

拉米夫定

临床进展荟萃

本书编写组

LAMIVUDINE

上海科学技术出版社

拉米夫定

临床指南荟萃

张永健 主编

LAMIVUDINE

拉米夫定

拉米夫定临床进展荟萃

本书编写组

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

拉米夫定临床进展荟萃 / 本书编写组编. -上海: 上海科学技术出版社, 2004.9

ISBN 7-5323-7512-9

I. 拉. . . II. 本. . . III. 乙型肝炎 - 药物 - 研究
IV. R978.7

中国版本图书馆CIP数据核字 (2004) 第023674号

世 纪 出 版 集 团 出版发行
上海科学技术出版社

(上海瑞金二路450号 邮政编码200020)

新华书店上海发行所经销

上海长鹰印刷厂印刷

开本787×1092 1/16 字数341 000

印张14 插页 4

2004年9月第1版

2004年9月第1次印刷

印数1-8 100

定价:49.60元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

序 一

乙型肝炎病毒(HBV)感染是我国一个严重的传染病。根据全国的流行病学调查,我国约有1.2亿人为慢性乙型肝炎病毒感染者(又称携带者),其中至少有2000万人有不同程度的慢性肝脏病变(慢性乙型肝炎和肝硬化)的临床表现,这些患者十分需要积极有效的治疗,否则可能发展为严重后果,如肝衰竭和原发性肝细胞肝癌。直到20世纪90年代初, α 干扰素治疗慢性乙型肝炎取得成功,但是使用方法不方便,价格较贵,适应证范围较小且疗效不够理想,因此推动了核苷类和其他化学合成药物的研究。最早试用的抗HBV的药物有:齐多夫定(AZT)、阿糖腺苷、阿昔洛韦和膦甲酸钠等,因疗效不佳、不良反应严重等缺点被淘汰。鉴于HBV和HIV(艾滋病病毒)的复制过程中,均需有逆转录酶的参与,在抗HIV药物中筛选抗HBV的药物时,拉米夫定(3TC)脱颖而出,用于治疗慢性乙型肝炎患者获得成功,成为在全球和我国批准治疗慢性HBV感染的第一个口服抗病毒药物。拉米夫定的临床试验始于20世纪90年代中期,美国于1998年12月初正式批准其用于治疗慢性乙型肝炎。我国自1996年开始拉米夫定(商品名贺普丁)临床试验,1998年12月批准得到一类新药的证书,1999年9月批准进口并在中国上市,2000年批准国内试生产,到2003年6月19日批准当地正式生产,前后历经7年。说明开发新药的长期性和艰巨性。

经过全世界各地包括我国在内的数以几十万计患者的临床验证,表明拉米夫定能有效抑制HBV的复制,降低血液和肝脏中的病毒量,改善肝脏生化功能和组织学病变,促进HBeAg/抗HBe的血清转换,阻止肝硬化的发展,提高患者的生存质量,降低总的医疗费用支出。经过长达6年,对近1000位患者的追踪研究,证明患者长期服用拉米夫定是安全的,不良反应与对照组无显著差异。与其他抗HIV药物一样,长期应用拉米夫定可使HBV出现变异和耐药性,导致治疗效果下降。目前已有新的药物如阿德福韦,可以克服拉米夫定治疗中出现的耐药性。

虽然拉米夫定在国内供应已有5年以上,但广大的临床医师,包括专科医师和全科医师,由于工作繁忙,对于拉米夫定的相关文献了解还不够,要全面检索和阅读有一定的困难。为此本书编写组约请有关专家精选了国内外的参考文献,汇编为《拉米夫定临床进展荟萃》,提供给关心拉米夫定的临床、预防和实验医学的同道作为参考。特别值得指出的是,为了让临床医师能掌握拉米夫定的应用策略和方法,自1999年起由国内肝脏病和传染病的专家经过仔细讨论,分别制订了“指导意见”和“共识”。本书收集了最新版的“共识”,从中可以了解到,随着临床经验的积累,医学知识的发展,2003年版的“共识”较1999年版的“指导意见”有明显的进步。人类的知识是不断发展、更新的,医学水平也应与时俱进。本书的内容代表当前我们所掌握的知识,今后需不断补充和更新内容,以便更好地为患者服务。由于本书篇幅有限,很多文献未能全面收录,读者可从刊出文章的参考文献中检索。

上海市医学会

肝病专科学会名誉主任委员

姚光弘

2004年6月1日

序 二

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈世界性分布,全世界 HBV 感染者为 3.5 亿人。我国是 HBV 感染的高发地区,根据 1992 年全国病毒性肝炎血清流行病学调查,人群中 HBsAg 阳性率达 9.75%,约 1.2 亿人。其中慢性乙型肝炎患者约 2 000 万人,10%~30%可发展为肝硬化,肝硬化患者中 1%~5%可发展为肝细胞性肝癌。HBV 感染是我国肝硬化和肝癌的主要病因。HBV 主要经血液或注射途径传染他人,尤其是经母婴传播传染给婴儿,约 90%以上婴儿成为慢性 HBV 携带者,严重危害下一代人的健康。因此,防治 HBV 感染成为极为重要的公共卫生问题。

慢性乙型肝炎的治疗关键是抗病毒治疗。临床实践及研究证明,抗 HBV 治疗可以抑制 HBV 的复制;可以改善肝功能和肝脏炎症、坏死和纤维化病变;改善患者的生活质量,减少传染性,最终能清除或永久抑制病毒,终止病变的发生和发展,修复病变,阻断发展为肝硬化、肝功能衰竭和肝癌。

目前国内外公认有效的抗 HBV 药物为干扰素和核苷类药。新一代的核苷类药具有抗 HBV 作用快而强、不良反应少而轻、可长期口服、使用方便等优点。拉米夫定是在全球和我国第一个批准口服的抗 HBV 药物,其他新一代核苷类药物正在作 II、III 期临床试验。拉米夫定从 1999 年 9 月批准上市后,在全国已广泛用于 HBeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎患者,取得很好的抗 HBV、生化及肝脏组织学改善的效果。最近的研究证明,拉米夫定治疗肝硬化患者,可以减轻病情的进展,减少肝癌的发生。由于其仅能抑制 HBV 的复制,一般来说疗程越长效果越好。但是长期治疗导致病毒出现 YMDD 变异的概率也相对增加,所以要平衡这个矛盾。如何合理应用拉米夫定,成为广大医生和患者关心的问题。

本书收集近年来刊登在国内外著名的专业医学杂志上有关拉米夫定临床应用研究的论文 33 篇,内容包括乙型肝炎治疗的概况,国内 III、IV 期临床试验结果,临床疗效包括病毒学、生化和组织学疗效和疗效的持久性、临床安全性、YMDD 突变的诊断及处理、拉米夫定及干扰素联合治疗、预防及治疗肝移植后乙型肝炎复发、拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化、乙型重型肝炎和儿童、青少年乙型肝炎等,以及治疗后生活质量的改善和经济效益的评估,并附有 2003 年拉米夫定临床应用专家共识和慢性乙型肝炎处理亚太共识(更新版)。内容十分丰富,涵盖拉米夫定临床治疗各方面的问题,不失为拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的重要参考资料,将有助于拉米夫定的合理应用。我愿意将本书推荐给大家。

北京大学第一医院感染疾病科教授
卫生部病毒性肝炎专家咨询委员会委员



2004 年 6 月 1 日

目 录

乙型肝炎治疗概况	1
乙型肝炎治疗的最新进展和趋势	2
慢性肝炎的治疗	9
病毒性乙型肝炎的治疗	15
临床疗效	39
Ⅲ、Ⅳ期临床试验	40
国产拉米夫定治疗 2 200 例慢性乙型肝炎的Ⅳ期临床试验	41
拉米夫定治疗慢性乙型肝炎 3 年疗效观察	49
在中国慢性乙型肝炎患者中连续应用拉米夫定治疗 5 年的疗效	57
组织学改善	58
拉米夫定长期治疗对肝脏组织学改变的影响	59
HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者应用拉米夫定治疗后肝脏组织学的改变	73
疗效持久性	74
拉米夫定治疗慢性乙型肝炎后血清学应答的持续性	75
安全性资料	85
拉米夫定用于乙型肝炎患者治疗的远期安全性	86
拉米夫定治疗慢性乙型肝炎感染的初步利益——风险评价	90
YMDD 变异	103
在某些未经拉米夫定治疗的无症状乙型肝炎病毒携带者中对 YMDD 基序	
变异的检测	104
在拉米夫定治疗前后用新的敏感方法检测慢性乙型肝炎患者中的 YMDD	
变异	106
拉米夫定治疗中乙型肝炎病毒 YMDD 野毒株和变异株的变化	108
慢性乙型肝炎病人出现 YMDD 变异后继续长期应用拉米夫定的疗效	113
特殊人群	117
HBeAg 阴性的患者	118
应用拉米夫定治疗 HBeAg 阴性/HBV DNA 阳性(前 C 区变异)慢性乙型	
肝炎患者的疗效	119
拉米夫定在 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者中的疗效	121
HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的治疗	141
儿童、青少年	150

不同剂量范围的拉米夫定在儿童及青少年慢性乙型肝炎患者治疗中的药 动学、安全性以及初步疗效的研究	151
应用拉米夫定治疗 HBeAg 阳性青少年乙型肝炎患者的疗效和安全性	153
妊娠妇女	154
慢性乙型肝炎患者妊娠期服用拉米夫定的安全性和抗病毒效果观察	155
其他研究	159
在肝移植后应用乙肝免疫球蛋白(HBIG)单药短程治疗和拉米夫定联合 HBIG 长程治疗预防乙肝病毒复发的随机比较研究	160
拉米夫定治疗活动性肝炎肝硬化的疗效观察	162
应用拉米夫定治疗乙型肝炎后肝硬化的临床试验研究	165
拉米夫定对慢性乙型肝炎患者疾病进展和肝癌发生的影响：一项前瞻性、 双盲、安慰剂对照的临床试验	166
应用拉米夫定长期治疗乙型肝炎后失代偿性肝硬化	168
拉米夫定治疗慢性重症乙型肝炎的疗效	169
联合治疗	171
拉米夫定和拉米夫定/干扰素联合治疗 24 周对干扰素无应答的 HBeAg 阳 性慢性乙型肝炎患者的疗效	172
对拉米夫定单药或与 α 干扰素联合治疗慢性乙型肝炎患者的临床评估	182
生存质量	183
拉米夫定治疗慢性乙型肝炎生存质量评价	184
经济效益	189
拉米夫定治疗慢性乙型肝炎病毒感染的经济效益	190
专家共识	195
2003 年拉米夫定临床应用专家共识	196
慢性乙型肝炎处理亚太共识：更新	201

乙 型 肝 炎
治 疗 概 况

乙型肝炎治疗的最新进展和趋势*

Alfredo Alberti, Maurizia Rossana Brunetto, Massimo Colombo, and Antonio Craxi

【摘要】 慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者每年进展为肝硬化的比率为0.4%~14.2%，病死率为4%~10%。肝细胞肝癌(HCC)的发生危险与感染的严重程度和持续时间呈平行增长，其在携带者中的发生率不足0.5%，而在肝硬化患者中的发生率为6%。对慢性“野生型”HBV感染者进行抗病毒治疗的主要目标是在肝硬化和HCC发生之前抑制病毒复制。目前已有2种药物获得批准使用： α -IFN和拉米夫定。 α -IFN费用昂贵，治疗效果、安全性以及耐受性范围较窄。拉米夫定作用活性强、费用低，而且耐受良好，但是其疗效也有限，可能与长期用药过程中耐药性增加以及临床应答下降有关。在一般状况良好和代偿性肝病的HBeAg阳性患者中，IFN可能是治疗的首选。HBeAg阴性的活动性乙肝患者应用IFN治疗后如果能够获得早期应答，那么也可在12~24个月的治疗中获益。而对于拉米夫定，则需要考虑到疗程的不确定性和停药的风险性之后方可开始使用。对于那些进展缓慢的肝病患者最好延迟治疗，直到能够获得更有效的联合治疗方案。对于那些患有终末期慢性肝病的患者而言，应用拉米夫定治疗可以说是至关重要，因为拉米夫定可以抑制HBV的复制而保证肝脏移植的成功。干扰素在预防HCC发生中的作用目前仍有争议。在两项对比IFN治疗后HBeAg阴性慢性肝炎患者HCC发生率的研究中可以发现，在希腊获得持续应答的患者中发生HCC的频率低于无应答的患者(2%:10%， $P=0.045$)，但是在米兰进行的研究结果则并非如此，获得持续应答的患者发生HCC的频率与无应答患者接近(7%:10%， $P=ns$)。

【关键词】 α 干扰素；拉米夫定；乙型肝炎；慢性肝炎；肝硬化；肝细胞肝癌

HBV相关疾病的自然史

HBV持续感染是慢性肝炎、肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞肝癌(HCC)的原因之一，因而也是全球总体发病率和病死率的相关因素，可造成巨大的直接或间接的社会损失。

慢性乙型肝炎患者每年发展为肝硬化的比率为0.4%~14.2%。在HBV相关的肝硬化患者中，平均每年有4%~9.5%的患者进展为失代偿性肝硬化。年病死率为4%~10% (De Jongh等, 1992; Fattovich等, 1995)。HBV所致慢性肝病患者的总病死率大多比普通人群的总死亡率高5.2倍。不论有无肝硬化，这些患者的标准化病死率均有显著升高，其最终的预后受到几项临床和病毒学变量的影响，例如HBV复制状态和纤维化程度，以及有无HDV或者HCV合并感染等因素(Di Marco等, 1999)。

流行病学研究以及临床和实验研究对肝细胞肝癌(HCC)的发生与HBV慢性感染的关系进行了分析。结果发现在那些HBV感染高度流行的区域(非洲、南太平洋、亚洲)，HCC的发病率也相对较高，这可能为阐明病毒感染和肿瘤发生之间的关系提供了有用的线索。在台湾，慢性感染HBV的男性发生HCC的风险是非携带者的102倍(Beasley, 1987)。在北美针对当地阿拉斯加男性HBV携带者进行的一项研究中，证实了HBV和HCC之间的严格的相关性，他们男性HCC的年发病率为387/100 000 (McMahon等, 1990)，在多伦多针对HBsAg慢性携带者进行的一项研究中，HCC的年发病率为470/100 000 (Sherman等, 1995)。在台湾，通过HBV疫苗接种研究使HBV与HCC之间的关系得到进一步证实，在那些普遍接种HBV疫苗的儿童中，HBV相关的HCC发病率有所减少(Chang等, 1997)。HBV感染时的年龄是HBV相关性肿瘤的一个重要危险因素，因为在幼儿时期感

* 摘自: Journal of Medical Virology, 2002, 67: 458~462
All Rights Reserved.

Reprinted by permission of John Wiley & Sons Ltd.

染通常更容易成为持续感染。在与人类 HBV 感染相似的土拨鼠肝炎病毒模型中,已经证实了对新生儿感染 HBV 后的潜在致癌风险(Rogler, 1990)。因此,与丙型肝炎和酗酒是西方国家 HCC 发生的主要因素相比,HBV 感染仍然是亚洲和非洲国家的一个更为重要的致癌原,因为在这些地区仍然保持着较高的婴幼儿 HBV 感染率(Kew, 1998)。发生 HCC 风险的增加还与感染持续的时间和基础肝炎的严重程度呈平行增长。在未经选择的 HBV 携带者中,HCC 的年发病率小于 0.5%,而在代偿性肝硬化患者中则上升到 6%(de Franchis 等, 1993; Tsai 等, 1997)。在非洲和亚洲,HBV 感染通常与暴露于另一种致癌因素相关,例如食入黄曲霉素等,而使那些没有肝硬化的患者也有可能经常发生 HCC。

对慢性“野生型”HBV 感染进行抗病毒治疗的主要目标,是在肝脏不可逆损伤和肝细胞发育异常以及 HCC 形成之前抑制 HBV 的复制。一些 HBeAg 阳性慢性肝炎的治疗终点,为 ALT 恢复正常、HBeAg 和 HBV DNA 持续阴转并且血清转换为抗-HBe,肝脏坏死炎症的改善,可作为治愈的替代标记。真正的治疗终点,也就是防止进展为肝硬化、肝衰竭或者 HCC,是延长生存时间的惟一相关因素,但是在临床试验相对较短的观察时间内无法得到直接评估。

近几十年来,已经对大量抗病毒药物和免疫调节剂进行了评价,但是目前在多数国家只能获得两种治疗药物:α 干扰素(IFN)和拉米夫定。许多新药(泛昔洛韦、阿德福韦酯、恩替卡韦和依曲西他平)目前正在临床试验评估之中,不同作用机制的广谱治疗药物的出现将在未来几年内为联合治疗提供可能。

慢性 HBV 感染的现有治疗方法

目前有两种药物在全球范围内被批准用于慢性 HBV 感染的治疗:α 干扰素(α-IFN),是一种具有广谱抗病毒和免疫调节作用的细胞因子;拉米夫定,是一种特异性阻断 HBV 多聚酶的核苷类似物药物。这两种药物均被批准可以进行单独治疗,两者之间相互比较,各有优缺点。α-IFN 价格昂贵,考虑到乙型肝炎的临床异质性,α-IFN 的疗效和安全性范围均非常有限,而且可以引起较为严重的不良反应。拉米夫定的价格相对便宜,而且耐受性良好,但是长期用药时随着病毒耐药性的增加和临床应答的减少,应用拉米夫定治疗 1 年以上的长期疗效相对有限。

一、α 干扰素

根据 15 个对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎进行的随机化、对照试验(Wong 等, 1993)可以发现,按照“标准”剂量每天 5MIU 或 10MIU、每周 3 次连续应用 α-IFN 治疗 4~6 个月后,治疗组患者出现 HBeAg 阴转的比率为 33%,未治疗对照组患者的相应比率为 12%,经过 6~12 个月时间的随访之后,前者的 HBsAg 消失率为 8%,后者为 2%。最佳应答者为 ALT 水平较高、HBV DNA 水平较低并且肝脏组织活检显示有活动性病变的白种人。在出生时感染 HBV 的亚洲患者以及那些开始治疗前 ALT 正常或者仅有轻微升高的患者对 IFN 治疗的应答较差。经过长期(5~10 年)随访研究显示(Niederau 等, 1996; Lau 等, 1997),白种人患者具有良好的持久应答,HBsAg 阴转率可以高达 30%~80%,并且获得持久应答的患者出现了显著的组织学改善。

由于已经公布的研究结果存在很大的不一致性(Hadziyannis 等, 1990; Fattovich 等, 1992; Pastore 等, 1992; Lampertico 等, 1997),因此,对于应用 IFN 治疗 HBeAg 阴性(抗-HBe 阳性)慢性乙型肝炎患者的益处目前仍有争议。治疗终点应答率为 38%~90%(通过杂交方法检测 HBV DNA 为阴性,并且 ALT 恢复正常),6~12 个月的“持久”应答率

为 10%~47%(平均为 24%)。在长期随访中发现,与 HBeAg 阳性患者相比,这些患者所获得的应答似乎并不持久,因为在治疗后几个月甚至数年之后仍可出现复发。但是,通过长期随访研究显示,这种 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者经过 IFN 治疗后,仍有部分亚组患者(15%~25%)可以从中获益,使疾病保持持续缓解,约有 30%的患者出现 HBeAg 阴转并有显著的组织学的改善(Papatheodoridis 等, 1999)。应用 IFN 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的最佳疗程和剂量尚未进行标准化,但是延长治疗的时间(≥ 12 个月)有可能使患者获得更高、更为持久的应答(Manesis 等, 1999)。

二、拉米夫定

不论是 HBeAg 阳性还是 HBeAg 阴性(抗-HBe 阳性)的慢性 HBV 感染患者,按照标准剂量给予拉米夫定每天 100mg,连续治疗 52 周,均可获得很好的病毒学、生化学和组织学应答。但是,当治疗终止之后,仅有一小部分患者能够维持上述应答(Dienstag 等, 1999; Tassopoulos 等, 1999)。对于初次接受治疗的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,应用拉米夫定治疗后出现 HBeAg 阴转的频率与接受 IFN 治疗所获得的疗效相似,但是应用拉米夫定治疗后所获得的应答似乎在停药后更不持久(Song 等, 2000)。而对于 HBeAg 阴性(抗-HBe 阳性)的慢性乙型肝炎患者,给予拉米夫定治疗 12 个月之后所获得的病毒学和生化学应答可高达 65%~85%,但是如果在相同的时间点终止拉米夫定治疗,则这些患者同样会出现复发。由于连续应用拉米夫定治疗 12 个月可以获得极好的病毒学、生化学和组织学应答,没有显著的不良反应并且服药方便,但是另一方面,终止拉米夫定治疗后有较高的复发率并且有时会伴有症状性肝病的严重恶化,因此,对于初次接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者,无论其 HBeAg 为阳性还是阴性,均可建议长期连续应用拉米夫定治疗,而那些已经出现抗-HBe 血清学转换的 HBeAg 阳性患者或者已经出现 HBsAg 阴转的 HBeAg 阴性患者除外。但是,随着拉米夫定单药治疗时间的延长,对拉米夫定耐药的 HBV 突变株出现的风险也会相应增加。慢性乙型肝炎患者应用拉米夫定治疗后,在第 1 年、第 2 年、第 3 年和第 4 年出现拉米夫定耐药的发生率分别为 15%~20%、35%~40%、45%~55%和 60%~65%,这在初次接受治疗的 HBeAg 阳性或阴性患者中并无显著性差异(Liaw 等, 2000; Lok 等, 2001)。现有资料显示,对拉米夫定耐药的 HBV 突变株的出现可能与无法预测的临床状况广泛性有关,这些状况包括:① 与治疗的阶段相比仅有轻微的肝脏损伤;② 回复到治疗前的疾病活动度;③ 严重的和症状性的肝炎复发偶尔可能危及生命,特别是肝脏功能储备有限的患者(Liaw 等, 1999; Honknoop 等, 2000)。在耐药突变株出现之后,继续应用拉米夫定治疗究竟可以使多少患者从中获得临床益处,相反,又有多少患者可能会出现肝病恶化,对此目前仍有争议。由于终止拉米夫定治疗后可能引起野生型 HBV 的再活动,进而激发肝炎反跳,或者由于继续用药进一步诱发多聚酶基因突变,并且最终恢复了病毒复制适合度而增加了对肝细胞的致病性,因此在决定对具体患者是否需要终止拉米夫定治疗时总是非常困难。

在这些问题尚未得到澄清之前,并且在目前缺乏有效抑制拉米夫定耐药 HBV 突变株的合法药物的情况下,应用拉米夫定治疗超过 12~18 个月只能作为“实验”性的治疗方法。

何时需要治疗以及如何应用现有方案治疗乙型肝炎

考虑到现有药物疗效有限并且存在上述尚未解决的问题,因此 α -IFN 或者拉米夫定治疗应当仅限于那些有显著 HBV 感染的体征和进展性肝病的患者。

IFN 可以作为那些 HBeAg 阳性、一般情况良好、没有禁忌证的代偿性肝病患者的首选

治疗方案。

对于 IFN 在 HBeAg 阴性(抗-HBe 阳性)慢性乙型肝炎患者中的应用,目前仍然存在很多争议,但是许多专家认为,那些存在活动性肝病并且没有禁忌证的患者如果能够获得早期应答,那么仍然能够继续从 12~24 个月的治疗中获益。

决定开始应用拉米夫定治疗时,需要考虑到患者在应当接受多长时间的治疗方案的不确定性,以及治疗 1~2 年后在继续或者终止治疗方面可能存在的风险性。对那些肝脏疾病相对稳定或者仅有缓慢进展的患者,可以适当延迟治疗以等待有关长期应用拉米夫定单药治疗的更多资料,或者等待有关更有效的联合治疗的资料。

对于 HBV 所致的终末期慢性肝病患者,拉米夫定可以通过抑制 HBV 的复制而使肝脏移植获得成功,在这种情况下应用拉米夫定极为重要。考虑到存在时间相关的拉米夫定 HBV 耐药突变风险,因此在理想情况下,应当在开始拉米夫定治疗后的 6 个月之内进行肝脏移植手术。

对于 IFN 治疗无应答的存在纤维化快速进展体征的代偿性慢性肝病患者,以及那些存在 IFN 治疗禁忌证或者倾向于对 IFN 治疗无应答的患者,也可考虑应用拉米夫定治疗。

对于那些不适合进行肝脏移植的失代偿性肝病患者和活动性 HBV 复制的患者,拉米夫定是惟一获得批准使用的治疗药物。

治疗新前景

拉米夫定是一个能直接抑制病毒复制的新药物家族中的第一种药物(表 1),它代表着治愈慢性乙型肝炎所需要的非常特异性的、有前景的疗法。但是,尽管拉米夫定可以快速降低患者血清 HBV DNA 和 ALT 水平,但是应用拉米夫定治疗存在着两个主要的缺陷,就是治疗 12 个月之后的持久应答率较低,以及延长拉米夫定治疗后 HBV 病毒耐药性的出现(Lok 等, 2001)。主要是因为药物剂量不能作用于细胞内储存的 HBV,即超螺旋 DNA(cccDNA),因而除非在治疗期间清除了所有感染的肝脏细胞,否则一旦终止拉米夫定治疗就会出现病毒再活动。

表 1 治疗 HBV 感染的新药

药 物 分 类	作 用 机 制	药 物 名 称
核苷类似物药物	干扰 DNA 的合成	拉米夫定、阿德福韦酯、DAPD、L-FMAU、恩替卡韦、Racivir
非核苷类似物抗病毒药物	干扰病毒蛋白的合成	Nonyl - DNJ
干扰素	干扰病毒复制,免疫调节	α 重组干扰素、杀白细胞干扰素、聚乙二醇化干扰素
非 IFN 免疫增强剂	对免疫系统的活性进行调节	Theradigm、胸腺素- α_1 、HBV DNA 疫苗、前 S ₁ /S ₂ 疫苗、Cyl1899 T 细胞疫苗

最近有关慢性乙型肝炎的研究显示,完全清除 HBV DNA 感染并不常见,如果曾经出现过,那么在 HBsAg 血清转换成抗-HBs 之后,低水平的 HBV 复制仍可持续很多年,这说明免疫系统在感染的控制中起着决定性作用(Mason 等, 1998)。因此,我们的确应当通过诱导病毒学状况的改变,例如强力地抑制 HBV 复制,并且通过免疫系统的有效监视或者触发更有力的免疫应答使对病毒的抑制得到维持,从而进一步改善治疗以达到治愈慢性乙型肝炎的目的。只有充分了解药物的作用机制、药代动力学和药物间的相互作用,避免药物间的拮抗作用,通过多种治疗才有可能达到上述目的。正如在最近应用拉米夫定治疗 HBeAg

阳性患者的研究中所强调的那样(Boni 等, 1998, 2001), 我们需要用一种类似于化疗的新方法来应用抗病毒药物。在拉米夫定治疗的前几周里所观察到的细胞免疫应答改变显示, 一种具有良好的抗病毒活性的药物还有可能对病毒和免疫应答之间的相互作用起到一种间接影响。在与免疫调节剂如干扰素组成不同的联合治疗方案时, 这种影响可能表现为协同作用或者拮抗作用。

另一方面, 应当努力阐明慢性乙型肝炎各个不同阶段的特点。我们认为, 恰当地应用病毒学标记对抗病毒免疫系统的活化状态和病毒群体的分子特征进行监测将有助于确定慢性乙型肝炎所处的不同阶段。在免疫激活初期, HBeAg 阳性的患者能通过诱导免疫系统的完全活化而获益, 而当 ALT 水平升高, 即提示存在免疫系统的高度活化时, 通过对病毒复制产生更强的抑制而可能获得治愈。应用拉米夫定和 IFN 联合治疗的试验结果对这种观点提供了有力的支持, 因为 ALT 水平中度升高的患者在联合治疗中受益更多, 而那些 ALT 水平明显升高的患者在拉米夫定单药治疗中获益更多(Schalm 等, 2000)。抗-HBe 阳性的患者治疗时要考虑到多种不同的策略, 因为在特殊免疫应答下, 病毒突变的选择性会造成病毒血症的持续存在。然而在这些患者中有部分能获得长期病毒学和生化学缓解的证据则显示, 延长抑制病毒复制的时间并且诱导或维持有效的免疫应答是治愈疾病的关键。最近在土拨鼠模型中采用的一种续贯治疗方案(用 L-FMAU 32 周随后接种 WHsAg)所获得的结果对该假设提供了强有力的支持。治疗目的是诱导并且维持强有力的病毒抑制作用(显示血清 WHV DNA 和 WHsAg 水平均出现下降), 同时特异性地刺激免疫系统, 这种疗法能使血清学标志从慢性携带类型转化为正常。但是, 在使用针对人肝脏细胞中广泛表达的抗原表位的疫苗治疗时需要格外谨慎, 因为若缺乏强有力的病毒抑制措施, 有可能会触发严重的肝炎恶化, 这种情况已经在转基因 HBsAg 鼠模型中观察到(Baffis 等, 1999)。

总之, 乙型肝炎治疗谱已被广泛拓宽, 而且通过借助于现有的分子学和免疫学方法, 我们可以设计新的更为复杂和更加有效的治疗方案。

抗病毒治疗 HBV 和预防 HCC

对于干扰素在预防 HCC 中的作用目前仍有争议。近期发表的两项荟萃分析对 7 项非随机化、前瞻性对照研究进行了评估, 这 7 项研究主要是对接受治疗和未接受治疗的患者发生 HCC 的比率进行比较(Niederau 等, 1996; Camma 等, 2001)。对 IFN 治疗预防 HCC 发生的作用进行荟萃分析显示 IFN 治疗有显著疗效(风险差异-6.4, $P<0.001$), 但是这些研究具有很大的不均一性, 因此根据这些单个试验所得出结论的可靠性值得怀疑。若是从荟萃分析中剔除两项亚洲研究后, 发现应用 IFN 预防 HCC 的总体效果即不复见, 因此仍然没有可靠的资料能够支持应用 IFN 可以预防 HBV 相关性肝硬化患者发生的 HCC。在台湾进行的一项应用干扰素和安慰剂分别治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的随机对照试验中, 在 67 例接受 IFN 治疗的患者中仅有 1 例患者出现 HCC, 而非治疗组 34 例患者中有 4 例出现 HCC(1.5% : 12%, $P=0.043$) (Lau 等, 1997)。相反, 在对 90 例 HBeAg 阳性肝硬化患者进行的一项大规模、多中心研究中, 治疗组和非治疗组患者在 5 年后发生 HCC 的比率相似(9% : 7%, $P=ns$) (Tsai 等, 1997)。比较 300 多例 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者应用 IFN 治疗的两项队列研究, 其中在希腊进行的研究发现与无应答者相比, 获得持久应答的患者出现 HCC 的频率相对较低(2% : 10%, $P=0.045$), 但在米兰所进行的另一项研究结果却并非如此(7% : 10%, $P=ns$) (Lampertico 等, 2001; Papatheodoridis 等, 2001)。

参 考 文 献

1. Baffis V, Shrier I, Sherker AH, et al. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 696~701
2. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1987, 61: 184~186
3. Boni C, Bertolotti A, Penna A, et al. Treatment can restore T cell Responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest*, 1998, 102: 968~975
4. Boni C, Penna A, Ogg GS, et al. Lamivudine treatment can overcome cytotoxic T-Cell Hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspective for Immune Therapy. *Hepatology*, 2001, 33: 963~971
5. Cammà C, Giunta M, Andreone P, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis and evidence-based approach. *J Hepatol*, 2001, 34: 593~602
6. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med*, 1997, 336: 1 855~1 859
7. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med*, 1993, 118: 191~194
8. De Jongh FE, Janssen HLA, De Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*, 1992, 103: 1 630~1 635
9. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1 256~1 263
10. Di Marco V, Lo Iacono O, Cammà C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1999, 30: 257~264
11. Fattovich G, Farci P, Rugge M, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology*, 1992, 15: 584~589
12. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. *Hepatology*, 1995, 21: 77~82
13. Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, et al. Interferon alpha-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis B. *J Hepatol*, 1990, 11: S133~S136
14. Honkoop P, de Man RA, Niesters HGM, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology*, 2000, 32: 635~639
15. Kew M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in developing and developed countries. *Vir Hep Rev*, 1998, 4: 259~269
16. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology*, 1997, 26: 1 621~1 625
17. Lampertico P, Viganò M, Iavarone M, et al. Long-term outcome of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B treated with a 24-month course of interferon alpha. *J Hepatol*, 2001, 34(Suppl 1): 149
18. Lau DT, Everhart J, Kleiner KE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alpha. *Gastroenterology*, 1997, 113: 1 660~1 667
19. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology*, 1999, 30: 567~572
20. Liaw YF, Leung NWY, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2000, 119: 172~180
21. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B, 2000. Summary of a Workshop. *Gastroenterology*, 2001, 120: 1 828~1 853
22. Manesis E, Savas S, Petraki F, et al. Interferon treatment and retreatment of HBeAg negative chronic hepatitis B: twelve years follow up of 209 patients. *Hepatology*, 1999, 30: 349A
23. Mason AL, Xu L, Guo L, et al. Molecular Basis for persistent B virus Infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology*, 1998, 27: 1 736~1 742
24. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, et al. Hepatitis B sequelae: Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med*, 1990, 150: 1 051~1 054
25. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1 422~1 427
26. Papatheodoridis GV, Manesis E, Tsiopou M, et al. Long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1999, 30: 343A(abstr)
27. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2001, 34: 306~313
28. Pastore G, Santantonio T, Milella A, et al. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV DNA in the serum;

response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol*, 1992, 20: 221~225

29. Rogler CE. Recent advances in hepatitis B viruses and hepatocellular carcinoma. *Cancer Cells*, 1990, 2: 366~369

30. Schalm SW, Heathcote EJ, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection; a randomized trial. *Gut*, 2000, 46: 562~568

31. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus; Incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in North American urban population. *Hepatology*, 1995, 22: 432~438

32. Song BC, Suh DJ, Lee HC, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology*, 2000, 32: 803~806

33. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1999, 29: 889~896

34. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, et al. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma; a prospective study. *Br J Cancer*, 1997, 76: 968~974

35. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*, 1993, 119: 312~323

慢性肝炎的治疗*

Paul J Gow, David Mutimer

【要点】 拉米夫定是一种安全、有效的治疗慢性乙型肝炎病毒感染的药物。

对转氨酶水平升高的患者和那些晚期肝硬化的患者,拉米夫定非常有效。

由于耐药性的频繁出现而使拉米夫定治疗受到限制;在不久的将来,联合应用抗病毒药物有可能成为标准治疗方案。

利巴韦林联合干扰素对于经选择过的慢性丙型肝炎患者有效。

总的来说,在慢性丙型肝炎所有病例中,治愈率有望达到 30%~40%,而在经选择的病例亚组中,痊愈率则能达到 80%~90%。

应用 α 干扰素治疗(作为联合治疗的一部分)可以降低出现肝细胞肝癌的危险性并且可以部分逆转肝脏纤维化。

病毒性肝炎是全球慢性肝脏疾病的主要病因。估计约有 3 亿患者携带乙型肝炎病毒,1.2 亿患者感染了慢性丙型肝炎病毒。如果不接受治疗,这些感染的患者有可能进展为肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞肝癌。用于控制新发感染的公共卫生措施包括对乙型肝炎的免疫预防,并且对血制品进行乙型肝炎和丙型肝炎病毒的筛查,这些措施已在大多数发达国家实施了,并且很多发展中国家也正在实施。

本综述主要关注慢性乙型肝炎和丙型肝炎的治疗,近几年来在这方面已经取得了令人瞩目的进展。

方 法

本文所采用的信息是通过医学文献分析和检索联机系统搜索识别关键论文,并且对 1997~2001 年之间美国肝病学会和欧洲肝病学会会议摘要进行搜索。搜索条目包括乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、治疗、拉米夫定、利巴韦林(三氮唑核苷)、干扰素、聚乙二醇化干扰素和联合治疗。

乙 型 肝 炎

在全球 3 亿慢性乙型肝炎患者中,大多数患者通过垂直传播感染或者在学龄前期感染。如果不注射乙肝疫苗(通常可以预防新生儿感染),大多数暴露的新生儿和年幼儿可能感染并且成为终身携带者(图 1)。慢性感染,特别是男性感染患者,通常存在并发症并最终发展为肝硬化和肝功能衰竭或者肝细胞肝癌。相反,成人初次暴露于乙型肝炎病毒通常会引起急性、可治愈的感染,并且可以清除病毒(图 1)。

正如大多数发达国家一样,慢性乙型肝炎在英国也很常见。约有 4% 的普通人群存在接触过病毒的血清学依据^[1],但是只有 0.4% 的患者(240 000 人)存在慢性感染^[1, 2]。

治疗

1. 干扰素 不久以前, α 干扰素一直是惟一被批准用于慢性乙型肝炎治疗的药物。干扰素可以抑制病毒复制(直接抑制作用),并且增强受感染肝细胞的病毒清除率。在慢性感

* 摘自: BMJ, 2001, Volume 323, 17 November: 1 164~1 167