

## 抗慢性乙肝临床常用核苷类药物联合用药研究进展

崔 灿<sup>1</sup>, 赵丽娜<sup>2</sup>, 王 琳<sup>2</sup>

1. 开封市中医院, 河南 开封 475000

2. 天津药物研究院, 天津 300193

**摘 要:** 乙型肝炎是一种严重危害人类健康的疾病。本文主要介绍目前临床使用较多的几种核苷类抗病毒药物联合用药, 并介绍近 2 年来能够在体内有效抑制乙肝病毒复制的候选药物, 为研发新型抗乙肝病毒药物提供参考。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 核苷类药物联合用药; 候选药物

**中图分类号:** R975.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2017)03-0424-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.027

## Research progress on nucleoside drugs combination used in clinic against chronic hepatitis B

CUI Can, ZHAO Li-na, WANG Lin

1. Kaifeng City hospital, Kaifeng 475000, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Hepatitis B is a serious hazard to human health. This paper describes the current clinical use of several nucleoside antiviral drugs combination, and introduces the candidate drugs which are able to effectively inhibit the hepatitis B virus replication *in vivo* and *in vitro* in two years, which provides reference for the research and development of new anti-HBV drugs.

**Key words:** hepatitis B virus; nucleoside drugs combination; candidate drugs

乙型肝炎主要是由于乙型肝炎病毒(HBV)感染导致的一种疾病, 其临床表现为肝炎性病变, 进一步恶化可导致体内多种器官受损害<sup>[1]</sup>。全球 HBV 携带者有 3.5~4 亿人, 我国目前慢性乙肝患者约 2 000 万例<sup>[2]</sup>, 目前主要的治疗方法有抗病毒、免疫调节、抗炎保肝等<sup>[3]</sup>。而当前抗病毒药联合抗炎保肝药, 抗病毒药联合免疫调节药应用于临床治疗成为一种趋势, 本文就近 2 年来抗乙肝药物的相关研究进行综述, 为研发新型抗乙肝病毒药物提供参考。

### 1 核苷类药物联合用药

临床上应用较多的抗乙肝病毒核苷类药物主要有拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦等, 为了提高疗效, 临床往往将它们与其他药物联合应用。

#### 1.1 拉米夫定

拉米夫定通过抑制 HBV-DNA 逆转录酶和 DNA 多聚酶的活性而起抗 HBV 作用, 另有可能的作用机制为对 HBV 病毒 X 基因的转录和表达具有

抑制作用<sup>[4]</sup>。有研究表明<sup>[5]</sup>, 在常规的护肝、对症治疗的基础上, 给予拉米夫定联合胸腺肽- $\alpha$  治疗慢性乙肝, 观察组和对照组患者在 HBV-DNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清白蛋白(ALB)、胆碱脂酶(CHE)上存在统计学差异。其有助于改善患者的肝功能, 且不会抑制线粒体 DNA 的合成, 不良反应的发生率也未增加。

另有拉米夫定与苦参素联用于 HBeAg 阳性的慢性乙肝的研究<sup>[6]</sup>: 与单独使用拉米夫定相比, HBeAg/HBeAb 血清转换率和 HBV-DNA 阴转率在治疗 72 周和 96 周均较高。单独使用拉米夫定, 开始 2 周内, 患者血清内的病毒水平明显下降, 但是时间久后逐渐出现耐药变异株, 苦参素含有氧化苦参碱不仅能够有效提高慢性乙肝患者的 HBV-DNA 和 HBeAg 转阴率, 还能将肝细胞异常凋亡阻断, 避免肝纤维化, 从而提高患者的耐药性。二者联用获得较好的抗病毒效果。

收稿日期: 2016-08-25

作者简介: 崔 灿 (1985—), 女, 本科, 方向为中药。Tel: 15837893037 Email:cuidi22@163.com

结果表明,拉米夫定与免疫调节药胸腺肽- $\alpha$  联用,在改善肝功能方面明显优于单独使用拉米夫定治疗,且不良反应发生率未增加;拉米夫定与抗病毒的苦参碱联用,能够减慢拉米夫定耐药性的产生,所以该二者联用在耐药性方法面优于单独使用拉米夫定,可见联合用药存在一定优势。

## 1.2 阿德福韦酯

阿德福韦酯是阿德福韦的前体药物,阿德福韦有抑制 HBV DNA 复制及增强免疫力的功能。阿德福韦酯联合胸腺肽  $\alpha 1$  治疗乙肝具有明显的协同作用,可以较快地抑制病毒复制、减轻肝脏炎症,能够显著改善肝功能和临床症状。阿德福韦酯联合干扰素 (IFN) 能够降低单独药物的耐药性,优于仅使用阿德福韦酯的疗效<sup>[7]</sup>。

与中药联用方面,阿德福韦酯+四君子汤(白芍 15 g、茯苓 10 g、人参 6 g、生甘草 4 g)加味治疗慢性乙肝疗效显著,可明显提高患者免疫力;阿德福韦酯+安络化纤丸联合治疗可以加强阿德福韦酯抗病毒的效果<sup>[7]</sup>。崔海艳等<sup>[8]</sup>对阿德福韦酯联合丹参片治疗慢性乙肝进行相关研究:联合丹参片治疗组比仅使用阿德福韦酯治疗组的 HBeAg 阴转率、HBeAg 转换率、HBV-DNA 阴转率均较高,且脾厚度更低,这可能与丹参片中的三七、冰片、丹参等,能够促进组织修复、再生,调节细胞免疫及体液免疫,改善肝脏微循环有关。

另有研究使用阿德福韦酯联合拉米夫定治疗慢性乙肝<sup>[9]</sup>:使用拉米夫定治疗慢性乙肝,4 年内的耐药率可达到 66%,而阿德福韦因其高基因屏障,可以抑制大多数拉米夫定耐药株的病毒复制。阿德福韦酯联合拉米夫定治疗 6 个月后耐药性降低水平和乙肝病毒指标转阴率均大于仅用拉米夫定组,而且肝功能检测中 ALT 的复常率分别为 76.67% (23/30) 和 46.67% (14/30),二者联合具有一定优势。也有学者<sup>[10]</sup>做出用阿德福韦酯联合拉米夫定治疗对于拉米夫定耐受的患者长达 5 年的研究,结果表明有较好疗效。不过,如采用阿德福韦+拉米夫定序贯治疗,可能会导致恩替卡韦+阿德福韦+拉米夫定的三重耐药突变,后续治疗方案需慎重选择<sup>[11]</sup>。

还有学者指出<sup>[12]</sup>,在 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的治疗中,随着治疗时间的延长(24 周以上),替诺福韦酯较阿德福韦酯更能显著改善肝功能。今后可能成为一个新的研究热点。

总之,阿德福韦酯联合免疫调节药治疗可以产生协同作用,增强治疗效果,降低耐药性;与中药联合使用也能够增强患者免疫力,增强疗效;另外,与另一种核苷类药物拉米夫定联合治疗,5 年内,可抑制拉米夫定耐药性的产生,可见,联合用药不失为广大患者的一种良好选择。

## 1.3 恩替卡韦

恩替卡韦主要通过竞争性抑制 HBV DNA 聚合酶及参与新的 HBV DNA 链合成过程以终止新链合成,从而迅速显著地抑制 HBV DNA 复制,降低患者血清及肝组织内的病毒载量。李小芬<sup>[13]</sup>对恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎作出相关研究,联合治疗组 HBV DNA 转阴率和 HBeAg/抗 HBe 血清转换率在 24 周和 48 周时明显高于仅用恩替卡韦组,而苦参素的主要成分是氧化苦参碱,占 98%,其功能在上文已有提及。该研究结果表明,恩替卡韦与苦参素联用,显示良好的协同作用,且患者耐受性良好。

王林等<sup>[14]</sup>探讨了肝康颗粒联合恩替卡韦在慢性乙型肝炎治疗中的应用,肝康颗粒的主要成分有柴胡、田基黄、茵陈、蒲公英、甘草、金钱草,具有清热解毒、活血化瘀、护肝理脾、降转氨酶的作用,能够达到抑制病毒复制及改善肝纤维化的效果。该研究结果显示,在治疗周期后,治疗组的 ALT 复常率明显高于单用恩替卡韦,说明肝康颗粒联合恩替卡韦长期治疗可明显改善慢性乙型肝炎患者肝功能。

另有报道<sup>[15]</sup>称,联用双环醇与恩替卡韦治疗慢性乙肝比单独使用恩替卡韦,其 ALT 的复常率、HBeAg 的转阴率、HBV-DNA 的转阴率均较高。其中双环醇是临床上治疗肝炎的一类新药,它具有保肝、抗病毒、清除自由基、维持生物膜结构的完整性、修复肝损伤、降低转氨酶的水平等作用,而且其副作用较少,不过使用恩替卡韦治疗慢性乙肝可能会导致男性性欲降低<sup>[16]</sup>。

一项随机临床试验表明<sup>[17]</sup>,PEG-干扰素  $\alpha$ -2b 和恩替卡韦联用后有更好的 HBV DNA 抑制作用。且有学者<sup>[18]</sup>使用恩替卡韦和 PEG-干扰素序贯治疗高基线病毒载量的慢性乙型肝炎,其在高病毒载量、年龄小、A、B、D 型患者群体中取得了显著的疗效。对于治疗失代偿乙肝肝硬化,恩替卡韦比阿德福韦酯及拉米夫定等效果更明显,恩替卡韦治疗 1 年,病毒 YM DD 变异率 < 0.2%,而使用其他药物其变

异率可高达 10%以上, 恩替卡韦耐药性更好<sup>[19]</sup>。

恩替卡韦联合应用苦参素能够产生协同作用, 更加快速改善肝功能, 联合使用抗炎保肝药肝康颗粒及双环醇等也能增强治疗效果, 联合应用效果显著。而对于治疗失代偿乙肝肝硬化, 恩替卡韦比阿德福韦酯及拉米夫定等效果更明显, 耐药性发生率低。

## 2 候选药物

### 2.1 中药

中药用于慢性乙肝的治疗机制可能是通过提高细胞免疫功能, 激发机体免疫应答反应, 使感染 HBV 的肝细胞溶解破坏, 并被免疫细胞消除。侯迎迎<sup>[20]</sup>总结了艾叶抗乙肝病毒作用研究, 艾叶具有抗菌消炎、抗癌、抗过敏、平喘镇咳祛痰、止血抗凝、镇静、保肝利胆、补体激活等多种药理作用, 主要为艾叶中的挥发油及其黄酮类成分发挥作用。张传涛等<sup>[21]</sup>将 HH 胶囊(虎杖 15 g, 扯根菜 20 g, 龙芽草 15 g, 叶下珠 24 g, 苦参 15 g, 郁金 15 g, 薏苡仁 30 g, 猪苓 20 g 等)治疗乙肝模型小鼠取得一定疗效。另有邱玲等<sup>[22]</sup>使用 HepG2 2.2.15 细胞系和鸭乙肝病毒感染模型评价了波棱甲素纳米混悬剂的体内外抗乙肝病毒活性, 结果表明其体内外均具有抗乙肝病毒活性。还有人<sup>[23]</sup>发现木榄胚轴中一个新生物碱具有抗乙肝病毒活性, 并以拉米夫定为阳性对照, 使用肝癌细胞进行了验证。

### 2.2 生物药

干扰素不仅能在 HBV 基因的复制、表达等多个环节发挥抗病毒作用, 而且能够调节宿主的免疫功能, 形成双重机制的抗病毒活性。有研究称<sup>[24]</sup>重组人  $\alpha$ -2b 干扰素疗程由 12 个月增加至 18 个月, 效果更显著。另外, RNAi 作为一种高效的序列特异性基因剔除技术对乙肝病毒有一定效果<sup>[25]</sup>; 序列特异性 DNA 结合蛋白效果也较好。载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽 3G (APOBEC3G) 是一种机体天然抗病毒因子, 参与宿主抵抗病毒入侵的防御机制, 有广谱的抗病毒活性, 对 HBV DNA 复制有强烈的抑制作用<sup>[26]</sup>。重组人  $\alpha$ -1b 干扰素联合使用薄芝糖肽具有比单独使用干扰素更好的效果<sup>[27]</sup>。

### 2.3 合成的化学药及其衍生物

徐广灿等<sup>[28]</sup>合成了 5 个吡喃半乳糖糖基化马蹄金素衍生物, 并以拉米夫定作为阳性对照药物进行了体外抗 HBV 活性测试, 所有目标化合物对细胞的 HBV DNA 的复制均有抑制作用, 为新的乙肝药

物研究提供了思路。

## 3 展望

目前, 临床上已广泛使用的药物有拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦等, 这些核苷类抗病毒药物分别与免疫调节药、抗炎保肝药等联用后, 或产生协同抗炎作用, 或能够抑制耐药性的产生, 其效果明显优于单独使用某一种药物, 所以药物与药物间的联合应用为治疗慢性乙型肝炎提供了新思路; 而新的各类候选药物, 随着研究的不断深入, 希望能有更多有价值的发现为患者带来福音。

## 参考文献

- [1] 王 爱. 抗乙肝病毒中西药物发展近况分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(36): 22-23.
- [2] World Health Organization. *Guidelines for the Prevention, Care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection* [M]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [3] 陈 萍. 抗乙肝病毒核苷类药物治疗乙肝病毒研究新进展 [J]. 北方药学, 2016, 13(1): 93-95.
- [4] 袁丽萍. 防治乙肝病毒的药物研究进展 [J]. 国外医学病毒学分册, 2005, 12(5): 140-143.
- [5] 隋汉科, 初永强, 殷敬涛. 关于拉米夫定治疗慢性乙肝的效果与药物不良反应分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(28): 79.
- [6] 黑秀明. 拉米夫定与苦参碱联用对 HBeAg 阳性慢性乙肝的疗效分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(44): 73.
- [7] 黄成志. 阿德福韦酯与其他药物联合治疗乙肝的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(27): 3073-3075.
- [8] 崔海艳, 李东禹. 阿德福韦酯联合丹参片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床疗效 [J]. 药物与临床, 2016, 16(40): 70-74.
- [9] 常庆华. 阿德福韦酯联合拉米夫定治疗拉米夫定耐药慢性乙肝的临床分析 [J]. 医药前沿, 2016, 6(3): 70-71.
- [10] Kim S B, Kim S U, Kim B K, et al. Outcome of adefovir add-on lamivudine rescue therapy of up to 5 years in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(1):241-247.
- [11] Yang S, Xing H, Wang Q, et al. De novo entecavir+adefovir dipivoxil+lamivudine triple-resistance mutations resulting from sequential therapy with adefovir dipivoxil, and lamivudine [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016, 15 (24): 1-6.
- [12] 高 峰, 李建红, 荀 健, 等. 替诺福韦酯和阿德福韦酯治疗乙型肝炎 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效比

- 较 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(4): 554-556.
- [13] 李小芬. 恩替卡韦联合苦参素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效观察 [J]. 现代医药卫生, 2016, 32(8): 1214-1215.
- [14] 王林, 张鸿, 高峰, 等. 肝康颗粒联合恩替卡韦在慢性乙型肝炎治疗中的应用探讨 [J]. 华西医学, 2016, 31(4): 688-691.
- [15] 孙婷婷, 邓国炯, 郭春辉, 等. 联用双环醇与恩替卡韦治疗慢性乙肝的效果分析 [J]. 当代医药论丛, 2016, 14(6): 179-180.
- [16] Turker K, Sonbahar A E, Serefoglu E C, et al. Entecavir treatment may be associated with decreased libido in male patients with chronic hepatitis B: report of two cases [J]. *Andrologia*, 2016, 48(5): 605-606.
- [17] Tangkijvanich P, Chittmittraprap S, Poovorawan K, et al. A randomized clinical trial of peginterferon alpha-2b with or without entecavir in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Role of host and viral factors associated with treatment response [J]. *J Vir Hep*, 2016, 23(6): 427-438.
- [18] Boglione L, Cardellino C S, De Nicolò A, et al. Treatment of high baseline viral load chronic hepatitis B using sequential therapy with entecavir and PEG-IFN [J]. *Digest Liver Dis*, 2016, (48S): e42-e64.
- [19] 王雪梅. 恩替卡韦治疗失代偿期乙肝肝硬化临床效果观察 [J]. 药物与临床, 2016, 16(48): 106-107.
- [20] 侯迎迎, 梁瑞红. 艾叶抗乙肝病毒作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(20): 45-46.
- [21] 张传涛, 张莉敏, 黄群, 等. HH 胶囊治疗 HBV 转基因小鼠抗乙肝病毒研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2314-2315.
- [22] 邱玲, 申宝德, 程玲, 等. 波棱甲素纳米混悬剂体内抗乙肝病毒实验研究 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(22): 1969-1972.
- [23] 陈志勇, 曲彩红, 卢静, 等. 木榄胚轴中一个新生物碱及其抗乙肝病毒活性研究 [J]. 广西植物, 2016, 36(2): 236-239.
- [24] 刘华梅. 延长重组人  $\alpha$ -2b 干扰素抗乙肝病毒治疗疗程的临床分析 [J]. 中国医学创新, 2016, 13(10): 19-22.
- [25] 李建美, 李丙路, 王建礼, 等. 乙型肝炎基因治疗现状与展望 [J]. 济宁医学院学报, 2015, 38(3): 180-184.
- [26] 王建军, 赵平. 载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽 3G 抗乙肝病毒作用研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(2): 181-183.
- [27] 张俊霞, 张丹, 李丽芳, 等. 重组人干扰素联合薄芝糖肽抗乙肝病毒治疗的临床疗效观察 [J]. 环球中医药, 2015, 8(S1): 27-28.
- [28] 徐广灿, 刘青川, 袁洁, 等. 吡喃半乳糖糖基化马蹄金素衍生物的合成及抗乙肝病毒活性研究 [J]. 有机化学, 2016, 03(29): 2-11.