

最新丙型病毒性肝炎诊治指南推荐方案

张轶俊, 张继明 *

(复旦大学附属华山医院感染科, 上海 200040)

摘要: 本文重点围绕 2011 年欧洲肝病研究学会 (EASL) 发布的 HCV 感染的诊疗指南 (EASL 2011), 以及美国肝病研究学会 (AASLD) 发布的针对基因 1 型慢性丙型肝炎病毒感染治疗指南 (AASLD 2011), 对急、慢性丙型肝炎、难治性丙型肝炎及合并其他并发症的丙型肝炎推荐治疗意见, 针对基因 1 型 HCV 感染的聚乙二醇化干扰素、利巴韦林和蛋白酶抑制剂“三联治疗”方案等进行综合分析, 以期指导国内临床丙型肝炎的诊治。

关键词: 丙型肝炎; 蛋白酶抑制剂; 聚乙二醇化干扰素; 利巴韦林

中图分类号: R978.7; R512.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9188(2012)03-0146-04

Treatment recommended in new guidelines for hepatitis C

ZHANG Yi-jun, ZHANG Ji-ming

(Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China)

Abstract: This review describes the guideline (EASL 2011) published by European Association for the Study of the Liver (EASL) and the guideline (AASLD 2011) for HCV genotype 1 published by American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) in 2011, offered proposals on the treatment of acute and chronic hepatitis C, refractory hepatitis C and patients with other complications. And also discusses the triple therapy with pegylated interferon, ribavirin and protease inhibitors, which might be helpful for clinical practice.

Key words: hepatitis C; proteinase inhibitor; pegylated interferon; ribavirin

丙型肝炎病毒 (HCV) 感染是引起慢性肝炎、肝硬化以及原发性肝细胞肝癌的重要原因之一。根据世界卫生组织估计, 全世界感染 HCV 的病例数超过 2 亿。目前对于丙型肝炎的临床诊断及治疗已经有了一定的共识, 继 2009 年美国肝病研究学会 (AASLD) 发布修订的《2009 AASLD 丙型肝炎指南》(以下简称 AASLD 2009) 之后, 2011 年欧洲肝病研究学会 (EASL) 发布欧洲首部关于 HCV 感染的诊疗指南 (以下简称 EASL 2011), 随之 AASLD 又发布了《基因 1 型慢性丙型肝炎病毒感染治疗指南》(以下简称 AASLD 2011-基因 1 型), 本文重点围绕 EASL 2011 和 AASLD 2011-基因 1 型两部指南中有关丙型肝炎的最新

治疗推荐方案, 综述急、慢性丙型肝炎、难治性丙型肝炎及合并其他并发症的丙型肝炎的治疗进展。

1 急性丙型肝炎

对于急性 HCV 感染, 抗病毒治疗是减少其发展至慢性丙型肝炎的有效方法。AASLD 2009 推荐聚乙二醇化干扰素 α (PEG-IFN α) 单药治疗, 并根据 HCV RNA 检测情况, 选择 12 周疗程或 24 周疗程, 治疗后超过 90% 的急性丙型肝炎患者可获得持久病毒学应答 (SVR) 即临床治愈。临床研究^[1]发现, 对于急性丙型肝炎患者, 普通干扰素疗效与聚乙二醇化干扰素相似, 但聚乙二醇化干扰素的依从性更好。目前对于干扰素治疗时机尚无定论, 需要根据有无自发性病毒清除再确定, 一般在急性起病后 8~12 周开始抗病毒治疗。AASLD 2009^[2]认为对于有自发性病毒清除症状, 如血清胆红素升高、HCV RNA 水平逐渐减少的患者, 可适当推迟治疗,

收稿日期: 2012-02-12; 修回日期: 2012-02-14

作者简介: 张轶俊, 博士生, 研究方向为病毒性肝炎。

通信作者: 张继明, 博士生导师, 教授, 研究方向为病毒性肝炎的基础与临床。

但基因 1 型 HCV 感染、伴高基线病毒载量的患者需要及早治疗。而 EASL 2011^[3] 较为详细地提出, 建议急性丙型肝炎起病后需监测 12 周, 如无明显自发性病毒清除倾向, 应开始聚乙二醇化干扰素 α 抗病毒治疗, 疗程 24 周。对于急性丙型肝炎, 虽然聚乙二醇化干扰素治疗可有效清除病毒, 但尚无证据表明其可以作为 HCV 暴露后的预防用药。部分患者经 24 周治疗后 HCV RNA 仍然阳性, 可考虑为治疗失败, 应采用慢性丙型肝炎的标准治疗方案进行再次治疗。对于暂时不能鉴别急性或慢性丙型肝炎的患者, 推荐聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林治疗。

2 基因 1、4 型慢性丙型肝炎的治疗

慢性丙型肝炎标准治疗方案为聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林治疗。HCV 基因型是影响疗效的重要因素, 与 HCV 基因 2、3 型的患者相比, 基因 1、4 型患者服用利巴韦林的剂量更高, 抗病毒治疗的疗程更长。一般聚乙二醇化干扰素剂量为聚乙二醇化干扰素 α -2a 180 μ g 或聚乙二醇化干扰素 α -2b 1.5 μ g/kg, 每周 1 次皮下注射, 利巴韦林一日 1 000~1 200 mg^[4]。欧美患者经 48 周治疗后, 40%~54% 的患者可获得 SVR。我国临床经治疗患者获得 SVR 率可能更高。

治疗过程中病毒学应答情况可影响疗效, 也是调整治疗方案和确定疗程的重要依据。AASLD 2009^[2] 建议, 治疗后获得早期病毒学应答 (EVR) 的患者, 疗程应为 48 周; 对于获得延迟病毒学应答 (DVR) 的患者, 疗程应延长至 72 周; 无应答 (NR) 及部分应答 (PR) 的患者应停止治疗。另外, EASL 2011^[3] 建议, 对于获得快速病毒学应答 (RVR) 的患者, 如其基线 HCV RNA 水平不高 (低于 $4 \times 10^5 \sim 8 \times 10^5$ IU/mL), 可考虑将疗程缩短至 24 周。

AASLD 2011^[5] 推荐的针对基因 1 型治疗方案正式将蛋白酶抑制剂 (PI) 特拉泼维 (telaprevir) 和博赛泼维 (boceprevir) 纳入一线用药, 组成 HCV 基因 1 型患者的标准三联疗法。如果选用博赛泼维, 建议聚乙二醇化干扰素 α 与利巴韦林标准方案治疗 4 周后, 再联合博赛泼维 (三联疗法) 治

疗 24~44 周, 博赛泼维的剂量为 800 mg, 一日 3 次, 疗程视病毒学应答情况而定。三联治疗后第 4 周及第 24 周 HCV RNA 均低于检测下限, 可将疗程缩短至 28 周。停止治疗指征为第 12 周时 HCV RNA 水平高于 100 IU/ml 或 24 周时仍可检测到 HCV RNA。如果选用特拉泼维, 建议采取聚乙二醇化干扰素 α 与利巴韦林联合特拉泼维 (750 mg, 一日 3 次) 治疗即三联疗法 12 周后, 继续标准方案治疗 12~36 周。治疗第 4 周以及第 12 周 HCV RNA 均低于检测下限时, 可将疗程缩短至 24 周; 如第 4 周和 12 周 HCV RNA 水平高于 1 000 IU/mL 或第 24 周仍能检测到 HCV RNA, 应停止治疗。但合并肝硬化等危险因素的患者, 无论联合博赛泼维或特拉泼维, 都应治疗至 48 周。指南中还强调 PI 需要联合聚乙二醇化干扰素 α 及利巴韦林治疗才能有效改善病毒学应答率、降低病毒耐药株的产生, 不推荐单药治疗。同时若患者在使用一种 PI 为基础的三联抗病毒治疗方案时出现无应答、病毒学反弹或治疗后复发时, 不宜再换用其他 PI 进行治疗。

3 HCV 基因 2、3 型慢性丙型肝炎的治疗

对于 HCV 基因 2、3 型慢性丙型肝炎患者, 利巴韦林剂量可减少至一日 800 mg, 疗程可缩短至 24 周, 治疗后 65%~82% 的患者可以获得 SVR。EASL 2011^[3] 指出, 第 4 周及 12 周检测 HCV RNA, 判断患者是否达到 RVR 或 EVR 是预测病毒学应答的主要依据。如果患者达到 RVR, 疗程可为 24 周; 若伴低基线病毒载量、不伴有可能影响病毒学应答的危险因素, 如纤维化、胰岛素抵抗及代谢综合征等合并症, 患者的疗程可缩短至 12~16 周, 但指南中提及, 与 24 周疗程组相比, 疗程缩短后患者复发率有所上升。经治疗后获得 EVR 或 DVR 的患者一般需要延长疗程至 48 周; 而 NR 或 PR 患者应停止治疗。若患者合并可能影响病毒学应答的危险因素, 则疗程应再次延长 24 周, 以提高 SVR 率。目前 HCV 基因 2、3 型患者的标准疗法仍为聚乙二醇化干扰素 α 与利巴韦林三联疗法, PI 对于 2、3 型的抗病毒作用仍有待于考证^[5]。

4 难治性丙型肝炎的治疗

对于初治无病毒学应答或者经聚乙二醇化干扰素治疗后复发的患者,进行再次治疗后能获得 SVR 的概率要远低于未经治疗的初治患者。在 HCV 基因 1 型的慢性丙型肝炎患者中,只有 10%~15% 的初治无应答患者与 30%~40% 的复发患者经再次治疗能够获得 SVR。对于治疗方案的选择, AASLD 2009 指出,除了由于治疗依从性不够或者因严重不良反应不能耐受而导致治疗失败的患者可以尝试相同方案重新治疗之外,其他患者不推荐用相同方案重复治疗^[2]。虽然有部分初治失败患者通过增加聚乙二醇化干扰素及利巴韦林的剂量进行再治疗可获得 SVR,但需要通过更大样本的临床研究证明其有效性。EASL 2011^[3] 建议, HCV 基因 1 型患者初治失败后可以联合 PI 进行三联疗法再次治疗。由于 HCV 基因 1 型患者初治后 PR 或复发的患者应用三联疗法再次治疗后获得 SVR 率明显高于初治无应答患者, AASLD 2011- 基因 1 型^[5] 推荐,对于治疗失败的初治患者,三联疗法仅限于初治后 PR 或复发患者,不推荐用于初治无应答患者。对于其他 HCV 基因型的初治失败患者,可以尝试用聚乙二醇化干扰素合并利巴韦林进行再次治疗,但一般需要延长疗程(基因 2、3 型为 48 周,基因 4 型为 72 周),以提高 SVR 率。

5 IL-28b 基因型对丙型肝炎治疗疗效的影响

2009 年报道了 IL28B 基因多态性与 HCV 基因 1 型慢性丙型肝炎患者的病毒自发性清除以及干扰素治疗疗效呈相关性^[6]。之后大量的临床研究证明,对于 HCV 基因型 1 型慢性丙型肝炎患者, IL28B 基因型是干扰素治疗疗效的重要预测因素^[3]。IL-28B 基因型可以影响治疗后早期的病毒动力学改变,在首剂干扰素注射后 24 小时,即可发现不同 IL-28B 基因型的患者,其病毒载量下降的幅度有明显差异性, IL-28B 基因型 CC 型患者比基因型 CT、TT 型患者更容易获得 RVR、EVR 和 SVR。在治疗前评估 IL-28B 基因型具有重要的价值,如为低病毒载量伴 IL-28B 基因型 CC 型,可缩短疗程;而 IL-28B 基因型 CT、TT 型,则需考虑延长疗程或联合 PI 治疗。

6 特殊人群的治疗

对于合并代偿期肝硬化的患者,只要无禁忌症,即应进行抗病毒治疗,以防止病情进展,但治疗过程中发生不良反应的概率要明显高于未合并肝硬化患者,因此,需要在治疗过程中积极监测不良反应的发生。对于失代偿期肝硬化患者的治疗,主要侧重于肝移植前的抗病毒治疗,如获得 SVR,可有效防止移植肝的再感染。但在治疗过程中大多会出现不同程度的不良反应,严重者可发生致命性感染以及失代偿症状加重。因此建议,对于 Child-pugh B 级以上患者,可根据患者情况进行个体化选择,优先考虑用于治疗应答好的患者,并在抗病毒治疗过程中监测不良反应的发生; C 级患者因可能出现严重并发症,不建议进行抗病毒治疗。推荐的抗病毒治疗方案为小剂量的聚乙二醇化干扰素和利巴韦林联合治疗,逐渐加量,并监测不良反应的发生^[1,2]。EASL 2011 指出^[3] 由于肝移植后部分患者可能出现 HCV 再感染,一旦组织学证实慢性肝炎的形成或移植后出现门静脉高压的症状等,常提示病情进展,应立即进行抗病毒治疗。但抗病毒治疗可能导致移植后排斥反应,若临床上出现肝功能减退等症状或相关检测指标异常,均应进行肝组织活检,以指导治疗。

对于晚期肾衰竭、需要进行血液透析的患者,单用聚乙二醇化干扰素进行治疗是安全的,但其 SVR 率要明显降低,因此治疗可根据患者个体情况加用低剂量利巴韦林,如每日或隔日 200 mg,以提高 SVR 率。对于需要进行肾移植手术的慢性丙型肝炎患者,由于术后聚乙二醇化干扰素和利巴韦林治疗可能加重移植排斥反应,应在肾移植手术前即进行抗病毒治疗。

对于合并感染乙型肝炎病毒(HBV)的慢性丙型肝炎患者,其 HBV 复制水平一般相对较低,甚至低于检测水平,其治疗方案与单纯慢性丙型肝炎患者相同。EASL 2011 认为^[3] 此类患者的 SVR 率与单纯慢性丙型肝炎相似或略高于后者。在 HCV 清除过程中如果出现 HBV 复制水平明显升高,可在抗 HCV 治疗过程中或治疗结束后加用核苷(酸)类似物进行抗 HBV 治疗。

合并 HIV 感染的慢性丙型肝炎患者的抗病毒治疗需要在患者 CD4⁺ 细胞 >200 个/μl 时进行, 抗病毒治疗方案与单纯 HCV 感染患者相同, 但需要降低利巴韦林剂量。此类患者的 SVR 率要低于单纯 HCV 感染患者, 需要延长疗程, 以最大程度获得 SVR 率, 一般 HCV 基因 1 型患者需要治疗 72 周, 而 2、3 型患者的疗程为 48 周。但在聚乙二醇化干扰素和利巴韦林治疗过程中, 需要同时调整抗 HIV 治疗方案, 以预防药物间相互作用。

新生儿或儿童 HCV 感染的原因主要为母婴垂直传播。HCV 感染者分娩的婴儿应在 18 月龄或更晚时接受抗 HCV 抗体检测, 以排除母体抗体的影响, 但也可以在出生 1~2 月时检测 HCV RNA, 以进行早期诊断。2 至 17 岁慢性丙型肝炎儿童可接受抗病毒治疗, 指征与成人相同。治疗剂量可根据体重进行调整, 聚乙二醇化干扰素 α-2b 的剂量为每周 1.5 μg/kg, 利巴韦林的剂量为每天 15 mg/kg, 治疗 48 周。HCV 基因 2、3 型儿童患者获得 SVR 率要明显高于成人, 而 HCV 基因 1 型儿童患者的疗效与成人相似。

7 结语

根据慢性丙型肝炎患者治疗前宿主基因 IL-28B 的基因型和 HCV 的基因型、治疗过程中患者的病毒学应答情况等, 进行个体化治疗, 以显著提高

SVR 率。对于难治性慢性丙型肝炎, 联合 PI 的三联疗法可进一步提高 SVR 率。

参考文献:

- [1] Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management[J]. J Hepatol, 2005, 42(Suppl1): S108-S114.
- [2] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update[J]. Hepatology, 2009, 49(4): 1335-1374.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol, 2011, 55(2): 245-64.
- [4] McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection[J]. New Engl J Med, 2009, 361(6): 580-593.
- [5] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2011, 54(4): 1433-1444.
- [6] Ge DL, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance[J]. Nature, 2009, 461(7262): 399-401.

(责任编辑: 雷 玲)



关于批准部分食品添加剂和营养强化剂扩大使用范围及用量的公告 (卫生部公告2012年第1号)
(2012-03-12) [2012-01-13] <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohwsjd/s7891/201201/53930.htm>

酪蛋白磷酸肽等4种扩大使用范围及用量的营养强化剂

	名 称	类别	食品分类号	食品名称/分类	使用量	备注
1.	酪蛋白磷酸肽	营养强化剂	01.01.03	调制乳	≤1.6 g/kg	
			01.02.02	风味发酵乳		
2.	聚葡萄糖	营养强化剂	13.01	婴幼儿配方食品	15.6-31.25 g/kg	
3.	维生素D	营养强化剂	14.02.03	果蔬汁(肉)饮料 (包括发酵型产品)	2-10 μg/kg	
4.	左旋肉碱 (L-肉碱)	营养强化剂	14.06	固体饮料类	6-30 g/kg	

(另见第170页)