

乙型肝炎 预防与治疗

顾问 庄 辉 院士
编著 林永焕

YIXING GANYAN
YUFANG YU ZHILIAO

 科学技术文献出版社

乙型肝炎预防与治疗

编 著 林永焕
顾 问 庄 辉 院士

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

乙型肝炎预防与治疗/林永焕编著. -北京:科学技术文献出版社,2007. 6

ISBN 978-7-5023-5591-3

I. 乙… II. 林… III. 乙型肝炎-防治 IV. R512. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 024869 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图书编务部电话 (010)51501739

图书发行部电话 (010)51501720,(010)68514035(传真)

邮 购 部 电 话 (010)51501729

网 址 [http://www. stdph. com](http://www.stdph.com)

E-mail: stdph@istic. ac. cn

策 划 编 辑 丁坤善

责 任 编 辑 杨 光

责 任 校 对 唐 炜

责 任 出 版 王杰馨

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 富华印刷包装有限公司

版 (印) 次 2007 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 787×1092 16 开

字 数 595 千

印 张 26.75

印 数 1~5000 册

定 价 42.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书积作者数十年的临床经验,介绍了乙型肝炎病毒的结构特点、传染与预防、发病机制、病理改变、临床表现、实验室检查、诊断与鉴别诊断、治疗,以及乙型肝炎的社会问题、影响预后因素、尚待解决问题的许多独特的见解和观点。

希望本书的出版对广大传染科临床医生和乙型肝炎患者及家属有所裨益。

科学技术文献出版社是国家科学技术部系统唯一——
家中央级综合性科技出版机构,我们所有的努力都是为
了使您增长知识和才干。

导 言

在卫生部和中华医学会的直接领导下,在中国肝炎防治基金会的大力支持下,中华医学会肝病学分会和感染病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》(以下简称《指南》)于2005年12月10日正式发布,这是我国第一部慢性乙型肝炎的防治指南,对提高我国慢性乙型肝炎的预防和诊治水平,加强公众的健康教育,规范和指导慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗具有重要意义。

乙型肝炎病毒(HBV)感染是一个严重的公共卫生问题。据世界卫生组织报道,全球60亿人口中,约20亿人曾感染过HBV,其中3.5亿为慢性HBV感染,每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC)。

我国属HBV感染高流行区。2004年中国疾病预防控制中心对2002年中国居民营养与健康状况调查的血样进行乙型肝炎病毒标志物的检测表明,我国全人群乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带率为9.09%,据此推算,我国现有的慢性HBV感染者约1.2亿人,其中慢性乙型肝炎患者约3000万例。

慢性乙型肝炎给国家和个人带来了沉重的经济负担。我国一项疾病经济学研究,对各类慢性乙型肝炎患者的年平均医疗费用作了统计,发现慢性乙型肝炎患者的年平均直接和间接医疗费用为20477元人民币,代偿期肝硬化患者为36323元人民币,而失代偿期肝硬化和HCC患者分别为36757元和38267元人民币。按此计算,我国每年因慢性乙型肝炎(包括肝硬化和HCC)直接和间接的经济损失约9000亿元人民币。

乙型肝炎是可以预防的,接种乙型肝炎疫苗是预防HBV感染的最有效方法。我国卫生部于1992年将乙型肝炎疫苗纳入计划免疫管理,对所有新生儿接种乙

型肝炎疫苗,但疫苗及其接种费用需由家长支付;自 2002 年起乙型肝炎疫苗被正式纳入计划免疫,对所有新生儿免费接种乙型肝炎疫苗,但疫苗及其接种费用需由家长支付;自 2002 年起乙型肝炎疫苗被正式纳入计划免疫,对所有新生儿免费接种乙型肝炎疫苗,但需支付劳务费;自 2005 年 6 月 1 日起乙型肝炎疫苗免疫改为全部免费。近 10 余年来,通过对新生儿乙型肝炎疫苗计划免疫,我国儿童 HBV 感染率明显下降,3 岁组儿童的 HBsAg 携带率由 1992—1995 年的 9.7% 降至 3.1%,5 岁组由 10.2% 降至 4.8%,10 岁组由 11.3% 降至 7.1%。西太平洋地区世界卫生组织(WPRO)于 2005 年 9 月提出乙型肝炎控制目标是:至 2012 年西太平洋地区国家 5 岁以下儿童的 HBsAg 携带率应降至 2%,最终目标是降至 1%。我国卫生部也正在制订 2005—2015 年乙肝防治规划,拟提出以下具体目标:至 2015 年 10 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%。但目前我国 5 岁以下儿童 HBsAg 携带率为 3.11%,虽然较实施乙型肝炎疫苗计划免疫前下降 3 倍以上,但距离西太平洋地区 WHO 和我国卫生部提出的乙型肝炎控制目标还有较大差距。因此,有必要对我国现行的乙型肝炎疫苗免疫策略进行修订:1. 继续加强对新生儿乙型肝炎疫苗免疫,对 HBsAg 阳性母亲所生的新生儿应用乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)和乙型肝炎疫苗联合免疫,应在出生后 24 h 内尽早注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG),最好在出生后 12 h 内注射,剂量应 ≥ 100 IU,同时在不同部位接种 10 μ g 重组酵母或 20 μ g 中国仓鼠卵母细胞(CHO)乙型肝炎疫苗,于 1 个月和 6 个月龄时分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗(剂量同上)。联合免疫阻断母婴传播的保护率可达 95%~97%,单用乙型肝炎疫苗免疫的保护率仅为 87.8%;对 HBsAg 阴性母亲的新生儿可用 5 μ g 重组酵母或 10 μ g CHO 乙型肝炎疫苗免疫;提高新生儿出生 24 小时内乙型肝炎疫苗及时接种率和 3 针全程接种率。2. 对新生儿时期未接种乙型肝炎疫苗的儿童应进行补种,剂量为 5 μ g 重组酵母或 10 μ g CHO 乙型肝炎疫苗。3. 对高危人群(HBsAg 携带者家庭成员、医务人员、托幼机构、孤儿院和教养院儿童、慢性肝病和用免疫抑制剂治

疗的患者、静脉注射毒品者、男同性恋者及有多个性伴侣者)进行乙型肝炎疫苗免疫,接种剂量为 20 μg 重组酵母或 20 μg CHO 乙型肝炎疫苗。4. 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 3 针免疫程序无应答者可再接种 3 针,或换用不同种类的乙型肝炎疫苗。5. 对意外暴露 HBV 者进行乙型肝炎疫苗和(或)HBIG 免疫。

慢性乙型肝炎患者中,5 年累计肝硬化的发生率为 12%~15%;肝硬化患者中,5 年累计肝细胞癌的发生率为 6%~15%。慢性乙型肝炎、代偿和失代偿期肝硬化的 5 年病死率分别为 0%~2%、14%~20%和 70%~86%。但如果对慢性乙型肝炎患者进行规范化的抗病毒治疗,最大限度地长期抑制或消除 HBV,减轻肝细胞炎症坏死和肝纤维化,就有可能延缓和阻止疾病的进展,减少和防止肝脏失代偿、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。因此,对慢性乙型肝炎患者进行规范化的抗病毒治疗十分重要。但是目前我国在慢性乙型肝炎防治方面还存在不少问题,据调查,我国仅 19%的慢性乙型肝炎患者接受抗病毒治疗;45%的医务人员不知道慢性乙型肝炎的规范化抗病毒治疗;73%的医师仅用中成药和保肝降酶药治疗慢性乙型肝炎患者;38%的慢性乙型肝炎患者轻信虚假广告,看病跟着广告走;社会上对慢性乙型肝炎患者的歧视也十分严重。因此,多数慢性乙型肝炎患者未能得到及时的诊断和规范化的治疗,从而延误了病情,甚至发展成为肝硬化和 HCC。

对于慢性乙型肝炎患者,关键是抗病毒治疗,只要有适应证,且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗。如果不进行抗病毒治疗,将有 15%~25%的患者最终要进展为肝硬化和 HCC。通过抗病毒治疗,有可能使 HBV DNA 下降、HBeAg 转阴、抗-HBe 阳转、ALT 恢复正常和组织学改善等,且少数患者通过长期抗病毒治疗还有可能获得 HBsAg 转阴、抗-HBs 阳转和 cccDNA 消失,并获得痊愈。因此,对于病情活动、HBV 复制活跃的慢性乙型肝炎患者应该进行规范的抗病毒治疗。即使是抗肝纤维化治疗也必须以抗病毒治疗为基础,只有抗病毒治疗才有可能使肝纤维化和肝硬化有所减轻。

目前我国在慢性乙型肝炎治疗上,一方面是大多数患者未接受抗病毒治疗,另一方面却存在过度治疗的问题,如同时用两种抗病毒药物联合治疗;对 ALT 持续正常、肝组织学检查无明显病变的慢性 HBV 携带者(血清 HBV DNA 阳性)和非活动性 HBsAg 携带者(血清 HBV DNA 阴性)也进行抗病毒治疗;同时应用多种抗炎保肝药物治疗等,这不仅浪费了有限的医疗资源,而且还给患者带来了沉重的经济负担。《指南》中特别指出,不推荐干扰素联合拉米夫定,或拉米夫定联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者;拉米夫定与胸腺肽 α_1 、干扰素或拉米夫定与其他药物(包括中草药)联合治疗慢性乙型肝炎能否提高疗效尚需进一步证实。抗炎保肝治疗只是综合治疗的一部分,并不能取代抗病毒治疗。对于 ALT 明显升高者或肝组织学明显炎症坏死者,在抗病毒治疗的基础上可适当选用抗炎保肝药物,且不宜同时应用多种抗炎保肝药物,以免加重肝脏负担及因药物间相互作用而引起不良效应。

近年来,抗乙型肝炎病毒药物的不断面世,无疑给医务人员在治疗乙型肝炎中带来了新的选择,也给乙型肝炎患者带来了希望。但经验告诉我们,如果不进行规范的抗病毒治疗,不但贻误病情,而且还会给患者带来沉重的经济负担。因此,广大医务人员必须充分了解《指南》中推荐的抗病毒治疗意见及一些新药的优缺点,树立正确治疗理念,运用规范的抗病毒治疗方法,不断提高对慢性乙型肝炎的诊治水平,造福于广大慢性乙型肝炎患者。

庄辉

序

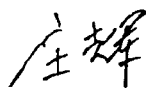
乙型肝炎是我国最常见的传染性疾病之一,严重危害人民健康。据 1992—1995 年全国病毒性肝炎血清流行病学调查显示,我国人群乙型肝炎病毒感染率为 57.6%,乙型肝炎病毒携带率为 9.75%。据此推算,我国约有 7 亿人感染过乙型肝炎病毒,其中 1.2 亿人携带乙型肝炎病毒,慢性乙型肝炎患者约 3 000 万例。在我国法定报告的传染病中,乙型肝炎的发病率一直居于前列。乙型肝炎不仅给患者及其家庭,同时给社会造成沉重的经济负担,也引发了一系列社会问题。乙型肝炎引发的社会问题是我国现阶段最为突出的公共卫生问题之一。

虽然党和国家采取了一系列有关乙型肝炎的防治策略,尤其是自 2002 年起,将乙型肝炎疫苗正式纳入计划免疫,乙型肝炎病毒感染率在小年龄组有较大幅度的下降,但距离世界卫生组织和卫生部提出的目标仍有很大差距。此外,在慢性乙型肝炎的治疗方面,也存在不少问题。据调查,我国仅 19% 的慢性乙型肝炎患者接受抗病毒治疗;45% 的医务人员不知道慢性乙型肝炎的规范化抗病毒治疗;73% 的医师仅用中成药和保肝降酶药治疗;38% 的慢性乙型肝炎患者轻信虚假广告,看病跟着广告走。因此,规范乙型肝炎的预防、诊断和治疗十分重要。

林永焕主任 40 余年来,一直从事传染病(包括乙型肝炎)的诊治工作,积累了大量资料和经验,现将其 40 余年的丰富临床经验并结合乙型肝炎的最新研究进展整理成册出版很有意义。本书包括乙型肝炎的病原学、流行病学、预防、发病机理、临床、诊断及治疗等,内容丰富、详尽、新颖,可读性强,是一部学术水平较高的

有关乙型肝炎的专著,对从事临床、预防、控制和研究的有关人员具有重要的参考价值。

我衷心祝贺本书面世。本书的出版必将为规范我国乙型肝炎的防治工作做出贡献。



北京大学医学部病原生物学系教授

中国工程院院士

中华医学会肝病学会主任委员

中华预防医学会副会长

亚太肝病学会理事

西太区世界卫生组织消灭脊髓灰质炎证实委员会委员

前 言

我国是乙型肝炎高发地区,乙肝病毒(HBV)感染率高达 57.6%~70%左右,有约 1.2 亿~1.5 亿慢性 HBV 携带者,其中约有 3000 万为慢性乙型肝炎,约 500 万为肝硬化,50 万为肝癌患者,每年约有 35 万人死于乙型肝炎相关性疾病,如肝硬化、重型肝炎、肝癌、肝肾综合征、肝性脑病或消化道大出血,每年用于乙型肝炎的医药费用高达数百亿人民币。乙型肝炎广泛流行于城乡地区,特别是广大农村,由于经济和医疗条件限制,许多病人未能及时诊断和治疗,发展为慢性肝炎、肝硬化和肝癌,不但丧失了劳动力,还要承担巨额医药费用,因此陷入贫困或返贫的窘境。据卫生部发布的疫情报告,乙型肝炎是我国发病率和病死率最高的五大传染病之一,仅次于结核病,居第二位。

乙型肝炎由于特殊的发病规律,HBV 不但侵入了肝细胞核,HBV-DNA 甚至与肝细胞核核蛋白 DNA 发生整合,成为核蛋白 DNA 结构中的组成部分;同时许多青少年或儿童患者是通过母婴垂直感染的,有的甚至从胚胎发育开始,即感染了 HBV,HBV-DNA 即已侵入肝细胞核,甚至发生了 DNA 整合,互相融合,免疫系统不能识别,形成免疫适应;另外,目前所应用的各种西药、中药和中成药,对 HBV 只能抑制,不能杀灭,而且都不能进入肝细胞核,对进入肝细胞核的 HBV-DNA,特别是对发生整合的 HBV-DNA 更没有作用;就是感染后产生的抗体,也不能进入细胞核,对 HBV-DNA 起中和作用。因此,HBV 很难甚至不可能彻底清除,就是三系抗原转阴,三系抗体转阳,HBV-DNA 定量检测正常,HBV-

DNA 也没有从肝细胞核中完全消失。

由于没有特效药物,HBV 不能消除,又有大量病人,有广大市场,因此,许多游医,甚至农民,纷纷冒充“肝病专家”,或高价雇请几个医生,租用或承包几间民房或医院门诊,成立“肝病医院”、“肝病门诊”、“肝病专科”,或所谓“肝病研究所”、“肝病研究治疗中心”,利用医院名誉,刊登或散发大量虚假广告,或组织什么“专家组”到各地去“义诊”、“特诊”、“亲诊”,举行“咨询”、“新闻发布会”或电视专题讲座,请医托现身说法,药托拉拢病人,什么“免费”、“送药”,夸大病情,大量推销伪劣药品,欺诈病人。国家虽然颁布了《医药广告管理办法》,《暂停发布乙型肝炎医疗广告》,但是由于缺乏严格管理和查处,制作、刊登或播放虚假广告的报纸、电台、电视台或广告代言人,不负任何法律、刑事和赔偿责任,又可索取巨额广告制作费、代言费和广告费,只要给钱,不问真假,照作照登照播。而这些巨额的费用,肯定要计入医药成本,让广大病人来承担。因此,欺诈性广告满天飞,广告词也越来越离奇,虚假性和欺骗性也越来越大,已成为社会一大公害。实际上《医药广告管理办法》和有关通知,无人监管,只是一纸空文,迫切需要重新立法,对制作、刊登和播放欺诈性虚假广告,出售伪劣药品,应加强查处力度,必须负有法律、刑事和赔偿责任受骗者应享有上诉、控告和精神与健康赔偿的权力。对冒牌“肝病专家”也应坚决查处。随着国家对虚假广告查处力量的加强,各种欺诈性广告还会以“假新闻”、“假慈善”、“假报告”、“假赠药”、“假学术研讨会”的面目或形式出现,因此,特别提醒广大病人,要注意鉴别,切勿上当。

长期以来,在乙型肝炎的治疗中,由于认识的偏差,只抗毒不保肝,片面追求阳转阴,但病毒不能清除,肝脏又没有进行有效保护,因而肝硬化和肝癌病人大量发生,成为死亡的五大传染病之一。因此,在 20 世纪 90 年代笔者就强调指出,对乙型肝炎的治疗必须以“保肝为主,抗毒为辅”,“不要片面追求阳转阴”,“e 抗原转

阴不能高枕无忧”、“e 抗原转阴不能作为抗毒治疗有效指标”,同时强调“乙肝病人应加强自我保护”,“必须进行阶段性治疗”,最近又明确指出“乙型肝炎小三阳的预后比大三阳更差”,HBV-DNA 定量检测正常,并不表明 HBV-DNA 从肝细胞核中消失。研发的“激化液”是较好的保肝治疗药物,经 20 多年的临床应用,疗效确切、可靠,费用低廉。对“肝硬化腹水限钠治疗”认为是“长期以错误理论为指导的错误疗法”,创用的“异体血光量子疗法”和“血液换洗疗法”治疗重型肝炎也取得明显效果,病死率降至 26.15%。

因此,笔者对乙型肝炎治疗的观点和方法,被誉为“林氏疗法”。乙型肝炎患者,只要遵照“保肝抗毒防硬化”治疗原则进行阶段性治疗,加强自我保护,不发展为肝硬化,预后是良好的,甚至可活到 80 岁,另外,要注意,HBV 是一种泛嗜性病毒,还可侵害肝外其他器官或组织,如肾、胰、心、脑、神经、骨髓等等,出现肝外表现,应注意防止发生误诊或漏诊。

由于 HBV 不能从体内清除,又可复制,具有活动性和传染性,因此已成为明显的社会问题,涉及到入托、上学、就业、工作、社交、结婚、生育、参军、留学。

乙型肝炎的防治工作仍然十分严峻,国家非常重视,2005 年 12 月颁布了首部《慢性乙型肝炎防治指南(2006 年)》,卫生部 2006 年 2 月发布了《2006—2010 年全国乙型病毒性肝炎防治规划》,国家将病毒性肝炎列入“2006—2020 年未来 15 年力争取得突破的 16 项重大科技专项”,2006 年 2 月卫生部和国家中医药管理局联合发出了暂停发布乙型肝炎等医疗广告的通知。

目前广大基层医务人员和广大病人对乙型肝炎防治的基本知识仍很缺乏,据调查,有 45% 的医务人员不知道诊治应该遵循什么标准,80% 的病人的治疗方式不正确。因此,本书是针对目前乙型肝炎认识存在偏差,防治知识匮乏,虚假广告泛滥,冒牌肝病专家和假药劣药充斥市场,治疗失误时有发生的情况而编写的,

具有很强的针对性,有很好的参考和实用价值。

本书是笔者编著出版的第六部专著。目前对乙型肝炎的认识和治疗,仍不完全一致,有的甚至分歧很大。本书中提出的一些看法,已在健康报或其他报纸、杂志上公开发表过,例如“保肝抗毒防硬化”、“e 抗原转阴不能作为抗毒治疗有效指标”、“乙型肝炎小三阳比大三阳预后更差”、“肝硬化腹水限钠治疗是长期以错误理论为指导的错误疗法”等,是笔者个人的一些认识和体会,在此与临床医生共同商榷。由于理论和经验不足,水平有限,错漏在所难免,敬请批评指正。

在本书出版之际,承蒙北京大学医学部病原生物学系教授、中国工程院院士、中华医学会肝病学会主任委员、中华预防医学会副会长、亚太肝病学会理事、西太区世界卫生组织消灭脊髓灰质炎证实委员会委员、本书顾问庄辉撰写了序和导言,在此致以衷心感谢。希望本书的出版在乙型肝炎的诊断和规范化治疗,以及普及乙型肝炎基本知识方面能对广大临床医生和患者有所裨益。

林永煥

于陕西省人民医院
2007 年春节

**向您推荐我社部分
优秀畅销书**

名 医 绝 技 类

现代名中医颈肩腰腿病治疗绝技	29.00
现代名中医前列腺治疗绝技	21.00
现代名中医肾病治疗绝技	19.00
现代名中医肥胖治疗绝技	15.00
现代名中医甲亢甲减治疗绝技	11.00
现代名中医脂肪肝治疗绝技	18.00
现代名中医贫血治疗绝技	15.00
现代名中医结石囊肿治疗绝技	22.00
现代名中医疼痛诊治绝技	25.00

注:邮费按书款总价另加 20%

目 录

第一章 概 述	(1)
第二章 乙型肝炎病毒的结构特点	(4)
第一节 乙型肝炎病毒(HBV)的结构特点	(4)
一、HBV 的结构	(4)
二、HBV 结构各成分的生物学特性	(5)
第二节 HBV 的基因结构	(6)
一、S/S 基因区	(6)
二、前 C/C 基因区	(6)
三、P 基因区	(7)
四、X 基因区	(7)
第三节 HBV-DNA 的复制	(8)
第四节 HBV 在肝外器官细胞内的复制	(9)
第五节 HBV 的变异	(9)
第六节 HBV 的抗原与抗体系统	(12)
一、HBsAg 和抗-HBs	(13)
二、HBcAg 和抗-HBc	(14)
三、HBeAg 和抗-HBe	(15)
第七节 HBV 的抵抗力	(16)
第三章 乙型肝炎的传染	(17)
一、传染源	(17)
二、传播途径	(18)
三、人群易感性	(24)
四、流行特点	(24)
第四章 乙型肝炎的预防	(27)
第一节 乙型肝炎的预防	(27)
一、加强传染源管理	(27)
二、切断传播途径	(28)
三、保护易感者	(32)

第二节 中国肝炎防治基金会实施农村育龄妇女乙肝防治健康教育	(35)
第五章 乙型肝炎发病机制	(38)
第一节 乙型肝炎发病机制	(38)
一、病毒的作用	(38)
二、HBV 的反复感染	(40)
三、HBV 反复侵入肝细胞	(40)
四、免疫损害	(41)
五、内毒素的损害作用	(42)
六、自身免疫性损害	(44)
七、单核细胞的作用	(44)
第二节 HBV 为何难以从肝细胞中清除	(45)
第三节 乙型肝炎如何转变为慢性肝炎、肝硬化和肝癌	(45)
一、HBV 长期在肝细胞中寄生	(46)
二、HBV 基因整合	(46)
三、HBV 反复感染	(46)
四、免疫功能低下	(46)
五、免疫病理损害	(47)
六、HBV 基因不断整合	(47)
七、肝细胞慢性进行性损害	(47)
八、纤维组织增生	(47)
九、肝组织结构破坏,假小叶形成	(48)
十、肝癌形成	(48)
第四节 重型肝炎发病诱因	(48)
第五节 肝硬化腹水形成机制	(49)
一、肝组织结构破坏	(49)
二、门静脉高压	(50)
三、低白蛋白血症	(51)
四、血管通透性增高	(51)
五、低钠低氯血症	(51)
六、淋巴液漏出	(52)
七、醛固酮与抗利尿激素作用	(52)
第六章 乙型肝炎的病理改变	(54)
一、基本病理改变	(54)
二、急性乙型肝炎病理改变	(56)
三、慢性乙型肝炎病理改变	(56)