

# 乙肝轻松知

名医名刊权威呈献



## 口服抗病毒药物 耐药管理

《大众医学》编辑部汇编

上海科学技术出版社

# 乙肝轻松知

乙肝防治知识问答



## 口服抗病毒药物 耐药管理

中华医学会肝病分会编

9 787111 100000

# 乙肝轻松知

名医名刊权威呈献

## 口服抗病毒药物 耐药管理

《大众医学》编辑部汇编

上海科学技术出版社

## 内容提要

本书介绍了口服抗病毒药物——核苷(酸)类似物都会面临的耐药难题,分别从“耐药变异及耐药的危害”“防范耐药及耐药后处理措施”和“莫让耐药成为长期治疗的障碍”3个篇章来全面阐述,以帮助乙肝患者做好口服抗病毒药物的耐药管理。

---

### 图书在版编目(CIP)数据

口服抗病毒药物耐药管理/《大众医学》编辑部/汇编.  
—上海:上海科学技术出版社,2010.1

ISBN 978-7-5478-0146-8

I. 口… II. 大… III. 内服药: 抗病毒药-抗药性-研究  
IV. R978.7

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第012763号

---

汇编:《大众医学》编辑部

封面及版式设计:冯晓丽

责任编辑:姚毅华 夏叶玲

上海世纪出版股份有限公司  
上海科学技术出版社 出版、发行

(上海钦州南路71号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

上海当纳利印刷有限公司印刷

开本:889×1194 1/32 印张:1.25

字数:20 000字

2010年1月第1版第1次印刷

2010年9月第1版第2次印刷

ISBN 978-7-5478-0146-8/R·39

定价:6.00元

---

本书如有缺页,错装或损坏等严重质量问题,  
请向工厂联系调换。

# 快来加入吧!

## “乙肝轻松知”全国百家医院系列讲座



### 亲爱的读者朋友:

“乙肝轻松知”系列讲座是《大众医学》在2010年与全国近百家医院合作开展的大型患者教育活动。讲座的素材为《大众医学》邀请肝病专家撰写、汇编的《乙肝轻松知》系列书。

《大众医学》希望借与近百家医院的合作,寻求立体化的读者健康互动模式。乙肝病毒感染者及家属通过聆听系列讲座,了解乙肝病毒感染者的自我管理方法,认识口服抗病毒药物存在的耐药问题,提高患者参与抗病毒治疗决策和药物选择的能力,为个人和家庭打造一片健康的心理生存空间。通过这些活动,帮助乙肝病毒感染者提高就医依从性,有助提高乙肝的控制率,提高医生与患者沟通的水平,促进医患关系良性发展。

详情请登陆《大众医学》网站 ([www.popumed.com](http://www.popumed.com)) 查询。

### 参与方式 ( ① ② ③ ④ 步 )



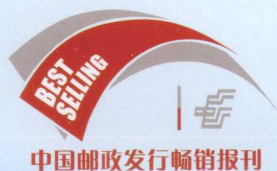
- ① 登陆《大众医学》网站 [www.popumed.com](http://www.popumed.com), 点击“乙肝轻松知”讲座相关介绍, 查询讲座举办地的医院信息。
- ② 在举办讲座的医院相关科室领取讲座通知卡。
- ③ 根据医院海报和通知卡的提示, 在规定时间内去指定地点听相关讲座。
- ④ 听完讲座后, 登陆《大众医学》网站“大众论坛”把听课感受反馈给我们。



# —— 让医学归于大众 ——

《大众医学》创刊于1948年8月，是目前国内办刊历史最悠久的一本医学保健科普期刊。我们的宗旨是“让医学归于大众”，以忠实于医学的态度传播健康知识，为造福于大众而坚持不懈。我们的办刊传统是“科学性第一，文理严谨”。60余年来，《大众医学》以题材新颖，内容翔实，行文严谨，科学性强的特色在医学界、科普界、期刊界享有盛名。《大众医学》的印数在同类杂志中位居前列，被誉为“牌子老、质量好、信誉高、影响广”的医学保健科普期刊，连续多年被认定为“上海市著名商标”，曾获首届国家期刊奖和多次国家期刊奖提名奖，获得中国邮政发行畅销报刊称号。

(网站地址：[www.popumed.com](http://www.popumed.com))



# 目录 CONTENTS

## 第一篇 耐药变异及 耐药的危害

- 1 什么是耐药变异 / 1
  - 2 耐药时病毒耐药株占据了主导 / 2
  - 3 交叉耐药是怎么回事 / 2
  - 4 核苷（酸）类似物耐药发生率比较 / 2
  - 5 高耐药基因屏障药物 / 3
    - 5.1 什么是高耐药基因屏障 / 3
    - 5.2 除了快速抑制病毒，还要有高耐药基因屏障 / 3
  - 6 耐药变异有哪些危害 / 4
    - 6.1 耐药的危害 / 4
    - 6.2 耐药的危害层层递进 / 4
  - 7 肝硬化者要选择低耐药药物 / 5
  - 8 需要做哪些检查才能确认耐药 / 6
    - 8.1 HBV DNA检测是了解耐药发生的主要依据 / 6
    - 8.2 “两对半”检查不作为判断耐药主要依据的原因 / 7
    - 8.3 耐药导致的转氨酶升高晚于HBV DNA反弹 / 7
  - 9 耐药后太被动 / 8
  - 10 低耐药药物可减少肝脏遭受“第二次打击” / 10
- 
- 11 防范耐药为抗病毒赢得更多时间 / 11
    - 11.1 患者要配合医生进行耐药干预 / 11
    - 11.2 耐药换药的做法未必经济 / 12

第二篇  
防范耐药及耐  
药后处理措施

- 11.3 “升阶梯”方案未必是经济的 / 12
- 12 珍惜初治选择机会 为抗病毒赢得更多时间 / 13
  - 12.1 病毒耐药使治疗之路变曲折 / 13
  - 12.2 珍惜药物选择权, 争取有效治疗时间 / 14
- 13 降低乙肝复发的措施 / 15
  - 13.1 病毒变异是导致复发的原因之一 / 15
  - 13.2 多种措施降低复发率 / 16
- 14 慢性乙肝防治共识或指南是抗病毒治疗的重要参考 / 17
  - 14.1 了解各版乙肝防治共识或指南 / 17
  - 14.2 口服抗乙肝病毒药物应高效、低耐药 / 18
- 15 年轻的患者更要重视药物耐药问题 / 19
  - 15.1 年轻的患者对乙肝还不够了解 / 19
  - 15.2 恩替卡韦适合核苷初治 / 20
- 16 专业科室医生能全面把握疗程、耐药等关键问题 / 21
- 17 用拉米夫定治疗慢性乙肝, 发生耐药变异后怎么办 / 22
- 18 耐药后的加药或换药措施 / 22
- 19 用药随意为耐药和复发埋下隐患 / 23
- 20 治疗乙肝的正规医院名录(部分) / 24

第三篇  
莫让耐药成为  
长期治疗的障碍

- 21 耐药变异——乙肝长期治疗的障碍 / 26
- 22 如何保证乙肝治疗长期有效 / 27
- 23 抗病毒长期性和有效性要求药物低耐药 / 29
- 24 耐药等因素影响中国乙肝患者生活质量 / 30
- 25 慢性乙肝患者应参与治疗决策 / 33



## 作者名单

(以文章出现先后顺序排序)

- 王勇平 主任医师  
苏州市第五人民医院肝病科
- 唐小平 教授、主任医师  
广州市第八人民医院感染科
- 白雪帆 教授、主任医师  
西安唐都医院感染科
- 巫善明 教授、主任医师  
复旦大学附属公共临床卫生中心
- 尹有宽 教授、主任医师  
复旦大学附属华山医院感染科
- 倪武 教授、主任医师  
第二军医大学附属长征医院感染科
- 王介非 教授、主任医师  
上海市公共卫生临床中心
- 郭文 教授、主任医师  
广州市第一人民医院感染科
- 方之勋 主任医师  
南京市第二医院
- 盛吉芳 教授、主任医师  
浙江大学附属第一医院感染科
- 高健 教授、主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科
- 闻炜 教授、主任医师  
北京军区总医院肝病科

王振坤 主任医师  
辽宁省锦州市传染病院

谢青 教授、主任医师  
上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科

邢卉春 教授、主任医师  
北京地坛医院

## 第一篇 耐药变异及耐药的危害

**开篇词：**口服抗乙肝病毒药物目前有拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定4种，它们面临着同一个困扰，那就是耐药变异。“乙肝病毒变异”“乙肝病毒耐药”“耐药变异”……同一现象被冠以多种称呼。患者一定迫切想知道，“耐药”到底是怎么回事。

### ▶ 什么是耐药变异

（王勇平）乙肝病毒（HBV）数量的增加是以不断复制的方式进行的，如果复制后的病毒和原来基本一样，那么这些病毒也将保持原来的性状。如果在病毒复制过程中，DNA的排列方式发生了错误或变化，复制后的病毒性状与原来的病毒就会不同，我们将这种现象称为“病毒变异”。当病毒发生变异后，就有可能使原本有效的抗病毒药物的效力大大减弱甚至失去作用，这就是我们常说的“耐药变异”。这时，如果没有其他有效药物及时对抗这种变异病毒，它就会在体内大量复制，使病情更加严重和复杂。更通俗一点解释乙肝病毒耐药，可以这么说：在抗病毒治疗过程中乙肝病毒基因的某些结构发生了改变，原本对它有效的药物失去了作用，从而导致药物的治疗效果下降，病情反弹。



乙肝病毒是以遗传物质——HBV DNA为基础不断进行复制、繁衍的。知识条

## 2 耐药时病毒耐药株占据了主导

(《大众医学》) 乙肝病毒耐药变异主要发生在应用核苷(酸)类似物抗病毒治疗时。敏感的乙肝病毒株(又称为野生株)被药物所抑制,而乙肝病毒耐药株因已对药物耐药,药物对其作用有限,使其得以“脱颖而出”。然后耐药株大量复制,渐渐占据主导,形成了病毒耐药的困境。

## 3 交叉耐药是怎么回事

(白雪帆) 目前,在中国医疗单位广泛使用的抗乙肝病毒核苷(酸)类似物有4种。拉米夫定和替比夫定均属左旋核苷类似物,有共同的耐药位点,阿德福韦酯、恩替卡韦化学分子结构与拉米夫定、替比夫定不尽相同,耐药位点也有差异。在耐药后,若仍然采用具有相同耐药位点的药物,耐药率不降反升,严重影响治疗预期,所以复治用药需充分考虑交叉耐药的问题。

## 4 核苷(酸)类似物耐药发生率比较

(唐小平) 目前国内用于乙肝治疗的核苷(酸)类似物主要有拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定4种。拉米夫定耐药率最高,治疗1年耐药发生率为24%,5年约70%;替比夫定1年耐药率为5%,2年耐药率e抗原阴性者为9%,e抗原阳性者为22%;阿德福韦酯1年内无耐药发生,2年为3%,3年为11%,5年为29%;恩替卡韦治疗以前未使用过核苷(酸)类似物的患者,5年累积耐药发生率为1.2%。

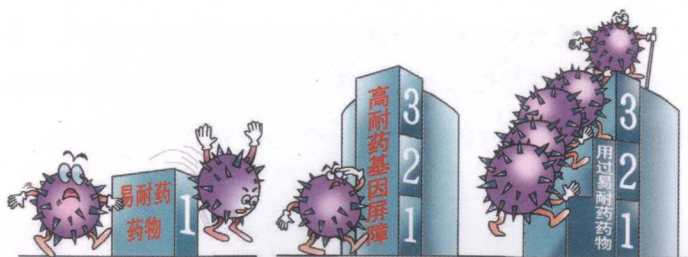
干扰素不是核苷(酸)类似物,没有耐药现象。



## 5 高耐药基因屏障药物

### 5.1 什么是高耐药基因屏障

(王勇平) 高耐药基因屏障对普通患者说来是个新名词, 我们通过一组数据对比来阐明何谓高耐药基因屏障。目前, 有许多药物只要乙肝病毒 DNA 在 1 个位点上发生突变就会产生耐药变异, 如拉米夫定、阿德福韦酯和替比夫定, 其耐药变异发生率为 1/5 万。但恩替卡韦只有乙肝病毒 DNA 在 3 个位点同时出现变异时才会产生耐药, 这就使耐药变异的发生率降低到 1/125 万, 就像一堵坚硬厚实的墙, 牢牢阻碍了耐药变异的发生。像恩替卡韦这种大大降低耐药变异的能力, 医学上称之为高耐药基因屏障。药物具有高耐药基因屏障可有效防止乙肝病毒耐药, 但使用过易耐药药物后, 高耐药基因屏障效果将被削弱。



### 5.2 除了快速抑制病毒, 还要有高耐药基因屏障

(巫善明) 口服抗病毒药物要达到低耐药水平, 首先必须能强效抑制病毒复制, 当病毒被抑制到最低水平时, 病毒发生变异的“活力”也被最大限度地抑制了。但是, 仅能快速抑制病毒还不能很好地解决药物耐药问题, 还要有高耐药基因屏障。在治疗乙肝的药物中, 具有高耐药基因屏障的恩替卡韦能快速抑制病毒复制, 一部分患者在使用药物治疗 2 ~ 3 个月, 病毒 DNA 已达到不可测水平; 治疗半年时, 大多数患者体内病毒 DNA 都达到不可测水平。

## 6 耐药变异有哪些危害

### 6.1 耐药的危害

(王勇平) 乙肝病毒耐药变异发生后, 常会使原本已降低的病毒数量重新升高, 病情出现反复, 甚至加重, 给患者及其家庭带来沉重的精神和经济负担。由于病毒复制重新处于高水平, 患者发生肝硬化、肝癌的风险大大增加, 使治疗费用相对于普通慢性乙肝患者来说大大增加。如果再换用别的抗病毒药物, 即使剂量加大, 治疗的有效率也会大大降低, 增加了后续治疗的难度。

### 6.2 耐药的危害层层递进

(倪武) 核苷初治时的耐药, 会使一些患者(特别是肝硬化患者)丧失宝贵的初治时机, 高耐药风险导致人为地制造出更多的难治性人群。复治时, 耐药表现为交叉耐药, 甚至会出现超级耐药病毒株, 增加了治疗的复杂性。在治疗过程中必须加强随访, 否则一旦出现病毒耐药变异却未及时挽救治疗, 会导致病情加重, 甚至肝衰竭而威胁生命。



初治选择适合的药物, 乙肝病毒像小白兔一样好控制; 耐药后, 病毒会变得像狮子一样较难控制; 若经过多重耐药, “筛选”出超级耐药毒株, 乙肝病毒可能变成怪兽, 使得治疗陷入非常棘手的境地。

## ➡ 肝硬化者要选择低耐药药物

(尹有宽) 伴发肝硬化者宜选用核苷(酸)类似物。代偿性肝硬化患者, 最好用核苷(酸)类似物治疗, 考虑到长期治疗需要, 国外推荐使用恩替卡韦和替诺福韦(我国尚未上市), 而国内推荐使用恩替卡韦, 也可使用阿德福韦酯和拉米夫定等。因干扰素有导致肝功能失代偿等并发症的可能, 所以需十分慎重, 如认为有必要使用干扰素, 宜从小剂量开始, 根据患者的耐受情况逐渐增加到预定的治疗剂量。失代偿性肝硬化患者, 国外推荐使用恩替卡韦和替诺福韦, 忌用干扰素, 否则可导致肝功能衰竭。乙肝肝功能衰竭后肝脏等脏器移植者、接受化疗和免疫抑制剂(特别是肾上腺糖皮质激素)治疗的乙肝病毒表面抗原阳性者, 宜选用核苷(酸)类似物。



## 8 需要做哪些检查才能确认耐药

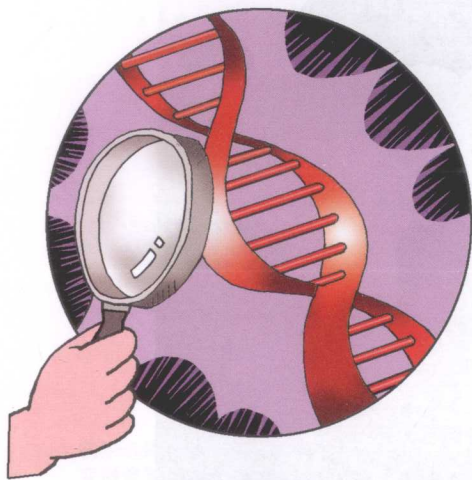
### 8.1 HBV DNA 检测是了解耐药发生的主要依据

(《大众医学》) HBV DNA 是乙肝病毒的核心物质和病毒复制的基础。在病毒 DNA 携带的遗传基因发出的“指示”下, HBV DNA 分别复制出新的病毒外壳和 DNA 核心, 随后重新组装, 形成大量的新病毒, 释放出来继续感染其他肝细胞。检测 HBV DNA, 其实测的是乙肝病毒 DNA 的“病毒载量”。病毒载量直接代表了患者血液中可致病的病毒数量, 以每毫升血中的拷贝数(拷贝/毫升)来表示。

在药物有效抑制病毒复制的情况下, HBV DNA 的病毒载量较低。若在使用核苷(酸)类似物过程中, HBV DNA 载量已出现明显下降, 一段时间后又再度升高, 具体表现为连续 2 次间隔一个月的检测结果显示, HBV DNA 载量比治疗中最低值升高大于  $1\log_{10}$  拷贝/毫升 ( $1\log_{10}=10$  倍), 这种情况称为“病毒学突破”, 此时可考虑耐药。

若要明确判断是否为耐药, 最好做一个基因耐药检测。

治疗最初 6 个月, HBV DNA 降低的速度不能大于  $1\log_{10}$  拷贝/毫升, 这种情况称为“无应答”, 不能算是耐药。





## 8.2 “两对半”检查不作为判断耐药主要依据的原因

(《大众医学》)HBV DNA 病毒载量测定是对病毒直接的、定量的检查。“两对半”检查是乙肝病毒血清标记物检查的俗称,通过“两对半”的检测,可以间接了解乙肝病毒的存在和复制情况,是一种定性检查。如“两对半”中的 HBeAg 是间接反映病毒复制的指标, HBeAg 转阴往往提示了病毒复制减少和病情的好转。但是也有相当一部分乙肝患者的 HBeAg 检查为阴性,但是病毒依然复制活跃,病毒载量和肝脏的炎症活动度仍然很高,这就是 HBeAg 阴性慢性乙肝,是由于病毒前 C 区或 C 区启动子发生了自然变异造成的。这时,只有检测 HBV DNA 病毒载量才能了解病毒的实际复制情况,进行正确的诊断和治疗。

## 8.3 耐药导致的转氨酶升高晚于 HBV DNA 反弹

(《大众医学》)耐药导致的 HBV DNA 反弹被称为“病毒学突破”,而经过治疗,已经正常的丙氨酸转氨酶(ALT)又明显升高,这种被称为“生化学突破”。“生化学突破”晚于“病毒学突破”,也就是说若发生耐药,可先检测出 HBV DNA 异常,一段时间后才能检测出丙氨酸转氨酶异常。

ALT 是蛋白质代谢中的氨基转移酶,在肝脏中含量最丰富,当肝细胞受损时,ALT 会显著升高。不过,胆道疾病、酒精性肝损、药物性肝损、脂肪肝、心源性肝损等诸多疾病累及肝脏时,ALT 也都可升高。生理状态下,血清转氨酶在剧烈活动、体育锻炼、月经期时可暂时升高。

排除以上因素导致的 ALT 升高,并结合 HBV DNA 检测结果,可较准确地判断是否已发生了耐药。