

慢性乙型肝炎抗病毒的优化治疗策略

王娟, 马元吉, 唐红

王娟, 马元吉, 唐红, 四川大学华西医院感染性疾病中心 四川省成都市 610041
国家重大科技专项经费资助项目, No. 2008ZX10002-006; No. 2008ZX10002-008
作者贡献分布: 王娟对此文撰写作主要贡献; 马元吉对文献检索作主要贡献; 文章思路由唐红提出并提供基金支持; 唐红对文章进行了审阅并提出了修改意见.
通讯作者: 唐红, 教授, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西医院感染性疾病中心. htang6198@hotmail.com
电话: 028-85422647
收稿日期: 2010-07-07 修回日期: 2010-09-08
接受日期: 2010-09-13 在线出版日期: 2010-10-08

Optimal strategy for antiviral therapy of chronic hepatitis B

Juan Wang, Yuan-Ji Ma, Hong Tang

Juan Wang, Yuan-Ji Ma, Hong Tang, Center for Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Supported by: the National Science and Technology Major Project of China, Nos. 2008ZX10002-006 and 2008ZX10002-008
Correspondence to: Professor Hong Tang, Center for Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. htang6198@hotmail.com
Received: 2010-07-07 Revised: 2010-09-08
Accepted: 2010-09-13 Published online: 2010-10-08

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection can induce cirrhosis and liver cancer to result in death. There are a considerable number of HBV-infected people in China. Antiviral therapy is key to disease control. However, the curative effect of currently available antiviral drugs for chronic hepatitis B is not ideal. Antiviral therapy should be optimized to improve the efficacy and reduce the incidence of drug resistance. At present, optimal therapy strategy involves choosing a therapeutic scheme based on baseline characteristics of the patient and utilizing the roadmap concept to adjust treatment plan according to early virologic response.

Key Words: Chronic hepatitis B; Optimal therapy; Antiviral therapy

Wang J, Ma YJ, Tang H. Optimal strategy for antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(28): 2985-2991

zhi 2010; 18(28): 2985-2991

摘要

乙型肝炎病毒(HBV)感染可导致慢性肝炎, 并可以发展为肝硬化、肝癌而导致死亡, 在我国HBV感染人数众多. 抗乙型肝炎病毒治疗是控制病情进展的关键, 但目前上市的抗乙型肝炎病毒药物疗效尚不够理想, 需要进一步通过优化治疗策略以提高长期疗效, 降低耐药发生率. 目前优化治疗策略主要是根据患者基线特征进行方案选择和利用路线图概念, 根据治疗中早期病毒学应答调整治疗方案.

关键词: 慢性乙型肝炎; 优化治疗; 抗病毒治疗

王娟, 马元吉, 唐红. 慢性乙型肝炎抗病毒的优化治疗策略. 世界华人消化杂志 2010; 18(28): 2985-2991
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2985.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是我国最常见的引起慢性肝炎的病毒感染之一. 慢性HBV感染可以发展为慢性乙型病毒性肝炎, 甚至发展为肝硬化和原发性肝癌^[1-7]. 慢性HBV感染的病情进展与HBV在感染者体内持续复制有密切的关系^[8], 有效的抗病毒治疗能延缓或阻断慢性HBV感染疾病的进展^[9]. 由于慢性乙型肝炎具有长期性、难治性、进展性和复发性的特点, 现有的抗HBV治疗药物尚难于彻底清除患者体内的HBV^[10,11]. 国内外批准用于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物有普通 α 干扰素、聚乙二醇化 α 干扰素(polyethylene glycol-interferon alpha, PegIFN α)、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦(美国、欧盟已批准). 这些药物在临床应用中各有优缺点, α 干扰素主要的优点在于对HBV感染具有抗病毒和免疫调控双重作用, e抗原血清转换率较高, 少部分获得及持续HBV DNA测不出水平的患者有可能出现HBsAg的阴转, 但不良反应发生率较高和需要皮下注射是 α -干扰素的缺点, 对

■背景资料

乙型肝炎病毒(HBV)感染是我国最常见的引起慢性肝炎的病毒感染之一. 慢性HBV感染可以发展为慢性乙型病毒性肝炎, 甚至发展为肝硬化和原发性肝癌. 虽然抗病毒治疗使得慢性乙型肝炎的治疗有了极大进步, 但目前的抗病毒疗效尚不理想, 需要进一步通过优化治疗提高疗效.

■同行评议者

胡国信, 副教授, 南昌大学第一附属医院感染内科

■ 研发前沿

目前抗乙型肝炎病毒治疗的药物种类有限, 如何更好地使用这些药物发挥最大的疗效是值得深入研究的问题。

失代偿期的乙型肝炎肝硬化、自身免疫性疾病和不能控制的严重抑郁和精神病是治疗的禁忌证。而核苷(酸)类似物具有快速抑制病毒, 安全性较好, 服用方便等优点; 但存在疗程相对不固定, 需要长期维持, 停药后易复发, HBeAg血清转换率较低, 长期应用可产生耐药等缺点^[12]。因此, 虽然抗病毒治疗使得慢性乙型肝炎的治疗有了极大进步, 但目前的抗病毒疗效尚不理想, 需要进一步通过优化治疗提高疗效。2007-11-06, AASLD年会上Keeffe教授详细阐述了优化慢性乙型肝炎治疗“路线图”的概念。在韩国举行的新兴市场慢性乙型肝炎治疗策略研讨会上, 国际肝病专家Edward Gane教授提出慢性乙型肝炎个体化治疗的优化新策略, 即结合慢性乙型肝炎治疗路线图, 定期进行疗效的评估以调整药物治疗方案, 从而优化慢性乙型肝炎的治疗, 减少甚至阻止患者病情进展到肝硬化、肝癌等远期并发症。优化治疗的目的是提高疗效, 最大程度减少疾病进展, 包括提高病毒学应答、生化学应答、HBeAg和HBsAg血清转换率、组织学应答、预防和减少耐药的发生。优化治疗的具体措施包括以下几个方面。

1 根据患者基线特征选择合适治疗方案

在各项实验室检测指标中, 基线血清ALT水平和HBV DNA水平对患者疗效和预后具有显著影响^[13]。总体来讲, 目前较多资料显示基线HBV DNA水平低而ALT水平高者抗病毒治疗的效果更好。一般认为, 基线ALT水平与免疫清除能力相关。抗HBV免疫清除反应较强, 对抗病毒药物作用应答更好。一项对HBeAg阳性患者的性别、感染时间、基线HBV DNA和ALT水平与拉米夫定治疗后病毒学突破的相关性研究结果显示, 基线HBV DNA水平与病毒学突破最为相关, 对于基线HBV DNA $<6.6 \log_{10}$ copies/mL的患者使用拉米夫定可能保持较好的疗效^[14]。恩替卡韦治疗基线HBV DNA低水平($<10^8$ copies/mL)及HBeAg阴性患者病毒学应答率高^[15]。替比夫定治疗慢性乙型肝炎104 wk时, 基线ALT ≥ 2 ULN和HBV DNA $<10^9$ copies/mL的HBeAg阳性患者HBV DNA检测不到的比例更高, 基线ALT水平增高和HBV DNA载量低的患者HBeAg血清转换率增高^[16,17]。因此, 基线HBV DNA低载量或(和)ALT高水平患者抗病毒的疗效更好, 这种基线指标的疗效预测是各种抗病毒药物所共有的。专家建议如选用拉米夫定或者替比夫定作为核

苷(酸)类似物初治的对象如果为: (1)HBeAg阳性患者, ALT $>2 \times$ ULN且HBV DNA $<10^9$ copies/mL; (2)HBeAg阴性患者, HBV DNA $<10^7$ copies/mL则疗效更好^[18]。

而对于基线HBV DNA较高的患者其耐药风险也较高, 建议选择目前抗病毒更强效耐药率低的恩替卡韦。临床上也有初始即选择联合方案, 比如拉米夫定联合阿德福韦酯, 但对于初始联合治疗及恩替卡韦单药治疗的疗效和耐药率比较还需要积累更多的临床研究证据。

对于基线为反复或者持续ALT升高但不到2 ULN(排除其他原因所致ALT升高), 而HBV DNA复制活跃的慢性乙型肝炎患者, 建议最好行肝穿活检; 年龄在40岁以上, 有肝硬化或肝癌家族史者还是可以考虑抗病毒治疗。

α 干扰素HBeAg较高的转换率治疗前的预测因素是低病毒载量(HBV DNA $<10^7$ copies/mL)、血清ALT高水平(>3 倍正常值上限)、肝活检炎症活动较高(至少A2 METAVIR scoring), (B2)^[19-21]。HBV基因A型和B型比基因C型和D型对 α 干扰素有较好的应答^[22]。一般基因A型的患者可考虑干扰素治疗。

2 根据早期应答的优化治疗策略

2.1 路线图的概念和方案 2007年, 欧美及亚太等地区的一些肝病学家依据最新的临床医学证据, 提出核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的路线图概念(roadmap concept), 其核心内容是对核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎时, 根据患者治疗过程中血清HBV DNA水平, 监测和评价治疗的应答情况, 调整治疗方案, 降低耐药发生率, 提高长期疗效^[23]。

Keeffe指出, 在开始治疗后第12周应对患者的病毒学应答进行初次评估, 如HBV DNA较基线水平下降 $<1 \log_{10}$, 则定义为原发无应答, 对那些可能并非由依从性导致的原发治疗失败患者, 应改变治疗方案如加用或换用有效的抗病毒药物。而24 wk是另一个非常重要的时间点, 根据治疗24 wk时的应答情况, 可将患者分为完全病毒学应答、部分病毒学应答和不充分的病毒学应答。(1)完全病毒学应答是指HBV DNA <300 copies/mL, 产生完全应答的患者应在医生的指导下继续服用同一种药物治疗, 随访间隔可延长至6 mo; (2)部分病毒学应答是指第24周时HBV DNA水平 ≥ 300 且 $<10^4$ copies/mL, 应考虑加用1种无交叉耐药的药物。但也可考虑暂不改变方案, 密

切随访(每3 mo随访1次),服药时间持续到48 wk,如果48 wk时仍是部分应答或转为不充分应答,应更换治疗方案。如果48 wk时变成完全应答,则继续按原方案治疗;(3)不充分的病毒学应答是指第24周时HBV DNA水平 $\geq 10^4$ copies/mL。应答不充分的患者应该调整治疗方案,并且应每3 mo复查1次。治疗48 wk以上应根据检测结果确定复查间隔时间,如果HBV DNA降到PCR检测不到水平,则可将复查间隔时间从3 mo延至6 mo,但伴有重大疾病的患者,无论病毒学应答情况如何,都应每隔3 mo复查1次。

HBV DNA的检测应尽可能使用敏感性高,重复性好的实时定量PCR法检测。但是由于国内医院采用的多为国产试剂,检测下限为 10^3 copies/mL,因此,我国肝病和感染病领域的专家制定了慢性乙型肝炎的中国路线图。将24 wk血清HBV DNA $<10^3$ copies/mL定义为“高度应答”,24 wk血清HBV DNA 10^3 - 10^4 copies/mL定义为“中度应答”,24 wk血清HBV DNA $\geq 10^4$ copies/mL定义为“低度应答”,分别相对应于Keeffe路线图中的“完全应答”、“部分应答”和“不充分应答”,并采用基本相同的处理原则^[24]。

2.2 各种抗病毒药物的特点和优化治疗策略 慢性乙型肝炎抗病毒治疗路线图的概念是目前优化核苷(酸)类抗HBV药物的参考性原则。考虑到每一种抗HBV的核苷类似物各有其特点,评估早期应答的时间点可能不同。因此,应进一步研究各种抗病毒药物于不同时间点的病毒学应答情况,制订相应的抗病毒治疗路线图。

拉米夫定是应用最早的核苷类似物,能够快速强效抑制病毒且安全性较好;但属低耐药基因屏障药物,单药治疗的耐药率较高。有多项研究结果提示^[25-28],拉米夫定治疗慢性乙型肝炎的早期应答结果可以预测远期疗效和耐药发生率,最佳的早期预测时间是12和24 wk,预测指标是早期HBV DNA病毒学应答。因此,专家建议拉米夫定治疗期间应动态进行疗效监测,治疗12 wk时可初步评价病毒学应答,在继续治疗时若无病毒学应答患者加强监测。治疗24 wk再度进行早期病毒学应答评价,对HBV DNA下降至 10^3 copies/mL以下的病毒学应答者继续拉米夫定治疗;对HBV DNA仍 $>10^3$ copies/mL的患者,建议改变治疗方案。可以选择联合阿德福韦酯治疗或改用干扰素治疗,也可以在实验证实未发生拉米夫定耐药的情况下选用其他核苷类似物治

疗^[18]。

阿德福韦酯相对起效较慢,抑制病毒能力相对较弱;与大部分核苷类似物无共同的交叉耐药位点,耐药率不太高,适合长期治疗;大剂量使用时有肾脏毒性作用。对于阿德福韦酯评价早期病毒学应答的时间存在争议,以前认为是治疗第48周,但目前有学者认为应该提前到24 wk。而对于不充分应答的HBV DNA的水平也存在争议,有学者认为应该是24 wk时HBV DNA $\geq 10^3$ copies/mL,也有学者认为应该是 $\geq 10^4$ copies/mL,尚待进一步研究证实。

恩替卡韦具有强效快速抑制HBV的作用;属高耐药基因屏障药物,对初治患者耐药率低,但对于已使用过拉米夫定后耐药的患者再使用恩替卡韦,其耐药率会升高。由于恩替卡韦以上的特点,目前的资料都没提及关于恩替卡韦的治疗路线图以及早期评价疗效的问题,因此应积累更多的临床资料再进行评价。恩替卡韦治疗中应答不理想的患者的处理,目前有人认为可采取“优化剂量”或加用另一种药物治疗,但目前对优化的时间点没有更多的循证医学资料,也没有确切的路线图规范。有学者认为,对于接受恩替卡韦初治0.5 mg/d治疗第24周病毒学应答不充分的患者首先排除依从性问题后,及时进行恩替卡韦基因耐药型检测,如果没有发生耐药或者耐药位点 <3 个,可以考虑从0.5 mg/d加量至1 mg/d,并密切随访,观察疗效;如果耐药位点 ≥ 3 个,则考虑加用阿德福韦酯联合治疗或者换用干扰素治疗。

替比夫定具有强效快速抑制HBV DNA的作用,有较高的HBeAg血清转换率,耐药变异率虽低于拉米夫定,但其基因耐药屏障仍然较低,并与拉米夫定有交叉耐药。线路图的概念最早是从替比夫定的临床应用数据中提出的。有关替比夫定治疗慢性乙型肝炎的随机、双盲、对照研究(GLOBE研究和I015研究)发现,24 wk是预测替比夫定治疗应答的合理时间点^[29-32]。建议在替比夫定治疗4和12 wk时检测患者血清HBV DNA水平,了解患者的药物治疗的依从性。并对12 wk血清HBV DNA较基线下降不到1log的患者,应分析其疗效欠佳的原因。如患者依从性差,则应加强对患者的教育,提高其依从性^[24]。24 wk时根据血清HBV DNA水平预测远期疗效,判断是否需要继续单药治疗还是需要加用其他药物。

因此,对于核苷(酸)类似物,早期(24 wk)病毒学应答可以预测抗病毒治疗的长期疗效和耐

■ 相关报道

Keeffe指出,在开始治疗后第12周应对患者的病毒学应答进行初次评估,如HBV DNA较基线水平下降 $<1\log_{10}$,则定义为原发无应答,对那些可能并非由依从性导致的原发治疗失败患者,应改变治疗方案如加用或换用有效的抗病毒药物。

■应用要点

优化治疗策略主要是根据患者基线特征进行方案选择和利用路线图概念,根据治疗中早期病毒学应答调整治疗方案。

药率。核苷(酸)类似物治疗路线图根据早期病毒学应答决定下一步优化治疗方案,从而提高疗效,降低耐药率,实现个体化治疗。

α 干扰素也有类似的以治疗过程中HBV DNA水平来预测HBeAg血清学转换,有研究显示HBeAg阳性患者治疗12 wk HBV DNA降至 10^3 copies/mL,有50%的机会出现HBeAg血清学转换;HBeAg阴性患者有50%的机会出现持续应答^[33,34]。

3 各种指标对远期疗效的预测价值

3.1 HBV DNA HBV DNA是目前公认的也是应用最广泛的在基线和治疗中早期预测疗效和耐药的指标。在基线时,低HBV DNA载量和高ALT水平一般预示可能获得较好的病毒学应答;而高HBV DNA载量长期治疗发生耐药的可能性较大。

在治疗过程中第24周早期病毒学应答不仅可以预测长期疗效,还可以预测耐药的风险。GLOBE研究预测性分析表明,接受拉米夫定或替比夫定治疗的HBeAg阳性与阴性患者,其治疗24 wk时的HBV DNA载量与2年时HBV DNA检测不到率、ALT复常率均显著相关,24 wk时HBV DNA低于检测下限者2年的疗效最好。替比夫定治疗24 wk时血清HBV DNA PCR低于检测下限组的患者继续治疗到2年时,HBeAg阳性和阴性患者HBV DNA检测不到率分别为89%和91%,耐药发生率分别为4%和2%,HBeAg阳性患者血清转换率为52%;而24 wk时血清HBV DNA $\geq 10^4$ copies/mL组的患者继续治疗至2年时,HBeAg阳性和阴性患者组分别有30%和60%出现病毒学耐药。该结果表明,24 wk时替比夫定对病毒的抑制强度能够预测2年时的疗效和耐药发生。

3.2 HBeAg 近年来用治疗过程中HBeAg水平的变化来预测长期疗效,特别是HBeAg血清学转换的研究越来越多,多数是应用干扰素的研究。 α 干扰素在治疗1年时HBeAg血清学转换率约为30%。一项大型的随机多中心的研究^[35]对271例HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者予PegIFN治疗48 wk后随访24 wk,发现:(1)基线HBeAg水平可预测PegIFN治疗停药后HBeAg血清学转换,基线HBeAg < 31 PEI U/mL的患者,第72周时HBeAg血清转换率为54%,而基线HBeAg > 31 PEI U/mL者,则为24%-26%。(2)在PegIFN α -2a治疗HBeAg阳性患者时,HBeAg定量分析是优于HBV DNA的预测HBeAg血清学转换辅助指标。第24周时

的HBeAg水平可以预测72 wk时HBeAg的血清学转换,如果治疗24 wk后,HBeAg水平仍较高(> 100 PEI U/mL)的这些患者,第72周时仅有4%的患者出现了HBeAg血清学转换,阴性预测价值在第24周时为96%,因此,PegIFN α -2a治疗24 wk时HBeAg水平 > 100 PEI U/mL是72 wk时HBeAg血清学转换无应答的预测指标,该预测价值优于第24周时HBV DNA $> 10^7$ copies/mL,其阴性预测价值为86%。

替比夫定被认为是目前已用于抗HBV治疗的核苷(酸)类似物中HBeAg转换率最高的药物。GLOBE研究中得出结论:替比夫定治疗可以快速持续降低HBeAg水平,与PegIFN相似,替比夫定治疗基线和治疗期间HBeAg水平可以预测疗效,基线HBeAg水平 < 100 PEI U/mL的患者,替比夫定疗效更佳;24 wk HBeAg水平 < 10 PEI U/mL,43%患者可以在1年时获得HBeAg血清学转换^[34]。

其他核苷(酸)类似物抗乙型肝炎病毒治疗过程中HBeAg的定量变化与血清学转换和疗效的关系还在研究中。目前认为HBeAg的早期变化可能成为较HBV DNA更佳的预测远期疗效的指标。

如果临床上通过监测不同患者治疗过程中HBeAg定量的变化,来确定不同个体的治疗终点,将可能实现个性化的治疗,从而使更多患者达到满意终点。但是这还需要更多的临床经验和循证医学证据来完善。

3.3 HBsAg 在慢性乙型肝炎治疗中,表面抗原阴转率非常低,曾一度被认为是“遥不可及”的目标,随着研究的进展和新药的问世,现在e抗原的血清学转换,甚至“最接近治愈”的治疗结果-“表面抗原的清除或转换”的重要性重新提升到了一个新的高度。由于仅有少数患者可以获得表面抗原的清除或转换,因此在治疗过程中早期预测远期疗效可以使可能有希望达到HBsAg清除或转换的患者进行个性化治疗,达到最佳疗效,避免按照一般治疗标准只达到HBeAg血清学转换就停药,从而失去了达到理想治疗终点的机会。

α 干扰素在治疗1年时,HBsAg的阴转率为3%-4%。有研究^[36]对48例慢性乙型肝炎患者进行48 wk PegIFN治疗,并随访至96 wk,结果发现HBsAg下降的患者仅在发生持续病毒学应答者中,治疗12 wk和24 wk HBsAg分别下降0.5和1 log₁₀ PEI U/mL对持续病毒学应答有较高的预测价值(12 wk阴性预测值为90%,阳性预测值

为89%, 24 wk阴性预测值为97%, 阳性预测值为92%)。因此早期HBsAg的下降对持续病毒学应答有较高的预测价值。但是该研究样本数较少, 关于HBsAg定量对预测病毒学持续的应答以及HBsAg转阴的意义需要进一步的研究。

有关替比夫定GLOBE研究和2303研究^[37,38]发现替比夫定治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者获得了HBsAg清除者均属于在第1年治疗期间HBsAg快速下降 $>1\log_{10}$ PEI U/mL的这个人; 同样HBeAg阴性患者血清HBsAg水平也可以降低, 大部分下降发生在治疗第2和第3年间; 和干扰素相似, 替比夫定治疗中, HBsAg在24或52 wk内快速下降的患者, 在3年时具有更高的HBsAg转阴率^[39]。

因此, HBsAg早期定量变化也可能成为更好的预测远期疗效以及预测治疗终点的指标。但还需要更多的临床试验和实践进行证实和完善。

4 优化治疗在减少耐药性中的作用

长期抗病毒治疗不可避免地要出现耐药, 而优化治疗为减少耐药起到重要作用, 而预测耐药是减少耐药的一个重要环节^[40-43]。

相比等到已经发生耐药以后再更改治疗方案, 预测耐药是一种更加积极的处理方式。一旦发生耐药后加大了治疗的难度, 对更换的药物再耐药的几率也会增加, 多重耐药后将使治疗陷入绝境。而预测耐药是抓住了很可能发生耐药但尚未发生耐药之前的时机进行治疗方案的调整, 因此有可能减少耐药的发生。

如前所述基线HBV DNA较高和24 wk早期病毒学应答不理想的患者发生耐药的可能较大。因此, 在基线根据HBV DNA水平的不同选择合适的治疗方案, 再结合治疗24 wk时HBV DNA的水平来预测耐药发生的可能性, 从而及时调整治疗方案, 就可以通过优化治疗减少耐药的发生, 比如对于拉米夫定或替比夫定治疗24 wk HBV DNA仍然 $>10^3$ copies/mL的患者, 建议联合阿德福韦酯治疗, 以提高抑制病毒的疗效、预防耐药发生^[18]。

目前有关预测耐药的数据多是预测2-3年的耐药发生情况, 能否预测更长时间的耐药发生需要更多的循证医学证据来完善。

5 结论

由于乙型肝炎抗病毒治疗的效果与所选用的抗病毒药物、病毒和宿主等多种因素有关, 因

而, 治疗中可能产生不同的应答。目前认为HBV DNA检测不到是“基本的治疗终点”, HBeAg血清学转换是“满意的治疗终点”, HBsAg消失或血清转换是“理想的治疗终点”^[41]。即使患者接受了规范的抗病毒治疗, 仍然会有部分患者达不到理想的治疗应答, 更难到达“理想终点”。目前抗乙型肝炎病毒治疗的药物种类还较有限, 如何更好地使用这些药物发挥最大的疗效是值得深入研究的问题。优化治疗策略对解决这个问题迈出了重要的一步, 但还有一些存在争议和不完善的地方, 比如对于HBV DNA高的患者初始联合是否优于单用恩替卡韦, 判断阿德福韦酯最佳的早期病毒学应答时间和标准, “路线图”只能预测1-2年的耐药发生, 如何预测2年以后的耐药情况, 为了提高HBsAg的清除率是否需要延长干扰素的疗程等等。同时, 为了进一步实现治疗目标, 研究者们希望通过各种新型的治疗方案来实现更高的治疗目标, 如核苷类似物的初始联合治疗、干扰素与核苷类似物的序贯治疗、干扰素与核苷类似物的联合治疗、核苷类似物与干扰素以外的其他免疫调节剂联合治疗等^[44-52], 来降低停药后的复发率, 提高HBeAg或HBsAg的血清转换率。但方案均属于新型的优化治疗方案, 需要更多的临床试验来验证。

6 参考文献

- 1 巫贵成, 周卫平, 赵有蓉, 郭树华, 王志毅, 邹淑碧, 张全海, 任红, 黄爱龙, 张定凤. 慢性乙型肝炎自然史的研究. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 46-48
- 2 Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25 Suppl 1: 40-47
- 3 Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 142-152
- 4 Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-352
- 5 Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47-58
- 6 Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008; 57: 84-90
- 7 Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50
- 8 全俊, 范学工, 胡国龄, 谢建萍, 谢玉桃, 谭德明, 鲁猛厚, 李聪智. 乙型肝炎病毒复制对慢性乙型肝炎病情的影响. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 754
- 9 白茵, 赵桂珍. 抗病毒治疗在慢性乙型肝炎治疗中的重要性. 世界华人消化杂志 2008; 16: 5-9
- 10 Dandri M, Petersen J. Hepatitis B virus cccDNA

■同行评价

本文综述了目前国内外慢性乙型肝炎抗病毒优化治疗的具体措施, 内容较全面、准确、新颖, 对临床医师具有参考价值。

- clearance: killing for curing? *Hepatology* 2005; 42: 1453-1455
- 11 EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242
- 12 Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-1075
- 13 Lim SG, Jia JD, Hwang SG. Baseline characteristics and early response predictors of therapeutic outcomes in telbivudine- or lamivudine-treated HBeAg-Positive chronic hepatitis B patients. *Hepatology Int* 2008; 2: S76. OL-105
- 14 Chae HB, Hann HW. Baseline HBV DNA level is the most important factor associated with virologic breakthrough in chronic hepatitis B treated with lamivudine. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4085-4090
- 15 Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, Puoti M, Minola E, Suter F, Brunetto M, Coco B, Fargion S, Fotta E, Del Poggio P, Pozzi M, Milanese M, Colloredo G, Fagiuoti S, Colombol M, Pasulo L. Effectiveness of entecavir for the treatment of NUC-naïve chronic hepatitis B patients: A large multicenter cohort study in clinical practice. *Hepatology* 2008; 48: 707A-708A
- 16 Han SH, Lai CL, Gane EJ, Liaw YF, Thongsawat S, Wang YM, Chen YG, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Brown NA. Telbivudine globe trial at year two: Efficacy, safety, and predictors of outcome in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 132: A765
- 17 Zeuzem S, Buti M, Gane EJ, Liaw YF, Di Bisceglie AM, Heathcote EJ, Naoumov NV, Rasenack J, Lim SG, Hou JL, Qiao XJ, Galil K. Baseline parameters predict both early virologic response and longer term outcomes for telbivudine-treated patients with chronic hepatitis B (the GLOBE study). *Hepatology* 2007; 46: 681A
- 18 万谟彬. 拉米夫定优化治疗慢性乙型肝炎专家会议纪要. *肝脏* 2009; 14: 167-169
- 19 Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, Dienstag JL, O'Brien C, Tamburro G, Jacobson IM. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990; 323: 295-301
- 20 Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-323
- 21 Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008; 48: S2-S19
- 22 Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 297-303
- 23 Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, Jacobson IM, Lim SG, Naoumov N, Marcellin P, Piratvisuth T, Zoulim F. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 890-897
- 24 替比夫定中国路线图专家讨论组. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图. *中华肝脏病杂志* 2008; 16: 323-325
- 25 Gane E, Chen YC, Thongsawat S. Baseline parameters and early response predict therapeutic outcomes in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with telbivudine or lamivudine. *Hepatology Int* 2008; 2: S77
- 26 Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001; 34: 785-791
- 27 Yuen MF, Wong DKH, Fung J, Yuen JCH, Lai CL. Predictive value of HBV DNA levels at frequent time points during early and maintenance phase of 5-year lamivudine and mutational profiles of reverse transcriptase (RT) and surface (S) genes. *Hepatology* 2006; 44: 557A
- 28 Yuen MF, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai CL. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007; 46: 1695-1703
- 29 Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576-2588
- 30 DiBisceglie A, Lai CL, Gane E, Chen YC, Thongsawat S, Wang YM, Chen YG, Heathcote EJ, Zeuzem S, Rasenack J, Bzowej N, Han SH, Naoumov N, Hwang SG, Lim SG, Chao GC, Fielman BA, Brown NA. Telbivudine GLOBE trial: maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. *Hepatology* 2006; 44: 230A
- 31 贾继东, 侯金林, 尹有宽, 徐道振, 谭德明, 牛俊奇, 周霞秋, 王宇明, 未理珉, 贺永文, 任红, 万谟彬, 陈成伟, 巫善明, 陈亚岗, 许家璋, 王勤环, 魏来, 马红. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 342-345
- 32 Hou J, Yin YK, Xu D, Tan D, Niu J, Zhou X, Wang Y, Zhu L, He Y, Ren H, Wan M, Chen C, Wu S, Chen Y, Xu J, Wang Q, Wei L, Chao G, Constance BF, Harb G, Brown NA, Jia J. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology* 2008; 47: 447-454
- 33 Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Brunetto MR, Farci P, Popescu M, McCloud P. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007; 56: 699-705
- 34 Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, Luo KX, Paik SW, Liaw YF, Button P, Popescu M. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 428-434
- 35 Standring DN, Patty A, Chapron C, Van Doorn LJ, Belanger B, Brown NA, Seifer M. Resistance determination in patients experiencing virologic breakthrough following telbivudine or lamivudine therapy in the international globe trial. *Gastroenterology* 2007; 132: A766
- 36 Gane E, Lai CL, Min A, Heathcote J, Poynard T, Kuras OO, Grange JD, Brown NA. Adefovir sal-

- vage therapy for virologic breakthrough in Telbivudine-treated patients from the GLOBE study. *J Hepatol* 2007; 46: S187-S188
- 37 Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Dauvergne A, Asselah T, Boyer N, Bedossa P, Valla D, Vidaud M, Nicolas-Chanoine MH, Marcellin P. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009; 49: 1151-1157
- 38 Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote EJ, Manns M, Bzowej N, Niu J, Han SH, Hwang SG, Cakaloglu Y, Tong MJ, Papatheodoridis G, Chen Y, Brown NA, Albanis E, Galil K, Naoumov NV. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486-495
- 39 Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, Chutaputti A, Rasenack J, Hou J, O'Brien C, Nguyen TT, Jia J, Poynard T, Belanger B, Bao W, Naoumov NV. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 51: 11-20
- 40 Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, Locarnini S, Martin P, Richman DD, Zoulim F. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008; 134: 405-415
- 41 Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, Liaw YF, Mizokami M, Kuiken C. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 254-265
- 42 Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Colombo M. Add-on adefovir prevents the emergence of adefovir resistance in lamivudine-resistant patients: A 4-year study. *J Hepatol* 2008; 48: S259
- 43 Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 869-892, ix
- 44 Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129
- 45 Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Han S, Poynard T, Myers M, Chao G, Lloyd D, Brown NA. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129: 528-536
- 46 Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, Hung LC, Lee YT, Tam JS, Lam CW, Sung JJ. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 240-250
- 47 Chan HL, Hui AY, Wong VW, Chim AM, Wong ML, Sung JJ. Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005; 41: 1357-1364
- 48 Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote EJ, Perrillo RP, Brosgart CL, Woessner MA, Scott SA, Gray DF, Gardner SD. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008; 48: 728-735
- 49 Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, van Zonneveld M, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during Peg-interferon {alpha}-2b therapy. *Gut* 2005; 54: 1604-1609
- 50 Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, Jin R, Gurel S, Lu ZM, Wu J, Popescu M, Hadziyannis S. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009; 136: 2169-2179.e1-e4
- 51 Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, Longerich T, Schirmacher P, Metzler F, Zankel M, Fischer C, Currie G, Brosgart C, Petersen J. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 675-684
- 52 Hui CK, Zhang HY, Bowden S, Locarnini S, Luk JM, Leung KW, Yueng YH, Wong A, Rousseau F, Yuen KY, Naoumov NN, Lau GK. 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008; 48: 714-720

编辑 曹丽鸥 电编 何基才