

好医生  在身边

国内权威乙肝专著

《乙型肝炎：基础和临床》一至五版作者，

80 多岁老专家乙肝科普著作；

565 万次点击率的博客精粹。

骆抗先

浅 谈

乙肝常识

骆抗先 · 著

系统梳理乙肝患者要面对的问题

解答乙肝患者多年的困惑，传授正确的乙肝防治常识

带患者走出乙肝认知的误区，选择最合适的治疗方案

上海科学技术出版社

骆抗先浅谈乙肝常识

骆抗先 著

上海科学技术出版社

骆 抗 先

浅谈 乙 肝 常 识

图书在版编目(CIP)数据

骆抗先浅谈乙肝常识/骆抗先著. —上海:上海
科学技术出版社, 2013. 8
ISBN 978-7-5478-1832-9

I. ①骆... II. ①骆... III. ①乙型肝炎—防治
IV. ①R512.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 143187 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上 海 科 学 技 术 出 版 社
(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)
苏州望电印刷有限公司印刷 新华书店上海发行所经销
开本 700×1000 1/16 印张 14.5 字数 250 千
2013 年 8 月第 1 版 2013 年 8 月第 1 次印刷
ISBN 978-7-5478-1832-9/R·603
定价:29.80 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向印刷厂联系调换

核苷类药治疗方案 将有根本性改变

骆抗先浅谈 乙肝常识

在十三亿人口的发展中大国,农村曾经依靠赤脚医生和上山采药维持较基本的健康保护。当前医保覆盖虽较普及,但农村能报销的药费仍非常有限。基层医生能利用的资源很少,当然医疗的经验不会很多,在艰难的条件下为群众服务十分不易,“最美的乡村医生”的事迹感动人心。

在数千万计的慢性乙型肝炎患者中,至今最多的治疗,除中草药外,抗病毒药物用得最多的是国产药中最低档的单药阿德福韦。

即使在城市,慢性乙肝医疗的现状也是众所周知的。

最近奥巴马的医改方案在美国议会没有通过,发达国家的穷人也并不能获得满意的医疗保护。在人均 GDP 仍很落后的大国,医保改革谈何容易!我国的医改当然还有较长的路要走。

虽然我门诊的服务对象主要是白领以上的阶层,能承受昂贵药费的也只是其中的一部分;而且我也还是能感受到特诊室外面广袤区域贫穷乙肝患者缺医少药的窘境。

最近恩替卡韦突然大幅降价,使人感受到医保改革正在较快地、实实在在地发展。当前乙肝抗病毒治疗除干扰素外,用得最多的是核苷类药。因为恩替卡韦大幅降价,预期过去的治疗方案将可能发生根本性改变,广大不富裕的慢性乙肝患者都能受益。

我开设《乙肝频道》博客 6 年,时间不长,但有些用功而细心的网友已经发现一些前后不一致的论述,其中有些是随社会条件的改变而调整的。譬如我曾经提议核苷类药计划治疗的三个阶段:恩替卡韦—拉米夫定加阿德福韦—阿德福韦单药,那是此前发展中国家的可行方案,现在将可能随医保的发展而有根本性改善了。

政府对各种国产药压价,恩替卡韦的国产仿制药,如用得较多的润众已由原来每月的药费 960 元,降低到 700 元,低于广泛应用的拉米夫定加阿德福韦(代丁),医保的额度和广度提高后,对多数患者来说,可以承受长期恩替卡韦治疗了。这可能只是一小步,却是重要的一步,有重要象征意义的一步,我为此欣喜不已。

恩替卡韦是核苷类药中的一线药,绝少耐药,绝少不良反应。

核苷类药必须长期服药,耐药是其共性,但耐药的门槛各药有很大的高低差异。拉米夫定开创了乙肝抗病毒治疗的核苷类药时代,从 1990 年到 2005 年独领风骚,称其对乙肝治疗有丰功伟绩并不为过,但至今也留下了百十万患者的耐药问题,有的治疗还较棘手。恩替卡韦发生耐药的门槛很高,治疗三五年后,临床试验只有 $<1\%$ 的耐药率。耐药因病毒变异而发生,病毒变异又必须在病毒复制中发生,在治疗三五年后病毒复制极低,耐药率当然也极低。我门诊从 2006 年后用恩替卡韦,至今可能患者近千,除因拉米夫定交叉耐药者外,至今只有寥寥数人,且各有原因:慢性肾炎同时用激素 1 人,因“自创谨慎停药法”逐年减药者 1 人,酗酒者 3~4 人,只

有 1 人并无失当因对拉米夫定自然耐药而牵连。

至今有人对恩替卡韦的安全性还有顾虑,起因于说明书中 35 倍剂量对小动物致癌的实验报告。且不论动物是否与人有异,35 倍剂量无毒也会有害。至今恩替卡韦临床应用多年,国内外尚未确定发生过癌变。欧洲曾报告在失代偿性肝硬化发生多脏器衰竭 5 例,已为深入的研究所否定。除对胚胎致畸尚有顾虑外,恩替卡韦对肾脏和肌肉并无毒性,因而,当前认为恩替卡韦是最安全的核苷类药之一。

还有少数人认为核苷类药需要长期治疗,应该保留一种好药为“万一时”的后路;早年耐药问题尚未显现,我也有过这一荒谬想法。现在觉得很可笑。试想:用低档药耐药了,恩替卡韦会发生交叉耐药,还怎么去应对“万一时”?

预期 2013 年年底替诺福韦能在国内上市,随着政府作风的进一步改善,推想医保发展也会与恩替卡韦一样,甚至发展更快。

如果国内也逐渐与国外发达地区一样,主要用两种一线药,耐药将不会成为患者恐惧的问题。因药效大幅度提高,只要长期用一种药就可以了,治疗方案要简单许多;乙肝患者消耗于疾病的精力会节省许多,因不再用药不当,也能避免大量浪费了。当然,拉米夫定和阿德福韦也还会有不小的市场,只是不能作为抗病毒的主流核苷药物了。

骆抗先

于南方医院

2013 年 5 月 20 日

目 录

骆 抗 先 浅 谈

乙 肝 常 识

浅谈检查

- 一、血清 HBV DNA ... 2
- 二、血清乙肝标志 ... 7
- 三、表面抗原的意义 ... 10
- 四、血清转氨酶 ... 16
- 五、 γ 谷氨酰转移酶和碱性磷酸酶 ... 20
- 六、肝纤维化 ... 23
- 七、对 B 超检查要有合适定位 ... 27
- 八、对检查结果要有正确看法 ... 31

浅谈慢性携带

- 一、免疫耐受性 ... 38
- 二、“大三阳”慢性携带的发生和结果 ... 43
- 三、“大三阳”慢性携带者的传染性 ... 49
- 四、“小三阳”慢性乙肝病毒携带 ... 53
- 五、非活动性乙肝病毒携带 ... 59
- 六、需要正确认识的几个问题 ... 63

七、需要注意的几件事情 ... 66



浅谈小三阳肝炎

一、先从病毒和免疫谈起 ... 72

二、诊断问题 ... 78

三、治疗问题 ... 85



浅谈妊娠和哺乳

一、女性的生育安全 ... 92

二、用药的胎儿安全 ... 97

三、关于哺乳安全 ... 103



浅谈抗病毒治疗

一、怎样选择抗病毒药物 ... 108

二、初用核苷类药的选择 ... 116

三、替诺福韦的优点和适应证 ... 122

四、干扰素治疗的若干问题 ... 129

五、派罗欣的特点和适应证 ... 135

六、慢性乙型肝炎治疗的认识误区 ... 140



浅谈核苷类药的耐药

一、耐药的发生和危害 ... 146

二、各药的耐药特性 ... 154

三、核苷类药治疗的计划安排 ... 159

四、拉米夫定或阿德福韦耐药的治理 ... 164

五、多重耐药 耐药重在预防 ... 170



浅谈肝硬化

一、所谓“早期肝硬化” ... 178

二、代偿性肝硬化 ... 183

三、胃食管静脉曲张 ... 188

四、脾功能亢进 ... 194

五、失代偿性肝硬化 ... 199



浅谈肝癌

一、坚持定期检查才能早期诊断 ... 206

二、甲胎蛋白的警示 ... 211

三、依靠影像确定诊断 ... 215

四、小肝癌是可以根治的 ... 219

浅谈检查

要诊断正确，

才能适当治疗。

需要选择适当的检查项目，

还需要正确理解化验单的数据。





一、血清 HBV DNA

有的病友只知道肝功能不正常是患了肝炎,以为把转氨酶降到正常就行了;对乙肝知识了解较多的病友知道乙型肝炎是乙肝病毒(HBV)引起的疾病,必须要清除病毒。有些病友看到化验单上病毒水平很高时就很忧愁;有些病友在抗病毒治疗中,对 HBV DNA 变化的意义还不大清楚。你是不是也有这些问题?

乙肝病毒本身是不致病的,有大量病毒却不一定是肝炎;肝细胞炎症是人体免疫(主要是淋巴细胞)清除病毒过程中发生的。

怎样看化验单上 HBV DNA 的结果

许多人对病毒定量验单看不太明白,HBV DNA 的数据是这样表达的:如 $1.00 \text{ E}+08 \text{ copies/ml}$,意思是 1.0×10^8 ,即每毫升血清中有 100 000 000 拷贝。拷贝(copy)数就是病毒的个数;另一种表示病毒数的单位是国际单位(IU), $1 \text{ IU} = 5.8 \text{ copies}$ 。

乙肝病毒是怎样引起肝炎的

乙肝病毒不致病,你如不相信,请看绝大多数携带乙肝病毒的小孩,虽然血清 HBV DNA 有 $1.0 \text{ E}+08 \text{ copies/ml}$,但孩子仍是活蹦乱跳、能吃能喝,肝功能试验也正常。你可能有疑问:乙型肝炎是乙肝病毒引起的,感染乙肝病毒怎么能不得乙型肝炎呢?如果你成年了,你的免疫系统逐渐成熟,小儿时形成的免疫耐受性(也就是对病毒复制的容忍性)逐渐降低,你的免疫系统要清除病毒,即你的淋巴细胞去攻击已经感染了病毒的肝细胞,肝细胞

会受损伤,这就引起血清转氨酶升高,从而发生肝炎。

能从血清 HBV DNA 水平知道你病情的轻重吗

有时可能,有时不大可能。

如前所述,慢性病毒携带的“大三阳”小儿,血清中病毒的复制水平很高,却没有肝炎,这是因为免疫系统可以容忍病毒复制,“和平共处”对病毒复制不加限制,故而病毒数量非常多;年龄长大后免疫系统逐渐不能容忍病毒复制,淋巴细胞主动清除肝细胞里的病毒,从而发生肝炎,血清病毒水平反而降低了。所以,大多数情况下“大三阳”时病毒水平越高,可能病情越轻。

“小三阳”大多数是乙肝病毒感染的恢复期,血清病毒不能检出,肝功能也正常。但我要说的是另一种“小三阳”:病毒继续复制,肝功能试验也不正常,这是变异病毒引起的慢性肝炎,多数是在“大三阳”肝炎时拖延不治后而发生的。

“小三阳”慢性肝炎的患者,感染的时间比“大三阳”的患者长,免疫耐受性差不多已经消失了,这时免疫系统与乙肝病毒已经“势不两立”。免疫系统清除肝细胞中的病毒,也会损伤肝细胞,于是血清病毒水平越高,病变会越重。

当然实际情况比上述的要复杂得多,必须结合其他检查资料来综合分析。

观察抗病毒治疗的疗效为什么 HBV DNA 定量特别重要

小儿时期的免疫耐受性逐渐消失,乙肝病毒才引发肝炎,抗病毒治疗的目的是要尽可能地清除病毒复制。清除病毒到极低的水平,肝功能试验就正常,肝脏炎症病变就缓和了。在治疗过程中,血清病毒水平逐渐降低,就是逐渐接近治疗终点了,当然病毒水平越低越好。

用干扰素抗病毒治疗,需要激发患者的免疫力,由免疫力来控制病毒复制。而激发免疫的程度有极大的个体差异,同一患者在不同治疗时期也有差

异,故需在治疗过程中检查病毒定量,以评估其疗效而调整治疗方案。

核苷类药要长期治疗,故需定期检查病毒定量,评估其疗效并监控其耐药。

问 答

【“振华之光”先生的跟帖摘要】

我有一事很迷惑,我在我们当地医院化验 HBV DNA,几次检测数值都小于1 000。是阴性,另一家医院检测数值小于 100,为阴性。请问: HBV DNA 判定阴性的标准是根据试剂和设备的不同来设定还是有其他标准?

博主回复 以小于1 000作为阴性参考值的是 copies/ml 数;以小于 100 作为阴性参考值的是国际单位(IU/ml)数, $100 \text{ IU} \times 5.8 = 580 \text{ copies/ml}$ 。其实两家医院的检查数值并没有差别,1 000 copies/ml 和 100 IU/ml 以下都没有致病活性。

【“一切会好起来”女士的跟帖摘要】

我男朋友高考的时候查出来“大三阳”,但从来没去复查过。他现在的病毒数量是 10 的 7 次方,肝功能正常。我今天带他去医院检查,医生说他的病毒数量很高,将来发病的机会很大,我很担心。我想问问您:他这样的情况很严重吗?我在您的文章上看到,您说“大三阳”时病毒数量越高,可能病情越轻,这是怎么回事?我们很担心,父母也反对我们在一起,您能帮帮我吗?

我还有个问题想请教您,我和男朋友在一起,8 月 20 日我怀孕了,但因为家庭情况做了人流手术。我很担心我被传染了,所以我去医院查了“两对半”,显示我有乙肝表面抗体,浓度 15 单位,其他都正常。因为我男朋友的病毒数量很高,我最近肚子周围也感觉不舒服,我想问问您有没有可能我被感染了?

博主回复 你男朋友是慢性乙肝病毒携带者,你已经有表面抗体,不会

被传染。你腹部感觉不舒服,肯定不是被传染的缘故。你问:“大三阳”时病毒数量越高,可能病情越轻,这是怎么回事?你男朋友携带乙肝病毒而没有发生肝炎,因为病毒与他“和平共处”,乙肝病毒没有伤害他的肝脏,他的免疫系统也不想清除病毒(不是他主观不想去清除),于是病毒数量就很多了。

【“Pato 7 aime”先生的跟帖摘要】

我是“大三阳”,我的病毒在两天的时间内上升了3万6千多,我在吃了3年拉米夫定(贺普丁)的情况下,病毒反弹了,就换成了阿德福韦(贺维力),已经有1年半了,病毒数也下降了,在今年高考检查时病毒转阴了,但在今年9月14号检查时,病毒数是 $1.6 \text{ E}+03 \text{ copies/ml}$,为了治疗效果就服用了胸腺素和阿德福韦(贺维力)两种药,在10月8号检查时病毒数是 $2.2 \text{ E}+04 \text{ copies/ml}$,在10月10号检查时病毒数是 $5.8 \text{ E}+04 \text{ copies/ml}$ 。医生说就算是发生了病毒变异耐药,也不可能上升这么多!我想请教您对此怎么看?

博主回复 血清HBV DNA检测前面的系数稍有不同是正常的波动,不能用太精确的眼光来看待。像10月8号检查时病毒数是 $2.2 \text{ E}+04 \text{ copies/ml}$,在10月10号检查时病毒数是 $5.8 \text{ E}+04 \text{ copies/ml}$,只是前面的系数有些变化,你看到在两天的时间内上升了3万6千多,实际上并没有明显差别;但与前面9月14日的 $1.6 \text{ E}+03 \text{ copies/ml}$ 比较,增加了1次方(10倍),可能你换用阿德福韦(贺维力)一年半后又耐药了。

【“总有晴天”女士的跟帖摘要】

曾经在您的博文中看到,HBV DNA是衡量乙肝病毒复制能力的指标,并且也表明乙肝病毒的传染性。我先生是“小三阳”,转氨酶一直正常,最近4年中的HBV DNA检查结果:2005年为 $9.98 \text{ E}+02 \text{ copies/ml}$,2006年、2007年均均为 $<5.00 \text{ E}+02 \text{ copies/ml}$,2008年为 $9.46 \text{ E}+02 \text{ copies/ml}$,检查所在的医院使用的方法为定量荧光检测,最低检测线 $<5.00 \text{ E}+02 \text{ copies/ml}$ 。因此想请教您:HBV DNA在定量检测的情况下,指标达到多少为阳性,还是只要检测出数据,即大于最低检测线均为阳性?

博主回复 HBV DNA 在检测界限以上就是阳性,你先生的几次检测结果并无差别,因为当前国内的试剂检测还不很准确,有人戏言是“上不见天,下不着地”,“上不见天”说的是 8~12 次方都变成 8 次方了;“下不着地”说的是 3 次方上下可能只是检测误差,比 3 次方稍高的有时也可检不出;只有 4 次方到 7 次方是准确的。医院设置的检测基线不同,多数是每毫升 1 000 拷贝,有的设为 500,只相差 1 倍其实并无差别。



二、血清乙肝标志

“两对半”是乙肝病毒感染的血清标志,对乙肝患者几乎都要做这一检查,由于乙肝的广泛流行,经过群众性的传播,“两对半”几乎无人不知,但是有多少人知道其中每一项指标的意义呢?

“两对半”是乙肝病毒感染后血清中出现的病毒抗原和抗体,对于肝病的鉴别诊断、对于感染状态和病情预后的判断,都十分重要,乙肝感染者实在有必要懂得每一项指标的意义。

乙肝“两对半”指什么

要了解乙肝“两对半”,首先要来了解乙肝病毒。如果把乙肝病毒(HBV)放大,我们可以把它想像成一个鸡蛋,乙肝病毒的表面是外膜,称之为表面抗原(HBsAg),就像鸡蛋的蛋壳。

再往内就是病毒的内膜,称之为核心抗原(HBcAg),就像鸡蛋的蛋白部分,因为在病毒的 inner 层,不出现在血液中;血液中只能检测到它可以溶解的成分,称之为 E 抗原(HBeAg)。

人感染乙肝病毒后,免疫细胞对上述 3 种抗原产生反应,分别产生 3 种对应的抗体,即表面抗体(抗 HBs)、E 抗体(抗 HBe)和核心抗体(抗 HBc)。这样就构成了三对抗原和抗体,但因为核心抗原不溶解于水,血清中不能检出,所以临床检查时乙肝病毒标志物只有“两对半”:HBsAg 和抗 HBs、HBeAg 和抗 HBe、单一的抗 HBc。

乙肝病毒的最内部就是乙肝病毒基因(HBV DNA),像是鸡蛋黄,同样也是自我复制和基因传承的部件。

乙肝“两对半”分别表示什么意义

HBsAg 阳性：标志乙肝病毒感染，体内一定有乙肝病毒，却并不能说明病毒是否活跃复制、肝炎还是携带、病情是轻是重、是急性还是慢性。

抗 HBs 阳性：说明感染的乙肝病毒被清除后已经产生了针对病毒的保护性抗体，能预防病毒再次入侵。注射乙肝疫苗后也可产生，表示已有保护免疫力。

HBeAg 阳性：反映了乙肝病毒复制活跃，血液中有病毒，有很高的传染性，但也不能说明肝炎还是携带、病情的轻重。

抗 HBe 阳性：E 抗体的出现有 2 种很不相同的情况：① 对于血清转氨酶持续正常者，表示乙肝病毒复制已经非常少，处于感染的恢复期；② 对于血清转氨酶升高或时高时低、HBV DNA 仍增高者则是“小三阳”的慢性乙型肝炎，HBeAg 阴性和抗 HBe 阳性是因为发生了病毒变异。

抗 HBc 阳性：也有 2 种不同的情况：① 与 HBsAg 同时阳性表示乙肝病毒感染；② 与抗 HBs 同时阳性表示感染后获得了针对乙肝病毒的免疫力。

问 答

【“lqc001”先生的跟帖摘要】

我 16 年前读书的时候查出“小三阳”，近 10 年我每年都查“两对半”：HBsAg 和 HBeAg 一直都是阴性；抗 HBs 一直是阳性；其他两项 E 抗体和核心抗体有阴有阳，大多数时候都是阴，请问：E 抗体和核心抗体阳性可能是由什么情况引起的，是再次接触了病毒还是原来体内的病毒复制重新活跃了呢？我平时也没吃药，它怎么又会自动转阴了呢？

博主回复 你乙肝病毒感染后已经产生了免疫(抗 HBs)，不会再感染乙肝病毒了。如果不再接触乙肝病毒，不需要乙肝抗体，免疫系统为了节约，不再产生乙肝抗体，这些抗体就会消失；接触乙肝病毒时又会很快产生抗体。