



你读懂

《慢性乙型肝炎 防治指南》

编著◎蔡皓东 马秀云



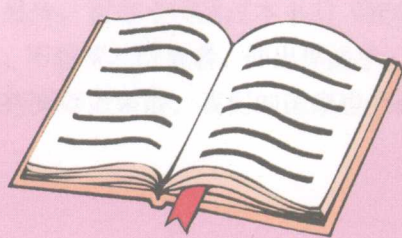
DAINI DUDONG
《MANXING YIXING GANYAN
FANGZHI ZHINAN》

中国医药科技出版社

带你读懂

《慢性乙型肝炎防治指南》

编著 蔡皓东 马秀云



DAINI DUDONG 《MANXING YIXING GANYAN FANGZHI ZHINAN》

中国医药科技出版社

图书在版 (CIP) 编目

带你读懂《慢性乙型肝炎防治指南》/ 蔡皓东编著. —北京:
中国医药科技出版社, 2007. 7
ISBN 978-7-5067-3708-1

I. 带... II. 蔡... III. 乙型肝炎 - 防治 - 普及读物
IV. R512. 6-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 092874 号

美术编辑 陈君杞
责任校对 张学军
版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社
地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号
邮编 100082
电话 责编: 010-62253301 发行: 010-62244206
网址 www.cspyp.cn www.mpsky.com.cn
规格 A4
印张 10 ³/₄
字数 142 千字
印数 1-6000
版次 2007 年 10 月第 1 版
印次 2007 年 10 月第 1 次印刷
印刷 北京市昌平区百善印刷厂
经销 全国各地新华书店
书号 ISBN 978-7-5067-3708-1
定价 25.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

— 内 容 提 要 —

本书是由北京地坛医院传染病专家蔡皓东、马秀云共同编写的解读《慢性乙型肝炎防治指南》（简称《指南》）的科普读物。其层次、结构与《指南》完全同步，编写形式采用《指南》原文与解读对照，目的是帮助慢性乙肝患者领悟《指南》精神，真正读通、看懂《指南》，以便于更好地防治乙肝。书中除了完整地解读《指南》内容以外，还表达了少数与《指南》不太一致的个人看法，并收入一些尚未写进《指南》的乙肝新进展。具有内容系统、全面、新颖、通俗易懂，原文与解读完全对照等特点，是广大乙肝患者的良师益友。

编者的话



我是一位从事传染病专业 30 多年的医生。在 30 多年行医生涯里，我见到最多的病人就是乙型肝炎。

乙型肝炎（简称：乙肝）是全世界广泛流行的一种传染病。据世界卫生组织统计，全球有 20 亿人感染乙肝病毒，其中有 3.5 亿人为慢性乙肝感染者，每年有 100 万人死于乙肝病毒感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝癌。我国是乙肝病毒感染和发病人数最多的国家，一般人群中乙肝病毒表面抗原阳性率为 9.09%。接种与未接种乙肝疫苗的人群乙肝病毒表面抗原阳性率分别为 4.51% 和 9.51%。

近年来，对乙肝病毒的认识和慢性乙肝的治疗都有了许多突破性进展。但是，在乙肝治疗方面，因病毒难以清除、不同人群存在免疫力差异等因素的影响，使乙肝的治疗呈现因人而异、因时而异的复杂性，也因此出现了一些治疗误区。据一项针对医务人员的调查显示，超过 50% 的非感染科和消化科医生不能完全正确回答乙肝的传播途径，45% 的医务人员不知道诊治乙肝应该遵循什么样的标准。关于慢性乙肝病人治疗现状的调查显示，仅有 19% 的人目前正在接受抗病毒治疗这一正确的治疗方式，高达 73% 的受调查者仅采用中成药和保肝降酶药物治疗。

为了提高广大医务工作者尤其是基层医务工作者防病治病的水平，规范临床诊治过程和手段，中华医学会肝病学会和感染病学分会邀请全国各地专家，从 2004 年 6 月开始着手撰写、制定一部关于乙肝防治方面的指南。经过 1 年多的努力，2005 年 12 月，我国第一部《慢性乙型肝炎防治指南》（简

称：《指南》）终于正式发布。《指南》的发布不但受到医务工作者的关注，广大群众也非常想了解《指南》的相关内容。但由于这部《指南》的对象是医务人员，普通群众很难完全读懂。因此，我产生了写这本书的想法。

这些年来，我不但亲历并参与了一些乙肝抗病毒新药的临床研究，而且利用网络和媒体做了许多乙肝防治方面的科普工作。因此，我愿意把我在乙肝方面临床经验、学习《指南》的体会，结合广大群众希望了解的问题和我自己的看法，用科普的语言写出这本书，带着大家一起把《指南》读懂。

这本书不能算是对《指南》的解读。因为我没有直接参与《指南》的制定，也不代表中华医学会其他专家的意见，而且在书中也表达了少数与《指南》不太一致的个人看法和一些还没有写进《指南》的乙肝新进展。因此，本书起名为《带你读懂〈慢性乙型肝炎防治指南〉》。

在本书的编写中，我不仅立足于使读者能够读通、看懂《指南》，还在全书中贯穿了我一直主张的反对乙肝歧视、反对乙肝过度治疗和提高乙肝病毒感染者战胜乙肝信心的思想，把对乙肝病毒感染者的关爱通过本书献给广大读者。



目 录



一、病原学	1
1. 乙肝病毒简介	1
2. 谈谈乙肝五项和乙肝的“大三阳”、“小三阳”	2
3. 漫话乙肝病毒的复制和 cccDNA	3
4. 乙肝病毒常会出现哪些变异	5
5. 乙肝病毒的八大“民族”	7
6. 乙肝病毒为什么容易变异	8
7. 乙肝病毒的消毒	9
二、流行病学	11
8. 乙肝在全球流行和传播的情况	11
9. 什么是乙肝病毒的血清型	12
10. 乙型肝炎的传播途径	13
11. 如何与乙肝病毒感染者相处	15
三、自然史	17
12. 感染了乙肝病毒后疾病是如何发展的	17
13. 成年期与幼儿期感染乙肝病毒有什么不同	19
14. 乙肝病毒免疫逃避的第四期——“假小三阳”	20
15. 什么是 e 抗原血清学转换	21
16. 影响慢性乙肝疾病进展的危险因素有哪些	22



- 17. 慢性乙肝对健康有什么影响23
- 18. 乙肝病毒感染者一定会得肝癌吗24
- 19. 慢性乙肝能自然转阴吗26

四、预防27

- 20. 乙肝疫苗为什么能预防乙型肝炎27
- 21. 什么人应该接种乙肝疫苗28
- 22. 乙肝疫苗接种的方法29
- 23. 接种乙肝疫苗后没有产生抗体怎么办30
- 24. 接种乙肝疫苗后的免疫力可维持多久32
- 25. 乙肝疫苗能预防其他病毒性肝炎吗32
- 26. 如何阻断乙型肝炎的母婴传播33
- 27. 谈一谈乙型肝炎的父婴传播35
- 28. 如何预防经血传播乙型肝炎36
- 29. 如何看待乙型肝炎的性传播37
- 30. 什么是“意外暴露”乙肝病毒38
- 31. 医生为什么要填写乙肝病人的传染病报告卡39
- 32. 为什么乙肝病毒携带者可以正常工作和学习40
- 33. 转氨酶升高或有黄疸的乙肝患者传染性更强吗43
- 34. 不要过高估计“大三阳”和 HBV DNA 阳性者的传染性43
- 35. 乙型肝炎的传染性与艾滋病没有可比性44

五、临床诊断46

- 36. 什么是慢性乙肝病毒感染46
- 37. 什么是慢性乙型肝炎46
- 38. 慢性乙肝会出现哪些临床症状和体征48
- 39. 什么是肝硬化49
- 40. 什么是乙肝病毒携带者52



41. 什么是隐匿性慢性乙型肝炎	53
------------------------	----

六、实验室检查	55
----------------------	----

42. 谈谈肝功能检测中的“酶”	55
------------------------	----

43. 有黄疸就是肝炎吗	57
--------------------	----

44. 肝病与凝血有什么关系	58
----------------------	----

45. 如何看待 A/G 比值	59
-----------------------	----

46. 甲胎蛋白与肝细胞癌	60
---------------------	----

47. 别把肝纤维化四项检测当成肝硬化的特异性检查	61
---------------------------------	----

48. 乙肝病毒血清学检测的临床意义	62
--------------------------	----

49. 乙肝病毒感染者为什么要进行丁型肝炎病毒的检测	63
----------------------------------	----

50. 为什么要检测乙肝病毒 DNA	64
--------------------------	----

51. 什么人需要进行乙肝病毒变异株的检测	65
-----------------------------	----

七、影像学诊断	67
----------------------	----

52. 肝炎患者为什么要进行 B 超检查	67
----------------------------	----

53. 如何看懂 B 超报告单	68
-----------------------	----

54. 什么时候需要进行肝脏 CT 和磁共振检查	69
--------------------------------	----

八、病理学诊断	70
----------------------	----

55. 肝穿刺在乙肝病毒感染者诊治中的意义	70
-----------------------------	----

56. 如何进行肝穿刺	71
-------------------	----

57. 什么是乙肝病毒的免疫组织化学法检测	72
-----------------------------	----

58. 肝脏炎症程度和纤维化程度如何分级	73
----------------------------	----

九、治疗的总体目标	75
------------------------	----

59. 乙肝治疗为什么那么难	75
----------------------	----

60. 乙肝治疗进展 30 年回顾	76
-------------------------	----



十、抗病毒治疗的一般适应证	79
61. 《指南》中抗病毒治疗的一般适应证是如何确定的	79
62. 乙肝抗病毒治疗一定要看 ALT 的高低吗	80
63. 乙型肝炎抗病毒治疗认识上的误区	81
十一、抗病毒治疗应答	85
64. 什么是治疗应答	85
65. 什么是病毒学应答	85
66. 什么是血清学应答	86
67. 什么是生化学应答	87
68. 什么是组织学应答	88
69. 时间顺序应答有什么意义	88
70. 为什么要进行联合应答的评价	89
十二、干扰素治疗	91
71. 浅谈干扰素的发现与研究进展	91
72. 干扰素治疗慢性乙型肝炎的方法	93
73. 什么是干扰素的后续作用	94
74. 干扰素抗病毒疗效的预测因素	94
75. 干扰素治疗期间应注意哪些问题	95
76. 如何对待干扰素的不良反应	97
77. 如何选择干扰素	99
78. 哪些患者不宜使用干扰素治疗	100
十三、核苷(酸)类似物治疗	102
79. 抗乙肝病毒的核苷(酸)类似物是如何发现 and 发展的	102
80. 哪些病人适合使用拉米夫定治疗	104
81. 如何使用拉米夫定	104



82. 如何认识拉米夫定治疗过程中的病毒变异	105
83. 从病毒变异到临床耐药是一个逐渐发生的过程	106
84. 拉米夫定停药后反弹与药物成瘾不同	107
85. 阿德福韦和阿德福韦酯一样吗	109
86. 阿德福韦酯和拉米夫定有什么不同	109
87. 谈谈阿德福韦酯的潜在肾毒性	111
88. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎具有哪些优势	112
89. 如何服用恩替卡韦治疗慢性乙肝	113
90. 谈谈替比夫定和其他核苷类药物	114
91. 为什么病人在进行抗病毒治疗前要做许多检查	115
92. 应用核苷(酸)类似物治疗时应该如何监测和随访	116
93. 治疗无效的病人怎么办	117
94. 如何预防抗病毒治疗中的病毒变异	118
十四、免疫调节治疗	120
95. 免疫调节药物治疗慢性乙肝有效吗	120
96. 胸腺肽 $\alpha 1$ 能治疗慢性乙型肝炎吗	121
十五、其他抗病毒药物及中药治疗	122
97. 中药能抗乙肝病毒吗	122
98. 中医治疗慢性乙型肝炎另有出路	123
十六、关于联合治疗	124
99. 为什么不推荐干扰素联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎	124
100. 拉米夫定和阿德福韦酯联合应用的研究近况	124
101. 阿德福韦酯治疗拉米夫定耐药患者 出现病毒学反弹的原因	126
102. 不要盲目联合用药	126
103. 对序贯治疗的一些看法	127



十七、抗病毒治疗的推荐意见	129
104. 乙肝病毒携带者需要治疗吗	129
105. 对乙肝病毒携带者肝穿刺检查的一点看法	130
106. e 抗原阳性和 e 抗原阴性的慢性乙型肝炎 在治疗上有什么不同	131
107. 《指南》中至少 1 年的疗程已发生了改变	133
108. 为什么肝硬化患者不能轻易停用抗病毒药物	134
109. 肝硬化患者抗病毒治疗的药物选择与 慢性肝炎患者有什么不同	135
110. 肝硬化患者抗病毒治疗晚不晚	136
111. 肝硬化患者进行抗病毒治疗为什么需要知情同意	136
112. 化疗和应用免疫抑制剂的乙肝病毒感染者 要用拉米夫定治疗	137
113. 肝移植患者使用拉米夫定治疗能得到哪些益处	138
114. 普通干扰素无效者是否能改用长效干扰素治疗	139
115. 什么是干扰素的“强化治疗”	139
116. 乙肝病毒耐药后对病人会产生哪些影响	140
117. 什么是抗病毒药物“停药后肝炎”	140
118. 儿童乙肝患者应该如何治疗	141
119. 育龄期妇女如何进行抗病毒治疗	142
十八、抗炎保肝治疗	143
120. 什么是“保肝药”	143
121. 服用联苯双酯和双环醇治疗的病人应注意哪些问题	144
122. 抗病毒治疗和“抗炎保肝”治疗哪个更重要	144
123. 乙肝病毒携带者是否需要服用“保肝药”	145



十九、抗纤维化治疗	146
124. 肝纤维化 ≠ 肝硬化	146
125. 肝纤维化是可逆的	147
126. 为什么说：“抗病毒治疗是抗纤维化治疗的基础”	147
127. 哪些中药具有抗纤维化作用	148
二十、抗病毒治疗的药物选择和流程	149
128. 为什么要根据患者的意愿选择抗病毒药物治疗	149
129. 《指南》中抗病毒治疗流程与国外治疗流程的比较	150
二十一、患者随访	153
130. 抗病毒治疗结束后患者应该怎样复查	153
131. 慢性乙型肝炎患者如何预防肝癌	154
132. 肝硬化患者应进行哪些检查	155
结束语	156



一、病原学

1. 乙肝病毒简介

乙肝病毒是1965年在澳大利亚被发现的。当时的科学家布鲁伯格和阿尔特在进行血清特殊遗传蛋白质的研究中,偶然发现澳大利亚土著人血清中有一种能够和白血病患者血清中某物质产生抗原-抗体反应的神秘蛋白质,

他们将这种蛋白质命名为澳大利亚抗原(简称:澳抗)。后来,人们发现这种抗原与输血后肝炎有关。这就是人类从血液中找到的一种乙肝病毒抗原成分,也就是现在所说的乙肝病毒表面抗原(HBsAg)。

发现表面抗原后,对乙肝病毒的研究势如破竹,病毒的其他部分很快被发现了:1970年观察到了完整的乙肝病毒颗粒;1971年病毒被分离,并发现了病毒由外膜和核心两部分组成;1972年,认识到乙肝e抗原(HBeAg)是病毒核心的一部分,与病毒感染性有关;确定了这种病毒属于脱氧核糖核酸(DNA)病毒。但人们在进行动物实验时又碰到了困难,因为乙肝病毒只能感染猴子、猩猩等灵长类动物,用这些动物做实验花费太昂贵了。几年后,人们在解剖一群捕获来的土拨鼠

《指南》: 乙型肝炎病毒(HBV)属嗜肝DNA病毒科(hepadnaviridae),基因组长约3.2kb,为部分双链环状DNA。

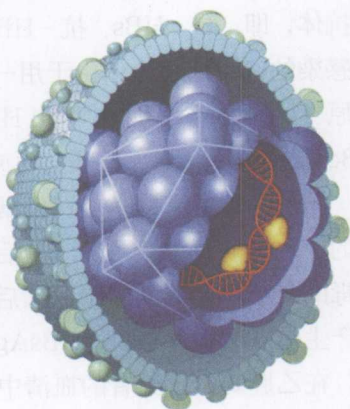


图1 乙型肝炎病毒模式图



时,发现这群动物的肝脏也会发生慢性肝炎和肝癌。于是就对这些动物的血清做了进一步研究,发现了土拨鼠肝炎病毒,其形态与乙肝病毒几乎无法区别。以后,地松鼠肝炎病毒、鸭乙肝病毒也相继被发现。人们把这类专门爱感染人或动物肝脏、形态和特性相似的脱氧核糖核酸病毒统一归类为“嗜肝DNA病毒科”,乙肝病毒成了该病毒科的“老大”。

乙肝病毒颗粒由外膜和内核两部分组成(图1),完整的乙肝病毒颗粒是直径42nm(纳米)的球形,病毒的外膜厚7nm(纳米),由蛋白质和膜脂质组成,称作乙肝病毒表面抗原(HBsAg)。病毒的中心部分直径约28nm(纳米),为病毒的核心,其中包括核心抗原(HBcAg)和e抗原(HBeAg),内核中心含有病毒基因(DNA)和DNA聚合酶,病毒基因组中的核酸长度约3200个碱基对(3.2kb)。就是这样一个小小的病毒,感染了全世界近20亿人口,并使得3.5亿人成为慢性乙肝病毒感染者。

2. 谈谈乙肝五项和乙肝的“大三阳”、“小三阳”

乙肝病毒有三种抗原成分:表面抗原(HBsAg)、核心抗原(HBcAg)和e抗原(HBeAg)。这三种抗原在人体内可引起机体免疫反应,产生相应的三种抗体,即:抗-HBs、抗-HBc和抗-HBe。这些抗原和抗体可作为乙肝病毒感染的诊断标志。但由于用一般的方法在血清中很难检测到乙肝病毒核心抗原(HBcAg),只能检测出HBsAg和抗-HBs、HBeAg和抗-HBe、抗-HBc五项指标(即:乙肝五项或乙肝两对半)。

乙肝病毒的繁殖就是我们常说的病毒“复制”,这一过程是在肝细胞内进行的。乙肝病毒感染了肝细胞后,在肝细胞内利用肝细胞的能量和物质,将病毒的各个部件分别复制,然后再进行装配。它的复制过程有一个特点,就是产生过多的病毒外膜(HBsAg)。因此,我们说它是一种爱做“衣服”的病毒。在乙肝病毒感染者的血清中,病毒颗粒可高达 10^{13} 拷贝/ml(拷贝/毫升),其中完整的(成熟的)乙肝病毒颗粒仅占万分之一,只有少数是具有全基因并有传染性的完整病毒颗粒。所以,有些病人的血清中仅可检测出乙肝



病毒表面抗原，而 e 抗原和病毒 DNA 为阴性。

乙肝病毒表面抗原刺激机体产生的表面抗体——抗-HBs 属于“中和抗体”，能“中和”并清除乙肝病毒，是机体免疫功能战胜乙肝病毒的主要“武器”。用乙肝病毒表面抗原结构中的某一片段为抗原可制出乙肝疫苗，预防人类感染乙肝病毒。

乙肝病毒核心抗原和 e 抗原有促进病毒成熟的作用，常表示体内有完整的病毒颗粒（Dane 颗粒）存在，具有传染性。同时，e 抗原又是乙肝病毒复制过程中产生的“副产品”。因此，血清中有 e 抗原存在也是病毒复制的标志。

在这五项指标中，如果 HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 三项指标为阳性，就是人们常说的乙肝“大三阳”感染者；如果 HBsAg、抗-HBe 和抗-HBc 三项指标为阳性，就是人们常说的乙肝“小三阳”感染者。

3. 漫话乙肝病毒的复制和 cccDNA

《指南》：HBV 侵入人体后，与肝细胞膜上的受体结合，脱去包膜，穿入肝细胞质内，然后脱去衣壳，部分双链环状 HBV DNA 进入肝细胞核内，在宿主酶的作用下，以负链 DNA 为模板延长正链，修补正链中的裂隙区，形成共价闭环状 DNA (cccDNA)，然后以 cccDNA 为模板，在宿主 RNA 聚合酶 II 的作用下，转录成几种不同长短的 mRNA，其中 3.5kb 的 mRNA 有 HBV DNA 序列上全部遗传信息，称为前基因组 RNA。后者进入肝细胞质作为模板，在 HBV 逆转录酶作用下，合成负链 DNA；再以负链 DNA 为模板，在 HBV DNA 聚合酶作用下，合成正链 DNA，形成子代的部分双链环状 DNA，最后装配成完整的 HBV，释放至肝细胞外。胞质中的子代部分双链环状 DNA 也可进入肝细胞核内，再形成 cccDNA 并继续复制。cccDNA 半寿（衰）期长，很难从体内彻底清除。

乙肝病毒和其他病毒一样，不是一个完整的细胞，自己不能独立“繁殖”



带你读懂《慢性乙型肝炎防治指南》

后代，只能感染到别的生物或动物细胞中，侵入别人的“地盘”，利用别人的物质，按照自己母体的形态进行“复制”，达到“传宗接代”的目的。

现在，让我们看一看病毒进入肝细胞后是如何进行复制的吧！

乙肝病毒感染人体后，发现人的肝细胞膜上有一种能和自己外膜结合的“受体”，就赶快“凑”了上去，“沾”在肝细胞膜表面。为了能更顺利侵入肝细胞，它一层一层地脱去自己的“外衣”，最后光着“身子”“溜”进了肝细胞里。

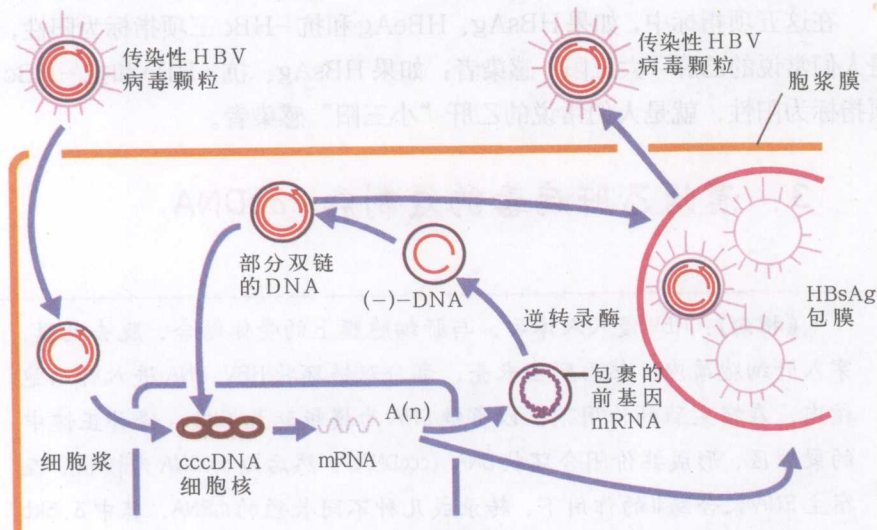


图2 乙肝病毒的复制

乙肝病毒的基因(DNA)是由两条螺旋状DNA链围成的环形结构。这两条DNA链一条叫“正链”，一条叫“负链”。较长的负链已经形成了完整的环状；较短的正链没有封闭，呈半环状。在感染肝细胞之后，这条半环状的DNA链要以负链为“模板”复制、延长，形成完整的环状。这样，乙肝病毒基因就形成了一个完全环状的双股DNA。我们把这种DNA称作共价闭合环状DNA，即cccDNA。