

拉米夫定治疗乙型肝炎相关失代偿期肝硬化的进展

刘蔚, 成军, 张连峰, 纪冬, 刘妍, 郭江

刘蔚, 成军, 张连峰, 纪冬, 刘妍, 郭江, 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 100038
张连峰, 郑州大学第一附属医院消化内科 郑州市 450052
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

乙型肝炎病毒在体内的复制引起肝炎、肝硬化, 拉米夫定是目前抗 HBV 的主要药物之一. 拉米夫定通过抑制或干扰 HBV 病毒复制过程中反转录酶的活性而发挥其抗 HBV 作用, 可以延缓慢性乙型病毒性肝炎患者进展为失代偿期肝硬化的进程. 对于失代偿期肝硬化患者, 拉米夫定可以改善肝脏储备功能和生存率, 降低原发性肝癌的发生率, 而且安全、有效.

刘蔚, 成军, 张连峰, 纪冬, 刘妍, 郭江. 拉米夫定治疗乙型肝炎相关失代偿期肝硬化的进展. 世界华人消化杂志 2004;12(7):1682-1684
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1682.asp>

0 引言

乙型肝炎后肝硬化的发病机制主要为乙型肝炎病毒 (HBV) 在体内持续复制、不断表达和释放抗原, 持续引起肝内炎症活动, 使肝内纤维化不断加重, 最终导致肝硬化^[1]. 因此对有 HBV 复制的肝硬化患者, 给予抗病毒治疗, 消除引起肝细胞损伤的启动因素, 进而消除或减轻肝脏的免疫反应, 可以达到治疗的目的^[2]. 现在发现的大多数抗 HBV 的核苷类似物, 他们通过干扰或抑制 HBV 病毒的复制而起抗病毒作用, 更昔洛韦、阿昔洛韦与潘昔洛韦等是第一代用于抗 HBV 治疗的核苷类药物, 但他们在体内的抗病毒效果并不能令人满意. 新近, 以拉米夫定为代表的第二代核苷类药物, 已用于慢性 HBV 感染的治疗, 显示了较强的抗 HBV 活性. 从已发表的国内外资料看, 乙型肝炎病毒无症状携带者 (ASC)、慢性活动性肝炎及失代偿期肝硬化、肝移植患者中, 拉米夫定均显示了良好的抗 HBV 作用. 拉米夫定的 HBV DNA 转阴率在 90% 以上 (以斑点杂交法检测 HBV DNA), 且能使多数患者血中转氨酶转为正常, 对肝组织病理也有相当明显的改善作用. 最近研

究发现对干扰素 α (IFN α) 不敏感的具有前 -C 区变异的 HBV, 应用拉米夫定后亦取得了良好的治疗效果.

1 作用机制和用法

拉米夫定是一种脱氧胞嘧啶核苷类似物, 全称为双脱氧 -3 硫胞嘧啶核苷 (2', 3' dideoxy-3-thiacytidine, 3TC), 20 世纪 90 年代末问世. 他的作用机制在于作为核苷类似物, 其与天然胞嘧啶核苷起竞争抑制作用. 药代动力学表明, 拉米夫定口服迅速吸收, 生物利用率 82%, 吸收后的拉米夫定大部分以原形自尿中排泄. 拉米夫定通过抑制或干扰 HBV 病毒复制过程中反转录酶的活性而发挥其抗 HBV 作用; 其作用点位于 HBV 反转录酶的活性部位 - 酪氨酸 - 蛋氨酸 - 天门冬氨酸 - 天门冬氨酸 (YMDD 结构域). 拉米夫定先在细胞内磷酸化, 形成三磷酸拉米夫定 (3TC-TP), 与靶点结合后, 竞争性抑制靶点的天然胞嘧啶核苷, 从而抑制 HBV 多聚酶逆转录活性, 使病毒逆转录过程中止, 病毒不能伸展, 结果抑制 HBV 复制. 根据 2003 年拉米夫定临床应用专家共识, 拉米夫定适用于伴有丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高和病毒活动复制的、肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者的治疗. 治疗疗程至少 1 a. 用法为 100 mg, 口服, 1 次/d. 但对于有失代偿性肝病基础的患者, 如 ALT 大于正常值高限 5 倍, 或伴有胆红素等生化指标异常, 出现肝硬化失代偿迹象者不应轻易停药, 应进行积极对症保肝治疗, 并密切观察病情变化^[3].

服用拉米夫定会引起乏力、恶心、腹泻、皮疹、肌痛、病毒性上呼吸道感染等, 但均能耐受^[4]. 也有报道在 6 例 12-15 岁患者中, 拉米夫定致锥体外系反应, 停药后消失^[5]. 2 例发生肾结石^[6]. 长期使用拉米夫定是安全、有效的^[7]. 也有少数患者会出现无反应, 并非所用拉米夫定者血清 HBV DNA 都能转阴, 停药后可导致病毒血症复发^[8], 有些病例在长期用药过程中发生耐药性. 目前认为形成耐药性的机制是长期用药后诱导了 HBV 多聚酶 YMDD 定点突变的结果. 拉米夫定所致的定点突变最常见者是 HBV 多聚酶基因区第 741 位鸟嘌呤核苷 (G) 被胸腺嘧啶核苷 (T) 取代, 使原编码的第 550 位蛋氨酸 (M550) 变成异亮氨酸 (I550), 即 YMDD 基序变为 YIDD; 或第 739 位腺嘌呤核苷 (A) 被鸟嘌呤核苷 (G) 取代, 使原编码的第 550 位蛋氨酸 (M550) 变成缬氨酸 (V550), 即 YMDD 基序变为 YVDD. 这 2 种定点突变称作 M550I/V 或 TMDD 变异. 由于变异, 拉米夫定结合靶点失去了 YMDD 的正常, 对该药结合的敏感性则大大

降低, 使拉米夫定对 HBV 前基因组 RNA 逆转录的酶促过程不能抑制, 从而造成耐药. YMDD 变异发生后大多数患者出现 HBV DNA 阳性, ALT 升高, 甚至出现黄疸, 病情恶化^[9]. 但长期服用拉米夫定不发生 YMDD 变异者, 则可获得较长久疗效.

2 拉米夫定与失代偿期肝硬化

对于伴有或不伴肝硬化的慢性乙型肝炎患者, 拉米夫定都是一种有效的治疗药物^[10-11]. 首先, 拉米夫定可以延缓慢性乙型病毒性肝炎患者进展为失代偿期肝硬化的进程. 拉米夫定在有效抑制 HBV 的同时, 能够降低患者血清的透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、III 型前胶原(PCIII)、IV 型胶原(C-IV)的水平, 进而达到防治肝纤维化的目的^[12]. 使用拉米夫定3 a后的组织学变化表现为肝脏炎症坏死减轻, 肝纤维化、肝硬化得到一定程度逆转^[13]. 其次, 拉米夫定可以降低失代偿期肝硬化患者的死亡率, 延长生存期. 以年龄、性别、Child-Pugh-Turcotte (CPT)得分作为匹配条件, 对因 HBV 复制所致的严重的失代偿期肝硬化患者, 采用拉米夫定治疗, 60.9% 的患者 CPT 得分得到显著改善. 对于未行肝移植术的患者, 与对照组相比, 死亡率明显降低. 生存期、以及至行肝移植的时间明显延长. 但经 9-12 mo 的治疗后, 也有 2 例患者出现拉米夫定耐药^[14]. 再次, 拉米夫定与肝脏再生的关系有待进一步研究. 有人报道 1 例晚期乙型肝炎肝硬化患者, 应用拉米夫定治疗 150 mg/d 治疗后 12 wk, 通过放射标记肝脏单光子发射计算机摄影(SPECT)和特异性肝脏结合蛋白及^{99m}Tc 半乳糖人血清白蛋白水平计算, 有功能的肝体积由 913 mL 增至 1 068 mL, 肝脏迅速再生, 同时临床状态和肝功能也显著改善^[15]. 此外, 拉米夫定有助于改善失代偿期肝硬化患者的并发症. 有人对慢性乙型肝炎所致的失代偿期肝硬化再发肝性脑病患者采用拉米夫定治疗, 发现肝性脑病在 2 a 内没有再发, 而且肝功能得到改善. 说明用拉米夫定改善肝功能后, 有助于预防肝性脑病的再发^[16]. 也有研究表明, 用拉米夫定治疗失代偿期肝硬化, 原发性肝癌发生率与对照组相比有显著降低^[17].

对于因乙型肝炎相关失代偿期肝硬化而行肝移植术的患者, 拉米夫定用于手术前后, 可以显著提高患者的生存率. HBV 相关终末期肝病是否可以作为肝移植的适应证曾有争论, 争论的焦点主要在于术后乙型肝炎复发问题, 故在 1990 年初期血清 HBV DNA 阳性者属于相对禁忌证. 拉米夫定为肝炎相关疾病的肝移植术开展提供了有力的保障. 拉米夫定应用于肝移植术前, 可引起病毒学改变如抗-HBs 转为阳性, 生化改变, 进而改善临床症状如腹水、肝功能等, 提高患者的 2 a 生存率^[18]. 那么, 拉米夫定对于肝移植术后的患者, 又有什么意义呢? 乙型肝炎病毒相关失代偿期肝硬化肝移植围手术期存活率与其他肝病相差无几, 但复发或再感染后病情进展迅速, 死亡率高^[19]. 有效的预防及治

疗复发或再感染, 可以改善肝移植的预后. 有人报道, 用拉米夫定可以将肝移植(乙型肝炎相关)后患者的乙型肝炎再发率降低^[20]. 由此可见, 在慢乙型肝炎^[21]所致的失代偿期肝硬化患者, 在行肝移植手术前后进行抗病毒治疗是必要、安全和有效的. 此外, 拉米夫定对 HBV 相关的急性暴发性肝坏死而行的原位肝移植患者, 也是安全、有效的^[22].

近来, 拉米夫定的停药反跳问题已引起人们的关注. 停用拉米夫定不但可以导致慢性乙型肝炎急性重度发作的报道^[23], 甚至可以使乙型肝炎肝硬化加重, 有作者报道, 一患者服拉米夫定 18 mo, 停药后病情进行性加重, 先后出现肝性脑病、原发性腹膜炎、肝肾综合征、电解质紊乱及上消化道出血, 于住院第 19 d 死亡^[24]. 日本也有突然停药致肝功能衰竭的报道^[25]. 有人对拉米夫定的停药问题进行了探讨, 发现在停用拉米夫定时采用综合措施, 如逐渐减量, 或使用某些保肝药及与拉米夫定有协同作用的药物, 可使患者在停药后病情“反跳”以及病情加重、恶化的发生率下降^[26].

总之, 在乙型病毒性肝炎所致的失代偿期肝硬化, 拉米夫定的作用表现为以下几方面: 通过抑制病毒复制而改善肝功能, 使血清 HBV DNA 减少至检测不出的水平; 使血清白蛋白升高, Child-Pugh 得分下降; 使血清 HBeAg 阳性患者转为抗-HBe^[27-29]; 对 HBeAg 阴性的乙型肝炎也有良好疗效^[30]. 此外, 拉米夫定有助于 HBV 相关肝细胞肝癌的切除^[31]. 对于非肝移植适应证的失代偿期肝硬化患者, 拉米夫定可以显著改善肝功能^[32]. 由此可见, 拉米夫定对失代偿的乙型肝炎肝硬化患者能改善肝脏储备功能和生存率, 降低原发性肝癌的发生率, 且应用安全. 因病毒变异出现的疗效下降, 则需寻找更有效的治疗措施如原位肝移植等.

3 参考文献

- 1 程明亮, 杨长青. 肝纤维化的基础研究及临床. 人民卫生出版社, 2002:87
- 2 郭庆英, 吕鹏, 曹建华. 拉米夫定治疗乙型肝炎后失代偿期肝硬化的临床研究. 中国新药杂志 2002;6:488-490
- 3 拉米夫定临床应用专家组. 2003 年拉米夫定临床应用专家共识. 现代实用医学 2003;8:524-527
- 4 林向飞, 韩清锡, 林秀英. 拉米夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的随机对照研究. 胃肠病学和肝病杂志 2003;1:57-59
- 5 刘春安, 柴同海, 郝清华. 拉米夫定致锥体外系反应六例. 中华医学杂志 2003;2:95-97
- 6 蔡皓东, 马秀云. 拉米夫定治疗乙型肝炎期间发生肾结石 2 例. 药物不良反应杂志 2001;4:249-251
- 7 Park TW, Park YM, Bae SH, Jang JW, Nam SW, Choi JY, Yoon SK, Cho SH, Yang JM, Han NI, Ahn BM, Lee YS, Lee CD, Park DH. Efficacy and safety of lLong-term lamivudine therapy in the patients with decompensated liver cirrhosis secondary to hepatitis B. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2002;4:428-435
- 8 杜以真, 张琴冈, 刘峰, 费筠华, 王耀宗. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎停药后的复发病例分析. 肝脏 2004;1:5-7
- 9 梁伟峰, 杨丹红, 沈月洪. 拉米夫定抗乙型肝炎病毒感染中 YMDD 变异类型及时间研究. 中华肝脏病杂志 2003;5:302-304
- 10 Oh JM, Kyun J, Cho SW. Long-term lamivudine therapy for chronic hepatitis B in patients with and without cirrhosis. *Pharmacotherapy* 2002;10:1226-1234
- 11 Fontana RJ. Management of patients with decompensated HBV cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2003;23:89-100

- 12 胡冰, 刘春玲. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎对肝纤维化指标的影响. 中华传染病杂志 2003;12:62-63
- 13 Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117
- 14 Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. 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. *Hepatology* 2001;2:411-416
- 15 Saito T, Shinzawa H, Watanabe H, Sugahara K, Okumoto K, Togashi H, Kawata S. Lamivudine and rapid regeneration of the atrophic liver in decompensated cirrhosis due to hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2002;97:493-495
- 16 Hanada S, Kumashiro R, Kaji R, Harada M, Sata M. Additional benefit of lamivudine treatment as a preventive therapy for hepatic encephalopathy in patients with decompensated liver cirrhosis associated with hepatitis B. *Int J Mol Med* 2002; 5:647-648
- 17 林向飞, 韩清锡, 林秀英. 拉米夫定治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的随机对照研究. 胃肠病学和肝病杂志 2002;1:57-59
- 18 Liu CL, Fan ST, Lo CM, Wei WI, Yong BH, Lai CL, Wong J. Live-donor liver transplantation for acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Transplantation* 2003;8:1174-1179
- 19 郑树森, 黄东胜, 王伟林. 71例人体原位肝移植对终末肝病的治疗. 中华肝脏病杂志 2002;1:7-9
- 20 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;2:182-187
- 21 Todo S, Furukawa H, Matsushita M, Shimamura T, Jin MB, Suzuki T, Taniguchi M. Liver transplantation for patients with hepatitis B/C virus cirrhosis or hepatocellular carcinoma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2002;5:408-413
- 22 Huang J, He X, Chen G, Zhu X, Lu M, Wang G, Fu Y, Yang Y, Guan X. Liver transplantation at the Sun Yat-Sen University of Medical Sciences in China. *Chin Med J* 2002;4:543-548
- 23 李志荃. 停服拉米夫定致慢性乙型肝炎急性重度发作1例. 中国肝脏病杂志 2004;9:4
- 24 代永安, 骆名其, 高士成. 拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化停药后病情加重1例. 中华全科医师杂志 2004;3:126
- 25 程书权. 关注拉米夫定的不良反应. 中国乡村医药杂志 2004;2:33
- 26 成娟, 瞿淑贞. 拉米夫定停药问题的探讨. 肝脏 2004;9:71-72
- 27 Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, Mathou N, Vlachogiannakos J, Iliadou E, Kougioumtzan A, Economou M, Triantos C, Tzourmakliotis D, Avgerinos A. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:57-63
- 28 Jin RH, Lang ZW, Yao GB, Guo XH. Liver histological changes after lamivudine treating in chronic hepatitis B patients with HBeAg positive. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2003;9:555-557
- 29 Heathcote J. Results of lamivudine therapy for HBe antigen positive hepatitis (in the West). *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1): 106-110
- 30 张定凤. 拉米夫定治疗 HBeAg 阴性乙型肝炎的研究进展. 中华肝脏病杂志 2001;1:49-52
- 31 Nakanishi S, Michitaka K, Miyake T, Hidaka S, Yoshino I, Konishi I, Iuchi H, Horiike N, Onji M. Decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis successfully treated with lamivudine allowing surgery for hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 2003;5:416-420
- 32 Hann HW, Fontana RJ, Wright T, Everson G, Baker A, Schiff ER, Riely C, Anschuetz G, Gardner SD, Brown N, Griffiths D. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in nontransplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;1:49-56

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

主编: WJG 攀登上了中国期刊从未到达过的高度: 影响因子 3.318, 并且是惟一的全英文专业学术半月刊! 这是你的骄傲, 也是我们大家朋友们的骄傲! 我衷心地向你表示祝贺和敬意. 我认为今后不管有多大的困难, WJG 已经深深地印在了整个中国科技界的脑海中, 这就是对你最大的奖励! 你一定会保持成功的未来. 向你学习, 向你致敬! (编委: 肖宏 2004-06-21)

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

《胃黏膜损伤与保护 - 基础与临床》出版

由国家重点学科第二军医大学长海医院消化内科博士导师李兆申教授、湛先保博士和许国铭教授主编的《胃黏膜损伤与保护 - 基础与临床》一书上海科学技术出版社 2004 年 4 月出版, 全书 716 页, 95.4 万字. 该书全面系统地介绍了胃黏膜损伤与保护的基本理论, 以及该研究领域的最新基础研究进展与临床研究现状. 全书共分 35 章, 主要内容包括各类胃黏膜保护因子保护胃黏膜的作用机制, 以及常见的胃黏膜损伤因子(如胃酸及胃蛋白酶、胆汁、幽门螺杆菌、药物、免疫损伤、应激、酒精、吸烟等)损伤胃黏膜的作用机制; 常见的胃黏膜损伤性病变(如酸相关性疾病、幽门螺杆菌相关性疾病、药物相关性疾病、胆汁反流性疾病、酒精性胃黏膜疾病、应激性溃疡等)的基础与临床基本理论, 以及常用的胃黏膜保护性药物临床应用现状. 内容全面、系统、新颖, 叙述详细. 注重基础理论与临床实践相结合, 基本理论与研究进展相结合. 适用于消化内外科临床医师、研究生以及从事相关领域基础研究工作者参考. (江学良编委供稿)