

• 综述 •

核苷类似物治疗慢性乙型肝炎研究进展

闫兆平 张琳

摘要:由于乙型肝炎病毒(HBV)缓慢的病毒清除动力学和自发的基因变异性,慢性乙型肝炎的抗病毒治疗在临床上仍然还是一种挑战。此文就核苷类似物治疗的进展作一综述。

关键词:核苷类似物;治疗;乙型肝炎

由于乙型肝炎病毒(HBV)缓慢的病毒清除动力学和自发的基因变异性,慢性乙型肝炎的抗病毒治疗在临床上仍然还是一种挑战。本文就核苷类似物治疗的进展作一综述。

1 嘧啶类核苷类似物

1.1 拉米夫定

拉米夫定(LAM)自1998年被批准治疗慢性乙型肝炎以来,其安全性和耐受性较好,具有抑制HBV复制,促进HBeAg血清转换,改善肝组织学病变和肝功能的作用。但在长期应用过程中出现因HBV聚合酶基因的变异而发生耐药现象。部分患者停药后病情加重,少数可导致致命的不良反应。部分患者发生多耐药位点变异后,在后续的抗病毒治疗中增加了联用或者换用其他治疗药物的难度。这是传染病病原治疗中遇到的新问题,对今后抗HBV核苷类似物新品种的设计提出了挑战。最近的研究发现,LAM在早期完全应答的患者中可以有长期稳定的疗效。在停药后的第1、3、5年的持久有效率分别为83.1%、74.3%、69.8%,初步认为这部分患者可以停药。是否抗病毒药物达到疗效就可以停药,这是所有医生关心的问题。也有研究报道随着停药时间的延长,停药后病毒学反弹的患者也逐渐增多。目前对于停药后病毒学反弹患者的用药选择方案还没有定论。

1.2 恩曲他滨

恩曲他滨(FTC)是一种含氟的胞嘧啶核苷类似物。体内外研究表明,FTC对HBV和HIV的抑制作用是LAM的4~10倍。其与阿德福韦双酯等没有交叉耐药性的药物联合治疗,可以产生更大的抑制HBV复制的作用。FTC能抑制HBV DNA聚合酶和HIV逆转录酶。Ⅱ期临床试验发现,对初治乙型肝炎患者给予FTC(200 mg/d)治疗48周,能

降低血清HBV DNA $3 \log_{10}$ copies/ml,并能显著改善肝组织学^[5]。由于该药的结构与LAM相似,可以出现相同位点的变异和相同的耐药率。在治疗过程中出现耐药性变异株的比例较高,而且当停药后可能会引起病毒复发。但最近有报道认为,核苷类联用治疗慢性乙型肝炎并不优于FTC单药,所以其临床应用价值有待进一步验证。

1.3 克拉夫定

克拉夫定的作用机制不同于LAM和阿德福韦。Ⅰ期临床试验结果也显示其安全性、药代动力学性质及耐受性良好。目前应用克拉夫定与拉米夫定治疗48周结果显示,对于HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者,克拉夫定单药抗病毒活性高于LAM,且具有较高的血清转换率。对于HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者克拉夫定抑制病毒的疗效更强。先用LVD治疗的HBeAg阳性患者换用克拉夫定继续治疗,能在SVD治疗基础上进一步获得病毒抑制。同时克拉夫定和FTC联合治疗慢性乙型肝炎的Ⅱ期临床研究也在进行中。

1.4 替比夫定

替比夫定(β -L-2-脱氧胸腺嘧啶苷)是一类新型的用于治疗慢性乙型肝炎的左旋核苷类似物,具有特异性、强效抑制HBV的作用。国际性Ⅲ期GLOBE研究替比夫定和LAM治疗慢性乙型肝炎的疗效与安全性评价显示,替比夫定600 mg/d组和LAM 100 mg/d组,52周的结果与104周的结果类似。替比夫定和LAM相比,显示了更有效的抗病毒作用,较低的耐药率和原发治疗失败率^[6]。Ⅲ期临床研究发现,治疗1年和2年的基因耐药发生率在HBeAg阳性患者中分别为4.4%和21.6%,在HBeAg阴性患者中分别为2.7%和8.6%。其rtM204 I耐药位点与LAM相同。由于与LAM有相同的耐药位点,且病毒变异率较高,所以增加了临床医生的担忧,且不适合LAM变异患者。此药

的高血清转化率是目前国内上市药品中较高的。此药增加了初治患者的用药选择。

1.5 环氧羧脱氧鸟苷

环氧羧脱氧鸟苷(BMS-Z00475)为鸟嘧啶核苷类似物。在细胞内磷酸化后成为三磷酸盐,具有抗HBV作用。在2.2.15细胞的抗HBV实验中发现,BMS-Z00475在现有的抗HBV药物中抗HBV作用最强,在细胞内的半衰期可达15 h。在慢性土拨鼠肝炎病毒(WHV)感染的实验中,用BMS-Z00475 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗,能使血清WHV水平降低 $7 \log_{10}$ 。用BMS-Z00475 0.5 mg/d 治疗WHV感染的土拨鼠8周,血清WHV DNA阴转。以后用 0.5 mg ,每周1次,共52周,12只感染WHV的土拨鼠,血清WHV DNA继续保持阴性。

2 嘌呤类核苷类似物

2.1 阿德福韦酯

阿德福韦酯(ADV)是无环嘌呤类核苷类似物。ADV可用于治疗对LAM耐药的HBV感染,与LAM联用可减少HBV变异的发生。但是该药起效较慢、又易发生变异,长期使用可发生肾损害以及肌酸激酶的变化。 10 mg/d 的剂量相对较安全,很少发生明显的肾脏损伤。ADV为发生LAM变异后的替代或者联合治疗提供了更多选择。最近有报道在5年期的联合治疗研究中发现ADV有良好的抗病毒疗效及低突变率。Ⅲ期临床试验结果显示,治疗1、2、3、4、5年累计基因型耐药发生率约为0.3%、11%、18%、29%。

2.2 替诺福韦酯

替诺福韦酯(TDF)是无环的核苷酸类HBV聚合酶和HIV逆转录酶的抑制剂,在体外有极好的抗HIV和HBV的双重活性,化学结构与ADV相似,其抗病毒能力优于ADV。Van Bommel等^[7]对40例LAM耐药HBV感染的患者分别给予ADV和TDF治疗3个月和6个月,TDF组病毒载量分别下降 $4.8 \log_{10}$ 和 $6.6 \log_{10}$,明显高于ADV组(分别下降 $1.97 \log_{10}$ 和 $1.72 \log_{10}$)。在治疗6个月时,TDF组57%的患者HBV DNA阴转,而ADV组只有7%的患者出现阴转,并且有部分原先给予TDF治疗的患者在改用ADV后出现复发。ADV治疗后出现N236T位点突变,而TDF治疗后未发现ADV所致的N236T位点的突变。TDF治疗48周有较高的完全应答率和组织学改善率。有报道它还具有抗LAM耐药的HBV病毒突变的作用。van der Eijk等^[8]研究了具有LAM耐药的乙型肝炎患者中

TDF的效果,结果发现TDF在LAM诱导的耐药的HBV突变的患者中有一个很好的阻止病毒复制的效力,但是该效力在个体之间的变化很大。Menne等^[9]也报道TDF在体外可以抑制野生型的HBV和LAM耐药突变HBV的复制,并且在HBV联合HIV感染的患者中可以抑制LAM耐药的HBV。当然,对于该药物的长期疗效及安全性方面仍有待于更进一步的研究。目前的研究结果表明TDF对AIDS患者的HBV感染有效。它的上市为耐多药病毒的患者提供了治疗选择。

2.3 恩替卡韦

恩替卡韦(ETV)是一种脱氧鸟嘌呤核苷类似物,可抑制DNA多聚酶的启动、从前基因组到HBV DNA负链的逆转录过程及HBV DNA正链合成过程。最近有研究报道,在发生LAM变异后进行ETV治疗36个月的疗效观察中发现有不同于原LAM变异位点的变异。变异位点发生在184^[10]。此报道没有指出变异的基因,是否与ETV体外试验结果一致尚不可知,此位点的发现是否是ETV本身未发现的变异位点还不可知。最近的结果显示,ETV5年的累计基因型耐药发生率分别为0.2%、0.5%、1.2%、1.2%和1.2%。从第1年到第5年ETV治疗LVD失效患者累计基因型耐药发生率分别为6%、15%、36%、46%和51%,明显高于初治患者。

2.4 LY582563

LY582563(MCC-478)是一种由日本首先开发的新的核苷酸类似物,已进入Ⅱ期临床试验。它的结构与ADV相似,是含氟的磷酸甲氧基乙酯嘌呤核苷类似物。LY582563对HBV野生株有抑制作用,对LAM引起的M204 I、M204 V和L 180M/M204 V部位突变的HBV也有抑制作用。但对ADV引起的N236T位点突变的HBV无效。

2.5 LBA80380

LBA80380是一种由韩国首先开发的口服磷酸化鸟嘌呤核苷类似物。体外试验发现其对HBV野生株和LAM变异株有效,能明显降低血清HBV DNA $8 \log_{10}$ 。已证实LBA80380对大鼠和犬具有安全性,对人体的Ⅱ期临床试验正在进行中。初步的结果显示,不同剂量的药物治疗后,血清HBV DNA下降明显,且剂量越高HBV DNA的下降越明显。

2.6 2',3'-双脱氧-3'-含氟鸟嘌呤核苷酸

2',3'-双脱氧-3'-含氟鸟嘌呤核苷酸(FLG)为一

种能抑制 HIV 和 HBV 的脱氧鸟嘌呤核苷类似物。FLG 的特异性在于其 D-对应体的抗病毒活性高于 L-对应体。体外试验发现对 LAM 耐药的 HBV 对 FLG 仍敏感^[11]。分离鸭和其他活体动物的肝细胞发现,在停用药物后数天,病毒血症恢复到治疗前水平。

3 联合用药、混合制剂

体外和早期体内试验提示 LAM 和泛昔洛韦有相加或协同抗病毒作用。前期进行的短程联合治疗发现两者有相加的抗病毒作用。

有报道认为 LAM + ADV 联用与单用没有统计学差异。

对于 ETV 原发耐药患者,美国肝病学会建议改用或者加用 ADV 或 TFV,目前尚未见相关报道。

Truvada 是一种复合药物,包含有 200 mg FTC 和 300 mg TFV。目前该药只有在 HIV-HBV 混合感染者中的治疗数据,在无 HIV 感染者中数据较少。

4 问题及展望

HBV 可发生耐药突变而对核苷酸类似物产生耐药,且 HBV DNA 可与宿主细胞的 DNA 整合使其难以消除。目前的抗病毒药不能消除 HBV cccDNA,患者存在不同程度的对 HBV 的免疫耐受,使 HBV 不易被免疫清除。如何清除 HBV cccDNA? 目前仍没有确实可行的治疗方案。联合抗病毒治疗能否从根本上解决问题还没有定论,如何联合还需继续探索。对于抗病毒治疗停药的问题,虽然有 LAM 5 年的报道,但是随着时间的延长复发病例增多,在复发的病例中是否可以再次应用相同的抗病毒药物治疗以及药物如何选择等问题有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17: S125-S145.
- 2 Chien RN, Liaw YF, Chen TC, et al. Efficacy of thymosin α1 in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. *Hepatology*, 1998, 27: 1383-1387.
- 3 Mancini M, Hadchouel M, Davis HL, et al. DNA-mediated immunization in a transgenic mouse model of the hepatitis B surface antigen chronic carrier state. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 12496-12501.
- 4 Horiike N, Md Fazle Akbar S, Ninomiya T, et al. Activation and maturation of antigen presenting dendritic cells during vaccine therapy in patients with chronic hepatitis due to hepatitis B virus. *Hepatol Res*, 2002, 23: 38-47.
- 5 Leung N, Gish RG, Wang C, et al. A randomized, double-blind comparison of 3 doses of emtricitabine in patients with chronic hepatitis B (CHB) given 48 weeks of treatment (FTCB-102). *Hepatology*, 2001, 34: 349A.
- 6 Lai CL, Gane E, Thongsawat S, et al. Telbivudine (LdT) vs lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B: Results from GLOBE, an international phase III trial. Shanghai-Hong Kong International Liver Congress, 2006.
- 7 Van Bommel F, Wunsche T, Schurmann D, et al. A comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection. *Hepatology*, 2003, 38: 275A.
- 8 van der Eijk AA, Hansen BE, Niesters HG, et al. Viral dynamics during tenofovir therapy in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants. *J Viral Hepat*, 2005, 12: 364-372.
- 9 Menne S, Cote PJ, Korba BE, et al. Antiviral effect of oral administration of tenofovir disoproxil fumarate in woodchucks with chronic woodchuck hepatitis virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 2720-2728.
- 10 Nagasaki F, Niitsuma H, Ueno Y, et al. The high incidence of the emergence of entecavir-resistant mutants among patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 213: 181-186.
- 11 Locarnini SA, Sozzi V, Zhang H, et al. 2',3'-dideoxy-3'-fluoroguanosine (FLG) has antiviral activity against both wild type and lamivudine resistant hepatitis B virus in vitro: results of assays using the recombinant baculo virus system. *Hepatology*, 2003, 38: 714A.

(收稿日期:2008-09-19)

(本文编辑:周骏)