

# 慢性乙型肝炎联合治疗专家共识

慢性乙型肝炎联合治疗专家委员会

2011年5月,《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》、《中国肝脏病杂志(电子版)》、《Infection International(Electronic Edition)》编辑部组织国内部分专家讨论并形成了《慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识》,推动和规范了慢性乙型肝炎(CHB)的联合抗病毒治疗策略。随着CHB联合治疗临床证据的不断增加,联合治疗的概念由抗病毒药物间的联合逐步扩展到抗病毒药物与抗感染保肝药、抗病毒药物与免疫调节药物间的联合。基于此,编辑部再次组织专家对相关证据进行整理分析,形成了《慢性乙型肝炎联合治疗专家共识》。应该看到,虽然本共识的制定是按照循证医学原则,但大量联合治疗的临床研究尚在进行中,本共识目前尚不能完全回答CHB联合治疗中所能遇到的问题。随着CHB联合治疗临床实践的不断进展和证据的不断累积,专家委员会将对本共识进行适时

的修订。

## 1 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗

1.1 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的必要性 干扰素 $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )、核苷(酸)类似物(NUC)抗病毒单药治疗是目前CHB的主要治疗策略,且经抗病毒治疗后CHB患者的远期预后获得了显著改善<sup>[1-3]</sup>。但单药治疗应答率较低(表1),多数患者需长期用药,停药后维持应答率较低,长期治疗耐药变异率较高,限制了CHB患者单药治疗的临床应用。在抗病毒单药治疗基础上,为进一步优化CHB抗病毒治疗应答,不同作用机制、耐药位点不重叠的NUC药物之间、NUC药物与IFN- $\alpha$ 间的联合抗病毒治疗是重要的发展方向。前者主要是基于两种治疗机制不同的药物联合使用可能提高抗病毒治疗的疗效,后者主要是利用耐药位点不重叠的NUC之间协同治疗不同的病毒群。

## 1.2 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的概念及类

表 1 CHB患者单药抗病毒治疗的应答情况<sup>[1,4-17]</sup>

观察指标	治疗用药					
	LAM	ADV	ETV	LdT	TDF	Peg-IFN
HBeAg(+)患者治疗48或52周						
HBV DNA低于检测下限	40~44	21	67	60	76	25
HBeAg血清学转换率	16~21	12	21	22	21	27
HBsAg阴转率	< 1	0	2	0	3	3
HBeAg(+)患者长期治疗						
HBV DNA低于检测下限	NA	39(5.0)	94(5.0)	79(4.0)	77(4.0)	13(4.5)
HBeAg血清学转换率	47(3.0)	48(5.0)	41(5.0)	42(4.0)	31(3.0)	37(4.5)
HBsAg阴转率	0~3(2.5)	2(5.0)	5(2.0)	1(2.0)	10(4.0)	8(4.5)
HBeAg(-)患者治疗48或52周						
HBV DNA低于检测下限	60~73	51	90	88	93	63
HBsAg阴转率	< 1	NA	< 1	< 1	0	4
HBeAg(-)患者长期治疗						
HBV DNA低于检测下限	6(4.0)	67(5.0)	NA	84(4.0)	86(3.0)	18(4.0)
HBsAg阴转率	< 1(4.0)	5(5.0)	NA	< 1(2.0)	0(4.0)	8(4.0)

型 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗即应用两种或两种以上的药物进行CHB抗病毒治疗的策略。国内外已经上市的常规IFN- $\alpha$ 、Peg-IFN、LAM、ADV、ETV、LdT、TDF、恩曲他滨(ETB)及其与TDF的合剂特鲁瓦达(truvada)等中的任何两种或两种以上药物同时或先后应用,都属于联合抗病毒治疗的范畴。根据目前有限的临床证据,联合抗病毒治疗主要包括3种类型:初始联合(de novo combination therapy)、优化联合(optimized combination therapy)和挽救治疗联合(rescue

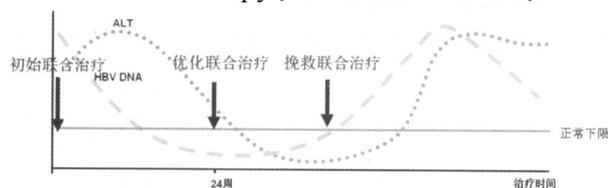


图1 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗的类型

combination therapy) (图1)。

### 1.3 慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗方案

#### 1.3.1 慢性乙型肝炎的NUC联合抗病毒治疗

NUC初始联合治疗:目前,多数专家认为并非所有的CHB患者都应采取初始联合治疗的策略,但根据患者疾病进展程度和临床特点,对基线HBV DNA较高的患者、失代偿期肝硬化患者、HBV/HCV或HBV/HIV共感染者采用初始联合抗病毒治疗的策略,已积累了丰富的循证医学证据。

适应证:对于基线HBV DNA较高的患者( $8 \log_{10}$ 拷贝/ml)、失代偿期肝硬化患者,可推荐初始联合抗病毒治疗的策略或选择抗病毒作用强和耐药发生率低的NUC单药治疗。多项研究表明,高病毒载量的CHB患者应用LdT或LAM等单药治疗时HBV DNA低于检测下限的比率较低且耐药变异发生率较高<sup>[4,5]</sup>;而初始联合抗病毒治疗可提高疗效、降低耐药率<sup>[6]</sup>。基线HBV DNA较高的患者应推荐初始联合治疗或强效抗病毒药物(ETV或TDF)单药治疗。已进展为失代偿期肝硬化的患者,需长期应用NUC抗病毒治疗,为降低耐药风险,推荐ETV、TDF单药治疗或无交叉耐药的NUC联合治疗策略<sup>[7,8]</sup>。

药物选择:不同NUC药物的联合抗病毒治

疗,主要原则是选择耐药位点不重叠的药物进行联合治疗。一项LdT、LAM及两者联合治疗的期临床研究表明,上述两种药物联合无助于提高HBV DNA抑制水平、HBeAg转换(或消失)率及降低HBV反跳发生率<sup>[9]</sup>,因此不建议应用存在交叉耐药的NUC进行联合治疗。根据这一原则,对于NUC之间的初始联合治疗方案推荐以下药物组合:LAM + ADV或LdT + ADV。一项随机研究比较了ETV单药治疗与ETV联合TDF治疗HBeAg(+)或HBeAg(-)CHB初治患者的疗效和安全性,结果显示第96周时,两组初治患者抗病毒疗效无显著差异,ETV + TDF联合治疗与ETV单药治疗疗效无显著差异,但基线病毒载量 $10^8$  IU/ml( $1 \text{ IU/ml} \approx 5.26$  拷贝/ml, Cobas Amplicor)的HBeAg(+)患者联合治疗效果更佳<sup>[10]</sup>。

优化联合治疗:多项研究表明,CHB治疗路线图策略<sup>[11,12]</sup>在提高NUC单药治疗应答不佳患者的抗病毒疗效和降低耐药变异发生率方面具有一定作用<sup>[13,14]</sup>。核苷(酸)类似物单药治疗应答不佳患者应考虑联合治疗。

应用NUC单药治疗的患者应在治疗12周时进行评估,与基线水平相比血清HBV DNA下降小于 $2 \log_{10}$ 拷贝/ml时确定为原发性治疗失败,应改变治疗方案,加用无交叉耐药或改用效力更强的药物。

治疗24周时再次检测血清HBV DNA水平,并根据疗效分为完全应答、部分应答或不充分应答。

对于达到完全病毒学应答(HBV DNA下降至检测水平以下)的患者,继续应用原药物治疗,可延长随访间隔时间至6个月1次。

对于部分病毒学应答( $3 \log_{10}$ 拷贝/ml < HBV DNA <  $4 \log_{10}$ 拷贝/ml)的患者,应根据初始治疗药物种类采取不同处理策略:如果使用耐药变异发生率较高的药物(如LAM),应考虑加用另一种无交叉耐药的药物(如ADV或TDF),以防止耐药变异和病毒反跳的出现;如果使用耐药变异发生率较低的药物(如ETV),应每3个月监测1次,并持续48周以上;如果使用耐药变异发生率较低但抗病毒作用亦较弱的药物(如ADV),

应每3个月监测1次。如果在48周仍为部分病毒学应答或变为不充分病毒学应答,则应改变治疗方案,加用耐药位点不重叠的NUC或IFN- $\alpha$ /Peg-IFN。如果48周时为完全病毒学应答,则可继续原治疗。

对于应答不充分(HBV DNA  $\geq 4 \log_{10}$ 拷贝/ml)的患者,应该考虑换药或加用与原药物无交叉耐药的药物,每3个月1次持续监测。超过48周后,可适当延长监测间期,如果血清HBV DNA降至检测下限以下,监测间期可延长至6个月。最初达到完全应答后又转为应答不充分者,在任何时候均可采用加药的策略。加药后随访监测的频率为每3个月1次。

**挽救联合治疗:**大多数接受NUC治疗的CHB患者难以通过短期治疗实现持久应答,而需要接受长期治疗,这必将增加病毒耐药的风险。随着上市NUC种类的增加,HBV耐药变异的复杂性也大大增加。对绝大多数NUC耐药者,尤其是失代偿期肝硬化患者,需及早进行挽救治疗。通常病毒学突破先于生物化学突破,在生物化学突破前进行挽救治疗可使患者免于发生肝炎突发、肝病恶化。为了降低多重耐药变异株产生的风险,加用无交叉耐药的第二种药物是治疗的有效策略<sup>[15,16]</sup>。其具体挽救治疗方案推荐如下:

**LAM耐药:**加用ADV或TDF。

**ADV耐药:**如存在rtN236T变异,加用LAM、ETV或LdT,或换用特鲁瓦达。如存在rtA181T/V变异,加ETV(TDF + ETV联用的安全性尚不清楚)或改用特鲁瓦达。

**LdT耐药:**加用ADV或TDF(该联合治疗的长期安全性不确定)。

**ETV耐药:**加用ADV或TDF(该联合治疗

的安全性尚不确定)。

**TDF耐药:**目前尚无TDF耐药的资料。推荐在专业实验室进行基因型和表型耐药变异检测以确定其交叉耐药特征。理论上可加用ETV、LdT、LAM或ETB(该联合治疗的安全性尚不确定)。

**1.3.2 慢性乙型肝炎共感染者的联合抗病毒治疗** 由于传播途径类似,中国普通人群的HBV感染流行率仍然高达7.18%,因此,HBV与丙型肝炎病毒(HCV)、人免疫缺陷病毒(HIV)的共感染(coinfection)也十分常见。HBV/HCV、HBV/HIV共感染的患者,根据其疾病的具体特点,可采用不同的联合抗病毒治疗策略。

**HBV/HCV共感染的治疗:**约10%~20%的CHB患者存在HCV共感染。HBV与HCV共感染可增加患者重症肝病、肝硬化、肝功能失代偿与肝细胞癌的发生率。共感染的两种病毒之间存在相互作用,多表现为HCV感染对HBV的抑制作用。此类共感染者的治疗,要综合患者HBV DNA载量、HCV RNA载量以及ALT情况,采取不同治疗方案(表2)。共感染者如果仅进行抗HCV治疗,在有效抑制HCV后,可解除HCV对HBV的抑制作用,表现为HBV的活化或病情加重,在治疗中应监测此类患者HBV DNA载量以及HBV病毒学标志物的变化<sup>[17]</sup>。

**HBV/HIV共感染的治疗:**约6%~13%的HIV感染者可有HBV共感染。HIV共感染可增加HBV感染者HBV DNA载量,降低自发性HBeAg血清学转换率,加重肝脏病变并增加患者肝脏疾病相关病死率。HBV/HIV共感染者抗HBV治疗方案的确立需要结合患者高效抗逆转录病毒疗法(HAART)治疗情况。如患者需同时抗HBV与

表 2 HBV/HCV共感染者抗病毒治疗原则

HBV DNA	HCV RNA	ALT	推荐方案
低于检测下限	可检出		参照抗HCV治疗标准方案
可检出	可检出	< 2 × ULN	参照抗HCV治疗标准方案
可检出	可检出	> 2 × ULN	根据患者病情,采用PEG-IFN- $\alpha$ 或IFN- $\alpha$ + RBV $\pm$ NUC治疗 <sup>a</sup>
可检出	低于检测下限	< 2 × ULN	参照携带者的管理,暂不抗病毒治疗,定期监测
可检出	低于检测下限	> 2 × ULN	参考抗HBV治疗方案
低于检测下限	低于检测下限		暂不治疗,定期监测

注:<sup>a</sup>应避免IFN- $\alpha$ 与LdT的联合治疗方案

HIV治疗,则可在其HAART治疗方案中兼顾抗HBV药物,可选择TDF联合LAM的方案或特鲁瓦达的治疗方案;如患者HAART治疗方案中仅包含LAM这一种抗HBV药物,应注意监测患者HBV耐药情况并及时调整治疗方案。如患者暂时不需HAART治疗,则其抗HBV治疗可选择ADV、LdT与IFN- $\alpha$ ;由于LAM、TDF、ETV单药治疗有导致HIV耐药的的风险,故不建议采用LAM、TDF和ETV治疗<sup>[18]</sup>。

## 2 抗感染保肝药在慢性乙型肝炎联合治疗中的应用

抗感染保肝类药物在我国慢性乙型肝炎治疗中的应用有着悠久历史。在抗病毒药物出现以前,其在慢性乙型肝炎治疗中发挥了重要作用。目前,主要的抗感染保肝药物有甘草酸类、水飞蓟类、五味子制剂及其衍生物、化学合成的单体化合物双环醇、细胞膜保护剂及抗氧化剂等。近年证据表明抗病毒治疗联合抗感染保肝药可能为慢性乙型肝炎治疗方向之一。

### 2.1 双环醇在慢性乙型肝炎联合治疗中的应用

一项多中心、随机、对照临床试验,比较了双环醇片联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的疗效与单用阿德福韦酯治疗有无差异<sup>[19]</sup>。该研究共选择250例慢性乙型肝炎患者随机分两组接受治疗(试验组125例,每日口服阿德福韦酯10 mg,同时每日口服双环醇片75 mg;对照组125例,每日仅给予口服阿德福韦酯10 mg),两组均连续用药48周。观察治疗前后血清氨基转移酶水平、HBV病毒学标志物及肝组织学方面的改变。结果显示治疗48周后,试验组和对照组患者的HBV DNA低于检出下限的比率、HBeAg阴转率和HBeAg血清学转换率分别为34.4% vs 31.7%、29.5% vs 25.8%和20.5% vs 18.3% (试验组vs对照组),差异无统计学意义( $P > 0.05$ );血清ALT、AST均显著下降,其下降幅度分别为(123.1  $\pm$  25.6) U/L vs (100.1  $\pm$  30.6) U/L、(95.5  $\pm$  23.6) U/L vs (85.0  $\pm$  27.5) U/L (试验组vs对照组),且试验组更为显著( $P < 0.01$ );血清ALT和AST复常率分别为78.7% vs 60%和68.7% vs

54.2% (试验组vs对照组,  $P < 0.01$ )。治疗结束后,两组患者炎症坏死评分均明显下降,其下降幅度分别为(3.8  $\pm$  2.9) vs (2.4  $\pm$  2.3) (试验组vs对照组),且试验组更为显著( $P < 0.05$ )。两组均未发生与研究药物相关的不良事件。因而,可以认为阿德福韦酯与双环醇联合应用治疗慢性乙型肝炎在改善肝功能及肝组织学方面疗效优于单用阿德福韦酯,且不影响抗病毒治疗效果、安全性良好。

基于以上研究,专家建议双环醇联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎不仅可以抑制HBV复制,而且能够改善肝功能及肝脏组织学评分。但对于上述两种药物联合治疗的适应证、疗程、疗效评价指标、长期随访结果等尚需进一步明确。

### 2.2 其他保肝抗炎类药物在慢性乙型肝炎联合治疗中的应用

国内学者通过荟萃分析评价甘草酸类药物对慢性乙型肝炎的疗效,结果显示甘草酸类药物治疗慢性乙型肝炎具有改善症状和体征、促进肝功能恢复的效果;但由于所纳入试验的方法学循证医学证据等级普遍较低,上述结果尚需要设计严谨、方法学质量较高的随机对照试验进一步验证<sup>[20,21]</sup>。

目前已发表的数项用以评价水飞蓟类药物联合干扰素 $\alpha$ 治疗乙型肝炎疗效的单中心、小样本随机对照试验结果提示,联合治疗组的肝功能恢复显著优于单用干扰素 $\alpha$ 治疗组<sup>[22,23]</sup>。

其他保肝抗感染药物在慢性乙型肝炎治疗中的应用价值,目前尚未检索到已发表的相关论著,还需要设计良好的临床试验进一步明确。

## 3 免疫调节剂在慢性乙型肝炎治疗中的应用

HBV感染的最终控制需要免疫系统来发挥作用,但现有抗病毒药物尚不能充分有效地重建机体的抗HBV免疫。临床上在抗病毒药物的基础上联合IFN- $\alpha$ 、胸腺素 $\alpha$ -1 (thymosin  $\alpha$ -1, T $\alpha$ -1)、胸腺五肽或白细胞介素制剂等免疫调节剂,通过免疫调节作用来增加抗病毒疗效。

### 3.1 IFN- $\alpha$ 在慢性乙型肝炎联合治疗中的应用

单独应用普通IFN- $\alpha$ 治疗CHB的有效率仍然较低:荟

萃分析表明, HBeAg (+) CHB患者经普通IFN- $\alpha$ 治疗4~6个月后, HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg转阴率和HBsAg转阴率分别为37%、33%和7.8%<sup>[24]</sup>; 国际多中心随机对照临床试验显示, HBeAg (+) CHB患者(其中87%为亚裔)经Peg-IFN- $\alpha$  2a治疗48周, 停药随访24周时HBeAg血清学转换率为32%<sup>[25,26]</sup>。IFN- $\alpha$ 联合NUC对于提高HBV DNA低于检测下限的比率和HBeAg血清学转换率、降低NUC耐药变异发生率有一定效果, 并在多项IFN联合NUC治疗CHB临床试验中得到证实<sup>[27,29]</sup>。但现有数据均非来自设计良好的随机对照研究(RCT), 故尚需进一步研究以明确其临床意义。

3.1.1 IFN- $\alpha$ 联合NUC治疗人群的选择 IFN- $\alpha$ 单药治疗应答不佳患者需考虑加用NUC联合治疗。有多项研究表明HBeAg、HBsAg、HBV DNA在治疗早期的定量检测结果或较治疗基线的下降幅度可用来预测IFN- $\alpha$ 的长期疗效<sup>[30-32]</sup>。因此, 可根据治疗24周时的HBeAg、HBsAg和HBV DNA水平, 当IFN- $\alpha$ 单药治疗无应答或应答不佳时, 可以考虑联合其他NUC治疗<sup>[33]</sup>:

HBeAg (+) CHB患者经IFN- $\alpha$ 治疗24周时, 如HBV DNA  $\geq 5 \log_{10}$ 拷贝/ml, 且HBeAg效价  $\geq 100$  PEI U/ml 或HBsAg定量  $\geq 20\ 000$  IU/ml, 建议联合NUC治疗。

HBeAg (-) 患者经IFN- $\alpha$ 治疗24周时, 如HBV DNA  $\geq 5 \log_{10}$ 拷贝/ml, 且HBsAg定量下降  $1 \log_{10}$  IU/ml, 建议联合NUC治疗。

经上述联合治疗24周后, 再根据患者的HBV DNA、HBeAg及HBsAg水平的动态变化情况, 决定下一步治疗策略。

同样, 核苷(酸)类似物单药治疗应答不佳的CHB患者可考虑加用IFN- $\alpha$ 联合治疗, 能够提高NUC单药治疗应答不佳患者的抗病毒疗效和降低耐药变异发生率。联合治疗24周后, 根据患者的HBV DNA、HBeAg及HBsAg水平的动态变化情况, 决定下一步治疗策略。如果HBV DNA下降至检测水平以下且出现HBeAg血清学转换或HBsAg消失, 可以考虑停用NUC继续IFN- $\alpha$ 治疗至72周;

如果HBV DNA下降至检测水平以下, 但HBeAg和(或)HBsAg水平下降不明显, 可考虑停用IFN- $\alpha$ , 继续NUC长期治疗。

### 3.1.2 IFN- $\alpha$ 联合NUC的治疗方案

IFN- $\alpha$ 联合拉米夫定治疗CHB: Peg-IFN- $\alpha$  2b单药治疗4周后再联合LAM治疗HBeAg (+) CHB患者52周, 停药后随访24周时HBeAg血清学转换率为36%<sup>[28]</sup>。提示IFN- $\alpha$ 联合NUC治疗CHB的疗效有所提高。应用LAM 3个月后联合应用Peg-IFN- $\alpha$  2b 9个月(两药合用3个月后停用拉米夫定)治疗HBeAg阴性的CHB患者, 治疗结束时72.2%的患者血清ALT复常, 无患者出现病毒学突破。LAM单药治疗组25%患者血清ALT复常, 25%患者出现病毒性突破<sup>[34]</sup>。应用Peg-IFN- $\alpha$  2a和LAM联合治疗HBeAg阳性的CHB患者, 治疗48周时HBsAg血清学转换率为8%, 延长疗程至96周时HBsAg血清学转换率达30%<sup>[35]</sup>。研究表明, 814例HBeAg阳性的CHB患者分别应用Peg-IFN- $\alpha$  2a + 安慰剂、Peg-IFN- $\alpha$  2a + LAM、LAM治疗48周, 随访24周时, Peg-IFN- $\alpha$  2a + 安慰剂、Peg-IFN- $\alpha$  2a + LAM组的HBeAg血清学转换率(分别为32%和27%)均高于LAM治疗组(19%), HBV DNA  $\geq 10^4$  拷贝/ml的比率(分别为32%和34%)均高于LAM组(22%), Peg-IFN- $\alpha$  2a + 安慰剂和Peg-IFN- $\alpha$  2a + LAM组共有6例患者发生HBsAg血清学转换, 而LAM组为0。治疗48周时LAM组中27%的患者检测到YMDD变异, Peg-IFN- $\alpha$  2a + LAM组4%患者检测到YMDD变异, 低于LAM组<sup>[26]</sup>。

IFN- $\alpha$ 联合阿德福韦酯治疗CHB: 研究显示普通IFN- $\alpha$  2b 5 MU和ADV联合治疗HBeAg (+) CHB患者48周后, 联合治疗组与IFN- $\alpha$  2b单药治疗组的HBV DNA低于检测下限的比率、HBeAg血清学转换率及HBsAg血清学转换率分别为86%和50%、50%和36%、14%和0%<sup>[36]</sup>。应用Peg-IFN- $\alpha$  2b联合ADV治疗CHB可以明显降低血清HBV DNA水平及血清HBsAg的滴度, 治疗前后肝活检的结果显示肝内ccc DNA的水平也明显下降<sup>[37]</sup>。应用Peg-IFN- $\alpha$  2a、Peg-IFN- $\alpha$  2a + ADV、

ADV治疗120例HBeAg阳性的中国患者,结果显示治疗48周时Peg-IFN- $\alpha$  2a组和联合治疗组HBeAg消失率分别为44.7%和54.3%, HBeAg血清学转换率为44.7%和51.4%,显著高于ADV组的22.5%和17.5%,联合治疗组HBV DNA下降大于3 log<sub>10</sub>的比率(80%)显著高于Peg-IFN- $\alpha$  2a组(44.7%)和ADV组(52.5%)<sup>[38]</sup>。研究表明应用Peg-IFN- $\alpha$  2a和ADV联合治疗CHB患者,48周时HBsAg消失率为17%,随访至96周时HBsAg消失率为22%<sup>[39]</sup>。应用Peg-IFN- $\alpha$  2a和ADV联合治疗HBeAg阳性的CHB患者,治疗48周时HBsAg血清学转换率为4%,延长疗程至96周时HBsAg血清学转换率达24%,均优于单药治疗<sup>[35]</sup>。

IFN- $\alpha$ 联合替比夫定治疗CHB:必须指出的是,Peg-IFN联合LdT可增加CHB患者周围神经病变的发病风险<sup>[40-42]</sup>,因此应避免两药联合应用。

IFN- $\alpha$ 联合恩替卡韦治疗CHB:目前国内外尚无设计严谨的IFN- $\alpha$ 联合ETV治疗CHB的随机、对照研究报道。但鉴于IFN- $\alpha$ 与ETV抗HBV机制上存在互补,且IFN- $\alpha$ 与LAM或ADV联合治疗已初步显示其优越性,专家建议对应用ETV治疗的CHB患者,可考虑尝试联合IFN- $\alpha$ 治疗以提高疗效。进一步研究需设计大样本、多中心、随机、对照研究以明确ETV联合IFN- $\alpha$ 的治疗获益。

3.2 T $\alpha$ -1在慢性乙型肝炎联合治疗中的应用 现有其他免疫调节剂联合抗病毒药物治疗CHB的循证医学证据尚不充分,现已报道的免疫调节剂联合抗病毒药物的研究主要为T $\alpha$ -1。基础研究表明,CHB患者体内存在Th1/Th2失衡,而T $\alpha$ -1可增强Th1细胞应答,并抑制Th2细胞因子产生,从而有助于CHB患者体内HBV的清除<sup>[43]</sup>。研究表明在IFN基础上联合T $\alpha$ -1可显著增加CHB患者体内Th1细胞因子产生,并抑制IFN诱导的Th2细胞因子产生<sup>[44]</sup>。因此,T $\alpha$ -1与抗病毒药物在治疗CHB的机制上存在互补;另外,长期临床实践已证实T $\alpha$ -1有着良好的安全性;这为T $\alpha$ -1与抗病毒药物联合应用于CHB患者抗病毒治疗奠定了基础。

T $\alpha$ -1联合IFN治疗CHB患者已有部分研究报

道。一项比较普通IFN联合T $\alpha$ -1与单用IFN的双眼、随机、安慰剂对照研究。研究结果表明,联合治疗组患者HBeAg血清学阴转率显著高于普通IFN单药治疗组<sup>[45]</sup>。对IFN联合T $\alpha$ -1治疗HBeAg(+ ) CHB的临床研究进行了荟萃分析,该研究共纳入7项随机对照研究,合计535例患者。结果表明,与单用IFN治疗组相比,联合T $\alpha$ -1治疗组在治疗结束时与随访结束时HBV DNA低于检测下限的比率、ALT复常率、HBeAg转阴率与HBeAg血清学转换率均优于单药治疗组;在随访结束时,联合治疗组HBsAg阴转率高于单药治疗组;联合治疗组患者不良反应无明显增加<sup>[46]</sup>。

T $\alpha$ -1联合NUC治疗CHB的研究主要见于LAM与ADV。一项比较LAM + T $\alpha$ -1与单用LAM治疗HBeAg(+ ) CHB的荟萃分析共纳入8项研究,总计583例患者。结果表明联合治疗组在ALT复常率、病毒学应答率与HBeAg血清学转换率等指标上均优于单用LAM治疗组<sup>[47]</sup>。

T $\alpha$ -1与抗病毒药物在治疗CHB的机制上存在互补,初步研究表明联合治疗可增加抗病毒疗效,且具有良好的安全性,但尚需大样本、多中心、随机、对照研究以明确T $\alpha$ -1在慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗中的地位。其他免疫调节剂在CHB联合抗病毒治疗中的应用尚需进一步研究支持。

专家委员会(按拼音顺序):陈永平、成军、程明亮、董蕾、窦晓光、韩涛、李军、李克、李旭、李智伟、孟庆华、任万华、谭德明、唐红、汪茂荣、王豪、王磊、谢青、谢雯、谢尧、邢卉春、于岩岩、张鸿飞、张权、甄真、周霞秋

#### 参考文献

- [1] Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,1996,334:1422-1427.
- [2] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*,2004,351:1521-1531.
- [3] Di MV, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine[J]. *Hepatology*,2004,40:883-891.
- [4] 王磊, 闫杰, 张照华, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎患者YMDD变异及影响因素的研究[J]. *中华肝脏病杂志*

- 志,2004,12:14-17.
- [5] Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy[J]. *J Hepatol*,2008,48(Suppl 1):S2-S19.
- [6] Lampertico P, Vigano M, Manenti E, et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients[J]. *Gastroenterology*,2007,133:1445-1451.
- [7] Yang YD, Zheng L, Jie HY. De novo lamivudine and adefovir dipivoxil combination therapy for patients with decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*,2010,4:134.
- [8] 万谟彬. 失代偿性乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的现状和思考[J]. *中华肝病杂志*,2010,18:483-485.
- [9] Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2005,129:528-536.
- [10] Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): the BE-LOW study[R]. 2011.AASLD.
- [11] Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2007,5:890-897.
- [12] 替比夫定中国路线图专家讨论组. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图[J]. *中华肝病杂志*,2008,16:323-325.
- [13] Liaw YF. On-treatment outcome prediction and adjustment during chronic hepatitis B therapy: now and future[J]. *Antivir Ther*,2009,14:13-22.
- [14] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2007,357:2576-2588.
- [15] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*,2009,50:661-662.
- [16] European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2009,50:227-242.
- [17] 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2009,3:343-352.
- [18] Sherman M. Strategies for managing coinfection with hepatitis B virus and HIV[J]. *Cleve Clin J Med*,2009,76(Suppl 3):S30-S33.
- [19] Xie W, Shi G, Zhang H, et al. A randomized, multi-central, controlled study of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir dipivoxil plus bicyclo[EB/OL]. *Hepatol Int*,2011.<http://www.springerlink.com/content/2037228772310281/>
- [20] 秦刚, 施光峰, 宋艳艳, 等. 甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎3201例荟萃分析[J]. *中华传染病杂志*,2005,23:333-337.
- [21] 夏芸, 刘建平. 甘草类制剂治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的系统评价[J]. *中西医结合肝病杂志*,2007,17:304-309.
- [22] 鲍发应, 谢军. 水飞蓟宾磷脂复合物联合干扰素治疗乙型肝炎[J]. *齐齐哈尔医学院学报*,2006,27:1185-1186.
- [23] 苟卫, 王燕玲. 干扰素 $\alpha$ -2b联合水飞蓟素治疗慢性乙型肝炎临床观察[J]. *临床肝胆病杂志*,2004,20:302.
- [24] Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*,1993,119:312-323.
- [25] Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacokinet*,2001,40:539-551.
- [26] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2005,352:2682-2695.
- [27] Sarin SK, Sood A, Kumar M, et al. Effect of lowering HBV DNA levels by initial antiviral therapy before adding immunomodulator on treatment of chronic hepatitis B[J]. *Am J Gastroenterol*,2007,102:96-104.
- [28] Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha 2b and lamivudine with lamivudine alone[J]. *Ann Intern Med*,2005,142:240-250.
- [29] Wong VW, Wong GL, Yan KK, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2010,51:1945-1953.
- [30] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2008,47:428-434.
- [31] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients[J]. *Hepatology*,2009,49:1151-1157.
- [32] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2009,49:1141-1150.
- [33] 万谟彬, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议(2010年更新)[J]. *中华传染病杂志*,2010,28:193-200.
- [34] Vassiliadis T, Tziomalos K, Patsiaoura K. Lamivudine/pegylated interferon alfa-2b sequential combination therapy compared with lamivudine monotherapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2007,22:1582-1588.
- [35] Cao ZH, Zhang YH, Ma LN, et al. Treatment of HBeAg-positive CHB infection with peginterferon alfa-2a [40KD] plus lamivudine or adefovir for 96 weeks resulting in high rate of HBsAg clearance seroconversion rates[R]. 2010.AASLD.
- [36] Zafar S, Haque IU, Rehman AU, et al. Comparison of adefovir and standard interferon combination with standard interferon or adefovir for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Pakistan J Gastroenterol*,2009,23:9-15.
- [37] Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2006,44:675-684.
- [38] Ma W, Zhou BP, Ao FJ, et al. Higher sustained post-treatment virologic response following peginterferon alfa-2a  $\pm$  adefovir

- compared with adefovir monotherapy in HBeAg-positive patients[R]. 2009.AASLD.
- [39] Takkenberg RB, Zaaijer HL, Weegink CJ, et al. Baseline HBsAg level predict HBsAg loss in CHB patients treated with a combination of peginterferon alfa-2a and adefovir: an interim analysis[R]. 2009.EASL.
- [40] Canada H. Risk of peripheral neuropathy in patients treated with telbivudine (SEBIVO) and interferon- For Health Professionals[EB/OL]. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2008/sebivo\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/sebivo_hpc-cps-eng.php).
- [41] European Medicines Agency. Risk of peripheral neuropathy with Sebivo (telbivudine) [J]. Media Release,2008,2:14.
- [42] 刘敏, 易为, 蔡皓东. 替比夫定及干扰素相关肌炎及周围神经病[J]. 药物不良反应杂志,2010,12:130-131.
- [43] Baumann CA, Badamchian M, Goldstein AL. Thymosin alpha 1 antagonizes dexamethasone and CD3-induced apoptosis of CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> thymocytes through the activation of cAMP and protein kinase C dependent second messenger pathways[J]. Mech Ageing Dev,1997,94:85-101.
- [44] Loggi E, Gramenzi A, Margotti M, et al. In vitro effect of thymosin-alpha 1 and interferon-alpha on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with e Ag-negative chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat,2008,15:442-448.
- [45] Lim SG, Wai CT, Lee YM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of thymosin-alpha 1 and lymphoblastoid interferon for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther,2006,11:245-253.
- [46] 毛海鹰, 石统东. 干扰素联合胸腺肽 $\alpha$ 1治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的荟萃分析[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19:29-33.
- [47] Zhang YY, Chen EQ, Yang J, et al. Treatment with lamivudine versus lamivudine and thymosin alpha-1 for e antigen-positive chronic hepatitis B patients: a meta-analysis[J]. Virol J,2009,6:63.

收稿日期: 2012-01-30

•消息•

## 《转化医学研究(电子版)》征稿启事

《转化医学研究(电子版)》是国内第一本转化医学研究领域的专业性期刊(ISSN 2095-154X, CN 11-9304/R)。本刊由中华人民共和国教育部主管,首都医科大学和高等教育出版社主办。王晓民教授担任本刊总编。本刊采用同行评议评审论文,目前为季刊,每季末出刊。

本刊在创刊的过程中,得到了韩启德副委员长、桑国卫副委员长、陈竺部长等国家相关领导人和一大批专家的关心和支持。韩启德、桑国卫和陈竺慨允担任本刊顾问并分别为本刊题写刊名和题词,本刊29位总编辑委员会中有院士18名。

本刊宗旨:本刊以促进临床医师、生物医学研究人员、医学教学人员、医学管理人员、相关专业技术人员以及研究生等人员的交流与协作,推动中国转化医学的发展为宗旨,及时报道和宣传国内外转化医学的研究成果和研究动态,推广有创意的新方法和实用性新技术。促使国内从事转化医学的相关人员及时了解该领域的发展态势,为今后的临床和科技工作提供新思路和新方法。

栏目设置:本刊开设的栏目有论著(基础研究、临床研究)、综述与专论、技术方法、评论、观点、病例报道、信函以及其他相关信息,如专利信息、会议信息、新闻和短文、书评等。论文要从转化医学的角度突出研究的意义与价值。另外,为丰富视(音)频栏目,活跃学术气氛,突出电子期刊的多媒体特色,本刊特向广大医学工作者征集视(音)频资料,包括手术视频、视频讲座、幻灯片讲解、病例讨论及会议现场录制等。

投稿说明:本刊为中英文双语期刊,中文稿要求简洁精练,重点突出,并同时提供2000字左右的英文摘要。所有来稿请通过本刊网站www.transmedres.com上的投稿系统完成。投稿成功后,作者可随时查阅稿件进展情况。本刊对所有来稿一律免收审稿费和发表费。论文发表后,将酌至稿酬,并赠送作者1本当期刊物(配电子光盘)。

编辑部联系方式:

通信地址:《转化医学研究》编辑部,首都医科大学59#,北京丰台区右安门外西头条10号

邮编:100069 电话:86-10-83911349 E-mail:tmr@ccmu.edu.cn 网址:www.transmedres.com

您的关注,是杂志发展的动力,您的稿件,是杂志发展的源泉。《转化医学研究(电子版)》衷心期待您的来稿。