

D A I N I D U D O N G

带你读懂

2015年版

《慢性乙型肝炎防治指南》

● 编著 蔡皓东

2015 Nianban
Manxing Yixing Ganyan
Fangzhi Zhinan



权威专家解读《指南》 乙肝防治不再茫然

中国医药科技出版社

D A I N I D U D O N G

2015 Nianban
Manxing Yixing Ganyan
Fangzhi Zhinan

带你读懂

2015年版

《慢性乙型肝炎防治指南》

编著 蔡皓东

中国医药科技出版社

内 容 提 要

乙型肝炎是全世界广泛流行的一种传染病。我国是乙型肝炎病毒感染和发病人数最多的国家之一。近十几年来,对乙型肝炎的认识和慢性乙型肝炎的治疗都有了许多突破性进展。中华医学会肝病学会和感染病学分会在2005年12月发布了我国第一部《慢性乙型肝炎防治指南》(简称《乙肝指南》)。2015年10月,第二次更新了《乙肝指南》,发布了2015年版《乙肝指南》。

“带你读懂《慢性乙型肝炎防治指南》”一书跟随每一版《乙肝指南》,不仅受到医务工作者的关注,大众也非常喜欢,但《乙肝指南》的读者对象是医务人员,普通群众很难完全读懂,为此,编写了这本科普书。全书分为15个板块、设129个问题来解析《乙肝指南》,内容科学、权威,文字通俗易懂。

值2015年版《乙肝指南》发布之际,再次推出此书,相信一定能使广大读者获得更多、更新的有关乙肝治疗和预防的知识,同时可供基层医务工作者及社会大众阅读使用。

图书在版编目(CIP)数据

带你读懂2015年版《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,2016.6
ISBN 978-7-5067-8539-6

I. ①带… II. ①蔡… III. ①乙型肝炎—防治—指南
IV. ①R512.6-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第135227号

美术编辑 陈君杞

版式设计 麦和文化

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 发行:010-62227427 邮购:010-62236938

网址 www.cmstp.com

规格 710×1000mm^{1/16}

印张 13^{1/2}

字数 168千字

版次 2016年6月第1版

印次 2016年6月第1次印刷

印刷 三河市腾飞印务有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-8539-6

定价 35.00元

版权所有 盗版必究

举报电话:010-62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编者的话

我是一位从事传染病专业相关工作 40 年的医生。在 40 年行医生涯里，我见到最多的患者就是乙型肝炎。

乙型肝炎（简称：乙肝）是全世界广泛流行的一种传染病。据 2012 年世界卫生组织发布的最新数据：全球有 20 亿人曾感染乙肝病毒，其中有 2.4 亿人为慢性乙肝病毒感染者，每年有 65 万人死于乙肝病毒感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌。我国是乙肝病毒感染和发病人数最多的国家。1992 年以前，我国属于乙型肝炎高流行区，人群乙肝病毒表面抗原携带率约 9.75%，大约有 1.2 亿人为慢性乙肝病毒感染者，每年因乙肝病毒感染相关疾病而死亡的人约有 27 万。1992 年以后，乙肝疫苗纳入我国儿童计划免疫管理，我国的乙肝病毒感染率逐年下降。2006 年以后，我国的乙肝病毒感染率下降至 7.18%，成为中等偏高流行地区，但仍有 9300 万慢性乙肝病毒感染者，其中约 2000 万为慢性乙型肝炎患者。

近十几年来，对乙肝病毒的认识和慢性乙型肝炎的治疗都有了许多突破性进展。为了使广大医务工作者尤其是基层医务工作者了解这些进展，提高他们对乙型肝炎防病治病的水平，规范临床诊治过程和手段，中华医学会肝病学分会和感染病学分会在 2005 年 12 月发布了我国第一部《慢性乙型肝炎防治指南》（简称《乙肝指南》）。随着更多的乙肝抗病毒药物上市和研究进展，2010 年 12 月对《乙肝指南》进行了更新，发布了 2010 年版《乙肝指南》；2015 年 10 月，再次更新了《乙肝指南》，发布了 2015 年版



《乙肝指南》。

每一版《乙肝指南》的发布，不仅受到医务工作者的关注，广大群众也非常想了解《乙肝指南》的相关内容，但《乙肝指南》的读者对象是医务人员，普通群众很难完全读懂。为此，我在2005年版《乙肝指南》发布后就写了一本有关《乙肝指南》的科普书。由于我没有直接参与《乙肝指南》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《乙肝指南》不太一致的个人看法。因此，书名为：带你读懂《慢性乙型肝炎防治指南》。以后，随着《乙肝指南》的更新，我又在2010年出版了“带你读懂2010年版《慢性乙型肝炎防治指南》”。

现在，2015年版《乙肝指南》又发布了。新的《乙肝指南》对慢性乙型肝炎的治疗又有了许多更新。为了广大群众能够及时了解这些内容，我再次对这本书进行修订，写了这本“带你读懂2015年版《慢性乙型肝炎防治指南》”。2015年版《乙肝指南》在结构上与前两版指南有所不同。为了方便广大读者理解，我仍把病原学和自然史的内容放在前面，把第一部分“术语”中的内容分散到相关章节。希望这本“带你读懂2015年版《慢性乙型肝炎防治指南》”能使广大读者获得更多、更新的关于乙肝治疗和预防的知识。

编者

2016年5月

一、病原学 1

1. 什么是乙肝病毒，它是怎样被发现的 1
2. 什么是乙肝“大三阳”和“小三阳” 2
3. 乙肝病毒污染的物品如何消毒 4
4. 乙肝病毒是怎样侵入肝脏并在其中“扎根”的 4
5. 乙肝病毒分为几个基因型 7

二、流行病学及其预防 9

6. 乙型肝炎在全球流行的情况如何 9
7. 乙型肝炎在我国流行的情况如何 10
8. 乙型肝炎是怎样传播的 11
9. 如何与乙肝病毒感染者相处 12
10. 为什么说“乙肝疫苗是预防乙型肝炎最有效的方法” 15
11. 什么人应该接种乙肝疫苗 16
12. 如何接种乙肝疫苗 17
13. 如何阻断乙型肝炎的母婴传播 19
14. 乙肝孕妇能不能做羊膜腔穿刺 21
15. 乙肝母亲可以给孩子喂奶吗 22
16. 接种乙肝疫苗后没有产生抗体该怎么办 24
17. 接种乙肝疫苗后的免疫力可维持多久 25



18. 什么是乙肝病毒的“意外暴露”，“意外暴露”
后如何预防 26
19. 发现乙肝病毒感染者后医生为什么要向防疫部门报告 27
20. 肝功能异常或有黄疸的乙肝患者传染性会更强吗 27
21. 为什么乙肝病毒携带者可以正常工作和学习 28
22. 如何预防不安全注射及经破损皮肤-黏膜传播乙型肝炎 31
23. 如何看待乙型肝炎的性传播 34

三、自然史及发病机制 36

24. 为什么说年龄是影响乙肝病毒感染慢性化的最主要因素 36
25. 婴幼儿期感染乙肝病毒后会如何发展 37
26. 成年期与幼儿期感染乙肝病毒有什么不同 41
27. 什么是e抗原血清学转换 42
28. 乙肝病毒表面抗原能自然转阴吗 43
29. 慢性乙型肝炎对人类健康有何影响 44
30. 肝硬化及肝癌发生的危险因素有哪些 45
31. 乙肝病毒是怎样导致肝脏损伤的 48

四、实验室检查 51

32. 乙肝病毒血清学检测包括哪些指标，它们有什么临床意义 ... 51
33. 如何看懂HBV DNA的检测结果 52
34. 什么人需要进行乙肝病毒基因型和耐药突变株检测 54
35. 乙肝病毒常会出现哪些变异 55
36. 乙肝病毒为什么容易变异 56
37. 如何利用ALT和AST判断肝脏病变的严重程度 57
38. 有黄疸就是肝炎吗 58



- 39. 如何看待A/G比值 60
- 40. 肝病与凝血有什么关系 61
- 41. 血清 γ -谷氨酰转肽酶和碱性磷酸酶升高的原因何在 62
- 42. 总胆汁酸和胆碱酯酶的临床意义何在 63
- 43. 甲胎蛋白升高就是得了肝癌吗 64
- 44. 脱 γ 羧基凝血酶原检查如何与甲胎蛋白互补诊断肝细胞癌 65

五、肝纤维化非侵袭性诊断 67

- 45. 如何利用APRI评分进行无创性肝硬化诊断 67
- 46. 如何利用FIB-4指数评估慢性乙型肝炎患者的肝纤维化 68
- 47. 如何读懂“飞波试肝”的检查结果 69
- 48. 如何看待肝纤维化血清学检查 72

六、影像学诊断 74

- 49. 乙肝病毒感染者为什么要定期进行影像学检查 74
- 50. 乙肝病毒感染者做腹部超声波检查能看到什么 75
- 51. 如何看懂超声波报告单 76
- 52. 乙肝病毒感染者什么时候适合进行CT扫描或磁共振检查 77

七、病理学诊断 79

- 53. 乙肝病毒感染者为什么要进行肝穿刺活检 79
- 54. 什么是病理学免疫组织化学染色法检测 80
- 55. 如何进行肝穿刺 81
- 56. 如何对肝脏炎症和纤维化程度进行病理分级 82

八、临床诊断 84

- 57. 什么是慢性乙肝病毒感染，什么是慢性乙型肝炎 84



58. 什么是慢性HBV携带者和非活动性HBsAg携带者，两者有何不同 85
59. 为什么要把慢性乙型肝炎分为e抗原阳性和e抗原阴性两种类型 86
60. 什么是隐匿性慢性乙型肝炎 88
61. 什么是肝硬化 89
62. 如何判断肝硬化的严重程度 90
63. 什么是慢性乙型肝炎急性发作 93

九、治疗目标 94

64. 乙型肝炎抗病毒治疗的主要目标是什么 94
65. 治疗过程中，如何判定药物的疗效 95
66. 如何逐步实现乙型肝炎的治疗目标 96
67. 为什么说“抗病毒治疗是关键” 98

十、抗病毒治疗的适应证 100

68. 乙肝病毒感染者在什么情况下需要治疗 100
69. 为什么《乙肝指南》强调有明显肝纤维化者应进行抗病毒治疗 102
70. 为什么2015年版《乙肝指南》把抗病毒治疗的观察年龄提前至30岁 103
71. 为什么在抗病毒治疗前要排除其他影响ALT的因素 104

十一、普通干扰素和聚乙二醇化干扰素的治疗 106

72. 干扰素是如何被发现的 106
73. 不同类型的干扰素各有什么特点 107
74. 如何使用干扰素治疗慢性乙型肝炎，其疗效如何 109



75. 干扰素应如何注射	110
76. 为什么不推荐干扰素与核苷(酸)类药物联合或序贯治疗 ..	111
77. 如何在治疗前预测干扰素的疗效	115
78. 如何在治疗期间预测干扰素的疗效	116
79. 干扰素有哪些常见的不良反应, 如何对待干扰素的不良反应 ..	118
80. 哪些患者不宜使用干扰素治疗	120

十二、核苷(酸)类药物的治疗和监测

122

81. 抗乙肝病毒的核苷(酸)类药物是如何发现 and 发展的	122
82. 恩替卡韦对慢性乙型肝炎的疗效如何	123
83. 长期服用恩替卡韦安全吗, 会引起乳酸酸中毒或肿瘤吗 ..	125
84. 替诺福韦酯对慢性乙型肝炎的疗效如何	126
85. 替比夫定对慢性乙型肝炎的疗效如何	128
86. 替比夫定有什么副作用, 如何预防	129
87. 阿德福韦酯对慢性乙型肝炎的疗效如何	130
88. 阿德福韦酯和替诺福韦酯为什么会引起肾脏和骨骼的损伤 ..	132
89. 拉米夫定治疗乙型肝炎的疗效如何	133
90. 拉米夫定耐药的患者为什么要与阿德福韦酯联合治疗	135
91. 什么是核苷(酸)类药物的优化治疗	136
92. 服用核苷(酸)类药物治疗前应做哪些检查	138
93. 患者依从性对核苷(酸)类药物的治疗有何影响	139
94. 核苷(酸)类药物治疗期间应注意监测哪些不良反应	141
95. 什么是病毒耐药, 病毒耐药是怎样发生的	143
96. 如何预防病毒对核苷(酸)类药物的耐药	145
97. 病毒耐药后如何进行“挽救治疗”	148
98. 长期服用核苷(酸)类药物治疗会不会成瘾	149



十三、抗病毒治疗推荐意见及随访管理 151

- 99. 核苷（酸）类药物与聚乙二醇化干扰素 α 的疗效哪个更好 ... 151
- 100. e抗原阳性慢性乙型肝炎患者何时开始治疗 154
- 101. e抗原阳性慢性乙型肝炎患者应该如何治疗 155
- 102. e抗原阳性慢性乙型肝炎患者使用核苷（酸）类药物
 治疗后何时能够停药 156
- 103. e抗原阳性慢性乙型肝炎患者用干扰素治疗何时可以停药... 157
- 104. e抗原阴性慢性乙型肝炎患者的治疗与e抗原阳性
 患者有何不同 158
- 105. 乙型肝炎肝硬化患者应该如何治疗 160
- 106. 抗病毒治疗期间应该如何随访和监测 162
- 107. 治疗结束后为什么还要定期随访 163
- 108. 为什么对肝功能正常的乙肝病毒携带者要进行长期随访 ... 165

十四、特殊人群抗病毒治疗的推荐意见 167

- 109. 干扰素或核苷（酸）类药物疗效欠佳者应如何治疗 167
- 110. 为什么乙肝病毒感染者在肿瘤化疗和免疫抑制剂
 治疗前需行抗病毒治疗 168
- 111. 乙型肝炎与丙型肝炎共感染的患者应如何治疗 170
- 112. 乙型肝炎与艾滋病共感染的患者应如何治疗 172
- 113. 乙型肝炎肝衰竭患者抗病毒治疗应注意哪些问题 173
- 114. 得了肝癌还需要进行抗病毒治疗吗 174
- 115. 换了肝为什么还要进行抗病毒治疗 175
- 116. 哪些乙肝抗病毒药物可以在怀孕期间使用 176
- 117. 育龄期妇女应该如何进行治疗 178
- 118. 乙肝孕妈妈在怀孕期间肝病急性发作该怎么办 179



119. 干扰素治疗期间意外怀孕是否一定要终止妊娠	180
120. 口服核苷（酸）类药物治疗的女性是否可以怀孕	182
121. 如何进一步提高乙肝妈妈所生宝宝的母婴阻断成功率	183
122. 正在服药的乙肝妈妈能不能喂奶	185
123. 男性乙肝患者在抗病毒治疗期间妻子可以怀孕吗	186
124. 儿童乙肝患者应该如何进行抗病毒治疗	187
125. 乙肝合并肾脏疾病的患者应该如何进行抗病毒治疗	189

十五、有关《乙肝指南》的其他问题

192

126. 为什么2015年版《乙肝指南》未对保肝降酶药物 进行推荐	192
127. 为什么2015年版《乙肝指南》未推荐免疫调节治疗	193
128. 胸腺肽类制剂治疗乙肝有效吗	194
129. 如果目前的抗乙肝病毒药物都耐药了，还会有新药吗	195

参考文献

197



一、病原学

1. 什么是乙肝病毒，它是怎样被发现的

乙型肝炎病毒 (HBV) 简称乙肝病毒 (图1)，是引起乙型肝炎的病原体。乙肝病毒是1965年在澳大利亚被发现的。当时的科学家布魯伯格和阿爾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-

《指南》：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、HBcAg、HBeAg、病毒 DNA 多聚酶和 HBx 蛋白。

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的找到的第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e抗原 (HBeAg) 是乙

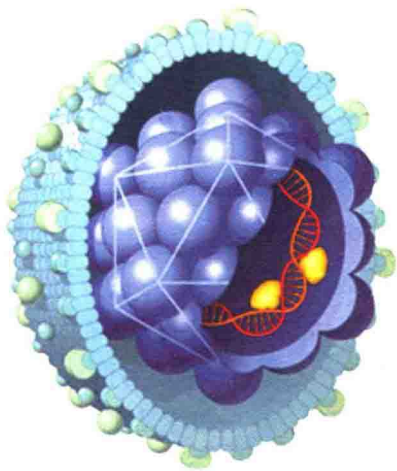


图1 乙型肝炎病毒模式图



肝病毒核心的一部分，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。但人们在进行动物试验时又碰到了困难，因为乙肝病毒只能感染猴子、猩猩等灵长类动物，用这些动物做试验花费太昂贵了。几年后，人们在解剖一群捕获来的土拨鼠时，发现土拨鼠的肝脏也会发生慢性肝炎和肝癌。于是对土拨鼠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，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，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，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2.4亿人成为慢性乙肝病毒感染者。

2. 什么是乙肝“大三阳”和“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）（图2）。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血清学标志物用于乙型肝炎的诊断。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五项血清学指标（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，



一、病原学

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,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,有些患者的血清中仅可检测出HBsAg,而e抗原和病毒DNA为阴性。

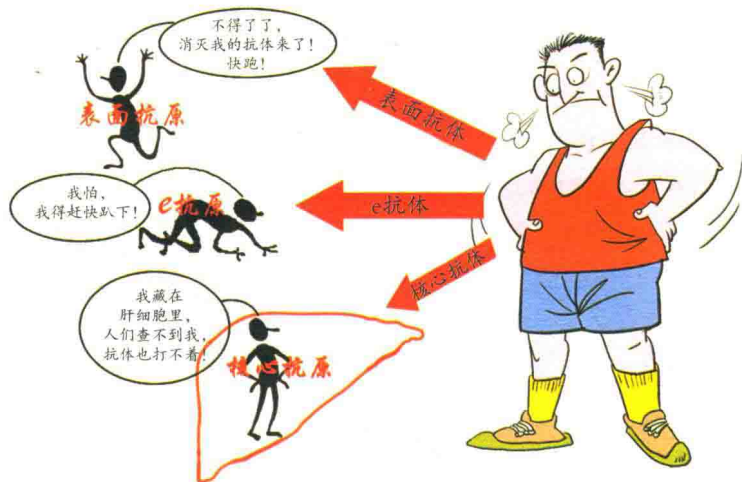


图2 乙型肝炎病毒的三种抗原、抗体

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抗原具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抗原存在往往也是病毒复制的标志。

在这五项乙肝病毒血清学指标中,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. 乙肝病毒污染的物品如何消毒

乙肝病毒的抵抗力较强，在血清中30~32℃可保存6个月，-20℃中可保存15年；它不怕阳光，在外界干燥的环境中能存活2~3小时，能耐受60℃ 4小时的高温；苯酚（石炭酸）、来苏儿、苯扎溴铵（新洁而灭）和75%的酒精等常用

《指南》：HBV的抵抗力较强，但65℃ 10h、煮沸10min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。

消毒剂均不能杀死乙肝病毒。被乙肝病毒污染的物品需要加热65℃ 10小时、煮沸10分钟或高压蒸气下才能使其灭活；使用环氧乙烷、戊二醛、过氧乙酸、碘伏和一些含氯的消毒剂（如漂白粉、过氧乙酸、“84”消毒液）也可以将它杀灭。因此，医院里患者所用的器械都需要用高温消毒或化学消毒剂浸泡，才可杀灭乙肝病毒，防止乙肝病毒在医院内传播。

4. 乙肝病毒是怎样侵入肝脏并在其中“扎根”的

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”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，让我们看一看乙肝病毒进入肝细胞后是如何进行复制的吧（图3）！



《指南》：近来研究发现，肝细胞膜上的钠离子—牛磺胆酸—协同转动蛋白（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。

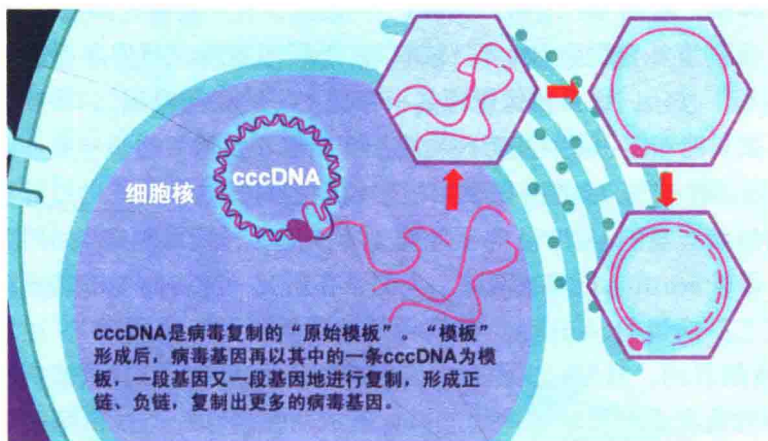


图3 乙肝病毒的复制和 cccDNA

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，然后脱去身上的外衣，光着“身子”“溜”进肝细胞里。这种有利于病毒进入肝细胞的“受体”已经被发现，人们正在寻找阻止病毒与受体结合的药物，希望可以用于乙型肝炎的治疗。

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