

世界胃肠病组织全球指南

丙型肝炎的诊断，治疗和预防

2013年4月

赵冬冬 阳乔 译 吕芳芳 审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科（310016）



评阅组

Muhammad Umar (主席 巴基斯坦)

Aamir Ghafoor Khan (共同主席 巴基斯坦)

Zaigham Abbas (巴基斯坦)

Sanjeev Arora (美国)

Asif Abbas Naqvi (英国)

Andre Elewaut (比利时)

Gamal Esmat (埃及)

Graham Foster (英国)

Michael Fried (瑞士)

Khean-L Goh (马来西亚)

Hamama Tul Bushra (巴基斯坦)

Michio Imawari (日本)

Vasily Isakov (俄罗斯)

Justus Krabshuis (法国)

Douglas LaBrecque (美国)

Anton LeMair (荷兰)

Peter Malfertheiner (德国)

Steve Ryder (英国)

Peter Schiedermaier (德国)

Davor Stimac (克罗地亚)

Rakesh Tandon (印度)

Federico Villamil (阿根廷)

Rodrigo Zapata (智利)

特邀顾问

Peter Ferenci (奥地利)

目录

1	WGO 全球视角——资源依赖性指南和分层化推荐	4
2	流行病学——全球比较和资源因素	5
3	自然史和预防	8
3.1	自然史	8
3.2	预防	8
4	诊断和筛查	9
5	HCV 感染的管理	11
5.1	治疗目标	11
5.2	治疗原则	12
5.3	治疗监测	13
5.3.1	疗效预测	13
5.3.2	治疗前评估	14
5.3.3	治疗中的监测	15
5.3.4	治疗后监测	15
5.4	PEG-IFN/RBV 的治疗——标准治疗方案	15
5.4.1	治疗对象	15
5.4.2	影响疗效的因素	16
5.4.3	IFN 和 RBV 治疗的禁忌证	16
5.4.4	IFN 治疗的注意事项	16
5.4.5	不良反应	16
5.5	直接抗病毒药物 (DAA) 的治疗	17
5.5.1	CHC 基因 1 型的治疗: 蛋白酶抑制剂	17
5.5.2	CHC 基因 1 型初始患者的治疗	17
5.5.3	既往治疗失败患者的 DAA 使用	17
5.5.4	停药指征	17
5.5.5	不良反应和药物相互作用	18
5.5.6	2014 年 CHC 无干扰素口服药物的治疗方案	18
6	治疗的分类和分层	19
6.1	基因 1 型 CHC——资源丰富和资源匮乏地区	20
6.2	基因 4-6 型或“未分型” CHC	21
6.3	基因 2/3 型 CHC 的初始治疗	22
6.4	基因 2/3 型 CHC 的初始治疗——资源匮乏地区	23
6.5	CHC 标准治疗 (IFN/RBV) 无应答或复发者	24
6.6	CHC PEG-IFN/RBV 联合治疗无应答或复发者	25
6.7	CHC 轻微病变 (F0/F1) (任何基因型)——资源匮乏地区	26
6.8	2014 年 CHC 的治疗及展望	27
6.9	总结——推荐和证据等级	27
7	附录	29
7.1	地区性治疗注释	29
7.1.1	马来西亚	29
7.1.2	巴基斯坦	29
7.1.3	阿根廷	29
7.1.4	智利	29
7.2	采用的证据等级	30
	参考文献	30

表目录

表 1 资源匮乏和资源丰富国家的比较	5
表 2 21 个地区 HCV 感染率及相应证据支持	6
表 3 发达国家和发展中国家的丙型肝炎感染率	7
表 4 HCV 检测结果的解释	10
表 5 HCV 感染高危人群	10
表 6 治疗反应的定义	11
表 7 Pre-IFN/RBV 治疗前评估	14
表 8 个体化治疗患者的临床特征	15
表 9 初治和经治患者治疗无效的标准	17
表 10 采用的证据分级系统	29

图目录

图 1 HCV 基因型全球分布	7
图 2 美国 HCV 的感染途径	8
图 3 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗的应答模式	12
图 4 CHC 治疗史和持续病毒学应答率 (SVR)	13

1 WGO 全球视角——资源依赖性指南和分层化推荐

该指南针对全球所有参与丙型肝炎管理的医务人员，包括初级医疗保健和二级医疗保健人员。指南包含了儿童和成人 HCV 感染或暴露后的丙型肝炎管理过程中的所有阶段：筛查，检验，诊断，转诊，治疗，护理以及随访。

每年都有著名的医疗机构发布很多指南，其中一些“金标准”的治疗方案均是针对资源丰富地区制定的。有关丙型肝炎管理的主要国际指南包括：

- 欧洲肝脏研究学会（European Association for the Study of the Liver, EASL）丙型肝炎的管理
http://www.easl.eu/assets/application/files/4a7bd873f9cccbf_file.pdf
- 美国肝病研究学会（American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD）基因 1 型慢性丙型肝炎治疗更新
<http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/2011UpdateGenotype1HCVbyAASLD24641.pdf>
丙型肝炎的诊断、管理和治疗更新
http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/Diagnosis_of_HEP_C_Update.Aug%20_09pdf.pdf
- 亚太肝脏研究学会（Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL）HCV 感染的共识和管理策略
<http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12072-012-9342-y>
- 英国国立优质卫生和保健研究所（National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE）
轻度慢性丙型肝炎的 PEG-IFN α 和利巴韦林治疗
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11589/33503/33503.pdf>
慢性丙型肝炎的 PEG-IFN α 和利巴韦林治疗——2010 增补
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13180/50854/50854.pdf>
- 拉丁美洲肝病研究学会实践指南——丙型肝炎的诊断、管理和治疗
<http://annalsofhepatology.com/PDF/vol9s1/HP-S101-02.pdf>

对于发展中国家的很多临床医生来说，这样的指南是不符合实际、难以应用的。若西方的指南未能认识到这一点，将会不利于相关临床知识和医学证据的传播。为了使指南更加适用于不同资源环境，世界胃肠病学组织（WGO）提出了“分层化推荐”的概念，提供一系列按照条件和可利用资源等级化排列的相关诊断和治疗选择[1]。

WGO 指南中包含了为资金有限的临床医生制定的替代方案。这些方案的制定主要基于治疗成本，也会考虑到当地资源的可获得性，技术和基础设施。分层化推荐从简单的选项列表，到较为复杂的并行的诊断和治疗的临床路径，并且从“资源盲目性”向“资源依赖性”转变。不可避免的，分层化推荐更多的以经验型证据为基石，而非金标准方案。研究经费总是更多的投入到“最佳方案”的优化上，而鲜有为发展中国家的临床实践做出努力。然而，通过发展中国家临床专家的努力，依然可以达成临床共识。指南中更加广泛的使用分层化推荐，将会促进资源匮乏地区更多最佳方案的研究。

2 流行病学——全球比较和资源因素

关于 HCV 感染的全球流行病学，需了解“西北”和“东南”的差异。在北半球和西方国家，HCV 感染的患病率较低[2, 3]，而在南半球和东方国家其患病率处在中等和较高水平[4 - 6]，这导致了原本资源匮乏国家面临更高的医疗成本和经济负担。东方国家 HCV 感染的主要危险因素是因为未能很好地执行全球感染控制指南包括器械灭菌，从而导致的不安全的注射。这影响了发展中国家的治疗策略，也凸显了预防策略，公众认知，健康教育，卫生保健人员和政府相关部门的重要性。

另一个问题是，由于 HCV 感染诊断检验方法及其质量均难以保证，使得即使在高危人群中的筛查也异常困难，从而导致了不正确的数据收集和报道。同样，多聚酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）的标准化及方法学问题使得筛选需要治疗的患者变得尤为困难。

由于特殊危险因素如饮酒，成瘾，静脉吸毒，合并感染和重叠感染等的不同，HCV 的自然史在东方和西方也有差异。其他的共患病和营养不良等因素也影响到肝脏组织学和疾病的进展。

无应答者和复发者的管理也较为困难，在发展中国家普通干扰素（IFN）单药或者联合利巴韦林（RBV）仍被广泛应用，而在发达国家，聚乙二醇干扰素（PEG-IFN）联合 RBV 的治疗已是标准方案。

表 1 资源匮乏和资源丰富国家的比较

	资源匮乏国家	资源丰富国家
危险因素	不安全的注射 未经筛查的输血 未灭菌的牙科操作 未灭菌的手术器械 未灭菌的产科工具 未灭菌的理发/剃须操作 医疗机构中感染控制指南的执行率较低	静脉吸毒 HIV/HCV 的高共患率 性传播 纹身 社交活动
流行病学	大多数研究是基于医院人群，社区人群的准确患病率和发病率不得而知。	确切的患病率和发病率有很好的记录
诊断	HCV 检验方法未能做到很好的质量控制、统一或标准化	诊断标准化
自然病史/传染源追溯	未知，大部分患者是偶然诊断的。传染源和感染的确切时间常常无法追溯。同时存在的营养不良问题常常影响 HCV 感染的自然病程。	回顾性及前瞻性的研究作为参考
治疗	治疗方案是非统一、非标准化的。缺乏随机、双盲的临床试验。普通 IFN 联合 RBV 还在被应用。	所有患者均按照最新的国际共识指南进行评估，治疗和随访。以 PEG-IFN 联合利巴韦林为标准治疗方案。对于基因 1 型患者可进行 DAA 治疗。
治疗费用	在资源缺乏的国家，如巴基斯坦，治疗 HCV 的总费用，包括检验，医生诊疗费等，高达 1500 美元，超过人均年收入（2800 美元）的一半。而人均年收入在资源丰富的国家，如美国约为 49000 美元，英国为 37000 美元，澳大利亚为 41000 美元。	

DAA, 直接抗病毒药物; HCV, 丙型肝炎病毒; HIV, 人类免疫缺陷病毒; IFN, 干扰素; IV, i 静脉注射; PEG-IFN, 聚乙二醇干扰素; RBV, 利巴韦林。

丙型肝炎是 HCV 引起的传染性的肝脏疾病。该病毒是全球广泛流行的，目前大约有 1.75 亿人口受到感染[7]。全球抗 HCV 阳性的人数从 1990 年约 1.22 亿上升到 2005 年的大约 1.84 亿[8]。世界卫生组织（world health organization, WHO）给出的估计数字，全球 3%的人口罹患 HCV，仅在欧洲就有 4 百万携带者。抗 HCV 是既往或现症感染的一个指标，但无法区分是急性还是慢性感染。

在 HCV 筛查以前，静脉吸毒，纹身和医疗操作如透析，输血等导致了 HCV 的广泛传播。目前丙型肝炎已位列全球重要的健康问题[9]。HCV 的分布有相当的地域差异，在东亚，拉丁美洲，地中海国家及非洲和东欧的某些区域患病率较高。

丙型肝炎是一个全球性的挑战。根据 WHO 的报道，每年的新发病例在 3-4 百万之间，而 1.3-1.7 亿人处在慢性感染状态。估计，每年约有 35 万人死于丙型肝炎相关的肝脏疾病[10]。关于丙型肝炎全球流行率的数据主要来自于 HCV 血清研究[11]。然而，WHO 的数据主要来源于发表的研究及各个国家和地区提交的数据。虽然 HCV 是一个全球流行问题，但其分布差异十分显著[10,11]。

有报道，处在发展中的贫穷的非洲和亚洲国家，丙型肝炎的患病率最高，而在欧洲、北美等发达的工业化国家患病率较低。慢性感染率较高的国家包括埃及，巴基斯坦以及中国。遗憾的是，除了埃及，摩洛哥和南非，其他的非洲国家没有很好的数据。这些国家中 HCV 的主要传播途径是使用污染器械导致的不安全注射，如在埃及，超过 30 年的时间里，血吸虫的肠外治疗（酒石酸锑钾，吐酒石）中使用非一次性使用的玻璃注射器。

在欧洲，北美和南美，澳大利亚，日本和埃及，慢性丙型肝炎是肝硬化最常见的原因也是肝移植最常见的适应症。经过 25-30 年，5%-25%发展为肝硬化[12]。

表 2 21 个地区 HCV 感染率及相应证据支持

全球疾病负担分区	2005 年总人口 (百万)	感染率 (%)	感染人群 (百万)	证据支持
高收入亚太地区	> 180	1.4	> 2.4	大量
中亚	> 77	3.8	> 2.9	非常有限
西亚	> 1351	3.7	> 50	大量
南亚	> 1520	3.4	> 50	中等
东南亚	> 577	2.0	> 11	中等
大洋洲地区	> 24	2.7	> 0.6	中等
加勒比海	> 42	2.1	> 0.7	非常有限
中欧	> 119	2.4	> 2.9	中等
东欧	> 212	2.9	> 6.2	有限
西欧	> 409	2.4	> 10	大量
拉丁美洲安第斯山地区	> 50	2.0	> 1.0	非常有限
拉丁美洲中部	> 216	1.6	> 3.4	中等
拉丁美洲南部	> 58	1.6	> 0.9	中等
拉丁美洲热带地区	> 193	1.2	> 2.3	大量
东非/中东	> 420	3.6	> 15	中等
高收入北美地区	> 337	1.3	> 4.4	大量
大洋洲	> 8	2.6	> 0.2	中等
沙哈拉沙漠以南中非	> 87	2.3	> 1.9	非常有限
沙哈拉沙漠以南东非	> 317	2.0	> 6.1	中等
沙哈拉沙漠以南南非	> 68	2.1	> 1.4	中等

沙哈拉沙漠以南西非	> 303	2.8	> 8.4	中等
全球	> 6500	2.8	> 184	

Source: Mohd Hanafiah et al. (2012) [8].

表 3 发达国家和发展中国家的 HCV 感染率

国家	感染率 (%)
埃及	18–22%
意大利	2.5–10%
巴基斯坦	4.9%
中国	3.2%
印度尼西亚	2.1%
美国	1.8%
日本	1.5–2.3%
印度	0.5–1.5%
法国	1.1%
澳大利亚	1.1%
加拿大	0.8%
德国	0.4%

HCV 主要经皮肤暴露传播，包括静脉吸毒，针刺伤和医疗机构中感染控制不佳。全球仍有医源性感染的发生。相对少见的，HCV 的传染发生在人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）阳性的男男性行为中[13]，以及 HCV 母亲生产过程中。过度使用注射和不安全的注射导致了全球大约 2-5 百万人口的 HCV 感染[12, 14 - 21]。

一夫一妻异性性接触引起的 HCV 传播风险非常低（0.01%或者更低）。

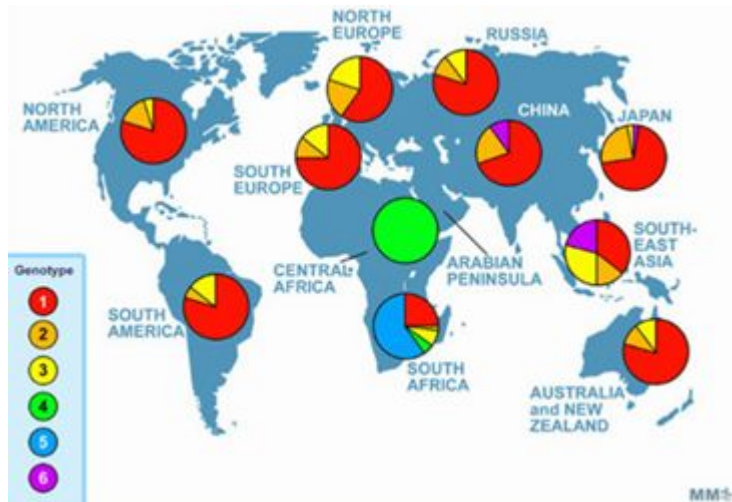


图 1 HCV 基因型全球分布

来源：WHO Hepatitis C Fact Sheet no. 164 (July 2012):

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>. 图片来源:

<http://www.gregoryledet.com/?p=60>.

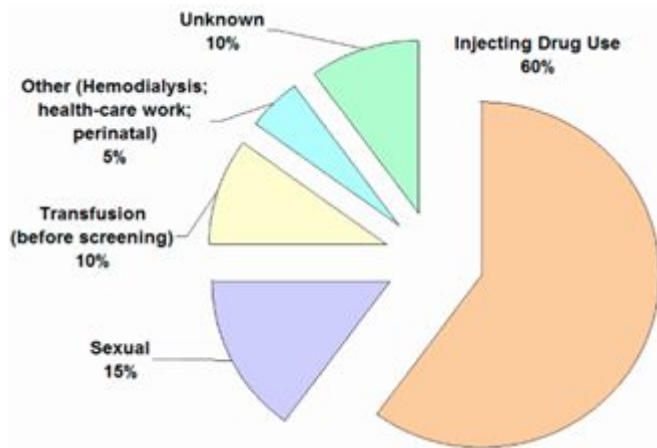


图 2 美国 HCV 的感染途径 发达国家“静脉吸毒”占 60%，发展中国家“不安全的注射”占 60%。
来源： Viral Hepatitis Surveillance, USA 2009/2011. [Division of Viral Hepatitis and National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention.](http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2009Surveillance/Commentary.htm)
<http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2009Surveillance/Commentary.htm>

3 自然史和预防

3.1 自然史

HCV 的感染，可以是轻型的只持续数周，也可以是重型的（急性感染）或者终身的（慢性感染）。大约 80% 感染 HCV 的患者会发展为慢性感染，而其中的大部分会表现为慢性肝炎。HCV 感染的潜伏期为 14-180 天（平均 45 天），目前没有针对 HCV 的疫苗。

HCV 感染慢性化的预测指标[22]

- 男性
- 感染时年龄 > 25 岁
- 无症状急性感染
- 非裔美国人
- HIV 感染者
- 免疫抑制患者

HCV 的感染进展缓慢，5%-15% 的患者经 20 年缓慢进展为肝硬化[23]。然而有一些研究倾向于 HCV 感染的病程进展是比较缓和的 [24]，这也说明了纤维化是一个难以预测的过程[25]。最近的研究报道大约 50% 的新近 HCV 感染患者会发生自发性的病毒清除[26, 27]。

大约 4%-9% 的肝硬化患者会发展为进行性肝功能衰竭，而原发性肝细胞肝癌（hepatocellular carcinoma, HCC）年发生率为 1%-4%。患者若进展为肝衰竭或者 HCC，未来几十年的死亡率会因为进行性的肝衰竭或者原发性肝细胞肝癌持续性上升[28]。在某些国家，HCV 感染是因肝脏疾病死亡的主要原因及肝脏移植的主要适应症[29]。

约 70%-80% 丙型肝炎患者无症状。在急性期或慢性肝炎急性发作期，类似其他类型的病毒性肝炎可出现以下一种或多种症状：乏力，腹痛，纳差及黄疸。

3.2 预防

给予 HCV 感染者的建议：如何避免传染给他人

- 及时覆盖任何流血的创口或切口，并应用消毒剂以防血液接触他人
 - 不应献血或捐献器官
 - 告知静脉吸毒者 HCV 传播的风险，如其继续吸毒则告知安全注射的方法
 - HCV 感染者的呕吐物和其他分泌物应使用漂白粉或戊二醛等消毒剂处理
 - HCV 经性传播的概率低，夫妻间不建议使用屏障性预防措施来降低风险
 - 通过母乳喂养传播 HCV 的概率很低，不建议停止母乳喂养
 - 家庭生活和身体接触并非 HCV 的传播途径，因此 HCV 患者可以参加任何日常活动
- 社区和医疗机构中的预防
- 所有献血者都必须检测抗 HCV 和/或 HCV RNA
 - 在医疗机构中，需严格遵循感染控制的全面的防护措施。包括在侵入性操作中使用一次性或严格消毒的材料，器械需充分的清洗和消毒。
 - 对纹身师，理发（剃须）师，足/手护理者及传统或替代治疗师进行宣教，如何减少血液污染。包括皮肤穿刺或者粘膜暴露的消毒措施。
 - 静脉吸毒感染 HCV 有增多的趋势，因此，进行毒品危害的相关教育非常重要，尤其在学生中。同时也应开展一些减少伤害的教育项目，如注射针/注射器方面的知识。
 - 任何接受过手术或牙科治疗的存在 HCV 感染的高风险的人群，应推荐筛查。
 - 有输血史的患者存在 HCV 感染的高风险，应推荐筛查。
 - 慢性丙型肝炎患者进行乙型肝炎筛查后需接种 HBV (hepatitis B virus) 疫苗
 - 无论是医疗保健机构中的专业医生还是游医，尽量不使用注射治疗。若有必要，则使用一次性注射器。
 - 依据疾病控制预防中心（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）的推荐，在所有医院（公立和私立）应制定和执行针刺伤的处置条例。
 - 医疗保健机构中的工作人员如有皮肤伤口都应该使用防水材料覆盖，如有条件则使用内层有血液指示剂的双层手套。
 - 医疗保健机构的工作人员需接种 HBV 疫苗

4 诊断和筛查

HCV 感染的诊断依据酶联免疫法（enzyme-linked immunoassay, ELISA）检测特异性抗体。抗体阳性说明患者曾受到 HCV 感染，但不能区分急性感染，慢性感染或已痊愈。因为“窗口期”的存在，在初次感染的前几周抗体无法检出，这种情况也发生在免疫抑制患者中。

与甲型肝炎和乙型肝炎依据 IgM (immunoglobulin M) 抗体诊断急性感染不同，急性 HCV 感染没有相应的血清学指标。慢性 HCV 感染的筛查依据酶免疫法（enzyme immunoassay, EIA）或者化学发光免疫分析法（chemiluminescence immunoassay, CIA）检测抗 HCV，确诊依据特异性更高的检验，例如 HCV RNA 的核酸检测。

诊断急性丙型肝炎的依据：

- 谷丙转氨酶显著升高（ALT > × 10）
- 有或没有黄疸
- 血清 HCV RNA 阳性
- 数周后出现抗 HCV 血清转换

如果一开始抗 HCV 和 HCV RNA 均阳性伴一过性 ALT 升高，则难以鉴别急性感染和慢性感染。

表 4 检测结果的解释

抗 HCV	HCV RNA	状态
+	+	根据临床情况判断急性或慢性 HCV 感染
+	-	恢复期或急性 HCV 感染低病毒血症期
-	+	急性 HCV 感染的早期 免疫抑制状态的慢性 HCV 感染 HCV RNA 假阳性
-	-	无 HCV 感染

建议存在危险因素或特定年龄的人群进行筛查，不同国家的危险因素不尽相同，HCV 感染的人群也存在差异。如果按照表 5 筛查难以实行(例如，患者无法明确是否使用过重复使用的注射器)，可以依据初诊时是否有转氨酶的升高进行筛查。美国的疾病控制中心建议所有婴儿潮时期出生的人进行筛查。在欧洲，无此建议。

表 5 HCV 感染高危人群

曾接受过输血或血液制品	HCV 患者的家庭成员
曾接受过手术治疗	性工作者
产前检查的女性	多次输血(血制品)的地中海贫血或血友病患者
非自然分娩的女性	透析患者
有共用注射器或玻璃注射器注射史	HCV 母亲的孩子
有在商业场所剃须/剃发者	静脉吸毒者
有过牙科治疗者	不明原因的转氨酶升高患者
有过穿耳/鼻或纹身者	囚犯
医疗保健工作人员	器官移植患者
HCV 患者日常接触者	HIV 感染患者
	健康捐肝者

5 HCV 感染的管理

5.1 治疗目标

治疗 HCV 感染的目的是减少病毒相关的并发症。这个目标的实现依赖于病毒清除并保持持续病毒学应答(sustained viral response, SVR)。获得 SVR 的患者已清除了病毒，病毒再激活的机会很小可以忽略。已有证据表明患者达到持续病毒学应答后可改善肝脏坏死性炎症，纤维化，减少肝细胞肝癌的风险。

急性 HCV 感染者未经治疗而自行痊愈的无需抗病毒治疗。来自不同的报道，15%至 50%的患者可自愈。

表 6 治疗反应的定义

缩写	描述	HCV RNA 水平	时限
LVL	Low viral load 低病毒载量	< 400,000 IU/mL	
HVL	High viral load 高病毒载量	> 400,000 IU/mL	
RVR	Rapid viral response 快速病毒学应答	低于检测下限	治疗 4 周后
eRVR	Extended rapid viral response 延长快速病毒学应答	低于检测下限; 应用于包含 telaprevir 的三联治疗方案	治疗第 4 周及第 12 周时
EVR	Early viral response 早期病毒性应答	Undetectable 低于检测下限(< 50 IU/mL)	治疗 12 周后
NR	Null response 无应答	与基线相比下降不足 2 log ₁₀	治疗 12 周后
LVR	Late viral response 晚期病毒学应答	下降超过 2 log ₁₀	治疗 12 周后仍能检测到
DVR	Delayed viral response 延迟病毒学应答	下降超过 2 log ₁₀	治疗 24 周后低于检测下限
EOTR, ETR, or ETVR	End-of-treatment (viral) response 治疗结束时病毒性应答	低于检测下限	治疗结束时
SVR	Sustained viral response 持续病毒学应答	低于检测下限	治疗结束后第 24 周
Relapse	Relapse 复发	低于检测下限 复阳	治疗结束时 治疗结束后
PR	Partial response or partial nonresponse 部分应答	与基线相比至少下降 2 log ₁₀	治疗第 12 周时; 治疗第 24 周仍能检测到
BT	Breakthrough 突破	重新转阳	病毒学应答后未停药

Source: Adapted from the APASL Guidelines APASL 指南

(<http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12072-012-9342-y>).

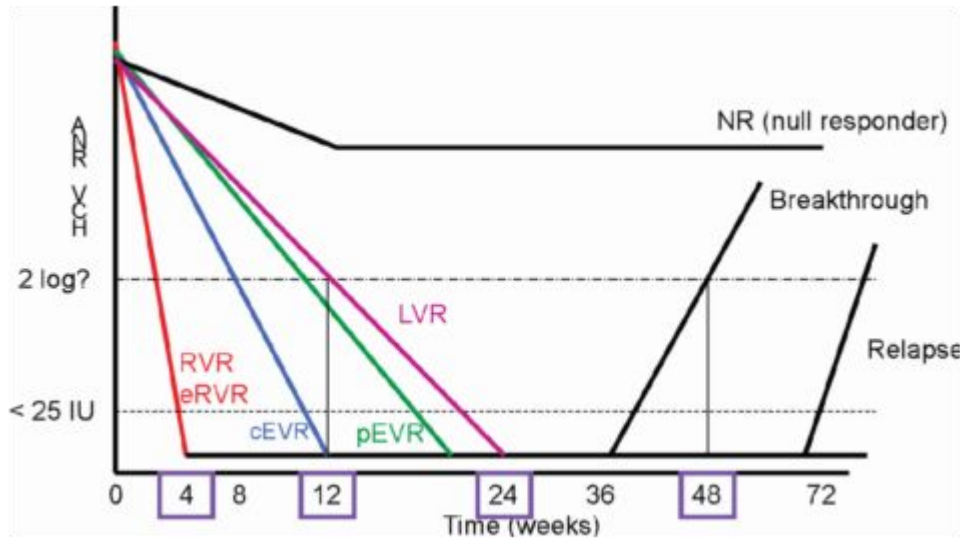


图3 聚乙二醇干扰素/利巴韦林（PEG-IFN/RBV）治疗的应答模式

5.2 治疗原则

为了阻止进展为慢性丙型肝炎，急性患者可考虑抗病毒治疗（PEG-IFN α -2a 180 μ g/周 或者 PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg/周，治疗 24 周）。文献报道，单药 PEG-IFN α 治疗所有 HCV 的基因型的患者均可取得高 SVR（接近 90%）。也有专家建议随访，每 4 周检测定量 HCV RNA，若初诊后 12 周 HCV RNA 仍阳性者进行抗病毒治疗。

HCV 的治疗和治愈被证实是减少长期并发症的有效举措，也是慢性 HCV 感染管理的主要方法。并非所有 HCV 感染患者都会发展为肝硬化和其相关并发症，因此在多数情况下需要监测疾病的进展。

非基因 1 型 HCV 在人口密集的国家如南亚，远东，非洲和中东等国家最为常见。在 PEG-IFN 出现之前，在世界的大部分地区普通干扰素单药或者联合利巴韦林是治疗 HCV 的主要手段。2002 年以后有了 PEG-IFN 联合利巴韦林（标准治疗方案），但因其价格较高，在广大的资源有限的国家中只有少数富裕人群可以承受。这些国家因缺乏医疗保险制度使问题更加复杂化。

发达国家的指南也曾推荐普通干扰素联合利巴韦林治疗，而 PEG-IFN 出现后，则推荐双联疗法，也就是 PEG-IFN 联合利巴韦林。对于基因 1 型，双联疗法的持续病毒学应答率为 40% [30-32]。目前，最新的推荐是三联疗法，即 PEG-IFN，利巴韦林联合一种 DAA (2012)。欧洲的指南还未推荐三联疗法的普遍使用。

一些早期的研究报道[33-36]，基因 1 型慢性丙型肝炎患者经标准干扰素联合利巴韦林治疗后有 40%-50%的应答率，基因 2/3 型患者中高达 70%-80%。在急性 HCV 患者中，应答率则接近 100%。

普通干扰素联合利巴韦林的持续病毒学应答率的数据存在争议，甚至在基因 2a/3a 型中也一样[30]。使用 PEG-IFN 联合利巴韦林更为方便，但并不改善疗效。在一些重要的临床试验中，PEG-IFN 联合利巴韦林治疗基因 2/3 型患者获得了 80%的持续病毒学应答率。然而其他区域的研究也报道过 30%-50%的持续病毒学应答率[37]。

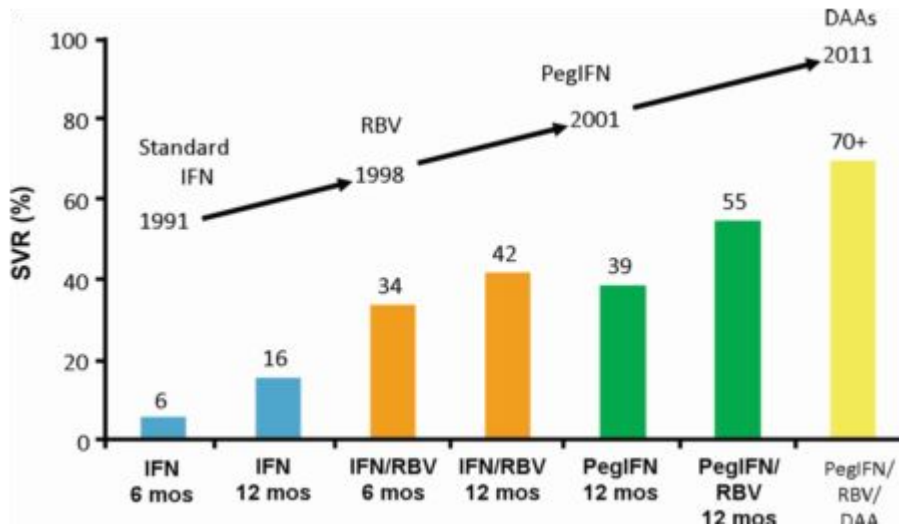


图 4 CHC 治疗史和 SVR 率 来源: adapted from the U.S. Food and Drug Administration Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27–28, 2011, Silver Spring, MD.

PEG-IFN α 2a 的治疗剂量为每周 180 μ g, 而 PEG-IFN α 2b 的剂量是按体重给药, 为每周 1.5 μ g/kg。利巴韦林的剂量取决于病毒的基因型。对于基因 1 型和 4-6 型 HCV 患者, 利巴韦林按照体重给药, 15mg/kg 每天。而基因 2/3 型患者只需固定剂量的利巴韦林, 每天 800mg, 除非基线存在以下预测疗效不佳的因素: 体重指数 (body mass index, BMI) >25, 胰岛素抵抗, 代谢综合征, 严重的纤维化或者肝硬化, 年龄较大。此类病例利巴韦林剂量和基因 1、4 型一样按照体重给药。

在不偏离循证医学的前提下, 指南中讨论的治疗方案主要依据医疗保健和资源的可获得性, 并基于某些区域性专家和学会的治疗经验。这是为了使丙型肝炎的治疗成为全球适用的, 实际可行的, 各个阶层的临床医生能够不断更新的知识, 从而使全球的丙型肝炎患者的获得最大的利益。同 HIV 的治疗一样, 政府的作用是使病人负担得起治疗。一个很好地例子是, 在埃及, 治疗的费用约为 2000 美元。使得在最近的几年中有 25 万多患者得到了更好的治疗, 其中大部分患者依靠政府的经费接受治疗。

最后, 指南并非是非固定的规则, 而是动态的, 不断变化的过程, 指导临床医生对病人进行相应的治疗, 并且遵循个体化的治疗模式。当有新的研究或证据出现时, 指南也应作改善和更新。

5.3 治疗监测

5.3.1 疗效预测

与 rs12979860 的杂合子 (基因 CT) 及 TT 纯合子相比, 基因 CC 型患者 HCV 自发清除的发生率高 2 倍以上。IL28B 的基因型发生率在不同种族中有显著差异。基因 1 型和 IL28B CC 的高加索人种患者获得持续性病毒学应答的概率大约为 80%, 而在非基因 CC 型中只有 40% [38]。基因 CC 型在亚洲人群中流行率最高, 而在高加索人和西班牙裔中有中等程度的流行率, 非洲人中最低。同样的效应发生在 rs8099917 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 中, 编码为 T 的等位基因预后好于编码为 G 的等位基因 [39]。

应答不佳的预测因素

- 肥胖
- 代谢综合征/胰岛素抵抗

- 黑种人
 - 进展期肝纤维化
 - 合并感染 HBV 或者 HIV
- 有利应答的因素
- IL28B 基因型
 - HCV RNA: 低病毒载量 (<400,000 IU/mL)
 - HCV 基因型: 非 1 型
 - 依从性佳, 包括治疗剂量和疗程
 - 快速病毒学应答

5.3.2 治疗前评估

在进行 IFN/RBV 治疗之前, 需完成以下检测和评估。个体化治疗能在保证疗效的同时节省花费, 因此治疗前必须完成 HCV RNA 的定量评估和 HCV 基因型的检测。

表 7 干扰素/利巴韦林治疗前评估

评估	备注
完整的病史和临床检查	
基本实验室检验	包括肝脏生化, 凝血功能 (PT), 肾功能, 血常规, 促甲状腺激素和血糖
HCV RNA 定量	实现应答指导治疗 (response-guided therapy) 的强制性要求
HCV 基因型	在当前全球持续不断移民的形势下是必须的。治疗方案的推荐也基于基因型的测定。某些“单基因型”的国家, 如巴基斯坦 (基因 3 型) 和埃及 (基因 4 型) 可以选择。
肝脏活检	在适当的情况下, 如患者同时存在如糖尿病, 肥胖, 混合感染, 准确的纤维化分期是合理应用资源的前提, 尤其在某些国家对治疗的限制规定 (纤维化 2 级及以上进行治疗), 并且有时有利于决定疗程的长短 (使用 DAA 时)。虽然肝脏活检在不发达区域对于慢性肝脏疾病的分期是切实可行的, 但进行简单的评分如 APRI 评分花费少且非侵入性, 并且很多时候也是相当准确的。
肝脏纤维化的非侵入性评估 [40]	患者拒绝肝脏活检时可考虑, 以决定治疗的疗程: APRI, AST/ALT 比值, Forns 指数, FibroTest, Fib-4 和瞬时弹性成像
心脏和肺脏的评估	如患者存在冠心病风险进行心电图负荷试验; 胸片
精神病学评估	如果需要
妊娠试验	使用利巴韦林时。关于治疗期间及结束后 6 月怀孕的风险, 给予患者及配偶明确的信息
高风险人群 HIV 检测	如药瘾者, 性工作者, 有多次输血 (血制品) 史者
乙肝表面抗原, 血清铁蛋白和抗核抗体	排除其他可能共存的肝脏疾病
腹部 B 超	有助于对肝脏疾病的评估和分期
IL28B	可选择
肝硬化患者行胃镜检查	排除静脉曲张

ALT, 丙氨酸氨基转移酶 alanine aminotransferase; ANA, 抗核抗体 antinuclear antibody; APRI, AST/血小板比值 aspartate aminotransferase/ platelet ratio index; AST, 天冬氨酸氨基转移酶 aspartate aminotransferase; CLD, 慢性肝病 chronic liver disease; DAA, 直接抗病毒药物

direct-acting antiviral; HBsAg, 乙肝表面抗原 hepatitis B surface antigen; HIV, 人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus; TSH, 促甲状腺激素 thyroid-stimulating hormone.

咨询—所有患者在抗病毒治疗开始之前, 都应获得相关解释

- 疾病的自然病程及肝脏相关的并发症
- 现有的治疗方案和疗效
- 现有治疗的副作用
- 治疗的费用 (尤其是 PEG-IFN) 以及相关的治疗费用

5.3.3 治疗中的监测

治疗期间需进行以下检测:

- 每次就诊评估副作用, 进行临床检查
- 在治疗的第 2 周, 第 4 周, 第 6 周进行血常规检查, 此后每 4 周进行直到治疗结束
- 基于应答指导治疗的量化, 在第 4 和 12 周进行血清 HCV RNA 定量检测。
- 在治疗第 3 月, 第 6 月进行 TSH 检测 (如有临床指征)
- 精神病学评估 (若有临床指征, 如抑郁)
- 胸部 X 片, 眼科或听力图检查 (如有临床指征)
- 心脏评估 (如有临床指征)
- 治疗过程中及治疗结束后 6 个月内重复建议关于避孕的要求

5.3.4 治疗后监测

- 如果获得了治疗结束时病毒学应答, 患者需随访, 在治疗结束 24 周时测定 HCV RNA (定性), 以确认持续性病毒学应答 (具体详见下文的临床策略)
- 使用利巴韦林的患者需在治疗结束后至少 6 个月继续进行有效避孕。

5.4 PEG-IFN/RBV 的治疗—标准治疗方案

5.4.1 治疗对象

- 所有慢性丙型肝炎代偿期患者, 且无 PEG-IFN/RBV 治疗禁忌证, 均应接受治疗。
- 中重度肝纤维化 (METAVIR 评分 F2-F4) 患者强烈推荐其行 PEG-IFN/RBV 抗病毒治疗。
- 轻度肝脏疾病 (F0-F1) 患者治疗需权衡利弊, 应综合考虑患者的年龄、性别、代谢综合征、临床症状和治疗意愿。
- 无论肝脏疾病的分期如何, 有症状的高球蛋白血症是抗病毒治疗的指征。

表 8 个体化治疗患者的临床特征

<p>先前普通 IFN 单药或联合 RBV 治疗, 或 PEG-IFN 单药治疗失败的患者 (无应答或复发)</p> <p>正在使用毒品或酒精的患者愿意参与戒酒、戒毒项目 (如美沙酮项目), 治疗对象戒断至少达 6 个月</p> <p>肝脏活检示轻度或无纤维化证据者</p> <p>急性丙肝患者</p> <p>合并 HIV 感染</p> <p>年龄小于 18 周岁</p> <p>慢性肾脏病患者 (有或无行血透治疗)</p>
--

失代偿性肝硬化 肝移植受体

5.4.2 影响疗效的因素

- 严重肥胖的男性患者，BMI > 35
- 基因型 1/4/6 和未分型
- 合并 HBV 感染
- 普通 IFN 和利巴韦林治疗无应答或复发者

5.4.3 IFN 和 RBV 治疗的禁忌证

- 未控制的癫痫发作
- 肝功能失代偿
- 怀孕 (RBV) 或双方未同意使用有效的避孕措施
- 严重的冠心病和失代偿充血性心力衰竭

5.4.4 IFN 治疗的注意事项

特别关注以下情况下使用 IFN (摘自 APASL/AASLD/EASL 指南):

- 既往或现症精神病或严重抑郁
- 未控制的糖尿病
- 未控制的高血压
- 视网膜病变
- 银屑病
- 自身免疫性甲状腺炎或其它活动期自身免疫性疾病，包括自身免疫性肝炎
- 有症状的心脏疾病或严重的血管疾病
- 贫血/缺血性血管疾病
- 肾衰竭 (RBV)
- 中性粒细胞减少 (中性粒细胞计数 < 1500/μL)
- 血小板减少 (血小板计数 < 85,000/μL)
- 器官移植 (如肾脏或心脏移植)
- 有自身免疫性疾病史
- 甲状腺自身抗体阳性
- 有合并症和疾病进展风险的老年患者
- 有抑郁症病史
- 年龄 < 5 岁

5.4.5 不良反应

几乎所有使用 PEG-IFN 和 RBV 的患者在治疗过程中都会出现一种或数种不良反应，包括：流感样综合征，精神神经副作用，血液系统改变 (贫血，粒细胞和血小板减少) 和诱发自身免疫性疾病。应用利巴韦林会诱发溶血性贫血。由于利巴韦林经肾脏排泄，因此，肾衰竭患者使用此药时应十分谨慎。同时，利巴韦林有致畸作用，治疗期间及停药 6 个月内女性患者

及男性患者的女性伴侣均需避孕。

5.5 蛋白酶抑制剂 (Protease Inhibitor, PI) TVR/BoC 的治疗

5.5.1 CHC 基因 1 型的治疗

- 自 2002 年 6 月标准治疗方案为 PEG-IFN 联合 RBV
- 已有报道, 基因 2 型和 3 型慢性丙型肝炎患者治疗 48 周时 SVR 达 80%, 基因 1 型患者 48 周时 SVR 约 40%-50%
- 随着 DAAs 的研发, telaprevir 和 boceprevir 的使用改变了基因 1 型 HCV 感染者的最佳治疗方案
- AASLD [41] 和 APASL [42] 已更新了治疗指南, 推荐 DAA 用于治疗基因 1 型 HCV 感染
- Boceprevir (BOC) 和 telaprevir (TVR) 是基因 1 型 HCV 强有力的抑制剂, 临床上已应用于慢性丙型肝炎患者的治疗
- 迄今为止, 蛋白酶抑制剂的使用仅限于基因 1 型患者, 而基因 2-6 型的大多数患者不推荐使用蛋白酶抑制剂
- 第二代 DAAs 的研发旨在增强联合用药的抗病毒效应和减少交叉耐药性, 同时具备良好的安全性 [43]
- 各类药物通过不同途径发挥抗 HCV 作用, 作用于 HCV 生命周期的不同阶段, 包括 HCV NS3-4A 蛋白酶, NS5B 多聚酶和 NS5A 抑制剂。至今, FDA 仅批准使用非结构蛋白 (NS3/4A) 丝氨酸蛋白酶抑制剂。

5.5.2 HCV 基因 1 型初治患者的治疗

- 推荐基因 1 型慢性 HCV 初治患者 (IL-28B 非-CC 亚型, 纤维化程度 F3-F4) 应接受三联治疗 (TVR/BoC 联合 PEG-IFN 和 RBV), 疗程应达 48 周。初治患者若为 IL-28B CC 亚型和纤维化分期 F1-F2, 接受标准化 PEG-IFN 和 RBV 治疗方案 48 周, 可获同样的 SVR。
- 特别关注临床有显著肝硬化且接受治疗的患者 (尽管其有抗病毒治疗的强烈指征)。这类患者治疗耐受性差, 死亡率可达 2% [44]。

5.5.3 既往治疗失败患者的 DAA 使用

- 推荐所有使用 PEG-IFN 和 RBV 治疗失败, 复发, 部分应答和无应答的患者接受三联治疗方案。
- 特别关注临床有显著肝硬化且接受治疗的患者。

5.5.4 初治及治疗失败患者治疗失败的停药指征

- 观察停药指征, 保证依从性是预防病毒耐药的必要手段。表 9 列出以 BOC 或 TVR 为基础的三联治疗方案用于初治和经治患者时治疗无效的标准 [45]。

表 9 初治和经治患者治疗无效的标准

出现以下情况停用所有药物	HCV RNA 载量*	治疗时间 (周)
Boceprevir	≥100 IU/mL	12
	可检测出	24

Telaprevir	>1000 IU/mL	4
	>1000 IU/mL	12
	可检测出	24

*HCV RNA 定量检测下限为 25 IU/mL。若患者接受以 BOC 或 TVR 为基础的三联治疗方案时，检测下限应设为 9.3–15.0 IU/mL。

5.5.5 不良反应和药物相互作用

- 多种药物与 BOC 或 TVR 之间有潜在的相互作用，包括抗心律失常药物、抗凝药、抗惊厥药物、抗组胺类药物、抗菌药物、抗逆转录病毒药物、他汀类、中草药、免疫抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂以及一些镇静安眠药。
- 同时服用避孕药会影响避孕效果，使用这类药物治疗 HCV 时应推荐其它方法避孕。
- 文献报道接受 TVR 联合治疗的患者可出现一些致命和非致命的皮肤不良反应，如重症多形性红斑 (Stevens - Johnson syndrome)，药物相关的嗜酸粒细胞增多症和全身症状 (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)，中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)。
- PEG-IFN 和 RBV 治疗时可出现贫血，联合 TVR 治疗会加剧血红蛋白下降。
- 患者使用 TVR 前应向其说明可能出现严重的皮疹，伴发热、皮肤破溃甚至死亡，须及时就诊。患者必须及时告知医生出现任何的皮肤改变或瘙痒。患者不能因皮疹而随意停用 TVR，除非医师建议停药。

注：FDA 有关 telaprevir (Incivek) 使用的注意事项

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/201917s003lbl.pdf).

5.5.6 2014 年慢性丙型肝炎无干扰素口服药物的治疗方案

- 以干扰素为基础的治疗是过去 20 年慢性丙型肝炎的标准治疗方案。PEG-IFN 联合 RBV 治疗基因 1 型慢性丙型肝炎患者 SVR 可达 50%，治疗基因 3 型患者 SVR 可高达 70%–80% [1]。然而，以 IFN 为基础的治疗疗程长达一年，需要经皮下注射，同时会出现多种不良反应，耐受性差。2011 年，第一代蛋白酶抑制剂 TVR 和 BOC 推荐用于丙型肝炎的三联治疗 (蛋白酶抑制剂联合 peg-IFN 和 RBV)。由于耐药的出现，不良反应的高发生率 (皮疹、血细胞数减少) 以及肝硬化和初始标准治疗无应答患者的低有效性，限制了这一类药物的使用 [2, 3]。
- 首次报道无干扰素的 DAA 治疗方案是 asunaprevir 和 daclatasvir 治疗，SVR 达 90%。另一个 ELECTRON 研究使用 Sofosbuvir 联合 RBV 治疗基因 2 型和 3 型患者 (无论是初治或经治患者)，SVR 高达 100%。多个研究者报道 DAA 治疗基因 2 型和 3 型患者 SVR 在 88%–100% 之间，基因 1 型患者 SVR 在 83%–100% 之间 [4, 5]。
- 自从 2013 年 12 月 FDA 通过 Sofosbuvir 的临床使用，最新研究数据表明，在资源丰富的国家的慢性丙型肝炎患者接受无 IFN 口服 DAA 方案可获益，耐受性良好，耐药风险低。在资源匮乏的国家，基因 2 型和 3 型，IL-28B-CC 亚型患者依然使用标准治疗方案 PEG-IFN 和 RBV。昂贵的价格和药物供给限制了这些国家的 DAA 的使用。无论如何，应根据实际情况个体化使用无干扰素口服治疗方案。

总结

DAA 的优点

1. 口服用药，无需注射
2. 无基因型限制。最近 2 期临床试验表明 DAA 可用于 HCV 所有基因型的患者
3. Sofosbuvir 单药治疗，Sofosbuvir 联合 Peg + RBV 或联合其它 DAA 治疗均有效
4. 治疗过程未发现病毒学突破，高耐药基因屏障
5. 对 IL-28B CT 和 TT 亚型有效
6. 单次给药，与进餐无关，不良反应少，治疗疗程短
7. 对初治和经治患者均有效

DAA 的缺点

1. 价格昂贵特别是对于资源匮乏的地区，在不同人群中治疗的经验尚缺乏

参考文献

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347:975-82
2. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; 364:2405-16.
3. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364:1195-206.
4. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. High rate of sustained virological response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) plus sofosbuvir (nucleotide NS5B inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1, 2, or 3. Program and abstracts of the 63rd Annual Meeting of the American Association of the Study of Liver Diseases; Boston, 9-13 November 2012; Abstract LB-2
5. Lawitz E, Gane E, Stedman C et al. PSI-7977 PROTON and ELECTRON: 100% concordance of SVR4 with SVR24 in HCV GT1, GT2 & GT3. *J Hepatol.* 2012; 56(suppl.2): S4; A7.
6. Edward J. Gane, Catherine A, Stedman, et al. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C, *N Eng J Med* 2013; 368:34-44 Jan 3 2013.

6 治疗的分类和分层

该部分根据基因型、是否初治、治疗失败、治疗有应答和停药等情况将有治疗指征的慢性丙型肝炎患者分成六类。以上分类指标均有循证医学证据，是 AASLD、EASL、APASL 以及其它组织治疗指南的一部分。

推荐依据资源是否丰富进行分类，在资源匮乏国家，有限的资源包括费用，药物来源，诊

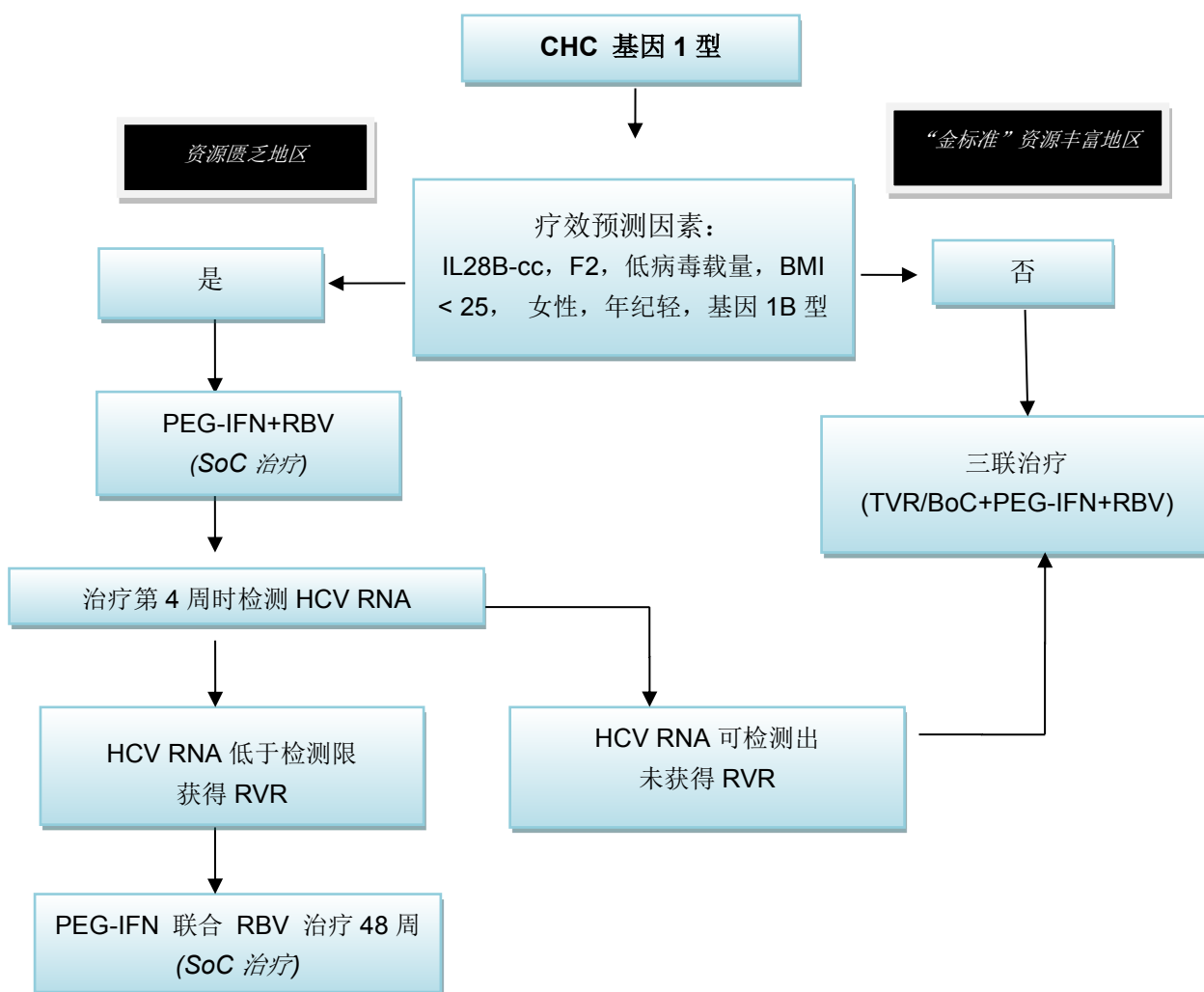
断设备，专家和医疗基础设施。

根据标准治疗方案，所有患者均应接受 PEG-IFN/RBV 联合治疗。至于使用 DAA 时应考虑到以上所提及的资源匮乏国家的影响因素。替代方案为普通 IFN/RBV 联合治疗，有时候在轻度病变的情况下可采取“等待和观察”的策略。轻度病变是基于肝穿刺组织活检或非侵入性检查结果（如 FibroScan, FibroTest 和 FibroSURE 等等）。

对资源匮乏国家的两个特殊类型（见 6.4 和 6.7）应用金标准治疗方案因经济原因不可行，而采用“不治疗”策略，患者可能出现疾病进展，导致并发症发生，增加死亡率和病死率，同时进一步加重这些国家的经济负担。

6.1 基因 1 型 CHC--资源丰富和资源匮乏地区

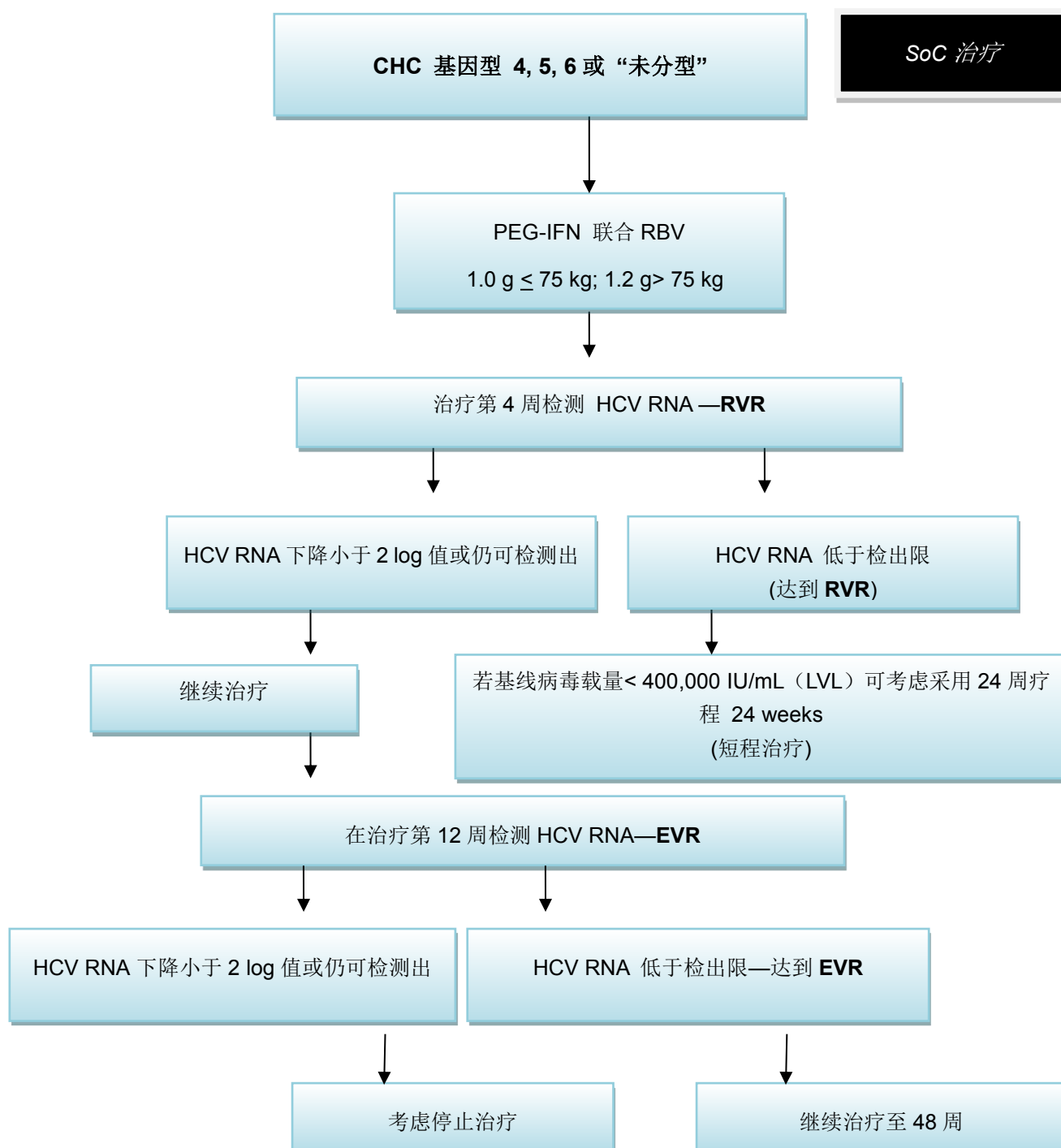
三联药物治疗基因 1 型 CHC 患者的治疗策略



注：BMI, body mass index, 体重指数; CHC, chronic hepatitis C, 慢性丙型肝炎; DAA, direct-acting antiviral (agent), 直接抗病毒药物; HCV, hepatitis C virus, 丙型肝炎病毒; LVL, low viral load, 低病毒载量; PEG-IFN, polyethylene glycol interferon, 聚乙二醇干扰素; RBV, ribavirin, 利巴韦林; RVR, rapid viral response, 快速病毒学应答; SoC, 标准治疗。

6.2 基因 4-6 型或“未分型” CHC

针对基因 4-6 型或“未分型”慢性丙型肝炎的治疗策略

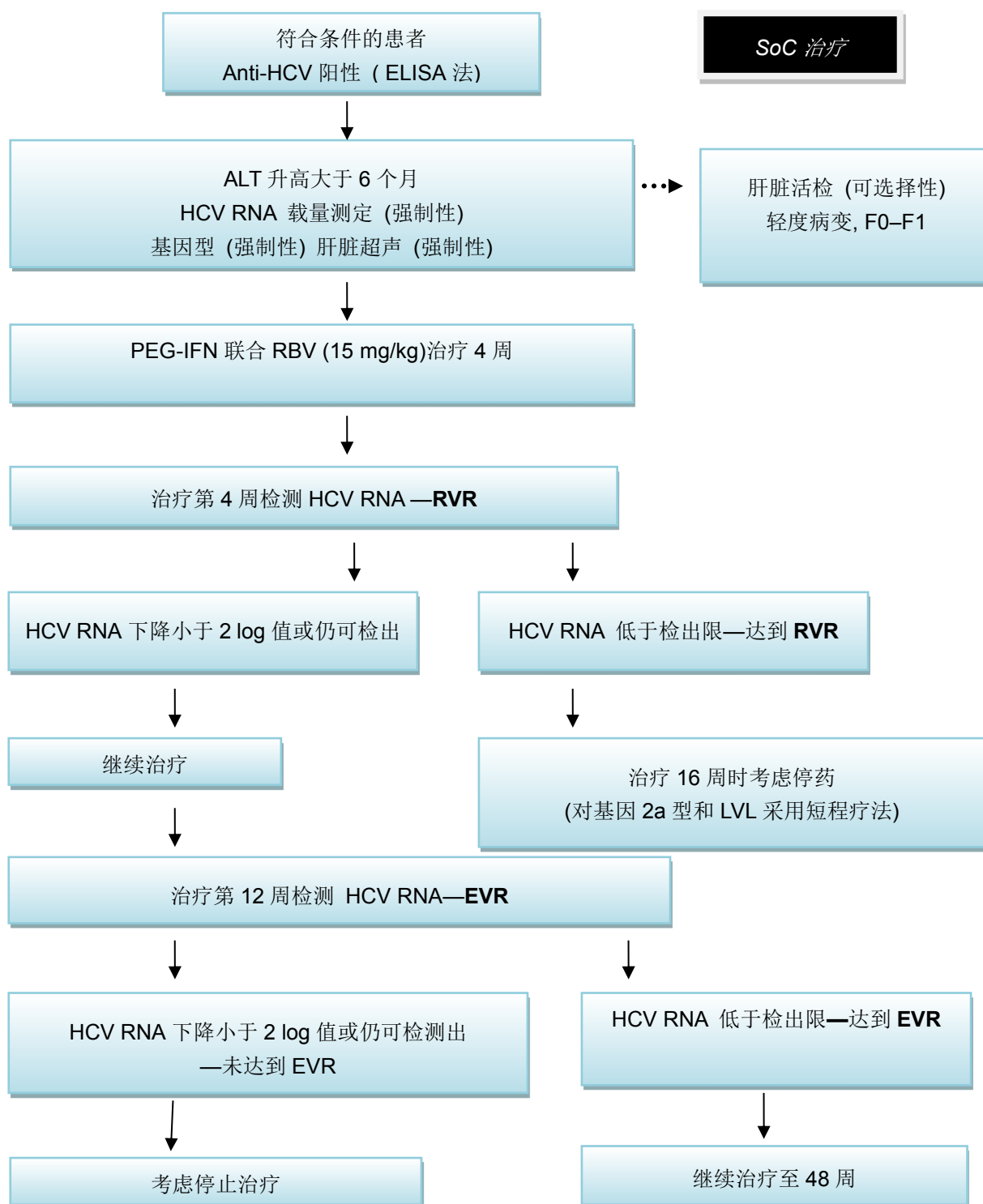


注：患者获得部分 EVR（治疗 12 周时 HCV RNA 下降 2 log 值）和延迟病毒学应答（治疗 24 周时 HCV RNA 阴性）应给予 72 周治疗疗程。

CHC, 慢性丙型肝炎; EVR, 早期病毒学应答; HCV, 丙型肝炎病毒; LVL, 低病毒载量; PEG-IFN, 聚乙二醇干扰素; RVR, 快速病毒学应答; SoC, 标准治疗。

6.3 基因 2/3 型 CHC 的初始治疗

基因 2/3 型慢性丙型肝炎使用 PEG-IFN/RBV 联合治疗策略

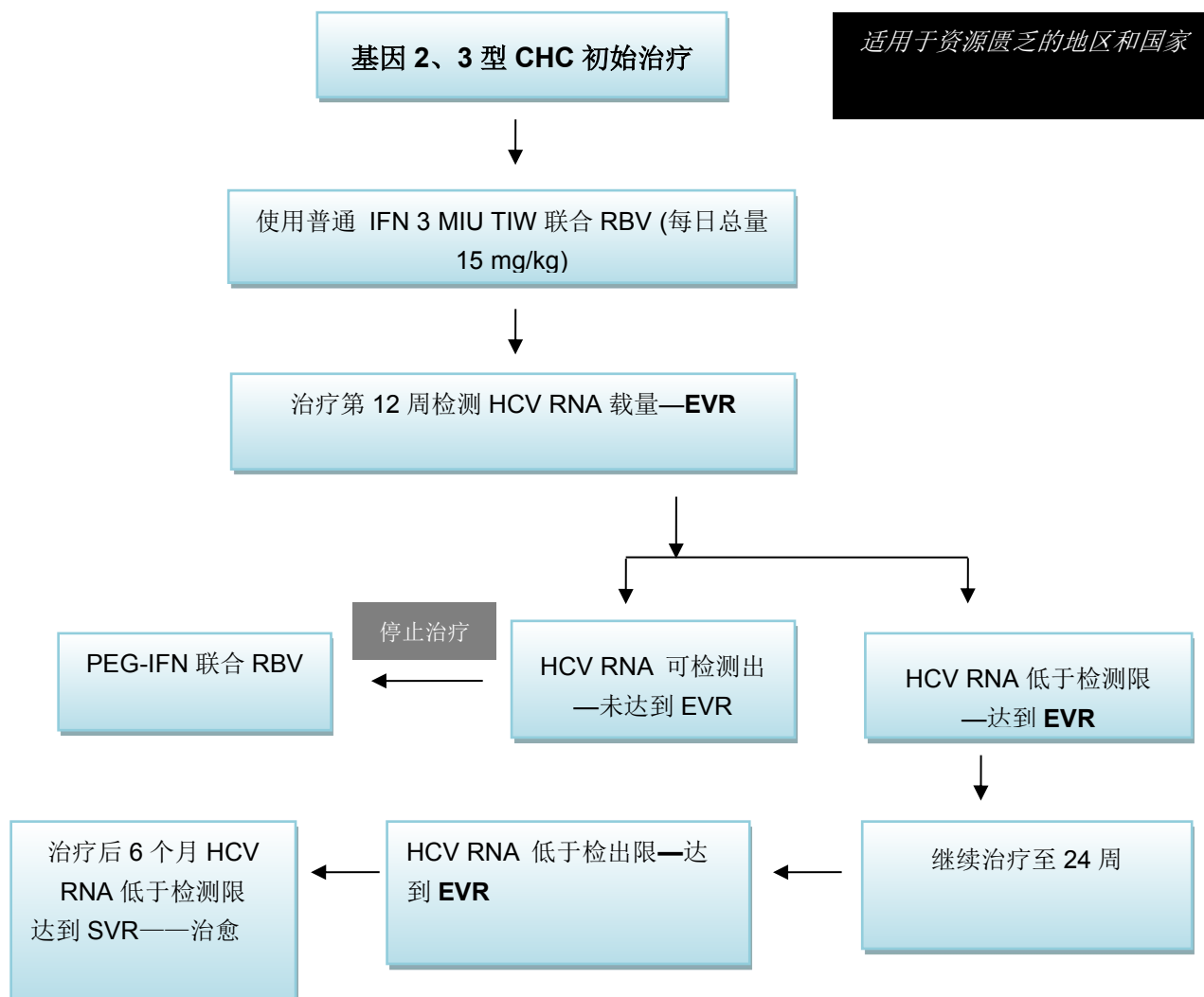


注: 患者获得部分 EVR (治疗 12 周时 HCV RNA 下降 2 log 值) 和延迟病毒学应答 (治疗 24 周时 HCV RNA 阴性) 应给予 72 周治疗疗程

ALT, 丙氨酸氨基转移酶; ELISA, 酶联免疫试验; EVR, 早期病毒学应答; HCV, 丙型肝炎病毒; PEG-IFN, 聚乙二醇干扰素; RBV, 利巴韦林; RVR, 快速病毒学应答; SoC, 标准治疗。

6.4 基因 2/3 型 CHC 的初始治疗-资源匮乏地区

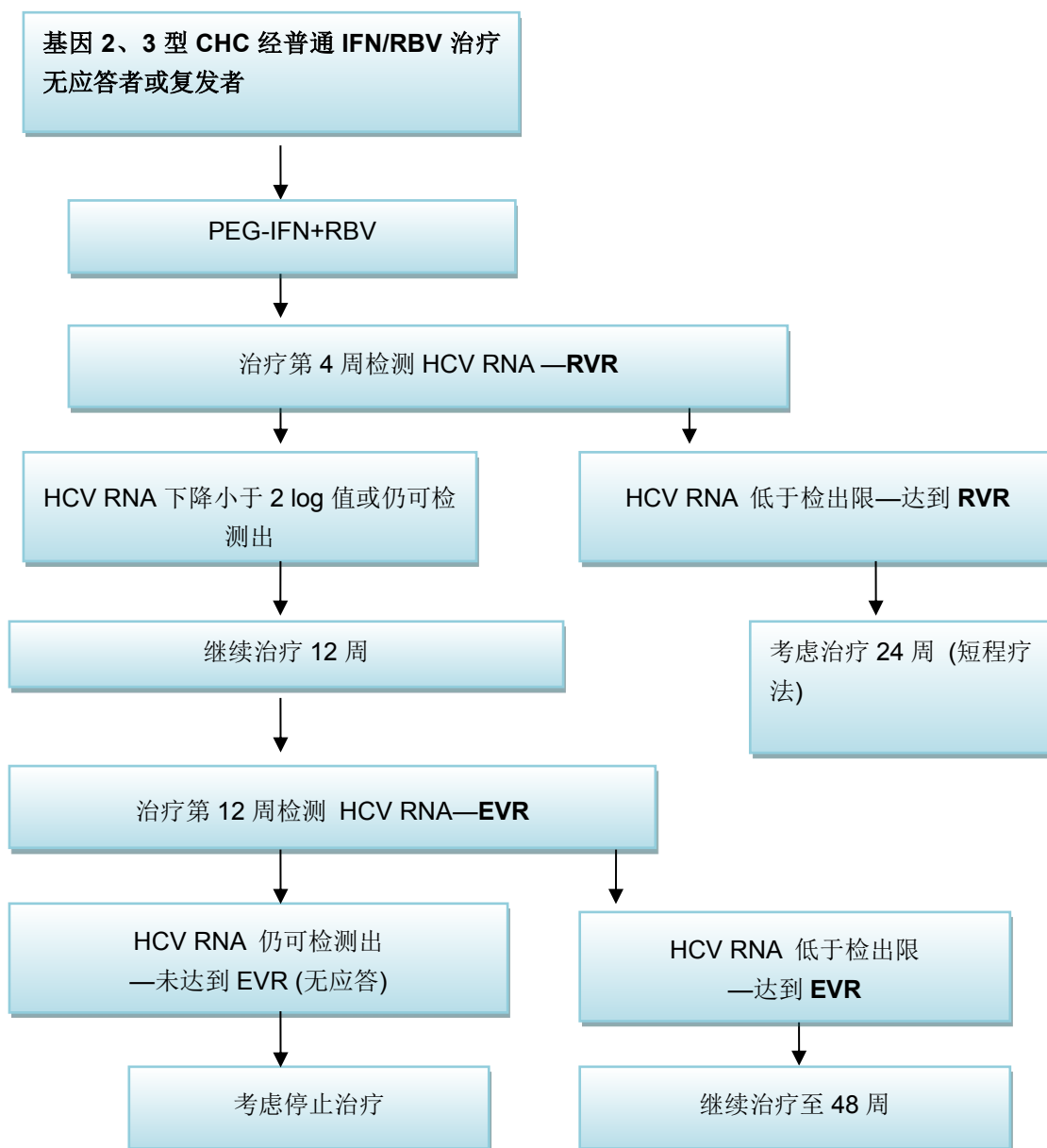
普通 IFN/RBV 联合治疗基因 2/3 型慢性丙型肝炎不同应答情况的治疗策略 [4,33-37,42,46,47]。



CHC, 慢性丙型肝炎; EVR, 早期病毒学应答; HCV, 丙型肝炎病毒; IFN, 干扰素; MIU, 百万国际单位; PCR, 聚合酶链式反应; PEG-IFN, 聚乙二醇干扰素; RBV, 利巴韦林; SVR, 持续病毒学应答; TIW, 每周三次。

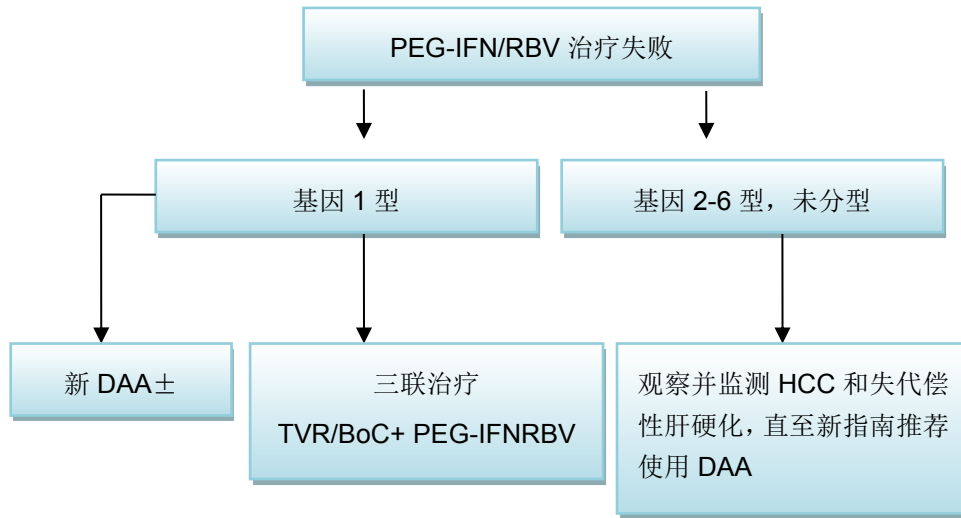
6.5 CHC 普通 IFN/RBV 治疗无应答或复发者

基因 2、3 型 HCV 感染经普通 IFN/RBV 联合治疗无应答者或复发者的治疗策略



CHC，慢性丙型肝炎；EVR，早期病毒学应答；IFN，干扰素；PEG-IFN，聚乙二醇干扰素；RBV，利巴韦林；RVR，快速病毒学应答。

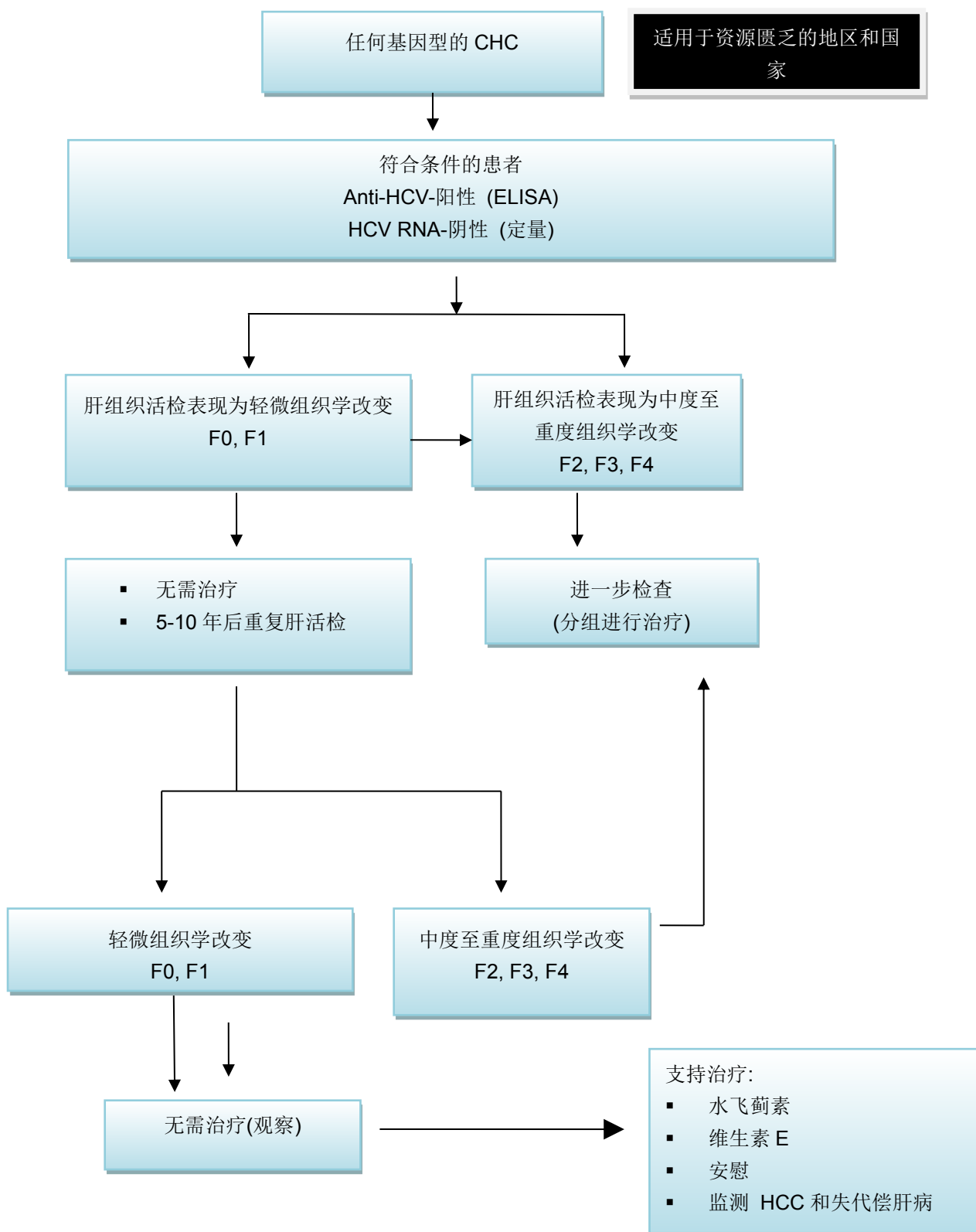
6.6 CHC PEG-IFN/RBV 联合治疗无应答或复发者



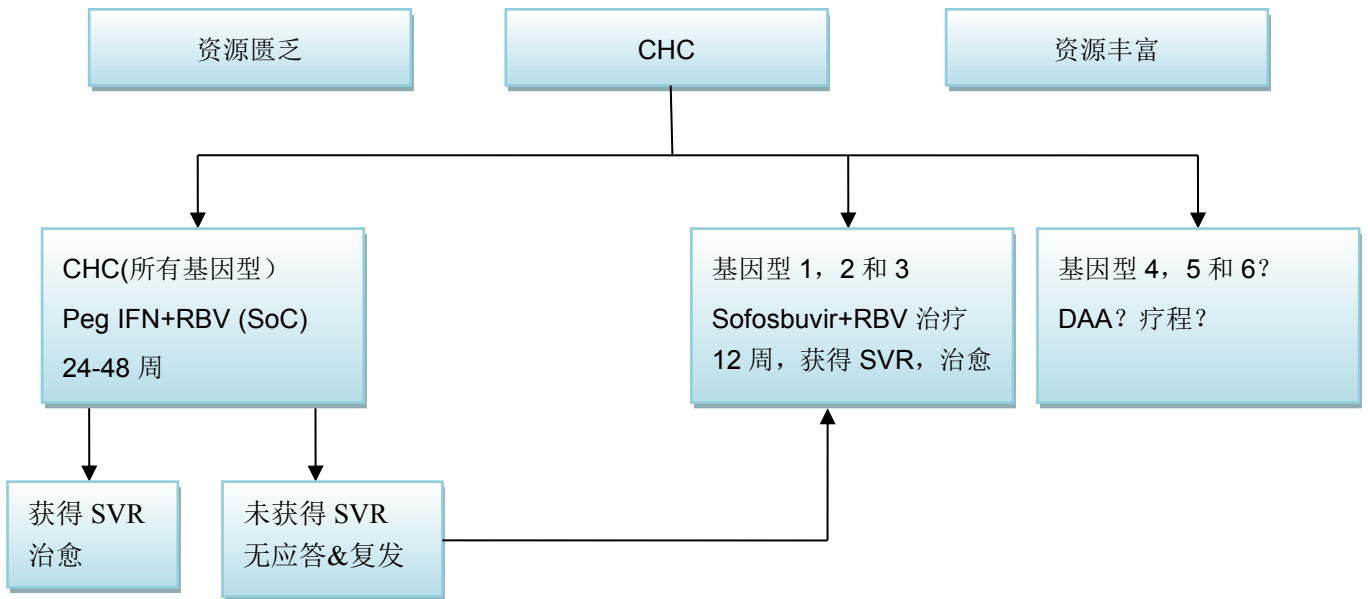
DAA, 直接抗病毒药物; HCC, 肝细胞肝癌; PEG-IFN, 聚乙二醇干扰素; RBV, 利巴韦林。

6.7 CHC 轻微病变 (F0/F1) (任何基因型) --资源匮乏地区

轻微病变 (有组织病理学证据) 的慢性丙型肝炎患者的病情判断和治疗策略



6.8 2014 年 CHC 的治疗及展望



在 2014 年，对于所有丙型肝炎基因治疗，推荐在资源丰富的国家和地区使用“全口服”治疗方案而在资源匮乏国家使用标准 Peg-IFN 加利巴韦林方案。

6.9 总结——推荐和证据等级

HCV 感染治疗的推荐意见——证据等级系统

1. 基因 1 型 CHC 患者
 - a. 给予标准治疗方案 PEG-IFN/RBV 联合治疗 48 周——资源匮乏地区（等级 B）
 - b. 给予 DAA（治疗 12 周）PEG-IFN/RBV ± TVR/BoC（48 周）——资源丰富地区（等级 A）
 - c. 经 PEG-IFN 治疗无应答或复发患者：给予 DAA ± DDA ± RBV（等级 A）
2. 基因 2 型或 3 型 CHC 患者初始治疗
 - a. 根据 RVR 情况给予 PEG-IFN/RBV 治疗 24 周或 48 周（等级 A）
 - b. 根据 EVR 情况给予普通 IFN/RBV 治疗 24 周——资源匮乏地区（等级 C）
3. 基因 4, 5, 6 型和未分型 CHC
 - a. 给予 PEG-IFN/RBV 联合治疗 48 周（等级 A）
 - b. 基因 4 型根据 RVR 可给予治疗 24 周（等级 B）
4. 经 PEG-IFN/RBV 治疗无应答或复发的基因 2 型和 3 型 CHC 患者
 - a. 给予 PEG-IFN 长疗程治疗 72 周——资源匮乏地区（等级 C）
 - b. 新型 IFN 如，复合 IFN 或 albuinterferon (Albuferon，目前仍未商品化)，一个 3 期临床随机对照试验发现，CHC 基因 2 型和 3 型患者予复合 IFN 或 albuinterferon 治疗疗效不亚于 PEG-IFN [1]，治疗费用仍未确定，但可能高于目前 PEG-IFN/RBV 治疗费用——资源丰富地区（等级 C）
 - c. 无干扰素，DAA 全口服方案（DAA ± DAA ± RBV）将是未来所有基因型慢性丙型肝炎感染的推荐方案（等级 B）

- d. “观望”策略：通过肝脏彩超，CT，甲胎蛋白，血小板计数等监测肝硬化和肝细胞癌发生的情况——资源依赖地区（等级 C）

参考文献

1. Nelson DR, Benhamou Y, Chuang WL, Lawitz EJ, et al (ACHIEVE-2/3 Study Team). Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-a in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Gastroenterology*. 2010; 139:1267-76.

特殊人群 HCV 感染的治疗

1. 急性 HCV 感染

- a. 确诊时使用 PEG-IFN 单药治疗或联合治疗，基因 2/3 型治疗 12 周，基因 1 型治疗 24 周——资源丰富地区（等级 A）
- b. 确诊时使用高剂量普通 IFN 治疗 24 周——资源匮乏地区（等级 C）
- c. 部分急性丙型肝炎会自发性清除自愈，尤其一些无症状患者，可延迟 8-16 周再治疗——资源匮乏地区（等级 B）

2. HCV 感染儿童患者

围产期 HCV 感染率约 3%-7%。对于围产期感染者通常在 18 月龄时发现 anti-HCV 抗体阳性。HCV RNA 在 1-2 月龄时阳性可作为早期诊断标准。治疗年龄一般在 2-17 岁。

- a. 依据基因分型，给予 PEG-IFN/RBV 联合治疗 24-48 周
- b. 根据体表面积调整 PEG-IFN 的用量，RBV 剂量为 15mg/kg/天

注：

- 其他 CHC 特殊患者——如合并肾功能不全，合并 HIV 感染，合并 HBV 感染，器官移植受体等患者需在肝病专科病房治疗；推荐治疗方案可在其它国际指南中查找（见 1 部分）。
- 证据等级系统参考以下附录（见 7.2）——推荐等级的评估、制定与评价（GRADE）系统。

7 附录

7.1 地区性治疗注释

7.1.1 马来西亚 (K.L. Goh)

- 尽管基因 1 型最为常见，在马来西亚地区主要流行基因 3 型 [48]。这样，治疗疗程可大大缩短，对于治疗计划和预算有重要意义。
- 目前，丙型肝炎大多需要专科医生治疗。然而，在马来西亚有“指导医师”项目，由具备治疗经验的肝病医生/胃肠病医生培养初级保健医生对 HCV 患者进行门诊治疗。
- 总体上，亚洲人群对 IFN/ RBV 联合治疗疗效较好[49]。

- 在一些亚洲国家，如马来西亚，主要流行株为基因 3 型 HCV。然而，除去基因分型的因素，对于亚洲患者治疗应答率更高可能归因于 IL28B 多态性的优势基因[50]。

7.1.2 巴基斯坦 (M. Umar)

- 巴基斯坦胃肠病协会和肝病协会颁布的治疗指南推荐用 ELISA 对高风险人群进行筛查
- 基于资源数据表明对于基因型 3a 和 2a 型患者行定量 PCR 进行检测评估后予普通 IFN/RBV 联合治疗 6 个月
- 经普通 IFN/RBV 联合治疗后无应答或复发的患者给予 PEG-IFN/RBV 联合治疗 1 年
- 经 PEG-IFN/RBV 联合治疗无应答或复发的患者需要监测 HCC 和晚期肝脏疾病
- 在 2005 年，巴基斯坦政府启动一项全民预防和控制肝炎的计划，要点如下：
 - 对全民和医疗服务人员进行 HCV 预防、减少传播风险的宣教，以减轻疾病的负担。
 - 对无力承担治疗费用的患者给予标准诊断和治疗措施，或给予资金资助。（同时强调了质量控制和数据收集，以利于将来治疗措施的实施）
- 另一项计划为政府和私有企业共同合作，引导制药企业建立当地 IFN/RBV 的生产基地，以使治疗 HCV 成本降低，并非依赖昂贵的进口药物。
- 最后，政府正受到公众代表和专业组织的呼吁，通过相关法律规定对高风险人群和血制品进行有效的筛检，同时对其他可控的危险因素进行预防，实施严格的质量控制措施，以及加强个人，公共或私立医疗机构对感染控制指南的执行。

7.1.3 阿根廷 (F. Villamil)

- 阿根廷的情况与北美和西欧十分相似。这意味着未参与保险的人员很快可接受三联药物治疗（2014）。

7.1.4 智利 (R. Zapata)

- 虽然智利仍然是一个非发达国家，但正如阿根廷一样，在未来数年内很快会在公共医疗机构里通过 DAAs 的使用。
- 国家公共系统目前保证了需要治疗的患者进行二联治疗。在非发达国家中，我们需要设立优先治疗和确定哪些患者可以实行观望的策略。

7.2 采用的证据等级

表 10 证据分级系统

证据水平	分级	注释
高质量	A	进一步研究不太可能改变效应评估的确信度
中等质量	B	进一步研究可能对效应评估产生重要的影响，可改变效应评估
低质量	C	进一步研究很可能对效应评估产生重要的影响，从而改变其评价效能。任何效应评估的改变均不确定
推荐强度	注释	
强	1	影响推荐强度的因素包括：证据的质量，假定患者的重要结果和成

弱	2	本 偏好存在可变性, 价值或更具不确定性。基于不确定, 高成本及高资源消耗进行的推荐
---	---	---

来自 GRADE 系统 [51].

参考文献

1. Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NB, et al. Gastroenterology in developing countries: issues and advances. *World J Gastroenterol* 2009;15:2839–54.
2. Zou S, Tepper M, El Saadany S. Prediction of hepatitis C burden in Canada. *Can J Gastroenterol* 2000;14:575–80.
3. Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J GastroenterolHepatol* 1999;11:1215–20.
4. Umar M, Khaar HB, Khan AA, et al. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C in Pakistan 2009. *Pak J Gastroenterol* 2009;23:7–67.
5. Qureshi H. Prevalence of hepatitis B&C in Pakistan. Islamabad, Pakistan: Pakistan Medical Research Council, 2008.
6. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of HCV in Egypt. *Lancet* 2000;355:887–91.
7. Sarbah SA, Younossi ZM. Hepatitis C: an update on the silent epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:125–43.
8. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57:1333–42.
9. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41–52.
10. World Health Organization. Secretariat. Viral hepatitis. Sixty-Third World Health Assembly A63/15. Provisional agenda item 11.12. 25 March 2010. Geneva: World Health Organization, 2010.
11. Shepard CU, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–67.
12. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S35–46 .
13. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C transmission? *Hepatol* 2010;52:1497–505.
14. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-upstudy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:855–9 .

15. Puoti C, Guarisco R, Spilabotti L, et al. Should we treat HCV carriers with normal ALT levels ? The “5Ws” dilemma. *J Viral Hepat* 2012;19:229–35.
16. Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ* 1999;77:801–7.
17. Khan AJ, Luby SP, Fikree F, et al. Unsafe injections and the transmission of hepatitis B and C in a periurban community in Pakistan. *Bull World Health Organ* 2000;78:956–63.
18. Kaldor JM, Dore GJ, Correll PK. Public health challenges in hepatitis C virus infection. *JGastroenterolHepatol* 2000;15 Suppl:E83–90.
19. World Health Organization. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *JViral Hepat* 1999;6:35–47.
20. Janjua NZ, NizamyMA. Knowledge and practices of barbers about hepatitis B and C transmission in Rawalpindi and Islamabad. *J Pak Med Assoc* 2004;54:116–9.
21. World Health Organization. Global alert and response (GAR). Hepatitis C. Geneva: World Health Organization, 2002. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.html>.
22. ChenSL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006;3(2):47–52.
23. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;34:809–16.
24. Levine RA, Sanderson SO, Ploutz-Snyder R, et al. Assessment of fibrosis progression in untreated Irish women with chronic hepatitis C contracted from immunoglobulin anti-D. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1271–7.
25. Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trépo C. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *ClinGastroenterol Hepatol* 2010;8:924–33.
26. Beinhardt S, Aberle JH, Strasser M, et al. Serum level of IP-10 improves predictive value of IL28B polymorphisms for spontaneous clearance of acute HCV infection. *Gastroenterology* 2012;142:78–85.
27. Vogt M, Lang T, Frösner G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999;341:866–70.
28. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26(3 Suppl 1):S34–8.
29. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S30–4.
30. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.

31. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.
32. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350–9.
33. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426–32.
34. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–65.
35. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580–93.
36. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485–92.
37. Hamid S, Umar M, Alam A, et al. PSG consensus statement on management of hepatitis C virus infection—2003. *J Pak Med Assoc* 2004;54:146–50. Available at: <http://www.psg.org.pk/new/PSGHCV.pdf>.
38. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399–401.
39. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105–9.
40. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53:325–35.
41. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. 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. *Hepatology* 2011;54:1433–44. Available at: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/2011UpdateGenotype1HCVbyAASLD24641.pdf>.
42. Omata M, Kanda T, Yu ML. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int* 2012;6:409–36. Available at: <http://www.chinesefms.com/doc/zhw/zxdt/201203/P020120321562034553835.pdf>.
43. Asselah T, Marcellin P. Direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: one pill a day for tomorrow. *Liver Int* 2012;32 Suppl 1:88–102.

44. Beinhardt S, Staettermayer AF, Rutter K, et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 patients at an academic center in Europe involved in prospective, controlled trials: is there a selection bias? *Hepatology*2012;55:30–8.
45. MyersRP, RamjiA, BilodeauM, WongS, FeldJJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol* 2012;26:359–75.
46. Hussain AB, Hussain T, Anwar M, et al. Treatment response in HCV related chronic hepatitis. *J Coll Physicians Surg Pak*2004;14:466–9.
47. Qureshi S, Batool U, Iqbal M, et al. Response rates to standard interferon treatment in HCV genotype 3a. *J Ayub Med CollAbbottabad*2009;21:10–4.
48. Ho SH, Ng KP, Ngeow YF, KamarudinR. Genotypic manifestation of hepatitis C virus in a multi-ethnic society of Malaysia [abstract].*J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(Suppl 5):P02-20.
49. Yu ML, Huang CF, Huang JF, et al. Role of interleukin-28B polymorphisms in the treatment of hepatitis C virus genotype 2 infection in Asian patients. *Hepatology*2011;53:7–13.
50. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol*2009;24:336–45.
51. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical PracticeGuidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*2011;55:245–64.