

# 2012年亚太肝脏协会HCV感染管理策略 专家共识解读

赵莹莹，邢卉春，成军（首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心，北京 100015）

2007年亚太肝脏协会针对丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）感染诊断、管理及治疗发表了专家共识。5年来，HCV的诊治均有一定的进展。为此，2010年12月亚太肝脏协会召集亚太地区肝病专家就丙型肝炎诊断、治疗新资料进行讨论、评价了引用资料的证据级别并更新丙型肝炎管理策略的专家共识。该共识已于2012年3月1日在《Hepatology》网站上发表。本文就该共识的推荐意见作一解读，证据分级见表1，病毒学应

答的缩写及概念见表2。

## 1 HCV 感染及实验室检测

应使用已批准的第三代或第四代酶免疫分析（EIA）或化学发光免疫分析（CIA）技术进行抗-HCV抗体检测（II-2）。当检测结果为阴性时，可报告为抗-HCV阴性，但需注意血液透析或并发HIV感染的患者可能会存在抗-HCV阴性而HCV RNA 阳性的情况（II-2）。应用EIA检测呈强阳性反应，即使是单次结果，也可报告为

表 1 推荐意见中证据的循证医学等级

级别	定义
I	随机对照研究
II-1	非随机对照研究
II-2	队列或病例对照分析研究
II-3	多个系列非对照研究
III	权威专家推荐的意见

表 2 病毒学应答缩写对照及概念

中文名称	英文全称	缩写	概念
持续病毒学应答	sustained virological response	SVR	治疗24周，血清HCV RNA仍检测不到（< 50 IU/ml）
快速病毒学应答	rapid virological response	RVR	治疗4周，HCV RNA检测不到（检测下限为50 IU/ml）
完全早期病毒学应答	complete early virological response	cEVR	治疗12周，HCV RNA检测不到（检测下限为50 IU/ml）
部分早期病毒学应答	partial early virological response	pEVR	治疗12周，HCV RNA水平至少下降2 log <sub>10</sub> IU/ml
延迟病毒学应答	late virological response/delayed virological response	LVR/DVR	治疗12周，HCV RNA下降超过2 log <sub>10</sub> IU/ml但可检测到，在治疗24周时HCV RNA检测不到，并持续至治疗结束
治疗结束时病毒学应答	end of treatment (virological) response	ETR/ETVR/EOTR	治疗结束时，HCV RNA检测不到

抗-HCV阳性(III)。对于抗-HCV检测反应未达到或接近临界值的标本,应考虑用高敏感的检测技术检测HCV RNA,并随访检测抗-HCV及HCV RNA(III)。检测HCV RNA需要严格地控制污染(II-2),并使用专用标本,而勿使用其他测试后剩余标本(II-2)。HCV基因测定对评价治疗过程和抗病毒治疗疗效很重要。东南亚流行的HCV感染主要为基因6型,建议采用靶向于5'-非编码区和核心区域引物进行分型,以便将其与基因1型、1b型区分(II-2)。在检测过程中需要有严格的外部质量保证及内部质量保证(II-2)。室温下一次性穿刺针上干血迹(dried blood spots, DBSs)中的病毒稳定,检测DBSs可提高静脉吸毒者HCV检测效率(II-2)。无创肝纤维化检测方法可鉴别无肝纤维化或严重肝纤维化,并有效预测慢性丙型肝炎患者的临床结局。多参数逐步回归分析可提高无创诊断的准确性,并减少一定数量的肝组织活检(II-2)。

## 2 HCV感染的预防

各国均须使用第三代或第四代EIA或CIA试剂盒对献血者进行抗-HCV的普查。定期监察血液检测设施以确保其能够有效运行,但对血液制品普遍进行HCV核酸检测的成本-效益有待更多的研究论证(II-2)。高度重视卫生保健机构控制感染的必要性,定期监察相关预防措施并保证其能有效地执行。这些预防措施包括一次性物品的应用、侵入性操作使用材料的充分消毒及彻底清洗和消毒所使用的仪器(II-2)。在亚太地区通过静脉吸毒传播HCV呈上升的趋势,应探讨有效降低该人群中HCV传播的策略,并告知该人群皮肤或黏膜破损操作如穿耳、纹身及针灸可能增加HCV感染的风险(II-2)。性传播的风险尚不清楚,在多个性伴者中,应用屏障避孕法能否降低HCV传播需谨慎考虑(III),但应尽量减少不必要的注射,推行安全注射亦至关重要(II-2)。

## 3 HCV感染的自然史

对于曾经是抗-HCV及HCV RNA阴性者,出现肝炎症状且HCV PCR高于检测上限随后抗-HCV

阳性,即可明确诊断为急性丙型肝炎。急性丙型肝炎可能发生自发病毒清除,清除率高达50%,通常发生在出现症状初的12周内。IL-28B位点的单核苷酸rs12979860为CC基因型,是HCV自发清除重要的预测因素。此外,急性期有明显症状、女性患者及感染HCV基因型3型患者较易发生HCV的自发清除。

慢性HCV感染者,血清ALT升高提示进展性肝损伤。但ALT水平正常亦不能排除肝脏有明显的病变。在未进行抗病毒治疗的患者中,肝纤维化进展速度是0.10~0.13 U/年。在慢性丙型病毒性肝炎中,酗酒和胰岛素抵抗与疾病进展相关。建议患者减少饮酒量,通过运动和饮食干预,以达到理想的BMI(II-2),控制肥胖和胰岛素抵抗。

HCV相关的肝硬化患者中,每年发生失代偿的风险约为3%~4%,每年发生肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险为约1.4%~6.9%,因此对于慢性HCV感染,应早期监测肝癌的发生。应采用有创或无创的方法预测肝脏纤维化或肝硬化的进展。瞬时弹性测定联合或不联合肝组织活检均可对肝纤维化程度进行分期,并能早期预测肝癌的发生(II-2)。

## 4 HCV感染的治疗

该共识对不同状态的HCV感染的治疗进行了详细的阐述。

**4.1 急性HCV感染** 急性丙型肝炎有自发病毒清除的可能,因此抗病毒治疗应推迟8~16周,尤其是对有症状的患者(II-1),以便观察其是否会发生自发HCV清除。但当IL-28B基因型不利于病毒清除时,可以提前至12周前进行治疗。普通患者可选用普通干扰素(大剂量)或聚乙二醇化干扰素进行抗病毒治疗(I),疗程为基因1型者24周,基因2或3型者12周(II-1);联合利巴韦林并不能增加SVR(II-2)。对于吸毒者及HCV/HIV共感染者,通常用聚乙二醇化干扰素抗病毒治疗24周。

### 4.2 慢性HCV感染(标准治疗方案)

**4.2.1 目标** 慢性HCV感染者抗病毒治疗的目标是获

得SVR, 而生物化学(ALT水平)和组织学应答仅作为次要指标(II-2)。

4.2.2 抗病毒治疗前的评估 抗病毒治疗前应对患者进行全面评价(III), 包括采集完整的病史及进行相关临床检查。检测基线时肝功能、肾功能、血常规、甲状腺功能、自身抗体、血清HCV RNA(定量)和HCV基因分型、妊娠试验。必要时行肝组织活检, 有时还需进行心脏功能、肺功能及精神病学方面的评估。

4.2.3 适应证 很大比例的ALT正常HCV感染者存在肝纤维化, ALT正常及升高的患者对于干扰素治疗的应答率相似, 故均可考虑抗病毒治疗。肝组织学为中、重度纤维化或ALT水平接近正常值上限的患者, 抗病毒治疗获得SVR的可能性更高(I)。对于基因型为2型和3型的HCV感染者, 无论处于哪种阶段均应进行抗病毒治疗(III)。代偿性肝硬化患者, 亦可进行抗病毒治疗(I)。

4.2.4 治疗中的随访 抗病毒治疗过程中, 应做好随访(III)。每次随访均要采集完整的病史和临床检查资料。每4周进行肝、肾功能检查; 治疗第2、4、6周及随后的每4周均进行血常规检查; 治疗的第4、12周检测血清HCV RNA; 每3~6个月行甲状腺功能检测。必要时进行精神病学、X线片、眼科或听力检查及心脏功能的评估。特别强调患者应采取避孕措施。

4.2.5 抗病毒治疗方案(I) 对于基因1型慢性HCV感染者, 推荐应用聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗, 疗程为48周; 4周获得RVR者, 若基线时HCV RNA < 400 000 IU/ml, 疗程可缩短为24周; 12周获得EVR者, 治疗应持续至48周; 12周末获得EVR, 但HCV RNA水平明显降低(pEVR)并于24周HCV RNA低于检测线(LVR)者, 治疗应延长至72周。对于基因2型、3型慢性HCV感染者, 推荐选用普通干扰素- $\alpha$ 或聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 联合或不联合利巴韦林抗病毒治疗, 疗程均为24周(尽管聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林对肝硬化或高病毒载量者可能更有效)。有证据提示基因2型HCV感染者抗病毒疗程缩短为16周

获得的SVR 与治疗24周相当。

曾用普通干扰素或聚乙二醇化干扰素单药治疗无应答或发生病毒学反弹者, 特别是伴有明显肝纤维化或肝硬化者, 可考虑应用聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林再治疗(II-2)。对于用标准治疗方案不能获得应答的患者, 通常不推荐应用聚乙二醇化干扰素维持治疗(I)。

4.2.6 治疗后监测(III) 获得治疗结束时病毒学应答(ETVR)的患者应定期随访, 并在治疗结束后24周重新检测血清HCV RNA水平, 以评估SVR。在利巴韦林治疗结束后至少6个月内应进行有效的避孕节育。

4.3 基因1型慢性HCV感染联合直接作用的抗病毒药(DAA)治疗 该方案仅在telaprevir和boceprevir获准使用的国家可用。Telaprevir或boceprevir联合聚乙二醇化干扰素+利巴韦林抗病毒治疗, 可明显的提高初治或经治基因1型HCV感染者的SVR率。应用telaprevir或boceprevir的3级不良事件(主要包括贫血、中性粒细胞减少及白细胞减少)时有发生。每次访视均应特别注意皮肤不良事件如皮疹、红斑等。当出现2~4级皮肤不良事件时, 应咨询皮肤科医生决定是否减量或停用蛋白酶抑制剂。

4.4 HCV 感染与肝移植 慢性HCV感染肝功能失代偿期, 若Child-Pugh评分不超过7、MELD评分不超过18、血小板计数不低于 $60\ 000 \times 10^9/L$ , 仍可以考虑抗病毒治疗, 但应在有经验的肝病治疗单位进行密切监测。同时可采取低剂量递增方案及相应的支持治疗预防曲张静脉出血和感染的发生, 并纠正血细胞减少(II-2)。对于丙型肝炎, 考虑肝移植的最低标准与其他原发肝病的标准相同(II-2); 肝移植后6个月内预防丙型肝炎复发的抗病毒治疗仅限于临床研究中(II-2); 肝移植6个月后丙型肝炎复发且并发严重肝病的患者应考虑再治疗。聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林至少48周的疗程为优选方案(I)。肝移植后早期应避免过度免疫抑制(II-2), 后期避免过快的激素撤退(III)。



4.5 HCV与慢性肾脏疾病 HCV感染者应至少每年检查1次尿蛋白和尿潜血,以确定是否患有HCV相关肾病(III)。维持血液透析是院内感染的高危因素,因此要采取标准的预防措施、密切观察、防止院内感染发生(II-2)。在初次血液透析前,应进行血清学及RT-PCR的检查;维持透析或等待肾移植者应每6~12个月检查1次抗-HCV;当出现无法解释的ALT升高,应用RT-PCR检测HCV RNA(II-2)。透析人员应该进行常规血清学筛查(II-2)。对于并发慢性HCV感染的透析患者,并不强制要求做肝组织活检;但当肝组织活检结果会影响到是否抗病毒治疗或需要评价肝脏疾病进展程度时,需考虑行肝组织活检(II-2)。

对于感染HCV的慢性肾脏疾病(CKD)患者,当肾小球滤过率(GFR)正常或轻度降低( $\geq 60$  ml/min)时,推荐用标准的抗病毒治疗方案进行治疗(II-2);当GFR中、重度下降甚至肾衰竭( $< 15$  ml/min)时,推荐降低聚乙二醇化干扰素- $\alpha$  2a(135  $\mu$ g/周)、聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ -2b(每周1  $\mu$ g/kg)和利巴韦林用量(200~800 mg/d),也可以应用标准剂量的干扰素联合低剂量的利巴韦林(II-1)。

对于感染HCV的透析患者,可以用普通干扰素 $\alpha$ 或减量的聚乙二醇化干扰素- $\alpha$  2a(135  $\mu$ g/周)或聚乙二醇化干扰素- $\alpha$  2b(每周1  $\mu$ g/kg),但需显著减少与干扰素联合的利巴韦林的剂量(II-3)。

对肾移植受者,除非评估认为治疗的益处大于药物可能带来的风险,否则干扰素 $\alpha$ 治疗属禁忌。

4.6 地中海贫血及血友病患者感染HCV 对于并发地中海贫血或血友病的慢性HCV感染应考虑抗病毒治疗。推荐使用聚乙二醇化干扰素单药或联合治疗,但必须密切监测贫血及其他血液学方面的不良反应。地中海贫血患者在骨髓移植后,应停止免疫抑制剂治疗后,可考虑抗-HCV感染的治疗。

4.7 儿童HCV感染 诊断围产期获得的HCV感染需在患儿18个月后检测到抗-HCV;若希望早期做出

诊断,需对HCV感染母亲所生的婴儿在1~2个月时应用RT-PCR法检测HCV RNA(II-2)。儿童抗病毒治疗的推荐年龄为2~17岁(II-2);应用聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗的应答率与成人相似,但剂量应根据体表面积进行调整(II-2)。

4.8 HCV并发HIV感染 对于慢性丙型肝炎患者应常规进行HIV感染的筛查。HIV/HCV共感染者,若HIV感染严重(CD4细胞计数小于100/ $\mu$ l)则应接受高效抗逆转录病毒(HAART)治疗,待免疫功能恢复(最好当CD4细胞计数大于200/ $\mu$ l)之后再考虑抗-HCV的治疗;CD4细胞计数在100~350/ $\mu$ l之间的患者,若未曾接受过HAART治疗,也应先行HAART治疗,再开始抗-HCV治疗;若CD4细胞计数 $> 350$ / $\mu$ l,则考虑抗-HCV治疗而不需进行HAART治疗。

对于HIV/HCV共感染者,推荐用聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗48周,对于基因1型的患者,利巴韦林剂量应按体重计算;4周检测不到HCV RNA是SVR的最好预测因素;48周后继续延长聚乙二醇化干扰素+利巴韦林治疗的疗程并不能改善总体的治疗效果。若HCV为基因1型、HCV RNA  $> 800\,000$  IU/ml,且肝组织活检提示为疾病早期(F0/I),可延迟抗-HCV治疗(I)。无足够证据支持对于ALT持续正常的患者需进行抗-HCV的治疗,但对于中、重度肝纤维化的患者应考虑抗-HCV的治疗。

聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗获得SVR可降低肝脏相关并发症的发生及HIV/HCV共感染者的病死率;如果丙型肝炎的治疗已应用利巴韦林,则在HAART方案中应避免使用齐多夫定、地丹诺辛(去羟肌苷)、司他夫定;与HCV单独感染相似,IL-28B基因多态性也是HIV/HCV共感染者HCV基因1型及非1型患者SVR的独立预测因子(II-1)。

4.9 HCV并发HBV感染 对于慢性丙型肝炎患者,特别是静脉吸毒及其他高危人群,推荐常规进行HBsAg检测。对于HBsAg阴性的慢性丙型肝炎患

者，不推荐常规检测HBV DNA。对HBV/HCV共感染者，应通过超声及甲胎蛋白监测原发性肝癌的可能。HBV与HCV共感染者抗病毒治疗的指征与单独一种病毒感染者的相同，但在抗病毒治疗前需确定哪种病毒占主导地位。对于抗-HCV、HBsAg及HCV RNA阳性患者，推荐应用聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗，HCV基因1型者推荐治疗48周、HCV基因2、3型者治疗24周；对于抗-HCV及HBsAg均阳性患者且HBV DNA水平较高而HCV RNA检测不到，可选用聚乙二醇化干扰素或核苷（酸）类似物；HBV与HCV共感染者经聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗获得SVR者应进行长期随访，以监测HBV病毒反弹的可能。对于HBsAg阴性的丙型肝炎患者应接种乙肝疫苗。

4.10 HCV感染及肝外表现 对于有症状的混合性冷沉球蛋白血症、肾小球肾炎、神经病变及脉管炎患者应筛查HCV感染的可能；若HCV RNA为阳性，应进行标准的抗病毒治疗（II-2）。对于并发

肾小球肾炎且肾功损害者（GFR < 50 ml/min），应选用干扰素单药治疗（II-2）。患低分化B细胞非霍奇金淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤或脾淋巴瘤的患者应筛查HCV感染（抗病毒治疗可诱导该类疾病的缓解）（II-2）。当患者有威胁生命的脉管炎及器官衰竭时，可以考虑抗B细胞治疗。

该共识就丙型肝炎的预防、诊断、治疗及治疗中的管理策略进行了详细介绍，并就近年来最新进展的内容进行了阐述。尤其是对部分边缘问题如HCV与HBV/HIV并发感染的问题、并发肾脏疾病及血液疾病等问题也进行了阐述，相信对医生的临床实践有重要的指导意义。

#### 参考文献

- [1] Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C[J]. Hepatology.2004;39:1147-1171.
- [2] Omata M, Kanda To, Yu ML. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection[J]. Hepatol Int,2012;6:409-435.

收稿日期：2012-04-19

## • 消息 •

### 本刊对来稿中表格的要求

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单，仅少数几个统计数字，用简洁文字可表达清楚的，可删去表格，选用文字描述；若文字叙述冗长繁琐，而用表格表达便于理解，则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了，主谓分明、层次清楚，结构完整、有自明性。自明性即只看表，不阅读正文，即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表，即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题，居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时，表序号为“表1”。表题说明表的内容，应简明扼要，突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成，表明表格内的项目。所谓主语、谓语，是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物的主要标志，或者说是分组标志，一般作为主语；而各类统计指标，一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧，谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置，影响表格的表达效果。

本刊编辑部