

## 2007 亚太区肝病年会丙型肝炎诊治专家共识

(亚太区肝病研究协会丙型肝炎协作组)

王美霞 牛俊奇 整理

### 一、HCV 感染的实验室检测

丙型肝炎病毒(HCV)既往感染的检测,使用最多的方法是酶免疫分析法(EIA)检测抗-HCV。抗-HCV 阳性提示既往 HCV 感染,但不能说明是急性、慢性感染及感染是否已清除,抗-HCV 检测阴性通常说明没有 HCV 感染。急性 HCV 感染最初几周内,抗-HCV 可能还检测不到(即所谓的窗口期),免疫抑制状态的患者抗-HCV 也可能检测不到。已清除的 HCV 感染者由于体内抗体滴度下降,若干年后亦可检测不到抗-HCV。一致推荐的确证方法包括:(1)EIA 法对同一样品设复检;(2)另一轮 EIA 法对同一样品复检;(3)免疫印迹(immunoblot)法;(4)EIA 法高信号可很好地预测抗-HCV 阳性;(5)核酸检测法(NAT)检测 HCV RNA。

HCV RNA 检测有助于诊断,但不能作为确证试验。理想的办法是所有样品都应用高特异性试剂盒重新检测,但受资金限制。HCV RNA 定量检测可提供的信息:(1)监测慢性化;(2)监测抗病毒治疗的疗效;(3)评估抗-HCV 不确定的样品 HCV 暴露的情况。

高感染风险者抗-HCV 检测结果若阴性或不确定,同时存在免疫抑制状态(接受某种治疗或其他疾病,如血液透析或合并 HIV 感染),HCV RNA 检测非常必要。HCV 基因型检测也有必要,有多种分型系统。Simmonds 法将 HCV 分为 6 个基因型及若干亚型。基因型 1、2 和 3 型全球分布,其他型仅为地域分布。基因型和病毒载量是决定慢性丙型肝炎(CHC)治疗的关键因素。HCV 基因型可通过几种方法来确定,主要方法有:(1)PCR 产物直接测序;(2)反向杂交(如线性探针分析);(3)型特异性 PCR;(4)PCR 扩增后限制性片段长度多态性(RFLP);(5)实时定量 PCR 扩增后熔合曲线;(6)型特异性抗体;(7)质谱仪分析限制性片段质量多态性。5'-非翻译区(UTR)高度保守,又足以区分亚型,与 NS5B 分型结果高度一致,但不能有效区分亚太区高流行的 6a-1 型和 1/1b 型。核心区测序分析可有助于鉴别 6a-1 型。如不能有效鉴定 6a-1 型,则影响 1/1b 型接受干扰素(IFN)治疗的持续病毒学应答(SVR)预测。

疾病活动、慢性化进展和 HCV 病毒载量之间无相关性。病毒载量是预测治疗应答的一个指标。治疗过程中检测病毒载量很有用,特别是对基因 1 型感染者,缺乏早期应答预示长期治疗失败。感染 2/3 型 HCV 的患者,几乎都能实现早

作者单位:130021 长春,吉林大学第一医院感染科

通讯作者:牛俊奇 Email:junqiniu@yahoo.com.cn

期应答,因而不推荐病毒载量检测,HCV RNA 核酸定性检测更有价值。传统的 PCR 检测病毒载量有诸多不足之处,特别是在动力学方面有局限性。使用自行开发方法的实验室应采用实时定量 PCR 的模式,这种分析能够被世界卫生组织(WHO)的国际标准所校正。

商业化 HCV 核心抗原检测有时可代替 HCV RNA 检测,两者有很好的一致性,但灵敏度不够好,不能作为治疗中监测的指标,仅可用于血清转换窗口期献血者的筛选。

HCV 感染实验室检测共识:(1)抗-HCV 检测应使用批准的第 3 或 4 代 EIA 方法;(2)如果 EIA 法阴性则可报抗-HCV 阴性;血液透析患者或合并 HiV 感染者可表现为抗-HCV 阴性而 HCV RNA 阳性;(3)单一批次 EIA 检测中,若信号界值高,足以预测真正阳性结果,则可报抗-HCV 阳性;(4)未达到这一水平的样品,或结果接近界值,则需定性测定 HCV RNA,和/或再次测抗-HCV 及 HCV RNA;(5)HCV RNA 定性或定量检测需设立适当的污染对照;(6)用专门的试管盛放 HCV RNA 定性或定量(病毒载量)检测血样,不可与其他检测样品混用;(7)HCV RNA 定量结果可用 IU/ml(亦可用拷贝/ml)来表示;(8)HCV 基因型检测对估计疗程及判断疗效很重要。基因分型 PCR 反应引物是针对 5'-UTR 设计的,不能有效区分东南亚流行的基因 6 型和 1 或 1b 型;(9)加入外部质量控制程序比较理想;(10)所有测试都要进行内部质量控制。

## 二、HCV 感染的预防

WHO 估计全球约 1.7 亿人感染了 HCV。亚洲 HCV 感染人口的比例跨度大,从新西兰的 0.3% 到柬埔寨的 4%。太平洋地区的数据较难获得,某些地区抗-HCV 的流行率接近 4.9%。中东地区流行接近率 12%。由于难以区分新发病例还是慢性感染病例的首次诊断,很难获得新发病例的数据。各国传播方式有区别,新发病例的发生率各不相同。亚太地区 HCV 感染的流行病学正发生变化。在新千年由于加强了血液制品的筛查以及废除了有偿献血,静脉药瘾已成最主要的 HCV 传播方式。

澳大利亚约 65% 门诊 HCV 感染者是静脉药瘾感染,也与新感染相关。更换注射器计划和大众教育等可减少 HCV 传播。静脉药瘾导致新感染的不断发生。其他地区 HCV 传播危险因素数据相对较少。日本青年人 HCV 感染率较年长者低,说明 HCV 感染率在降低。日本和台湾传统治疗如针灸、民间疗法等是 HCV 传播的主要方式。纹身、越南和柬埔寨的纹眉可能是传播的重要因素。

医疗操作使用非一次性注射器、针头曾是 HCV 感染的重要方式。未经筛选的血液和血液制品也曾是重要的感染方式。对献血者的筛选很大程度上降低了输血后 HCV 的传播。亚洲某些地区对献血者缺乏常规的筛选仍是造成新发病例不断发生的原因。一些现代治疗手段如血液透析由于对血液造成污染有传播 HCV 的风险。

7% 的 HCV RNA 阳性母亲可造成母婴传播。在亚太地区有一些关于母婴传

播流行和危险因素的研究,由于对母婴传播定义不同,不能进行直接比较。母婴传播严格定义包括:(1)在大于 18 个月龄的婴儿体内可以测到抗-HCV 阳性;(2)在 3~6 个月龄婴儿体内检测到 HCV RNA;(3)在一个婴儿体内至少 2 次随机检测 HCV RNA 阳性;(4)婴儿体内 ALT 增高;(5)或在母亲和婴儿体内检测到同样的基因型。合并感染 HIV 以及体内高 HCV RNA 载量是造成围产期感染的危险因素。垂直传播儿童 10~15 岁之前很少出现 HCV 感染相关症状和体征。近 20% 的儿童可清除病毒,50% 为慢性无症状感染,30% 表现为伴有 ALT 升高的慢性感染。HCV 可以通过性传播,但发生率较低。预防的数据较少,性行为中的血液污染可增加 HCV 感染风险。

HCV 感染预防的共识:(1)所有国家都应使用第 3 或第 4 代 EIA 方法对献血者进行抗-HCV 筛选。对献血者进行常规核酸检测的性价比有待更多证据;(2)对医疗装置进行常规感染控制很有必要。侵袭性操作中使用一次性或经过充分灭菌的材料,所用器材进行充分清洁和灭菌;(3)亚太地区通过静脉药瘾传播 HCV 感染有增加的趋势,因而宣教非常重要,尤其对学龄儿童。注射器针头交换计划也应执行。对纹身和传统医疗或其他类似医疗方式从业人员进行如何减少血液污染传播的教育非常重要,涉及到对皮肤和黏膜表面消毒的技术。

### 三、HCV 感染的自然史

自然史研究存在一些无法克服的不利因素。难以确定获得感染的时间,原发感染往往是无症状的,疾病进展是缓慢的。自然史数据因研究方法不同而异,比如是前瞻性还是回顾性研究。不同研究人群所得出的结论也不同,如肝病门诊患者、献血者、社会调查、输血后感染等。急性 HCV 感染:(1)20%~30% 患者有症状;(2)暴发性肝衰竭非常罕见;(3)暴露后约 2~8 周的时间出现 ALT 升高;(4)暴露后约 1~2 周血清中可检测到 HCV RNA;(5)ALT 升高和出现临床症状之前 HCV RNA 可达峰值;(6)20%~50% 患者可以自发清除病毒;(7)有症状和女性患者更易清除病毒;(8)大多数病毒的清除在最初 12 周内;(9)50%~80% 的慢性化率。慢性 HCV 感染:(1)20%~30% 的患者发展为慢性进展性肝病,最终导致肝硬化和肝细胞癌(HCC);(2)感染 20 年后肝硬化发生率显著上升;(3)感染 20 年后 HCC 发生率显著上升。

与肝病进展相关因素有:感染持续时间、获得感染的年龄、性别、饮酒、免疫抑制情况(如合并 HIV 感染或器官移植)、肥胖和胰岛素抵抗、合并有其他病毒感染、ALT 升高以及遗传因素等。虽然 ALT 升高提示活动性肝损伤,但正常的 ALT 水平亦不能排除显著的肝脏疾病;基线肝脏病理变化水平如炎症活动度及纤维化分级是进展为肝硬化的预测指标;一旦进展为肝硬化,HCC 的年发生率约为 1%~4%,基线甲胎蛋白(AFP)升高者发生率更高。

HCV 感染自然史的共识:(1)急性感染患者应监测自发的病毒清除。有症状者及女性更易清除病毒;(2)慢性 HCV 感染者血清 ALT 升高提示肝脏损害进展,ALT 正常也不能排除显著的肝脏损害。纤维化指数(Metavir 指数 >2 或 Ishak 指



数 >3) 提示进展性肝脏损害;(3) 慢性 HCV 感染中,酒精摄入和胰岛素抵抗在疾病进展中的作用已得到广泛认同。推荐酒精的摄入量应该低于 WHO 酒精性肝病指南中的数值。建议通过运动和饮食控制达到理想体重指数(BMI)来控制糖尿病和胰岛素抵抗;(4) HCV 感染相者失代偿肝硬化年发生率 3% ~ 4%, HCC 年发生率 1.4% ~ 6.9%。代偿期肝硬化患者 10 年生存率是 80%,失代偿肝硬化患者 10 年生存率锐减至 25% 左右。HCC 是慢性 HCV 感染常见的危及生命的并发症。对肝硬化患者应该进行常规的监测以早期发现 HCC;(5) IFN 治疗对于防止 HCV 相关性肝硬化发生有益。在获得 SVR 的患者中,失代偿肝硬化的 5 年发生率是 1%。获得生化应答的患者,失代偿的 5 年发生率是 9.1%。

#### 四、HCV 感染的治疗

HCV 感染治疗的重点是病毒清除,标志是最敏感的方法在血清中查不到 HCV RNA。快速病毒应答(RVR):开始治疗 4 周后血清中检测不到 HCV RNA (<50 IU/ml);早期病毒学应答(EVR):开始治疗后 12 周血清中检测不到 HCV RNA (<50 IU/ml)或较基线水平下降至少 2 log<sub>10</sub>;应用聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)治疗研究发现获得 EVR 的患者有 65% ~ 72% 可获得 SVR;治疗结束时的病毒学应答(ETVR):指治疗结束时在血清中检测不到 HCV RNA;持久病毒学应答(SVR):指随访 24 周血清中检测不到 HCV RNA (<50 IU/ml);低病毒载量(LVL):指血清中 HCV RNA <400 000 IU/ml;高病毒载量(HVL):指血清中 HCV RNA >400 000 IU/ml。SVR 可预示阻断肝脏纤维化,预防 HCC 的发生,改善其临床转归。SVR 有以下益处:(1)减缓纤维化;(2)HCC 发生率降低;(3)减少其他相关合并症,包括肝功能衰竭和肝病相关死亡;(4)提高生存质量。

治疗期间应戒酒。对 HAV 和 HBV 没有免疫力的患者建议接种疫苗。

随着疗效的提高,肝活检的价值受到了怀疑,该项操作存在潜在风险,另外可能存在取样误差。临床、生化以及影像学检查结合可发现处于进展期肝硬化患者,但不能发现纤维化程度较低的患者。肝活检将有利于发现后者。虽有可检测肝纤维化的指标,但其精确度不好尚不能作为常规检查。

急性 HCV 感染时 HCV RNA 往往先于抗-HCV 阳性,且此时是诊断的唯一指标。急性感染通常进展为慢性,特别是在无症状感染者中。接近 50% 有症状者可自发清除病毒。女性感染者及感染非 1 型病毒更易自发清除。感染 12 周后很少再出现自发清除,在急性期治疗可以较慢性期获得更好的 SVR。在急性期进行抗病毒治疗的目的是防止慢性化。急性感染者应用常规 IFN 每天注射继以每周注射 3 次,或 PEG-IFN 治疗 24 周均可取得高的 SVR。PEG-IFN 疗效优于普通 IFN 联合 RBV。普通 IFN 或 PEG-IFN 联合 RBV 可显著提高 SVR。基因 2、3、4 型治疗的应答优于基因 1 型,前者应用 PEG-IFN 治疗疗程可缩短至 12 周。不推荐在针刺损伤中预防性使用 IFN,因感染率非常低。

慢性 HCV 感染 IFN 治疗的目的是预防肝炎相关并发症包括 HCC 的发生。影响治疗转归的因素:(1)年龄;(2)性别;(3)病毒基因型;(4)病毒载量;(5)纤

维化程度,特别是 F3、F4。IFN 联合 RBV 在 ALT 正常或升高的患者中疗效相似,因此 ALT 正常的患者也应治疗。F0 或 F1 纤维化阶段的患者没有必要进行抗病毒治疗,有症状或肝活检显示明显炎症或迫切要求治疗者应考虑治疗。应告知所有患者:(1)疾病自然史,特别是相关并发症及出现时间;(2)疗效;(3)费用;(4)副作用;(5)服用 RBV 需避孕。

近年来 CHC 抗病毒治疗 SVR 得到了提高。随机对照研究显示,每周一次皮下注射 PEG-IFN 联合 RBV 一年使疗效达到了最大化。这是目前标准的治疗方案,尤其对基因 1 型感染者。目前有 2 种获批准的 PEG-IFN,大规模的 III 期临床试验证实,PEG-IFN 联合 RBV 治疗 48 周与普通 IFN 联合 RBV 相比获得更高的 SVR。感染 2/3 型的患者 SVR 可达 80% 以上。感染基因 1 型的患者治疗 1 年,2/3 型患者治疗 6 个月,基因 4、5 及 6 型感染者的疗程尚不能确定。低病毒载量者可获得较高的 SVR。能获得 RVR 的低病毒载量基因 1 型患者只需联合治疗 6 个月;低病毒载量基因 2/3 型感染者如获得 RVR 能否只治疗 12 ~ 16 周尚存在分歧。基因 2 型似可如此短期治疗,而基因 3 型则显不足。推荐剂量为每周 PEG-IFN- $\alpha$ 2a 180  $\mu$ g,PEG-IFN- $\alpha$ 2b 1.5  $\mu$ g/kg 体重。RBV 推荐剂量为体重在 75 kg 以下者 1000 mg 每日,大于 75 kg 者每日 1200 mg。

PEG-IFN 和 RBV 使用绝对禁忌证:(1)有精神病史或严重的抑郁症;(2)未控制的癫痫;(3)肝功能失代偿;(4)妊娠(RBV);(5)肾功能衰竭(RBV);(6)严重心脏病(RBV)。相对禁忌证:(1)既往抑郁症病史;(2)未控制的糖尿病;(3)未控制的高血压;(4)视网膜病变;(5)银屑病;(6)自身免疫性甲状腺炎以及其他活动性自身免疫病如自身免疫性肝炎等;(7)有症状的心脏病或严重的血管疾病(RBV);(8)贫血/缺血性血管病(RBV)。除了上述禁忌证外,在下述情况下使用 IFN 应该特别注意:(1)嗜中性粒细胞缺乏症(粒细胞计数  $< 1500/\mu\text{l}$ );(2)血小板减少症(血小板计数  $< 85\ 000/\mu\text{l}$ );(3)器官移植;(4)既往有自身免疫疾病史;(5)存在甲状腺自身抗体;(6)  $> 70$  岁。

IFN 治疗前应进行一些检测以及时发现某种副作用的潜在危险,治疗中监测以预防严重不良事件。PEG-IFN 联合 RBV 的副作用与普通 IFN 联合 RBV 相似。IFN 的副作用有:血细胞减少、甲状腺功能异常、抑郁、易怒、注意力和记忆下降、视力下降、疲劳、肌痛、头痛、恶心和呕吐、食欲下降和体重减轻、低热和皮肤敏感、失眠、耳聋、耳鸣、间质纤维化和脱发。RBV 相关副作用有溶血性贫血、疲乏、瘙痒、皮疹、咳嗽、胃肠道功能紊乱、咽炎、痛风和出生缺陷。服用 RBV 者应该坚持避孕到治疗结束后 6 个月。初始治疗前几周不良反应比较明显,使用止痛剂和抗抑郁药后可减轻。由 IFN 和 RBV 引起的不良反应可以用促红细胞生长素和粒细胞集落刺激因子来解决。

未取得 SVR 患者的治疗:40% PEG-IFN 单用治疗失败者,10% PEG-IFN 和 RBV 联合治疗失败者,近 50% 单用 IFN 治疗后复发者应用 PEG-IFN 联合 RBV 治疗可获得 SVR。同样基因 2/3 型和低病毒载量是再治疗成功的预测指标。再治

疗对减轻炎症和纤维化、逆转早期肝硬化有益处,延迟 HCC 发生。建议纤维化程度较高且未取得 SVR 的患者进行 IFN 或 PEG-IFN 的持续治疗。

除了 IFN 治疗外,在亚太地区广泛使用的辅助或补充治疗的目的包括提高 SVR;减轻肝脏纤维化,特别是在未获得 SVR 患者中;减轻症状。尚未证明辅助或补充治疗具有阻止纤维化进程或提高 SVR 的作用。联合治疗药物包括胸腺素  $\alpha 1$  和金刚烷胺。在缺乏能获得 SVR 的有效治疗时可考虑使用降低 ALT 的药物。这些辅助治疗措施有放血疗法、复方甘草酸酐(SNMC)和熊去氧胆酸(UDCA)。已证实放血疗法(或其他能够减轻铁负荷的方法)等并不能带来益处。胸腺素  $\alpha 1$  单用或与 IFN 联合似有前途,但需大规模的临床研究验证。中草药治疗特别是与 IFN 合并使用应监测患者的肝、肾和肺毒性。对 IFN/RBV 治疗无应答的患者可试用维生素 E、胸腺素  $\alpha 1$ 、白细胞介素-10、熊去氧胆酸、甘草甜素及其他中草药(水飞蓟素),以评估他们在减轻纤维化和减少 HCC 发生率方面的作用。

HCV 感染治疗的共识:(1)实现 SVR 是 HCV 感染抗病毒治疗的目标。生化和组织学应答是次要目标,ALT 复常和组织学改善可影响 HCV 感染的自然史和临床转归;(2)组织学检查在开始治疗前不应强制进行,尤其是基因 2/3 型感染者。治疗前组织学检查可帮助判断预后;(3)高感染风险者诊断为急性 HCV 感染需检测 HCV RNA;急性感染者的抗病毒治疗应该推迟至 8~16 周进行,因为有可能实现自发清除,特别是有症状的患者;普通 IFN(大剂量)和 PEG-IFN 均可用于急性感染的治疗;基因 1 型急性感染应该治疗 24 周;基因 2/3 型感染可以治疗 12 周;在急性感染者中不论是普通 IFN 还是 PEG-IFN 联合 RBV 后似乎都不能提高 SVR;(4)慢性 HCV 感染治疗中,ALT 正常者与 ALT 升高者的应答率接近,所以 ALT 正常者也应考虑治疗;慢性感染者肝活检纤维化在 F1 及以上者是治疗的指征;基因 2/3 型慢性感染者无须考虑疾病的阶段而应进行治疗;(5)代偿期肝硬化患者可考虑治疗;失代偿肝硬化患者现有治疗不可行,可考虑肝移植;(6)基因 1 型的慢性感染者推荐 PEG-IFN 联合 RBV 治疗 48 周,获得 RVR 的患者可以治疗 24 周后停止,获得 EVR 的患者治疗应该维持至 48 周,12 周时未获得 EVR 的患者可以考虑停药;对于基因 2/3 型慢性感染者,推荐普通 IFN 联合 RBV 或 PEG-IFN 单用/联合 RBV 治疗 24 周(尽管肝硬化或高病毒载量的患者 PEG-IFN 联合 RBV 可能更有效),基因 2 型感染者缩短疗程至 16 周可获得与 24 周相同的 SVR。慢性感染者如不能使用 RBV 或有禁忌证,可单用 IFN,仍有一定疗效,基因 1 型感染者或肝硬化患者 SVR 会有所下降;(7)在进行 IFN 和 RBV 治疗前,应采集完整病史和完善临床检查,基线实验室检查包括肝脏生化、肾功能、血细胞计数、甲状腺功能和自身抗体、血清 HCV RNA(定量)和病毒基因型。如需要可行肝脏活组织检查,或心肺功能评估,精神状态评估和妊娠试验。治疗中每次访视都应进行病史采集和临床检查,每 4 周化验肝肾功能,第 2、4 和 6 周检测细胞计数,以后每 4 周进行一次,第 4 周和 12 周检测 HCV RNA,每 3~6 个月检测甲状腺功能。如需要可评估精神状况、胸部 X 线检查、眼科、听力检查、心脏评估,再



次强调需避孕;(8)如获得了 ETVR,保持随访,且在 24 周时检测 HCV RNA 以判断是否获得 SVR。服用 RBV 的患者继续避孕至少 6 个月,单用普通 IFN 或者 PEG-IFN 治疗无应答或复发的患者,可以考虑 PEG-IFN 联合 RBV 再治疗,特别是显著纤维化或肝硬化的患者。

### 五、特殊人群的处理

拟肝移植的 HCV 感染者:HCV 相关的终末期肝病(ESLD)和 HCC 是目前欧洲、北美以及澳大利亚成人肝移植的首要指征,且在将来 10 年中将在器官移植中所占比例超过 50%。HCV 相关 ESLD 进行选择肝移植的最低指征与其他原因所致慢性肝衰竭指征相同。任何生命期望值显著缩短的患者或生存质量严重降低的患者都应该考虑进行肝移植。伴有肝硬化的患者其生存期可以根据 Child-Pugh 分级进行粗略估计。MELD 评分系统包括胆红素、凝血酶原活动度(INR)以及血肌酐,用于预测短期死亡率,在北美用于减少等待肝移植登记者的数量(那些 MELD 评分 <15 的患者将不予登记),并对已登记肝移植的患者死亡率进行预测,以便使疾病最严重的患者优先接受移植。除 Child-Pugh 和 MELD 评分,其他指标有:利尿剂抵抗性腹水或胸水而不能接受 TIPS 者、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征、肝肺综合征、难治性脑病以及小肝癌。

肝癌诊断的米兰标准(手术前影像学检查直径小于 5 cm 的不可切除的单个病灶;或者不超过 3 个病灶,每个病灶小于 3 cm),全世界都作为肝移植的标准。美国加州大学三番分校(UCSF)的标准基本相似,但稍有扩大:单个病灶直径不超过 6.5 cm,或 3 个病灶直径相加不超过 8 cm。被诊断为 HCC 的患者至少每 12 周进行一次 CT 或者 MRI 检查以确定其癌灶的大小仍然保持在可以接受肝移植的范围内。在移植前血清 HCV RNA 阳性的患者,在移植后通常要发生移植肝脏肝炎的再发。从第 7 天开始,病毒血症水平开始上升,大多数在移植后 4~12 周发展为急性肝炎,同时伴有 HCV 病毒载量的急剧升高。小部分患者(2%~5%)发展为严重的胆汁淤积性肝炎,特征为极高的 HCV 病毒载量,严重的高胆红素血症。

(收稿日期:2007-01-10)

(本文编辑:成军)