



李武, 昆明医科大学第一附属医院感染科主任医师, 教授, 三级医生, 感染科主任, 教研室主任, 硕士研究生导师. 中华医学会临床流行病学学会青年委员. 中国中西医结合传染病学会青年委员. 云南省医学会感染分会副主任委员. 云南医师协会感染分会副主任委员. 云南省中西医结合学会委员. 云南省及昆明市医学会技术鉴定专家. 云南省省级预防接种异常反应诊断组专家. 云南省及昆明市 SARS、禽流感、不明原因肺炎、H1N1 流感及手足口病会诊专家. 擅长病毒肝炎、艾滋病及其他感染性疾病的临床诊治. 目前科研方向: 病毒性肝炎的临床及流行病学研究、慢性肝炎患者生命质量量表研究、肝纤维化基础和临床、肝细胞移植. 主编学术专著 1 部. 参编全国普通高等教育临床医学专业“5+3”十二五规划教材 1 部、学术专著 2 部. 获中国西部优秀图书二等奖一项. 发表专业论文 60 余篇. 获昆明医科大学“教学成果”一等奖一项, 三等奖一项. 获云南省多媒体课件大赛一、二、三等奖多项. 多次被评为“三育人优秀教师”、“职业道德先进个人”, 为 2012 年“优秀共产党员”, 2012 年至 2013 年度昆明医科大学第一附属医院职业道德“服务明星”.

丙型肝炎治疗的机遇和挑战

甘雪梅, 李 武

丙型肝炎(简称丙肝)是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的以肝脏病变为主的传染性疾病. 全世界大约有 1.85 亿人感染丙肝病毒, 其中 1.5~1.6 亿人为慢性感染, 每年有 35~50 万多人死于丙肝及其相关并发症^[1]. 我国一般人群抗 HCV 阳性率为 3.2%, 各地抗 HCV 阳性率有一定差异, 以长江为界, 北方(3.6%)高于南方(2.9%), 西南、华东、华北、西北、中南和东北分别为 2.5%、2.7%、3.2%、3.3%、3.8% 和 4.6%^[2]. 丙肝已成为一种不容忽视的公共卫生问题, 引起了全社会的广泛关注.

1 丙型肝炎概述

1.1 病原学特点及其分布

HCV 是 1989 年由美国学者 Choo 等首次从受感染的黑猩猩血液标本中分离, 属于黄病毒科, 由包膜、核衣壳和病毒核心组成^[3]. HCV 基因组呈现高度异质性, 根据 HCV 基因组核苷酸序列的差异程度, 可将 HCV 分为 6 种基因型和多种亚型. 而不同 HCV 基因型和亚型分布有一定的地域差异. 我国 HCV 基因型以 1b、2a 亚型多见. 北方地区基因型较单一, 以 1b 和 2a 为主, 南方地区 HCV 基因型种类较多, 以 1b 型为主, 2a、3a、3b 及 6a

型各自占较大比例.

1.2 流行病学

1.2.1 传染源 HCV 感染者均是本病传染源.

1.2.2 传播途径 1991 年以前大多数丙型肝炎通过血液传播, 1991 年开展献血前筛查试验后, 丙型肝炎的传播途径转变为主要通过静脉注射毒品途径传播. 在发达国家, 50%~80% 的丙型肝炎感染者是由曾经或正在静脉吸毒者引起, 在静脉吸毒成瘾者中 65% 感染丙型肝炎病毒, 在长期吸毒患者中, 甚至可以达到 80%^[4]. 其他少见而重要的传播途径有医源性传播、性传播、垂直传播、皮肤穿刺破皮性途径传播、唾液传播等. 能否在家庭成员之间的传播倒是还未能确定^[5,6].

1.2.3 易感人群 HCV 感染后不能产生保护性抗体, HCV 高度变异, 目前尚无疫苗可用于提前阻断 HCV 感染. 普通人群及丙肝治愈患者均对 HCV 均易感.

1.3 临床表现

丙肝起病隐匿, 多数患者症状不明显. 早期慢性丙型肝炎可出现乏力、纳差、食欲减退、睡眠欠佳、肝区不适、轻触痛、腹胀、尿黄等肝炎表现, 很少出现重型肝炎. 大约 20% 的慢性丙肝肝炎患者在 20 a 左右的时间进展为肝硬化, 一旦确定进展为肝硬化, 大约 1%~4% 患者继续进展为原发性

肝细胞癌^[7]。

1.4 诊断

由于 HCV 抗体可与抗原并存于被感染者体内并可终生阳性, 因此抗体检测仍是检测 HCV 最常用方法。HCV-RNA 检测是对病毒本身的检测, 能直接反映病毒复制与传染性, 其阳性是判断 HCV 感染的最直接证据。HCVcAg 是 HCV 早期感染的标志, 几乎与 HCV-RNA 同时出现。检测 HCVcAg 可缩短窗口期, 为早期诊断提供依据^[8]。

1.5 治疗

1.5.1 治疗目标 对慢性丙型肝炎患者治疗的主要目标是达到持续病毒学应答 (SVR), 治疗结束后血清中 HCV RNA 完全清除, 持续 6 个月随访过程中无复发。对肝硬化患者: 降低失代偿、肝癌的发生率。

1.5.2 PR 标准方案治疗 在我国 HCV 感染者使用长效干扰素加利巴韦林标准方案 (PR 方案) 联合抗病毒治疗约 80% 以上可获得治疗后病毒学应答 (end of treatment virological response, ETVR)^[9]。在国外用 PR 方案抗病毒治疗基因 1 型获得 SVR 率约 45%, 基因 4 型 65%, 基因 3 型 70%, 基因 2 型 85%^[10]。PR 标准方案获得 SVR 率与干扰素类型、剂量, 利巴韦林剂量, PR 治疗疗程, 性别、年龄、种族、维生素 D、合并其他感染、合并并发症、人类 19 号染色体上的编码 IL-28B 的核苷酸多态性 (SNP) 有关。

1.5.3 直接抗病毒化合物 (direct-acting antiviral drugs, DAA) 治疗 2011 年第一代 DAA 的上市, 缩短了丙肝治疗的疗程和减少治疗药物的副作用。telaprevir 及 boceprevir 的引进在国外将总体 (包括难治型患者、治疗复发患者) SVR 率提高到 75%^[10], 但是这个治疗方案因为只适用于基因 1 型的丙肝患者、仍需与 PR 方案联合抗病毒治疗、不良反应多, 退出治疗率高而受限^[11]。2013 年第二代 DAA 在国外将总体丙型肝炎患者 SVR 率提高至 75%~90%^[10], 各种基因型普遍适用, 其使其不断在欧美得到推广, 其中, simeprevir 和 sofosbuvir 已在美国获得批准上市用于丙型肝炎治疗; Daclatasvir 今年 8、9 月已经在欧洲获得许可用于丙型肝炎的治疗^[11]。随着这些 DAA 的安全性及有效性数据的不断更新, 欧美也不断更新丙肝指南。今年 4 月 WHO 首次公布了丙肝筛查和治疗指南^[12], 该指南的出现必将对全球的丙型肝炎防治发挥巨大的推动作用。而我国自 2004 年首次公布丙肝防治指南后一直未更新。目前第二代 DAA 中的 simeprevir 和 Daclatasvir 已在我国部分地区进行

临床试验, sofosbuvir 即将于 2015 年初在国内 13 家医院进行临床试验。虽然这些 DAA 还未在国内上市, 但已给部分应答、原发不应答、不耐受干扰素或利巴韦林、失代偿期肝硬化患者带来了福音。

2 目前我国治疗丙肝面对的机遇及挑战

2.1 目前我国面对的机遇

中国丙型肝炎人群大多是有利于治疗的敏感基因型, 采用 PR 治疗方案, 治愈率在 80% 以上, 较欧美国家治愈率高。对于难治型患者, 可检测患者 HCV 基因型及 IL-28B 基因多态性协助优化 PR 方案治疗。加上将来 DAA 的引入和推广, 对于难治型丙肝患者也可选用 DAA 联合 PR 方案治疗, 目前国外研究表明 DAA 联合 PR 方案治疗治愈率可达 100%。对于代偿期或失代偿期肝硬化、肝癌或合并免疫缺陷病毒感染、肾衰竭、血液系统疾病等特殊丙型肝炎人群, 随着 DAA 在我国临床试验完成, 不断推广后, 无干扰素治疗方案的实现, 也可使大部分特殊人群获得 SVR。所以完全治愈我国丙型肝炎患者指日可待。

2.2 存在的问题及挑战

2.2.1 筛查率低, 导致诊断率低, 治疗率低, 治愈率更低 丙肝起病隐匿, 很多感染者对丙肝认识不足, 筛查力度不够广, 诊断率低, 导致患者其出现并发症时就诊, 而这时治疗方案已明显受限。目前我国 HCV 感染者就诊率不足 2%^[12], 而到专业机构接受个性化抗病毒治疗方案的仅 0.4% 患者, 导致治愈率更低。

2.2.2 治疗的依从性对提高治愈率至关重要 丙肝治疗疗程较长, 长效干扰素需每周皮下注射, 需定期复查血常规、HCV-RNA 变化等情况。目前我国丙型肝炎人群采用 PR 治疗方案, 治愈率在 80% 以上, 但这是在医务人员督促下的临床试验研究结果, 未纳入研究对象的普通人群中普遍依从性较差, 治愈率低。同济医院章莉莎通过问卷调查显示, 仅 55.3% 的患者完成了整个抗病毒疗程 (48 周), 22.4% 的患者完成了 36 周疗程, 影响患者依从性的因素有药物副反应、经济状况、对疾病的认识等^[13]。

2.2.3 DAA 推广的难度大 虽然 DAA 的发展为很多耐受干扰素及利巴韦林治疗方案的 HCV 感染者带来了福音, 但单独使用一种 DAA 容易耐药, 需联合利巴韦林及干扰素或两种 DAA 抗病毒治疗。而这些药物的价格也广受备注 Sofosbuvir 12 周疗程需花费 \$84 000, Simeprevir 12 周疗程需花费 \$66

000^[4]. 高昂的治疗费用使 DAA 在发展中国家推广也有不可避免的障碍.

3 展望与小结

综上所述, 我国人群普遍对丙肝认识不足, 筛查率低, 导致诊断率低, 治疗率低, 治愈率更低. 很多丙肝患者因为临床症状及辅助检查提示已经肝硬化或肝癌的并发症时才就诊, 而这时抗病毒治疗方案已明显受限, 治疗风险也明显提高. 虽然 DAA 的出现给难治型丙型肝炎患者、特殊人群感染者带了福音, 但 DAA 在我国人群中的安全性及有效性还没有得到确切证明, 并且价格昂贵, 推广所需时间长, 所以在短时间内 PR 方案仍然是我国治疗丙肝的标准治疗. 而中国丙型肝炎人群大多是有利于治疗的敏感基因型, 采用 PR 治疗方案, 治愈率在 80% 以上, 较欧美治愈高, 并且随着国产长效干扰素的上市, PR 方案在国内的应用更加广阔, 让每个丙型肝炎患者有机会接受治疗. 而感染丙型肝炎病毒早期采用 PR 方案治疗可减少丙肝并发症的发生, 治愈率也更高. 所以政府需提高筛查力度, 尤其在高危人群中的筛查力度, 早发现、早治疗, 提高丙肝感染者的就诊率、抗病毒治疗率, 减少丙肝并发症的发生, 进一步降低我国远期丙肝疾病负担.

[参考文献]

- [1] WHO.Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection.[EB/OL].<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>, 2013.04.
- [2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2004, 20(4):197 - 203.
- [3] CHOO Q L, RICHMAN K H, HAN J H. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus [J]. *Biochemistry: Choo et al*, 1991, 88: 2 451 - 2 455.
- [4] ARAIN A. Eligibility of persons who inject drugs for treatment of hepatitis C virus infection [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20 (36):12 722.
- [5] MACDONAL M, CROFTS N. Transmission of hepatitis c virus: rates, routes, and cofactors [J]. *Epidemiologic Reviews*, 1996, 18 (2):137 - 148.
- [6] GMDUSHEIKO, KHAKOO S, SONI P. A rational approach to the management of hepatitis C infection [J]. *BMJ*, 1996, 312:357 - 364.
- [7] MORADPOUR D, CERNY A. Hepatitis C: an update [J]. *Swiss Med Wkly*, 2001 (131): 291 - 298.
- [8] 陈开慧. 探讨三种检测方法在丙型肝炎诊断中的应用价值 [J]. *免疫学杂志*, 2011, 27 (4):319 - 321.
- [9] ZSLE Y H. Comparison of peginterferon and interferon in treating Chinese patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepato-gastroenterology*, 2008, 55(84):1 047 - 1 054.
- [10] PS, C M. Treatment of hepatitis C: Perspectives [J]. *Med Mal Infect*, 2014, 44(10):449-454.
- [11] HCN, C K. Emerging treatments for chronic hepatitis C [J/OL]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2014, (xx):1-12 [2014-09-01]: [http://www.jfma-online.com/article/S0929-6646\(14\)00263-0/fulltext.htm](http://www.jfma-online.com/article/S0929-6646(14)00263-0/fulltext.htm)
- [12] 中国疾病预防控制中心. 我国丙肝患者就诊率不足 2% [J]. *内科*, 2013, 8 (4): 437.
- [13] 章丽莎. 依从性对慢性丙型肝炎抗病毒治疗的影响 [J]. *亚太传统医药*, 2013, 9 (10): 105 - 106.
- [14] HILL A, COOKE G. Hepatitis C can be cured globally, but at what cost [J]. *Science*, 2014, 345 (6 193):141 - 142. (2014 - 10 - 15 收稿)