

肝脏病诊疗指南 和共识汇编

编写 成 军 徐小元 于岩岩



人民卫生出版社

肝脏病诊疗指南 和共识汇编

编写 成 军 徐小元 于岩岩

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肝脏病诊疗指南和共识汇编/成军,徐小元,于岩岩编写.
—北京:人民卫生出版社,2016

ISBN 978-7-117-23483-2

I. ①肝… II. ①成… ②徐… ③于… III. ①肝疾病-
诊疗 IV. ①R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 270544 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

肝脏病诊疗指南和共识汇编

编 写:成 军 徐小元 于岩岩

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E-mail: pmph @ pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京汇林印务有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/32 印张:14.5

字 数:401 千字

版 次:2016 年 12 月第 1 版 2016 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-23483-2/R·23484

定 价:49.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

生物医学的快速发展、医药卫生体制改革的大潮都深深影响着医院、医师、患者的行为。职业医师的临床实践、医院管理的规范化和科学化、患者对于医疗服务的期望,都为当前的临床医学实践提出了更高的要求。不仅如此,医疗付费政策和监管部门都会关注医院、医师的行为规范,如临床路径的提出、DRGs付费方式的改革等。循证医学原则的发展也越来越受到重视。在这样的大背景下,医疗实践的规范化是方方面面的共同要求。因此,当前临床医学中循证医学的核心证据以及由此衍生出来的指南性文件,则成了执业医师最为需要的知识更新内容。这同时也为以循证医学为基础的指南文件的形成提供了坚实的基础。

为了进一步规范肝脏病学执业医师的临床实践,国内外陆续推出了一系列的指南并在适当时机进行更新。为了提供更为实用的临床指南性文件,北京亚太肝病诊疗技术联盟(Asia-Pacific Alliance of Liver Diseases, Beijing, APALD)组织全国部分肝病专家,就目前该领域中重要方向的最新进展,形成了一系列专家共识,以服务于广大的肝脏病学执业医师。从2011年开始,由全国100多家传染病医院共同参与的“肝脏病和感染病指南和共识百城巡讲”学术活动,将最新的知识和进展送到临床一线,共同提高全国肝脏病学临床医师的知识和临床实践能力。这一活动仍在如火如荼地进行着。相信经过这一大型学术推广活动,30 000余名肝脏病学临床医师可获得培训,将极大地促进我国肝病临床水平的提高。

我们编辑出版这一汇编,希望能够及时提供最新的学科进展,同时为正在举行的百城巡讲提供资料。此时此刻,我们感谢多年来支持这项工作的全国各位著名的肝脏病学专家,我们不

仅学习专家们的知识,还有机会学习专家们高度负责、严谨的科学态度。虽然这些文件的形成凝聚了广大专家的心血,但是挂一漏万、甚至谬误之处在所难免。恳请使用《肝脏病诊疗指南和共识汇编》的各位专家及同行不吝赐教,使我们这项工作能够持续做下去,而且越做越好。

北京亚太肝病诊疗技术联盟

2016年11月16日

目 录

第 1 节	慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)	1
第 2 节	丙型肝炎防治指南(2015 年版)	59
第 3 节	肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南	115
第 4 节	甘草酸制剂肝病临床应用专家共识	165
第 5 节	胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识:2015 年更新	189
第 6 节	瞬时弹性成像技术(TE)临床应用专家共识(2015 年)	226
第 7 节	慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识:2015 年更新	249
第 8 节	恩替卡韦临床应用专家共识:2015 年更新	273
第 9 节	替诺福韦酯治疗慢性 HBV 感染临床应用专家共识	295
第 10 节	恩曲他滨抗 HBV 治疗临床应用专家共识	313
第 11 节	双环醇片临床应用专家建议	324
第 12 节	慢性病毒性肝炎患者干扰素 α 治疗不良反应临床处理专家共识	338
第 13 节	乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家共识	356
第 14 节	慢性乙型肝炎核苷(酸)类药物经治患者抗病毒治疗专家共识	368

第 15 节	HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家 共识	384
第 16 节	核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药 及其管理	401
第 17 节	乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗 病毒治疗的综合管理	426

第1节

慢性乙型肝炎防治指南（2015年版）

中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会

本指南为规范慢性乙型肝炎(CHB)的预防、诊断和抗病毒治疗而制定, 涉及 CHB 其他治疗方法和策略请参阅相关的指南和共识。

中华医学会肝病学分会和感染病学分会于 2005 年组织国内有关专家制定了《慢性乙型肝炎防治指南》(第 1 版), 并于 2010 年第 1 次修订。近 5 年来, 国内外有关 CHB 的基础和临床研究取得很大进展, 为此我们对本指南再次修订。

本指南旨在帮助临床医生在 CHB 诊断、预防和抗病毒治疗中做出合理决策, 但不是强制性标准, 也不可能涵盖或解决 CHB 诊治及管理中的所有问题。因此, 临床医生在面对某一患者时, 应在充分了解有关本病的最佳临床证据、认真考虑患者具体病情及其意愿的基础上, 根据自己的专业知识、临床经验和可利用的医疗资源, 制订全面合理的诊疗方案。我们将根据国内外的有关进展, 继续对本指南进行不断更新和完善。

本指南中的证据等级分为 A、B 和 C 三个级别, 推荐等级分为 1 和 2 两个级别(表 1, 根据 GRADE 分级修订)。

表 1 推荐意见的证据等级和推荐等级

级别	详细说明
证据级别	
A 高质量	进一步研究不大可能改变对该疗效评估结果的信心
B 中等质量	进一步研究有可能对该疗效评估结果的信心产生重要影响
C 低质量	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果,且该评估结果很可能改变
推荐等级	
1 强推荐	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
2 弱推荐	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等,更倾向于较低等级的推荐

1 术语

慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染(chronic HBV infection): HBsAg 和(或)HBV DNA 阳性 6 个月以上。

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB): 由 HBV 持续感染引起的慢性肝脏炎症性疾病。可分为 HBeAg 阳性 CHB 和 HBeAg 阴性 CHB。

HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(HBeAg positive CHB): 血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阳性、HBV DNA 阳性, ALT 持续或反复升高,或有肝组织学病变。

HBeAg 阴性慢性乙型肝炎(HBeAg negative CHB): 血清 HBsAg 阳性, HBeAg 阴性, HBV DNA 阳性, ALT 持续或反复升高,或有肝组织学病变。

非活动性 HBsAg 携带者(inactive HBsAg carrier): 血清 HBsAg 阳性, HBeAg 阴性, HBV DNA 低于检测下限, 1 年内连

续随访3次以上,每次至少间隔3个月,ALT均在正常范围。肝组织学检查显示:组织学活动指数(HAI)评分 <4 分或根据其他的半定量计分系统判定病变轻微。

乙型肝炎康复(resolved hepatitis B):既往有急性或CHB病史,HBsAg阴性,抗-HBs阳性或阴性,抗-HBc阳性,HBV DNA低于检测下限,ALT在正常范围。

慢性乙型肝炎急性发作(acute exacerbation or flare of hepatitis B):排除其他肝损伤因素后ALT升高至正常值上限(ULN)10倍以上。

乙型肝炎再活动(reactivation of hepatitis B):在HBV DNA持续稳定的患者,HBV DNA升高 $\geq 2\log_{10}$ IU/ml,或基线HBV DNA阴性者由阴性转为阳性且 ≥ 100 IU/ml,缺乏基线HBV DNA者HBV DNA $\geq 20\,000$ IU/ml。往往再次出现ALT升高和肝脏炎症坏死。常发生于非活动性HBsAg携带者或乙型肝炎康复者,特别是在接受免疫抑制治疗或化疗时。

HBeAg阴转(HBeAg clearance):既往HBeAg阳性的患者HBeAg消失。

HBeAg血清学转换(HBeAg seroconversion):既往HBeAg阳性的患者HBeAg阴转,出现抗-HBe。

HBeAg逆转(HBeAg reversion):既往HBeAg阴性、抗-HBe阳性的患者再次出现HBeAg。

组织学应答(histological response):肝组织炎症坏死降低 ≥ 2 分,且无肝纤维化评分的增高;或按Metavir评分,肝纤维化评分降低 ≥ 1 分。

完全应答(complete response):持续病毒学应答且HBsAg阴转或伴有抗-HBs阳转。

临床治愈(clinical cure):持续病毒学应答且HBsAg阴转或伴有抗-HBs阳转、ALT正常、肝组织病变轻微或无病变。

原发性无应答(primary nonresponse):核苷(酸)类药物[nucleos(t)ide analogs, NAs]治疗依从性良好的患者,治疗12周时HBV DNA较基线下降幅度 $< 1\log_{10}$ IU/ml或24周时HBV DNA较基线下降幅度 $< 2\log_{10}$ IU/ml。

应答不佳或部分病毒学应答(suboptimal or partial virological response): NAs 抗病毒治疗中依从性良好的患者, 治疗 24 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $>2\log_{10}$ IU/ml, 但仍然可以检测到。

病毒学应答(virological response): 治疗过程中, 血清 HBV DNA 低于检测下限。

病毒学突破(virological breakthrough): NAs 治疗依从性良好的患者, 在未更改治疗的情况下, HBV DNA 水平比治疗中最低点上升 1 个 log 值, 或一度转阴后又转为阳性, 并在 1 个月以后以相同试剂重复检测加以确定, 可有或无 ALT 升高。

病毒学复发(viral relapse): 获得病毒学应答的患者停药后, 间隔 1 个月两次检测 HBV DNA 均 >2000 IU/ml。

临床复发(clinical relapse): 病毒学复发并且 ALT $>2 \times$ ULN, 但应排除其他因素引起的 ALT 增高。

持续病毒学应答(sustained off-treatment virological response): 停止治疗后血清 HBV DNA 持续低于检测下限。

耐药(drug resistance): 检测到和 NAs 相关的 HBV 耐药基因突变, 称为基因型耐药(genotypic resistance)。体外实验显示抗病毒药物敏感性降低、并和基因耐药相关, 称为表型耐药(phenotypic resistance)。针对一种抗病毒药物出现的耐药突变对另外一种或几种抗病毒药物也出现耐药, 称为交叉耐药(cross resistance)。至少对两种不同类别的 NAs 耐药, 称为多药耐药(multidrug resistance)。

2 流行病学和预防

2.1 流行病学 HBV 感染呈世界性流行, 但不同地区 HBV 感染的流行强度差异很大。据世界卫生组织报道, 全球约 20 亿人曾感染 HBV, 其中 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者, 每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌(HCC)。全球肝硬化和 HCC 患者中, 由 HBV 感染引起的比例分别为 30% 和 45%。我国肝硬化和 HCC 患者中, 由 HBV 感染引起的比例分别为 60% 和 80%。由于乙肝疫苗免疫普及, 急性 HBV 感染明显减少, 以及感染 HBV 人口的老龄化, 再加上抗病毒

药物的广泛应用,近年 HBeAg 阴性 CHB 患者的比例有所上升。

2006 年全国乙型肝炎血清流行病学调查表明,我国 1~59 岁一般人群 HBsAg 携带率为 7.18%。据此推算,我国有慢性 HBV 感染者约 9300 万人,其中 CHB 患者约 2000 万例。2014 年中国疾病预防控制中心(CDC)对全国 1~29 岁人群乙型肝炎血清流行病学调查结果显示,1~4 岁、5~14 岁和 15~29 岁人群 HBsAg 检出率分别为 0.32%、0.94%和 4.38%。

HBV 主要经血(如不安全注射等)、母婴及性接触传播。由于对献血员实施了严格的 HBsAg 和 HBV DNA 筛查,经输血或血液制品引起的 HBV 感染已较少发生;经破损的皮肤或黏膜传播主要是由于使用未经严格消毒的医疗器械、侵入性诊疗操作、不安全注射特别是注射毒品等;其他如修足、文身、扎耳环孔、医务人员工作中的意外暴露、共用剃须刀和牙刷等也可传播。母婴传播主要发生在围生期,大多在分娩时接触 HBV 阳性母亲的血液和体液。随着乙肝疫苗联合乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)的应用,母婴传播已明显减少。与 HBV 阳性者发生无防护的性接触,特别是有多个性伴侣者,其感染 HBV 的危险性增高。

HBV 不经呼吸道和消化道传播,因此,日常学习、工作或生活接触,如同一办公室工作(包括共用计算机等办公用品)、握手、拥抱、同住一宿舍、同一餐厅用餐和共用厕所等无血液暴露的接触不会传染 HBV。流行病学和实验研究未发现 HBV 能经吸血昆虫(蚊和臭虫等)传播。

2.2 预防

2.2.1 乙肝疫苗预防:接种乙肝疫苗是预防 HBV 感染最有效的方法。乙肝疫苗的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(如医务人员、经常接触血液的人员、托幼机构工作人员、接受器官移植患者、经常接受输血或血液制品者、免疫功能低下者、HBsAg 阳性者的家庭成员、男男同性性行为、有多个性伴侣者和静脉内注射毒品者等)。

乙肝疫苗全程需接种 3 针,按照 0、1 和 6 个月程序,即接种第 1 针疫苗后,在 1 个月和 6 个月时注射第 2 和第 3 针疫苗。新生儿接种第 1 针乙肝疫苗要求在出生后 24 小时内,越早越

好。接种部位新生儿为臀前部外侧肌肉内或上臂三角肌肌内注射,儿童和成人为上臂三角肌中部肌内注射。

单用乙肝疫苗阻断母婴传播的阻断率为87.8%。对HBsAg阳性母亲所生新生儿,应在出生后24小时内尽早(最好在出生后12小时)注射HBIG,剂量应 $\geq 100\text{IU}$,同时在不同部位接种 $10\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗,在1个月和6个月时分别接种第2和第3针乙肝疫苗,可显著提高母婴传播的阻断成功率。新生儿在出生12小时内注射HBIG和乙肝疫苗后,可接受HBsAg阳性母亲的哺乳。

HBV DNA水平是影响HBV母婴传播的最关键因素。HBV DNA水平较高($>10^6\text{IU/ml}$)母亲的新生儿更易发生母婴传播。近年有研究显示,对这部分母亲在妊娠中后期应用口服抗病毒药物,可使孕妇产前血清中HBV DNA水平降低,进一步提高母婴阻断成功率。具体请参见“特殊人群抗病毒治疗推荐意见——妊娠相关情况处理”。

对HBsAg阴性母亲所生新生儿可用 $10\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗免疫;对新生儿时期未接种乙肝疫苗的儿童应进行补种,剂量为 $10\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗或 $20\mu\text{g}$ 仓鼠卵巢细胞(Chinese hamster ovary, CHO)重组乙肝疫苗;对成人建议接种3针 $20\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗或 $20\mu\text{g}$ CHO重组乙肝疫苗。对免疫功能低下或无应答者,应增加疫苗的接种剂量(如 $60\mu\text{g}$)和针次;对3针免疫程序无应答者可再接种1针 $60\mu\text{g}$ 或3针 $20\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗,并于第2次接种乙肝疫苗后1~2个月检测血清中抗-HBs,如仍无应答,可再接种1针 $60\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗。

接种乙肝疫苗后有抗体应答者的保护效果一般至少可持续12年,因此,一般人群不需要进行抗-HBs监测或加强免疫。但对高危人群可进行抗-HBs监测,如抗-HBs $<10\text{mIU/ml}$,可给予加强免疫。

2.2.2 意外暴露后预防:当有破损的皮肤或黏膜意外暴露HBV感染者的血液和体液后,可按照以下方法处理:

(1)血清学检测:应立即检测HBV DNA、HBsAg、抗-HBs、HBcAg、抗-HBc、抗-HBe和肝功能,酌情在3个月和6个月内

复查。

(2)主动和被动免疫:如已接种过乙肝疫苗,且已知抗-HBs阳性者,可不进行特殊处理。如未接种过乙肝疫苗,或虽接种过乙肝疫苗,但抗-HBs $<10\text{mIU/L}$ 或抗-HBs水平不详者,应立即注射HBIG 200~400IU,并同时在不同部位接种1针乙肝疫苗($20\mu\text{g}$),于1个月和6个月后分别接种第2和第3针乙肝疫苗(各 $20\mu\text{g}$)。

2.2.3 对患者和携带者的管理:对已经确定的HBsAg阳性者,应按规定向当地疾病预防控制中心报告,并建议对患者的家庭成员进行血清HBsAg、抗-HBc和抗-HBs检测,并对其中的易感者(该3种标志物均阴性者)接种乙肝疫苗。

乙型肝炎患者和HBV携带者的传染性高低主要取决于血液中HBV DNA水平,与血清ALT、AST或胆红素水平无关。对乙型肝炎患者和携带者的随访见本指南“患者的随访管理”。

对慢性HBV感染者及非活动性HBsAg携带者,除不能捐献血液、组织器官及从事国家明文规定的职业或工种外,可照常工作和学习,但应定期进行医学随访。

2.2.4 切断传播途径:大力推广安全注射(包括针灸的针具),并严格遵循医院感染管理中的预防原则。服务行业所用的理发、刮脸、修脚、穿刺和文身等器具也应严格消毒。注意个人卫生,杜绝共用剃须刀和牙具等用品。若性伴侣为HBsAg阳性者,应接种乙肝疫苗或采用安全套;在性伙伴健康状况不明的情况下,一定要使用安全套,以预防乙型肝炎及其他血源性或性传播疾病。对HBsAg阳性的孕妇,应避免羊膜腔穿刺,保证胎盘的完整性,尽量减少新生儿暴露于母血的机会。

推荐意见1:对HBsAg阳性母亲的新生儿,应在出生后24小时内尽早(最好在出生后12小时内)注射HBIG,剂量应 $\geq 100\text{IU}$,同时在不同部位接种 $10\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗,在1个月和6个月时分别接种第2和第3针乙肝疫苗(A1)。

推荐意见2:对新生儿时期未接种乙肝疫苗的儿童应进行补种,剂量为 $10\mu\text{g}$ 重组酵母或 $20\mu\text{g}$ CHO重组乙肝疫苗(A1)。

推荐意见3:新生儿在出生12小时内注射HBIG和乙肝疫

苗后,可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳(B1)。

推荐意见 4:对免疫功能低下或无应答者,应增加疫苗的接种剂量(如 $60\mu\text{g}$)和针次;对 3 针免疫程序无应答者可再接种 1 针 $60\mu\text{g}$ 或 3 针 $20\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗,并于第 2 次接种乙肝疫苗后 1~2 个月检测血清中抗-HBs,如仍无应答,可再接种 1 针 $60\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗(A1)。

3 病原学

HBV 属嗜肝 DNA 病毒科(hepadnaviridae),基因组长约 3.2kb,为部分双链环状 DNA。其基因组编码 HBsAg、HBeAg、HBcAg、病毒 DNA 多聚酶和 HBx 蛋白。HBV 的抵抗力较强,但 65°C 10 小时、煮沸 10 分钟或高压蒸气均可灭活 HBV。环氧乙烷、戊二醛、过氧乙酸和碘伏对 HBV 也有较好的灭活效果。

近来研究发现,肝细胞膜上的钠离子-牛磺胆酸-协同转运蛋白(sodium taurocholate cotransporting polypeptide,NTCP)是 HBV 感染所需的细胞膜受体。当 HBV 侵入肝细胞后,部分双链环状 HBV DNA 在细胞核内以负链 DNA 为模板延长正链以修补正链中的裂隙区,形成共价闭合环状 DNA(cccDNA);然后以 cccDNA 为模板,转录成几种不同长度的 mRNA,分别作为前基因组 RNA 并编码 HBV 的各种抗原。cccDNA 半寿(衰)期较长,难以从体内彻底清除,对慢性感染起重要作用。HBV 至少有 9 个基因型(A~J),我国以 B 型和 C 型为主。HBV 基因型与疾病进展和 α 干扰素(IFN- α)治疗应答有关,与 C 基因型感染者相比,B 基因型感染者较少进展为慢性肝炎、肝硬化和 HCC。HBeAg 阳性患者对 IFN- α 治疗的应答率,B 基因型高于 C 基因型,A 基因型高于 D 基因型。病毒准种可能在 HBeAg 血清学转换、免疫清除以及抗病毒治疗应答中具有重要意义。

4 自然史及发病机制

4.1 自然史 HBV 感染的自然史取决于病毒、宿主和环境之间的相互作用。HBV 感染时的年龄是影响慢性化的最主要因素。在围生期和婴幼儿时期感染 HBV 者中,分别有 90%

和25%~30%将发展成慢性感染,而5岁以后感染者仅有5%~10%发展为慢性感染。我国HBV感染者多为围产期或婴幼儿时期感染。

婴幼儿期HBV感染的自然史一般可人为划分为4个期,即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期。

免疫耐受期:血清HBsAg和HBeAg阳性,HBV DNA水平高,ALT正常,肝组织无明显异常或轻度炎症坏死,无或仅有缓慢肝纤维化的进展。

免疫清除期:血清HBV DNA水平 $>2000\text{IU/ml}$,ALT持续或间歇升高,肝组织学中度或严重炎症坏死,肝纤维化可快速进展,部分可发展为肝硬化和肝功能衰竭。

低(非)复制期:血清HBeAg阴性、抗-HBe阳性,HBV DNA水平低或检测不到,ALT正常,肝组织无炎症或仅有轻度炎症。在发展为明显肝病之前出现HBeAg血清学转换的此期患者,发生肝硬化和HCC的风险明显减少。

再活动期:5%~15%的非活动期患者可出现1次或数次肝炎发作,表现为HBeAg阴性,抗-HBe阳性,HBV DNA水平常 $>2000\text{IU/ml}$,ALT持续或反复异常,成为HBeAg阴性CHB。也可再次出现HBeAg阳转。

并非所有HBV感染者都经过以上4期。青少年和成年时期感染HBV,多无免疫耐受期而直接进入免疫清除期。

自发性HBeAg血清学转换主要出现在免疫清除期,年发生率为2%~15%。年龄 <40 岁、ALT升高、HBV基因A型和B型者发生率较高。HBeAg血清学转换后,每年有0.5%~1.0%的患者发生HBsAg清除。有研究显示,HBsAg消失10年后,约14%的患者肝脏中仍可检测出cccDNA。HBsAg消失时患者年龄 >50 岁,或已经发展为肝硬化,或合并HCV或HDV感染者,尽管发展为HCC的概率低,但仍可能发生。

CHB患者肝硬化的年发生率为2%~10%,危险因素包括宿主(年龄大、男性、发生HBeAg血清学转换时年龄 >40 岁和ALT持续升高),病毒(HBV DNA $>2000\text{IU/ml}$),HBeAg持续

阳性,C基因型,合并 HCV、HDV 或 HIV 感染以及环境(酒精和肥胖)。代偿性肝硬化进展为肝功能失代偿的年发生率为 3%~5%,失代偿性肝硬化 5 年生存率为 14%~35%。

非肝硬化 HBV 感染者的 HCC 年发生率为 0.5%~1.0%,肝硬化患者 HCC 年发生率为 3%~6%。发生 HCC 和肝硬化的危险因素相似。此外,罹患肝硬化、糖尿病、直系亲属有 HCC 病史、血清 HBsAg 高水平,以及黄曲霉毒素均与 HCC 发生相关。较低的 HBsAg 水平常反映宿主对 HBV 复制和感染具有较好的免疫控制。对于 HBeAg 阴性、HBV DNA 低水平($<2000\text{IU/ml}$)、B 或 C 基因型的 HBV 感染者,高水平 HBsAg ($\text{HBsAg} \geq 1000\text{IU/ml}$)与 HCC 的发生风险呈正相关。

4.2 发病机制 CHB 的发病机制较为复杂,迄今尚未完全阐明。大量研究表明,HBV 不直接杀伤肝细胞,其引起的免疫应答是肝细胞损伤及炎症发生的主要机制。而炎症反复存在是 CHB 患者进展为肝硬化甚至 HCC 的重要因素。

固有免疫在 HBV 感染初期发挥作用,并诱导后续的特异性免疫应答。慢性 HBV 感染者的非特异免疫应答受到损伤。HBV 可通过自身 HBeAg 和 HBx 等多种蛋白成分,通过干扰 Toll-样受体(Toll-like receptors,TLRs)和维 A 酸诱导基因(retinoic acid inducible gene-1, RIG-1)两种抗病毒信号转导途径,来抑制非特异免疫应答的强度。CHB 患者常表现为髓样树突状细胞(mDc)、浆细胞样树突状细胞(pDc)在外周血中频数低,mDc 存在成熟障碍,pDc 产生 IFN- α 的能力明显降低,从而导致机体直接清除病毒和诱导 HBV 特异性 T 淋巴细胞功能产生的能力下降,不利于病毒清除。

HBV 特异性免疫应答在 HBV 清除中起主要作用。主要组织相容性复合物(MHC) I 类分子限制性的 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞可诱导肝细胞凋亡,也可分泌 IFN- γ ,以非细胞裂解机制抑制其他肝细胞内 HBV 基因复制和表达。慢性感染时,HBV 特异性 T 淋巴细胞易凋亡,寡克隆存在,分泌细胞因子功能和增殖能力显著降低,T 淋巴细胞功能耗竭,HBV 持续复制。