

实用临床诊疗与护理丛书 第1辑

病毒性肝炎 研究进展

主编 鞠金昌 陈立冬 逯玲

中医古籍出版社

病毒性肝炎研究进展

主 编 鞠金昌 陈立东 逯 玲

中医古籍出版社

图书在版编目(CIP)数据

病毒性肝炎研究进展 / 鞠金昌, 陈立东, 逯玲主编. - 北京:

中医古籍出版社, 2009.9

(实用临床诊疗与护理丛书.第1辑)

ISBN 978-7-80174-762-4

I. 病… II. ①鞠…②陈…③逯… III. 病毒性肝炎—诊疗 IV. R512.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 152001 号

病毒性肝炎研究进展

鞠金昌 陈立东 逯玲 主编

责任编辑: 文 韵 志 波

封面设计: 陶然小筑工作室

出版发行: 中医古籍出版社

社 址: 北京东直门内南小街 16 号(100700)

印 刷: 济南长清区灵岩印刷责任有限公司

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

印 张: 244

字 数: 4186 千字

版 次: 2009 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-80174-762-4

定 价: 45.00 元

编委会名单

主 编 鞠金昌 陈立冬 逯 玲

副主编 冯周云 颜承尧 郭延明 褚雪原

孙 岚 王桂娟 李 静 杨 美

编 者 陈 斌 徐 雷 李瑞萍 殷 阳

刘成亮 唐媛媛 张 玲 张翠平

韩志峰

内 容 简 介

病毒性肝炎是我国感染率和发病率最高的传染病。据估计，单是乙型肝炎病毒携带者就有 1.2 亿，其中有症状者约占 1/10，约 1/4 患者转为慢性，3 % 患者转变为肝炎后肝硬化，全书共分为 13 章，包括乙型肝炎病毒感染的自然史、病原学和流行病学、免疫学、病原学诊断；病毒性肝炎发病机制的分子生物、乙型肝炎病毒的基因型及耐药性、细胞凋亡与乙型病毒性肝炎、重型乙型病毒性肝炎的发病机制、治疗；核苷（酸）类似物治疗慢性乙型肝炎、乙型病毒性肝炎的新型治疗方法等。

本书介绍病毒性肝炎的国内外的先进研究成果，适合医务工作者和广大群众阅读参考。

目 录

第一章 乙型肝炎病毒感染的自然史·····	1
第二章 乙型肝炎的病原学和流行病学·····	11
第三章 乙型病毒性肝炎免疫学·····	23
第一节 影响感染转归的因素·····	23
第二节 HBV蛋白的免疫原性·····	24
第三节 CTL在抗HBV感染免疫应答中的作用·····	25
第四节 影响诱导多克隆CTL反应的因素·····	26
第五节 HBV感染潜伏期免疫作用机制·····	27
第六节 溶细胞和非溶细胞机制控制HBV·····	29
第七节 HBV感染免疫损伤机制·····	30
第八节 乙型肝炎病毒感染慢性化机制·····	31
第九节 不同临床表现的发病机制·····	36
第四章 病毒性肝炎发病机制的分子生物·····	39
第一节 乙型肝炎病毒准种特点·····	40
第二节 乙型肝炎病毒新型开放读码框的研究·····	45
第三节 研究病毒性肝炎发病机制的分子生物学技术·····	50
第四节 肝炎病毒基因启动子DNA结合蛋白的研究·····	66
第五节 肝炎病毒蛋白结合蛋白的研究·····	68
第六节 肝炎病毒蛋白的反式调节·····	84
第七节 肝炎病毒发病机制相关新基因的研究·····	102
第五章 乙型肝炎病毒的基因型及耐药性·····	125
第一节 HBV基因型·····	125
第二节 HBV的耐药性·····	131
第六章 乙型病毒性肝炎的病原学诊断·····	137
第七章 细胞凋亡与乙型病毒性肝炎·····	146

第一节	细胞凋亡的分子机制·····	146
第二节	乙型肝炎时的肝细胞凋亡·····	151
第八章	重型乙型病毒性肝炎的发病机制·····	158
第一节	重型肝炎 / 肝衰竭的定义及分型与发病机制的关系·····	158
第二节	重型乙型病毒性肝炎发病机制的著名假说·····	162
第三节	以免疫损伤为中心的发病机制·····	164
第四节	非免疫发病机制·····	170
第五节	HBV基因变异与重型乙型病毒性肝炎的关系·····	171
第六节	免疫抑制诱导性重型乙型病毒性肝炎·····	173
第七节	重型肝炎发病机制与其防治的关系·····	175
第九章	重型病毒性肝炎的治疗·····	180
第一节	重型肝炎的概念和分类·····	180
第二节	重型病毒性肝炎病原学·····	182
第三节	重型病毒性肝炎的发病机制·····	190
第四节	重型病毒性肝炎临床表现·····	196
第五节	重型病毒性肝炎内科综合治疗·····	207
第六节	人工肝治疗重型病毒性肝炎·····	224
第十章	核苷（酸）类似物治疗慢性乙型肝炎·····	236
第一节	核苷（酸）类似物概述·····	238
第二节	核苷（酸）类似物治疗 HBV 感染研究进展·····	239
第三节	核苷类似物治疗的注意点·····	265
第四节	核苷类似物耐药性·····	267
第十一章	国内外慢性乙型肝炎指南或	
	共识中关于干扰素的临床应用·····	271
第十二章	乙型病毒性肝炎的新型治疗方法·····	280
第一节	反义核酸抗乙肝病毒研究进展·····	280
第二节	核酶抗HBV研究进展·····	283
第三节	RNA干扰技术应用抗乙型肝炎病毒研究进展·····	285
第四节	治疗性疫苗·····	287
第十三章	病毒性肝炎的中医中药治疗·····	296

第一节 中医认为肝的生理功能.....296

第二节 病因病机.....296

第三节 临床症状及证候分型.....297

第四节 治疗方案.....297

第五节 病毒性肝炎中药外治现状.....298

第一章 乙型肝炎病毒感染的自然史

乙型肝炎病毒 (HBV) 自然感染在易感宿主中的表现呈多样性, 可表现为有症状或无症状, 也有不同的进展与结局, 这主要取决于病毒与宿主的特点及其相互作用。无症状乙肝感染更为常见, 特别是在儿童中尤以无症状乙肝感染为多见。而大多数成人获得的乙肝感染, 无论是否有症状, 多呈自限性的急性感染, 血液及肝脏中的病毒被清除, 继而产生对再感染的持久免疫。也有部分患者会出现由急性乙型肝炎进展至暴发性肝炎。然而, 一些 (通常小于 5%) 健康成人获得 HBV 感染后却不会清除病毒, 反而会发展为持续性感染。我国为 HBV 感染高流行区, HBV 感染多在围生期或者儿童期获得, 因而多发展为持续性感染 (梁晓峰, 等 2005)。而欧美等乙肝低流行区则以水平传播获得的 HBV 感染为多见, 故感染常呈自限性。持续性 HBV 感染也表现为有症状或无症状。亚临床持续感染、血清转氨酶水平正常以及肝活检结果正常或几乎正常的患者被称为无症状慢性 HBV 感染; 另一些肝功能及组织学特征异常的患者则被归类为慢性乙型肝炎。慢性乙肝常在持续性的活动性感染过程中进展至肝硬化——即严重肝损害伴再生结节及纤维化的状态——在慢性乙型肝炎患者中约占 20%, 由此导致的肝功能失代偿及其并发症甚至肝癌是慢性乙肝自然史中最为严重的结局。当前对于慢性乙肝出现病情进展的预测因子多有研究, 但至于何种促发因素决定患者始终为“健康”携带者抑或成为病情不断进展的慢性肝炎患者仍不清楚。急性 HBV 感染后可有两种结局, 病毒得到清除, 表现为自限性 (少数进展出现暴发性肝炎) 或者成为慢性 HBV 感染 (持续性感染), 两者的自然史呈现不同特点。

一、急性自限性 HBV 感染

急性感染 HBV 在经过 4~10 周的潜伏期之后, 血液中易发现 HBsAg, 不久便随之出现对抗 HBV 核心抗原的抗体 (抗 HBc 抗体), 感染早期抗体主要为 IgM 型。HBsAg 一旦被发现, 病毒血症便确定无疑, 并且急性感染时病毒滴度非常高——时常达到 $10^9 \sim 10^{10}/\text{ml}$ 之多。在大多数病例中, 循环 HBeAg 易见。对原发性嗜肝 DNA 病毒感染的非洲黑猩猩及其他动物进行的研究表明, 当抗原明显可发现时, 75%~100% 的肝细胞已经受到了感染。流行病学研究同样表明, 在急性 HBV 感染中, 垂直传播及水平传播均常见。在急性感染中, 肝损害发生所致的丙氨酸转氨酶 (谷丙转氨酶) 水平升高一般直到病毒感染被检出后才会表现出来, 这反映出 T 细胞介导的免疫应答所引起的肝损害需要一段时间才会发生。一旦这种应答开始进行, 血液和肝脏中的病

病毒滴度便会开始下降。成人急性感染病例的结局实际上几乎是 HBV 从所有的肝细胞中被清除却不会导致严重的肝毁损（在大多数病例中），这一事实充分印证了非细胞毒性清除机制的强大力量。随着感染清除的进行，病毒抗原 HBsAg 和 HBeAg 开始从循环中消失，并且游离的抗 HBs 抗体也开始出现。成人期通过水平传播获得的 HBV 感染多呈这种典型的自限性结局。急性乙型肝炎在病毒清除过程中，部分患者（1%左右）会出现暴发性肝炎，预后严重，生存率仅 30% 左右。但何种因素决定急性乙型肝炎成为自限性抑或暴发性，目前尚不清楚。

二、持续性感染

人感染 HBV 后，病毒持续 6 个月仍未被清除者称为慢性 HBV 感染。感染时的年龄是影响慢性化的最主要因素。在围生期和婴幼儿时期感染 HBV 者中，分别有 90% 和 25% ~ 30% 将发展成慢性感染，进而表现为完全不同的自然史特点与结局（图 1-1）。

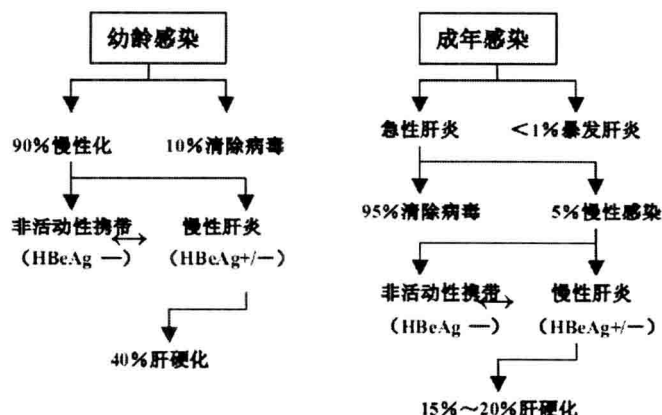


图 1-1 幼龄感染与成年感染的不同自然史表现

在持续性 HBV 感染中，早期发展过程与自限性感染相同，但 HBsAg 持续存在于血液中，病毒复制也不间断，且病毒经常活动。然而，慢性感染中病毒血症的水平实际上通常低于急性感染中病毒血症的水平——尽管不同个体之间病毒水平变化各不相同。HBeAg 的持续存在常说明血中存在高滴度的 HBV。通常在这些高度感染的病例中，血液中病毒颗粒可达 $10^7 \sim 10^9/\text{ml}$ 。但是大部分持续性感染的患者，特别是那些含有抗 HBe 抗体的患者，病毒血症的水平则较低。慢性 HBV 感染尚未受到广泛重视的一个特点是其自然史处于动态变化。尽管在大部分病例中始终可以发现活动的 HBsAg，但病毒 DNA 的滴度却趋向于随着时间而逐渐下降。一段时间之后，HBeAg 亦有从血液中消失的趋势，相应地，血清中将出现抗 HBe 抗体（含抗 HBe 抗体的血液血清

转化呈阳性反应)——在持续性感染的患者中, 每年都以 5% ~ 10% 的比例在进行着这一过程。HBeAg 的消失常常发生在丙氨酸转氨酶水平有短暂上升之前或与之同时发生, 显而易见, 这说明此过程反映了免疫介导对受感染肝细胞的破坏作用。病毒血症水平的降低非常重要, 可能与血清转化出现抗 HBe 抗体同时发生。因此, HBV 持续状态(持续感染)的自然史表明, 在肝脏中存在对受感染肝细胞的不间断的免疫进攻——这种进攻通常并不足以完全根除感染, 但却可以减少受感染肝细胞的数量, 从而降低循环病毒的载量。慢性(持续性)HBV 感染的自然史一般可分为 3 个期, 即免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低(非)复制期(图 1-3)。

1. 免疫耐受期 免疫耐受期的特点是 HBV 复制活跃, 血清 HBsAg 和 HBeAg 阳性, HBVDNA 滴度较高 ($> 10^5$ 拷贝/ml), 血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平正常, 肝组织学无明显异常。

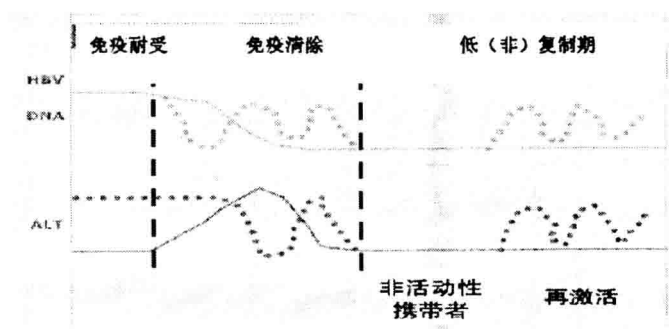


图 1-3 持续性 HBV 感染者的自然史

2. 免疫清除期 免疫清除期表现为血清 HBVDNA 滴度 $> 10^5$ 拷贝/ml, 但一般低于免疫耐受期, ALT/天冬氨酸转氨酶 (AST) 持续或间歇升高, 肝组织学有坏死炎症等表现。(1) 临床特点: 在慢性乙肝的自然史中, 出现乙肝急性发作的情况非常常见, 往往也预示患者进入了免疫清除期, 处于较活跃的免疫应答状态。长期以来, 慢性乙肝被定义为慢性活动性肝炎 (CAH) 与慢性迁延性肝炎 (CPH)。Liaw YF 等人总结临床病理学研究发现, 绝大多数的 CPH 患者的 ALT 低于 200U/L, 即低于正常范围上限 (ULN) 的 5 倍, 而活动性肝炎 (CAH 与 CLH) 患者的 ALT 则高于这个临界值 (或称为折点)。基于这些发现, 我们将慢性肝炎急性发作或肝炎活动定义为“在 ALT 基线水平低于 200U/L 或正常范围上限 5 倍的患者中, ALT 水平出现突然升高并超出 300U/L”。近来, 随着临床实践与抗病毒治疗临床研究的深入, 一般将肝炎活动或者发作定义为“间歇性 ALT 升高超出 10 倍 ULN 及高出基线水平的 2 倍”。所有研究都同意肝炎发作时 ALT 升高至少应超出 200U/L 或者 5 倍 ULN。肝炎急性发作的临床表现谱广, 横跨无症状的急性发作, 仅表现为 ALT 升

高,直至出现失代偿或肝衰竭等重症表现。除 ALT 升高外,还可出现胆红素升高或凝血酶原时间延长。HBVDNA 水平在 ALT 升高之前往往先出现升高,随后下降。在 HBeAg 阳性患者中,甚至可出现 HBeAg 阴转与 HBe 血清转换。在更为严重的病例中,可出现血清甲胎蛋白(AFP)的升高,峰值常在 ALT 出现升高后的 3~4 周出现。ALT 与 AFP 的峰值常相差 1~2 周。在慢性乙肝急性发作的病例中,肝脏活检常提示为小叶性坏死炎症改变,在肝内呈不均一分布,严重者可见桥样坏死。LiawYF 等人的研究显示,血清 AFP 水平与桥样坏死存在明显的相关性,在 AFP > 100ng/ml 的急性发作患者中,80% 的病例存在显著的桥样坏死。因此,可将 AFP > 100ng/ml 作为桥样坏死的标志。

(2) HBeAg 自发血清转换:在乙肝的自然史中,HBeAg 血清转换是重要而有价值的事件,然而未经治疗而发生自发性血清转换的比例极低(一般 < 5%),但出现 HBeAg 血清转换的患者往往可获得持续性的缓解,而且预后较好。因此,HBVDNA 阴性合并 HBeAg 血清学转换常被视为 HBeAg 阳性患者抗病毒治疗的终点。研究显示,在出现 HBeAg 血清学转换前,常会发生暂时性的急性发作,提示存在 HBV 复制,以及表达 HBeAg/HBeAg 的肝脏细胞正在进行“免疫清除”。从肝炎发作的免疫机制来看,ALT 升高的水平可以反映免疫应答的强弱。可以设想 ALT 水平升高较显著的患者往往存在对 HBV 较显著的内源性免疫应答,因而出现 HBeAg 血清转换的几率也会较高。在对肝炎发作时 ALT 水平升高超过 2 倍 ULN 以及 5 倍 ULN 的患者进行跟踪随访,发现 ALT > 5 倍 ULN 的患者中,出现自发 HBeAg 血清转换的比率要远高于 2 倍 ULN 的患者。AFP 升高超过 100ng/ml 与出现桥样坏死也是患者出现 HBeAg 血清转换的预测因素。因此,在制定治疗策略时不得不对此有所考虑。然而,“当抗 HBe 抗体出现时循环病毒 DNA 消失”这一以前广泛认同的观点是不正确的;该观点也反映了这样一个事实,许多年来,HBVDNA 是用以 105~106/ml 作为检测阈值的相对不敏感的杂交方法来检测的。得益于聚合酶链反应(PCR)这一方法的发明与不断改进,我们现在知道至少 70%~85% 的有抗 HBe 抗体的人群其血液循环中有可被检测到的病毒 DNA,以 103~105/ml 这一范围较具代表性,有时可更高。尽管这些 HBVDNA 的水平相对来说较低,但却是不可忽视的。(作为参照,该水平近似于许多具有症状的获得性免疫缺陷综合征或丙型肝炎患者中人类免疫缺陷病毒或 HCV DNA 的水平)。基于 HBV 病毒体较短的半衰期(大致为 1 天),这样的水平只有当存在持续不断的病毒复制时才能维持;因此,认为 HBV 在其病程后期进入所谓不复制阶段的观点也是不正确的。基于这一原因,任何 HBsAg 检测阳性结果者都应该推测其有某种水平的持续性病毒血症。

3. 非活动或低(非)复制期的特点非活动或低(非)复制期表现为 HBeAg 阴性,抗-HBe 阳性,HBVDNA 检测不出(PCR 法)或低于阈值,ALT 水

平正常，肝组织学无炎症或仅有轻度炎症。无论是围生期和婴幼儿时期，还是在青少年和成人期感染 HBV 者，在其非活动或低（非）复制期的 HBV 感染者中，部分患者又可再活动，出现 HBeAg 阳转；或发生前 C 或 C 区启动子变异，HBV 再度活动，但 HBeAg 阴性，两者均表现为活动性慢性乙型肝炎（图 1-3）。HBeAg 阴性携带者是与众不同的一组病例。此类携带者的病毒 DNA 水平较低，ALT 水平相对正常，预后也较好。然而，特别是在南欧及亚洲，至少有 15%~20% 的该种携带者 ALT 和血中病毒 DNA 的水平是升高的。此类携带者中，许多病例所携带的病毒存在阻止 HBeAg 产生的前 C 区突变或者 C 区突变。ALT 水平持续异常与病毒 DNA 水平升高的 HBeAg 阴性携带者被称为 HBeAg 阴性的慢性乙肝，是当前广泛受到重视，应该予以治疗的一个亚组。

三、慢性乙肝的结局

1. 病程进展与生存率 儿童和成年 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者中，于 5 和 10 年后发展为非活动或低（非）复制期的比例分别为 50% 和 70%。发生肝硬化的高危因素包括病毒载量高，HBeAg 持续阳性，ALT 水平高或反复波动，嗜酒，合并 HCV、HDV 或 HIV 感染等。HBeAg 阳性患者的肝硬化发生率高于 HBeAg 阴性者。对 684 例慢性乙肝病人的前瞻性研究表明，慢性乙肝病人发展为肝硬化的估计年发生率为 2.1%，在肝炎复燃发作时，肝小叶结构病变的严重程度、范围、持续时间和频率决定疾病的结局和 HBV 的清除。另一项研究对 HBeAg 阴性肝炎进行平均 9 年（1~18.4 年）的随访，23% 和 4.4% 分别进展为肝硬化和肝细胞肝癌（HCC）。肝硬化病人的 HCC 年发生率为 3%~6%，非肝硬化的发生率则低。即使在无症状慢性 HBV 感染中，HBeAg 阳性和 / 或 HBV DNA 阳性是发展为肝硬化和 HCC 的危险因素。自发性血清 HBsAg 的阴转可能发生，通常预后良好。尽管 HCC 仍可发生，但发生率极低，除非在 HBsAg 阴转前已有肝硬化。

亚太地区是全球慢性乙肝病毒感染率最高的地区。乙肝感染从无症状持续感染状态发展至慢性乙肝、肝硬化，进一步至失代偿肝病和 / 或肝细胞肝癌。有资料表明，这些患者可有肝炎反复发作。有研究者总结 MEDLINE 和 EMBASE 在 1975—2003 年间公布的文献，发现每年无症状持续感染到慢性乙肝的比率为 0.84%~2.7%，慢性乙肝到肝硬化的比率为 1.0%~2.4%，而肝硬化到肝细胞肝癌的比率为 3.0%~6.6%。无症状持续感染以及慢性乙肝患者的 5 年初病死率较低（<4%），而失代偿肝病与肝细胞肝癌患者的 5 年初病死率明显升高至 50% 以上（图 1-4）。在 HBeAg 持续阳性的慢性乙肝患者中，无肝硬化、合并代偿期肝硬化以及合并失代偿性肝硬化者的生存率各异。慢性乙肝患者的 5 年生存率为 66%~78%，亚太区的资料不充分，按照欧美的数据，失代偿性肝硬化（指出现腹水、黄疸、肝性脑病或者食道胃底静脉

曲张出血)患者的5年生存率低于代偿性肝硬化患者(14%比84%)。无论是代偿期抑或是失代偿性肝硬化, HBeAg阴性患者的生存率高于HBeAg阳性患者。在欧洲的一项多中心研究中, 共对126例患者进行为期10年的观察, 共有64例得到病毒清除, 92例存活者中得到病毒清除的患者比例远高于24例死亡的患者(65%比17%, $P < 0.001$)。观察HBeAg阴性、抗HBe阳性的慢性乙肝患者, 发现5年生存率为97%, 10年生存率为68%。

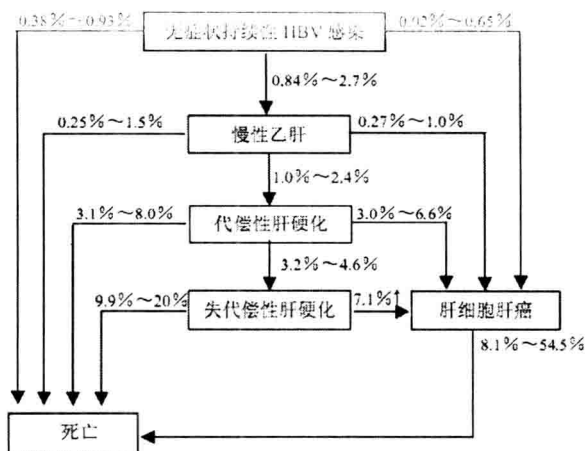


图 1-4 亚太地区持续性 HBV 感染的病程进展

2.肝细胞癌 HBV 感染自然史的另一个特征是它与原发性肝细胞癌相关。慢性感染之个体具有的肝癌风险是非携带者的数十倍至 100 倍; 在 HBsAg 阳性组中, HBeAg 阳性的携带者具有最高的肝癌风险, 但甚至连有抗 HBe 抗体的携带者所具有的肝癌风险都有实质意义。YangH 等前瞻性观察了 11893 例无肝细胞肝癌的人群, 随访 10 年, 发现无 HBV 感染标志者 ($n = 74205$) 肝癌年发病率为 39.1/10 万, HBsAg 阳性、HBeAg 阴性的 HBV 感染者 ($n = 15418$) 中肝癌年发病率为 324.3/10 万, HBsAg 阳性、HBeAg 阳性的 HBV 感染者 ($n = 2736$) 中肝癌年发病率为 1169.4/10 万。HBeAg 阳性 HBV 感染者的肝癌发病危险是无 HBV 感染标志者的 30 倍。基于这些事实, 当前的慢性乙肝防治指南多推荐对于慢性乙型肝炎、肝硬化患者, 特别是 HCC 高危患者 (> 40 岁, 男性、嗜酒、肝功能不全或已有 AFP 增高), 应每 3~6 个月检测 AFP 和腹部 B 超 (必要时作 CT 或 MRI), 以早期发现 HCC。对肝硬化患者还应每 1~2 年进行胃镜检查或上消化道 X 线造影, 以观察有无食管胃底静脉曲张及其进展情况。但是当前的这些筛查手段还不完美——比如甲胎蛋白筛查, 具有很高的阴性预测值, 但它的阳性预测值范围仅有 9%~30%。慢性肝病患者的不同病因影响了血清 AFP 诊断 HCC 的特异性。有研究就血清 AFP 诊断 HCC 的特异性与慢性肝病相关病因学的一致性进行了评估。该研究共入选了

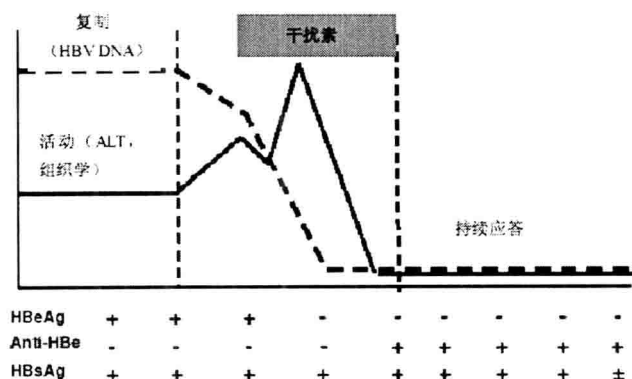
443 例 HCC 患者（其中 340 例感染乙肝病毒 HBV，43 例感染丙肝病毒 HCV，57 例非乙非丙型肝炎 NBNC，3 例同时感染乙肝 HBV 和丙肝 HCV）和 552 例经检查无肿瘤的肝硬化（LC）患者（359 例感染乙肝病毒 HBV，42 例感染丙肝病毒 HCV，143 例非乙非丙型肝炎 NBNC，8 例同时感染乙肝 HBV 和丙肝 HCV）。通过检测血清 AFP 水平来诊断，计算血清 AFP 在诊断 HCC 方面的敏感性和特异性，同时比较它们与慢性肝病相关的病因学是否一致。

研究发现 HBV 相关的 HCC 的血清 AFP 水平显著高于 HCV 相关的 HCC 或 NBNC/HCC ($P < 0.001$)。此外，LC 患者的血清 AFP 水平与病因学的相关性存在显著的差异 ($P < 0.001$)。血清 AFP 诊断 HBV 相关的 HCC 的切点为 400ng/ml，特异性 $> 95\%$ ；诊断 HCV 相关的 HCC 的切点为 100ng/ml；NBNC 相关的 HCC 切点为 20ng/ml。血清 AFP 切点水平的敏感性分别为 44%、33% 和 49%。与感染 HCV 或其他原因相比，HBV 感染常与血清 AFP 的升高相关。

因此，必须采用不同的血清 AFP 四、乙肝自然史对治疗策略制定的启示 HBV 感染患者的治疗目标是达到病毒血症水平的衰减及肝功能失调的改善。大多数临床研究都集中于转氨酶水平升高及具有循环 HBeAg 的慢性感染患者，他们的病毒载量即使用第一代的 DNA 检测也能够很容易地检测到。HBeAg 阳性患者的治疗有清楚的指导。他们早期进展为慢性活动性肝炎和肝硬化的风险升高，同时，患肝细胞癌的风险较之其他携带者也有实质意义上的升高。经对照，无症状的 HBeAg 阴性的慢性携带者，其病毒载量低于 105/ml，丙氨酸转氨酶水平正常，则趋向于有一个相对稳定的病程，临床或病理进展比率较低。目前这类人通常不需治疗。如上所述，一些 HBeAg 阴性的患者，则患有肝功能失调及有意义的病毒血症（指 $> 105/\text{ml}$ ）。针对这类患者如何治疗的讨论是近年来的热点，普遍的观点是疗程要长于 HBeAg 阳性的慢性乙肝，但就如何在该组患者中获得更高的持续性应答则尚未定论。对于 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者而言，成功的治疗一般以 HBeAg 消失，血清学上转变为抗 HBe 抗体，以及循环病毒载量的下降作为标志。这些都是有用的指示，因为具有稳定的血清转变为抗 HBe 抗体状态的患者，在肝脏中也很典型地有组织学上情况改善的发现，这一改善将会在较长的一段时期内保持下去。应用现时应用最为广泛的治疗方案，无论是干扰素还是核苷类似物，治愈感染（HBsAg 消失，病毒血症完全消失并且通过严格的 PCR 分析检测证实）的目标极少能达到（仅在 1% ~ 5% 的患者中），尽管有效的抗病毒药物数量的不断增加可能会使将来的这一数字越来越高。而针对 HBeAg 阴性的慢性肝炎患者群而言，还没有关于何种标志可有效用于检测治疗反应或者预测治疗终点。通过 PCR 分析检测来测定病毒血症水平是当前较为实用的指标，但目前仍没有任何系统性研究来提示如何应用其结果来确定疗程。

根据对慢性乙肝自然史的研究，可以发现治疗的首要目标应是降低 HBV

的复制,从而减轻坏死炎症反应进而组织纤维化的进展。通过对纤维化发生过程的干预来阻止肝硬化的进程及其并发症,包括肝细胞肝癌的发生,从而改善生存率。治疗应答因此可分为3个阶段:第一阶段,HBV复制得到抑制(表现为HBVDNA的降低);肝脏坏死炎症反应减轻,纤维化稳定,甚至出现逆转,但仍存在再活动的危险。第二阶段,若能达到并维持足够的抗病毒作用(HBVDNA水平 <105 拷贝/ml),并且获得有效的免疫应答,切点来诊断。受感染的肝细胞得到清除,则可能出现HBe血清转换;患者出现再活动的风险较低;第三阶段,若HBV的复制得到完全的抑制(表现为用敏感的方法也检测不出血清HBVDNA),获得稳定的HBe血清转换,HBsAg可能出现阴转(出现或不出现HBsAg血清转换),肝脏坏死炎症病变完全消失,患者无乙肝再活动的风险。但按照当前的治疗水平,极少比例可进入理想的第三阶段。95%的患者停留在治疗的第一或者第二阶段。从治疗应答上来讲,可分为持续性应答与维持应答。持续性应答指停药后仍可维持病毒学、生化学的应答(在临床研究中常用停药6个月后仍存在应答作为持续应答的标志);维持应答则指在用药过程中所保持的应答。从乙肝自然史的研究上看,在当前没有彻底清除病毒的前提下,免疫清除期启动抗病毒治疗无疑是最佳时机(图1-5)。干扰素治疗获得持续性应答的比例要高于核苷类似物,但缺点是应答率较低,相当比例的患者(60%以上)不能获得应答,但一旦获得应答则出现持续性应答的患者比例高,不易出现再活动;应用核苷类似物获得应答的比例较高(获得HBVDNA与ALT应答的比例达80%以上),但停药后易复发,持续性应答率低,最终可能采取的策略也就是获得有效的维持应答,以时间换取实现阻止病程进展的最终目的。核苷类似物还存在发生耐药后的反弹,当前解决的方法是联合或者序贯治疗。



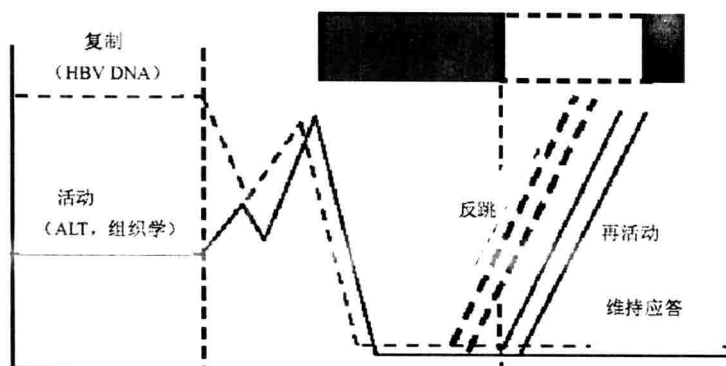


图 1-5 抗病毒治疗对慢性乙肝自然史的影响

总之，乙肝的自然史呈多样性，合理的治疗策略必须从病毒的类型以及疾病所处的阶段来个体化制定治疗方案。

参考文献

- 1 梁晓峰,陈园生,王晓军,等。中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究,中华流行病学杂志,2005,26:655-658.
2. Lin X, Robinson NJ, Thursz M, et al. Chronic hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region and Africa—Review of disease progression. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(6):833-843.
3. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver International*, 2005; 25(3):472-489.
4. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2005, 12(4):333-345.
5. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. *Gastroenterology*, 2001, 120(7):1828-1853.
6. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2002, 347(3):168-174.
7. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, et al. Long-term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology*, 1990, 99:805-810.
8. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med*, 2001, 135:759-768.
9. Liaw YF, Tai DI, Chu CW, et al. The development of cirrhosis in patients with