

慢乙肝抗 HBV 病毒治疗的研究进展

李东海

合浦县人民医院 广西北海 536100

【摘要】慢性乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)全球均有分布,以亚洲、非洲区域发病率较高,全球慢性乙肝感染者数量众多,影响全球人民健康,是当前主要的公共卫生问题。慢性 HBV 感染后,随着病情进展,对患者肝脏损伤加重,可进展为肝功能失代偿、肝硬化,甚至会增加患者出现肝细胞癌的风险。临床关于慢性乙肝抗 HBV 病毒治疗研究开始较早,可以应用于其治疗的药物多样,包括干扰素、恩替卡韦、阿德福韦酯、替诺福韦酯、替比夫定、拉米夫定等,不同药物治疗存在一定差异。本研究综述近年来慢性乙肝抗病毒治疗研究进展,分析慢乙肝抗 HBV 病毒治疗可应用药物方案,以为临床抗 HBV 病毒治疗效果提高,提供技术支持。

【关键词】慢性乙肝;抗 HBV 病毒;恩替卡韦;替比夫定;拉米夫定

【中图分类号】R575.1

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763(2022)08-139-02

慢性乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)发病率较高,每年由于此病死亡概率较高,并随着疾病的进展,导致肝硬化、肝癌等严重肝脏疾病,降低患者生存质量^[1]。2017 年新疆南疆地区 7 月龄~4 岁儿童乙型病毒性肝炎血清流行病学调查结果显示 HBV 感染率为 1.33%(标化阳性率 1.14%),预防乙肝 HBV 感染、采取科学手段治疗慢性乙肝依旧十分重要^[2]。慢性乙肝病毒可以通过有效预防手段加以预防,以降低此病发病率,保障民众安全。除预防外,慢性乙肝患者亦可以采用多种多样的抗 HBV 病毒治疗,以稳定病情,规避病情持续发展。

1 慢乙肝抗 HBV 病毒治疗必要性

慢乙肝对患者生活影响大,随着病情发展,肝脏受损害增加,出现肝硬化、肝细胞癌等,严重威胁患者生命安全。HBV 感染者血清中存在管形颗粒、小球形颗粒、大球形颗粒三种病毒颗粒。慢乙肝患者病情进展,同 HBV 病毒繁殖直接相关。薛峰、薛芬^[3],以慢性 HBV 感染患者为例,研究结果显示肝癌组(A 组)、肝硬化组(B 组)、慢性乙型肝炎组(C 组)、慢性 HBV 携带者组(D 组),HBsAg、HBeAg、HBeAb、HBcAb 水平差异显著,慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 水平与 HBsAg、HBeAg 水平呈正相关($r=0.458$, $r=0.473$);HBV-DNA 水平与 HBeAb 水平呈负相关($r=-0.328$),不同病情进展的慢性 HBV 感染者外周血乙肝病毒标志物水平与 HBV-DNA 水平存在相关性。随着慢性乙肝病情进展,患者可能出现相关肝病。李刚、许琳婧、韩亚男^[4],高病毒载量中的 HA、LN、P III P、C IV 指标均明显高于低病毒载量组;HBV-DNA 病毒载量水平与血清肝纤维化主要指标肝纤四项之间有相关性。诸多研究提示,对慢乙肝患者,采取抗 HBV 病毒治疗可以有效降低患者体内病毒含量,抑制病情发展。

2 慢乙肝抗 HBV 病毒治疗常用药物

2.1 干扰素慢乙肝抗 HBV 病毒治疗

干扰素是目前治疗乙肝常用药物,我国批准的可用于乙肝抗 HBV 病毒治疗的此类药物包括 IFN- α 、聚乙二醇 IFN- α 等。IFN- α 药物在患者体内容易被蛋白酶降解,确保药物疗效。在普通干扰素的基础上发展而来的长效干扰素,其联结聚乙二醇,使得免疫原性减少,干扰素在血液中的半衰期延长,克服普通干扰素的峰谷差别,使得药物浓度更为稳定,确保效果。周淋淋、秦波^[5],预测聚乙二醇干扰素治疗非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带者疗效,治疗组 HBsAg 清除率、血清学转换率明显高于对照组,多因素 logistic 回归分析显示基线 HBsAg 水平、治疗第 12 周 HBsAg 下降值、治疗第 13~36 周 HBsAg 下降值、治疗第 4 周谷丙转氨酶(ALT)等因素可能

是治疗后 HBsAg 清除的关键指标,经 ROC 曲线分析显示,以上因素的曲线下面积(AUC)分别为 0.869、0.868、0.855、0.783,且临界值分别为基线 HBsAg $< 1.96 \lg \text{IU/mL}$ 、第 12 周 HBsAg 下降 $> 0.70 \lg \text{IU/mL}$ 、第 13~36 周 HBsAg 下降 $> 1.20 \lg \text{IU/mL}$ 、第 4 周 ALT $> 40.5 \text{ U/L}$ 。提示在 HBV 病毒携带者治疗中,采用 Peg-IFN- α -2b 治疗可以改善患者病症。目前聚乙二醇 IFN- α 在临床上应用较高,可应用于慢乙肝不同发展时期,改善患者免疫功能^[6]。

2.2 核苷(酸)类似物慢乙肝抗 HBV 病毒治疗

2.2.1 恩替卡韦

慢乙肝抗 HBV 病毒治疗中核苷(酸)类似物种类多样,效果理想,可以通过抑制病毒复制,达到改善病症目的。恩替卡韦是当前慢乙肝治疗的一线药物,具有迅速抑制病毒、高效等特点。何建、姚云清、夏仁祥等^[7],以 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎病毒携带者为例,分析恩替卡韦治疗效果,A 组、C 组血清 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 水平均显著高于 B 组;外周血 PD-1+CXCR5+CD4+T 淋巴细胞,B 组($4.70\pm 1.58\%$)显著高于 A 组($3.25\pm 1.01\%$)和 C 组($2.77\pm 0.67\%$);外周血 sPD-1 B 组 [$(1\ 866.62\pm 1\ 472.70) \text{ pg/mL}$] 显著高于 A 组 [$(824.86\pm 538.66) \text{ pg/mL}$] 和 C 组 [$(618.19\pm 602.62) \text{ pg/mL}$]。提示治疗慢乙肝上,采用恩替卡韦治疗较为有效。恩替卡韦不仅可以治疗慢乙肝,并对慢乙肝引起的肝硬化等疾病同样具有一定治疗意义^[8]。

2.2.2 阿德福韦酯

阿德福韦酯是单磷酸腺苷核苷酸类似物的一种,为抗 HBV 治疗一线药物,持续性对 HBV-DNA 表达产生抑制作用,尽可能减少 HBV 复制,确保治疗效果阿德福韦酯口服后,可转化为双磷酸阿德福韦,使得 HBV-DNA 链延长终止,显著抑制病情发展。并阿德福韦酯对 HBV-DNA 聚合酶活性起到抑制作用,对于抑制病情发展有积极作用^[9]。但阿德福韦酯在干预慢乙肝合并脂肪肝病上,效果有所减弱。韩冰、张佳佳、刘文华^[10],对脂肪肝病慢性乙型肝炎患者采用阿德福韦酯抗病毒治疗,观察组 HBeAg 转阴率、HBsAg 转阴率、HBV DNA 转阴率和 ALT/AST 复常率均低于对照组;轻度组患者 HBeAg 转阴率、HBsAg 转阴率、HBV DNA 转阴率和 ALT/AST 复常率均高于中重度组,提示脂肪肝对慢性乙型肝炎患者应用阿德福韦酯抗病毒治疗效果会产生一定影响,随着脂肪肝病变程度加重,阿德福韦酯的抗病毒治疗效果越差。

2.2.3 替诺福韦酯

替诺福韦酯口服后,通过水解,变为替诺福韦,后进入细胞内,发生磷酸化,形成替诺福韦二磷酸,对 HBV DNA 链

合成产生作用,抑制病毒DNA复制。替诺福韦酯形成替诺福韦二磷酸后对HBV逆转录酶活性具有抑制作用,对病毒DNA延长起到阻断作用,从而抑制病毒复制^[11]。沈金勇、何然、邓红梅等^[12],给予慢性乙型肝炎患者替诺福韦治疗,与对照组相比观察组CHB患者给药后的IL-2、sICAM-1指标更低,IL-10指标更高;与对照组相比观察组CHB患者给药后的HBV DNA、ALT、HBeAg水平更低;与对照组相比观察组CHB患者的HBV DNA转阴率、ALT复常率、HBeAg转阴率及转换率较高。尽管替诺福韦酯可以改善慢乙肝患者病情,但此药物需要经肾小球排泄,治疗全程需要充分关注患者肾功能情况,确保患者安全。

2.2.4 替比夫定

替比夫定可以用于慢乙肝抗病毒治疗之中,但该药物治疗效果较之恩替卡韦等一线药物效果有限,并不作为一线药物使用。替比夫定药物治疗特点在于较为安全,可以应用于孕妇患者抗病毒治疗之中^[13]。黄承淑、龙丽娟、曾微^[14],分析孕期替比夫定抗病毒治疗用于乙肝母婴阻断疗效,观察组孕妇免疫成功率为86.54%,明显高于对照组孕妇的64.71%;观察组孕妇重症肝炎和肝功能衰竭的发生率均明显低于对照组孕妇两组孕妇不良反应发生率及新生儿指标比较差异无统计学意义。

2.2.5 拉米夫定

我国药品监督管理局1998年底批准上市的第一个抗病毒口服药——拉米夫定。拉米夫定治疗慢乙肝中,可以抑制肝硬化、肝纤维化,具有一定效果。但此药物长期使用过程中,可能出现耐药性,需要检测病毒学相关指标^[15]。

3 结束语

综上,慢乙肝抗HBV病毒治疗药物多样,患者可以根据自身情况适当选择药物,一般患者可以选择恩替卡韦、阿德福韦酯等一线药物进行治疗,快速抑制病毒复制,对于孕妇等特殊患者,可以选择使用替比夫定以确保自身安全。慢乙肝抗病毒治疗中,除了药物选择外,需要充分关注不同药物的特点,科学使用,确保安全。

参考文献

[1] 祝方,尹向东,刘刚,等.深圳市罗湖乙肝综合防治示范区劳务工人乙肝病毒感染状况调查[J].中国公共卫生,2022,38(03):271-275.

[2] 关静,马超,谢娜.2017年新疆南疆地区7月龄~4岁儿童乙型肝炎血清流行病学调查结果分析[J].预防医学情报杂志,2021,37(03):351-355.

[3] 薛峰,薛芬.不同病情进展慢性HBV感染患者外周血乙肝病毒标志物及HBV DNA定量水平的变化分析[J].实验与检验医学,2020,38(01):92-94.

[4] 李剧,许琳婧,韩亚男.慢性乙型肝炎后肝硬化患者血清中HBV-DNA病毒载量表达水平与肝纤维化肝纤四项的关系[J].中国医药指南,2021,19(31):119-120+125.

[5] 周淋淋,秦波.聚乙二醇干扰素治疗非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带者疗效预测[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(04):374-378.

[6] 顾琳,黄泽旋,李静,等.慢性乙型肝炎病毒感染者不同疾病时期及Peg-干扰素抗病毒治疗前后T细胞及其亚群CD107a的变化[J].实用医学杂志,2021,37(24):3143-3147.

[7] 何建,姚云清,夏仁祥,等.恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎病毒携带者PD-1~+CXCR5~+CD4~+T淋巴细胞和sPD-1水平观察[J].中华肝脏病杂志,2022,30(03):316-322.

[8] 林必定.慢性乙型肝炎病毒感染患者肝纤维化、肝功能指标变化与恩替卡韦用药效果[J].中外医学研究,2022,20(17):139-142.

[9] 陈岚,张蓉.恩替卡韦单药替代拉米夫定与阿德福韦酯对乙肝肝硬化患者肾脏的影响研究[J].重庆医学,2020,49(15):2533-2537.

[10] 韩冰,张佳佳,刘文华.脂肪肝对慢性乙型肝炎患者应用阿德福韦酯抗病毒治疗效果的影响分析[J].当代医学,2021,27(33):101-103.

[11] 邓子德.替诺福韦在慢性乙型肝炎患者核苷(酸)类似物转换治疗中的应用[J].中国新药与临床杂志,2021,40(10):678-683.

[12] 沈金勇,何然,邓红梅,等.替诺福韦治疗慢性乙型肝炎患者临床疗效分析[J].国际病毒学杂志,2021,28(02):154-157.

[13] 梁洁玲,唐岚.替比夫定长期抗病毒对HIV合并HBV感染患者肝肾功能的影响研究[J].中国医药科学,2020,10(11):19-22.

[14] 黄承淑,龙丽娟,曾微.孕期替比夫定抗病毒治疗用于乙肝母婴阻断疗效的分析[J].当代医学,2020,26(10):134-135.

[15] 梁剑.拉米夫定联合香菇多糖治疗慢性乙型肝炎的效果[J].吉林医学,2022,43(02):427-428.

(上接第138页)

诊断中的应用价值[J].河南医学研究,2018,27(19):3484-3486.

[7] 李品品,于潇,关文华.多层螺旋CT肺动脉成像在肺动脉栓塞诊断中的价值分析[J].现代医用影像学,2018,27(6):1911-1912.

[8] 李远涛.多层螺旋CT肺动脉造影对急性肺动脉栓塞的诊断价值分析[J].中国医学工程,2018,26(9):56-58.

[9] 农剑波,李耀波,陆仕业,罗燕婷.多层螺旋CT肺动脉血管造影在肺动脉栓塞中的诊断价值[J].微创医学,2018,13(4):436-438.

[10] Elaheh Malakan Rad, Ehsan Aghaei-Moghadam, Mohammad Reza Mirzaaghayan, et al. Pulmonary artery-focused contrast echocardiography with supplemental oxygen (PCESO) for echocardiographic diagnosis of anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery: Novel use of an old technique [J]. Clinical Case Reports, 2019, 7(9):1777-1781.

[11] 刘国权,孟丽娜,王开福.多层螺旋CT与MR肺动脉造影诊断急性肺动脉栓塞比较研究[J].现代医用影像学,

2018, 27(2):456-457.

[12] 陈兆伟,郎蔚渭,王元杰,王宝,夏云宝.多层螺旋CT肺动脉成像对肺动脉栓塞的诊断价值观察[J].贵州医药,2018,42(12):1505-1507.

[13] 谭晶.多层螺旋CT肺动脉成像对肺动脉栓塞的诊断价值分析与研究[J].中国医疗器械信息,2017,23(22):48-49.

[14] 郑雪银.螺旋CT在诊断肺动脉栓塞中的临床应用价值[J].医疗装备,2017,30(8):94-95.

[15] 王宁.低对比剂用量条件下256层螺旋CT诊断肺动脉栓塞[J].现代肿瘤医学,2017,25(5):769-771.

[16] 陈忠仁.64层螺旋CT血管成像技术在肺动脉栓塞中的临床诊断应用分析[J].中国实用医药,2017,12(23):66-67.

[17] 刘英,陈君蓉,郭家川.256层螺旋CT不同后处理方法对老年肺动脉栓塞的诊断价值[J].中国中西医结合影像学杂志,2017,15(2):164-166.

[18] 杨尊帅,胡秋根,杨少民,陈海雄,徐锦锋.多层螺旋CT结合MRI对肺动脉栓塞的诊断价值[J].中国CT和MRI杂志,2018,16(9):20-22.