



# 慢性乙肝的优化治疗现状与发展前景

吴瑞献

(厦门中医院 361009)

**摘要:** 慢性乙肝治疗一直是临床医学的重点, 如何优化治疗策略, 帮助患者能够持久地从中受益, 一直是科研工作者研究的焦点。本文介绍了优化慢性乙肝治疗策略的重要性, 从基线因素、早期治疗应答水平、停药后是否持久应答三方面阐述了目前主流的三种个性化治疗策略, 分析了当前慢性乙肝优化治疗存在的若干问题, 结果表明结合患者状况优化治疗策略有助于提高治疗效果, 帮助患者持久受益。

**关键词:** 慢性乙肝、优化治疗、基线、应答、策略

**中图分类号:** R256.12

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1009-5187 (2018) 03-349-02

慢性乙肝感染是全球最严重的公共健康问题之一。2015年世界卫生组织(WHO)报告显示, 全球有超过2.4亿的慢性乙肝患者, 全球每年约100万人死于慢性乙肝感染及其相关并发症, 占疾病死因的第9位[1], 其中我国占全球患者的1/3以上, 当前我国约有9000万慢性乙肝患者。慢性乙肝患者如不及时接受治疗, 其中约有10~20%的人可能发展成肝硬化、失代偿性肝病或肝癌(HCC), 可能会引起过早死亡, 但是目前全球并没有能够根治乙肝的方法, 只能通过药物治疗抑制乙肝病毒(HBV)的复制, 促使HBeAg消失、HBV DNA阴转、ALT恢复正常, 防止复发。当前, 抗乙肝药物主要有干扰素类和核苷类抗病毒药两类药物, 但是由于患者性别、年龄、基因、患病程度等个体差异以及不同药物治疗适应症的差异, 对不同药物治疗的敏感程度不一, 即使个体差异很小, 患同样适应症的患者按同样的治疗方案治疗, 也不一定都能取得相同或相似的治疗效果, 因此影响了现有治疗方法的疗效, 如何结合个体差异, 优化治疗方案, 获得更佳的治疗效果, 是提高慢性乙肝治疗效果的最佳途径之一。

## 一、优化慢性乙肝治疗策略的重要性

优化治疗策略是根据每个患者基线的特点, 在治疗中对患者应答实时监测, 并根据应答不断调整治疗方案, 用较小的治疗成本获得较大的治疗效果, 同时对那些达到停药标准并停止治疗的患者, 持续进行有效预测指标的评估, 并根据评估结果采取相应的措施, 帮助患者继续保持HBsAg消失状态。已有研究表明早期病毒学应答较低的患者长期疗效效果较差, 且耐药性偏高, 这不仅会导致患者的治疗疗程和费用增加, 而且还不能取得预期的治疗效果, 从而影响患者的生活质量[2-4], 因此, 有必要根据患者不同采用个性化治疗, 结合慢性乙肝治疗路线图, 定期进行疗效的评估以调整药物治疗方案, 从而优化慢性乙肝的治疗。

对于个性化治疗策略而言, 其核心是监测患者治疗进程并定期进行优化治疗方案。如Keeffe等提出的早期病毒学应答优化治疗方案的路线图概念, 即在监测中发现HBV DNA不充分应答时, 增加一种不交叉且不耐药的核苷类药物治疗[5]。目前该方法已被临床广泛使用, 对患者缩短治疗疗程、降低治疗费用、降低耐药性、提高依从性具有十分重要的意义。

## 二、慢性乙型肝炎优化治疗研究现状与发展前景

根据基线因素优化治疗策略。在中国, 患者接受规范抗病毒治疗和随访的比例非常低, 治疗依从性也较差, 因此需结合患者个性化需求采取不同的治疗策略。Hiroko等人的研究表明[6], 聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)在治疗慢性乙肝上的具有良好的治疗效果, 患者体内HBeAg和HBsAg清除率高, 且应答持久, 在细胞水平能显著降低HBV

各项病毒学指标, 细胞内HBV RNA的表达在7天降低50%, ccDNA复制表达10天下降80%, 7天后HBeAg和HBsAg的清除率分别达到60%和65%。对接受PEG-IFN  $\alpha$ -2b 1.5 ug/kg/w治疗32周的患者进行长期随访表明, HBeAg血清学转换患者比例由开始的37%在7年后提高到71%, HBeAg阴转的患者比例由开始的40%在7年后提高到81%, 证明采用PEG-IFN  $\alpha$ -2b治疗慢性乙肝可获得HBeAg长久应答。因此采用PEG-IFN治疗慢性乙肝, 常可实现ccDNA降解, 常规基线预测因子HBV DNA、HBeAg、HBsAg均能得到持久的免疫应答, 且疗程有限、几乎不耐药, 因此PEG-IFN是慢性乙肝个体化治疗的优选用药, 根据患者的基线水平和应答情况实时调整治疗方案, 以实现个体化治疗, 达到最佳临床治疗效果。

根据早期治疗应答水平优化治疗策略。近年来多项研究结果报道, 慢性乙肝患者的长期疗效与核苷类药物(NA)治疗的早期病毒学应答情况息息相关。Halfon等[7]澳大利亚学者研究结果显示, 服用阿德福韦酯治疗的患者, 在24周时血清HBV DNA  $> 4 \log_{10} \text{IU/mL}$ 的患者在两年发生耐药性突变为76%, 而血清HBV DNA  $< 4 \log_{10} \text{IU/mL}$ 的患者在两年发生耐药突变的比例仅为6%。马晓军等[8]的研究表明, 在对HBV DNA  $> 5 \log_{10} \text{IU/mL}$ 且ALT  $> 2$ 倍ULN的174例患者采用拉米夫定和阿德福韦酯联合用药治疗中发现, 在24周时血清HBV DNA  $< 4 \log_{10} \text{IU/mL}$ 的患者在48周和104周时HBeAg血清学转换的比例分别为38%, 44%, 且未发生病毒学突破事件, 表现出低耐药性。慢性乙肝新药替比夫定(Telbivudine)在2005年完成的一项II期临床试验也证实早期病毒学应答与长期疗效密切相关[9, 10], 该试验的104例HBeAg阳性患者双盲试验结果证明, 24周用药治疗的患者血清HBV DNA水平与1年的长期疗效具有很强的关联性, 进一步的III期全球多中心临床试验也显示[11], ALT高于2倍正常值上限、HBeAg阳性且HBV DNA  $< 10 \log_{10} \text{IU/mL}$ 的患者在接受服用该药24周后HBV DNA降至 $< 300 \text{ IU/mL}$ , 服药104周后发生耐药突变的比例仅为2.6%, 发生HBeAg血清学转换的比例为52%。服用恩替卡韦的HBeAg阳性患者结果也显示, 用药24周患者的血清HBV DNA水平与104周疗效相关[12, 13]。上述多项临床结果均表明, 核苷类药物的长期治疗与早期治疗应答具有明显的相关性, 因此可根据患者的早期治疗应答水平, 优化治疗方案, 采取个性化的治疗策略, 以期提高治疗效果, 降低耐药性的发生。

根据停药后是否持久应答优化治疗策略。防止核苷类药物治疗后复发仍然是优化乙肝治疗策略重点之一, 只有优化核苷类药物的治疗策略, 防止停药后复发, 才能让患者进一步受益。一项统计结果表明(下转第352页)



## •综合医学•

定更好的训练方案。

该装置中的微控制单元(Microcontroller Unit; MCU),是把中央处理器(Central Process Unit; CPU)的频率与规格做适当缩减,并将内存(memory)、计数器(Timer)、USB、A/D转换、UART、PLC、DMA等周边接口,甚至LCD驱动电路都整合在单一芯片上,形成芯片级的计算机,该装置可以把自行车收集的数据进行处理计算,为整个新型自行车装置的核心处理部分。

车载的显示模块采用液晶显示器,一方面可以帮助骑手及时的了解骑行的数据,液晶显示屏以其自身无辐射、无闪烁的优点可以帮助骑手在运动中清晰的查看数据的情况,同时液晶显示屏无闪烁的特点也减少了骑手在骑行时因为观察显示屏而带来的视力疲劳[3]。

### 四、总结

1. 普通骑行自行车只在骑行速度等方面对于普通自行车做了改变,但在安全方面仍存在缺陷。本设计帮助用户在骑行时的对心率、血压、血氧、环境温度、大气压、海拔高度的监测,以保障用户在山

地骑行时的健康安全,让骑行锻炼运动更具科学性。

2. 为了用户更好的享受骑行过程,本设计加装了音箱,在不干扰用户骑行,不分散用户注意力的前提下,为骑行带了更大的乐趣,在满足运动需求的同时也满足了精神上的需求,多维度增强了骑行运动的效果。

3. 本设计为传统的自行车添加了运动健康管理监测的概念,为广大骑行人员的健康保驾护航。

### 参考文献:

- [1]董胜利,沈小乐.户外自行车运动对人体健康影响的研究[J].鄂州大学学报,2008,15(5):51-54
- [2]鄢国丰,张盛兵,黄小平.“龙腾R”微处理器分支处理单元的研究与设计[J].微电子学与计算机,2010,27(6):122-127
- [3]李宏,张家田.液晶显示器件应用技术[M].机械工业出版社,2005

(上接第349页)

[14],分析服用拉米夫定的患者在治疗后复发因素显示,患者越晚进行治疗,停药后复发的可能性就越高;患者服药的周期越短,停药后复发的可能性也越高,如治疗时间超过78周的患者在停药的复发的概率远低于治疗时间低于78周的患者。总结以往的临床研究结果发现,停药后能够持续应答的人群具备以下特征:治疗时间均超过52周以上,且巩固时间长,年龄以中青年居多[15]。因此,患者尽早的发现并进行治疗,尽早实现HBeAg血清学转换,并根据年龄等个体因素差异接受不同周期的治疗,有助于帮助停药人群降低复发的概率,让他们长期受益。

虽然目前慢性乙肝的优化治疗取得了一定的成果,并已在临床应用,但是仍然存在一些问题。目前虽有部分药物已有一些临床优化治疗数据,但大部分药物的临床优化治疗数据仍待进一步探索;目前预测药物治疗效果的指标比较单一,除HBV DNA水平外是否有其他指标如基因标记等可以开发联合使用,提高评价治疗效果的准确性;虽然早期应答与长期疗效有一定的关联性,但是因为药物疗效差异性、患者个体因素,早期应答的时间不尽相同,因此不同药物更多的早期应答时间仍待研究和收集;目前的研究均集中在慢性乙肝患者,特别是中早期患者,而对于晚期如发生肝硬化、肝癌的研究数据较少,需值

得进步研究。虽然目前慢性乙肝的优化治疗策略取得一定的成果,也存在一些亟待解决的问题,但是专家学者普遍认为,随着抗HBV新药的开发、临床研究的不断深入,该治疗方式会愈来愈受到临床医生的青睐,帮助患者更多地受益。

### 参考文献:

- [1]Uhl P, Fricker G, Haberkorn U, et al. Current status in the therapy of liver diseases(C). Int J Mol Sci, 2014, 15(5): 7500-7512.
- [2]Yuen MF, Lai CL. Telbivudine for chronic hepatitis B: the GLOBE trial[J]. Future Viro, 2014, 3(4): 317-323.
- [3]Liaw YF. On-treatment outcome prediction and adjustment dering chronic hepatitis B therapy: now and future[J]. Antivir Ther, 2010, 14(10): 13-23.
- [4]Buti M. HBeAg-positive chronic hepatitis B: why do it treat my patients with Nucleostide analogs?[C]. Liver Int, 2014, 34(1): 108-111.
- [5]Keeffe EB, Koff RS, et al. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepato, 2007, 5(4): 890-897.