

# 拉米夫定停药后复发的慢性乙型肝炎的抗病毒治疗

郭江, 成军, 赵龙凤, 纪冬

郭江, 成军, 纪冬, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039  
赵龙凤, 山西医科大学第一附属医院感染病科 山西省太原市 030001  
国家自然科学基金攻关项目, No. C03011402, No. C30070689, No. C39970674, No. C39900130  
军队“九、五”科技攻关项目, No. 98D063  
军队回国留学人员启动基金项目, No. 98H038  
军队“十、五”科技攻关青年基金项目, No. 01Q138  
军队“十、五”科技攻关面上项目, No. 01MB135  
项目负责人: 成军, 100039, 北京市西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn  
电话: 010-66933391 传真: 010-63801283  
收稿日期: 2004-02-14 接受日期: 2004-05-11

## 摘要

乙型肝炎病毒(HBV)的感染是重要的传染病之一。拉米夫定仍是治疗慢性乙型肝炎的一线药物,但由于疗程短及耐药株的出现可引起停药后复发。对于这些患者可以拉米夫定再治疗,联合IFN $\alpha$ 或其他核苷类似物或免疫调节剂治疗,及新药治疗,但这些方法各有优缺点,不能完全解决慢性乙型肝炎的治疗问题。尚需开发更加有效的药物。

郭江, 成军, 赵龙凤, 纪冬. 拉米夫定停药后复发的慢性乙型肝炎的抗病毒治疗. 世界华人消化杂志 2004;12(7):1685-1687

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1685.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)的感染是重要的传染病之一,全世界有3.5亿慢性携带者,在北美、澳大利亚等地感染率低于总人口的1%,而在中国为5-18%,平均为9.75%,明显高于其他地区。HBV持续感染是导致慢性乙型肝炎、肝硬化和原发性肝癌(HCC)的重要因素。由于乙型肝炎疫苗的预防接种,儿童慢性HBV感染和肝癌(HCC)的发病率明显降低,但由于存在着大量的乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)携带者,他们发展为恶性肝脏疾病的可能性仍然非常的高,因此通过有效的治疗来减少肝硬化、肝细胞癌的发病率、死亡率尤为重要<sup>[1-3]</sup>。除了干扰素 $\alpha$ (IFN $\alpha$ ),拉米夫定是一在临床治疗慢性乙型肝炎中广泛应用的抗病毒药。他作为一核苷类似物,可抑制依赖RNA的DNA多聚酶,并可整合到病毒DNA中抑制病毒反转录,进而再次抑制病毒蛋白的合成和HBV的复制。但由于拉米夫定一旦停药就不能抑制病毒复制及时间依赖性耐药株的产生,所以在大多数患者停药可引起病毒血症的反跳,引起停药后复发<sup>[4-5]</sup>。本文就拉米夫定停药后复发的慢性乙型肝炎的抗病毒治疗作一综述。

## 1 拉米夫定停药复发原因

拉米夫定治疗病程短可引起停药复发。慢性乙型肝炎患者拉米夫定短期治疗可抑制乙型肝炎病毒DNA,但很少能抑制治疗后病毒复制。Dienstag et al<sup>[6]</sup>评价了24例HBeAg阳性患者治疗18 mo的治疗反应及治疗后持续性。所有患者均在HBeAg减少后或HBeAg持续阳性6 mo停止治疗。拉米夫定治疗18 mo可持续抑制HBV复制, HBeAg减少率是短期治疗的3倍。其中7例患者在HBeAg减少或血清转换后停药, HBeAg状态仍可维持。故拉米夫定应在HBeAg减少或血清学转换后停药。

拉米夫定的作用机制是抑制而不是杀灭HBV,肝细胞内的HBV能否消除主要取决于机体的免疫清除能力,因而当停药后病毒复制仍可恢复。临床实践也证明,许多患者停药后出现反跳现象,肝炎复发。长期应用拉米夫定可导致HBV变异株逐渐发展为优势种群。多为多聚酶的YMDD突变,产生耐药性,使血清中已经阴转的HBV DNA重新出现,引起停药后复发。拉米夫定停药多引起野毒株的复发。治疗前高的病毒载量(HBV DNA 12 Meq/mL)是拉米夫定治疗早期生化学复发一决定因素。通过积极治疗降低病毒载量可减少复发<sup>[7-9]</sup>。

## 2 拉米夫定停药后复发再治疗

2.1 单药治疗 拉米夫定再治疗可恢复其对病毒复制的抑制。对免疫系统良好的代偿期肝病患者在HBeAg血清学转换后可停治疗,但当HBV感染复发时可再治疗,而在免疫系统受抑制患者例如肝移植者需要长期免疫抑制治疗,即使已经取得HBeAg血清学转换亦可增加HBV再激活危险,对这些患者停药时间有待确定。Dienstag et al<sup>[10]</sup>报道了8例患者因治疗结束后HBV标志物再现而再治疗,7例出现生化和病毒学指标改善(HBeAg血清转换,ALT正常化,HBV DNA缺失为标志),而无显著的不良反应出现。Honkoop et al<sup>[11]</sup>观察41例拉米夫定治疗后停药的复发性肝病患者至少6 mo,其中复发肝炎性发生率为17%,黄疸伴早期肝功能衰竭者为5%。拉米夫定停药后复发肝炎表现为HBV DNA与转氨酶同步升高。所有患者均为HBV野毒株(即时1例拉米夫定治疗时即为耐药株)。1例拉米夫定停药后复发的黄疸型患者以拉米夫定再治疗可发生临床生化指标缓解、HBeAg血清转换及HBV载量减少,而5例没有再治疗非黄疸型患者并不出现类似反应。

但Lau et al<sup>[8]</sup>研究发现拉米夫定停药复发再治疗导致更多突变株迅速产生。长期拉米夫定治疗可改善HBeAg

阴性慢性乙型肝炎患者和具有高转氨酶 HBeAg 阳性患者的病毒学、生化、组织学特征. 他们观察 27 例以拉米夫定持续治疗 2-4 a 的患者, 血清 HBV DNA 水平在所有患者在 1 a 内快速下降 4-5 log<sub>10</sub>. Marzano et al<sup>[12]</sup>亦描述 1 例终末肝病肝移植后复发以拉米夫定治疗 7 mo 时 HBV DNA 反跳, 在 9 mo 后停药. 拉米夫定停药后 9 mo 患者经历了伴随高 HBV DNA 新的肝病发作. 再以拉米夫定治疗 45 d 后 HBV DNA 水平正常化. 但 3 mo 后拉米夫定耐药菌株变成优势毒株. 这一病例表明 YMDD 突变株第一次出现时拉米夫定再治疗对于控制 HBV 合成是暂时有效的, 但可加速突变株的优势再现. 这提示抗病毒的联合治疗的必要性.

**2.2 联合治疗** 由于 HBV 与人免疫缺陷病毒(HIV)在分子生物学特性和生活周期上有许多相似之处, 不同作用机制的抗 HIV 药物可组成所谓“鸡尾酒”疗法, 在抗 HIV 治疗中, 有明显效果. 而目前临床应用的抗 HBV 药物作用机制不尽相同, 因此可以进行抗 HBV 的不同药物的联合治疗(combined therapy)积极有效探索, 以达到增加治疗的有效率, 减少药物耐药性的目的. 而且不同抗病毒药物的作用机制不同, 诱导病毒产生突变的形式也不同, 同时对多种抗病毒药物耐药的病毒, 其自身的复制、生存能力也明显下降, 因此联合用药可产生相加或协同抗病毒疗效. 常见有拉米夫定与 IFN $\alpha$  联合治疗、拉米夫定与其他核苷类似物联合治疗、拉米夫定与免疫调节剂联合治疗等<sup>[13]</sup>.

第一, 拉米夫定与 IFN $\alpha$  联合治疗: IFN $\alpha$  是一种糖蛋白, 不能直接灭活病毒, 主要通过直接抑制 HBV 转录和翻译以及促进宿主抗病毒免疫反应而发挥抗病毒感染的作用, 清除已感染 HBV 的肝细胞, 只在免疫清除期具有一定效果, 拉米夫定通过抑制病毒逆转录酶, HBV 多聚酶活性, 终止病毒复制过程中 DNA 链延长而抑制 HBV 复制, 并不能清除肝细胞内的 HBV, 二者联合理论上具有增强抗 HBV 感染的作用. Jaboli et al<sup>[14]</sup>进行的一项研究表明: 联合治疗组(拉米夫定治疗 1 mo, 拉米夫定与 IFN $\alpha$  治疗 12 mo 再以拉米夫定治疗 6 mo)、拉米夫定组(单独治疗 12 mo)、IFN $\alpha$  组(单独治疗 12 mo) 患者在治疗结束时 HBV DNA 转阴率分别为 88%, 99%, 55%, 血清转氨酶正常率分别为 84%, 91%, 53%, 而在治疗后 6 mo HBV DNA 转阴率分别为 61%, 42%, 45%, 且在联合治疗组没有观察到 YMDD 变异发生. 虽然联合治疗组病毒清除率和血清转氨酶正常率低于拉米夫定单独治疗组, 但是其可以获得持续益处和防止 YMDD 突变株的产生, 因此认为联合治疗是安全的. Serfaty et al<sup>[15]</sup>选取 14 例 40 岁 HBV DNA > 100 ng/L 和 HBeAg 阳性男性患者以拉米夫定和 IFN $\alpha$  进行序贯治疗(以拉米夫定单独治疗 20 wk, 接着以 2 b-IFN $\alpha$  和拉米夫定联合治疗 4 wk, 最后以 IFN $\alpha$  单独治疗 24 wk). 在拉米夫定治疗结束时, 所有患者都有未检测到 HBV DNA, 没有出现 HBV 聚合酶突变或反跳. 14 例中 8 例患者在治

疗结束后取的持续的血清 HBV DNA 清除, 3 例患者有 HBsAg 血清学转换. 11 例 HBeAg 阳性患者中有 3 例有 HBeAg 血清学转换. 所有持续应答者转氨酶均正常, 均有组织学改善. Mutimer et al<sup>[16]</sup>研究 8 例具有高 HBV DNA 水平慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗效果. 6 例患者接受拉米夫定与 IFN $\alpha$  的联合治疗, 停药 6 mo 后以拉米夫定单独治疗. 在联合治疗后 4 mo 平均病毒载量下降了  $4.3 \times 10^3$  优于单用拉米夫定治疗  $2.9 \times 10^2$ , 2 例患者先联合治疗 6 mo 立即开始拉米夫定单独治疗, 患者 IFN $\alpha$  停用后病毒载量快速上升 1-2 log<sub>10</sub>, 这些研究表明 IFN $\alpha$  慢性 HBV 感染有直接抑制作用与拉米夫定有累加协同作用.

第二, 拉米夫定与其他核苷类似物联合治疗: 核苷类似物除拉米夫定外还有泛昔泛韦(FCV)、阿地福韦、恩地卡韦等. 泛昔泛韦为新型鸟嘌呤核苷类似物, FCV 抗 HBV 主要的作用机制与拉米夫定不同. FCV 无“DNA 链终止剂”作用, 但有抑制 HBV 多聚酶引物和感染细胞向外释放病毒颗粒子的作用<sup>[17]</sup>. 二者在对 HBV 多聚酶的 DNA 聚合酶活性和逆转录酶活性是相同. Wang et al<sup>[18]</sup>进行的一项研究表明: 联合治疗组、拉米夫定组、泛昔洛韦组患者的血清 HBV DNA 转阴率分别为 89.3%, 66.7%, 40.6%, 血清 HBeAg 消失率分别为 28.6%, 23.3%, 21.9%. 拉米夫定与泛昔诺韦联合治疗慢性乙型肝炎比单独治疗更安全有效. 拉米夫定与阿地福韦联合产生协同作用在感染鸭乙型肝炎病毒(DHBV)的原代鸭肝细胞模型中亦得到证实<sup>[19]</sup>.

第三, 拉米夫定与免疫调节剂联合治疗: 拉米夫定抑制病毒复制, 免疫调节剂具有免疫增强作用, 清除已感染 HBV 的肝细胞. 二者联合理论是可行的. 常用免疫调节剂有胸腺素  $\alpha$ (Thymosin  $\alpha$ 1)、左旋咪唑、淋巴因子激活的杀伤(LAK)细胞, 细胞因子诱导的杀伤(CIK)细胞, 白介素 -12(IL-12)、前-S 或 S 肽疫苗, 免疫复合物疫苗, 细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)表位疫苗, DNA 疫苗等. 胸腺素  $\alpha$ 1 是 1984 年发现, 由胸腺分化的一种重要的 T 淋巴细胞调节因子<sup>[20]</sup>, 他适用于慢性乙型肝炎治疗的一种重要的免疫调节因子, 是 T 细胞免疫调节和增强剂. 拉米夫定联合胸腺素的疗效未能肯定. 左旋咪唑涂布剂就是一种新剂型的非特异性免疫调节剂. 它具有细胞免疫促进作用, 能促使受抑制的 T 细胞转换、增生为免疫活性 T 细胞, 参与细胞免疫过程, 诱导 IFN $\alpha$  的生成. 两药联合应用有协同抗病毒作用, 且可防止复发.

### 3 新药治疗

近年来出现了许多治疗慢性乙型肝炎的新药如泛昔泛韦、阿地福韦、恩地卡韦、聚乙二醇 IFN $\alpha$  等. 阿地福韦作为一种核苷类似物具有有效抗 HBV 和 HIV 病毒的能力. Barcena et al<sup>[21]</sup>对 6 例慢性乙型肝炎患者因拉米夫定耐药而以阿地福韦再治疗. 在治疗 10 mo 后所有患者病毒血症下降, 4 例患者血清 HBV DNA 转阴, 治疗

12 mo后无阿地福韦耐药株出现. 同时所有患者转氨酶水平下降, 5例患者呈现正常, 没有毒副作用出现. Dando et al<sup>[22]</sup>亦研究发现对慢性乙型肝炎患者先以拉米夫定治疗继以阿地福韦治疗或联合治疗比单用拉米夫定在减少血清HBV DNA水平更有效.

泛昔泛韦是喷西洛维的一种易吸收的口服制剂, 他可抑制HBV DNA多聚酶. 有研究中显示: 泛昔泛韦(口服500 mg, 3次/d)可抑制所有患者HBV DNA, 引起少数患者HBeAg的血清学转换. 他在抑制HBV复制方面比拉米夫定速度要慢, 程度要低. 因此血清学转换率要低于拉米夫定. 泛昔泛韦耐药发生与HBV DNA多聚酶528位的残基突变有关. 所以泛昔泛韦仍不能解决拉米夫定耐药性问题<sup>[23-27]</sup>.

聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a(派罗欣)即长效干扰素, 其半衰期长, 每周仅用药1次. 他在慢性丙肝及丙肝肝硬化治疗方面较普通IFN $\alpha$ 有明显优越性. 近来亦被用来治疗慢性乙型肝炎. 他在慢性乙型肝炎的治疗上较普通IFN $\alpha$ 疗效提高了1倍, 尤其对治疗前ALT低水平升高、HBV DNA水平高的患者有效. 他在治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎过程中有良好的依从性, 当剂量为180  $\mu$ g时与其他剂量相比, 降低HBeAg的速度和幅度最大, 降低HBV DNA水平的程度最大, 延长其疗程和联合其他抗病毒药可能进一步提高拉米夫定停药后复发的慢性乙型肝炎.

总之, 拉米夫定现仍是治疗慢性乙型肝炎的一线药物, 但由于疗程短及耐药株的出现可引起停药后复发. 对于这些患者可以拉米夫定再治疗, 联合IFN $\alpha$ 或其他核苷类似物或免疫调节剂治疗, 及新药治疗, 但这些方法各有优缺点, 不能完全解决慢性乙型肝炎的治疗问题. 今后有待开发更加有效的药物.

#### 4 参考文献

- Janjua NZ, Nizamy MA. Knowledge and practices of barbers about hepatitis B and C transmission in Rawalpindi and Islamabad. *J Pak Med Assoc* 2004;54:116-119
- 成军. 慢性病毒性肝炎发病机制的分子生物学研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:125-128
- 成军, 李莉. 清除乙型肝炎病毒的非细胞裂解机制. *世界华人消化杂志* 2002;10:73-76
- Gervain J, Papp I, Csondes M, Nemesanszky E, Racz I, Ribiczey P, Telegdy L, Tornai I, Weisz G. Determination of the lamivudine-resistant mutants of hepatitis B virus. *Orv Hetil* 2003;144:1251-1256
- 成军, 李莉. 抗乙肝病毒联合治疗方案的研究进展. *中华传染病杂志* 2003;21:157-160
- Dienstag JL, Schiff ER, Mitchell M, Casey DE Jr, Gitlin N, Lisoos T, Gelb LD, Condreay L, Crowther L, Rubin M, Brown N. Extended lamivudine retreatment for chronic hepatitis B: maintenance of viral suppression after discontinuation of therapy. *Hepatology* 1999;30:1082-1087
- Zhou DY, Cao YJ, Lin LY, Wang H, Huang JS. HBV resistant to lamivudine: experimental and clinical studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1:519-522
- Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Condreay LD, Gauthier J, Kuhns MC, Liang TJ, Hoofnagle JH. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;32:828-834
- Chan HL, Chui AK, Lau WY, Chan FK, Hui AY, Rao AR, Wong J, Lai EC, Sung JJ. Outcome of lamivudine resistant hepatitis B virus mutant post-liver transplantation on lamivudine monotherapy. *Clin Transplant* 2004;18:295-300
- Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, Woessner M, Gardner S, Schiff E. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:748-755
- Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:635-639
- Marzano A, Debernardi-Venon W, Condreay L, Rizzetto M. Efficacy of lamivudine re-treatment in a patient with hepatitis B virus (HBV) recurrence after liver transplantation and HBV-DNA breakthrough during the first treatment. *Transplantation* 1998;65:1499-1500
- Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millennium. *Ann Intern Med* 2000;132:723-731
- Jaboli MF, Fabbri C, Liva S, Azzaroli F, Nigro G, Giovanelli S, Ferrara F, Miracolo A, Marchetto S, Montagnani M, Colecchia A, Festi D, Reggiani LB, Roda E, Mazzella G. Long-term alpha interferon and lamivudine combination therapy in non-responder patients with anti-HBe-positive chronic hepatitis B: results of an open controlled trial. *World J Gastroenterol* 2003;9:1491-1495
- Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, Andreani T, Chazouilleres O, Carbonell N, Loria A, Poupon R. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: results of a pilot study. *Hepatology* 2001;34:573-577
- Mutimer D, Dowling D, Cane P, Ratcliffe D, Tang H, O'Donnell K, Shaw J, Elias E, Pillay D. Additive antiviral effects of lamivudine and alpha-interferon in chronic hepatitis B infection. *Antivir Ther* 2000;5:273-277
- Shen H, Alsatie M, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:330-336
- Wang HF, Li L, Su HB, Ji W. Treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection with lamivudine combined with famciclovir. *Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2003;17:180-182
- Beckebaum S, Malago M, Dirsch O, Cicinnati VR, Trippler M, Lampertico P, Lama N, Treichel U, Gerken G, Broelsch CE. Efficacy of combined lamivudine and adefovir dipivoxil treatment for severe HBV graft reinfection after living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2003;17:554-559
- Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Yoshida S, Suzuki Y, Nagao K, Saisho H. Corticosteroids and lamivudine combined to treat acute severe flare-up in a chronic hepatitis B and C patient. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:238-239
- Barcena Marugan R, Cid Gomez L, Lopez Serrano P. Use of adefovir in the treatment of the chronic hepatitis B virus infection with resistance to lamivudine. *Transplant Proc* 2003;35:1841-1843
- Dando T, Plosker G. Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2003;63:2215-2234
- Leon P, Pozo F, Echevarria JM. Detection of hepatitis B virus variants resistant to lamivudine and famciclovir among randomly selected chronic carriers from Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:133-137
- Halfon P, Pol S, Bourliere M, Courcambeck J, Cacoub P. Nucleoside analogues resistance in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Rev Med Interne* 2003;24:786-793
- Li L, Shao Q, Zhang J, Ji D. Famciclovir treatment of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Zhonghua Shiyan He Linchuang Bingduxue Zazhi* 2002;16:390-391
- Ayres A, Bartholomeusz A, Lau G, Lam KC, Lee JY, Locarnini S. Lamivudine and Famciclovir resistant hepatitis B virus associated with fatal hepatic failure. *J Clin Virol* 2003;27:111-116
- Wolters LM, Hansen BE, Niesters HG, de Man RA. Viral dynamics in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine, lamivudine-famciclovir or lamivudine-ganciclovir. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1007-1011