

国际工程科技发展战略高端论坛

International Top-level Forum on Engineering Science
and Technology Development Strategy

中國工程院
CHINESE ACADEMY OF ENGINEERING

病毒性肝炎和肝病 ——20年展望

VIRAL HEPATITIS
AND LIVER DISEASES
—TWO DECADES
AHEAD

中国肝胆病杂志
CHINESE JOURNAL OF HEPATOLOGY
Volume 15, Number 1, February 2000

ISSN 1002-1508
CODEN CJHED9

病毒性肝炎和肝癌 ——20年回顾

WUHAN HUANG, YIYU HUANG,
XINQI HUANG, HONGJIAN HUANG
——TWO DECADES OF
ATTITUDE

■ 王 强

013052664

R512.6
01

中國工程院
CHINESE ACADEMY OF ENGINEERING

国际工程科技发展战略高端论坛

International Top-level Forum on Engineering Science
and Technology Development Strategy

病毒性肝炎和肝病 —20 年展望

BINGDUXING GANYAN HE GANBING—20 NIAN ZHANWANG

VIRAL HEPATITIS AND LIVER DISEASES— TWO DECADES AHEAD



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING



北航

C1659359

R512.6/01

内容提要

病毒性肝炎、肝硬化、肝癌是严重影响我国人民健康的重要疾病。为了提高对这些疾病的诊治水平及展望今后防治的前景,根据2012年举办的国际工程科技发展战略高端论坛:病毒性肝炎和肝病—20年展望,集十余位美、德、英、日及我国的顶尖专家们的报告内容,本书进行了编辑与加工。全书涵盖了病毒性肝炎流行病学特点、免疫应答与新疫苗研发、抗病毒治疗、肝癌诊治新方向及今后治疗肝病的新模式等。书中既有概括性的内容综述,也提供了各位专家的报告内容及相关幻灯片。为了使更多读者能直接阅读原文,全书提供了中、英两种文字内容。本书是中国工程院国际工程科技发展战略高端论坛系列丛书之一,是一本有重要参考价值的专著,可供感染病及肿瘤科临床医师、流行病学工作者、疫苗研发和基础医学研究者及研究生参阅。

图书在版编目(CIP)数据

病毒性肝炎和肝病:20年展望:汉英对照/中国工程院编著. —北京:高等教育出版社,2013.6

(国际工程科技发展战略论坛)

ISBN 978-7-04-037259-5

I. ①病… II. ①中… III. ①病毒性肝炎—研究—汉、英 ②肝疾病—研究—汉、英 IV. ①R512.6②R575

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第075514号

总策划 樊代明

策划编辑 王国祥 黄慧靖

责任编辑 朱丽虹

封面设计 顾斌

责任印制 韩刚

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印刷 北京汇林印务有限公司
开本 850 mm × 1168 mm
印张 11.75
字数 200千字
插页 1
购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598
网址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
版次 2013年6月第1版
印次 2013年6月第1次印刷
定价 80.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物料号 37259-00



国际工程科技发展战略高端论坛：病毒性肝炎和肝病—20 年展望与会专家合影（2012. 6. 22）



主报告会

编辑委员会

主 任： 闻玉梅

副主任： 杨胜利

委 员： 王红阳 庄 辉 郑树森

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其为人将承担相应的民事责任和行政责任；构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人进行严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话 (010) 58581897 58582371 58581879

反盗版举报传真 (010) 82086060

反盗版举报邮箱 dd@hep.com.cn

通信地址 北京市西城区德外大街4号 高等教育出版社法务部

邮政编码 100120

目 录

第一部分 综述

综述	闻玉梅	3
----------	-----	---

第二部分 参会专家名单

参会专家名单		11
--------------	--	----

第三部分 主题报告及报告人简介

未来控制肝癌的展望	Masao Omata	15
GP73 和岩藻糖基化肝癌生物标记的起落和重新崛起	Timothy Block	20
肝癌临床研究的展望	汤钊猷	29
非可控性炎症与代谢异常促进肝癌发生	王红阳	34
慢性乙型肝炎病人的新型个体化治疗	侯金林	37
展望慢性乙型肝炎的新治疗方法	Michael Roggendorf	40
临床研究与新疗法——协作网络的作用	Michael P. Manns	54
中国乙型和丙型肝炎流行情况及对策	王宇	60
病毒性肝炎疫苗研发的未来	阮力	63
迫切需要疫苗、新型治疗策略和公众教育以控制丙型肝炎病毒感染	Michael Houghton	67
未来影响肝病临床与流行病学发展的趋势	F. Blaine Hollinger	70
附录 文稿翻译名单		174
后记		175

CONTENTS

Part I Summary of the Top – level Forum

Summary of the Top – level Forum	Yumei Wen	79
--	-----------	----

Part II List of Experts Attending the Forum

List of Experts Attending the Forum		89
---	--	----

Part III Keynote Speech and Speaker Introduction

Future Control of Liver Cancer	Masao Omata	93
The Rise and Fall and Rise of the GP73 and Fucosylated Liver Cancer Biomarkers	Timothy Block	99
Perspectives of Clinical Study of Hepatocellular Carcinoma	Zhaoyou Tang	111
Nonresolving Inflammation and Metabolic Abnormalities Promote Hepatocarcinogenesis	Hongyang Wang	119
New Individualized Treatment in Chronic Hepatitis B Patients	Jinlin Hou	123
Perspectives for Better Treatment of Chronic Hepatitis B	Michael Roggendorf	126
Clinical Studies and New Therapies—the Role of Networking	Michael P. Manns	144
The Epidemiology of Hepatitis B and C and Their Control Strategies in China	Yu Wang	151
The Future of Research and Development of Vaccines against Viral Hepatitis	Li Ruan	155
The Urgent Need to Control Hepatitis C with Vaccines, New Therapeutics and Public Education	Michael Houghton	161
Future Trends in Liver Disease Affecting Clinical and Epidemiological Outcomes	F. Blaine Hollinger	164

第一部分

综 述

综 述

闻玉梅

复旦大学上海医学院

一、论坛背景

病毒性肝炎、肝硬化、肝癌是一组严重影响我国人民健康的重要疾病。迄今,病毒性肝炎可分别由甲、乙、丙、丁及戊型五种病毒引起。其中甲型和戊型肝炎主要由胃肠道传播,即可由污染食物、水源所传播,一般不会引起慢性肝炎、肝硬化或肝癌。虽然甲型肝炎病毒 1988 年曾在我国上海等地区引起过暴发流行,但自从我国研发成功并广泛应用预防性甲型肝炎疫苗,甲型肝炎发病率已显著下降。一般戊型肝炎也不会引起慢性肝炎,但近年在一些免疫低下的患者中发现戊型肝炎病毒可长期持续存在,因而也有个别因戊型肝炎引起的慢性肝炎,但未发现戊型肝炎可引起肝癌。乙型肝炎及丙型肝炎均主要由血源传播,同时也可由母婴及性传播。丁型肝炎病毒需与乙型肝炎病毒共同复制与传播,不单独复制,在我国同时感染乙型、丁型肝炎的患者很少。目前我国,慢性乙型肝炎及其相关的肝硬化及肝癌是最严重的卫生与健康问题,丙型肝炎及相关的肝病及肝癌也占有重要地位。据中国卫生部统计,2011 年我国(除港、澳、台外)上报病毒性肝炎的发病率为 102.34/10 万,发病例数达 1,372,344 例,居 28 类应报告传染病之首,而其中乙型肝炎又是各类病毒性肝炎之首。据中国卫生部公布的恶性肿瘤发病与死亡种类的数据,男性中肝癌占第二位,在女性中占第三位。由此可见乙型及丙型肝炎、肝癌对我国人民危害的严重性。

虽然早在 1992 年我国已开展了对新生儿乙肝疫苗的预防接种,在 2002 年又将新生儿乙肝疫苗预防接种纳入免疫规划,2005 年新生儿乙肝疫苗预防接种由国家全额支付所需费用,据 2006 年乙型肝炎血清流行病学调查,全国乙型肝炎病毒表面抗原携带者已降至 7.18%,但仍有 3% 左右人群对现有乙型肝炎疫苗无应答或低应答。据估算,目前我国乙型肝炎病毒携带者约有 9300 万人。丙型肝炎

炎病毒感染者约 1000 万例,这两种病毒感染均可导致肝硬化及肝癌,迄今乙型肝炎尚无有效的根治方法。因此,我国“十一五”及“十二五”科技重大传染病专项中,均将乙型肝炎包括肝癌作为重点研究并控制的疾病。其中特别列出需显著降低乙型肝炎的感染率与病死率。

“科学技术是第一生产力”。通过集国内外专家的智慧,本次高端论坛的目标是,通过共同交流与展望,高瞻远瞩,指出在今后 20 年对病毒性肝炎及肝病、肝癌研究的方向与策略,从而逐步达到控制并可能最终消灭乙型肝炎的目的。

二、论坛整体情况

本次高端论坛于 2012 年 6 月 22 日在上海国际会议中心举行,选择论坛的时间为在我国上海召开的第十四届国际肝炎肝病大会(ISVHLD2012)前一天。鉴于该大会是自 1972 年首次召开、40 年来每 3 年举行一次的全球大会,参会的专家层次高,覆盖面广,因而具有很强的国际影响力。在此基础上召开高端论坛将可汇集多国及国内专家到会,可全面、深入地探讨及展望今后 20 年病毒性肝炎、肝癌存在的问题,从宏观上提出整体策略与制订解决方案。

论坛由中国工程院主办,复旦大学上海医学院、上海市中国工程院院士咨询与学术活动中心、中国工程院医药卫生学部共同承办。由中国工程院副院长樊代明院士主持,中国工程院院长周济院士及工程院机关部门 10 人到会。周济院长指出,举办国际工程科技发展战略高端论坛旨在为世界顶级专家搭建高水平高层次的国际交流平台,通过宏观性、战略性、前瞻性的研究,探讨工程科技领域的宏观和战略问题。病毒性肝炎和肝癌作为一类世界范围内流行的疾病,严重威胁着人类的健康。加强肝炎和肝病的研究力度,事关经济发展大局和社会和谐稳定。生物技术的发展为肝炎和肝病研究带来了新的机遇和挑战。在这样一个重要的转折阶段,对未来 20 年肝炎和肝癌研究发展前景进行研讨,提出宏观发展战略具有重要意义。

会议根据专题,凝练出以下几方面进行了研讨:病毒性肝炎及肝病的发展趋势及防治重点;基础与应用研究的方向;个体化治疗与方针;如何将治疗重点前移。针对这些专题,在报告人做简短发言后,到会专家参与讨论者共 32 人。会上,美国贝勒医学院 Blaine Hollinger 教授、日本东京大学 Masao Omata 教授、加拿大亚伯达大学 Michael Houghton 教授、德国汉诺威医学院 Michael P. Manns 教授、德国埃森大学病毒所 Michael Roggendorf 教授、美国德雷克塞尔大学医学院 Tim Block 教授、复旦大学附属中山医院汤钊猷院士、第二军医大学附属东方肝胆外科医院王红阳院士、南方医科大学附属南方医院感染内科侯金林教授、中国疾病预

防控制中心病毒病预防控制所阮力研究员、中国疾病预防控制中心王宇主任等国内外专家围绕新型疫苗与免疫、病毒与变异、临床研究与新的治疗手段、新药研发、肝癌控制的新趋势等主题作了专题发言,杨胜利院士、郑树森院士、庄辉院士等与会专家围绕报告内容展开了研讨,为提高我国病毒性肝炎及肝病的临床及基础研究与防治水平献计献策。会议共有6名中国工程院院士(闻玉梅、杨胜利、庄辉、郑树森、汤钊猷、王红阳),及来自5个国家的12位外国专家(其中美国科学院院士2人),以及来自我国6个省市的专家教授14人参加会议。

会议结束前由周济院长向各报告人颁发了发言证书,并与全体与会专家共同合影留念。

三、高端论坛专家发言及研讨内容

(一) 疫苗研发仍是控制病毒性肝炎及肝癌的主要工具

虽然灭活与减毒甲型肝炎疫苗已在我国广泛应用,并已显示良好的效果,但研发疫苗的分子减毒,组建基于病毒样颗粒的新疫苗,以及发展多价减毒与多价亚单位疫苗等仍是今后需要发展的方向。乙型肝炎疫苗的预防效果十分显著。2006年全国乙型肝炎血清流行病学调查显示,我国一般人群的乙型肝炎病毒表面抗原携带率已由9.75%降至7.18%。其中1~4岁儿童已降至0.96%。但是仍有乙型肝炎病毒表面抗原及E抗原双阳性母亲分娩的婴儿,约3%未能被疫苗加乙型肝炎免疫球蛋白联合免疫所保护。由于婴幼儿期感染乙型肝炎病毒者较成年后感染者易发展成慢性,且发展成肝癌的几率也较高,因此,需要研发针对现有乙型肝炎疫苗低反应/无反应婴儿的新型预防性疫苗。目前,虽然对丙型肝炎患者已有有效的药物治疗方案,但因治疗药物价格昂贵及可出现不良反应等因素,仍有研发丙型肝炎预防性疫苗的需要。国际现有丙型肝炎预防性疫苗临床研究的项目值得我们参考或合作。我国自行研发的戊肝疫苗已获准上市生产,但大规模应用的对象选择及预防效果仍有待分析研究。

(二) 针对肝癌的基础与综合性研究将是今后的重中之重

迄今经过综合治疗,虽然肝癌的5年生存率已由7.4%上升至44%,但因乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染所致的肝癌今后20年仍将继续危害人民健康,因此有效地早期发现与治疗肝癌是关键。面对众多生物标记物(biomarker)的研究与应用,如何正确地、因人而异地综合选用几种或一组生物标记以达到早诊早治,将是重点。其中GP73的价值及不同岩藻糖基化的生物标记物等都需要根据不同

患者、不同阶段进行深入、有对照的应用研究与分析。专家们强调,慢性未控制的炎症是肝癌发生发展的重要因素,因此要尽早控制炎症,减少炎症细胞浸润及伴有的细胞因子、趋化因子的不良作用。代谢因素在肝癌中的作用也不可忽视。糖尿病、肥胖、大量酒精摄入以及黄曲霉素污染均与肝癌发生相关,需予以重视。日本教授介绍了该国应用第二代测序技术对大量肝癌组织深度测序的初步成果与应用前景,提出应用这些技术将可对不同个体间、不同肝癌组织间的共性与特性及差异做大量组学的研究。根据组学研究获得的大量数据将可研发出新的分子靶类与药物。专家们建议要建立对肝癌进行“消灭+改造”的综合治疗思路,今后研究重点可聚集在肿瘤的转移与复发,而对肿瘤起始细胞的深入研究是阐明肝癌分子机制,控制转移与复发的主要环节。

(三) 探讨并实施个体化治疗是今后治疗病毒性肝炎的方向

虽然目前针对乙型与丙型肝炎的治疗均已有干扰素及核苷类药物,但是为了提高疗效,降低成本,探讨与采用有效的个体化治疗是今后病毒性肝炎临床研究的主要方向。为此,需要先建立更能代表患者不同疾病过程的动物模型进行实验性探索。在研发新的抗病毒药物的同时要大力发展新的治疗技术与路线,其中可包括应用多种免疫治疗/免疫调节剂、激活固有免疫的制品如针对 Toll 样受体的制剂、激活特异性免疫的治疗性疫苗、用腺病毒等导入的基因治疗,以及研发能有效降低乙型肝炎病毒表面抗原水平的新制品等。在研发中要防止只研究机理,而忽视各种方法的可行性。此外在考虑个体化治疗时,要避免“多种药物或措施一起用”、不计较成本的倾向。鉴于个体的反应差异,在采取一种或多种综合治疗时,应特别注意研究并观察患者的早期应答指标,从而可更完善地制订及选择对患者的个体治疗方案。

(四) 建立多中心大型网络,落实资源共享,提升医疗服务水平

德国专家全面、细致地介绍了德国在肝炎肝病方面有计划、有组织地组建大型网络的过程、组织架构与管理措施。其中包括他们如何科学、统一标准地收集欧洲数万及数十万乙型及丙型肝炎患者的临床及实验室的资料,并加以管理。参加网络的各单位可以互相交流,并定期从网络资料库中获取材料,共同作大样本的分析。专家们提出今后医学的发展必然要走大样本、资源共享、大协作研发的道路。单一中心的研究体制必然会由多中心研究体制所取代。作为医学,要为患者服务好,必须认真遵循医学规律,以大量服务对象为资源,寻找出疾病发展趋势及诊治效果,同时兼顾治疗方法的社会与经济效益等,整合资源才能提高服务效率。

(五) 改革现行医疗及教育体制将显著影响肝炎及肝癌的发展

美国学者全面预测了 20 年后肝病学家的任务,从 3 个方面提出了方向:(1) 加强对基层医务工作者的培养,发行简易工作手册。要让基层医务工作者了解如何在社区早期发现感染者,及时给予治疗将大大减少晚期出现并发症的患者,降低治疗成本。(2) 发展非课堂式教学,充分运用网络,视频教学,引导学生自学为主,不单纯依赖课堂教学,争取学生们成为主动型的求学者。(3) 医学与信息科学同步发展。肝病医师将改变仅利用现有技术手段的诊治方式,而是应学习、了解智能手机、平面电脑、云计算等新技术并能及时应用新技术的学者。因此加强医疗体制改革,重视社区医生的培养与提高,运用网络、视频技术,改进教学方式将可更好地预防及治疗肝病。

高端论坛提出了有前瞻性的新思路、新观点、新策略,达到了从顶层、宏观水平思考及设计的目的。参会专家们希望 3~5 年后再次召开类似会议,以检验所提出的预测与建议的实际价值,并可对有关问题进一步研讨。



闻玉梅

复旦大学病原微生物所教授,教育部/微生物分子病毒学重点实验室教授

毕业于上海第一医学院。1980 年赴英国伦敦大学卫生与热带病研究所进修肝炎病毒,1981-1982 年在美国 NIH, NIAID 肝炎研究室做 Fogarty 访问学者。主要研究方向为乙肝病毒分子生物学与免疫学及微生物功能基因组学。是乙肝治疗性疫苗的开创者。在国内外已发表 240 篇论文,主编现代微生物学、英文版的中国病毒性肝炎—问题与对策,及微生物与感染等专著。

1999 年入选中国工程院院士。曾任《Archives on Virology》执行编委,现为《Emerging Microbes and Infections》杂志共同主编。2006 年亚太医学微生物学会授予医学病毒学特殊荣誉奖,2009 年被德国 Duisburg and Essen 大学授予荣誉博士。

