

慢性丙型肝炎抗病毒治疗进展

霍霏霏 刘晓清 周宝桐 李兴旺

20世纪70年代提出了输血后非甲非乙型肝炎,一直用传统方法寻找其病原体,直至1989年,应用现代分子克隆技术才鉴定出丙型肝炎病毒(HCV),并证实HCV是输血后肝炎的主要致病因子。相对乙型肝炎,丙型肝炎更容易慢性化,导致肝硬化和肝细胞肝癌(HCC),治疗更困难,至今尚无有效疫苗预防。因此,目前丙型肝炎已成为世界主要公共卫生问题之一。

一、丙型肝炎流行病学

据WHO估计,全球约1.8亿人口感染了HCV,其中的1.3亿为慢性丙型肝炎病毒携带者,可能发展为肝硬化和(或)肝癌。据统计每年大约有300万~400万的新发HCV感染病例,其中70%可能发展为慢性肝炎。我国一般人群抗HCV阳性率为3.2%。以长江为界,北方(3.6%)高于南方(2.9%)^[1]。HCV基因型呈明显的地域性分布。HCV基因1a、1b型最常见,几乎呈全球性分布;其中基因1a型主要见于欧美国家,而1b型在亚洲国家多见。其次为基因2a和2b型;HCV基因3、4、5、6型最少见。我国HCV的主要基因型为基因1b、2a和6型(见于香港)。

感染HCV后,病毒血症持续6个月仍未清除者为慢性感染,丙型肝炎慢性化率为50%~85%。肝硬化和HCC是慢性丙型肝炎患者的主要死因,其中失代偿期肝硬化最为重要。有报道发生肝硬化后,10年生存率约为80%,而一旦发展至失代偿期,10年的生存率仅为25%^[1]。

二、慢性丙型肝炎的抗病毒治疗

对于丙型肝炎的治疗,20世纪已经开始应用干扰素,90年代开始应用干扰素联合利巴韦林。目前,HCV的标准抗病毒治疗是24~48周的聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)联合利巴韦林^[2]。此方案对非HCV-1感染者疗效尚可,对我国主要流行的HCV-1感染者半数以上疗效差,而且不论PEG-IFN或利巴韦林均有较多不良反应,且PEG-IFN须定期注射,使用不方便,患者耐受性、依从性均不理想。因此,迫切需要疗效好、疗程短、应用方便、不良反应小的治疗药物和方案。

三、慢性丙型肝炎的抗病毒治疗进展

(一)新的干扰素剂型

PEG-IFN为目前治疗HCV标准方案中的基础药物,因其主要通过免疫调节作用发挥抗病毒疗效,不良反应难于避免。因此,干扰素的研究主要在于提供使

作者单位:100730 北京市,中国医学科学院北京协和医学院、北京协和医院感染科(霍霏霏、刘晓清、周宝桐);北京地坛医院感染性疾病科(李兴旺)

通讯作者:刘晓清,Email: liuxq_pumch@yahoo.com.cn

用更方便的剂型,以提高依从性。口服干扰素(Belerofof)正处于I期临床试验中;更长半衰期的剂型,如IL-29(PEG-IFN-λ)、Belerofof干扰素(长效)、BLX-883和Medusa干扰素(Multiferon)大部分尚处于I期或II期临床研究中。IFN-ω可用于可植入式注射泵,可释放剂量稳定的干扰素。ALB-IFN(融合于人血白蛋白的IFN-α-2b)和IFN-β-1a(REBIF)已在进行III期临床试验。临床试验显示每2周应用一次ALB-IFN与PEG-IFNα-2a产生的疗效和不良反应均相当^[3]。

(二)特异性靶向治疗药物

干扰素治疗的主要目的是增强对病毒的自然免疫反应,新的治疗理念是特异性靶向抗HCV治疗(specifically targeted antiviral therapy for HCV, STAT-C),其药物作用靶点是HCV复制需要的各种酶如蛋白酶和多聚酶抑制剂,或者影响宿主与病毒相互作用的药物如亲环素抑制剂bavituximab(亲环素是病毒入侵宿主细胞所需)^[4-7]。

HCV基因组编码结构蛋白和非结构蛋白,前者组成外膜和核衣壳,后者为病毒复制所必需,也是直接影响HCV复制的新药所作用的靶点。非结构组分包括蛋白酶和解螺旋酶(NS2、NS3和NS4A),将复制复合体锚定至细胞质内膜的蛋白NS4B, RNA结合蛋白NS5A和RNA依赖的RNA多聚酶NS5B。还有2种病毒蛋白酶NS2-3和NS3,NS2-3裂解NS2/3位点而NS3催化NS3/4A、NS4A/B、NS4B/5A和NS5A/B的裂解。NS4B为NS3的辅助因子,可增加其蛋白酶活性^[8]。

目前,研究集中在HCV特异的酶类,NS3蛋白酶和NS5B多聚酶。临床研究中的蛋白酶抑制剂有telaprevir和SCH 503034。多聚酶抑制剂包括valopicitabine、R1479、HCV-796和BILB1941。从已经进行的研究看来,这些新的治疗药物可能提高疗效、缩短疗程、提高患者耐受性和依从性,还可用于不能应用于干扰素的人群。但是,在单用这类药物治疗时HCV很快出现的耐药突变限制了这些药物的应用。

1. 蛋白酶抑制剂: Telaprevir(VX-950)为HCV NS3/4A蛋白酶抑制剂^[9],是一种口服制剂。目前正在进行II b期临床研究。

II b期临床研究显示VX-950单药治疗时3天内HCV RNA下降3个对数级(剂量为450 mg q8h, 750 mg q8h或者1250 mg q12h),对感染基因1型的初治患者或者标准治疗无应答者均可达到以上疗效。在750 mg q8h治疗组,治疗第14天时HCV RNA滴度可下降4.4个对数级。其他两个剂量治疗组,在治疗3~7天后HCV RNA滴度降至最低,随后病毒滴度再度上升^[10,11]。治疗14天检测到HCV NS3蛋白酶变异株的出现,对VX-950敏感性下降。在单用VX-950治疗14天后超声提示肝周淋巴结明显缩小,这表明VX-950可减轻肝脏的炎症,但缺少炎症活动的客观参数,如组织病理学的评价^[12]。

由于HCV多聚酶的低保真度和HCV病毒的高复制率,在治疗之前这些耐药菌株可能就已经存在,但耐药菌株较野生株的复制能力低,所以在治疗前可能检测不到^[13,14]。

对于 VX-950 与 PEG-IFN 联合,联用或者不联用利巴韦林的研究已经证实联合治疗具有明显的优势。据 2006 年 AASLD(American Association for the Study of Liver Diseases)会议上提供的数据显示 VX-950 联合 PEG-IFN α -2a 治疗 14 天时,血清 HCV RNA 可下降 5.5 个对数级,而单独应用 PEG-IFN α -2a 治疗时,血清 HCV RNA 仅下降 1 个对数级,单药 VX-950 治疗 14 天后 HCV RNA 下降 4 个对数级^[15]。研究显示在包括 PEG-IFN 的联合治疗方案或者 PEG-IFN 作为 VX-950 治疗结束后的续贯治疗中,PEG-IFN 均可抑制耐药菌株的出现,这说明 VX-950 耐药菌株对于标准治疗仍敏感,这与体外研究结果一致。该研究中,接受 VX-950 治疗 14 天后的患者再接受聚乙二醇化干扰素和利巴韦林联合治疗 24 周后,血清 HCV RNA 已转阴。研究分析显示接受 VX-950、聚乙二醇化干扰素和利巴韦林联合治疗 12 周患者的血清 HCV RNA 转阴率明显高于接受标准治疗的患者(88% vs 52%)。不良反应事件的发生率两组相当。但 VX-950 治疗组由于不良事件而中断治疗的几率较高(9% vs 3%)。VX-950 组最常见的不良反应包括皮疹、胃肠道功能紊乱和贫血,严重不良事件的发生率为 3%,而对照组为 1%^[16]。2007 年的 EASL(European Association for the Study of the Liver)大会上已经提出关于 VX-950 对 HCV 基因 2、3、4 型的 NS3/4A 蛋白酶抑制活性的进一步研究。体外研究已经证实 VX-950 对基因 2a、2b、3a 和 4a 型蛋白酶的抑制活性和对基因 1a 型的相当。

另外一种口服的 HCV 蛋白酶抑制剂——SCH503034,也正处于 II 期临床研究中^[17]。14 天疗程的观察发现对于标准治疗无反应的 HCV 基因 1 型患者单独应用 SCH503034(400 mg q8h),可使病毒载量平均下降 2.06 个对数级,且其疗效与剂量相关。SCH503034 引起的不良事件较少,与安慰剂对照组相当^[18]。与 VX-950 一样,SCH503034 联合长效干扰素治疗的疗效明显优于各自单药治疗^[19,20]。联合治疗时的 HCV RNA 滴度下降也呈剂量依赖性,200 mg q8h 时可使其下降 2.4 个对数级,而 400 mg q8h 剂量治疗时可使其下降 2.9 个对数级^[21]。

2. 多聚酶抑制剂:HCV NS5B 多聚酶抑制剂可以通过与酶的活性部位结合而影响 HCV RNA 合成的不同阶段。Valopicitabine(NM283)是目前最新的抑制 NS5B 多聚酶的口服制剂,正处于 II 期临床研究中,研究显示无论对于初治患者还是标准治疗无应答的患者,NM283 单药治疗时均表现出剂量相关的抗病毒活性。其与干扰素具有协同作用,当与长效干扰素联合治疗的第 28 天可使 HCV RNA 滴度下降 2.7 个对数级^[22]。对于感染 HCV 基因 1 型初治患者的研究显示,NM283 联合标准治疗方案在治疗的第 24 周可使 HCV RNA 滴度下降 4 个对数级。但大剂量治疗时其胃肠道及血液系统的不良反应比较明显。

其他尚处于临床研究中的多聚酶抑制剂有核苷类似物 R1479(前体药物为 R1626)和非核苷类似物 HCV-796、BILB1941。在 I 期临床试验中发现 R1626 是迄今报道的所有抗病毒药物中疗效最佳的,以 4500 mg q12h 的剂量治疗时,在第 14 天可使病毒载量下降 3.7 个对数级,以 3000 mg q12h 的剂量治疗时,可使其下

降 2.6 个对数级,但后者的耐受性较好^[23]。R1479 与干扰素或者利巴韦林联合治疗时具有协同作用。

3. 亲环素抑制剂:亲环素抑制剂的主要作用机制是影响病毒与宿主间的相互作用。亲环素 B 是 NS5B 的辅助因子,新出现的抗病毒药物的作用靶点是阻断亲环素 B。

进入临床试验的第一种口服的无免疫抑制作用的亲环素 B 抑制剂为 Debio025,体外研究显示当 Debio025 单用或与其他抗病毒药物合用时均具抗病毒效应,当与长效干扰素联用可提高疗效^[24]。Debio025 已经被证实在感染 HCV 基因 1 型或者非基因 1 型患者中均有抗病毒活性。在观察期间无突变菌株的出现。主要不良反应是高胆红素血症,部分患者因此中断治疗。

(三)新药联合治疗

如前所述,新的靶向治疗药物与干扰素联合均有协同作用。研究发现对亲环素抑制剂 Debio025 产生抵抗的复制活跃细胞对于蛋白酶抑制剂、多聚酶抑制剂及干扰素仍敏感^[25]。而且,其对于野生型菌株及耐蛋白酶抑制剂和多聚酶抑制剂的菌株仍有抗病毒活性。研究证实蛋白酶抑制剂联合多聚酶抑制剂发挥了协同抗病毒作用,且耐药菌株的出现几率较单药治疗时小。

四、结语

PEG-IFN- 联合利巴韦林仍是治疗慢性丙型肝炎的标准治疗,但其有效性、耐受性和依从性均不理想。新的靶向治疗药物如蛋白酶抑制剂、聚合酶抑制剂等已经显示出较好的抗 HCV 活性和耐受性,应用这些新药物的 STAT-C 给慢性丙型肝炎的治疗带来了新的曙光,其可望提高疗效、缩短疗程、改善耐受性。新的靶向治疗虽然仍存在限制因素如 HCV 发生耐药突变,但是借鉴 HIV 治疗经验,将具有不同作用机制的药物联合应用可能会成为未来的治疗方向。当然,新药的安全性及有效性尚需要更进一步的研究评价,新的治疗策略也需要更多的循证医学证据支持。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会、中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志, 2004, 12: 194-198.
- 2 NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements, 2002, 19: 1-46.
- 3 Zeuzem S, Benhamou Y, Bain V, et al. Antiviral response at week 12 following completion of treatment with albinterferon α -2b plus ribavirin in genotype-1, IFN-naive, chronic hepatitis C patients. J Hepatol, 2007, 46 (Suppl 1): S293.
- 4 Flisiak R, Horban A, Kierkus J, et al. The cyclophilin inhibitor DEBIO-025 has a potent dual anti-HCV activity in treatment-naive HIV/HCV co-infected subjects. Hepatology, 2006, 44 (Suppl 1): S609.
- 5 Houck DR. Preclinical evaluation of SCY-635, a cyclophilin inhibitor with potent anti-HCV activity. Hepatology, 2006, 44 (Suppl 1): S534.
- 6 Godofsky EW, Shan JS. Phase I single-dose study of bavituximab, a chimeric anti-phosphatidyl serine monoclonal antibody, in subjects with chronic hepatitis C. Hepatology, 2006, 44 (Suppl 1): S236.
- 7 Matsumura T, Kato T, Hu Z, et al. A novel class of amphipathic DNA polymers inhibits hepatitis C virus infection by blocking viral entry. Hepatology, 2006, 44 (Suppl 1): S693.
- 8 Appel N, Schaller T, Penin F, et al. From structure to function: new insights into hepatitis C virus RNA replication. J Biol

- Chem, 2006, 281: 9833-9836.
- 9 Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, et al. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 899-909.
 - 10 Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, et al. Final result of a phase 1b, multiple-dose study of VX-950, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Hepatology*, 2005, 42 (Suppl 1): S234.
 - 11 Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology*, 2006, 131: 997-1002.
 - 12 Friedrich-Rust M, Forestier N, Sarrazin C, et al. Ultrasound evaluation of perihepatic lymph nodes during antiviral therapy with the protease inhibitor telaprevir (VX-950) in patients with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2007, 46 (Suppl 1): S205.
 - 13 Sarrazin C, Kieffer T, Bartels D, et al. Characterization of viral variants in the HCV NS3 protease domain of genotype 1 in patients that are selected during 14 days of dosing with VX-950. *Hepatology*, 2005, 42 (Suppl 1): S751.
 - 14 Chu HM, Zhou Y, Bartels D, et al. Telaprevir (VX-950)-resistant variants exhibit reduced replication capacity compared to wild-type HCV in vivo and in vitro. *J Hepatol*, 2007, 46 (Suppl 1): S230.
 - 15 Kieffer T, Sarrazin C, Miller J, et al. Combination of telaprevir (VX-950) and Peg-IFN alpha suppresses both wild type virus and resistance variants in HCV genotype 1-infected patients in a 14-day phase 1b study. *Hepatology*, 2006, 44 (Suppl 1): S222.
 - 16 McHutchison JG, Everson GT, Gordon S, et al. Results of an interim analysis of a phase 2 study of telaprevir (VX-950) with peginterferon alfa-2a and ribavirin in previously untreated subjects with hepatitis C. *J Hepatol*, 2007, 46 (Suppl 1): S296.
 - 17 Preston RA, Alonso AB, Feely W, et al. SCH 503034, an oral HCV protease inhibitor, is well-tolerated in patients with varying degrees of hepatic impairment. *J Hepatol*, 2007, 46 (Suppl 1): S207.
 - 18 Zeuzem S, Sarrazin C, Rouzier R, et al. Anti-viral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in hepatitis C genotype-1 (HCV-1) patients refractory to pegylated interferon (Peg-IFN-alpha). *Hepatology*, 2005, 42 (Suppl 1): 233A.
 - 19 Malcolm BA, Arasappan A, Bennett F, et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus (HCV) NS3 protease suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon-a-2b (IFN). *Hepatology*, 2005, 42 (Suppl 1): S535.
 - 20 Malcolm BA, Liu R, Lahser F, et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 1013-1020.
 - 21 Zeuzem S, Sarrazin C, Wagner F, et al. Combination therapy with the HCV protease inhibitor, SCH 503034, plus Peg-Intron in hepatitis C genotype-1 Peg-Intron nonresponders: phase 1b results. *Hepatology*, 2005, 42 (Suppl 1): 276A.
 - 22 O'Brien C, Godofsky EW, Rodriguez-Torres M, et al. Randomized trial of valopicitabine (NM283) alone or with peg-interferon, vs. retreatment with peg-interferon plus ribavirin (PEGIFN/RBV) in hepatitis C patients with previous non-response to PEGIFN/RBV: first interim results. *Hepatology*, 2005; 42 (Suppl 1): S234.
 - 23 Roberts S, Cooksley G, Dore G, et al. Results of a phase 1b, multiple dose study of R1626, a novel nucleoside analog targeting HCV polymerase in chronic HCV genotype 1 patients. *Hepatology*, 2006, 44 (Suppl 1): S692.
 - 24 Inoue K, Umehara T, Watanabe T, et al. Non immunosuppressive cyclosporine Debio-025 with interferon shows synergistic anti-HCV effect in chimeric mouse. *Hepatology*, 2006, 44 (Suppl 1): S238.
 - 25 Paeshuyse J, Coelmont L, Kaul A, et al. The Cyclophilin inhibitor Debio-025 is a potent inhibitor of hepatitis C virus replication in vitro. *Hepatology*, 2006, 44 (Suppl 1): S346.

(收稿日期: 2008-12-02)

(本文编辑: 温少芳)

霍霏霏, 刘晓清, 周宝桐, 等. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗进展 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2009, 3(2): 221-225.