

网络出版时间: 2016-6-22 14:44:59 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160622.1444.076.html

◇ 综 述 ◇

核苷经治的慢性乙型肝炎患者 序贯或联合聚乙二醇干扰素治疗进展

马双双 综述 郝玉峰 审校

摘要 核苷类似物抗病毒治疗存在 E 抗原血清转换率低、停药易复发和反弹以及耐药问题,在已经接受核苷类似物(NAs)治疗的慢性乙型肝炎(CHB)患者中,有无更好的可能实现持久的免疫控制而安全停药的方案,是目前临床实践中的一个亟待解决的焦点问题。近年来,对核苷类似物治疗未获得免疫控制的患者联合或序贯聚乙二醇干扰素成为目前研究的热点,本文对其研究进展进行综述。

关键词 慢性乙型肝炎;核苷类似物;聚乙二醇干扰素;序贯;联合

中图分类号 R 512.62

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)08-1231-04

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者通过抗病毒治疗若能获得停药后的 E 抗原血清学转换或持久乙肝表面抗原(HBsAg)阴转,意味着 CHB 得到完全和肯定的缓解,长期结局改善^[1-2]。核苷类似物(nucleotide analogues, NAs)以病毒聚合酶为作用靶点,以长期抑制乙型肝炎病毒(HBV)为主,对机体的抗病毒免疫应答作用甚微,在相对有限的疗程内不易实现持久的免疫控制,导致 CHB 患者不易获得乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)或 HBsAg 血清学转换和停药后复发率较高,多数患者仅能够获得 HBV DNA 的持续抑制,即达到现实的治疗终点,因此需要长期用药。另外,还存在困扰所有 NAs 治疗的耐药问题等^[3-4]。在已经接受 NAs 治疗的 CHB 患者(简称核苷经治患者)中,有无可能实现持久的免疫控制而安全停药,是目前临床实践中一个亟待解决的焦点问题。鉴于干扰素与 NAs 的作用机制及优势侧重各不相同,对核苷经治患者通过采用联

合或序贯治疗以提高患者获得满意或理想的治疗终点的机会已经成为目前的研究热点。因此,本文对核苷经治患者采用聚乙二醇干扰素联合或序贯治疗的相关研究进展进行综述如下。

1 核苷经治 CHB 患者序贯或联合聚乙二醇干扰素治疗的理论基础

NAs 经治患者联合或序贯干扰素治疗的理论基础在于 NAs 能快速抑制病毒的复制,减少病毒蛋白的合成,有助于恢复机体的免疫反应,从而有助于改善干扰素的免疫调节作用。具体机制可能有几个方面: NAs 治疗清除病毒后能间接恢复 HBV 特异性免疫功能, NAs 和干扰素的联合治疗能抑制 cccDNA 清除后的回补效应和能改善干扰素的耐受效应^[5-9]。

2 核苷经治 CHB 患者接受聚乙二醇干扰素治疗的方案选择

目前 NAs 经治患者接受聚乙二醇干扰素治疗主要存在两种方式:①序贯使用;②联合使用,目前对哪一种模式更有利于获得更好的治疗效果尚存在不同意见^[10-11]。

2.1 NAs 经治 CHB 患者序贯聚乙二醇干扰素治疗 Boglione et al^[12]探索性地评价了核苷类似物+聚乙二醇干扰素 α -2a 序贯疗法,与目前标准疗法治疗 CHB 患者疗效的差异;实验组 20 例患者为 HBV 基因 A、B、C、E 型的高病毒血症慢乙肝患者,先单独接受恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗 12 周,再以 ETV+聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗 12 周,最后以聚乙二醇干扰素 α -2a 单独治疗 36 周。对照组 20 例患者仅接受聚乙二醇干扰素 α -2a 单药治疗 48 周;研究结果显示,所有 HBV 基因型序贯联合治疗与聚乙二醇干扰素 α -2a 单药治疗比较,持续性病毒学应答(cSVR)为 60% vs 10%, HBeAg 血清学转换率为 75% vs 40%。HBV 不同基因型与病毒学和血清学

2016-05-04 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1608085MH164);安徽省教育厅自然科学基金(编号:KJ2014A107)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院肝病科,合肥 230601

作者简介:马双双,女,硕士研究生;

郝玉峰,男,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: aygyf@126.com

结果之间存在关联,其中HBV基因C型具有较好的病毒学应答,HBV基因A型具有较好的血清学反应,HBV基因E型反应较差;该研究结果表明,与聚乙二醇干扰素 α -2a单药治疗CHB患者比较,序贯治疗疗效更佳,能够给非HBV基因D型的高病毒血症慢乙肝患者带来新的希望,但HBV基因E型由于持续病毒学应答率较差而需要使用其他治疗方案。应根据HBV基因型采取个体化的治疗策略。Trung et al^[13]进行的一项小样本($n=23$)回顾性描述研究结果提示,NA_s停药后换用聚乙二醇干扰素在HBeAg阳性CHB患者中可获得较高的HBeAg血清学转换率,而在停药24周时,HBeAg阴性CHB患者中可获得50%左右的持久病毒学应答率。陈学福等^[14]对57例ETV治疗2年获得病毒学应答但未获得HBeAg血清转换的患者分为换用聚乙二醇干扰素 α -2a治疗组和继续ETV单药治疗,48周分析显示,序贯聚乙二醇干扰素 α -2a治疗组的E抗原血清转换率为37%,而对照组仅为13.3%;序贯聚乙二醇干扰素 α -2a治疗组患者的HBsAg清除率为7.4%,而继续单用组为0%。成娟等^[15]对30例阿德福韦治疗2年以上仅出现病毒学应答的患者分为两组,一组继续单用阿德福韦酯,一组加用聚乙二醇干扰素 α -2a治疗,结果研究显示,加用组在48周治疗结束时E抗原血清转换率为44%,而单用组仅为25%;S抗原消失率为22%,而单用组为0%,上述研究多为小样本学者的探索性研究,这些研究的结果尚缺乏足够的循证医学证据,需要进一步扩大样本研究。

近年来,随着我国临床试验水平的进步,中国核苷经治CHB患者采用序贯聚乙二醇干扰素 α -2a治疗的研究也逐渐增加。Ning et al^[16]针对ETV治疗未获得HBeAg血清学转换的CHB患者,采用序贯聚乙二醇干扰素 α 治疗的研究结果显示,ETV序贯聚乙二醇干扰素 α 治疗可以获得较继续单用ETV治疗患者更高的HBsAg清除率和HBeAg血清学转换率。而且进一步分析显示,ETV序贯聚乙二醇干扰素 α 治疗12周时HBsAg <0.2 IU/L的患者获得的HBsAg转阴率和HBeAg血清学转换率高;而HBsAg ≥ 1.5 IU/L的患者获得HBsAg转阴和HBeAg血清学转换的几率非常小。这为核苷(酸)类似物序贯聚乙二醇干扰素 α 的治疗方案的具体实施和患者的优化选择或将提供依据,但仍需更大样本的

研究验证。Hu et al^[17]针对接受核苷类似物治疗1~3年,获得部分应答(HBV DNA <0.2 IU/L和HBeAg清除)的CHB患者进行了序贯聚乙二醇干扰素 α -2a治疗,中期结果分析显示:基线HBsAg定量 <1.5 IU/L的患者48周HBsAg清除率较高(33.1% vs 4.1%),序贯治疗24周时HBsAg定量 <0.2 IU/L的患者HBsAg清除的比例更高(48.4% vs 0.6%),基线HBsAg <1.5 IU/L且24周时 <0.2 IU/L者HBsAg清除的患率进一步提高;研究显示,实现部分应答的HBeAg阳性CHB患者很可能从聚乙二醇干扰素的转换治疗中获得高的HBsAg清除率,特别是那些基线qHBsAg水平低的患者。NEW SWITCH的最终结果值得关注,以期进一步明确更好的治疗策略和更能从聚乙二醇干扰素治疗中获益的人群。

2.2 NAs经治CHB患者联合聚乙二醇干扰素治疗 Ouzan et al^[18]进行的一项研究在10例NA_s经治HBeAg阴性患者中,评估了加用聚乙二醇干扰素的效果;患者在加用聚乙二醇干扰素之前均达到病毒学应答且持续3年以上,加用聚乙二醇干扰素后,有9例患者(90%)的HBsAg水平持续下降,其中6例(60%)达到HBsAg消失。Kittner et al^[19]进行的一项亚洲小规模描述性研究结果显示,对于口服NA_s长期抗病毒治疗后获得稳定病毒学应答的患者,采取NA_s联合聚乙二醇干扰素后可观察到HBsAg持续降低,其中2例出现HBsAg血清学转换(16.67%)。李国军等^[20]开展的一项回顾性研究显示,192例应用NA_s治疗2年且没有达到HBeAg消失或血清学转换的患者,83例患者接受联合治疗48周,109例患者接受NA_s继续单药治疗48周,所有患者接受24周停药随访,并在随访期间和治疗后进行HBsAg检测;结果显示,联合组中,基线、12周和24周的HBsAg水平是治疗应答的强烈预测因素。在基线HBsAg <1 IU/L的患者中,100%患者达到完全应答,91%患者获得HBsAg清除;在HBsAg >1 IU/L的患者中,治疗12周HBsAg未下降患者的应答率明显偏低。然而,12周时HBsAg水平下降大于 $0.0005 \log$ IU/L或24周时下降大于 $0.0015 \log$ IU/L的患者仍然有机会达到治疗应答,这些数据表明基线HBsAg水平和HBsAg下降速度可以预测联合治疗的应答情况。陈璐等^[21]对核苷经治患者序贯联合聚乙二醇干扰素 α -2a治疗已经

获得病毒学应答的 ETV 经治患者研究发现,序贯联合聚乙二醇干扰素 α -2a 的患者可以获得更高的 HBsAg 下降以及 HBsAg ≤ 0.15 IU/L 的概率,基线 HBsAg ≤ 1.5 IU/L 的患者加用聚乙二醇干扰素 α -2a 能够获得更好的免疫控制。Li et al^[22] 对 197 例通过 ETV 经治 1~3 年未获得 E 抗原消失的 CHB 患者联合聚乙二醇干扰素 α -2a 的回顾性分析显示,序贯联合组的 HBeAg 血清转换率为 46%,而继续单用组仅为 6%;另外,与基线 HBeAg ≥ 200 S/CO 的患者比较,基线 HBeAg < 200 S/CO 与 48 周时较高的 HBeAg 血清学转换率相关(64.2% vs 17.9%);与基线 HBsAg ≥ 1 IU/L 的患者比较,基线 HBsAg < 1 IU/L 与较高的 HBsAg 消失率相关(31.8% vs 3.4%),因此,研究显示对核苷经治患者需要在合适的时机选择序贯联合,基线 HBeAg、HBsAg 水平与应答情况相关。俞喆珺等^[23] 对 58 例 ETV 治疗后 HBeAg 小于 100 S/CO 值的患者序贯联合治疗聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗 48 周发现,基线 HBeAg 小于 50 S/CO 值的患者组为 46.4%;而基线 HBeAg 在 50~100 S/CO 值的患者 HBeAg 转换率 16.7%,两组差异有统计学意义;但基线 HBsAg 水平大于 1 IU/L 和小于 1 IU/L 的患者其 E 抗原血清转换率未见差异。

一项来自欧洲和中国的 15 家中心参与的国际随机研究(ARES 研究)纳入 ETV 单药治疗(0.5 mg/d)的代偿期 HBeAg 阳性 CHB 患者,随机分组至添加聚乙二醇干扰素治疗组($n = 85$, 180 μ g/周,第 24~48 周),或继续 ETV 单药治疗组($n = 90$)。应答定义为 48 周时 HBeAg 转阴,伴 HBV DNA < 0.2 IU/L。得到应答的患者于 72 周时停用 ETV,对所有患者随访至 96 周。结果,添加聚乙二醇干扰素治疗组和单药治疗组患者的应答率分别为 19% (16/85) vs 10% (9/90) ($P = 0.095$)。对 HBV DNA 水平校正后,添加聚乙二醇干扰素治疗与应答显著相关($OR = 4.8$, 95% $CI: 1.6 \sim 14.0$, $P = 0.004$)。添加聚乙二醇干扰素治疗组和单药治疗组分别有 11 例(13%)和 2 例(2%)患者在停药后达到疾病缓解($P = 0.007$)。第 96 周时,两组 HBeAg 血清学转换率分别为 26% (22/85) 和 13% (12/90) ($P = 0.036$)。与 ETV 单药治疗比较,添加聚乙二醇干扰素治疗可使患者的 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 水平下降更为显著($P < 0.001$),并且联合治疗方案非常安全,患

者的耐受性良好。研究^[24] 显示,对于应用核苷(酸)类似物单药治疗的 CHB 患者,添加聚乙二醇干扰素可能有助于实现核苷(酸)类似物的成功停药。

上述观点的研究结果尚未能被充分认可,研究^[25] 表明,无论是聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗期间加用 ETV 治疗,还是之前先应用 ETV 治疗,与单用聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗 48 周比较,均未显示出优势。该研究总共纳入 218 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎初治患者,随机分为三组,分别应用聚乙二醇干扰素 α -2a(180 mg/周)单药治疗(单药治疗组, $n = 72$),或者在聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗第 13 周时加用 ETV(0.5 mg/d)治疗 24 周(加用 ETV 组, $n = 73$),或者先应用 24 周疗程的 ETV,在第 21 周时开始聚乙二醇干扰素 α -2a(先用 ETV 组, $n = 73$),聚乙二醇干扰素 α -2a 的疗程均为 48 周。主要终点为治疗结束后 24 周时,患者 HBeAg 定量水平自基线的降低。结果,治疗结束后 24 周时,所有治疗组患者达到 HBeAg 水平自基线的显著降低,各个治疗组之间的降低幅度基本相似:单药治疗组、加用 ETV 组和先用 ETV 组的 HBeAg 水平分别降低(-0.0014 ± 0.0018)、(-0.0016 ± 0.0018)和(-0.0013 ± 0.0017) \log_{10} PEIU/L。治疗后,三组的 HBeAg 血清学转换率相似,分别为 31%、25% 和 26%。加用 ETV 组患者的 HBV DNA 水平降低显著较多,但是在治疗结束后并不持续。三组的安全性资料相似,不良事件发生率分别为 86%、89% 和 81%。研究者认为,应用核苷(酸)类似物和聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎的最佳策略仍有待确定。

目前对已经接受 NAs 治疗但未取得理想治疗终点的 CHB 患者进一步采取何种方案尚存在争议,序贯或联合聚乙二醇干扰素是近年来的研究热点,为 NAs 经治患者带来了新的希望。从目前的研究结果分析,无论序贯或者是联合聚乙二醇干扰素都需要对患者进行基线优选,同时也要根治治疗期间的疗效进行动态调整治疗方案,另外,如何对这些患者进行停药观察都有待于进一步明确。需要积累更多的循证医学证据来解决这些问题,将有望帮助更多 CHB 患者摆脱 NAs 长期治疗,从而实现安全停药。

参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infec-

- tion[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167 - 85.
- [2] Tujios S R, Lee W M. Update in the management of chronic hepatitis B[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(3): 250 - 6.
- [3] Sun J, Hou J L. Management of chronic hepatitis B: experience from China[J]. *J Viral Hepat*, 2010, 17 Suppl 1: 10 - 7.
- [4] Lo A O, Wong G L. Current developments in nucleoside/nucleotide analogues for hepatitis B[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 8(6): 607 - 22.
- [5] Boni C, Laccabue D, Lampertico P, et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleoside analogues[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 963 - 73. e9.
- [6] Tan A T, Hoang L T, Chin D, et al. Reduction of HBV replication prolongs the early immunological response to IFN α therapy[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1): 54 - 61.
- [7] Micco L, Peppia D, Loggi E, et al. Differential boosting of innate and adaptive antiviral responses during pegylated-interferon-alpha therapy of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(2): 225 - 33.
- [8] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA [J]. *Science*, 2014, 343(6176): 1221 - 8.
- [9] Thimme R, Dandri M. Dissecting the divergent effects of interferon-alpha on immune cells: time to rethink combination therapy in chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(2): 205 - 9.
- [10] Wu D, Han M, Ning Q. An integration of deep viral suppression with sequential immune modulation (cocktail therapy) to restore antiviral capacity: the future of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 240 - 1.
- [11] Chen S, Zhang W. HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with prior long-time exposure to nucleoside analogues: " switch-to" or " add-on" PegIFN alfa, that is the question [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 239.
- [12] Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, et al. Sequential therapy with entecavir and PEG-IFN in patients affected by chronic hepatitis B and high levels of HBV-DNA with non-D genotypes [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(4): e11 - 9.
- [13] Trung T B, Phiet P H. Peginterferon alfa-2a monotherapy as a strategy for achieving sustained response in patients SWITCHED from long term nucleoside analog therapy: the results of 1 year follow up[J]. *Hepatology*, 2011, 54(4 suppl): 1026A.
- [14] 陈学福, 陈小苹, 马晓军, 等. 序贯聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗恩替卡韦经治未达满意终点乙型肝炎的疗效 [J]. *中华肝脏病杂志* 2013, 21(7): 502 - 5.
- [15] 成娟, 王大伟, 邢陈, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗阿德福韦酯经治的 E 抗原阳性慢性乙型肝炎临床观察 [J]. *肝脏*, 2014, 19(9): 689 - 91.
- [16] Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised open-label trial (OSST trial) [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4): 777 - 84.
- [17] Hu P, Jia S, Zhang W H, et al. A multi-center randomized study on the efficacy and safety of switching to peginterferon alpha-2a (40KD) for 48 or 96 weeks in HBeAg positive CHB patients with a prior NUC history for 1 to 3 years: an interim analysis of NEW SWITCH study [J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 1273A - 74A.
- [18] Ouzan D, Penaranda G, Joly H, et al. Add-on peginterferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs [J]. *J Clin Virol*, 2013, 58(4): 713 - 7.
- [19] Kittner J M, Sprinzl M F, Grambihler A, et al. Adding pegylated interferon to a current nucleoside therapy leads to HBsAg seroconversion in a subgroup of patients with chronic hepatitis B [J]. *J Clin Virol*, 2012, 54(1): 93 - 5.
- [20] 李国军, 喻一奇, 范平, 等. 乙型肝炎表面抗原水平对核苷(酸)类似物序贯联合聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗慢性乙型肝炎患者的疗效预测 [J]. *中华传染病杂志* 2014, 32(2): 100 - 7.
- [21] 陈璐, 郭斯敏, 庄焱, 等. 联合聚乙二醇干扰素 α 对恩替卡韦经治 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和预测因素 [J]. *肝脏* 2015, 20(6): 434 - 7.
- [22] Li G J, Yu Y Q, Chen S L, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7): 4121 - 8.
- [23] 俞喆珺, 陈祖涛, 吴建成, 等. HBeAg 水平对恩替卡韦经治序贯联合聚乙二醇干扰素 α 2a 治疗慢性乙型肝炎疗效的预测 [J]. *肝脏* 2015, 20(2): 114 - 7.
- [24] Brouwer W P, Xie Q, Sonneveld M J, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicentre randomized trial (ARES study) [J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1512 - 22.
- [25] Xie Q, Zhou H, Bai X, et al. A randomized, open-label clinical study of combined peginterferon Alfa-2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B " e" antigen-positive chronic hepatitis B [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(12): 1714 - 23.