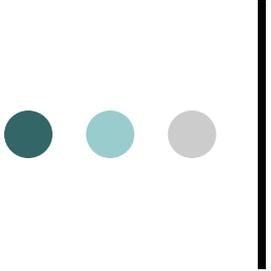
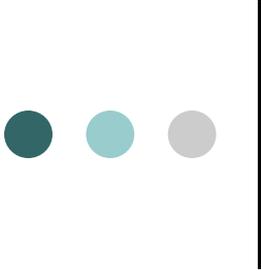


关于慢性乙型肝炎 防治指南版指南



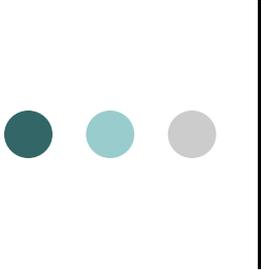
一、病原学

- 属嗜肝DNA病毒科，部分双链环状DNA。
- HBV的抵抗力较强。
- cccDNA半寿期较长，很难从彻底清除。
- A~I 9个基因型，我国以C型和B型为主。
B型感染者较早出现HBeAg血清学转换，较少疾病进展，对干扰素 α 应答率高于C型；A基因型患者高于D基因型。



二、流行病学

- HBV感染呈世界性流行，全球约20亿人曾感染过HBV，其中3.5亿人为慢性HBV感染者，每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和HCC。
- 2006年流行病学调查，我国1-59岁人群HBsAg携带率为**7.18%**，5岁以下儿童的HBsAg仅为**0.96%**。据此推算，我国现有的慢性HBV感染者约9300万人，其中慢性乙型肝炎患者约2000万例。



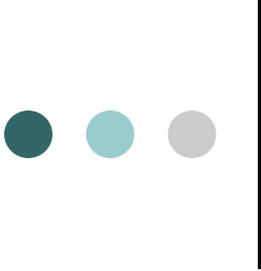
二、流行病学

- **HBV**是血源传播性疾病

主要经血（如不安全注射等）、母婴及性接触传播。

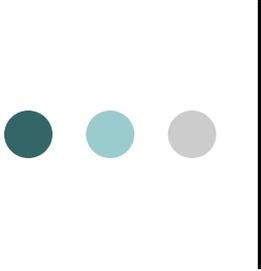
- **HBV**不经呼吸道和消化道传播

日常学习、工作或生活接触，一般不会传染**HBV**。



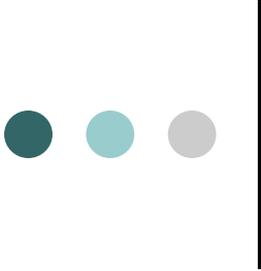
三、自然史

- 感染时的年龄是影响慢性化的最主要因素。
- 婴幼儿期HBV感染可人为地划分为4个期：
 - 免疫耐受期
 - 免疫清除期
 - 非活动或低（非）复制期
 - 再活动期：** 多表现为 HBeAg阴性，有HBV DNA活动性复制、ALT持续或反复异常，成为HBeAg阴性慢性乙型肝炎。



三、自然史

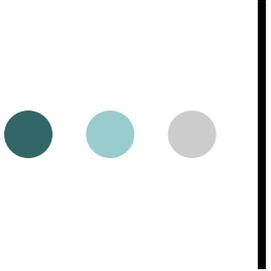
- 并不是所有感染HBV者都经过以上四个期
- 自发性HBeAg血清学转换主要出现在免疫清除期
年龄小于40岁、ALT升高以及感染HBV基因A型和B型者发生率较高。
- 慢性HBV感染者的肝硬化发生率与感染状态有关
免疫清除期是肝硬化的高发时期。
肝硬化的累积发生率与持续高病毒载量呈正相关
高危因素还包括嗜酒、合并HCV、HDV或HIV感染
- 非肝硬化的患者较少发生于HCC



四、预防

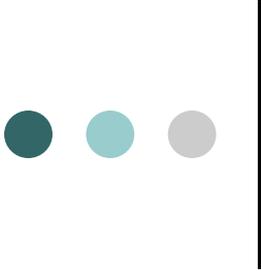
(一) 乙型肝炎疫苗预防：预防HBV感染最有效的方法

- 接种对象主要是新生儿，其次为婴幼儿，**15岁以下未免疫人群**和高危人群。
- 对HBsAg阳性母亲的新生儿，在出生后**24 h**内尽早注射HBIG，同时在不同部位接种疫苗，可提高母婴传播阻断率
- 对免疫功能低下或无应答者，应增加疫苗的接种剂量和针次；对无应答者可再接种**3针**，接种后**1~2个月**检测抗-HBs，如仍无应答，可接种**60μg**重组酵母乙型肝炎疫苗。
- 接种疫苗后有抗体应答者的保护效果可持续**12年**，一般不需进行监测或加强。高危人群如抗-HBs**<10 mIU/mL**，可给予加强免疫。



四、预防

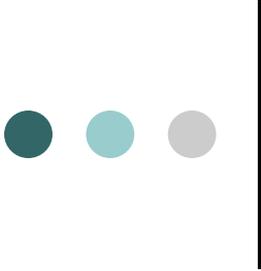
- (二) 切断传播途径
- (三) 意外暴露后**HBV**预防
- (四) 对患者和携带者的管理



五、临床诊断

慢性HBV感染分为：

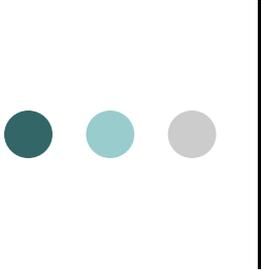
- (一) 慢性乙型肝炎
 - 1. HBeAg阳性慢性乙型肝炎
 - 2. HBeAg阴性慢性乙型肝炎
- (二) 乙型肝炎肝硬化
 - 1. 代偿期肝硬化
 - 2. 失代偿期肝硬化
- (三) 携带者
 - 1. 慢性HBV携带者
 - 2. 非活动性HBsAg携带者
- (四) 隐匿性慢性乙型肝炎



六、实验室检查

（一）生物化学检查

- 1. 血清ALT和AST
- 2. 血清胆红素
- 3. 血清白蛋白
- 4. 凝血酶原时间（PT）及 PTA
- 5. 胆碱酯酶
- 6. 甲胎蛋白（AFP）



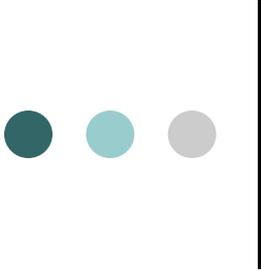
(二) HBV血清学检测

(三) HBV DNA、基因型和变异检测

○ 1. HBV DNA定量检测

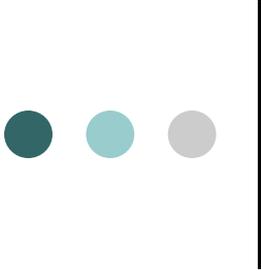
HBV DNA以国际单位 (IU) /mL或拷贝/mL表示, 根据检测方法的不同, 1 IU相当于5.6拷贝。

○ 2. HBV基因分型和耐药突变株检测



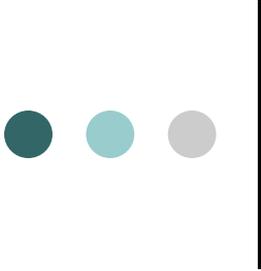
七、影像学诊断

- 可进行超声显像、电子计算机断层扫描（CT）和磁共振成像（MRI）等检查。
主要目的是监测临床进展、了解**有无肝硬化**、发现和鉴别占位性病变性质，尤其是筛查和诊断HCC。
- 肝脏弹性测定（hepatic elastography）：优势在于无创伤性、操作简便、可重复性好，能够识别出轻度肝纤维化和重度肝纤维化 / 早期肝硬化。



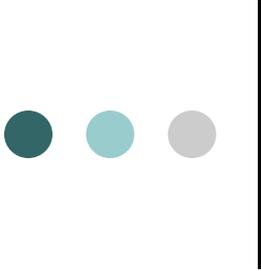
八、病理学诊断

- **肝组织活检的目的** 评估慢性乙型肝炎患者肝脏病变程度、排除其他肝脏疾病、判断预后和监测治疗应答。
- 慢性乙型肝炎的病理学特点是明显的汇管区及其周围炎症。
界面肝炎；肝细胞变性、坏死；纤维间隔；肝硬化
- 慢性乙型肝炎的组织学诊断内容包括有病原学、炎症坏死活动度及肝纤维化的程度。肝组织炎症坏死的分级（G1~4）、纤维化程度的分期（S1~4）。



九、治疗的总体目标

- 慢性乙型肝炎治疗的总体目标是：最大限度地**长期**抑制HBV，减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化，延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、HCC及其并发症的发生，从而改善生活质量和延长存活时间。
- 慢性乙型肝炎治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎和**抗氧化**、抗纤维化和对症治疗，其中抗病毒治疗是关键，只要有适应证，且条件允许，就应进行规范的抗病毒治疗。



十、抗病毒治疗的一般适应证

○ 一般适应证包括：

(1) HBeAg 阳性者，HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/mL（相当于20000 IU/mL）；HBeAg阴性者，HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL（相当于2000 IU/mL）

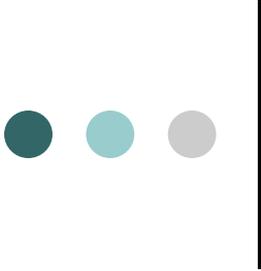
(2) ALT $\geq 2 \times$ ULN；如用干扰素治疗，ALT应 $\leq 10 \times$ ULN，血清总胆红素应 $< 2 \times$ ULN；

(3) ALT $< 2 \times$ ULN，但肝组织学显示Knodell HAI ≥ 4 ，或炎症坏死 \geq G2，或纤维化 \geq S2。

十、抗病毒治疗的一般适应证

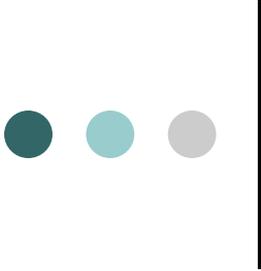
对持续HBV DNA阳性、达不到上述治疗标准、但有以下情形之一者，亦应考虑给予抗病毒治疗

- (1) 对ALT大于正常上限且年龄>40岁者，也应考虑抗病毒治疗(III)。
- (2) 对ALT持续正常但年龄较大者(>40岁)，应密切随访，最好进行肝活检；如果肝组织学显示Knodell HAI \geq 4，或炎症坏死 \geq G2，或纤维化 \geq S2，应积极给予抗病毒治疗(II)。
- (3) 动态观察发现有疾病进展的证据(如脾脏增大)者，建议行肝组织学检查，必要时给予抗病毒治疗(III)。



十、抗病毒治疗的一般适应证

- 在治疗前应排除由药物、酒精或其他因素所致的**ALT**升高
- 也应排除应用降酶药物后**ALT**暂时性正常
- 在一些特殊病例如肝硬化或服用联苯结构衍生物类药物者，其**AST**水平可高于**ALT**，可将**AST**水平作为主要指标



十一、干扰素 α 治疗

- 我国已批准普通干扰素 α （2a，2b和1b）和聚乙二醇化干扰素 α （2a和2b）用于治疗慢性乙型肝炎。
- 荟萃分析表明，普通干扰素治疗慢性乙型肝炎患者，HBeAg血清转换率、HBsAg清除率、肝硬化发生率、HCC发生率均优于未经干扰素治疗者。
- 有研究认为，普通IFN- α 疗程至少1年才能获得较好的疗效（II）。

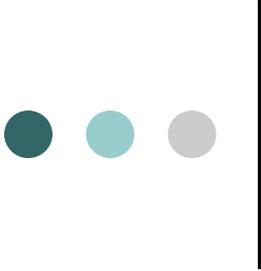
十一、干扰素 α 治疗

(一) 干扰素抗病毒疗效的预测因素

- (1) 治疗前ALT水平较高;
- (2) HBV DNA < 2×10^8 拷贝 / ml; [$< 4 \times 10^7$ IU/mL]
- (3) 女性; (4) 病程短; (5) 非母婴传播;
- (6) 肝组织炎症坏死较重, 纤维化程度轻;
- (7) 对治疗的依从性好; (8) 无HCV、HDV或HIV合并感染;
- (9) HBV基因A型;
- (10) 治疗12或24周时, 血清HBVDNA不能检出 (II)。

其中治疗前ALT、HBV DNA水平和HBV基因型, 是预测疗效的重要因素

- 有研究表明, 在PEG IFN- α 2a 治疗过程中, 定量检测HBsAg水平或HBeAg水平对治疗应答有较好预测作用



十一、干扰素

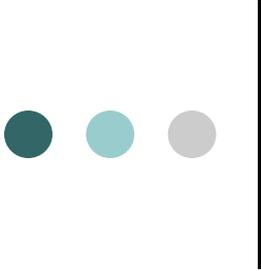
(二) 干扰素治疗的监测和随访

- 治疗前应检查：(1) 生化学指标；(2) 血常规、尿常规、血糖及甲状腺功能；(3) 病毒学标志；(4) 中年以上患者，应作心电图和测血压；(5) 排除自身免疫性疾病；(6) (HCG 检测以排除妊娠。
- 治疗过程中应检查：(1) 开始治疗后的第1个月，应每1~2周检查1次血常规，以后每月检查1次，直至治疗结束；(2) 生化学指标，包括ALT、AST等，治疗开始后每月1次，连续3次，以后随病情改善可每3个月1次；(3) 病毒学标志，治疗开始后每3个月检测1次HBsAg、HBeAg、抗-HBe和HBV DNA；(4) 其他，每3个月检测1次甲状腺功能、血糖和尿常规等指标；如治疗前就已存在甲状腺功能异常或已患糖尿病者，应先用药物控制甲状腺功能异常或糖尿病，然后再开始干扰素治疗，同时应每月检查甲状腺功能和血糖水平；(5) 应定期评估精神状态，对出现明显抑郁症和有自杀倾向的患者，应立即停药并密切监护。

十一、干扰素

○ (三) 干扰素的不良反应及其处理

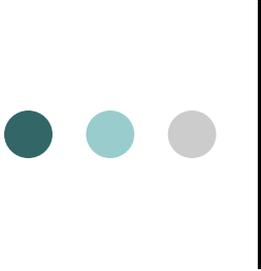
- 1. 流感样症候群 可在睡前注射IFN- α ，或同时服用解热镇痛药。
- 2. 一过性外周血细胞减少 如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.75 \times 10^9/L$ 和（或）血小板 $< 50 \times 10^9/L$ ，应降低IFN- α 剂量；1~2周后复查，如恢复，则逐渐增加至原量。如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 和（或）血小板 $< 30 \times 10^9/L$ ，则应停药。对中性粒细胞明显降低者，可试用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 治疗 (III)。
- 3. 精神异常 症状严重者，应及时停用IFN- α ，必要时神经精神科会诊
- 4. 自身免疫性疾病 一些患者可出现自身抗体，仅少部分患者出现甲状腺疾病 (甲状腺功能减退或亢进)、糖尿病、血小板减少、银屑病、白斑、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮样综合征等，应请相关科室医师会诊共同诊治，严重者应停药。
- 5. 其他少见的不良反应 包括肾脏损害 (间质性肾炎、肾病综合征和急性肾衰竭等)、心血管并发症 (心律失常、缺血性心脏病和心肌病等)、视网膜病变、听力下降和间质性肺炎等，应停止干扰素治疗。



十一、干扰素

(四) 干扰素治疗的禁忌证

- 干扰素治疗的绝对禁忌证包括：妊娠、精神病史 (如严重抑郁症)、未能控制的癫痫、未戒断的酗酒/吸毒者、未经控制的自身免疫性疾病、失代偿期肝硬化、有症状的心脏病。
- 干扰素治疗的相对禁忌证包括：甲状腺疾病、视网膜病、银屑病、既往抑郁症史，未控制的糖尿病、高血压，治疗前中性粒细胞计数 $<1.0 \times 10^9/L$ 和 (或) 血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ ，总胆红素 $>51 \mu\text{mol/L}$ (特别是以间接胆红素为主者。)



十二、核苷（酸）类似物治疗

（一）目前已应用于临床的抗HBV核苷（酸）类似物药物有5种，我国已上市4种。

- 1. 拉米夫定（lamivudine, LAM）
国内外随机对照临床试验表明，100 mg qd可明显抑制HBV DNA水平；HBeAg血清学转换率随治疗时间延长而提高，治疗1、2、3、4和5年时分别为16%、17%、23%、28%和35%；治疗前ALT水平较高者，其HBeAg血清学转换率较高。随机双盲临床试验表明，慢性乙型肝炎伴明显肝纤维化和代偿期肝硬化患者经拉米夫定治疗3年可延缓疾病进展、降低肝功能失代偿及肝癌的发生率。失代偿期肝硬化患者经拉米夫定治疗后也能改善肝功能，延长生存期。国外研究结果显示，拉米夫定治疗儿童慢性乙型肝炎的疗效与成人相似，安全性良好。我国临床研究也显示相似的临床疗效和安全性[72]。

拉米夫定不良反应发生率低，安全性类似安慰剂。随治疗时间延长，病毒耐药突变的发生率增高（第1、2、3、4年分别为14%、38%、49%和66%）

十二、核苷（酸）类似物治疗

○ 2.阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV)

对HBeAg阳性患者治疗1、2、3年时，HBV DNA<1000 拷贝/mL者分别为28%、45%和56%，HBeAg血清学转换率分别为12%、29%和43%；耐药率分别为0%、1.6%和3.1%。

对 HBeAg阴性患者治疗5年，HBV DNA<1000 拷贝/mL者为67%、ALT复常率为69%；治疗4年、5年时，有肝脏炎症坏死和纤维化程度改善者分别为83%和73%；治疗5年时患者的累积耐药基因突变发生率为29%、病毒学耐药发生率为20%、临床耐药发生率为11%；轻度肌酐升高者为3%。

阿德福韦酯联合拉米夫定，对于拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎能有效抑制HBV DNA、促进ALT复常，且联合用药者对阿德福韦酯的耐药发生率更低。多项研究结果显示，对发生拉米夫定耐药的代偿期和失代偿期肝硬化患者，联合阿德福韦酯治疗均有效。

十二、核苷（酸）类似物治疗

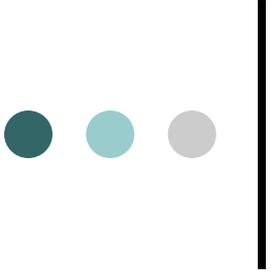
3.恩替卡韦 (entecavir, ETV)

- 对于HBeAg阳性慢性乙肝患者，恩替卡韦治疗48周时HBV DNA下降至300拷贝/mL以下者为67%、ALT复常者为68%、有肝组织学改善者为72%，均优于接受拉米夫定治疗者；但两组HBeAg血清转换率相似（21%和18%）。
- 对于HBeAg阴性患者，恩替卡韦治疗48周时HBV DNA下降至PCR检测水平以下者为90%、ALT复常率为78%、肝组织学改善率为70%。
- 长期随访研究表明，对达到病毒学应答者，继续治疗可保持较高的HBVDNA抑制效果。日本研究恩替卡韦3年累积耐药率为1.7%~3.3%。
- 拉米夫定治疗失败患者使用恩替卡韦每日1.0mg亦能抑制HBV DNA、改善生化指标，但疗效较初治者降低，且病毒学突破发生率明显增高，故不宜再提倡。

十二、核苷（酸）类似物治疗

4. 替比夫定（telbivudine, LdT）

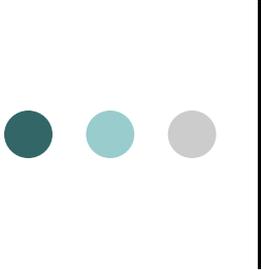
- HBeAg阳性患者治疗52周时，替比夫定组HBV DNA下降至PCR法检测水平以下者为60.0%、ALT复常率为77.2%、耐药发生率为5.0%、肝组织学应答率为64.7%，均优于拉米夫定治疗组，但其HBeAg血清转换率（22.5%）与后者相似；
- HBeAg阴性患者治疗52周时，其HBV DNA抑制、ALT复常率及耐药发生率亦优于拉米夫定组。治疗2年时，其总体疗效（除HBeAg消失及血清转换率外）和耐药发生率亦优于拉米夫定组。
- 基线HBV DNA $<10^9$ 拷贝/mL 及ALT ≥ 2 ULN的HBeAg阳性患者，或HBV DNA $<10^7$ 拷贝/mL 的HBeAg阴性患者，经治疗24周时如达到HBVDNA < 300 拷贝/mL，治疗到1年、2年时有更好的疗效和较低的耐药发生率。
- 总体不良事件发生率和拉米夫定相似，但治疗52周和104周时发生3-4级肌酸激酶（CK）升高者为分别7.5%和12.9%，而拉米夫定组分别为3.1%和4.1%。



十二、核苷（酸）类似物治疗

5. 替诺福韦酯（tenofovir disoproxil fumarate, TDF）

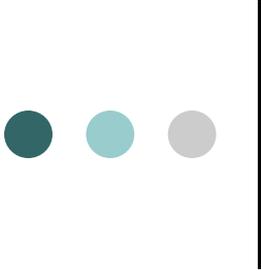
- TDF与阿德福韦酯结构相似，但肾毒性较小，治疗剂量为每日300mg。本药在我国尚未被批准上市。
- 研究显示抑制HBV的作用优于ADV，未发现与替诺福韦酯有关的耐药突变。



十二、核苷（酸）类似物治疗

（二）核苷（酸）类似物治疗的相关问题

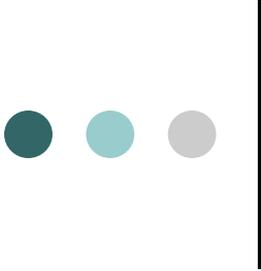
- 1.治疗前相关指标基线检测：（1）生化学指标，主要有ALT、AST、胆红素、白蛋白等；（2）病毒学标志，主要有HBV DNA和HBeAg、抗-HBe；（3）根据病情需要，检测血常规、血清肌酐和肌酸激酶等。如条件允许，治疗前后最好行肝穿刺检查。
- 2.治疗过程中相关指标定期监测：（1）生化学指标，治疗开始后每月1次、连续3次，以后随病情改善可每3个月1次；（2）病毒学标志，主要包括HBV DNA和HBeAg、抗-HBe，一般治疗开始后1-3个月检测1次，以后每3-6个月检测1次；（3）根据病情需要，定期检测血常规、血清肌酐和肌酸激酶等指标。



十二、核苷（酸）类似物治疗

3. 预测疗效和优化治疗:

- 有研究表明，除基线因素外，治疗早期病毒学应答情况可预测其长期疗效和耐药发生率。
- 核苷（酸）类似物治疗路线图概念，强调治疗早期病毒学应答的重要性，并提倡根据 **HBV DNA** 监测结果给予优化治疗。
- 各个药物的最佳监测时间点和判断界值可能有所不同。对于应答不充分者，采用何种治疗策略和方法更有效，尚需前瞻性临床研究来验证。



十二、核苷（酸）类似物治疗

4. 密切关注患者治疗依从性问题:

- 用药剂量
- 使用方法
- 是否有漏用药物
- 是否自行停药

确保患者已经了解随意停药可能导致的
风险，提高患者依从性。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/205102211034011200>