

《慢性乙型肝炎防治指南》专家解读

张文宏 翁心华 庄辉

2006 年 3 月,由中华医学会肝病学会和感染病学分会主办的《慢性乙型肝炎防治指南》(《指南》)专家讨论会分别在北京和上海市举行,来自全国各地的感染病学、肝病学和预防医学界的 100 余名专家参加会议。参与《指南》撰写的中华医学会肝病学会主任委员庄辉院士、感染病学分会主任委员翁心华教授,以及贾继东、成军、魏来、王贵强和万谟彬等教授,在会上对《指南》进行了解读。

1.《指南》的制定过程:为了提高我国医务人员对慢性乙型肝炎的预防和诊治水平,加强对公众的健康教育,规范和指导我国慢性乙型肝炎的诊断、治疗和预防工作,中华医学会肝病学会和感染病学分会于 2004 年 6 月 10 日正式启动编写该《指南》,同年 9 月召开了编写组会议,详细讨论了编写提纲,并进行了具体分工。2005 年 4 月完成初稿,之后又召开了专家讨论会,来自全国各地传染病学、肝病学及其他相关领域的著名专家,对《指南》初稿进行了认真的讨论并提出了修改意见。会后,编写组根据专家们的意见进行了认真修改,并于 2005 年 5 月在第十二次全国病毒性肝炎与肝病学术会议上,广泛征求了 1000 余名代表的意见。在此基础上,编写组又进行了修改,并将修改稿发给两个分会的主要专家征求意见,然后再进行修改,先后易稿 100 余次,最后于 2005 年 12 月 10 日正式定稿发布。

2.《指南》制订的原则及特点:

(1)循证医学的原则:凡是在《指南》中引用的数据和资料均有文献依据,参考了国内外最新的研究成果,并根据这些研究成果是否为随机对照多中心研究、队列研究或病例对照研究、病例系列研究,以及权威专家意见等分为 3 个级别、5 个等次,其中 I 级证据最有力。《指南》中的重要观点均列出了参考文献,以供广大医务人员参考。

(2)体现先进性,尽量与国际接轨:《指南》中关

于乙型肝炎病毒(HBV)感染的自然史、乙型肝炎疫苗的免疫策略、慢性乙型肝炎的临床诊断、治疗目标、治疗终点、抗病毒治疗原则及评价标准等,基本上与美国、欧洲和亚太地区肝病学会关于慢性乙型肝炎防治指南或共识是一致的,但也有我国自己的特点。

(3)密切联系我国实际:在编写《指南》时,首先引用我国(包括台湾和香港)的参考文献,其次是与我国情况相近的亚太地区的参考文献,但也不排斥欧美各国有价值的参考文献。

(4)在提出慢性乙型肝炎的防治措施时,充分考虑到我国的实际情况:西太地区世界卫生组织(WPRO)于 2005 年 9 月提出的乙型肝炎控制目标是:至 2012 年西太地区国家 5 岁以下儿童的乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带率应降至 2%,但最终目标是降至 1%。在我国卫生部发布的 2006-2010 年乙型肝炎防治规划中,提出以下具体目标:至 2010 年 5 岁以下儿童 HBsAg 携带率降至 1% 以下;全人群 HBsAg 携带率降至 7% 以下;全人群 HBsAg 携带率已低于 7% 的省份,应再降低 1 个百分点。虽然目前我国 5 岁以下儿童的 HBsAg 携带率由 1992-1995 年的 9.7% 降至 3.1%,但离 WPRO 和我国卫生部提出的乙型肝炎控制目标差距还很大。因此,为达到上述目标,结合我国具体情况,《指南》在预防部分提出了多项新策略。

3.对《指南》内容的解读:

(1)自然史:在《指南》的自然史部分^[1],以不同的证据等级介绍了 HBV 感染中不同感染状态的转换。其中最重要的 I 级证据表明,发生乙型肝炎肝硬化和肝癌的主要高危因素是高病毒血症、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)持续阳性。此外,还包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平高或反复波动、嗜酒、合并丙型肝炎病毒或丁型肝炎病毒,或感染人类免疫缺陷病毒等。在慢性乙型肝炎患者中,肝硬化失代偿的年发生率约 3%,5 年累计发生率约 16%。因此,持续抑制乙型肝炎病毒复制十分重要。《指南》吸收

作者单位:200040 上海复旦大学附属华山医院(张文宏、翁心华);北京大学医学部病原生物学系(庄辉)

了美国、欧洲和亚太地区的乙型肝炎指南或共识中关于自然史分期的观点,将慢性乙型肝炎的自然史分为免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期。这种分期对慢性乙型肝炎的诊断和治疗均具有重要意义。

(2)预防:《指南》中强调,接种乙型肝炎疫苗是预防 HBV 感染的最有效方法^[1],应继续加强对新生儿的乙型肝炎疫苗接种,同时对新生儿时期漏种乙型肝炎疫苗的儿童和高危人群进行补种。我国乙型肝炎高危人群包括医务人员、经常接触血液的人员、托幼机构工作人员、接受器官移植者、经常接受输血或血液制品者、免疫功能低下者、易发生外伤者、HBsAg 阳性者的家庭成员、男同性恋或有多个性伙伴和静脉内注射毒品者等。根据循证医学的 II 级证据,《指南》推荐:对 HBsAg 阳性母亲的新生儿进行乙型肝炎疫苗与乙型肝炎免疫球蛋白联合免疫,其保护率可达 95%~97%。

根据国际、我国台湾和香港的经验,《指南》建议:对 HBsAg 阳性母亲的新生儿除联合应用乙型肝炎免疫球蛋白外,还应增加乙型肝炎疫苗剂量至 10 μg 重组酵母或 20 μg 中国仓鼠卵母细胞(CHO)乙型肝炎疫苗;对于成人则推荐接种 20 μg 重组酵母或 20 μg CHO 乙型肝炎疫苗,以提高乙型肝炎疫苗的应答率。

(3)诊断:《指南》将慢性乙型肝炎的临床诊断分为 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性两类。HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的病原学、流行病学和临床特点、预后及治疗策略等有很大不同。与 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎相比,HBeAg 阴性慢性乙型肝炎一般病程较长,年龄相对较大,男性较为多见;常有持续或间歇性病毒复制及 HBV 基因组前 C 区或 C 启动子变异,血清 ALT 和 HBV DNA 水平常波动;病情自发减轻较为少见,常有严重肝组织炎症坏死和明显的肝纤维化(约 40% 伴有肝硬化表现);抗病毒药物治疗的效果相对较差。因此,将慢性乙型肝炎分为 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性不是单纯的病原学分型,而是临床分型,这对制订治疗策略及判断预后均具有重要意义。

《指南》将既往称为 HBsAg 携带者分为 HBV 携带者和非活动性 HBsAg 携带者两类。HBV 携带者是指血清 HBsAg 和 HBV DNA 阳性,HBeAg 或抗 HBe 阳性,但 1 年内连续随访 3 次以上,血清 ALT 和天冬氨酸氨基转移酶(AST)均在正常范围;肝组

织病理学检查一般无明显异常,称为免疫耐受期。而非活动性 HBsAg 携带者是指血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性、抗 HBe 阳性或阴性,且 HBV DNA 检测不到(PCR 法)或低于最低检测限,1 年内连续随访 3 次以上,血清 ALT 均在正常范围;肝组织病理学检查为 Knodell 肝炎活动指数(HAI) <4 或其他半定量计分系统病变轻微,称为非活动或低(非)复制期。但在美国、欧洲和亚太地区的乙型肝炎指南或共识中,只提到“非活动性 HBsAg 携带状态”,而无“HBV 携带者”的概念。由于我国 HBV 母婴传播发生率和婴幼儿时期感染率较高,处于免疫耐受期的 HBV 携带者较为多见,因此,将 HBsAg 携带者分为“HBV 携带者”和“非活动性 HBsAg 携带者”两类,更符合我国的实际情况。

(4)治疗:近年来,国内外有关慢性乙型肝炎自然史的研究结果已充分表明:慢性乙型肝炎患者体内的病毒载量(病毒负荷或病毒水平)是决定疾病进展和预后的主要因素。许多属于 I 级证据的临床研究表明:抗病毒治疗可改善患者的远期预后,包括降低肝硬化失代偿及原发性肝癌(HCC)的发生率,提高生存率。《指南》中指出,过分强调氨基转移酶等所谓“肝功能”指标是否正常,甚至把氨基转移酶恢复正常作为惟一的治疗目标是不全面的。慢性乙型肝炎的治疗目标是:最大限度地长期抑制或消除 HBV,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝病失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长生存时间。慢性乙型肝炎的治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎保肝、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键,只要有适应症,且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗。

《指南》指出,慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的适应症包括:① HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml(HBeAg 阴性者为 $\geq 10^4$ 拷贝/ml);② ALT $\geq 2 \times \text{ULN}$ (正常值上限,如用干扰素治疗,ALT 应 $\leq 10 \times \text{ULN}$,血清总胆红素水平应 $< 2 \times \text{ULN}$);③ 如 ALT $< 2 \times \text{ULN}$,但肝组织病理学检查显示 Knodell HAI ≥ 4 ,或炎症坏死分级 $\geq \text{G}2$ 。具有①并有②或③的患者应进行抗病毒治疗;对达不到上述治疗标准者,应监测病情变化,如持续 HBV DNA 阳性,且 ALT 异常,也应考虑抗病毒治疗。但应注意排除由药物、酒精和其他因素所致的 ALT 升高,也应排除因应用降酶药物后 ALT 暂时性正常。对一些特殊病例(如肝硬化患

者),其 AST 水平可高于 ALT,可参考 AST 水平。

前已述及,HBV DNA 水平较高者发生肝硬化和肝癌的危险性较高,但现行的抗病毒药物对 ALT 持续正常、肝组织病理学检查无明显病变者的疗效较差。因此,《指南》对慢性 HBV 携带者和非活动性 HBsAg 携带者的治疗作了不同规定:对慢性 HBV 携带者,应动员其做肝组织病理学检查,如肝组织学显示 Knodell HAI \geq 4,或 \geq G2 炎症坏死者,需进行抗病毒治疗;如肝炎病变不明显或未做肝组织学检查者,建议暂不进行治疗。非活动性 HBsAg 携带者一般不需治疗。上述两类携带者均应每 3-6 个月进行生物化学、病毒学、甲胎蛋白和影像学检查,一旦出现 ALT \geq 2 \times ULN,且同时 HBV DNA 阳性,可进行抗病毒治疗。

乙型肝炎肝硬化的抗病毒治疗指征根据病情有所不同。对代偿期的肝硬化患者,如 HBeAg 阳性,HBV DNA \geq 10⁵ 拷贝/ml;如 HBeAg 阴性,HBV DNA \geq 10⁴ 拷贝/ml,无论 ALT 是否正常,均应进行抗病毒治疗。治疗目标是延缓和降低肝功能失代偿和 HCC 的发生。对失代偿期的肝硬化患者,无论 ALT 是否正常,只要 HBV DNA 阳性,均应进行抗病毒治疗。治疗目标是通过抑制病毒复制,改善肝功能,以延缓或减少肝移植的需求,抗病毒治疗只能延缓疾病进展,但本身不能改变终末期肝硬化的最终结局;干扰素治疗可导致肝衰竭,因此,属禁忌症。

此外,《指南》还对因其他疾病而接受化学治疗和免疫抑制剂(特别是肾上腺皮质激素)治疗的患者,以及接受肝移植的患者提出了如何进行规范化治疗的建议。

关于抗病毒药物的选择及规范化治疗的流程,《指南》中指出,目前国内外公认的抗 HBV 药物主要有干扰素类和核苷(酸)类似物两大类,其中已获我国国家食品药品监督管理局(SFDA)批准的有普通干扰素 α (IFN α)、聚乙二醇化干扰素 α -2a (PegIFN α -2a)、拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦。根据随机对照临床试验结果,《指南》把上述抗病毒药物统称为“一线药物”,而未提及哪一类或哪一种药物为首选药物。对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,治疗终点是 HBeAg 血清学转换(即 HBeAg 消失、抗 HBe 阳转)、HBV DNA 检测不到(PCR 法)、ALT 恢复正常。对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患

者,治疗终点是 HBV DNA 检测不到(PCR 法)、ALT 恢复正常。有研究结果表明,一旦达到上述目标,大部分患者的疾病趋于稳定,预后改善。目前推荐的 IFN α 和 PegIFN α -2a 的疗程一般为 6-12 个月。用核苷(酸)类似物治疗时的情况比较复杂,目前推荐的只是最短的疗程。有资料表明,即使达到了规定的疗程和停药标准,停药 2 年后,仍有相当多的患者复发。因此,对于大多数患者来说,可能需要长期用核苷(酸)类似物治疗,以获得维持应答。由于目前尚缺乏长期抗病毒治疗有效性和安全性的资料,特别是尚未完全解决临床耐药性问题,因此,目前无法推荐长期维持治疗的具体疗程和方案。这一问题需要通过进一步的临床研究才能解决。对于 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者,经干扰素类或核苷(酸)类似物治疗停药后的复发率较高,因此,需要更长的疗程,并选用耐药发生率低的抗病毒药物治疗。关于联合用药问题,目前尚无一致的意见。根据现有的临床试验资料,对初治慢性乙型肝炎患者未发现干扰素类药物联合核苷(酸)类似物治疗可提高持久的病毒学应答率;不同的核苷(酸)类似物联合治疗也未能提高近期疗效。因此,《指南》对初治的慢性乙型肝炎患者不推荐联合用药方案,但对拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎患者可加用阿德福韦酯 1-3 个月,然后根据患者病情,可改用阿德福韦酯单独治疗。

最后,庄辉院士和翁心华教授代表两个学会重申:《指南》的作用只是帮助临床医师对乙型肝炎诊断、治疗和预防做出正确决策,而不是强制性标准;也不可能包括或解决慢性乙型肝炎诊断治疗中的所有问题。因此,临床医师在面临某一具体患者时,应充分了解本病的最佳临床证据和现有医疗资源,并在全面考虑患者的具体病情及其意愿的基础上,根据自己的知识和经验,制定合理的诊断和治疗方案。由于慢性乙型肝炎的研究进展迅速,《指南》将根据需要不断更新和完善。

参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华流行病学杂志,2006,27:79-88.

(收稿日期:2006-04-10)

(本文编辑:张林东)