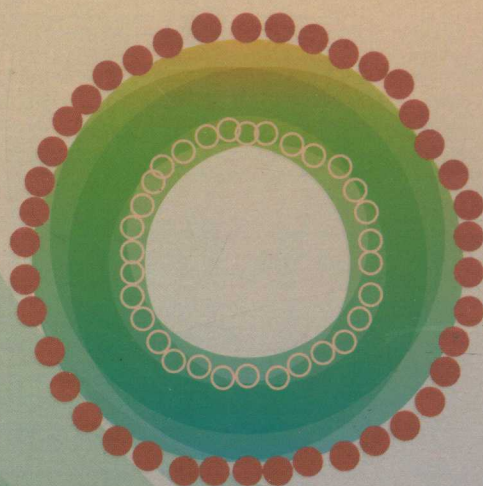




● 刘沛 主编

乙型肝炎抗病毒 治疗基础与实践

Hepatitis B: Antiviral Principle and Practice



 辽宁科学技术出版社
LIAONING SCIENCE AND TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE

辽宁省优秀自然科学著作

乙型肝炎抗病毒 治疗基础与实践

刘 沛 主编

辽宁科学技术出版社

沈 阳

编写人员：刘 沛 崔 巍 闻 颖 邓宝成
王 文 王 宇 孙翠明 陆 旭

© 2013 刘沛

图书在版编目(CIP)数据

乙型肝炎抗病毒治疗基础与实践 / 刘沛主编. — 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2013.2

(辽宁省优秀自然科学著作)

ISBN 978-7-5381-7869-2

I. ①乙… II. ①刘… III. ①乙型肝炎—抗病毒药—
药物治疗法 IV. ①R512.605

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第016491号

出版发行: 辽宁科学技术出版社

(地址: 沈阳市和平区十一纬路29号 邮编: 110003)

印刷者: 沈阳新华印刷厂

经销者: 各地新华书店

幅面尺寸: 185mm × 260mm

印 张: 19

字 数: 410千字

印 数: 1~2000

出版时间: 2013年2月第1版

印刷时间: 2013年2月第1次印刷

责任编辑: 李伟民 陈 刚

封面设计: 嵘 嵘

责任校对: 李 霞

书 号: ISBN 978-7-5381-7869-2

定 价: 60.00元

联系电话: 024-23284360

邮购电话: 024-23284502

<http://www.lnkj.com.cn>

《辽宁省优秀自然科学著作》评审委员会

主 任:

康 捷 辽宁省科学技术协会党组书记、副主席

执行副主任:

黄其励 东北电网有限公司名誉总工程师

中国工程院院士

辽宁省科学技术协会副主席

副主任:

金太元 辽宁省科学技术协会副主席

宋纯智 辽宁科学技术出版社社长兼总编辑 编审

委 员:

郭永新 辽宁大学副校长

陈宝智 东北大学安全工程研究所所长

刘文民 大连船舶重工集团有限公司副总工程师

李天来 沈阳农业大学副校长

刘明国 沈阳农业大学林学院院长

邢兆凯 辽宁省林业科学研究院院长

辽宁省科学技术协会委员

吴春福 沈阳药科大学校长

辽宁省科学技术协会常委

张 兰 辽宁中医药大学附属医院副院长

王恩华 中国医科大学基础医学院副院长

李伟民 辽宁科学技术出版社总编室主任 编审

序

乙型肝炎是一个严重的公共卫生问题，全球约20亿人曾感染过乙型肝炎病毒（HBV），其中3.5~4亿人为慢性HBV感染者，每年有60~100万人死于与HBV感染相关疾病。我国2006年全国人群乙型肝炎血清流行病学调查结果显示，一般人群HBV表面抗原（HBsAg）流行率为7.18%，据此推算，我国约有9300万HBV感染者，其中慢性乙型肝炎患者约2000万例，乙型肝炎的抗病毒治疗任重而道远。

本书主要介绍乙型肝炎的抗病毒治疗，包括急性乙型肝炎、慢性乙型肝炎、乙型肝炎终末期肝病、特殊人群慢性乙型肝炎和肝移植后的抗病毒治疗等，作者从乙型肝炎病毒学基础理论、抗病毒药物的作用机制到临床抗病毒治疗，进行了系统、翔实的阐述，并结合我国实际情况，提出了不同类型乙型肝炎患者的抗病毒治疗建议，有重要参考价值。

本书是由刘沛教授主编。参加编写的作者均是从事乙型肝炎临床诊治的一线专家，具有深厚的理论基础和丰富的临床实践经验。他们查阅了大量国内外有关乙型肝炎抗病毒治疗的最新文献，并结合自己多年来的临床实践经验，经过去粗取精、去伪存真、由此及彼、由表及里的归纳分析编写各章。统观全书，各章主题突出、内容新颖、文字流畅、可读性强。因此，本书具有较高的学术水平和实用价值，是一本很好的参考书。

我衷心祝贺本书的及时面世。我相信，本书的出版将极大地提高我国乙型肝炎抗病毒治疗的水平！

中国工程院院士
北京大学医学部病原生物学系教授

庄辉

2012年11月于北京

前 言

自1976年Greenberg H. B. 首先报道了应用干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎取得很好疗效以来, 抗病毒治疗成为了慢性乙型肝炎治疗的重要措施。迄今为止, 临床荟萃向我们展示: 慢性乙型肝炎患者只要接受正规的抗病毒治疗都可以在不同程度上获益。但是, 在核苷(酸)类似物应用于临床的早期, 由于人们对这类药物治疗慢性乙型肝炎经验不足, 在治疗的过程中出现了很多问题。2000年在国际上出台了第一个《慢性乙型肝炎防治指南》, 即亚太地区《慢性乙型肝炎防治指南》, 以后各地区有影响的肝病学会都相继出台了《指南》, 并且不断修改和完善, 对于指导慢性乙型肝炎的抗病毒治疗起到了积极作用。《指南》的宗旨是规范慢性乙型肝炎的抗病毒治疗, 涵盖具有普遍性的、得以公认的治疗经验。在临床工作中, 我们发现很多基层医生对《指南》的理解很僵化, 运用《指南》的精神指导临床工作很死板, 因此, 对一些特殊的患者无从下手, 对于发生在《指南》未涉及的问题的处理显得束手无策。为此, 我们组织编写了这本书, 旨在从基础到临床应用的现状进一步理解我国最新《指南》精髓的同时, 介绍一下《指南》没有涉及的一些正在尝试的抗病毒治疗的内容。编写过程中, 编者将查找的大量资料认真分析, 尽量减少主观臆断, 以客观地反映给读者。

刘 沛

2012年8月

目 录

第一章 概 述	001
第一节 历史的回顾	001
第二节 慢性乙型肝炎治疗中有待解决的问题	004
一、如何把现有的药物用好, 取得最佳治疗效果	004
二、如何实现清除 HBV 的目的	005
三、如何阻止 HBV 传播	006
第二章 乙型肝炎病毒的生物学特性	008
第一节 乙型肝炎病毒的生物学特性	008
一、乙型肝炎病毒的形态	008
二、HBV 的颗粒结构	008
三、HBV 的基因组结构	009
第二节 HBV 的复制过程	011
第三节 HBV 的变异	012
一、HBV 发生变异的生物学基础	012
二、HBV 的基因型	013
三、HBV 的基因亚型	014
四、HBV 的血清型	014
五、HBV 的变异	014
第三章 抗乙型肝炎病毒药物	021
第一节 HBV 复制过程及抗病毒作用靶点	021
一、HBV 基因组和复制过程	021
二、抗病毒药物的作用靶点	022
三、其他作用靶点的抗病毒药物	023
第二节 目前的抗乙型肝炎病毒的药物	025

一、核苷（酸）类似物	025
二、免疫调节治疗	032
第四章 急性乙型肝炎的抗病毒治疗	040
第一节 急性HBV感染的病毒清除机制	040
一、非特异性免疫应答	040
二、特异性免疫应答	042
第二节 HBV感染后慢性化机制	046
一、病毒因素	047
二、宿主因素	050
第三节 成人急性乙型肝炎的抗病毒治疗	053
一、成人急性乙型肝炎是否需要抗病毒治疗	053
二、对于需要抗病毒治疗的急性乙型肝炎患者如何进行抗病毒治疗	061
第五章 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗	065
第一节 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的管理	065
一、慢性HBV感染者的评估和管理	065
二、慢性乙型肝炎治疗前的评估	066
三、治疗目标、终点及应答	067
四、抗病毒治疗的一般适应证	069
第二节 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物	069
一、干扰素治疗	070
二、核苷（酸）类似物治疗	081
第三节 慢性乙型肝炎抗病毒治疗存在的问题及展望	093
一、什么时候开始抗病毒治疗	093
二、初始患者选哪种药物进行抗病毒治疗	093
三、两种长效干扰素和4种核苷（酸）类似物应如何选择	094
四、联合治疗是否能提高应答率，减少耐药率	094
五、慢性乙型肝炎治疗的展望	095
第六章 慢性乙型病毒性肝炎的免疫治疗	099
第一节 慢性HBV感染时免疫反应的作用及特征	099
一、免疫反应在慢性HBV感染的获得、进展以及恢复中的作用	100
二、机体针对HBV免疫反应的特征	102
第二节 慢性HBV感染的免疫治疗策略	107
一、细胞因子	108
二、胸腺素 α_1	113
三、免疫过继治疗	116

四、治疗性疫苗	119
五、结语	126
第七章 针对乙型病毒性肝炎终末期肝病抗病毒治疗的作用	130
第一节 肝硬化抗病毒治疗的作用	130
一、肝硬化的抗病毒背景	130
二、乙型肝炎肝硬化代偿期的抗病毒治疗	133
三、乙型肝炎肝硬化失代偿期的抗病毒治疗	141
第二节 针对原发性肝癌抗病毒治疗的作用	147
一、HBV 相关肝癌的发生机制	151
二、HBV 相关肝癌的 HBV 复制基础	152
三、抗病毒目标与抗病毒适应证	153
四、抗病毒药物的选择	153
五、抗病毒时机的选择	155
第三节 肝衰竭抗病毒治疗的作用	160
一、乙型肝炎相关肝衰竭的基础	160
二、肝衰竭的抗病毒背景	166
三、抗病毒目标、药物不良反应和用药选择	167
四、抗病毒适应证	168
五、临床研究	169
六、关于预后	174
第八章 针对乙型病毒性肝炎终末期肝病免疫治疗的作用	179
第一节 乙型肝炎所致肝衰竭的免疫治疗	180
一、肝衰竭免疫治疗背景	180
二、肝衰竭免疫治疗措施	182
第二节 乙型肝炎肝硬化免疫治疗的作用	191
一、乙型肝炎肝硬化免疫治疗背景	191
二、免疫细胞在肝硬化发病机制中的作用	192
三、肝硬化患者的免疫异常	196
四、乙型肝炎肝硬化的免疫治疗	196
第三节 乙型肝炎所致肝癌免疫治疗的作用	205
一、原发性肝癌免疫治疗背景	205
二、原发性肝癌免疫治疗策略	207
第九章 肝移植后抗 HBV 治疗的作用	228
第一节 肝移植术后导致乙型肝炎复发的原因及相关因素	228
一、乙型肝炎相关移植术后 HBV 再感染的主要原因	228

二、预测乙型肝炎复发相关因素	229
第二节 肝移植术后乙型肝炎复发的防治	229
一、被动免疫——HBIG	230
二、抗病毒治疗	231
三、主动免疫——乙型肝炎疫苗	233
四、联合措施	235
第三节 肝移植术后免疫调节的作用	236
一、树突状细胞	236
二、干扰素	237
三、胸腺素 α_1	237
第十章 特殊人群慢性乙型肝炎抗病毒治疗	243
第一节 接受免疫抑制剂或细胞毒药物治疗的患者	243
一、定义及诊断	244
二、HBV再激活的机制	245
三、HBV再激活的治疗	246
四、HBV再激活的预防	246
第二节 儿童慢性乙型肝炎的抗病毒治疗	249
一、儿童慢性乙型肝炎抗病毒治疗的特殊性	250
二、儿童慢性HBV感染的评估和治疗指征	251
三、HBV基因型	254
四、治疗目标	255
五、抗病毒治疗药物	255
六、治疗过程中的监测	257
第三节 乙型肝炎相关性肾炎的抗病毒治疗	258
一、乙型肝炎相关性肾炎发病机制	259
二、基因因素	260
三、病理特点	260
四、临床表现和预后	261
五、诊断标准	262
六、乙型肝炎相关性肾炎的抗病毒治疗	262
第四节 慢性HBV感染者与妊娠	264
一、HBV与妊娠之间的相互影响	264
二、母婴传播	265
三、新生儿血清乙型肝炎标志物	266
四、妊娠合并HBV感染的预防与治疗策略	266

五、妊娠期抗HBV治疗的有关问题	270
六、慢性乙型肝炎患者妊娠前后的管理	271
第五节 HBV和HCV共感染的抗病毒治疗	272
一、流行病学	272
二、HBV和HCV共感染的筛查	273
三、HBV和HCV共感染的临床表现	273
四、病毒间的相互作用	275
五、HBV/HCV合并感染的抗病毒治疗	276
六、抗病毒治疗方案的推荐	277
第六节 HBV和HIV共感染的抗HBV治疗	278
一、流行病学	279
二、自然史	279
三、肝脏疾病的致病机制	279
四、肝脏炎症恶化与免疫重建	280
五、诊断	280
六、HIV/HBV共感染的抗病毒治疗	281
七、抗病毒治疗期间监测	284
八、将来需要进一步研究的问题	284

第一章 概 述

第一节 历史的回顾

早在公元前400年,希波克拉底(Hippokrates of Kos)就曾描述过流行性黄疸,直到公元8世纪Pope Zacharias才观察到了该病的传染特性。

1629年, Henry De Beer记载了在比利时斯帕地区暴发流行的黄疸型肝炎,成为最早有文字记载的传染性肝炎的医学资料。1745年, Cleghorn报道了发生在西班牙 Menorca地区流行性黄疸患者的临床表现。1761年, I. F. Herlitz描述了冬季发生在德国 Göttingen地区流行性黄疸患者发病早期的临床症状及表现。随后, C. Köhnorn等综合记载了来自欧洲和其他6个不同地区超过80次的关于流行性黄疸的报道。尽管在当时由于这种流行性黄疸持续不断地在驻军和残酷的战争中发生,被称为“士兵疾病”,距现今的疾病命名相差甚远,但是这些文献说明了一个事实,即这些在人群中发生的黄疸性疾病是一种流行性疾病。

19世纪中期,人类对于肝脏疾病开始有了详细的组织形态学研究记载。当时的奥地利学者罗基坦斯基(Karl Freiherr Rokitsky)于1828年获医学博士学位后在维也纳大学医学院任教从事病理学研究期间,他对近10万例的尸体解剖(其中自检3万例)结果进行了系统描述。首先鉴别了大叶性肺炎和小叶性肺炎,描述了肺气肿、急性黄色肝萎缩、脊椎前移症等的病理变化,证明了动脉导管未闭是一种先天性畸形。他的主要著作有《病理解剖学手册》,从而确立了病理解剖学研究为现代医学诊疗的基础。

19世纪下半叶,俄国最著名的内科医师、内科创始人Botkin第一次明确提出黏膜黄疸具有传染性。推翻了他之前人们所认为黏膜黄疸是胃肠黏膜炎伴随胆汁机械滞留所致的概念。Botkin不但确定了黏膜黄疸的传染性本质,而且首次认识到黏膜黄疸和急性黄色肝萎缩的关系。

1883年德国的1289名造船工人,接受了由人淋巴结制备的牛痘疫苗的接种,数周至数月后有15%的接种者出现了黄疸。这可能是第一次记录到乙型肝炎的流行性。

在20世纪的上半叶,世界各地也都发现了因输血、血制品或接种疫苗后发生的“长潜伏期”肝炎,可能是由于血液中含有或注射用具污染了乙型肝炎病毒(HBV)。

1908—1944年,许多学者通过对“志愿者”的研究,确定肝炎最有可能的病因是病毒。根据流行病学上呈现的明显差别,20世纪40年代将病毒性肝炎分为两型,即传染性肝炎和血清性肝炎(输血)。

1963年美国学者巴鲁克·布卢姆伯格 (Baruch Blumberg) 在澳大利亚研究当地白血病患者血液时发现一种特殊的蛋白质成分, 最初他并不知道这种蛋白质成分在这名白血病患者血液中的意义。因为是在澳大利亚土著人中发现的, 故而称之为“澳大利亚抗原”(简称“Au抗”)。经过进一步研究发现这种抗原存在于乙型肝炎患者的血清中, 1965年发表在《美国医学协会杂志》(JAMA) 上。经过大量的血清流行病学调查, 发现该抗原与乙型病毒性肝炎相关。1967年Krugman等观察到“Au抗”多见于血清性肝炎患者的血中, 将“Au抗”称为“肝炎协同抗原”(HAA)。于1969年明确“Au抗”与HBV有关。

1970年由学者David Dane等在电镜下鉴定了Dane颗粒, 认为是HBV颗粒, 并进一步阐明了其为直径42nm的球形颗粒, 外壳厚7nm, 由蛋白质和膜脂质组成, 为HBV的包膜, 剥去包膜则为病毒的核壳体, 直径28nm, 为病毒核心, 除含有脱氧核糖核酸外, 还含有DNA聚合酶。从而明确了HBsAg、HBeAg和HBcAg成分。由于Blumberg证实乙型肝炎是一种通过血液传染的疾病, 并与肝癌的发展有关, 并通过血液检验可以发现HBV感染, 于1971年在医院血库开始使用此检测方法筛查血源, 当时输血后乙型肝炎下降了25%, 这种检测方法也成为对捐赠的血液进行HBV感染筛查的手段。为此, Blumberg分享了1976年度的诺贝尔生理学 and 医学奖。1972年国际肝炎会议确定HBsAg命名。1974年明确血清性肝炎为乙型肝炎, 流行性肝炎为甲型肝炎。1973年Kaplan在HBsAg阳性患者血清中检测到特异性HBV-DNA聚合酶(DNA-P), 并且证实HBV颗粒中含有此DNA-P。1976年10月, 世界卫生组织(WHO) 专家会议规定了乙型肝炎表面抗原(Hepatitis B Surface Antigen) 统一缩写为HBsAg。它的分子量为 2.4×10^6 , 系由混合的多肽构成, 带有脂类、糖类和蛋白质等。1979年Galibert完成了HBV全基因序列测定。

1971年7月, 萨尔·克鲁格曼(Saul Krugman) 将在29名儿童注射了灭活的乙型肝炎患者血清后的观察结果进行了正式报道, 证实59%的试验对象获得了完全免疫。其后, 萨尔·克鲁格曼对HBV感染者血清制备疫苗的方法进行了进一步的完善, 并从小规模实验室制备转向商业化生产。于1981年第一种经过美国食品药品监督管理局(FDA) 许可的血清乙型肝炎疫苗在美国上市, 并批准血源乙型肝炎疫苗在人群中使用。1985年, 我国卫生部批准血源乙型肝炎疫苗在人群中使用。为HBV的预防提供了一个有效的手段。

1976年, Greenberg H. B. 在《新英格兰医学杂志》首先报道了应用干扰素 α (IFN α) 治疗慢性乙型肝炎可以降低HBV DNA和DNA-P水平。1978年, I. M. Kerr在IFN α 处理过的细胞提取液中发现了2', 5'-寡腺苷酸合成酶, 在经过IFN α 处理后活性显著上升。随后, 临床上开始应用IFN α 治疗慢性乙型肝炎, 成为抗HBV治疗的有效方法。

20世纪80年代, 随着IFN α 治疗慢性乙型肝炎的普及, 多家临床机构报道了应用IFN α 治疗慢性乙型肝炎发生肝衰竭导致患者死亡事件, 经过临床研究确认慢性乙型肝炎患者存在严重的肝组织学的病理改变是引起IFN α 治疗发生肝衰竭的病理学基础。这

为以后制定 IFN α 治疗慢性乙型肝炎指南提供了重要临床依据。

1986年,由 Merck 公司研制成功的第二代乙型肝炎疫苗——重组酵母基因工程乙型肝炎疫苗问世,避免了血液传播乙型肝炎的发生。于1989年,美国食品药品监督管理局批准基因工程乙型肝炎疫苗上市。1995年,我国批准基因工程乙型肝炎疫苗使用。为以后的 HBV 计划免疫在我国全面实施提供了保障。

20世纪80年代开展的 HBsAg 阳性孕妇分娩的婴儿注射乙型肝炎疫苗的工作得到了良好的效果,保护率为80%~90%。特别是抗乙型肝炎免疫球蛋白的应用,提高了新生儿的保护率,达到90%以上。2002年,我国政府将乙型肝炎疫苗接种正式纳入国家计划免疫,经过 HBV 母婴传播阻断工作,使接受了乙型肝炎疫苗计划免疫的年龄组(5岁以下儿童)的 HBsAg 携带率降至0.96%。

1993年,第一个特异性抗 HBV 的核苷(酸)类似物——拉米夫定(Lamivudine)问世,标志着 HBV 抗病毒治疗发生了革命性的改变。1995年,由英国葛兰素史克公司(Glaxo Smith Kline)开发研制生产的拉米夫定在加拿大、美国上市,1998年在中国上市。正是拉米夫定的临床应用,大多数慢性乙型肝炎患者的病情可以得到控制,大大延缓了慢性肝炎和肝硬化的病情进展,降低肝癌发生。在拉米夫定应用于临床不久,由于病毒耐药引发患者肝功失代偿的病例的出现引起了临床上的广泛重视。各级医疗机构开始进行认真总结,采取科学的方法指导各级医生进行规范化抗 HBV 治疗,有效地遏制了许多恶性事件的发生。在这个背景下,2000年在国际上出台了第一个《慢性乙型肝炎防治指南》,即亚太地区《慢性乙型肝炎防治指南》,开启了规范化的慢性乙型肝炎抗病毒治疗阶段。

2002年9月,美国食品药品监督管理局批准阿德福韦酯(Adefovir)在美国上市。同年12月,在我国启动了Ⅱ、Ⅲ期临床注册试验。临床研究证明:阿德福韦酯抑制病毒复制有效、发生耐药变异较少、与拉米夫定无交叉耐药,但抑制病毒强度较弱。阿德福韦酯的出现解决了一部分拉米夫定耐药的问题。

2003年, van Zonneveld M 等首次报道:对孕期第9个月的 HBV DNA 高载量的孕妇投予150mg 拉米夫定进行干预,新生儿出生后第12个月 HBsAg 和 HBV DNA 阳性率(12.5%)明显低于未接受拉米夫定治疗孕妇分娩的新生儿(28%)。

2004年, Liaw YF 等在《新英格兰医学杂志》上报道:应用拉米夫定长期抑制肝硬化患者 HBV 复制可以延缓病情进展,降低肝癌发生的风险几率。其意义确定了进行抗 HBV 治疗的有效性。

2005年, Lau GK 等在《新英格兰医学杂志》上报道:应用聚乙二醇干扰素 α -2a 与拉米夫定联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎,尽管没有得到明显的 e 抗原的血清学转换,但联合治疗患者在48周时的 HBV DNA 抑制率明显高于单药治疗组。开创了联合治疗慢性乙型肝炎的先河。

同年,恩替卡韦(Entecavir)被美国食品药品监督管理局批准用于治疗慢性乙型肝炎正式上市。恩替卡韦临床应用证实:该药抑制 HBV 复制作用强,并且具有很低的耐药发

生率的特点。为慢性乙型肝炎的长期治疗提供了很好的药物，特别是更适合于失代偿性肝硬化患者的长期治疗。在恩替卡韦疗效的观察中首次采取了以拉米夫定为对照的试验研究。

2005年，在欧美及亚太地区肝脏病学会相继出台了《慢性乙型肝炎防治指南》的情况下，中华医学会《肝脏病分会》和《感染病分会》参考已出台的《指南》，并结合我国的特点共同制定了中国第一个《慢性乙型肝炎防治指南》。在规范慢性乙型肝炎的诊治上起到了积极的作用。

2006年10月25日，美国食品药品监督管理局批准替比夫定（Telbivudine）作为治疗慢性乙型肝炎药物上市。

2007年，Keeffe等针对核苷（酸）类似物应用于临床出现的诸多问题，提出了核苷（酸）类似物治疗慢性乙型肝炎的路线图概念。以指导临床医生在对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的全过程中选择最佳方案。

2008年，美国食品药品监督管理局正式批准替诺福韦酯（Tenofovir）为治疗成人慢性乙型肝炎的药物。早在2001年10月，美国食品药品监督管理局就已经批准替诺福韦酯治疗HIV-1感染者。在我国，已经应用于治疗HIV/HBV合并感染患者。最近已有研究报告：替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎的5年随访观察未发现耐药病例。

2010年，中华医学会《肝脏病分会》和《感染病分会》通过总结我国在慢性乙型肝炎诊断和治疗研究的数据，重新制定了《慢性乙型肝炎防治指南》。

最近，有学者报道了应用长效干扰素单药和联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎3年疗效观察结果证实，长效干扰素联合拉米夫定治疗的长期随访可以获得更好的HBsAg阴转率。

第二节 慢性乙型肝炎治疗中有待解决的问题

一、如何把现有的药物用好，取得最佳治疗效果

20世纪90年代后期，核苷（酸）类似物应用于治疗慢性乙型肝炎以来，出现了很多问题。在拉米夫定开始应用于临床治疗慢性乙型肝炎初期，由于临床上对这类药物的认知有限，出现了无选择性地针对慢性乙型肝炎患者进行治疗的现象。在这期间，许多临床医生发现了第一个问题，是不是所有HBV DNA阳性的患者必须接受抗病毒治疗？通过临床上的治疗，发现患者血清转氨酶水平的高低与抗病毒疗效密切相关，很快临床上就形成了抗病毒治疗入选标准，问题得到了解决。随后，临床上又出现了第二个问题，即拉米夫定治疗后出现的耐药问题和初始耐药问题。随着其他核苷（酸）类似物的临床应用，这类问题也得到了暂时的缓解。但是，在过多地接受了核苷（酸）类似物治疗的非适应证患者和接受了不正规治疗的患者中，发生的更复杂的问题到目前为止也没有得到很好的解决。在临床上已经有多种抗HBV有效的药物出现，在经历了很长一段

时间抗病毒治疗中得到的经验,为了减少耐药发生,更有效地利用现有的抗病毒药物发挥最大的抗病毒作用,Keefe提出了慢性乙型肝炎治疗路线图概念,即根据24周时HBV DNA水平预测近期的疗效,调整治疗方案。路线图不是僵化慢性乙型肝炎的抗病毒治疗,而是提醒临床医生注意如何利用好你手头上有限的几种抗病毒药物,避免耐药的发生,取得最佳疗效。那么,路线图的含义:①做好抗病毒入选的“起点”。严格按照现有的共识标准入选患者,按照患者的具体条件选择药物,以提高应答率。②及早地确定所用的抗病毒药物的疗效。目前已经明确的预测疗效评估节点为12周时的初次评估、24周时的远期疗效评估和48周时的终极评估。治疗方案实施后的评估就是要及早发现应答不佳病例,及早更换治疗方案。最近也有人在探讨治疗后4周时HBV DNA变化情况与应答的关系。③治疗终点。至今,核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎也没有一个明确的治疗终点,各个《指南》都是推荐治疗终点。临床上严格按照《指南》的意见停止核苷(酸)类似物的治疗,还是有相当一部分患者出现HBV DNA的阳转。因此,何时停药、何种情况下停药仍然是一个未解决的问题。现在已经有很多的临床医生认识到,在现有的治疗手段,有相当一部分患者可能需要长久的抗病毒治疗或者“伴随患者一生治疗”。如何应用好现有的抗病毒药物成为临床医生更为关注的问题。路线图从规范抗病毒治疗的角度上来看,解决了一些临床医生在行为上的误区。但是,慢性乙型肝炎临床上的复杂性、多样性及可变性决定了抗病毒治疗并不是仅用一个路线图就能解决的问题,需要临床医生结合自己的临床经验、结合患者在治疗中出现的问题灵活应用。

二、如何实现清除HBV的目的

抗HBV治疗是慢性乙型肝炎的根本治疗方法。大量的循证医学资料证实,现有的抗病毒治疗药物能够有效抑制病毒,改善肝脏炎症和纤维化,部分患者停药后仍能有效地维持持续应答。自从干扰素应用于临床治疗慢性乙型肝炎以来,有一些个案报道接受干扰素治疗后发生了HBsAg阴转,并获得了抗HBs。由于干扰素的自身特性和不良反应的问题,在大量治疗慢性乙型肝炎中没有获得更理想的疗效。在20世纪后期,人们更加重视其他治疗慢性乙型肝炎药物的开发,随着核苷(酸)类似物的出现,核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎占了更大的比重。但是10多年的治疗经验已经将核苷(酸)类似物定位在“最大限度地长期抑制HBV,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、原发性肝癌(HCC)及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间”。在针对慢性丙型肝炎治疗开发的长效干扰素的诞生又给慢性乙型肝炎治疗带来了希望。已经有文献报道,长效干扰素治疗慢性乙型肝炎可以获得较好的HBsAg血清学转换率。最近,又有几篇关于长效干扰素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的报道,其结果与以往的治疗方案相比,均获得了较高的HBsAg血清学转换。仔细思考一下这几篇文章的结果,共涉及以下几个问题。首先,慢性乙型肝炎是不是属于可以治愈的疾病。尽管长效干扰素联合核苷(酸)类似物治疗得到的HBsAg血清学转换率还很低,但是经过努力,一些患者是可以得到治愈的,只是由于目

前治疗慢性乙型肝炎的药物太少,作用不同靶位点的药物种类有限,现在谈慢性乙型肝炎的治愈可能为时过早,是一个难以接受的话题,随着各种不同作用靶位点的药物出现,慢性乙型肝炎的治疗也会像艾滋病一样,总有一天会提及完全治愈的问题。其次,在现阶段,要想达到最佳的治疗效果,联合抗病毒治疗可能是目前可选择的最好治疗方法。但是,几十年的治疗经验告诉我们,治疗慢性乙型肝炎并不是一两个药物或者一两个治疗方法所能够解决的。需要更多的有效药物出现,需要更多的有效方法实施,需要临床医生更加认真地总结经验,才能达到治愈的目的。

三、如何阻止HBV传播

在阻止HBV传播上,我国政府采取了几项强有力的措施。首先在2002年将乙型肝炎疫苗纳入国家计划免疫,对所有新生儿进行规范的乙型肝炎疫苗接种。2008年我国政府在医疗上又采取了一项重大措施,颁布了《中华人民共和国献血法》,实行了政府统一管理全民义务献血制度,并且在所有血站进行统一的筛查血源工作,统一发放医疗用血。另外,政府加强医疗部门医疗器械的消毒和一次性医疗用品使用的监管力度。这些措施的实施大大降低了医源性感染造成的HBV传播。使我国人群HBsAg携带率由9.6%降至7.18%。但是,从2006年调查结果分析,在实施乙型肝炎疫苗计划免疫以前出生的人群中,HBsAg携带率仍在10%左右,而接受了乙型肝炎疫苗计划免疫的年龄组(5岁以下儿童)的HBsAg携带率仅为0.96%,还没有彻底消灭母婴传播。说明HBV母婴传播仍然是慢性乙型肝炎防治当中的重要内容。

目前认为,乙型肝炎疫苗接种失败的原因主要有:①阻断时间延迟或未完成全程免疫。一项以HBeAg阳性孕妇为研究对象的试验研究报道,超过分娩12小时以后接受阻断新生儿的失败率明显增高。②宫内感染。③新生儿对疫苗的免疫反应的个体差异。④高HBV载量的孕妇造成新生儿的过强暴露。

目前,有一些试验在孕妇层面进行了抗HBV治疗,观察母婴传播阻断效果。报道多集中在拉米夫定对高病毒载量HBV携带状态的孕妇进行的母婴传播阻断试验结果。有少数研究报道替比夫定的母婴传播阻断结果。研究结果有以下共同点:①拉米夫定和替比夫定是安全的药物,试验的对象中均未发现对母亲和新生儿的不良影响。②对孕妇进行抗HBV治疗,可以降低新生儿感染HBV。但是,这项研究尚未能得到临床上的一致认可。其一,观察病例有限,结果有待进一步考证。其二,两种药物是否能够引起胎儿致畸,目前尚没有定论,需要大量的研究证实。其三,妊娠什么时候采取抗病毒治疗能够得到最佳疗效,还未达成一致。其四,目前观察的药物均存在着较高的耐药问题,采取孕期全程抗病毒治疗是否会发生耐药病例?采取妊娠32~36周给药病例在结束孕期后将怎样处理,目前还没有明确的结论。诸多的问题限定了临床上的推广,需要临床医生在实际的工作中去探索。

(刘 沛)