 $3.67 \log_{10}$ 、 $3.68 \log_{10}$ 拷贝/ml,每日 60 mg 或以上剂量达到最大抑制病毒活性。各剂量的安全性、耐受性均好,未发现与剂量相关的不良反应,肾毒性低于 ADV。

7. 2',3'-双脱氧-3'-含氟鸟嘌呤核苷酸(fluciclovir, FLG):为含氟脱氧鸟嘌呤核苷类似物,原用于抗 HIV 治疗,由于 HIV 和 HBV 有相似的逆转录酶,故用于抗 HBV 的研究。初步研究显示 FLG 在体内外均有抑制 DHBV 及 HBV 的作用;对 HBV 野生株、LAM 耐药株、ADV 耐药株及 LAM-ADV 耐药株均有较好的抗病毒活性^[25]。

8. β -L-Fd4C(elvucitabine, ACH-126,443):也为 L-核苷类似物,对 HIV、HBV 野生株和 LAM 耐药株均有很强的抗病毒活性,其作用比 LAM 强 10 倍。已于 2002 年 2 月进入治疗慢性乙型肝炎的 II 期临床试验,但最近发现其对人体骨髓有严重的毒性而暂缓生产。

三、核苷(酸)类似物在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的应用

核苷(酸)类似物的应用是慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一个里程碑。慢性乙型肝炎治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗。治疗的总体目标是最大限度地长期抑制或消除乙型肝炎病毒,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展。减少和防止肝脏失代偿、肝硬化肝细胞癌(HCC)及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间^[1]。其中持续抑制病毒是减轻肝脏损害的关键,因此,抗病毒治疗是慢性乙型肝炎治疗的主要内容。口服核苷(酸)类似物的应用及不断开发使乙型肝炎抗病毒治疗大大向前迈进。对于慢性乙型肝炎,无论 HBeAg 阳性或阴性,只要 ALT 在 2~10 倍正常上限(ULN)(至少间隔 2 月),HBV DNA 升高(HBeAg 阳性者 $>10^5$ 拷贝/ml, HBeAg 阴性者 $>10^4$ 拷贝/ml);或肝组织病理学上有明显的炎症活动(G2-3)或中度以上(S2)以上纤维化病变,即需抗病毒治疗^[1,27,28]。但大量临床实践证实 ALT 水平正常者不一定不需要治疗,尤其是 40~45 岁 ALT 正常的慢性 HBV 感染者,大约有 1/3 的肝活组织检查有 2 级以上肝纤维化,即使 HBV DNA 阴性病情亦有可能继续进展。因此,美国 2006 年慢性乙型肝炎病毒感染处理治疗规范^[29]简称《规范》中指出只要病毒水平高(≥ 2000 IU/ml),年龄 $\geq 35 \sim 40$ 岁者应进行肝活检以确定是否行抗病毒治疗;即使 HBV DNA 病毒水平不太高(< 2000 IU/ml),只要有明显的肝组织学病变也应考虑抗病毒治疗。对于代偿期或失代偿期肝硬化,无论 HBeAg 阳性或阴性、HBV DNA 水平高或低都需要考虑抗病毒治疗。因此对于慢性 HBV 感染者,要根据病人的年龄、性别、感染时间、HBV DNA 水平、ALT 水平等多种因素综合分析,权衡利弊来决定是否进行抗病毒治疗。

由于 HBV 复制过程中要在细胞核内形成共价闭合环状 DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA),成为 HBV 复制及转录的模板,半衰期长(6 个

月),并可随肝细胞再生进入到子代细胞中,且目前尚无一种有效的药物能清除,只能通过延长疗程来耗竭之,因此应用口服核苷(酸)类似物抗 HBV 需要较长的疗程。《规范》提出:HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者疗程为于 HBeAg 血清学转换后,HBV DNA 降至用 PCR 测不到,然后再继续治疗 6~12 个月;对 HBeAg 血清学转换但 HBV DNA 仍可测到且较稳定者,应再继续治疗 6 个月,如仍维持 HBeAg 血清学转换,可考虑停药(对非肝硬化患者);肝硬化患者应长期和无限期治疗,直至患者 HBV DNA 阴性,HBsAg 消失。

到目前为止,口服核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎基本上是单药方案。由于抗 HBV 的长期性,单药应用所面临的最重要问题之一是治疗过程中 HBV 的耐药变异。现有的几种口服核苷(酸)类似物(包括 LAM、ADV、ETV 和 LdT 等)治疗过程中均可出现耐药变异。解决的办法是进行序贯用药,如经 LAM 治疗后发生耐药的患者换用 ADV 或 ETV 或 IFN 等(常重叠 1~3 月)。近年来,联合治疗越来越受到人们的重视。曾有报道阿德福韦酯与拉米夫定联合治疗并不比单一拉米夫定疗效好,但最近研究显示再延长疗程 52 周,联合用药组病毒抑制率明显高于单药治疗组(分别为 43% 及 25%),且随着疗程的延长,病毒反弹率在联合治疗组明显低于单药治疗组(分别为 6% 及 18%);对于 LAM 耐药者,高病毒载量的患者加用 ADV 的联合治疗较换用 ADV 的序贯治疗能获得更好的病毒学应答率;而低病毒载量者换用或加用 ADV 均可获得较好的病毒学应答率,但联合用药可以降低病毒对 ADV 耐药变异的发生^[30];一项对 30 例患者双盲、随机接受阿德福韦酯或阿德福韦酯加恩曲他滨联合治疗 48 周的研究,显示联合治疗组血清 HBV DNA 水平明显低于单药治疗组(分别为 5.44 log₁₀ 与 3.40 log₁₀ 拷贝/ml)。但联合治疗尚未形成共识的方案,有些联合治疗效果不尽人意,如 Lai 等进行的 LdT 与 LAM 联合应用不仅未出现协同抗病毒作用,反而降低了病毒学应答率,但病毒反弹在联合用药组明显低于单药治疗组(分别为 12.2% 及 21.0%)^[31]。提示联合用药即使不能提高抗病毒疗效,也可降低耐药变异的风险。正如抗 HIV 所用的“鸡尾酒”疗法,联合用药可成为口服核苷(酸)类似物抗 HBV 方案的发展趋势。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志, 2005, 13: 881-891.
- 2 王汝龙, 王曼丽. 核苷类抗乙肝病毒药物选评. 临床药物治疗杂志, 2006, 4: 3-7.
- 3 Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Treatment of chronic hepatitis B. J Viral Hepat, 2005, 12: 333-345.
- 4 Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. Liver Int, 2005, 25: 472-489.
- 5 Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5: 350-359.
- 6 Pratt DS. Hepatitis B -- Current and Emerging Therapies (Conference Coverage). 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases / Viral Hepatitis, San Francisco, California, 2005, 11-15.
- 7 van Bommel F, Zollner B, Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection

- and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology*, 2006, 44:318-325.
- 8 Sherman M, Bain V, Villeneuve JP, et al. Hepatitis B. Management of Viral Hepatitis: A Canadian Consensus Conference 2003/2004. Publication Number : 4409.
 - 9 Yang H, Westland CE, Delaney WE, et al. Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil for up to 60 weeks. *Hepatology*, 2002, 36:464-473.
 - 10 Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti IN, et al. Sustained biochemical and virologic remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil (ADV) treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, Massachusetts, 2006, October 27-31. Abstract 114.
 - 11 Kim do Y, Kim HJ, Lee CK, et al. Efficacy of adefovir dipivoxil in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus genotype C infection. *Liver Int*, 2007, 27:47-53.
 - 12 Hadziyannis SJ. New developments in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Biol Ther*, 2006, 6:913-921.
 - 13a Gish R, Chang TT, Lai CL, et al. Hepatitis B surface antigen loss in antiviral-treated patients with HBeAg(+) chronic hepatitis B infection: observations from antiviral-naive patients treated with entecavir or lamivudine. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31.
 - 13b Leung N, Peng CY, Sollano J, et al. Entecavir results in greater HBV DNA reduction vs adefovir in chronically infected HBeAg(+) antiviral-naive adults: 24 week results (E. A. R. L. Y. study). Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31, 2006. Boston, Massachusetts. Abstract 982.
 - 14 Tenney DJ, Baldick CJ, Rose RE, et al. Only a subset of HBV substitutions at entecavir resistance residues lead to phenotypic resistance and virologic rebound. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31, 2006. Boston, Massachusetts. Abstract 173.
 - 15 Colonna R, Rose R, Pokornowski K, et al. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir treated nucleoside naive patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31, 2006. Boston, Massachusetts. Abstract 110.
 - 16 Langley DR, Walsh AW, Baldick CJ, et al. Inhibition of Hepatitis B Virus Polymerase by Entecavir. *J Virol*. 2007, 31. [Epub ahead of print].
 - 17 Lai C, Gane E, Hsu C, et al. Two-year results from GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LdT) vs lamivudine. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31, 2006. Boston, Massachusetts. Abstract 91.
 - 18 Lai C, Gane E, Liaw Y, et al. Telbivudine (LdT) vs. lamivudine for chronic hepatitis B: first-year results from the international phase III GLOBE trial. Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2005. San Francisco, California. Abstract LB01.
 - 19 Bzowej H, Chan H, Lai C, et al. A randomized trial of telbivudine (LdT) vs adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: final week 52 results. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31, 2006. Boston, Massachusetts. Abstract 1005.
 - 20 Qi X, Zhu Y, Curtis M, et al. In vitro cross-resistance analysis of the HBV polymerase mutation A181V. Program and abstracts of the 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. April 13-17, 2005. Paris, France. Abstract 536.
 - 21 Yuen MF, Lai CL. Telbivudine: an upcoming agent for chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005, 3:489-494.
 - 22 Di Bisceglie A, Lai C, Gane E, et al. Telbivudine GLOBE trial: maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 27-31, 2006. Boston, Massachusetts. Abstract 112.
 - 23 Pharmasset, Inc. Pharmasset to Develop Clevudine for the Treatment of Chronic Hepatitis B under a License from Bukwang Pharmaceuticals. Press Release. June 27, 2005.
 - 24 William E, Delaney IV, Adrian S, et al. Intracellular Metabolism and In Vitro Activity of Tenofovir against Hepatitis B Virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50:2471-2477.
 - 25 Kamiya N, Kubota A, Iwase Y, et al. Antiviral activities of MCC-478, a novel and specific inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002, 46:2872-2877.
 - 26 Jacquard AC, Brunelle MN, Pichoud C, et al. In Vitro Characterization of the Anti-Hepatitis B Virus Activity and Cross-Resistance Profile of 2', 3'-Dideoxy-3'-Fluoroguanosine. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 2006, 50:3955-3961.
 - 27 The EASL Jury. Easl International Consensus Conference On Hepatitis B. *J Hepatol*, 2003, 39: S3-S25.

- 28 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Alexandria (VA): American Association for the Study of Liver Diseases. 2004. 25 p. [234 references].
- 29 Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4: 936-962.
- 30 ampertico P, Marzano A, Levrero M, et al. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. Program and abstracts of the 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 27-31, 2006. Boston, Massachusetts. Abstract LB5.
- 31 Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. Telbivudine Phase II Investigator Group. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine and the combination in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology, 2005, 129: 528-536.

(收稿日期: 2008-05-08)

(本文编辑: 温少芳)

邢卉春, 成军. 新型核苷(酸)类似物与慢性乙型肝炎治疗[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(1): 98-106.