

慢性乙型病毒性肝炎不同治疗方式的临床研究概况

厉 缩^{1,2*}, 李萍英^{1,2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院消化内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月9日; 发布日期: 2023年7月14日

摘 要

慢性乙型肝炎是世界范围内的主要公共卫生问题, 病程呈进行性发展, 可发展至肝硬化、肝癌甚至死亡。对于此类患者, 早期治疗非常重要, 治疗的主要目标是通过长期抑制病毒复制、缓解肝坏死炎症和纤维化, 从而降低肝细胞癌发生的风险来提高生存率和生活质量。目前基于WHO提出的2030年消除乙型肝炎的目标, 慢性乙型肝炎的治疗方式成为探索的热点。本文综述了慢性乙型病毒性肝炎不同治疗方式的临床研究概况。

关键词

慢性乙型病毒性肝炎, 聚乙二醇化干扰素, 核苷(酸)类似物, 药物治疗

Clinical Survey of Different Treatment Methods for Chronic Viral Hepatitis B

Wan Li^{1,2*}, Pingying Li^{1,2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Gastroenterology Department of Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 14th, 2023; accepted: Jul. 9th, 2023; published: Jul. 14th, 2023

Abstract

Chronic hepatitis B is a major public health problem worldwide. The course of the disease is pro-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 厉缩, 李萍英. 慢性乙型病毒性肝炎不同治疗方式的临床研究概况[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11108-11112. DOI: 10.12677/acm.2023.1371550

gressive, including cirrhosis, liver cancer and even death. Early treatment is important for these patients. The main goal of treatment is to improve survival and quality of life by reducing the risk of hepatocellular carcinoma by long-term inhibition of viral replication, relief of necrosis inflammation and fibrosis of the liver. At present, based on the goal proposed by WHO to eliminate hepatitis B in 2030, the treatment of chronic hepatitis B has become a hot topic of exploration. This article reviews the clinical research of different treatment methods for chronic viral hepatitis B.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Pegylated Interferon, Nucleoside (Acid) Analogs, Drug Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)导致的以肝脏病变为主的传染病,是目前世界范围内都重视的公共卫生问题。世卫组织估计,2019年,有2.96亿人患有慢性乙肝感染。2019年,乙肝导致约82万人死亡,主要原因为肝硬化和肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC),尽管目前高效的乙肝疫苗已普及,但每年仍有约150万人新感染乙型肝炎[1]。2020年,我国病毒性肝炎发病率81.12/10万,死亡率0.04/10万。肝癌死亡率居我国恶性肿瘤病死率第二[2],乙肝仍是当前中国重大公共卫生问题之一,WHO于2016年提出把2030年消除乙型肝炎作为公共卫生威胁作为目标,我国是目前世界范围内HBV感染负担最重的国家之一,随着乙肝疫苗普遍接种政策的实施,我国人群中新发的慢性HBV感染率已经大幅度降低,我国现在是慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)的中度流行区[3][4]。为了防止疾病进展,抗病毒治疗是必要的,从而降低HCC发生的风险,进而提高患者的生存率和生活质量[5]。为响应WHO 2030年消除乙型肝炎的目标,探索不同的治疗方式带来的不同临床结局,本文综述了慢性乙型病毒性肝炎不同治疗方式的临床研究概况。

CHB治疗的主要目标是实现完全病毒抑制,定义为血清中病毒DNA的长期阴性,并从患者血液系统中清除乙型肝炎表面抗原(HBsAg)。HBsAg的血清清除被认为是抗病毒治疗疗效的关键预测指标,但并不意味着完全根除病毒,在CHB患者中,由于肝脏和肝外部位存在共价闭合环状DNA(Covalent closed circular dna, cccDNA),cccDNA是HBV RNA转录的模板,可作为细胞质中病毒衣壳内病毒复制的模板,在HBV感染的自然过程中,血清HBV DNA水平与肝内cccDNA高度相关。HBV的完全根除几乎是不可能的。因此,治疗的主要目标是减少HBV的复制,控制丙氨酸氨基转移酶(ALT)在正常范围内,以此限制肝病的进展。目前,干扰素和核苷/核苷酸类似物(NAs)是治疗HBV感染的主要治疗方法。

2. NA 单药疗法

NA抑制HBV P蛋白RT活性, NAs被细胞激酶磷酸化成三磷酸(TP)形式。NA-TPs是逆转录过程中RT的底物,它们是阻断正极性和负极性HBV DNA链合成的链终止子。长期NAs治疗与HBV特异性T细胞功能部分恢复,纤维化消退,无疾病进展和HCC风险降低有关,但很少导致治愈,通常需要终身治疗,功能性治愈率为<10% [6]。NAs直接抑制细胞质衣壳中的HBV聚合酶活性。第三代NAs,包括恩替卡韦(ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)和替诺福韦艾拉酚胺(TAF),可使几乎所有接受治疗的患者

HBV 病毒血症阴性化, 且初治患者中没有显著的耐药变异[7]。NA 可以在治疗一年后将高达 76% 的 HBV e 抗原(HBeAg)阳性患者和高达 93% 的 HBeAg 阴性患者的病毒血症抑制到临床上检测不到的水平[8]。且 NA 可以进一步降低母婴传播, 替诺福韦在预防母婴传播上效果更佳[9]。有研究表明, 在 HCC 风险较高的 CHB 患者中, 以干扰素为基础的治疗比 NAs 治疗更显著地减少了 HCC 的发展[10]。目前国内 2022 版慢乙肝防治指南推荐 ETV、TDF、TAF、艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF)。NA 停药后病毒学复发很常见, 停药后随访时间越长, 发病率越高[11]。对 HBeAg 阳性 CHB, HBV DNA 检测不到、HBeAg 血清学转换后, 如果达到 HBsAg < 100 IU/ml, 可考虑停药。对 HBeAg 阴性 CHB, 一般需要更长期治疗, HBV DNA 检测不到, HBsAg 消失和(或)出现乙肝表面抗体, 并且经过巩固治疗至少 6 个月后才可考虑停药[12]。

3. NA 联合治疗方法

目前有许多与 NA 联合的治疗组合, 如 NA 联合干扰素、NA 联合进入抑制剂(Myrccludex B)、NA 联合衣壳组装修饰符(CpAM)、NA 和 RNAi、NA 和 HBV RNAs 去稳定剂、NA 和核酸聚合物(NAPs)、NA 和 cccDNA 抑制剂等。但这些组合大多只在动物模型上验证了疗效, 其在临床应用上安全性、副作用、耐药性以及经济效益等情况仍有待商榷。

目前临床上常见的 NA 联合治疗方式为干扰素-NA 联合治疗方案[12][13]。林[14]的研究将研究对象分为 ETV 单药组和 ETV 经治联合 IFN 组, 在 96 周的观察后联合组 HBsAg 清除率、HBsAg 血清学转换率均高于 ETV 单药组。国内一项 420 例大样本临床研究[15]表明 NUC-IFN 和 IFN 疗法在实现持续的功能治愈方面同样有效。在第 96 周, 两组 HBsAg 血清复律(24.83% vs 23.08%, $P = 0.70$), 病毒血症(16.90% vs 13.08%, $P = 0.32$)和临床复发(11.38% vs 10.00%, $P = 0.68$)。Cheng [16]认为 ETV 联合 IFN- α 治疗在降低 CHB 患者发生 HCC 风险方面优于 ETV 单药治疗。

4. 干扰素单药治疗

干扰素是一组小蛋白[16][17], 是人体产生的具有抗病毒、抗肿瘤、免疫调节等多种生物学活性的细胞因子, 直接参与上皮细胞的抗病毒免疫反应, 介导天然免疫应答诱导 IFN 刺激基因(干扰素刺激基因, Interferon stimulated gene, ISG)的表达, 从而使机体快速建立针对病毒侵染的天然免疫防线[18]。我国目前已批准聚乙二醇化(Polyethylene glycol, PEG)干扰素- α 和干扰素 α 用于 CHB 治疗[12]。聚合物聚乙二醇与干扰素的偶联延长了半衰期, 从而增加了抗病毒活性, 还有溶解度低、半衰期短、毒性高或非靶向生物分布等优点, 还可以降低药物毒性[19]。有研究[20]将 PEG α -2a 与普通干扰素药物进行对照研究, 研究结果表明 PEG α -2a 对于 HBeAg 阴性 CHB 的临床效果更佳。MAO [21]等人的回顾性研究表示 IFN- α 在预防 CHB 患者的不良结局以及降低肝癌高风险患者的 HCC 发病率方面优于 NAs。

5. 干扰素序贯 NA 治疗

干扰素序贯 NA 治疗方法为序贯给予 Peg-IFN 和 NA(从 NA 开始, 持续一段时间, 然后换至 Peg-IFN, 或者从 Peg-IFN 开始, 然后添加 NA) [22]。有从 PEG-IFN 开始, 然后加入 NA 的研究[23]表明序贯治疗对病毒血症较高的患者起作用, 但与 Peg-IFN 单药治疗相比, Peg-IFN-NA 序贯疗法实现了更多的 HBsAg 水平下降。也有研究[24]表明与单独使用 NA 组相比, 接受 Peg-IFN α -2a 和 NAs 序贯治疗的患者表现出更高的晚期生存率, 并显著降低早期和晚期复发率。然而在日本一项 PEG-IFN-ETV 的序贯研究[25]中从 ETV 早期切换到 PegIFN α -2a 的序贯治疗结局并没有达到较好的效果。Huang 等人[26]的研究也表明保持 HBeAg 阳性水平高的 NAs 治疗型 CHB 患者在改用 Peg-IFN- α 后更容易发生病毒学突破, 导致治疗反应

不佳。

6. 乙型肝炎(HB)疫苗

乙型肝炎(HB)疫苗被认为是预防 HBV 感染、慢性肝病有以及 HCC 发展最有效的疫苗之一。有研究指出可以将 HB 疫苗作为干扰素和抗病毒药物治疗 CHB 的替代或补充治疗方式[27]。近期有荟萃分析表明将 HB 疫苗与 NAs 联合治疗 CHB 患者具有潜在的益处, 但 HB 疫苗在诱导 HBeAg 血清学转换和抗 HBe 发展方面的能力有限[28]。

综上所述, IFN- α 在免疫调节和病毒抑制方面的特异性和高效机制表明 IFN- α 是目前唯一可能从感染肝脏中根除 HBV 的治疗策略[29]。乙型肝炎疫苗对 CHB 的治疗相关研究较少, 可以将其作为辅助治疗方式。目前尚不清楚联合治疗是否优于单药治疗慢性 HBV 感染, 这仍需要进行长期的随访研究。

参考文献

- [1] WHO (2022) Fact-Sheet: Hepatitis B. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- [2] 张学高. 中国卫生健康统计年鉴 2020[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2020.
- [3] Liu, J., Zhang, S., Wang, Q., *et al.* (2016) Seroepidemiology of Hepatitis B Virus Infection in 2 Million Men Aged 21-49 Years in Rural China: A Population-Based, Cross-Sectional Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **16**, 80-86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00218-2)
- [4] Cui, F., Shen, L., Li, L., *et al.* (2017) Prevention of Chronic Hepatitis B after 3 Decades of Escalating Vaccination Policy, China. *Emerging Infectious Diseases*, **23**, 765-772. <https://doi.org/10.3201/eid2305.161477>
- [5] Papatheodoridis, G.V., Chan, H.L., Hansen, B.E., *et al.* (2015) Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B: Assessment and Modification with Current Antiviral Therapy. *Journal of Hepatology*, **62**, 956-967. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.002>
- [6] Kim, W.R. (2018) Emerging Therapies toward a Functional Cure for Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology & Hepatology (NY)*, **14**, 439-442.
- [7] Levrero, M., Subic, M., Villeret, F., *et al.* (2018) Perspectives and Limitations for Nucleo(t)side Analogs in Future HBV Therapies. *Current Opinion in Virology*, **30**, 80-89. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.04.006>
- [8] Trépo, C., Chan, H.L. and Lok, A. (2014) Hepatitis B Virus Infection. *The Lancet*, **384**, 2053-2063. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)
- [9] Jia, F., Deng, F., Tong, S., *et al.* (2020) Efficacy of Oral Antiviral Drugs to Prevent Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus: A Network Meta-Analysis. *Hepatology International*, **14**, 338-346. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10024-2>
- [10] Ren, P., Cao, Z., Mo, R., *et al.* (2018) Interferon-Based Treatment Is Superior to Nucleos(t)ide Analog in Reducing HBV-Related Hepatocellular Carcinoma for Chronic Hepatitis B Patients at High Risk. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **18**, 1085-1094. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1518423>
- [11] Hall, S.A.L., Vogrin, S., Wawryk, O., *et al.* (2022) Discontinuation of Nucleo(t)side Analogue Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Gut*, **71**, 1629-1641.
- [12] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(6): 401-427.
- [13] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(2): 13.
- [14] 林彬彬, 张道森, 肖志鸿, 等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者恩替卡韦经治后联合应用长效干扰素的疗效研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(4): 296-299+325.
- [15] Pan, C.Q., Li, M.-H., Yi, W., *et al.* (2021) Outcome of Chinese Patients with Hepatitis B at 96 Weeks after Functional Cure with IFN versus Combination Regimens. *Liver International*, **41**, 1498-1508. <https://doi.org/10.1111/liv.14801>
- [16] Cheng, K., Chen, Y., Wang, X., *et al.* (2022) Entecavir Combined with Interferon- α Is Superior to Entecavir Monotherapy in Reducing Hepatic and Extrahepatic Cancer in Patients with Chronic Hepatitis B. *Cancer*, **128**, 558-569. <https://doi.org/10.1002/cncr.33949>
- [17] Hauptstein, N., Meinel, L. and Lühmann, T. (2022) Bioconjugation Strategies and Clinical Implications of Interferon-

- Bioconjugates. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **172**, 157-167.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.02.006>
- [18] 金丽, 苏强, 周建华, 等. I型和III型干扰素抗病毒作用机制的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, 34(4): 481-486.
- [19] Park, E.J., Choi, J., Lee, K.C., *et al.* (2019) Emerging PEGylated Non-Biologic Drugs. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, **24**, 107-119. <https://doi.org/10.1080/14728214.2019.1604684>
- [20] 邱锋, 魏书德. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的疗效及影响因素[J]. 吉林医学, 2019, 40(1): 9-11.
- [21] Mao, Q.-G., Liang, H.-Q., Yin, Y.-L., *et al.* (2022) Comparison of Interferon- α -Based Therapy and Nucleos(t)ide Analogs in Preventing Adverse Outcomes in Patients with Chronic Hepatitis B. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **46**, Article ID: 101758. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101758>
- [22] Viganò, M., Invernizzi, F., Grossi, G., *et al.* (2016) Review Article: The Potential of Interferon and Nucleos(t)ide Analogue Combination Therapy in Chronic Hepatitis B Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **44**, 653-661. <https://doi.org/10.1111/apt.13751>
- [23] Xu, W., Li, Q., Huang, C., *et al.* (2021) Efficacy of Peg-Interferon-Nucleoside Analog Sequential Optimization Therapy in HBeAg-Positive Patients with CHB. *Hepatology International*, **15**, 51-59. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10095-1>
- [24] Qi, W.Q., Zhang, Q., Wang, X., *et al.* (2021) Long-Term Clinical Benefit of Peg-IFN α and NAs Sequential Anti-Viral Therapy on HBV Related HCC. *Neoplasma*, **68**, 200-207. https://doi.org/10.4149/neo_2020_200506N493
- [25] Enomoto, M., Nishiguchi, S., Tamori, A., *et al.* (2018) Sequential Therapy Involving an Early Switch from Entecavir to Pegylated Interferon- α in Japanese Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology Research*, **48**, 459-468. <https://doi.org/10.1111/hepr.13050>
- [26] Huang, D., Yan, W., Han, M., *et al.* (2022) Insufficient Immunity Led to Virologic Breakthrough in NAs-Treated Chronic Hepatitis B Patients Switching to Peg-IFN- α . *Antiviral Research*, **197**, Article ID: 105220. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105220>
- [27] Hoa, P.T., Huy, N.T., Thu Le, T., *et al.* (2009) Randomized Controlled Study Investigating Viral Suppression and Serological Response Following pre-S1/pre-S2/S Vaccine Therapy Combined with Lamivudine Treatment in HBeAg-Positive Patients with Chronic Hepatitis B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53**, 5134-5140. <https://doi.org/10.1128/AAC.00276-09>
- [28] Ghozy, S., Nam, N.H., Radwan, I., *et al.* (2020) Therapeutic Efficacy of Hepatitis B Virus Vaccine in Treatment of Chronic HBV Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reviews in Medical Virology*, **30**, e2089. <https://doi.org/10.1002/rmv.2089>
- [29] Yeh, M.L., Huang, J.F., Dai, C.Y., *et al.* (2019) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pegylated Interferon for the Treatment of Hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **15**, 779-785. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1678584>