

APASL丙型肝炎管理指南解读

李玥, 成军 (首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

1 HCV感染和实验室检测

1.1 抗-HCV抗体应采用经批准的第三代或第四代酶免疫法(EIA)或化学发光免疫法(CIA)测定(II-2)。

1.2 采用经批准的EIA或CIA法测定抗体阴性的标本可报告为抗-HCV抗体阴性。但是,在血液透析人群或HIV共感染者可能出现HCV RNA阳性而抗-HCV阴性(II-2)。

1.3 在标本吸光度值/临界质控吸光度值(S/CO)比值足够高可以预测真阳性的情况下,采用经批准的单一EIA法测定有活性的标本可报告为抗-HCV抗体阳性(III)。

1.4 对于未达到预测真阳性阈值的标本或活性接近临界指控的标本,应考虑进行敏感的HCV RNA检测和(或)随访复查抗-HCV及HCV RNA核酸扩增检测(NAT)(III)。

1.5 HCV RNA检测需要适当的污染控制(II-2)。

1.6 最好使用专门的样本进行HCV RNA检测而非来源于其他检测目的的样本(II-2)。

1.7 HCV RNA定量应以“IU/ml”为单位报告(也可选择“拷贝/ml”)(III)。

1.8 在治疗期间监测HCV病毒载量对应答指导治疗中决定治疗方案和疗程是重要的(I)。

1.9 HCV基因型检测对评估抗病毒治疗疗程和疗效是重要的。同时作用于5'-UTR和核心区的引物推荐用于区分流行于东南亚地区的基因型6型某些亚型与基因型1型或1b型(II-2)。

1.10 所有检测项目加入外部质量保证方案是理想

的(II-2)。

1.11 所有检测项目进行内部质量保证测试是必需的(II-2)。

1.12 通过一次性使用采血针取样且在室温保持稳定的干血斑(DBSs)检测法在静脉吸毒人员(IDUs)中可加强对HCV的公共卫生监测(II-2)。

1.13 肝纤维化的非侵袭性检测方法对于慢性丙型肝炎患者有助于区分无纤维化和进展期纤维化,可以预测临床预后的差异。一种结合非侵袭性方法的逐步算法可以提高诊断的准确性,显著减少肝组织活检的需要(II-2)。

2 HCV感染的预防

2.1 所有国家必须对献血者进行抗-HCV的普遍筛查,采用第三代或第四代酶免疫法或化学发光免疫法。应实行定期审核规程以确保血液检测设备的顺应性。核酸检测用于血液制品的普遍筛查还需要更多的成本效益数据(II-2)。

2.2 在卫生保健机构,坚持对感染控制的综合预防是重要的。应实行定期审核规程以确保顺利实施。应包括使用一次性或充分消毒的材料进行侵袭性操作,使用充分清洁和消毒的手术器械(II-2)。

2.3 在亚太地区经由静脉吸毒人员传播HCV呈上升趋势,应探讨在该人群中减少HCV传播的有效措施。进行皮肤/黏膜穿刺操作(如人体穿孔、刺青、针灸)的人群应被告知HCV传播的风险增高(II-2)。

2.4 性传播的风险尚不清楚,但对于有多个性伴侣的人群使用屏障避孕措施对减少潜在传播风险可能是谨慎的(III)。

2.5 在发展中国家广泛存在不必要和不安全的注射行为,减少不必要的注射行为(II-2)以及采用推荐的安全流程进行注射是重要的。

3 HCV感染的自然史

3.1 急性丙型肝炎已经被较清楚地认识。在急性肝炎阶段,应对患者进行自发病病毒清除的监测。有症状的急性肝炎患者及女性患者清除病毒的可能性更大。以下情况可作出急性HCV感染的确定诊断:已知抗-HCV/HCV RNA阴性的患者出现临床症状,转变为HCV PCR阳性,随后抗-HCV阳性。达到50%的急性HCV感染者可自发清除病毒,特别是在出现症状的前12周内。IL-28B基因rs12979860位点单核苷酸多态性(SNP)分析中的CC基因型是HCV自发清除的有力决定因子。此外,有症状患者、女性患者及HCV基因型3型感染者发生自发清除的可能性也较大。

3.2 在慢性HCV感染中,血清ALT水平升高提示进展期肝损害。然而,ALT水平正常并不能排除显著的肝损害。在未接受治疗的患者中,肝纤维化进展率为0.10~0.13 U/年。

3.3 在慢性HCV感染中,已知过量饮酒和胰岛素抵抗与疾病进展有关。建议患者酒精摄入量低于WHO指南的要求,肥胖和胰岛素抵抗应通过运动和饮食干预达到理想的BMI来控制(II-2)。

3.4 在HCV相关肝硬化患者中,发生肝脏失代偿和肝细胞癌(HCC)的风险分别为每年3%~4%和每年1.4%~6.9%。在慢性HCV感染中,应提供对肝细胞癌早期检测的监测方案。侵袭性或非侵袭性操作可预测向肝纤维化或肝硬化进展的程度。采用瞬时弹性成像联合或不联合肝组织活检评估的纤维化分期可能早期预测肝细胞癌的发生(II-2)。

4 HCV感染的治疗

4.1 急性HCV感染

4.1.1 急性丙型肝炎的治疗应延迟8~16周以供HCV自发清除,特别是在有症状的患者中(II-1)。但是,对于IL-28B基因型不利的患者可以在12周前接受治疗,因为其感染自发清除的可能性小。

4.1.2 普通干扰素(高剂量)和聚乙二醇化干扰素

均可用于急性丙型肝炎的治疗(I)。

4.1.3 急性HCV感染的治疗疗程,对于基因型1型应持续24周,2型或3型应持续12周(II-1)。

4.1.4 对于采用普通干扰素或聚乙二醇化干扰素治疗的急性丙型肝炎患者,加用利巴韦林似乎并不能增加持续病毒学应答(SVR)(II-2)。

4.1.5 应用有效药物治疗的HCV/HIV共感染者可以采用聚乙二醇化干扰素治疗24周。

4.2 慢性HCV感染[采用标准方案(SOC)治疗]

4.2.1 HCV感染抗病毒治疗的目标应该是持续病毒学应答。生物化学(ALT水平)和组织学应答只应作为次要标准,虽然ALT水平正常和组织学改善也可以改变自然史和临床结局(II-2)。

4.2.2 在开始干扰素和利巴韦林治疗前,应完成以下各项检查:(III)

(1)全面的病史采集和临床检查。

(2)基线实验室检查,包括肝脏生物化学检查、肾功能、全血细胞计数、甲状腺功能和自身抗体检查。

(3)血清HCV RNA(定量)和HCV基因型/血清型。

(4)如果情况允许,进行肝组织活检。

(5)如果有指征,进行心脏和肺脏评估。

(6)如果有指征,进行精神评估。

(7)妊娠试验。

4.2.3 常规定义的ALT水平正常包括相当一部分肝纤维化患者。ALT水平正常的患者治疗应答率与ALT水平升高者相似,可以考虑进行治疗,特别是肝组织活检显示中度到进展期肝纤维化,他们的ALT水平接近正常值上限,预期SVR率高(I)。

4.2.4 HCV基因型2型和3型的患者无论疾病阶段均可进行治疗(III)。

4.2.5 排除失代偿期肝硬化,代偿期肝硬化患者可以考虑进行治疗(I)。

4.2.6 治疗期间,应进行以下各项随访:(III)

(1)每次随访进行全面的病史采集和临床检查。

(2)每4周进行肝脏生化学和肾功能检查。

(3)第2、4、6周检查全血细胞计数,此后每4周检查1次。

(4)第4周和第12周进行血清HCV RNA检测。

(5)每3~6个月进行甲状腺功能检查。

(6)如果有指征,进行精神评估。

(7)如果有指征,进行胸部X线、眼科或听力检查

(8)如果有指征,进行心脏评估

(9)如果有避孕需要,进行强化建议

4.2.7 慢性HCV基因型1型感染,适用于以下各项:

(I)

(1)建议采用聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗48周。

(2)第4周获得快速病毒学应答(RVR)的患者,如果HCV RNA基线值小于400 000 IU/ml,治疗可在24周后停止。

(3)第12周获得完全早期病毒学应答(EVR)的患者,治疗应持续至48周。

(4)第12周末获得早期病毒学应答但HCV RNA水平有显著下降(部分EVR)和第24周HCV RNA阴性(晚期病毒学应答,LVR)的患者,治疗可能要持续至72周。

4.2.8 慢性HCV基因型2型或3型感染,适用于以下各项: (I)

(1)建议采用普通干扰素 α 联合利巴韦林,或聚乙二醇化干扰素 α 联合或不联合利巴韦林治疗24周(虽然聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林对于肝硬化或高病毒载量患者可能更有效)。

(2)一些证据显示HCV基因型2型感染者缩短疗程至16周与24周疗程有相同的SVR率。

4.2.9 治疗结束后: (III)

(1)如果获得治疗结束时病毒学应答(ETVR),在此后的24周应对患者进行随访并且再评估HCV RNA水平以评价SVR。

(2)在结束利巴韦林治疗后至少6个月应继续进行有效的节育。

4.2.10 对于先前采用普通干扰素治疗或聚乙二醇化干扰素单药治疗而无应答或复发的患者,可以考

虑采用聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林再治疗,特别是对于显著肝纤维化或肝硬化患者(II-2)。

4.2.11 对标准治疗无应答的慢性丙型肝炎患者一般不建议聚乙二醇化干扰素维持治疗(I)。

慢性HCV基因型1型感染采用直接抗病毒药物(DAAs)治疗。

4.2.12 此项只在可提供telaprevir和boceprevir的国家使用。在基因型1型HCV感染初治和经治患者,telaprevir联合聚乙二醇化干扰素 α 加利巴韦林显著提高SVR率。

4.2.13 在基因型1型HCV感染初治和经治患者,boceprevir联合聚乙二醇化干扰素 α 加利巴韦林显著提高SVR率,见图5。

4.2.14 3级不良事件(主要为贫血、粒细胞减少和白细胞减少)是常见的。每次医院随访时应特别注意皮肤病如皮疹、药疹和红斑。发生2~4级皮肤病时,临床医师应咨询皮肤科医师蛋白酶抑制剂减量或停药。

5 HCV感染和肝移植

5.1 失代偿期丙型肝炎患者如果Child-Pugh评分 ≤ 7 ,MELD评分 ≤ 18 ,血小板计数 $> 60\ 000$,可以考虑进行抗病毒治疗。患者应在有经验的肝脏中心密切监测。应采用缓慢提高剂量的方案,推荐进行支持治疗以预防静脉曲张破裂出血和感染、纠正血细胞减少(II-2)。

5.2 对于考虑进行肝移植的丙型肝炎患者,列入等待肝移植名单的最低标准应与其他原发肝病的患者相同(II-2)。

5.3 肝移植后,针对丙型肝炎复发的抢先治疗(肝移植后6个月内)只在临床试验中进行(II-2)。

5.4 针对已确诊的丙型肝炎复发的治疗(肝移植后超过6个月)应考虑在疾病严重的患者中进行。首选的方案为聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林至少治疗48周(I)。

5.5 在移植后早期应避免过度免疫抑制(II-2)。

5.6 在移植后后期应避免类固醇激素快速撤退(III)。

6 HCV和慢性肾脏病(CKD)

6.1 HCV感染者应至少每年1次筛查蛋白尿和血尿以发现HCV相关肾病(III)。

6.2 持续性血液透析(CKD 5D期)患者有显著的HCV医院内感染风险。因此,预防院内感染的标准预防措施应严格执行(II-2)。

6.3 血液透析患者在首次透析或转移到其他透析中心时,应进行HCV血清学检测和RT-PCR筛查。持续性血液透析患者和等待肾移植患者应每6~12个月检测抗-HCV,当患者存在无法解释的转氨酶升高时应进行RT-PCR检测(II-2)。

6.4 应对透析工作人员进行常规HCV血清学筛查(II-2)。

6.5 对于慢性HCV感染的透析患者,肝组织活检并非强制性,但是建议进行,特别是当活检结果影响治疗决定和肝病进展需要评估时(II-2)。

6.6 HCV感染的慢性肾脏病患者肾小球滤过率(GFR)正常或轻度下降(≥ 60 ml/min)时,推荐采用标准方案(SOC)治疗(II-2)。

6.7 HCV感染的慢性肾脏病患者GFR中度或重度下降(15~59 ml/min)或肾衰竭(< 15 ml/min)时,推荐减少剂量的聚乙二醇化干扰素 α -2a(135 μ g/周)或聚乙二醇化干扰素 α 2b[1 μ g/(kg·周)]联合利巴韦林(200~800 mg/d)。普通干扰素 α 联合低剂量利巴韦林亦作为推荐(II-1)。

6.8 普通干扰素 α 和减少剂量的聚乙二醇化干扰素 α -2a(135 μ g/周)或聚乙二醇化干扰素 α 2b[1 μ g/(kg·周)]均推荐用于HCV感染的透析患者(II-1)。利巴韦林如果联合干扰素治疗,应采用显著减少的日剂量(II-3)。

6.9 干扰素 α 对肾移植受者为禁忌使用,除非治疗获益大于风险(II-2)。

7 HCV感染与地中海贫血和血友病

7.1 慢性HCV感染的地中海贫血或血友病患者应考虑进行抗病毒治疗(I)。

7.2 对于海贫血或血友病患者,推荐采用聚乙二醇化干扰素单药治疗或与利巴韦林联合治疗,但需要密切监测贫血和其他血液学不良反应(I)。

7.3 地中海贫血患者骨髓移植后,在免疫抑制治疗

结束后应考虑进行HCV感染的治疗(II-2)。

8 儿童HCV感染

8.1 围产期感染HCV的诊断需要在患儿18个月或以后检测抗-HCV阳性。如果需要早期诊断,生于HCV感染母亲的婴儿可考虑在1-2个月时进行HCV RNA RT-PCR检测(II-2)。

8.2 丙型肝炎抗病毒治疗可在2岁到17岁的儿童中进行(II-2)。

8.3 在儿童中,聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林的抗病毒应答率与成人相似。聚乙二醇化干扰素 α 的剂量必须根据体表面积进行调整(II-2)。

9 HCV和HIV共感染

9.1 丙型肝炎患者在暴露风险评估和预测咨询后推荐常规筛查HIV。

9.2 HIV/HCV共感染者进入HIV疾病进展期(CD4计数 $< 100/\mu$ l)时,应接受高效抗逆转录病毒治疗(HAART),抗HCV治疗应推迟到免疫功能改善,最好直到CD4计数 $> 200/\mu$ l(I)。

9.3 对于未进行过抗逆转录病毒治疗的HIV/HCV共感染者CD4计数在100~350/ μ l时,应开始HAART先于抗HCV治疗(I)。

9.4 HIV/HCV共感染者CD4计数 $> 350/\mu$ l时,应考虑抗HCV治疗而不需要HAART(I)。

9.5 聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗48周是推荐的抗HCV治疗方案;HCV基因型1型患者应考虑根据体重调整利巴韦林剂量(I)。

9.6 对于HCV/HIV共感染者,治疗第4周时HCV RNA检测不到是持续病毒学应答的最佳预测因子。聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗48周后延长疗程可能无法改善总体的治疗结局。

9.7 对于HCV基因型1型高病毒载量($> 800\,000$ IU/ml)的HIV/HCV共感染者,如果肝组织活检显示早期肝病(F0/1),应考虑推迟抗HCV治疗(I)。

9.8 对于ALT水平持续正常的患者尚无足够的证据支持进行抗HCV治疗,但是存在中度到重度肝纤维化的患者应考虑进行治疗(II-2)。

9.9 在HCV/HIV共感染者,对聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林的持续病毒学应答减少肝脏相关并发

症和病死率。

9.10 如果抗HCV治疗方案包含利巴韦林时，应避免应用去羟肌苷、齐多夫定和司他夫定。

9.11 与HCV单一感染时观察到的一样，在HCV基因型1型或非1型的HCV/HIV共感染者中，IL-28B基因变异性可独立预测SVR（II-1）。

10 HCV和HBV共感染

10.1 慢性HCV感染者建议常规筛查HBsAg，特别是在静脉吸毒（IDUs）人群或其他高风险人群。

10.2 在HBsAg阴性的慢性HCV感染者不推荐常规进行血清HBV DNA检测。

10.3 对于共感染者需要进行肝细胞癌（HCC）筛查，包括肝脏超声检查和甲胎蛋白水平检测。

10.4 HCV/HBV共感染者可以使用与单一感染者相同的标准进行抗病毒治疗的选择。

10.5 在开始治疗前判断重叠感染的患者何种病毒占优势是有益的。

10.6 对于抗-HCV、HBsAg和HCV PCR阳性的患者，推荐HCV基因型1型应用聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林治疗48周，HCV基因型2型或3型治疗24周。

10.7 对于抗-HCV和HBsAg阳性、血清HBV DNA水平高而HCV RNA检测不到的患者，可以使用聚乙二醇化干扰素 α 或核苷/核苷酸类似物或两者联合进行治疗。

10.8 应用聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林治疗达到SVR的HCV/HBV共感染者，建议长期随访和监测HBV感染复发。

10.9 应向HBsAg阴性的丙型肝炎患者提供乙肝疫苗接种。

11 HCV感染和肝外表现

11.1 有症状的混合型冷球蛋白血症、肾小球肾炎、神经病或血管炎患者均应进行HCV感染筛查，如果阳性应考虑进行标准抗病毒治疗（II-2）。

11.2 存在肾小球肾炎且肾功能不全（GFR < 50 ml/min）的患者应使用干扰素单药治疗（II-2）。

11.3 低度B细胞性非霍奇金淋巴瘤、黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤和脾淋巴瘤的患者应筛查HCV感染，因为抗病毒治疗有可能使淋巴瘤缓解（II-2）。

11.4 威胁生命的血管炎和器官衰竭患者可以考虑进行抗B淋巴细胞治疗。

收稿日期：2012-06-14

• 消息 •

《中国肝脏病杂志（电子版）》官方微博已开通

网络信息时代，人们越来越依赖便捷的交互手段，《中国肝脏病杂志（电子版）》已于近日正式开通官方微博（<http://weibo.com/zggzbzz>），并已经通过新浪官方机构认证。杂志官方微博的开通，进一步加强了与国内外学者/作者的交流，拓展了即时沟通渠道，也是对外发布信息、宣传的一个窗口。

今后，杂志编辑部将充分利用微博交流平台，及时发布一些相关信息。热诚欢迎广大读者经常关注、参与交流、沟通。

本刊编辑部