

# 拉米夫定在免疫受损慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中的应用

纪冬, 成军, 董菁, 王建军

纪冬, 成军, 董菁, 王建军, 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 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

HBV 感染是重要的传染病, 对于抗 HBV 的治疗显得尤为重要, 但在慢性 HBV 感染患者当中, 有许多合并其他疾病, 对于需要运用免疫抑制剂或疾病本身就产生免疫抑制的免疫受损宿主来说, 在使用免疫抑制剂的同时, 有可能使得 HBV 再激活, 从而出现肝炎的症状, 治疗更加棘手。拉米夫定可以迅速降低血清中 HBV 水平, 无论免疫抑制的种类, 包括肿瘤、器官移植、AIDS 患者等, 且可以应用于对干扰素难以耐受的患者, 在免疫受损宿主慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中具有非常重要的地位。

纪冬, 成军, 董菁, 王建军. 拉米夫定在免疫受损慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中的应用. 世界华人消化杂志 2004;12(7):1667-1669  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1667.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)的感染在中国为 5-18%, 明显高于其他地区。由于乙型肝炎疫苗的使用, 在儿童中明显降低了慢性 HBV 感染和肝癌(HCC)的发病率, 但由于存在着大量的 HBV 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、肝癌的发病率、死亡率尤为重要<sup>[1-3]</sup>。在慢性乙型肝炎患者当中, 有许多都合并其他疾病, 如需要运用免疫抑制剂或疾病本身就产生免疫抑制的免疫受损宿主(immunocompromised host)来说, 在使用免疫抑制剂的同时, 有可能使得 HBV 再激活(reactivation of HBV), 从而出现肝炎的症状, 治疗显得更加棘手。拉米夫定(lamivudine)是第一个用于临床的抗 HBV 的核苷类似物药物, 在慢性乙型肝炎的抗病毒治疗过程中具有重要地位, 他可以抑制 HBV 逆转录酶, 有效的减少急、慢性乙型肝炎的 HBV 病毒血症, 使

用拉米夫定治疗 1 a 后, HBeAg 血清转换率可以达到 18%<sup>[4-5]</sup>。现就拉米夫定在免疫受损慢性乙型肝炎治疗中的应用作一综述。

## 1 免疫受损宿主及 HBV 再激活

免疫受损宿主概念的提出是在 20 世纪后期, 指的是患有免疫缺陷性疾病的患者或使用细胞毒性或免疫抑制剂药物的患者。一般包括: 肿瘤、器官或组织移植而需使用免疫抑制剂治疗的患者以及人类免疫缺陷性病毒(HIV)感染者<sup>[6]</sup>。免疫受损宿主的免疫功能发生慢性损害, 使他们具有高风险的机会性或非机会性感染。

HBV 再激活指的是慢性 HBV 感染患者合并其他疾病而使用细胞毒性或免疫抑制剂治疗期间出现的 HBV 复制, 可以导致肝细胞连续性坏死及肝功能进行性的下降, 最终产生程度不一的损害, 轻者表现为肝炎症状, 重者出现暴发性肝衰竭而死亡。HBV 再激活可分为两个阶段: 第一阶段: 发生在强烈的细胞毒性或免疫抑制剂化疗期间, 其特征是病毒复制的增加, 主要表现为血清 HBV DNA, HBeAg, HBV DNA 多聚酶的增加以及 HBV 感染正常肝细胞。第二阶段: 与细胞毒性或免疫抑制剂停药后免疫功能恢复相关, 从而产生迅速的免疫介导的感染肝细胞的大量破坏。临床上可以导致肝炎, 肝衰竭甚至死亡<sup>[7]</sup>。这类患者由于高水平的病毒载量及细胞介导的免疫受到抑制, 对于干扰素  $\alpha$  的治疗反应较差, 而且免疫抑制剂的应用也阻断了干扰素  $\alpha$  的抗病毒作用<sup>[8-9]</sup>, 而拉米夫定在临床的应用此类患者的治疗效果得到了很大的改善。

## 2 使用免疫抑制剂的慢性乙型肝炎患者的治疗

在慢性乙型肝炎患者接受免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗时, HBV 再激活是一个常见的合并症。此类患者通常可再分为两类。一类为接受化疗的肿瘤患者, 另一类为器官移植后接受免疫抑制治疗的患者, 虽然他们使用免疫抑制疗法的原因不同, 但其目的都是相同的, 就是抑制免疫反应。如果没有太多关注于患者的慢性 HBV 感染的背景, 就会导致在治疗中引起 HBV 再激活, 出现转氨酶升高等一系列肝炎、甚至是暴发性肝炎的表现, 增加死亡率。

HBV 感染合并肿瘤患者中, 非霍奇金淋巴瘤(NHL)化疗介导的 HBV 再激活已引起国内外专家的注意。

Lok et al<sup>[10]</sup>报道的化疗后HBV再激活发生率: HBsAg阳性患者发生黄疸型肝炎、非致死性肝衰竭、死亡率分别为22.2%, 3.7%, 3.7%; 抗-HBs阳性(伴/不伴抗-HBc阳性)患者分别为2%, 2%, 0; 血清学阴性患者均为0. Faggioli et al<sup>[11]</sup>报道在98例接受化疗的NHL患者中, 其中12例(12.2%)出现急性肝炎的症状, 8例为HBsAg阳性患者, 提示HBV再激活是产生肝炎的主要因素. 说明HBV再激活可以在合并慢性HBV感染的NHL患者化疗期间发生, 并可产生极其严重的后果. Ahmed et al<sup>[12]</sup>报道, 1例54岁NHL的患者化疗出现HBV再激活从而引起急性肝炎(ALT>16.67  $\mu$ Kat), 使用拉米夫定(150 mg/d)治疗, ALT迅速下降且HBeAg, HBsAg先后阴转, 强烈建议使用拉米夫定治疗化疗后HBV再激活所致的肝炎.

原位肝移植(OLT)是治疗终末期肝脏疾病的最后手段, 肝炎病毒感染所致疾病是肝移植的主要原因之一, 因此抗病毒治疗与免疫抑制抗排斥治疗之间的平衡就显得至关重要. 拉米夫定副作用小, 与免疫抑制剂无互相影响, 在器官移植前后均可以抑制HBV复制, 比干扰素 $\alpha$ 具有更多的优点. Andreone et al<sup>[13]</sup>使用拉米夫定治疗(100 mg/d)25例等待OLT的患者, 所有患者血清HBV DNA经聚合酶链反应(PCR)法均为阳性, Child-Pugh评分不低于7分. 结果显示拉米夫定在治疗前核心突变HBV病毒株时的作用是非常重要的, 不仅抑制病毒复制, 允许患者耐受OLT手术, 而且可以在器官短缺时, 改善患者临床状态而延长等待OLT手术的时间. Chan et al<sup>[14]</sup>使用拉米夫定治疗10例OLT术后患者, 其中3例为HBV所致暴发性肝炎, 7例为终末期肝硬化. 4例肝硬化患者(术后HBV DNA阳性)术后10.5 mo出现YMDD变异, 3例暴发性肝炎患者和另外3例肝硬化患者(术前HBV DNA阴性)没有出现YMDD变异. 从而得出结论为OLT术前若HBV DNA为阴性, 术后使用拉米夫定治疗不易出现YMDD变异. Ben-Ari et al<sup>[15]</sup>使用拉米夫定治疗肝移植术后患者, 得出以下结论: 肝移植患者术后使用拉米夫定治疗引起HBV再激活主要感染了基因型D型的HBV; 使用拉米夫定治疗期间可以出现野生型HBV再现; 基因型耐药先于表型耐药出现; 在此类患者治疗时建议进行病毒载量监测. 因此, 可以使用拉米夫定联合高效价免疫球蛋白进行抗病毒治疗, 以减少HBV耐药<sup>[16]</sup>.

### 3 合并HIV感染的慢性乙型肝炎患者的治疗

由于高效抗逆转录病毒疗法(HAART)方案的引入, 人免疫缺陷病毒-1(HIV-1)感染从一个致死性疾病转换为慢性疾病, 为获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者带来福音. 在同性恋人群中, 20%的HIV-1感染者同时具有HBV感染, 因为他们具有相同的传播途径<sup>[17]</sup>. HBV感染并没有改变AIDS的进程, 但是在HIV感染患者中, HBV感染更易转变为慢性过程, 有更高的HBV复制水平, 更低的ALT水平和HBeAg血清转换率<sup>[18]</sup>, 使得HBV的

感染更加的频繁、严重, 从而最终导致了肝脏并发症的发生, 缩短了存活时间. 拉米夫定可以有效的减少HIV和HBV病毒复制, 对于同时感染了HIV, HBV的患者都有效<sup>[19]</sup>.

Nagai et al<sup>[20]</sup>使用HAART(叠氮胸苷、拉米夫定、印地那韦)治疗1例同时感染了HIV, HBV的同性恋患者, 4 wk后HBV DNA多聚酶明显下降, HIV-1 RNA阴转, 说明了治疗有效的抑制了这些病毒的复制. Hoff et al<sup>[21]</sup>对于拉米夫定治疗此类患者的疗效进行了评价. 19例感染了HBV, HIV的患者接受了抗HIV治疗, 包括拉米夫定(150 mg, 2次/d), 其中12例患者的治疗中包括了蛋白酶抑制剂. 14例患者血清HBV DNA转阴(分子杂交法), 17例患者中有6例出现了HBeAg血清学转换, 19例中有1例出现了HBsAg的血清学转换, 在治疗结束时, 血清ALT中位数下降. 19例患者中有10例患者的CD4<sup>+</sup>细胞计数中位数上升, HIV RNA阴转. Benhamou et al<sup>[22]</sup>对于40例HBV, HIV感染的患者进行了研究, 因为他们都处于HIV疾病进展期, 并且不能耐受除拉米夫定以外的其他治疗, 因此均使用拉米夫定进行治疗. 结果显示在27例治疗初期具有HBV高病毒载量(血清HBV DNA浓度>5 ng/L)的患者中, 26例患者(96.3%)病毒载量下降到5 ng/L以下, 但11.5%的患者仍可使用PCR法检测到HBV DNA; 在13例治疗初期低病毒载量(血清HBV DNA浓度<5 ng/L)的患者中, 有6例患者PCR法测不到HBV DNA. 没有严重的不良反应发生. 尽管这并不是随机双盲的试验, 但仍可以说明拉米夫定确实可以抑制HBV, HIV感染.

虽然拉米夫定在治疗此类患者时取得了一定的效果, 但仍然存在着不足. 那就是YMDD变异所致HBV耐药株的出现以及拉米夫定停药后HBV再激活所致的肝炎表现. Wolters et al<sup>[23]</sup>使用拉米夫定治疗了2例患者, 1例在停用拉米夫定后出现了严重的HBV反跳, 另1例在治疗18 mo后出现了HBV耐药性突变. Altfeld et al<sup>[24]</sup>报道了1例AIDS患者, 既往曾感染过HBV, 使用不含拉米夫定的HARRT治疗后, 出现了HBV再激活的临床和血清学表现, 当再加入拉米夫定治疗后, HIV RNA滴度下降, CD4<sup>+</sup>T细胞计数上升, HBV DNA阴转并出现了HBsAg的血清学转换. 这很好的说明了HBV再激活很有可能是由于抗-HBs抗体滴度下降引起的, 因为HIV感染引起了CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞数量减少和B细胞功能不良. 拉米夫定停药后出现的HBV再激活值得特别注意, 因此治疗此类患者时, 在停用、使用拉米夫定时一定要严密监测HBV感染的血清学指标. 类似的报道还有很多<sup>[25-27]</sup>, 为了解决这个问题, 研究者们开始寻求更加有效的治疗方案. Matthews et al<sup>[28]</sup>研究了序贯与联合抗病毒治疗此类患者的效果. 最后得出结论认为序贯治疗很难取得长期的抑制HBV复制的效果, 而联合治疗却可以使得两个或多个抗病毒药物互相补充, 达到较满意的疗效. Nelson et al<sup>[29]</sup>使用泰诺福韦(Tenofovir)、

拉米夫定进行联合抗病毒治疗 HIV, HBV 感染 20 例患者(其中 5 例此前未经过拉米夫定治疗, 15 例已经过拉米夫定治疗), 治疗结束时所有患者的 HBV DNA 病毒载量及 ALT 均下降, 5 例患者出现 HBeAg 血清学转换, 15 例既往使用过拉米夫定的患者中有 10 例出现了 YMDD 变异, 1 例 YIDD 变异, 再一次证明了联合其他核苷类似物可以克服拉米夫定耐药问题。

总之, 拉米夫定可以迅速降低血清中 HBV 水平, 无论免疫抑制的种类, 包括肿瘤、器官移植、AIDS 患者等, 且可以应用于对干扰素难以耐受的患者, 以抑制 HBV 复制, 延长患者生存期, 提高生活质量, 在免疫受损宿主慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中具有非常重要的地位, 成为临床医生的有力武器。但他也有不足之处, 停药后易出现 HBV 再现, 而较长期应用易出现 YMDD 变异, 引起 HBV 耐药, 所以在应用过程当中, 应严密监测 HBV 复制指标, 并权衡利弊, 根据需要调整用药剂量、时间, 必要时辅以其他抗病毒药物联合治疗, 以加强疗效, 避免不良反应的出现。

#### 4 参考文献

- Chen CJ, Wang LY, Yu MW. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl): E3-E6
- 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
- Leung N. Nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):E53-E60
- Merican I. Treatment of chronic hepatitis B virus infection in special groups of patients: decompensated cirrhosis, immunosuppressed and paediatric patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(Suppl):E71-E78
- Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:262-274
- Xunrong L, Yan AW, Liang R, Lau GK. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy-pathogenesis and management. *Rev Med Virol* 2001; 11:287-299
- Carr A, Cooper DA. Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor. *Lancet* 1997;349:995-996
- Schnittman SM, Pierce PF. Potential role of lamivudine (3TC) in the clearance of chronic hepatitis B virus infection in a patient coinfecting with human immunodeficiency virus type. *Clin Infect Dis* 1996;23:638-639
- Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188
- Faggioli P, De Paschale M, Tocci A, Luoni M, Fava S, De Paoli A, Tosi A, Cassi E. Acute hepatic toxicity during cyclic chemotherapy in non Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 1997; 82:38-42
- Ahmed A, Keffe EB. Lamivudine therapy for chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:249-251
- Andreone P, Biselli M, Gramenzi A, Cursaro C, Morelli MC, Sama C, Lorenzini S, Spinucci G, Porzio F, Felling F, Di Giammarino L, Bernardi M. Efficacy of lamivudine therapy for advanced liver disease in patients with precore mutant hepatitis B virus infection awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74:1119-1124
- Chan HL, Chui AK, Lau WY, Chan FK, Wong ML, Tse CH, Rao AR, Wong J, Sung JJ. Factors associated with viral breakthrough in lamivudine monotherapy of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Med Virol* 2002;68: 182-187
- Ben-Ari Z, Daudi N, Klein A, Sulkes J, Papo O, Mor E, Samra Z, Gadba R, Shouval D, Tur-Kaspa R. Genotypic and phenotypic resistance: longitudinal and sequential analysis of hepatitis B virus polymerase mutations in patients with lamivudine resistance after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:151-159
- Ben-Ari Z, Mor E, Tur-Kaspa R. Experience with lamivudine therapy for hepatitis B virus infection before and after liver transplantation, and review of the literature. *J Intern Med* 2003;253:544-552
- Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis* 2003;23:125-136
- Puoti M, Airolidi M, Bruno R, Zanini B, Spinetti A, Pezzoli C, Patroni A, Castelli F, Sacchi P, Filice G, Carosi G. Hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev* 2002;4:27-35
- Prescott LM. Lamivudine useful against hepatitis B-HIV co-infection. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1995;1:34
- Nagai K, Hosaka H, Kubo S, Nakamura N, Shinohara M, Nonaka H. Highly active antiretroviral therapy used to treat concurrent hepatitis B and human immunodeficiency virus infections. *J Gastroenterol* 1999;34:275-281
- Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clin Infect Dis* 2001;32:963-969
- Benhamou Y, Katlama C, Lunel F, Coutellier A, Dohin E, Hamm N, Tubiana R, Herson S, Poynard T, Opolon P. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med* 1996;125:705-712
- Wolters LM, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW. Antiviral treatment for human immunodeficiency virus patients coinfected with hepatitis B virus: combined effect for both infections, an obtainable goal? *Antiviral Res* 1999;42:71-76
- Altfeld M, Rockstroh JK, Addo M, Kupfer B, Pult I, Will H, Spengler U. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol* 1998;29:306-309
- Thibault V, Benhamou Y, Seguret C, Bochet M, Katlama C, Bricaire F, Opolon P, Poynard T, Agut H. Hepatitis B virus (HBV) mutations associated with resistance to lamivudine in patients coinfecting with HBV and human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1999;37:3013-3016
- Pillay D, Cane PA, Ratcliffe D, Atkins M, Cooper D. Evolution of lamivudine-resistant hepatitis B virus and HIV-1 in co-infected individuals: an analysis of the CAESAR study. CAESAR co-ordinating committee. *AIDS* 2000;14:1111-1116
- Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, Dietrich M, Polywka S, Chiwakata CB, Gunther S. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:144-148
- Matthews GV, Pillay D, Cane P, Ratcliffe D, Gazzard B, Nelson M. Failure of combination therapy with lamivudine and famciclovir following lamivudine monotherapy for hepatitis B virus infection in patients coinfecting with human immunodeficiency virus-1. *Clin Infect Dis* 2001;33:2049-2054
- Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, Atkins M, Barr A, Matthews G, Pillay D, Fisher M, Bower M, Gazzard B. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and Hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS* 2003;17:F7-F10