

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.08.003

高病毒载量慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展

欢迎扫码观看
文章视频简介

彭湾 曹红

【摘要】 慢性乙型肝炎（CHB）是一种严重危害人类健康的疾病。HBV复制是CHB患者发病的主要原因，高病毒载量是其发展为肝硬化或肝癌的高危因素，抗病毒治疗在高病毒载量CHB患者治疗中发挥重要作用。临床上高病毒载量CHB患者存在病毒学应答率偏低的现象，其抗病毒治疗方案是近年来临床研究的热点和难点。该文综述了高病毒载量CHB抗病毒治疗的研究进展。

【关键词】 高病毒载量；慢性乙型肝炎；抗病毒治疗

Research progress on anti-viral treatment for chronic hepatitis B patients with high viral load Peng Wan, Cao Hong.
Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author, Cao Hong, E-mail: billcaohong11@163.com

【Abstract】 Chronic hepatitis B (CHB) is a severe disease that affects human health. Replication of hepatitis B virus (HBV) is the main cause of morbidity in CHB patients. High viral load is a high-risk factor for CHB progressing into liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Anti-viral therapy plays a significant role in the treatment of CHB patients with high viral load. In clinical practice, CHB patients with high viral load yield low virological response rate. In recent clinical trials, anti-viral therapy has become the hotspot and challenge. In this article, research progresses on anti-viral therapy for CHB patients with high viral load were reviewed.

【Key words】 High viral load; Chronic hepatitis B; Anti-viral therapy

乙型肝炎是一种高发的传染性疾病，全球大约有2.57亿人感染HBV，每年有近100万人死于HBV相关疾病，已发展为严峻的公共卫生问题^[1,2]。据估计，目前我国一般人群HBsAg流行率为5%~6%，慢性HBV感染者约7000万例，其中慢性乙型肝炎（CHB）患者约2000万~3000万例^[3]。HBV复制是CHB患者发病的重要因素，而高病毒载量与肝脏炎症的持续发展、肝硬化和肝癌（HCC）的发生密切相关。研究者发现，较高的HBV DNA载量是CHB患者发展为肝硬化和HCC的重要危险因素^[4]。抗病毒治疗能从源头降低HBV相关性HCC的发生率^[5]。因此，抗病毒治疗是避免高病毒载量CHB患者病情进展的关键手段。现将近年高病毒载量CHB抗病毒治疗相关研究进展综述如下。

一、高病毒载量的定义

高病毒载量即血清中高水平的HBV DNA，目

前尚未有明确水平定义。《2017年欧洲肝病学会（EASL）临床实践指南：HBV感染管理》将高病毒载量定义为HBV DNA $>7 \log_{10}$ IU/mL^[6]。在全球开展的富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）Ⅲ期临床研究将高病毒载量定义为HBV DNA $\geq 9 \log_{10}$ copies/mL^[7]。富马酸丙酚替诺福韦（TAF）的全球Ⅲ期临床研究则将高病毒载量定义为HBV DNA $\geq 8 \log_{10}$ IU/mL^[8]。

二、高病毒载量的危害

高病毒载量是罹患HCC的独立危险因素^[9]。一项研究表明，高病毒载量患者的HCC累积发病率显著提高^[10]。另有研究者发现，高病毒载量是病毒学应答的负性预测因子^[11]。Yan等^[12]的研究结果显示，治疗基线HBV DNA $> 9 \log_{10}$ copies/mL的CHB患者在第48、72、96周时，病毒学应答率分别为42.00%、62.00%、68.00%，低于对照组的67.34%、85.71%、85.71%。因此，对高病毒载

量 CHB 患者进行抗病毒治疗尤为重要。

三、高病毒载量的应对策略

1. 抗 HBV 药物治疗

1.1 核苷(酸)类似物(NAs)

NAs 是一种直接抗 HBV 药物,也是近年来抗病毒药物研究的热点。目前国内获准上市的 NAs 类药物有拉米夫定、阿德福韦酯(ADV)、替比夫定、恩替卡韦、TDF 和 TAF。其中,恩替卡韦、TDF 和 TAF 被推荐为 CHB 治疗的一线用药。它们的共同特点是抑制 HBV DNA 聚合酶,进而阻断 HBV 的复制。

1.1.1 拉米夫定 拉米夫定的长期使用会导致其耐药变异率升高,其耐药变异年发生率为 14%~35%^[13]。因此,拉米夫定已非抗 HBV 治疗的一线药物,也不会单独用于治疗高病毒载量 CHB。

1.1.2 ADV ADV 是首种用于治疗拉米夫定耐药的 CHB 患者的 NAs 类药物。ADV 起效缓慢,抑制 HBV 复制的能力弱,无法在短期内降低病毒载量,且有肾毒性。临床上,高病毒载量 CHB 患者一般不考虑使用 ADV 抗病毒治疗,但 ADV 在联合治疗方面起重要作用。Lai 等^[14]研究发现,ADV 联合恩替卡韦治疗高病毒载量 CHB 在第 48 周和 96 周的病毒学应答率分别为 76.9% 和 92.3%。

1.1.3 替比夫定 替比夫定是一种特异性抑制 HBV 复制的 NAs 类药物,可快速抑制 HBV DNA 复制。国内多项研究均表明,替比夫定治疗高病毒载量 CHB 具有较高的早期病毒学应答率^[15-16]。但是长期使用替比夫定会导致 CHB 患者耐药率和肌酸激酶升高,一定程度上限制了其在高病毒载量 CHB 患者长期抗病毒治疗中的应用,故并非一线治疗的选择。

1.1.4 恩替卡韦 恩替卡韦是一种能抑制 HBV DNA 复制的起始、逆转录和 DNA 正链合成的鸟嘌呤 NAs,也是目前 CHB 治疗指南推荐的一线药物。其在高病毒载量 CHB 的抗病毒治疗中发挥着重要作用。一项研究结果表明,恩替卡韦治疗高病毒载量 CHB 患者在第 12、24、48、72、96 周的病毒学应答率分别为 4%、16%、42%、62%、68%^[12]。Pan 等^[17]研究发现,恩替卡韦治疗高病毒载量 CHB 患者的 5 年病毒学应答率为 94.5%。另一项研究显示,恩替卡韦与 TDF 联合治疗可提高 CHB 患者的病毒学应答率^[18]。由此可见,对于高病毒载量 CHB 患者可能需要较长时间的抗病毒治疗才

能取得更好的病毒学应答,而针对恩替卡韦病毒学应答不佳的情况,联合治疗可能是高病毒载量 CHB 患者的优化方案。

1.1.5 TDF TDF 是一种具有高效抗病毒能力及低耐药率的 NAs 类逆转录酶抑制剂^[19]。目前,各大指南建议将其和恩替卡韦作为抗 HBV 治疗的一线药物。一项多中心队列研究的 8 年随访显示,TDF 治疗 CHB 患者可有效地抑制 HBV DNA 的复制且保持零耐药^[20]。Hou 等^[21]研究结果表明,当高病毒载量 CHB 患者分别接受 TDF 和 ADV 治疗 48 周时,2 组的病毒学应答率分别为 76.7% 和 18.2%,组织学改善率分别为 81.6% 和 79.6%,ALT 复常率分别为 86.3% 和 85.6%,TDF 组患者的 HBV DNA 水平从基线(8.7 log₁₀ copies/mL)至第 48 周减少量高于 ADV 组(6.4 log₁₀ copies/mL vs. 4.4 log₁₀ copies/mL)。Liang 等^[22]研究结果显示,TDF 治疗高病毒载量 CHB 患者的 HBV DNA 水平从基线的 8.7 log₁₀ copies/mL 降至第 240 周的 2.1 log₁₀ copies/mL。多项研究表明,在长期随访的高病毒 CHB 患者中,TDF 对 HBV DNA 水平的抑制作用强于恩替卡韦^[23-24]。然而,长期使用 TDF 治疗存在肾脏和骨骼损害的风险。Marcellin 等^[25]研究发现,经过 10 年的 TDF 治疗,有 5.1% 的 CHB 患者出现肾功能下降。一项 TDF 治疗 144 周的随访研究表明,CHB 患者的脊柱和髌关节的骨密度有所下降^[26]。因此,TDF 的长期治疗可实现持续性的病毒抑制,但对于有肾脏及骨骼疾病危险因素者,如高龄、糖尿病及长期服用影响骨密度药物的患者,应密切监测血清肌酐、血磷及骨密度等指标,必要时应考虑转用其他抗病毒药物。

1.1.6 TAF TAF 是一种新型 NAs 类逆转录酶抑制剂,血浆稳定性强于 TDF,可以更有效地将活性药物成分替诺福韦二磷酸靶向运送至肝细胞。在较低剂量下,TAF 具有与 TDF 相似的抗病毒能力,且全身暴露风险降低,并具有较好的肾脏和骨骼安全性^[27]。有研究显示,经 TAF 治疗 96 周未见耐药性相关的突变^[28]。Chan 等^[8]研究了 TAF 与 TDF 治疗高病毒载量 CHB 患者 48 周时的疗效及安全性,TAF 和 TDF 治疗在第 48 周时病毒学应答率分别为 64% 和 67%,HBeAg 血清学转换率分别为 10% 和 8%,HBsAg 血清学转换率分别为 1% 和 0%,ALT 复常率分别为 72% 和 67%(中心实验室标准)、45% 和 36%(美国肝病研究协会标准)。Agarwal 等^[29]研究结果表明,TAF 治疗高病毒载量 CHB 患

者 96 周时, 病毒学应答率、ALT 复常率、HBeAg 血清学转换率、HBsAg 血清学转换率分别为 73%、75%、18%、1%。此外, TAF 与 TDF 相比有良好的肾脏和骨骼的安全性。Lampertico 等^[30]研究发现, TAF 治疗组 CHB 患者的 Fibro Test 评分低于 TDF 治疗组, 当患者改用 TAF 治疗时, 可以逆转长期使用 TDF 引起的骨丢失和肾小管的损伤。由此可见, TAF 具有零耐药、高效的抗病毒能力及较好的肾脏和骨骼安全性。因此, TAF 被选择为高病毒载量 CHB 患者抗病毒治疗的一线用药之一。

1.2 IFN- α

我国已经批准普通 IFN- α 和聚乙二醇 IFN- α (Peg IFN- α) 用于 CHB 患者的治疗, 但普遍认为 Peg IFN- α 疗效优于普通 IFN- α 。各大指南将 Peg IFN- α 推荐为抗 HBV 一线用药。Peg IFN- α 具有病毒抑制和免疫调节的双重作用。Pang 等^[31]研究发现, NAs 经治 CHB 患者加用 Peg IFN- α 治疗 48 周时 HBsAg 累积清除率可达 42.8%。一项对中国乙型肝炎患者的前瞻性研究结果表明, 基于 Peg IFN- α 治疗获得临床治愈的 CHB 患者临床复发率和 HCC 发生率较低, 肝脏病理状态明显改善^[32]。Cao 等^[33]研究结果显示, 在治疗高病毒载量 CHB 患者 48 周时, Peg IFN- α 增加了自然杀伤细胞的比例并提高了其功能, 从而增强患者的免疫应答; 此外, Peg IFN- α 组 CHB 患者的 HBsAg 水平下降较恩替卡韦组更明显。但是, Peg IFN- α 不良反应及禁忌证多且费用昂贵, 使用前需要考虑患者的年龄、性别、经济状况、生育要求、有无合并心脏病及精神病等因素。

2. 联合用药

高病毒载量 CHB 患者的病毒学及血清学应答率偏低, 联合治疗可使患者更快地获得病毒学及血清学应答。Lok 等 (2012 年) 在一项随机、开放性、多中心的研究中发现, 基线 HBV DNA $\geq 10^8$ IU/mL 的 CHB 患者中, 恩替卡韦单药治疗组和恩替卡韦与 TDF 联合治疗组的高病毒载量 CHB 患者 48 周时的病毒学应答率分别为 50.6% 和 70.6%; 治疗 96 周时, 恩替卡韦与 TDF 联合治疗组的高病毒载量 CHB 患者的病毒学应答率高于恩替卡韦单药治疗组 (78.8% vs. 62.0%)。NAs 联合治疗可能为高病毒载量 CHB 患者抑制病毒复制提供增量效应。对于高病毒载量 CHB 患者用 Peg IFN- α 联合 NAs 治疗可抑制 HBV 复制的同时降低 HBsAg 水平, 更快地达到功能性治愈。Jindal 等^[34]研究结果表

明接受 Peg IFN- α 联合治疗的高病毒载量 CHB 患者比接受 TDF 单药治疗患者更易达到 HBeAg 阴转 (35.8% vs. 17.0%)。国内外研究均表明, Peg IFN- α 联合 NAs 治疗 CHB 患者血清学转换率高于二者单独治疗^[35,36]。然而, 目前仍缺乏关于 Peg IFN- α 与 NAs 初始或序贯联合治疗高病毒载量 CHB 患者的大样本随机对照试验或队列研究。

四、展望

高病毒载量 CHB 治疗的目的是快速、高效地抑制 HBV DNA 的复制, 尽快地获得 HBeAg 和 HBsAg 血清学转换。目前, 高病毒载量 CHB 患者 HBV DNA 阴转率低, 耐药风险增加, 单药治疗无法快速、高效地降低 HBV DNA 水平, 易发生远期应答不佳及导致耐药率升高, 联合治疗在高病毒载量 CHB 患者治疗过程中起着越来越重要的作用。但目前联合治疗的方式、时机尚无统一的标准。联合治疗仍需要大规模、多中心的临床研究, 为治疗高病毒载量 CHB 患者提供循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] Asrani S K, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*, 2019, 70 (1): 151-171.
- [3] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China. *Bull World Health Organ*, 2019, 97 (3): 230-238.
- [4] Terrault N A, Bzowej N H, Chang K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2016, 63 (1): 261-283.
- [5] 刘建军, 刘建国, 刘常林, 等. 如何从源头降低我国肝细胞癌发病率. *新医学*, 2020, 51 (4): 250-253.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2017, 67 (2): 370-398.
- [7] Gordon S C, Krastev Z, Horban A, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate at 240 weeks in patients with chronic hepatitis B with high baseline viral load. *Hepatology*, 2013, 58 (2): 505-513.
- [8] Chan H L Y, Fung S, Seto W K, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1 (3): 185-195.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J*

- Hepatology, 2018, 69 (1): 182-236.
- [10] Kaneko S, Kurosaki M, Joko K, et al. Detectable HBV DNA during nucleos(t)ide analogues stratifies predictive hepatocellular carcinoma risk score. *Sci Rep*, 2020, 10 : 13021.
- [11] Zhang Y, Zhao S, Ding H, et al. Big data information under proportional hazard mathematical model in analysis of hepatitis B virus infection data of patients with interventional liver cancer through antiviral therapy of entecavir. *J Healthc Eng*, 2021, 2021 : 6225403.
- [12] Yan L B, Chen E Q, Bai L, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 96 weeks in nucleoside-naïve HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with high viral load. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, 39 (3): 366-372.
- [13] Sarin S K, Kumar M, Lau G K, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology*, 2016, 63 (1): 1-98.
- [14] Lai M C, Lian J S, Zhang W J, et al. Compare with safety and efficacy of entecavir and adefovir dipivoxil combination therapy and tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for chronic hepatitis B patient with adefovir-resistant. *Math Biosci Eng*, 2019, 17 (1): 627-635.
- [15] 蔡晓娟, 朱晓红, 薛红. 替比夫定和恩替卡韦在高病毒载量乙肝患者治疗中的远期疗效比较. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25 (9): 1194-1196.
- [16] 陈潇潇. 恩替卡韦和替比夫定治疗高病毒载量慢性乙型肝炎患者的远期疗效分析. *当代医学*, 2020, 26 (30): 184-186.
- [17] Pan H Y, Pan H Y, Song W Y, et al. Long-term outcome of telbivudine versus entecavir in treating higher viral load chronic hepatitis B patients without cirrhosis. *J Viral Hepat*, 2017, 24 (Suppl 1): 29-35.
- [18] Wang Y H, Liao J, Zhang D M, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir plus entecavir combination therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis patients with partial virological response to entecavir. *J Med Virol*, 2020, 92 (3): 302-308.
- [19] 周昌静, 罗杰, 崇雨田, 等. 替诺福韦酯初始单药治疗慢性乙型肝炎患者5年疗效分析. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39 (5): 710-716.
- [20] Liu Y, Corsa A C, Buti M, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat*, 2017, 24 (1): 68-74.
- [21] Hou J L, Gao Z L, Xie Q, et al. Tenofovir disoproxil fumarate vs adefovir dipivoxil in Chinese patients with chronic hepatitis B after 48 weeks: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat*, 2015, 22 (2): 85-93.
- [22] Liang X, Gao Z, Xie Q, et al. Long-term efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Chinese patients with chronic hepatitis B: 5-year results. *Hepatology*, 2019, 69 (3): 260-269.
- [23] Park J W, Kwak K M, Kim S E, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17 (1): 39.
- [24] Behera M K, Pati G K, Narayan J, et al. Tenofovir is superior to entecavir in patients with treatment-naïve hepatitis B e-antigen-positive chronic hepatitis B. *J Clin Exp Hepatol*, 2021, 11 (1): 37-44.
- [25] Marcellin P, Wong D K, Sievert W, et al. Ten-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int*, 2019, 39 (10): 1868-1875.
- [26] Hou J, Ning Q, Duan Z, et al. 3-year treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for chronic HBV infection in China. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9 (3): 324-334.
- [27] Terrault N A, Lok A S F, McMahon B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 2018, 67 (4): 1560-1599.
- [28] Cathcart A L, Chan H L Y, Bhardwaj N, et al. No resistance to tenofovir alafenamide detected through 96 weeks of treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62 (10): e01064-e01018.
- [29] Agarwal K, Brunetto M, Seto W K, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatology*, 2018, 68 (4): 672-681.
- [30] Lampertico P, Buti M, Fung S, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5 (5): 441-453.
- [31] Pang X, Zhang L, Liu N, et al. Combination of pegylated interferon-alpha and nucleos(t)ide analogue treatment enhances the activity of natural killer cells in nucleos(t)ide analogue experienced chronic hepatitis B patients. *Clin Exp Immunol*, 2020, 202 (1): 80-92.
- [32] Pan C Q, Li M H, Yi W, et al. Outcome of Chinese patients with hepatitis B at 96 weeks after functional cure with IFN versus combination regimens. *Liver Int*, 2021, 41 (7): 1498-1508.
- [33] Cao W, Li M, Zhang L, et al. The characteristics of natural killer cells in chronic hepatitis B patients who received PEGylated-interferon versus entecavir therapy. *Biomed Res Int*, 2021, 2021 : 2178143.
- [34] Jindal A, Vyas A K, Kumar D, et al. Higher efficacy of pegylated interferon-α 2b add-on therapy in hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B patients on tenofovir monotherapy. *Hepatology*, 2018, 68 (6): 451-458.
- [35] Lok A S, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Durability of hepatitis B surface antigen loss with nucleotide analogue and peginterferon therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2019, 69 (1): 8-20.
- [36] Hu C, Song Y, Tang C, et al. Effect of pegylated interferon plus tenofovir combination on higher hepatitis B surface antigen loss in treatment-naïve patients with hepatitis B e-antigen-positive chronic hepatitis B: a real-world experience. *Clin Ther*, 2021, 43 (3): 572-581.e3.

(收稿日期: 2022-03-22)

(本文编辑: 林燕薇)