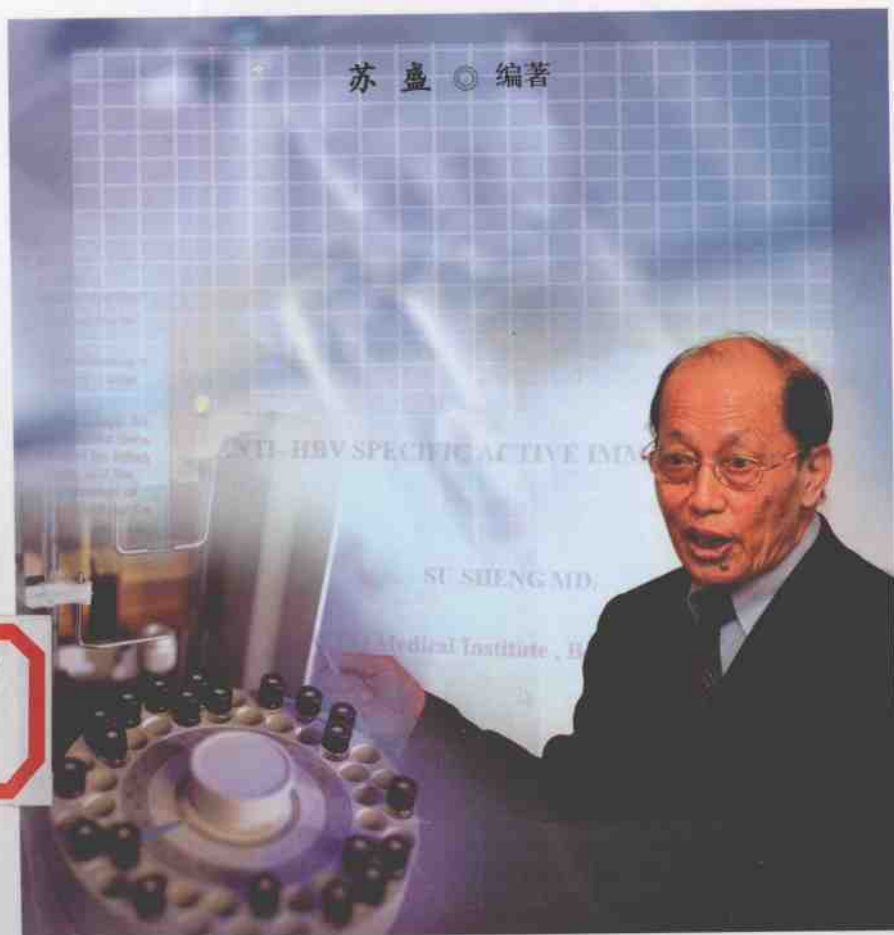


慢性 HBV 感染 治疗新策略

——个体化疗法的理论与临床

苏 盛 编著



北京大学医学出版社

R512.605
2

慢性 HBV 感染治疗新策略

——个体化疗法的理论与临床

苏盛 编著

北京大学医学出版社

MANXING HBV GANRAN ZHILIAO XIN CELUE

图书在版编目 (CIP) 数据

慢性 HBV 感染治疗新策略: 个体化疗法的理论与临床/苏盛编著. —北京: 北京大学医学出版社, 2006.5
ISBN 7-81116-024-2

I. 慢… II. 苏… III. 乙型肝炎-治疗
IV. R512.605

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 025641 号

慢性 HBV 感染治疗新策略——个体化疗法的理论与临床

编 著: 苏 盛

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 罗德刚 责任校对: 杜悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 787mm×1092mm 1/32 印张: 6 字数: 83 千字

版 次: 2006 年 10 月第 1 版 2006 年 10 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 7-81116-024-2/R·024

定 价: 12.80 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

作者介绍



苏盛, 1960年毕业于北京医学院。毕业后至今长期从事病毒性肝炎的临床研究工作。自1974年以来重点研究慢性HBV感染的免疫学机理与治疗方法。20世纪70年代至80年代中期曾与北京大学生物系、南京大学生物系、中国医学科学院基础所生化研究室以及美国乔治·华盛顿大学生化系主任Allan L. Goldstein合作, 研究胸

腺激素在重症肝炎与慢性乙型肝炎治疗上的应用, 并于1984年在Allan L. Goldstein编著的“*Thymic Hormones and Lymphokines*”专著中, 发表两篇学术性论著, 题目为: ① “Incorporation of Porcine Thymic Peptides into the Treatment of Fulminant Viral Hepatitis”; ② “Use of Porcine Thymic Immunomodulator in the Treatment of Chronic Hepatitis B”。1978年获得全国科技大会奖, 1981~1990年先后获卫生部甲级成果奖、北京市科委与河北省科委多项科

技进步奖项。1988 年被评为北京市有突出贡献的科技专家。

1982 年在北京市地坛医院取得主任医师职称。1983 ~ 1990 年间曾先后任北京市卫生系统高级职称评审委员会委员、传染病组组长、北京市药审委员会委员、全国“六五”、“七五”、“八五”病毒性肝炎攻关课题组成员、秘书、顾问。在此期间，同时先后任中华医学会传染病与寄生虫病学会委员，中华医学会北京分会委员，北京市免疫学会委员。现任中国医药生物技术协会常务理事。

前 言

乙型肝炎病毒 (HBV) 感染仍然是当前世界上重大的公共卫生问题。预计全世界有 3 亿慢性 HBV 携带者。他们中的 50% ~ 75% (1.5 亿 ~ 2.25 亿人) 为有活动性病毒复制的慢性 HBV 携带者, 以及组织学改变属于慢性乙型肝炎病人。在这组病例中, 30% (5000 万 ~ 7500 万人) 可发展成肝硬化, 5% ~ 10% (1500 万 ~ 3000 万人) 最终会发生肝细胞癌 (*Gastroenterology*, 2000; 118: 583-5103)。估计全球每年死于与 HBV 感染有关的慢性肝病人数为 50 万 ~ 100 万人。由此可见, HBV 感染慢性化之后, 会给人类健康造成巨大危害。

全世界各国对 HBV 感染的研究都给予极大重视。40 多年来, 很少有一种疾病像 HBV 感染一样, 在其病毒学、流行病学、发病机理、预防等领域能有如此迅速的进展。而在上述领域研究快速发展推动下, 临床与治疗学也有了长足的进步。虽然到目前为止, 临床上尚缺乏对慢性 HBV 感染的根治性治疗方法, 然而, 自从 1992 年与 1998 年美国 FDA 相继批准 α -干扰素与拉米夫定可用于慢性乙型肝炎的治疗以来, 干扰素新的制剂 (如 PEG-IFN) 以及新核苷类似物抗病毒药 (如阿德福韦、恩替卡韦等) 陆续进入临床作为治疗慢性乙肝的新

抗病毒药。基于 Francis V. Chisari 1995 年提出的急性 HBV 感染后, HBV 从肝内被清除的多途径清除 HBV 免疫学机理,不少学者提出了重建慢性 HBV 感染病人的 HBV 抗原特异性细胞毒 T 淋巴细胞 (HBV antigen specific cytotoxic T lymphocytes) 的免疫应答,可能是慢性 HBV 感染得到根治的新治疗方法的观点,于是自 1999 年以来兴起了对抗 HBV 特异性免疫学新疗法的研究,抗 HBV 特异性主动免疫疗法及治疗性疫苗就在这种背景下诞生。进入 21 世纪之后,不少临床与基础研究的结果,已让不少肝病界学者认为抗病毒药与抗 HBV 特异性免疫学疗法的联合应用,可能是对慢性 HBV 感染未来有潜在发展前景的新联合疗法。

实际上 20 世纪 90 年代以后,对慢性 HBV 感染的治疗理念已有了重大的变化。在此之前,特别是在 60~70 年代,对慢性 HBV 感染的治疗还停留在保肝、护肝及减少肝脏炎症的对症治疗。而到 90 年代之后,特别强调了抗病毒药单一应用或抗病毒药与免疫学治疗联合应用在抗病毒治疗中的关键作用。

然而,由于 HBV 在肝内复制过程的复杂性,对复制过程中形成的复制模板 ccc DNA 尚未找到有效的抗病毒药加以清除,再加上病毒为抵抗外界治疗药物的压力经常发生变异,以及病毒感染慢性化后机体出现严重免疫耐受,导致了上述新抗病毒药的临床应用面临目前尚难于解决的问题,即停药后复发与长期用药期间由于发生病毒变异而引起耐药性产生。

此外，由于患者不同个体对抗病毒药以及免疫学疗法的治疗应答有明显的个体差异，使得临床应用一种抗病毒药物或一种治疗方法针对不同的治疗对象进行治疗，不能取得完全相同并且满意的治疗效果，往往疗效各异，这就大大增加了临床治疗上的难度。

在上述情况下，抗病毒药及免疫学治疗的使用，不仅需要在临床研究结论与经验基础上进行，而且还需结合科学的检测指标去查明病人对所使用的抗病毒药或免疫学疗法的具体应答状况，实施合理的个体化治疗方案。2005年8月18日中华医学会肝病学分会和感染病学分会联合制定的“慢性乙型肝炎防治指南”中强调指出，诊疗指南“只是帮助医生对乙型肝炎诊疗和预防作出正确决策，不是强制性标准；也不可能包括或解决慢性乙型肝炎诊治中的所有问题。因此，临床医生在针对某一具体患者时，应充分了解有关本病的最佳临床证据和现有医疗资源，并在全面考虑患者的具体病情及其意愿的基础上，根据自己的知识和经验，制定合理的诊疗方案”。这段话充分体现该指南面对当前对慢性HBV感染的治疗尚在研究当中的情势下，提出了正确的指导思想。

本书出版的目的在于对慢性HBV感染的抗病毒治疗尚在研究中的情况下，为了完善慢性HBV感染的抗病毒疗法，综合国内外最新、最有价值而且最具可行性的科学研究资料，介绍对慢性HBV感染的科学、有指标的个体化治疗的新理念和方法。除此之外，还概要介

绍乙型肝炎的世界流行情况、危害性、抗病毒药治疗的现状，以及 HBV 感染的发病机理及其免疫学治疗和联合疗法。

苏 盛

2005 年 12 月 6 日

目 录

第一章 急性 HBV 感染后 HBV 被清除的机理	
.....	(1)
一、抗原呈递细胞处理抗原阶段	(2)
二、HBV 抗原特异性 T 淋巴细胞识别 HBV 特异性抗原阶段	(7)
三、效应阶段	(12)
第二章 慢性 HBV 感染持续病毒感染状态的机理	
.....	(24)
一、HBV 感染后免疫耐受	(26)
二、免疫耐受的检查方法	(38)
三、引起慢性 HBV 感染持续病毒感染状态的其他原因	(42)
第三章 慢性 HBV 感染的抗病毒疗法的现状	
.....	(47)
一、抗病毒化学疗法	(49)
二、干扰素类抗病毒制剂	(72)
三、抗 HBV 特异性主动免疫疗法	(82)
四、非特异性免疫调节剂	(90)
第四章 慢性 HBV 感染的抗病毒联合疗法	

.....	(95)
一、慢性 HBV 感染抗病毒联合疗法的基本原则	(95)
二、慢性 HBV 感染抗病毒联合疗法的各种不同方案及其疗效的初步报告	(98)
第五章 慢性 HBV 感染的地理分布情况及其危害性	(100)
一、慢性 HBV 感染的地理分布情况	(100)
二、慢性 HBV 感染的危害性	(104)
第六章 慢性 HBV 感染的个体化抗病毒治疗	(111)
一、核苷类似物抗病毒药治疗慢性 HBV 感染的个体化治疗	(112)
二、抗 HBV 特异性主动免疫疗法的个体化治疗	(133)
第七章 对慢性 HBV 感染患者实施抗病毒药治疗的指征——一个需要深入探讨的问题	(142)
第八章 慢性 HBV 感染的新治疗思路与方法——科学指标指导下的个体化续贯疗法	(154)
一、个体化续贯疗法的主要指标	(155)
二、个体化续贯疗法的实施程序	(161)

第一章 急性 HBV 感染后 HBV 被清除的机理

HBV 是具有外壳的非细胞致病性病毒。HBV 感染后，不直接引起肝细胞损伤，或至少是对肝细胞的细胞致病性不强。HBV 感染后的肝损伤，都是由机体的免疫反应所引起的。因此，自 20 世纪 70 ~ 80 年代中期，一直认为 HBV 感染后，病毒的清除必须通过机体的免疫淋巴细胞（T 细胞）识别被感染肝细胞表面表达的 HBV 抗原，杀伤被感染的肝细胞后才能达到。然而，20 世纪 90 年代，应用 HBV 急性感染黑猩猩及 HBV 转基因鼠等动物模型，详细研究了 HBV 急性感染自然过程中血液与肝内病毒、肝损伤及免疫反应三者的相关性之后，发现了一种非常重要的清除 HBV 的新过程，称为非细胞致病性抗病毒过程（noncytopathic antiviral process），也称为非细胞溶解性抗病毒反应（noncytolytic antiviral reaction）。自此之后，人们认识到，HBV 感染后肝内 HBV 的清除过程是多途径的，这种多途径过程包括：①非细胞溶解性清除病

毒途径；②活化 HBV 抗原特异性细胞毒 T 淋巴细胞，识别表达于肝细胞表面的与肝细胞表面组织相容性抗原 I 型（MHC I 型）分子结合的 HBV 短小特异性多肽抗原之后引发导致肝细胞凋亡的免疫反应；③由活化 HBV 抗原特异性细胞毒 T 淋巴细胞募集抗原非特异性炎性细胞，引起炎症性坏死。其全过程如图 1-1。根据现代抗病毒免疫学机理推断，整个免疫反应包含下述几个阶段。

一、抗原呈递细胞处理抗原阶段

外来的 HBV 入侵机体后，抗原呈递细胞（antigen presenting cells, APC）（包括树突状细胞与巨噬细胞）通过细胞内吞方式将 HBV 吞入 APC 内，并转运至胞内体，在胞内体内 HBV 蛋白被分解为多肽，然后内质网内的组织相容性抗原 II 型（MHC-II 型）分子通过高尔基体转运至胞内体，与胞内体内的 HBV 多肽结合成 MHC-II 型分子与 HBV 多肽复合物，表达在 APC 膜表面。在 APC 细胞内的 HBV，则经过蛋白酶体转运入内质网，与内质网内的 MHC-I 型分子结合成 MHC-I 型分子与 HBV 多肽复合物，通过高尔

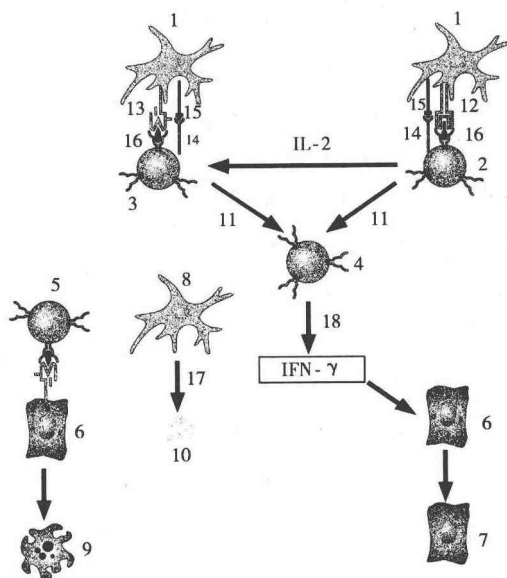


图 1-1 多途径清除肝内 HBV 的免疫学机理

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 1. APC | 释放 IFN- γ |
| 2. HBV 抗原特异性 CD $_4^+$ 细胞 | 12. MHC- II 型分子 |
| 3. HBV 抗原特异性 CTL | 13. MHC- I 型分子 |
| 4. 肝内 NK 与 NKT 细胞 | 14. 特异性 CTL 与 CD $_4^+$ 细胞 |
| 5. 活化特异性 CTL | CD $_{28}$ 受体 |
| 6. 被 HBV 感染的肝细胞 | 15. 免疫第二信号 B $_2$ |
| 7. 正常肝细胞 | 16. 特异性 T 细胞受体 |
| 8. 巨噬细胞等非特异性炎症细胞 | 17. 特异性 CTL 募集非特异性 |
| 9. 凋亡肝细胞 | 炎症细胞 |
| 10. 坏死性炎症 | 18. 肝内 NK、NKT 细胞活化 |
| 11. 特异性 CTL 与 CD $_4^+$ 细胞 | 后释放更大量 IFN- γ |

基体转运至 APC 膜表面。与此同时，被 HBV 感染肝细胞也同样可将细胞内的 HBV 蛋白分解为 HBV 多肽，并与细胞内的 MHC-I 型分子结合成多肽复合物，而表达在被 HBV 感染肝细胞膜表面。

因此，经过 APC 抗原处理阶段，HBV 特异性多肽抗原，通过与 APC 的 MHC-I 型和 MHC-II 型分子结合表达于 APC 膜表面，与此同时它又与被 HBV 感染肝细胞的 MHC-I 型分子结合并在 HBV 感染肝细胞膜表面表达出来。所有这些在 APC 或在 HBV 感染肝细胞表面表达的 HBV 特异性多肽，都是短小多肽。与 MHC-I 型分子结合的 HBV 多肽，一般由 8~12 个氨基酸组成；而与 MHC-II 型分子结合的 HBV 多肽，其氨基酸数量也只有 12~25 个。而且，不同的 HBV 特异性多肽片段（即不同的 HBV 抗原决定簇或 HBV 表位）必须与其相应的 MHC 分子结合表达于 APC 或 HBV 感染肝细胞表面，成为与 HBV 抗原特异性细胞毒 T 淋巴细胞和特异性 CD₄⁺ 细胞（辅助性 T 细胞）发生反应的表位。由于 HBV 抗原特异性细胞毒 T 淋巴细胞与特异性 CD₄⁺ 细胞与 HBV 发生反应的表位与 MHC (HLA) 分子有如此相应的关系，从而称上述两种 HBV 抗原特

异性 T 细胞对 HBV 的免疫反应为 MHC 限制性免疫反应。前者称为 MHC- I 型限制性 (MHC class I restricted) 特异性细胞免疫反应, 后者称为 MHC- II 型限制性特异性细胞免疫反应。根据目前已研究出来的 HBV MHC 限制

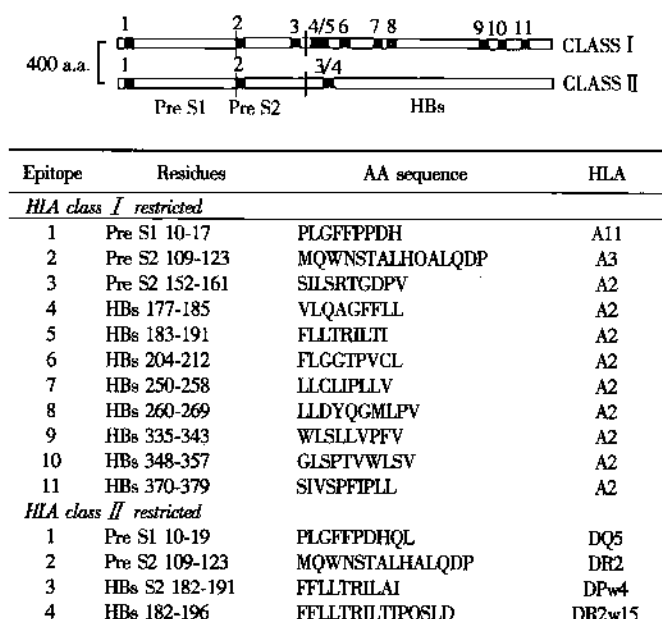
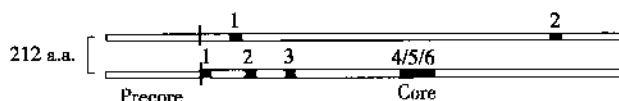


图 1-2 HBV 外壳蛋白内 MHC (HLA) I 型与 II 型限制性表位
 Epitope: 表位; Residues: 残基; AA sequence: 氨基酸序列;
 HLA class I restricted: HLA- I 型限制性;
 HLA class II restricted: HLA- II 型限制性。
 (Francis V Chisari. *Annu Rev Immunol*, 1995; 13:29-60)

性表位图谱 (见图 1-2 ~ 1-4), MHC I 型限制性 HBV 抗原特异性细胞毒 T 淋巴细胞在 HBV 上的表位 11 个位于 HBV 外壳蛋白, 5 个位于 HBV 聚合酶蛋白, 2 个位于 HBV 核壳体蛋白, 而 MHC-II 型限制性特异性 CD_4^+ 细胞在 HBV 上的表位, 则 6 个位于 HBV 核壳体蛋白, 4 个位于 HBV 外壳蛋白。



Epitope	Residues	AA sequence	HLA
<i>HLA class I restricted</i>			
1	Core 18-27	FLPSDFFPSV	A2
2	Core 141-151	STLPETTVVRR	A31/Aw68
<i>HLA class II restricted</i>			
1	Core 1-20	MDIDPYKEFGATVELLSFLP	ND
2	Core 28-47	RDLLDTASALYREALESPEH	DR7/DP0402 DP0201
3	Core 50-69	PHHTALRQAILCWGELMTLA	ND
4	Core 111-125	GRETVIEWLVSGVW	DR1
5	Core 117-131	EYLVSGVWIRTPPA	DRwS2/DR6
6	Core 120-139	VSGVWIRTPPAYRPPNAPI	DR1

图 1-3 HBV 核壳体蛋白内 MHC (HLA)

I 型与 II 型限制性表位

Core: 核心; Precore: 前 C。

(Francis V Chisari, *Ann Rev Immunol*, 1995; 13:29-60)