



藥物及疫苗研究突破性的進展 乙型肝炎帶病毒者新希望

乙型肝炎堪稱全球第9號殺手，因為乙型肝炎或會演變成致命的肝硬化或肝癌。因此慢性乙型肝炎是最為人關注的病毒性傳染病之一。全球約有4億人口是乙型肝炎帶病毒者，其中4分之3是華人。慢性乙型肝炎個案中大概2成半至4成會演變成肝硬化或肝癌，發病年齡約為55歲。一般乙型肝炎的測試，較著重測試乙型肝炎病毒在血漿中的水平。如病毒在病人血漿內的水平較低，則可透過檢驗肝臟組織內的Covalently Closed Circular DNA (cccDNA)，以評估病毒數量。



撰文：
香港大學醫學院內科學系
講座教授黎青龍教授(左)及
內科學系副教授袁孟峰醫生

cccDNA病毒繁殖的根源

香港大學醫學院內科學系最近對各種不同的乙型肝炎細胞進行了詳細研究，發現cccDNA是病毒中最難對付和抑制的部份。這是因為cccDNA藏在乙肝細胞的核心內，負責繁殖的工作，當它沒有活動時不易被發現，但只要一進行繁殖活動，乙型肝炎細胞的數量便會增加，要根除就更加困難。要找出cccDNA，必須進行肝臟組織檢驗，在外國，這種

檢驗工作極之普遍，但在香港，因為病人的數量太多，目前只有參加自願藥物測試的帶病毒者才有機會接受檢驗，間接限制了預防乙型肝炎工作的發展。

現時藥物的局限

要對付頑強的cccDNA，必須要有強力的藥物加以配合。目前普遍採用的藥物拉米夫定(lamivudine)需要長期服用，但大部分病人在服用約



本港於88年起對初生嬰兒進行全面的乙型肝炎疫苗注射，所有嬰兒需接受一共3次注射，分別於出生時、出生後1個月及6個月在醫院或母嬰健康院進行。(設計圖片)

新舊藥物對照



港大醫學院內科學系現正研究新一代更有效抑制乙型肝炎病毒的藥物，初步成果令人鼓舞。左起Entecavir、LB80380及Telbivudine。

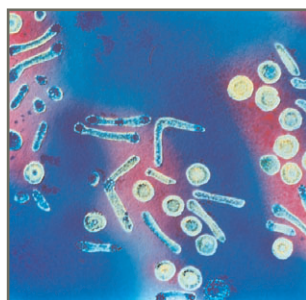


治療乙型肝炎的傳統藥物：拉米夫定(lamivudine)(左)及亞德福偉(adefovir)。

9個月後會產生抗藥性，而在4年後產生抗藥性的機會率約為67%，令藥力減低。至於另一種常用藥物亞德福偉(adefovir)雖然較少令病人產生抗藥性，但如服用的份量太多，可能對腎臟產生副作用，雖然這機會不大(3年內2.4%)。即使利用拉米夫定和亞德福偉作混合治療，1年後亦只可把病毒數量減至1千或1萬分之1(3-4LOG)。醫學界一直希望可找出效力更強而副作用少的藥物及治療方法。

效力倍增的新藥

港大醫學院內科學系現正研究新一代更有效抑制乙型肝炎病毒的藥物，初步成果令人鼓舞。剛完成第3期



乙型肝炎病毒。

臨床試驗的新藥entecavir，第2期測試結果指出，可在服用1年後把病毒數量降至10萬分之1(5LOG)，而且不帶任何副作用，而產生抗藥性的機會極低。預期該藥將在數月內在美國FDA註冊。

而將於二零零五年四月完成第3期臨床試驗的telbivudine，藥力更強和具有針對性，估計可於服用後1年內抑制及減少病毒至1百萬分之1(6LOG)，減低引發肝臟發炎的潛在危機，且不帶任何副作用。醫學界預期telbivudine可在2至3年內推出市場。

至於最近在香港及韓國開展第1及2期臨床試驗的LB80380，藥力與telbivudine相約，但性質與亞德福偉相近，對於因服用拉米夫定而產生抗藥性的病人會有更佳的療效，較亞德福偉對腎功能產生的副作用低45倍。

混合治療可取各家之長

其實，在治療的過程中，醫生除了希望儘早把病毒清除外，還需要確保病人不會承受太多藥物反應及副作用。所以，未來港大醫學

院會循著混合治療的方向把藥性強和副作用少的藥物恰當地配合使用，希望取兩者之長，達致最佳的治療效果。

歷史愈長 病毒愈強

值得一提的是，對付傳染病無疑就是一場與時間的競賽，目的就是在病毒傳到下一個非帶病毒者身上之前儘快把病毒抑制，長遠而言便可把乙型肝炎在社區中根除。乙型肝炎之所以多出現於中、非洲等地區，就是因為這些人種的歷史相對歐美等地更源遠流長，病毒透過一代傳一代的機會比其他地區更多，治療工作就自然更艱巨。因此，要對付傳染病，除了藥物的開發外，疫苗的研究亦十分重要，畢竟接受疫苗注射，才是避免受感染的根本方法。本港於八四年起對帶乙型肝炎病毒的母親所生產的初生嬰兒進行乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immune globulin)加疫苗預防，並於八八年起更對初生嬰兒進行全面的乙型肝炎疫苗注射(vaccination)。

一次注射 終生免疫

一直以來，大家都相信注射乙型肝炎疫苗加強劑，能更有效避免受感染。然而，港大醫學院內科學系自18年前起對一批已接受乙型肝炎疫苗注射的初生嬰兒進行長期跟進和觀察，發現他們的抗體水平雖然於10多20年後有下降，但他們體內卻完全沒有病毒，即使家人是帶病毒者亦不受影響。由此可見，人類的淋巴系統記憶足以維持疫苗所產生的免疫力，只要初次接受疫苗注射時依時完成3次注射，便無需注射加強劑也可終身免疫。這項研究是到為止全球對乙型肝炎疫苗所進行時間最長的研究，台灣亦曾進行性質類似、歷時14年的研究，亦得出相似結果。

隨著本港於一九八八年起對初生嬰兒進行全面的乙型肝炎疫苗注射，帶病毒者的數目將會逐漸減少，即使他們沒有注射加強劑，相信到了4、50年後帶病毒者的數目將會大大減少。與此同時，醫學界亦衷心希望未來會陸續有新藥出現，可以把乙型肝炎徹底根治。