

肝脏疾病 诊疗进展

GANZANG JIBING ZHENLIAO JINZHAN

陈悦 龚作炯 主 编
柯昌征 王鲁文 副主编

肝脏是人体的“化工厂”，是维持人体正常新陈代谢的重要器官。肝脏疾病是临床常见病、多发病，特别是在我国，病毒性肝炎、肝硬化及肝癌的发病率较高，严重危害着人民群众的身体健康。因此，国内外医学界把肝病防治列为重点研究的课题。随着高新技术的迅速发展，促进了医学科学的日新月异，使过去“器官或细胞水平”认识的疾病，已深入到分子水平重新理解。近几十年来，在基础医学专家、学者及临床工作者的不懈努力下，肝病防治工作取得了长足的进步，使许多对肝脏疾病的认识亦日趋完善。每当人们面对新的、深感到我们肝病防治工作任重道远，深感到我们肝病防治工作任重道远，深感到我们肝病防治工作任重道远。

本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。

本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。

本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。

本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。

本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。

本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。

本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。

本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。本书在编写过程中，参考了国内外大量文献资料，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法，力求做到全面反映肝病防治方法。



GANZANG
JIBING

肝脏疾病 诊疗进展

GANZANG JIBING ZHENLIAO JINZHAN

陈悦 龚作炯 主 编
柯昌征 王鲁文 副主编

湖北科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

肝脏疾病诊疗进展/陈悦, 龚作炯主编. —武汉: 湖北科学技术出版社, 2008. 2
ISBN 978-7-5352-3898-6

I. 肝… II. ①陈…②龚… III. 肝疾病-诊疗 IV. R575

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第184202号

HAHSMIL DAIJINHEH SHIYIL SHASHAO

主 编 陈悦 龚作炯

副主编 柯昌征 王鲁文

陈悦 龚作炯 主 编
柯昌征 王鲁文 副主编

责任编辑: 武又文

封面设计: 戴 旻

出版发行: 湖北科学技术出版社

电话: 87679468

地 址: 武汉市雄楚大街268号湖北出版文化城B座12-13层

邮编: 430070

印 刷: 武汉中远印务有限公司

邮编: 430034

787毫米×1092毫米

16开

25.5印张

627千字

2008年2月第1版

2008年2月第1次印刷

定价: 68.00元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

湖北出版集团

编写人员名单

主 编 陈 悦 龚作炯

副主编 柯昌征 王鲁文

编写人员 (以姓氏笔画为序)

王鲁文	武汉大学人民医院	博士
江 斌	鄢阳医学院附属太和医院	教授博士
严 斌	鄢阳医学院附属太和医院	副教授
任泽久	鄢阳医学院附属太和医院	教授
李 东	鄢阳医学院附属太和医院	副教授
汤守斌	鄢阳医学院附属太和医院	副教授
李新宇	鄢阳医学院附属太和医院	硕士
宋仕玲	湖北武警医院	博士
陈 悦	鄢阳医学院附属太和医院	教授博士
柯昌征	鄢阳医学院附属太和医院	副教授
龚作炯	武汉大学人民医院	教授博士
龚钰清	鄢阳医学院附属太和医院	硕士
黄砚青	武汉大学人民医院	副教授
菅志远	鄢阳医学院附属太和医院	博士

前 言

肝脏是人体内的“化工厂”,是维持人体正常新陈代谢的重要器官。肝脏疾病是临床常见病、多发病。特别是在我国,病毒性肝炎、肝硬化及肝癌的发病率较高,严重危害着人民群众的身体健康。因此,国内外医学界把肝病防治列为重点研究的课题。随着高新技术的迅速发展,促进了医学科学的日新月异,使过去限于器官或细胞水平认识的疾病,已深入到分子水平重新理解。近几年来,在国内外肝病领域专家、学者及临床工作者的不懈努力下,肝脏疾病的基础研究和临床实践均取得了很大的进展,使许多对肝脏疾病的本质认识得到不断地提高和深化,对其诊断技术和防治方法亦日趋完善。每当我们得到最新版本的肝病专著和期刊时,常为其进展神速而耳目一新,深感到我们的知识和经验需不断更新和充实。因此,我们很需要一部全面反映肝脏疾病的诊疗专著,作为荟萃近年来肝病领域的新观点、新理论、新技术、新进展的一本工具书。为此,我们组织郟阳医学院附属太和医院和武汉大学人民医院的肝病专家编写了《肝脏疾病诊疗进展》一书,供广大医学工作者在肝病防治中参考。

本书编排十五章,涵盖如下方面内容:①病毒性肝炎的治疗进展,包括细胞治疗、基因治疗、免疫调节治疗以及抗病毒治疗中出现的耐药处理;乙、丙肝病毒重叠感染对抗病毒疗效的影响;重型肝炎的治疗;妊娠晚期急性肝衰竭诊断及治疗等。②肝纤维化临床指南和潜在疗法,肝硬化并发症的预防及治疗进展。③原发性肝癌的诊疗现状及微创治疗进展。④脂肪肝及急性酒精性肝炎的治疗进展。⑤损肝药物的作用机制及药物性肝病的治疗进展。⑥自身免疫性肝病包括原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎的早期诊断及治疗进展。⑦遗传代谢性疾病,主要包括肝豆状核变性、血色病的早期诊断及治疗进展。⑧人工肝支持系统的研究现状与进展。⑨肝移植及肝细胞移植的研究进展。⑩中西医结合治疗肝脏疾病的进展。

《肝脏疾病诊疗进展》是一部以常见肝脏疾病治疗为主、重点突出实用性的肝病专业参考书。该书的编写者长期工作在肝病防治第一线,对肝病临床工作有着丰富的经验。在本书编写过程中,编者阅读了大量国内外有关文献资料,充分吸收了国内外最新研究成果,全面地总结了国内和国际上肝脏病学的最重要和最前沿知识,力争做到高水平、高质量、有特色,使本书贴近临床,指导诊治,成为临床医生的良师益友,使其能及时了解肝脏疾病国内外治疗动态,提高对肝脏疾病的治疗水平。

由于编写时间较为仓促,同时由于作者水平有限,书中难免存在错误和不当之处,恳请专家和同道指正。

编 者

2008年元月

目 录

第一章 病毒性乙型肝炎	(1)
第一节 慢性乙型肝炎抗病毒治疗策略	(1)
一、慢性乙型肝炎治疗的目标	(1)
二、常用抗病毒药物	(1)
三、抗病毒治疗药物的选择	(8)
四、抗病毒治疗的应答与抵抗	(10)
五、病毒性肝炎抗病毒治疗存在的问题	(12)
六、未来展望	(12)
第二节 核苷类似物的研究进展	(13)
一、拉米夫定(lamivudine,3TC)	(13)
二、阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil,ADV)	(14)
三、恩替卡韦(entecavir,ETV)	(15)
四、替比夫定(Telbivudine,LdT)	(17)
五、依曲西他平(Emtricitabine,FTC)	(17)
六、克拉夫定(Clevudine,CLV,LFMAU)	(18)
七、替诺福韦(tenоfovir)	(18)
第三节 慢性乙型肝炎免疫治疗的基础与临床	(18)
一、概述	(18)
二、乙型肝炎免疫发病机理	(19)
三、乙型肝炎病毒感染的免疫学分型	(20)
四、免疫治疗	(21)
第四节 乙型肝炎病毒的病毒学及抗病毒靶位	(29)
一、乙型肝炎病毒(HBV)	(29)
第五节 HBeAg 阴性慢性乙肝的诊治	(30)
一、发病机理	(31)
二、治疗	(31)
三、治疗药物	(32)
第二章 病毒性丙型肝炎	(36)
第一节 丙型肝炎的临床表现	(36)
一、病毒学	(36)
二、临床表现	(36)
第二节 HCV 医源性传播	(38)
一、血液与血制品	(39)
二、血液透析	(39)
三、血液病	(39)
四、病房内丙型肝炎暴发	(39)

五、内镜检查	(40)
六、其他医疗设施	(40)
七、被感染的卫生保健工作者引起的传播	(40)
八、世界范围的不洁注射威胁	(40)
九、普通公众是否处于危险之中	(41)
第三节 丙型肝炎的病毒学检测	(41)
一、酶免疫学技术	(41)
二、分子生物学技术	(41)
三、HCV 标志及其动力学	(42)
四、现有的 HCV 检测方法	(43)
五、HCV 感染的诊断	(45)
六、HCV 所致疾病的预后	(45)
第四节 丙型肝炎的治疗	(46)
一、治疗的靶位	(46)
二、未来治疗的靶位	(46)
三、急性丙型肝炎的抗病毒治疗	(46)
四、慢性丙型肝炎治疗应答和抵抗	(48)
五、慢性丙型肝炎的抗病毒治疗	(51)
六、HCV 抵抗的预防和治疗	(54)
七、ALT 正常的丙肝患者的治疗	(57)
八、干扰素抵抗的细胞机制	(62)
九、HCV 准种在治疗中的病毒动力学及演变	(66)
第五节 暴露于 HCV 后预防性治疗	(70)
第六节 HBV 与 HCV 混合感染	(71)
一、显性 HBV 和 HCV 慢性感染	(71)
二、隐匿性 HBV 和 HCV 慢性联合感染	(72)
第三章 病毒性肝炎的基因治疗	(75)
一、基因治疗的概念和策略	(75)
二、病毒性肝炎的基因治疗	(75)
第四章 肝纤维化	(84)
一、病因学	(84)
二、发病机制	(84)
三、肝纤维化的诊断	(89)
四、肝纤维化的治疗	(92)
第五章 肝硬化	(99)
第一节 肝硬化诊疗常规	(99)
一、分类	(99)
二、病理生理	(101)
三、临床表现	(102)
四、并发症	(103)

五、实验室及其他检查	(105)
六、诊断	(106)
七、鉴别诊断	(106)
八、治疗	(106)
第二节 肝性脑病的治疗	(111)
一、肝性脑病的定义与分型	(111)
二、HE 的常见病因及诱因	(112)
三、发病机制	(112)
四、临床表现	(113)
五、诊断与鉴别诊断	(114)
六、治疗	(114)
第三节 肝肾综合征的治疗	(116)
一、肝肾综合征的概念	(116)
二、肝肾综合征的发病机制	(116)
三、肝肾综合征的临床表现	(117)
四、肝肾综合征的分类和诊断标准	(117)
五、肝肾综合征的治疗	(118)
第四节 上消化道出血的治疗	(120)
一、静脉曲张出血风险的流行病学调查	(121)
二、特殊检查方法	(121)
三、上消化道活动性出血的判定	(122)
四、上消化道出血的治疗	(122)
五、静脉曲张出血早期预防的总结	(126)
六、前景展望	(126)
第五节 肝硬化合并细菌感染	(126)
一、病原学	(127)
二、发病机制	(127)
三、诊断	(128)
四、治疗	(129)
五、预防	(129)
六、预后	(131)
七、总结	(131)
第六节 肝肺综合征的治疗	(132)
一、肝肺综合征的概念	(132)
二、肝肺综合征发病机制	(132)
三、肝肺综合征的临床表现	(134)
四、肝肺综合征的诊断	(134)
五、肝肺综合征辅助检查	(135)
六、肝肺综合征的治疗	(135)
第七节 肝硬化合并电解质紊乱的治疗	(136)

一、稀释性低钠血症的治疗	(137)
二、低钾血症与代谢性碱中毒	(138)
三、低血氯与碱中毒	(138)
四、其他电解质紊乱	(138)
第六章 原发性肝癌	(143)
第一节 原发性肝癌的诊疗现状	(143)
一、肝癌的流行病学	(143)
二、病因	(143)
三、病理	(146)
四、临床表现	(151)
五、诊断	(155)
六、治疗	(164)
第二节 原发性肝癌的微创治疗	(190)
一、经肝动脉灌注化疗(TAI)	(190)
二、经皮股动脉穿刺肝动脉化疗栓塞术(TACE)	(190)
三、经皮无水酒精瘤内注射疗法(PEI)	(192)
四、经皮乙酸注射治疗	(194)
五、射频消融术	(194)
六、氩氦刀靶向治疗	(195)
七、微波固化治疗(MCT)	(196)
八、放射性碘离子植入	(197)
九、超声聚焦刀	(197)
十、联合治疗	(198)
第三节 肝细胞癌的预防	(199)
一、癌症预防的定义	(199)
二、肝细胞癌的危险因素	(199)
三、肝细胞癌的预防	(200)
第四节 肝细胞性肝癌:分子通路及新治疗靶点	(203)
一、癌症生物学	(203)
二、通路及靶向治疗	(204)
第七章 脂肪肝	(207)
第一节 脂肪肝的临床诊治	(207)
一、脂肪肝的易患因素	(207)
二、发病机制	(207)
三、临床表现	(209)
四、辅助检查	(211)
五、诊断	(213)
六、非酒精性脂肪肝诊断标准	(213)
七、酒精性肝病诊断标准	(215)
八、治疗	(216)

第二节 急性酒精性肝炎	(219)
一、病理生理学进展	(219)
二、临床表现	(220)
三、诊断	(220)
四、治疗	(220)
第八章 药物性肝病	(225)
第一节 药物在肝脏的代谢	(225)
一、药物在肝内的生物转化	(225)
二、影响药物代谢的因素	(225)
第二节 药物性肝病的发病机制	(226)
一、毒性代谢产物作用	(226)
二、非免疫性机制	(227)
三、免疫发病机制	(228)
四、药物性胆汁淤积的机制	(229)
第三节 药物性肝病的临床病理特点	(229)
一、急性药物性肝损害	(229)
二、慢性药物性肝病	(230)
第四节 常见药物引起的肝病	(230)
一、抗微生物制剂	(230)
二、抗结核药物	(231)
三、抗真菌药	(231)
四、抗惊厥药	(231)
五、精神病药、镇静催眠药和抗抑郁药	(231)
六、中草药的肝毒性	(231)
七、致肝损伤中药的基本特点	(232)
八、影响中药肝损伤的有关因素	(233)
第五节 药物性肝病的诊断和治疗	(233)
一、药物性肝病的诊断	(233)
二、预防和治疗	(233)
第九章 自身免疫性肝病	(237)
第一节 自身免疫性肝炎	(238)
第二节 原发性胆汁性肝硬化	(240)
一、发病机制	(240)
二、PBC 胆管损伤的机制	(241)
三、临床表现	(242)
四、诊断	(242)
五、治疗策略	(242)
第三节 原发性硬化性胆管炎	(246)
一、PSC 是一种自身免疫性疾病	(246)
二、PSC 的体液免疫	(247)

三、抗结肠抗体	(247)
四、其他自身抗体	(247)
五、MHC 基因	(248)
六、PSC 的细胞免疫异常	(249)
七、T 细胞受体	(250)
八、胆管内皮细胞的作用	(251)
九、胆管内皮 HLA II 类分子的表达	(252)
十、胆管黏附分子的表达	(252)
十一、细菌感染的作用	(252)
十二、PSC 与免疫缺陷状态之间的关系	(253)
十三、PSC 的治疗	(253)
十四、其他疗法	(254)
第四节 自身免疫性胆管炎	(254)
一、AIC 发病特点	(254)
二、与 AIC 有关的其他自身抗体	(256)
三、AIC 的治疗	(256)
四、AIC 的鉴别诊断	(256)
五、药物所致的胆管缺失 Drug-induced ductopenia	(257)
第五节 重叠综合征	(257)
一、AIH-PBC 重叠综合征	(259)
二、AIH-PSC 重叠综合征	(260)
三、自身免疫性肝炎-慢性丙型肝炎	(261)
四、AIH-AIC 重叠综合征	(262)
第十章 人工肝支持系统的研究现状及进展	(266)
一、物理型人工肝	(266)
二、中间型人工肝	(267)
三、生物型人工肝	(270)
四、混合型生物人工肝	(273)
第十一章 肝移植	(276)
第一节 肝移植的历史和现状	(276)
第二节 肝移植的适应证和禁忌证	(277)
一、适应证	(277)
二、禁忌证	(280)
三、肝移植时机的选择	(281)
第三节 肝移植受体、供体的术前准备	(281)
一、受体的术前准备	(281)
二、供体的评估	(282)
第四节 肝移植手术	(283)
一、供肝切取组手术	(283)
二、受者手术组手术	(287)

第五节 术后一般处理	(297)
一、酸碱和水电解质平衡	(297)
二、胆汁引流量	(297)
三、精神状态	(297)
四、凝血功能	(298)
五、防治感染	(298)
六、血生化指标的观察	(298)
七、肝脏活检	(298)
第六节 术后并发症的防治	(299)
一、排斥反应	(299)
二、腹腔内出血	(299)
三、血管并发症	(300)
四、感染	(301)
五、胆道并发症	(301)
六、肝移植术后恶性肿瘤	(302)
七、胃肠道出血	(302)
八、心血管系统并发症	(302)
九、神经、精神系统并发症	(302)
十、代谢并发症	(302)
第七节 免疫抑制剂的应用	(302)
一、围手术期免疫抑制剂的使用	(303)
二、免疫抑制的维持治疗	(303)
第十二章 肝细胞移植治疗	(305)
一、肝细胞移植治疗概述	(305)
二、移植细胞来源	(305)
三、肝细胞的移植途径、方法以及移植条件的优化	(307)
四、原代肝细胞的获取	(309)
五、肝细胞系的建立	(309)
六、骨髓来源的肝干细胞及其在肝病治疗中的应用	(312)
第十三章 肝豆状核变性	(325)
第一节 肝豆状核变性发病的基因基础	(325)
一、铜蓝蛋白及其功能	(325)
二、铜伴侣蛋白	(325)
三、ATP7B 基因及其功能	(326)
第二节 肝豆状核变性基因突变的研究进展	(327)
一、WD 患者的临床表型及其分子病理学	(328)
二、WD 基因及其表达产物的结构和组织分布	(328)
三、WD 基因突变	(328)
四、WD 基因外显子突变的筛查	(329)
五、基因突变类型与临床表现的关系	(330)

六、问题与展望	(331)
第三节 肝豆状核变性的临床表现及诊断	(331)
一、肝豆状核变性的临床表现	(331)
二、临床分期	(333)
三、肝豆状核变性的病理改变	(333)
四、肝豆状核变性的诊断	(333)
五、鉴别诊断	(334)
第四节 肝豆状核变性治疗的研究进展	(335)
一、药物治疗	(335)
二、肝移植治疗	(336)
三、肝细胞移植治疗 (hepatocyte transplantation, HTx)	(336)
四、基因治疗	(337)
五、干细胞移植治疗	(337)
第五节 肝豆状核变性患者预后及疗效因素	(337)
第十四章 遗传性血色病	(339)
第一节 遗传性血色病的分子遗传学研究	(339)
一、HLA-H 基因 (HH 基因) 的结构、转录和翻译	(339)
二、HLA-H 基因的突变	(339)
三、HLA-H 基因突变的致病机理	(340)
四、HLA-H 基因突变的鉴定技术	(340)
第二节 遗传性血色病筛查的利弊	(341)
一、是否要筛查血色病	(341)
二、怎样筛查血色病	(343)
三、什么时候进行血色病筛查: 新生儿、儿童时期, 还是成人时期?	(343)
四、总结	(343)
第三节 遗传性血色病基因突变与肝脏疾病的相关性	(343)
一、与非酒精性脂肪性肝病的相关性	(344)
二、与病毒性肝炎的相关性	(345)
三、与肝纤维化、肝硬化的相关性	(346)
四、与肝癌的相关性	(346)
第四节 遗传性血色病的临床特征	(347)
一、遗传性血色病的主要病理改变	(347)
二、遗传性血色病的主要临床表现	(348)
三、遗传性血色病的诊断	(349)
四、遗传性血色病的治疗	(349)
第五节 幼年型遗传性血色病的分子遗传学及临床特点	(350)
一、JH 的分子遗传学	(350)
二、JH 的临床表型	(351)
三、JH 的诊断	(351)
四、JH 的治疗	(351)

第十五章 中西医结合在肝病中的诊疗进展	(353)
第一节 中西医结合肝病的理论基础	(353)
一、肝的部位和形态	(353)
二、肝的生理和病理	(353)
三、肝与躯体官窍的关系	(355)
四、肝与其他脏腑的关系	(356)
第二节 中医肝病的现代研究	(359)
一、肝主疏泄	(359)
二、肝藏血	(359)
三、肝主筋,其华在爪	(360)
四、肝开窍于目	(360)
五、肝与胆为表里	(361)
六、肝肾同源	(361)
第三节 中医药治疗慢性肝炎概况	(361)
一、病因病机	(361)
二、组方原则	(362)
三、分型论治	(362)
四、药物研究	(363)
五、临床经验	(364)
第四节 肝硬化的中西医结合治疗	(365)
一、一般治疗	(366)
二、心理治疗	(366)
三、饮食治疗	(366)
四、病因治疗	(367)
五、抗纤维化治疗	(367)
六、中医治疗	(371)
七、中西医结合治疗	(382)
第五节 中医药防治肝癌癌前病变的研究概况	(383)
一、实验研究	(383)
二、临床研究	(385)
三、评价与展望	(387)
第六节 原发性肝癌的中西医结合治疗	(388)
一、概述	(388)
二、历史沿革	(388)
三、原发性肝癌的药物治疗	(389)

第一章 病毒性乙型肝炎

第一节 慢性乙型肝炎抗病毒治疗策略

全世界乙型肝炎病毒(HBV)携带者约3.5亿。国内约有HBV携带者1.2亿。慢性乙型肝炎病人约3000万,其中10%~20%可发展为肝硬化,1%~5%可演变为原发性肝细胞癌(HCC)。HBV携带者的母亲可以通过垂直传播给婴儿。婴儿时期感染HBV者,90%以上成为慢性HBV携带者,影响下一代的健康,危害极大。

目前慢性乙型肝炎的治疗,采用抗病毒、免疫调节、改善肝功能和抗纤维化综合治疗,其中抗病毒治疗是最主要的、最关键的治疗措施。乙型肝炎病毒的不断复制不仅与乙型肝炎病情活动有密切的关系,而且高病毒载量与肝硬化及肝癌的发生密切相关。因此,美国肝病学会(AASLD)、欧洲肝病学会(EASL)、亚太肝病学会(APASL)及中国的《慢性乙型肝炎防治指南》均把抗病毒治疗放在一个十分突出的位置。随着新型核苷(酸)类似物不断出现,长效干扰素的临床应用,使得抗病毒治疗更加有效,治疗方案也更加多样化,然而抗病毒治疗目前的目标只是长期抑制病毒复制,还不能彻底清除病毒。何时开始抗病毒治疗,如何合理应用抗病毒药物进行抗病毒治疗是肝病科医生共同关心的问题。

一、慢性乙型肝炎治疗的目标

过去判断乙型肝炎抗病毒的病毒学疗效指标以HBeAg/HBeAb转换及分子杂交法测定HBV DNA转阴为目标。然而,上述情况多数病毒仍然处于复制状态,肝内cccDNA仍为阳性,常常为以后复发的根源。新近的《慢性乙型肝炎防治指南》将治疗的目标定为最大限度长期抑制或消失HBV,较过去已有较大的进步,但究竟是抑制还是清除病毒,怎样才算清除病毒,仍然值得深入研究。在目前缺乏有效清除病毒的药物情况下,将抗病毒治疗的目标定为最大限度抑制或消失病毒是切合实际的,然而在某些慢性乙型肝炎或肝硬化的患者,尽管血中病毒含量很低,病情仍有活动和进展,要达到持续抑制病毒的效果,必须清除肝内cccDNA,仅采用核苷类似物治疗可以使肝内cccDNA减少,但不能清除cccDNA。因此,有人建议将HBsAg或者HBsAg/HBsAb转换作为抗病毒的治疗目标,然而,这一目标仍是不容易实现的,必须探索更多更有效的治疗方法。

二、常用抗病毒药物

(一) 干扰素(IFN)

包括 α -IFN、 β -IFN和 γ -IFN 3种,分别由人体白细胞、纤维母细胞及致敏淋巴细胞产生,以 α -干扰素作用最强。其作用机制在于阻断病毒繁殖和复制,不能进入宿主细胞直接杀灭病毒,而是与细胞膜接触并在细胞内产生一种特殊蛋白质即抗病毒蛋白,后者可抑制病毒mRNA

信息的传递,从而阻止病毒在宿主细胞内繁殖。干扰素在病毒感染的细胞中能诱导产生蛋白激酶及 2'5'寡腺苷合成酶(2'5'AS),2'5'AS 激活一个内源性核酸内切酶降解病毒 RNA,同时蛋白激酶能灭活核糖体合成所必需的酶,从而使蛋白合成减少,病毒复制受到阻抑。干扰素对 B 细胞的功能,在一定条件下起抑制或增进作用,如干扰素浓度高时明显抑制抗体反应,应用大剂量 IFN- α 治疗慢性病毒性肝炎,可使血清 IgG、IgM 异常升高者得到改善或恢复,其作用亦系干扰素抑制 B 细胞的作用,使浆细胞制造免疫球蛋白抗体过多现象得到缓解。干扰素可以增加组织相容抗原-I (HLA-I) 的表达,这些抗原对杀伤性 T 细胞识别靶细胞是十分重要的。此外还证实了 γ -干扰素有增加白细胞介素-2(IL-2)受体作用,而 IL-2 又可增加有丝分裂刺激淋巴细胞诱导 γ -IFN,故 IL-2 与 γ -IFN 在功能上有密切联系和协调作用。总的说来,IFN 免疫调节性较其抗病毒效力更高。

1. 干扰素在不同类别病人中的有效性

(1) HBeAg 阳性慢性肝炎 对 IFN 诱发病毒学和生化学反应上的效果已进行过系统的研究。荟萃分析显示,在 HBeAg 阳性、ALT 增高的病人开始治疗后 12 个月内,IFN 治疗阳性应答率可达到 25%~40%。比较而言,未治疗对照组自发性 HBeAg 阴转率为 10%~15%,因此仅约 15%~25% 的病人从治疗中受益。多数反应者其反应持久,肝病再次活动率仅 10%~20%,多在停止治疗的第 1 年内。根据 PCR 测定,许多清除了 HBeAg 的病人仍有 HBV 持续低水平复制。一些试验的长期观察显示,治疗者与未治疗者 HBeAg 5 年累积清除率相似,未治疗者甚至更高。因此,IFN 的主要作用可能是加速病毒清除,减少肝病活动的持续性。儿童试验结果 IFN 反应率与成人相似,治疗组 HBeAg 清除率约 30%,对照组约 10%。

在一项欧洲的试验中,IFN 初次治疗开始一年内 HBsAg 阴转率达 5%~10%。持续反应者 HBsAg 阴转率逐年上升,5 年累积阴转率达 11%~20%。美国的一项研究中 11 年累积 HBsAg 阴转率达 71%。然而,在亚洲试验中未观察到持续的 HBsAg 阴转。

较少研究 IFN 在组织学改善上的试验。评价 IFN 治疗长期效果的试验通常是回顾性研究,并且有很多缺陷,如对照组病史不同、样本规模小、用药方法及药物不同。一些研究发现,IFN 治疗的病人,尤其是应答者相比对照组,肝脏失代谢发生率及肝病相关的死亡率低,但 IFN 在 HCC 进展上的效果尚不清楚。

一些 HBeAg 阳性的病人,ALT 水平正常或稍微增高,但 HBV DNA 水平高($>10^5$ copies/mL)。这些病人对 IFN 反应率低($<10\%$ 的病人有 HBeAg 阴转),可能是因为免疫耐受的缘故。

(2) HBeAg 阴性慢性肝炎 这种病人不能用 HBeAg 阴转来评价治疗反应。通常采用 ALT 水平正常和杂交测定法检测不到血清 HBV DNA 水平来衡量。近期研究显示,治疗组病人治疗末应答率为 38%~90%,对照组为 0~37%。治疗病人中,12 个月的持续应答率为 10%~47%(平均 24%),对照组为 0。接受治疗的达 12 个月或更长的时间病人反应更持久。在持久反应者中,长期随访发现 HBsAg 清除率达 15%~30%。另外,近期对 164 位(103 位接受治疗)HBeAg 阴性慢性肝炎连续的病人进行的研究显示,IFN 延缓了组织学进展,持久反应者死亡率和 HCC 发生率低。

(3) IFN 治疗无应答者 许多研究显示,初次 IFN 治疗失败的 HBeAg 阳性病人 IFN 再次治疗后其应答率低(平均 15%)。HBeAg 阴性慢性肝炎病人再次治疗应答率的资料很少。近期研究报道,复发感染或对初次 IFN 治疗无反应的 51 个 HBeAg 阴性病人进行第 2 次 IFN 治疗,其持续应答率为 31%。

(4) HBV DNA 阳性的临床肝硬化 代偿性肝硬化病人对 IFN 治疗的耐受性、反应性与肝硬化前的慢性乙型肝炎病人一样。然而,有临床肝硬化迹象的病人,即使用低剂量的 IFN,潜在的肝炎致死性恶化及严重感染的危险性高。

2. 预测 IFN 反应的因素 在 HBeAg 阳性的病人中,治疗前 ALT 水平高和 HBV DNA 水平低是对 IFN 起反应的最好预测因子,但这些因子常与自发性 HBeAg 血清转化有关。近来研究表明,HBV 基因型可能也在 IFN 反应中起作用。在 HBeAg 阴性慢性肝炎病人中,没有单独的 IFN 反应的治疗前预测因子,不过早期生化反应似乎与高的持续应答率相关。

3. 强的松的作用 类固醇类撤药可导致血清 ALT 水平的反弹(反映免疫反应加强),随后可出现 HBeAg 血清转化。尽管小规模的研究显示,使用强地松序贯治疗、随后用 IFN,比单用 IFN 更有效,这个现象并未在随后的大规模研究中始终如一地观察到。7 个研究的荟萃分析显示,先用强的松后用 IFN 的病人和单用 IFN 的病人其 HBsAg、HBeAg 及血清 HBV DNA 清除率相似。近期一项大规模研究显示,先用强的松后用 IFN 治疗其 HBeAg 血清转化率高,提示有一类亚群病人可从这种疗法中受益。然而,先用类固醇类药物提高了严重感染的危险性,因此不列为首选治疗,特别是在活动肝硬化的病人中。

4. 慢性乙型肝炎中 PEG-IFN 的作用 IFN 中加入聚乙二醇分子(PEG),可延长半衰期,并使其有更强的持续性 IFN 活性。在慢性丙型肝炎病人中进行了两种类型的 PEG-IFN 试验,结果显示比起标准 IFN,耐受性相似,持续性病毒学应答增高。在 194 个慢性乙型肝炎病人中进行的 PEG-IFN- α -2a 试验的近期报道中,比起标准 IFN(4.5MU,3 次/周),PEG-IFN- α -2a 治疗 24 周(90mcg/周,180mcg/周或 270mcg/周)组 HBV DNA 下降更迅速、幅度更大。PEG-IFN- α -2a 治疗组 HBeAg 血清转化率分别为 37%、33%、27%,标准 IFN 组为 25%。在 HBeAg 阳性及 HBeAg 阴性慢性肝炎病人中进行的 PEG-IFN 与拉米夫定及 PEG-IFN 联合拉米夫定治疗疗效比较的 III 期临床试验正在进行中。

5. 使用剂量 国外成年人推荐剂量是 5MU 1 次/d 或 10MU 3 次/周,儿童推荐剂量为 6MU/m² 3 次/周,最大量 10MU。HBeAg 阳性慢性乙型肝炎病人推荐疗程为 16~24 周。缺乏支持更长疗程的资料。一项研究显示,在治疗 16 周后 HBeAg 未清除的病人中,随机继续治疗到 32 周的病人与停止治疗者相比,HBeAg 清除率要显著增高。目前资料显示,HBeAg 阴性慢性肝炎病人应治疗至少 12 月,但不清楚是否治疗超过 12 个月会增加持续性应答反应。

6. 副作用 IFN 治疗有广泛的副作用,包括:类似感冒样症状、疲劳、厌食、体重减轻、脱发、骨髓抑制、甲减或罕见甲亢。最麻烦的副作用是情绪不稳定,包括焦虑、易激惹、沮丧、罕有自杀倾向。

(二) 核苷类似物

美国 FDA 和中国 SFDA 批准的用于治疗慢性乙型肝炎的核苷类似物包括拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦和替比夫定。

1. 拉米夫定(EpivirTM-HBV,3TC) 拉米夫定是 2',3'-双去氧-3'-胞苷的异构体,通过三磷酸化,以三磷酸盐(3TC-TP)的形式掺入增长的 DNA 链、引起链终止与 dCTP 竞争。

(1) 不同种类病人的疗效

1) HBeAg 阳性慢性肝炎病人 包括美国、欧洲和亚洲的 731 个病人的 3 个大型随机临床试验显示,治疗组中拉米夫定治疗一年发生 HBeAg 血清转化的病人比例为 16%~18%,而未治疗对照组为 4%~6%。组织学改善的定义是坏死性炎症积分的减少 > 2 分,治疗组病人 49%~56% 得到组织学改善,对照组为 23%~25%。亚洲一项延长治疗的研究显示,拉米夫定