

## 综 述

## 常用核苷类似物对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者的疗效及安全性比较

刁小川 韩梅芳

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科,湖北武汉 430030

关键词 乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭;核苷(酸)类似药物

中图分类号 R512.6<sup>+</sup>2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20240316

慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)是一种临床综合征,指在各种急性损伤因素作用下,肝功能相对稳定的慢性肝病短期内迅速恶化的严重肝脏功能损伤,达到肝衰竭的程度。慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B infection, CHB)急性加重是引起亚洲地区 ACLF 最主要的原因<sup>[1]</sup>。乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus-related ACLF, HBV-ACLF)起病迅速,病情凶险,病死率高。有报道发现未接受肝移植的患者短期死亡率可高达40%~70%<sup>[2]</sup>,而肝移植供体的稀缺及高昂的治疗费用阻碍了其在临床上的广泛应用。

目前 HBV-ACLF 的致病机制尚未完全阐明,已发现的致病机制包括全身炎症反应、免疫-代谢紊乱、肠道菌群失衡、HBV 病毒感染等<sup>[3-6]</sup>。已有证据表明 HBV 的大量复制,继而引起过激的免疫反应,是导致乙肝患者肝损伤急性进展为肝衰竭的关键因素之一<sup>[7]</sup>。缺乏抗病毒治疗及不规范使用抗病毒药物是 HBV-ACLF 患者发病的重要诱因<sup>[8]</sup>。目前全球范围内 ACLF 的诊断标准及临床管理路径未能达成共识,可能与 ACLF 患者病情存在较大异质性有关。但不论患者疾病严重程度如何,各国际性肝病学会指南均强调了早期应用抗病毒药物的重要性。中国重症乙型肝炎研究小组(Chinese Group on the Study of Severe Hepatitis B, COSSH)<sup>[9]</sup>、亚太肝病学会<sup>[1]</sup>、欧洲肝病学会<sup>[10]</sup>均指出早期快速降低 HBV DNA 是治疗成功的关键因素,HBV DNA 水平在2~4周内降低21 gIU/mL 将提高患者生存率。COSSH<sup>[9]</sup>进一步指出,对于 HBV-ACLF 患者,应优先恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦二丙吡酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)或富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF),并建议患者长期坚持进行抗病毒治疗,ACLF 恢复后停药将导致 ACLF 复发率增加<sup>[11]</sup>。

核苷(酸)类似药物(NAs)是目前 CHB 患者的一线治疗药物,可以通过抑制病毒逆转录酶,降低血清 HBV DNA 负荷,减轻继发炎症,促进肝细胞再生,改善肝功能,减少肝硬化和肝细胞癌的发生<sup>[12]</sup>。临床使用较多口服抗病毒药物 NAs 包括拉米夫定(lamivudine, LAM)、阿德福韦(adeфовir,

ADV)、替比夫定(telbivudine, LDT)、ETV、TDF、TAF、艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF)等。本文将简要综述各药物治疗 HBV-ACLF 的疗效及安全性,并进行比较。

## 一、拉米夫定

LAM 是最先应用临床的口服抗 HBV 药物,因其存在较高的耐药风险,目前已不推荐使用,但其在改善 HBV-ACLF 预后方面的研究仍具有一定的临床意义和借鉴作用,LAM 对于长期预后有帮助,且 LAM 与其他 NA 药物联合使用可能对患者更有利<sup>[13]</sup>。在 LAM 的使用中研究者注意到,患者胆红素水平上升至20 mg/dL 前尽早开始治疗,可有效提高患者的存活率( $P=0.013$ )<sup>[14]</sup>。尽早对患者进行 LAM 治疗可能改善患者的短期预后,更低的基线胆红素水平( $<20$  mg/dL)指向了较好的疾病预后。目前临床已逐渐将 LAM 替换为其他耐药风险更低,抗病毒效果更强的药物。

## 二、阿德福韦

ADV 是环磷酸腺苷的磷酸核苷类似物,可抑制 HBV 聚合酶活性<sup>[15]</sup>,并抑制野生型 HBV 的复制。研究表明,LAM 与 ADV 联合抗病毒治疗在降低 CHB 患者血清 HBV 载量方面比使用单一 NA 药物更有效,且能改善患者预后<sup>[12]</sup>。但是关于 ADV 单药治疗 ACLF 的使用数据很少。2 份病例报告中,ADV 均未能挽救出现黄疸和肝功能衰竭的 LAM 耐药的 HBV-ACLF 病例<sup>[16,17]</sup>。目前 ADV 由于其不良反应及耐药率,临床已经鲜少使用。

## 三、替比夫定

LDT 与其他 NAs 具有相似的作用机制,可有效抑制 HBV 的复制,降低 CHB 患者血清 HBV 载量,同时对肾功能影响较小<sup>[18]</sup>。LDT 可改善 HBV-ACLF 患者 Child-Turcotte Pugh (CTP)评分与终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分<sup>[19]</sup>。该药物也因为较高的耐药率和可能出现的不良反应(肌炎/横纹肌溶解、乳酸酸中毒)已较少用于临床治疗。

## 四、恩替卡韦

ETV 是一种具有强大抗病毒活性且耐药率低的新型 NA 药物。关于 ETV 在 HBV-ACLF 患者中的疗效,一般认为,

ETV可以有效抑制HBV-ACLF患者HBV DNA水平并降低ACLF复发率<sup>[20,21]</sup>,且在HBV DNA阴转率、血清丙氨酸氨基转移酶复常率方面可能优于LAM<sup>[22]</sup>。与LAM相似,ETV在多数试验中均有效降低了患者前3个月的累计死亡率<sup>[20,23]</sup>,但未与LAM拉开显著差距<sup>[20]</sup>。Chen等<sup>[24]</sup>研究表明,治疗上ETV与LAM的选择并不是导致HBV-ACLF患者死亡的独立因素,其不良预后与MELD评分 $\geq 24$ 分相关。

抗病毒药物的使用同样可能导致肝脏及肝外不良反应<sup>[25]</sup>。Lange等<sup>[26]</sup>于2006年报告了应用ETV的患者发生乳酸酸中毒的病例,并认为其发生机制与线粒体毒性相关。该研究报告了16例接受ETV治疗的HBV-ACLF患者,其中5例在ETV治疗期间发生了乳酸酸中毒,4例患者在停用ETV后乳酸酸中毒得以缓解,其中MELD评分与发生乳酸酸中毒正相关( $P < 0.005$ )<sup>[26]</sup>。因此,对于MELD评分较高的患者,应用ETV时应注意监测乳酸水平,并在发生乳酸酸中毒时立刻停止ETV使用,换用TDF或TAF。

对于HBV-ACLF患者而言,ETV相较于LAM,尽管短期预后差异不显著且可能具有肝及肝外副作用,但能更有效地降低病毒载量,且耐药率更低,远期预后优于LAM。

五、富马酸替诺福韦二丙吡酯、富马酸丙酚替诺福韦及艾米替诺福韦

与ETV不同,TDF治疗HBV-ACLF的疗效数据有限。有报道发现,TDF可以显著降低ACLF患者HBV DNA的水平,并改善患者CTP评分及MELD评分<sup>[17]</sup>,对于妊娠状态的患者,我国指南<sup>[9]</sup>推荐应用TDF进行抗病毒治疗。目前TDF与ETV何者更有利于HBV-ACLF患者预后目前尚存争论<sup>[27-29]</sup>。需注意的是,TDF有可能导致肾脏损伤及骨密度下降,引起低磷性骨病,尽管发生率较低。TDF用于肌酐清除率 $< 50$  mL/min患者时应减少使用剂量,防止药物蓄积<sup>[9]</sup>。Hung等<sup>[28]</sup>研究中,TDF与ETV 2组血清肌酐比基线增加 $\geq 0.5$  mg/dL的患者百分比比较,差异无统计学意义。Zhang等<sup>[30]</sup>研究亦说明TDF相比ETV,在6个月内不会增加HBV-ACLF患者的急性肾损伤风险和死亡率。

TAF是TDF的一种新型口服膦酰酰胺酶前药,可提供肝靶向的高细胞内浓度替诺福韦二磷酸,同时减少TDF的系统暴露<sup>[31]</sup>。25 mg的口服TAF可以等效于300 mg的口服TDF,较低的循环浓度可以减轻药物对于肾脏及骨骼的毒性<sup>[31]</sup>。3期临床试验亦证明,TAF与TDF比较在抗病毒疗效方面具有非劣效性<sup>[32]</sup>。目前多数研究者认为,TDF与TAF在改善HBV-ACLF患者预后及生化指标方面二者间并无显著差异,但TAF对肾脏功能影响小<sup>[29,33]</sup>。TAF在保护肾功能方面的优势使其成为具有潜在或相关肾损伤风险的CHB患者的良好选择。我国相关指南<sup>[9]</sup>指出,TAF应用于肌酐清除率 $\geq 15$  mL/min的患者时无需调整剂量,但对于肌酐清除率 $< 15$  mL/min者目前尚无推荐剂量。Peng等<sup>[34]</sup>在对患者进行倾向性评分匹配后分析发现第48周时TAF组存活率显著高于ETV组(76.0% vs 58.0%,  $P = 0.007$ ),且TAF组肾小球滤过率水平较ETV组显著提高。需要注意,我国

指南<sup>[9]</sup>不推荐TAF应用于12岁以下儿童,12岁以下儿童若有必要使用抗病毒药物应首选ETV及TDF。

目前尚无TMF治疗HBV-ACLF的相关研究结果发表,但是鉴于TMF在抗病毒方面及药物安全性方面与TAF比较并无显著差异,且对血脂影响较小<sup>[35]</sup>,因此TMF也广泛运用于HBV-ACLF的治疗中。

## 六、总结与展望

LAM作为第1种有效的口服抗HBV药物,于疾病早期(总胆红素 $< 20$  mg/dL)应用可改善患者短期及长期预后,且与ADV联合使用可能具有更好的临床疗效。但LAM及ADV都因为较高的耐药率,现逐渐被临床淘汰。ETV作为对抗HBV的一线用药,具有更强的抗HBV作用与极低的耐药率,但可能导致乳酸酸中毒。TDF同样作为一线用药,被推荐用于孕妇,但长期使用可出现潜在的肾脏及骨毒性。TAF作为在TDF基础上研制出的新一代药品,有效避免了肾毒性及骨毒性,并具有相似的抗病毒疗效,但长期使用可能对血脂产生不利影响,且不推荐用于儿童。TMF因上市时间较短,尚缺乏多中心大样本长时间的临床研究,远期预后及安全性尚无定论。此外多种抗病毒药物的联用对ACLF预后的影响也需要更多大样本的研究和循证医学证据。期待出现更好的抗病毒方案以指导临床诊疗,提高HBV-ACLF患者的生存率。

## 参考文献

- Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(4):353-390.
- Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(5):623-631.
- 吴婷,海素平,胡军剑,等.高脂饮食促进病毒性肝炎小鼠肝内细胞因子表达[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(3):236-241.
- 李晶晶,柳琴文,王文涛,等.慢加急性肝衰竭合并肺部感染危险因素及预后分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(5):386-392.
- Li J, Liang X, Jiang J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF[J]. *Gut*, 2022, 71(1):163-175.
- 张斌,迪丽胡玛尔·扎依尔,张诗雨,等.乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭发病机制及治疗进展[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2023, 15(1):28-33.
- Choi GH, Kim GA, Choi J, et al. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(2):215-226.
- Wang L, Xu W, Li X, et al. Long-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: a retrospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):162.
- 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *中华实验和临床感染病学杂志(电子版)*, 2019, 13(6):441-466.
- European Association for the Study of the Liver, Clinical practice guidelines panel, Wendon J, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5):1047-1081.
- Chen T, He Y, Liu X, et al. Nucleoside analogues improve the short-term and long-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-

- on-chronic liver failure[J]. *Clin Exp Med*,2012,12(3):159-164.
- 12 Yang J, Chen G, Chen X, et al. Initial combination anti-viral therapy with lamivudine and adefovir dipivoxil decreases short-term fatality rate of hepatitis-B-virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Vir-ol J*,2015,12:97.
  - 13 Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, et al. Lamivudine monotherapy for spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2005,20(3):426-432.
  - 14 Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2003,38(3):322-327.
  - 15 Qaish RB, Mattes KA, Ritchie DJ. Adefovir dipivoxil: a new antiviral agent for the treatment of hepatitis B virus infection[J]. *Clin Ther*, 2003,25(12):3084-3099.
  - 16 Shouval D. The pros and cons of lamivudine vs. entecavir in decompensated or severe acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2014,60(6):1108-1109.
  - 17 Garg H, Sarin SK, Kumar M, et al. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatology*,2011,53(3):774-780.
  - 18 Lui YY, Chan HL. Treatment of chronic hepatitis B: focus on telbivudine[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*,2009,7(3):259-268.
  - 19 Malakar D, Mahtab MA, Manik AH, et al. Role of tenofovir and telbivudine in treatment of hepatitis B related acute on chronic liver failure[J]. *Family Med Prim Care*,2021,10(6):2381-2385.
  - 20 Chen T, He Y, Liu X, et al. Nucleoside analogues improve the short-term and long-term prognosis of patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Clin Exp Med*,2012,12:159-164.
  - 21 Cui YL, Yan F, Wang YB, et al. Nucleoside analogue can improve the long-term prognosis of patients with hepatitis B virus infection-associated acute on chronic liver failure[J]. *Dig Dis Sci*,2010,55(8):2373-2380.
  - 22 Huang KW, Tam KW, Luo JC, et al. Efficacy and Safety of Lamivudine Versus Entecavir for Treating Chronic Hepatitis B Virus-related Acute Exacerbation and Acute-on-Chronic Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*,2017,51(6):539-547.
  - 23 Ma K, Guo W, Han M, et al. Entecavir treatment prevents disease progression in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: establishment of a novel logistical regression model[J]. *Hepatol Int*,2012,6(4):735-743.
  - 24 Chen CH, Lin CL, Hu TH, et al. Entecavir vs lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation[J]. *J Hepatol*,2014,60(6):1127-1134.
  - 25 Fung J, Seto WK, Lai CL, et al. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2014,29(3):428-434.
  - 26 Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function[J]. *Hepatology*,2009,50(6):2001-2006.
  - 27 Wan YM, Li YH, Xu ZY, et al. Tenofovir Versus Entecavir for the Treatment of Acute-on-Chronic Liver Failure due to Reactivation of Chronic Hepatitis B With Genotypes B and C[J]. *J Clin Gastroenterol*,2018,53(4):e171-177.
  - 28 Hung CH, Hu TH, Lu SN, et al. Tenofovir versus entecavir in treatment of chronic hepatitis B virus with severe acute exacerbation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2015,59(6):168-173.
  - 29 Li J, Hu C, Chen Y, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B[J]. *BMC Infect Dis*,2021,21(1):567.
  - 30 Zhang K, Lin S, Wang M, et al. The Risk of Acute Kidney Injury in Hepatitis B Virus-Related Acute on Chronic Liver Failure with Tenofovir Treatment[J]. *Biomed Res Int*,2020,2020:5728359.
  - 31 Murakami E, Wang T, Park Y, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2015,59(6):3563-3569.
  - 32 Chan HLY, Fung S, Seto WK, 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[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2016,1(3):185-195.
  - 33 Zhang Y, Xu W, Zhu X, et al. The 48-week safety and therapeutic effects of tenofovir alafenamide in hbv-related acute-on-chronic liver failure: A prospective cohort study[J]. *J Viral Hepat*,2021,28(4):592-600.
  - 34 Peng W, Gu H, Cheng D, et al. Tenofovir alafenamide versus entecavir for treating hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: real-world study[J]. *Front Microbiol*,2023,14:1185492.
  - 35 Peng WT, Jiang C, Yang FL, et al. Tenofovir amibufenamide vs tenofovir alafenamide for treating chronic hepatitis B: A real-world study[J]. *World J Gastroenterol*,2023,29(44):5907-5918.

(2024-01-08 收稿 2024-04-03 修回)

(上接第 254 页)

- 11 许琳蔚,陶红芳,苏永忠. 血栓性血小板减少性紫癜患者的临床特征及预后评价[J]. *内科急危重症杂志*,2022,28(4):285-288.
- 12 岳道远,王旭,张辉,等. 3例血栓性血小板减少性紫癜临床分析及普拉斯米克评分的应用[J]. *内科急危重症杂志*,2019,25(2):165-168.
- 13 Zhou W, Inada M, Lee TP, et al. ADAMTS13 is expressed in hepatic stellate cells[J]. *Lab Invest*,2005,85(6):780-788.
- 14 Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis[J]. *J Thromb Haemost*,2005,3(11):2420-2427.
- 15 Herfurth K, Ruhe J, Kentouche K, et al. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Inn Med*,2022,63(12):1307-1311.
- 16 Chen M, Shortt J. Plasma cell directed therapy for immune thrombotic thrombocytopenic purpura (iTTP)[J]. *Transfus Med Rev*,2022,36(4):204-214.
- 17 Rottenstreich A, Hochber G-Klein S, Rund D, et al. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Thrombolysis*,2016,41(4):678-683.
- 18 Scully M, Knobl P, Kentouche K, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*,2017,130(19):2055-2063.

(2023-07-10 收稿 2024-04-13 修回)