

• 综述 •

抗病毒治疗在乙型重型肝炎中的应用与评价

于晓燕(综述) 秦波(审校)

【关键词】 肝炎, 重型; 肝炎病毒, 乙型; 药物治疗

由乙型肝炎病毒(HBV)引起的乙型重型肝炎病势凶险,病死率极高。近年来随着对乙型重型肝炎治疗的深入研究,在传统综合治疗措施基础上,抗病毒治疗的作用日益受到重视。现将近年来抗病毒治疗在乙型重型肝炎中的应用及其疗效评价综述如下。

1 乙型重型肝炎抗病毒治疗的理论依据

通过对乙型重型肝炎致病机制的深入研究,许多学者认为,HBV在机体内持续复制而诱发亢进的免疫应答是重型肝炎的主要致病因素。当病毒感染处于超敏反应机体时,大量的抗原-抗体复合物产生并激活免疫细胞从而导致肝细胞大量损伤:①Th1细胞激活后释放白细胞介素-2(IL-2),介导细胞毒性T细胞(CTL)、巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK)和淋巴因子及活性杀伤细胞的细胞毒效应;②巨噬细胞由HBV和内毒素激活,释放多种细胞因子,主要是肿瘤坏死因子- α (TNF- α),直接损伤肝细胞,也可通过微循环障碍引起肝细胞继发性损害;③病毒感染的肝细胞表面Fas配体(FasL)表达增强,与CTL表达的Fas结合,诱导细胞凋亡^[1]。因此,在疾病早期进行抗病毒治疗是中止剧烈细胞免疫和体液免疫的首要而关键的环节,主张对于有HBV复制的重型肝炎进行抗病毒治疗^[2]。

2 乙型重型肝炎抗病毒治疗的主要药物

2.1 α -干扰素(interferon- α , IFN- α):其抗病毒作用主要是通过激活干扰素激

活基因,编码产生一系列抗病毒蛋白来完成的;同时它还可调节T细胞及B细胞功能,促进巨噬细胞及NK活性,促进细胞表面组织相容性白细胞抗原的表达,从而起到调控免疫应答的作用。IFN用于重型肝炎的治疗在20世纪80年代初期就有少数报道,但由于IFN可增加肝细胞表面人类白细胞抗原(HLA)表达,加重CTL对肝细胞的损伤,有使病情加重的危险,加上IFN本身不良反应明显,目前国内外学者已不主张在重型肝炎中使用IFN。

2.2 拉米夫定(lamivudine, LMV):是一种嘧啶核苷类抗病毒药,能抑制DNA的合成和HBV逆转录酶活性,使HBV的复制迅速受到抑制,清除HBe和促进HBeAg/抗HBe的血清转换,减少血液和肝脏内的病毒载量。Schmilovitz-Weiss等^[3]的临床研究表明,给急性重型肝炎患者口服LMV后,能有效、迅速地抑制HBV DNA的复制,使患者获得病毒学、肝组织学和肝脏生化功能的改善,且患者耐受性好,无明显不良反应。Yao等^[4]的研究也显示,伴有HBV复制的肝硬化失代偿患者,用LMV抗病毒治疗后能有效阻止或延缓病情恶化,为残存肝细胞再生、修复赢得宝贵时间,并使部分患者病情稳定以获得实施肝脏移植的手术时机。

2.3 阿德福韦(adeфовir, ADV):是嘌呤核苷类抗病毒药,其抗病毒作用机制包括:①竞争脱氧腺苷三磷酸底物;②终止病毒DNA链延长^[5]。体内外研究表明,ADV可明显抑制HBV野生型和LMV诱导病毒变异株的复制。肝功能失代偿患者联合使用LMV和ADV,绝大多数可获得病毒学和肝脏生化指标的改善。特别是对由LMV耐药病毒株引起的急性或亚急性重型肝炎,较早加用ADV,能减缓或终止病情恶化,降低病死率^[6]。

2.4 恩替卡韦(entecavir, ETV):是一种新型碳环2'-脱氧鸟苷类似物,可抑制HBV复制过程中的3个环节,包括抑制DNA多聚酶启动,从前基因组到HBV

DNA负链的逆转录过程以及HBV DNA正链合成过程。它是现有抗HBV核苷类似物中作用最强的一种,并且可以降低肝组织中共价闭环环状DNA(cccDNA)载量,不但对野毒株和基因突变株具有显著抑制作用,对LMV的耐药病毒株仍然敏感,且未见明显的不良反应和线粒体毒性,其有毒药物剂量是有效药物剂量的200倍,因而可能是一种十分安全的药物^[7]。目前ETV用于重型肝炎治疗的临床研究尚不多,其疗效有待进一步评价。

2.5 泛昔洛韦(famciclovir, FCV):为鸟嘌呤核苷类似物,在体内代谢产生喷昔洛韦三磷酸盐,与5'-三磷酸2-脱氧鸟苷(dGTP)竞争掺入HBV DNA链,导致未成熟链的合成终止和DNA链的失稳定,同时还能够抑制cccDNA的形成和转录。无论是单用或联合FCV治疗慢性乙型肝炎患者或预防肝移植后HBV再感染,FCV均能有效抑制病毒的DNA复制,降低血清中丙氨酸转氨酶(ALT)水平,改善肝组织炎症反应,且药物不良反应少^[8]。但FCV仅有中度抑制HBV DNA复制的功能,HBeAg阴转率较低,而且停药后血清HBV DNA容易恢复到治疗前水平,效果不甚理想,因此目前FCV较少单独用于重型肝炎的治疗。

2.6 膦甲酸钠(foscarnet, PFA):是一种非核苷类广谱抗病毒药物,目前认为主要通过两种方式在重型肝炎中发挥作用。一是通过对HBV DNA聚合酶的抑制作用,可直接作用于HBV DNA多聚酶的焦磷酸结合部位,通过非竞争性机制抑制逆转录酶,从而抑制HBV DNA的合成^[9];二是抑制CTL和NK活性及IFN- γ 、IL-2等细胞因子的产生,对免疫亢进有抑制作用^[10]。临床研究表明,PFA治疗重型肝炎,能改善症状,抑制HBV复制,促进肝功能恢复和提高临床治愈率^[11]。但PFA可能引起肾损坏、电解质紊乱、血液系统抑制等不良反应,因此应用期间必须密切监测肾功能,根据

基金项目:重庆市卫生局重点资助项目(05-1-001)

作者单位:400010 重庆医科大学病毒性肝炎研究所

通讯作者:秦波,教授,博士研究生导师
(Email:cqqinbo@126.com)

作者简介:于晓燕(1978-),女(汉族),四川南充人,硕士研究生,主要从事病毒性肝炎发病机制与防治研究。

肾功能情况调整剂量,做到给药个体化。

2.7 氧化苦参碱(oxymatrine, OM):是从中药苦豆子及苦参根中提取的一种生物碱,其不仅可以改善患者肝功能,而且可以降低 HBV 血清 HBeAg 及 HBV DNA。临床和基础研究表明,OM 具有直接抗 HBV 和抗肝纤维化作用,对肝细胞凋亡有阻断作用^[12,13],其抗病毒机制类似于 IFN^[14]。近年来国内利用苦参素联合促肝细胞生长素治疗重型肝炎的研究较多,并且取得较好疗效,治疗组在临床症状及肝功能的改善方面均优于对照组;另外,在临床中还观察到,OM 同其他抗病毒药物合用可以提高临床疗效、缩短疗程及减少其他抗病毒药物的不良反应,因此可能具有较好的临床应用前景^[15]。

2.8 胸腺肽 $\alpha 1$ (thymosin- $\alpha 1$, Ta1):是一种人工合成、由 28 个氨基酸组成的高纯度多肽,具有较强的免疫调节作用,其作用机制可能为增强 T 细胞和 NK 的应答功能及刺激 IL-2 和 IFN 的产生,增加 IL-2 受体及组织相容性复合物 1 类抗原在淋巴和非淋巴系细胞的表达,因而有利于机体清除肝炎病毒;同时还可以减轻 TNF- α 的细胞毒作用,减轻肝细胞的免疫病理损伤,促进肝脏功能的修复^[16]。单用 Ta1 治疗的效应率不高,主张与其他抗病毒药物联合应用。用 Ta1 治疗重型肝炎后,临床症状可明显改善,肝功能好转,病死率明显降低,患者耐受性好,无明显不良反应^[17]。

3 乙型重型肝炎抗病毒治疗的疗效评价

重型肝炎的治疗目前仍以传统综合治疗及人工肝支持系统治疗为主^[18,19],有关乙型重型肝炎抗病毒治疗的研究尚处于临床研究及小宗病例观察阶段,且多未采用随机双盲设计,因此很难准确评价某一药物或疗法的确切疗效。抗病毒药物能使 HBV 复制迅速受到抑制,减少病毒在肝细胞间的相互传播,同时肝细胞膜上的靶抗原表达减少,并使新生的肝细胞免受 HBV 感染,降低了 CTL 对感染肝细胞的攻击,这是抗病毒治疗对乙型重型肝炎治疗有较好疗效的主要原因。因而主张在重型肝炎发病早期及病毒活跃复制的中期,应辅助给予抗病毒及免疫调控治疗。

LMV 等核苷类抗病毒药物的抗病毒活性主要是通过抑制病毒 DNA 合成过

程中某些酶类的抑制而阻止 DNA 的合成,抑制病毒疗效肯定,且不存在对机体免疫的促进,因而不会进一步加重超敏反应状态下机体肝细胞的损伤,不良反应少,故临床应用前景较好,可进一步扩大临床使用观察。胸腺肽主要通过免疫调节作用抗病毒,联合其他抗病毒药物用于重型肝炎的治疗,可能疗效较好。OM 为中成药,疗效较为肯定,不良反应小,也值得临床进一步扩大病例观察。PFA 临床应用近期疗效较好,能较快降低患者体内 HBV 载量,如与其他抗病毒药物序贯联合应用可能会进一步提高疗效。现已不主张在重型肝炎中使用 IFN。从目前慢性乙型肝炎抗病毒治疗的实验研究和临床研究结果来分析,联合或序贯应用不同作用机制的药物是目前降低耐药病毒株出现及提高抗病毒疗效的重要手段^[20],可能也是重型肝炎抗病毒治疗的方向。

总之,重型肝炎抗病毒治疗似应考虑遵循以下原则:①同时配以其他综合治疗措施;②最好在疾病进展的早、中期使用;③必要时联合、序贯、个体化用药以提高疗效,并减少不良反应。

参考文献:

- Guicciardi M E, Gores G J. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury[J]. Gut, 2005, 54: 1024-1033.
- Yoshida M. Recent advances in the treatment of fulminant hepatitis B[J]. Nippon Rinsho, 2004, 62(Suppl 8): 280-283.
- Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E, et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study[J]. Liver Int, 2004, 24: 547-551.
- Yao F Y, Terrault N A, Freise C, et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort[J]. Hepatology, 2001, 34: 411-416.
- Qaqish R B, Mattes K A, Ritchie D J. Adefovir dipivoxil: a new antiviral agent for the treatment of hepatitis B virus infection[J]. Clin Ther, 2003, 25: 3084-3099.
- Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Adefovir dipivoxil for treatment of breakthrough hepatitis caused by lamivudine-resistant mutants of hepatitis B virus[J]. Intervirology, 2004, 47: 362-369.
- Rivkin A. A review of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B infection[J]. Curr Med Res Opin, 2005, 21: 1845-1856.
- Ayres A, Bartholomeusz A, Lau G, et al. Lamivudine and famciclovir resistant hepatitis B virus associated with fatal hepatic failure[J]. J Clin Virol, 2003, 27: 111-116.
- Han Y X, Xue R, Zhao W, et al. Antiviral therapeutic efficacy of foscarnet in hepatitis B virus infection[J]. Antiviral Res, 2005, 68: 147-153.
- Jaeschke H, Fisher M A, Lawson J A, et al. Effect of phosphonoformate on activity of human lymphocyte and monocyte[J]. J Immunol, 2000, 160: 3468-3472.
- Sterneck M, Kalinina T, Gunther S, et al. Treatment fulminant hepatitis with phosphonoformate[J]. Hepatology, 1999, 20: 1161-1164.
- Mao Y M, Zeng M D, Lu L G, et al. Capsule oxymatrine in treatment of hepatic fibrosis due to chronic viral hepatitis: a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter clinical study[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10: 3269-3273.
- Xiang X, Wang G, Cai X, et al. Effect of oxymatrine on murine fulminant hepatitis and hepatocyte apoptosis[J]. Chin Med J (Engl), 2002, 115: 593-596.
- Wu X N, Wang G J. Experimental studies of oxymatrine and its mechanisms of action in hepatitis B and C viral infections[J]. Chin J Dig Dis, 2004, 5: 12-16.
- Zhao P, Li H W, Lou M, et al. IFN or oxymatrine in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B[J]. Chin J Exp Clin Virology, 2004, 18: 80-82.
- Liaw Y F. Thymalfasin (thymosin- $\alpha 1$) therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19: S73-75.
- Cheng S Q, Wu M C, Chen H, et al. Anti-viral therapy using lamivudine and thymosin is helpful to prevent recurrence in hepatocellular carcinoma with coexisting active hepatitis B[J]. Chin J Oncology, 2005, 27: 114-116.
- 冀爱英, 马素平, 赵文霞, 等. 中西药联合人工肝技术治疗重型肝炎 63 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12: 314-315.
- 姚玉梅, 吴亚云, 刘琴, 等. 人工肝支持系统治疗重型肝炎 65 例[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 761.
- Asselah T, Ripault M P, Castelnau C, et al. The current status of antiviral therapy of chronic hepatitis B[J]. J Clin Virol, 2005, 34(Suppl 1): S115-124.

(收稿日期: 2006-04-16
修回日期: 2006-05-20)

(本文编辑: 李银平)