

乙肝治疗焦点话题专家谈 多管齐下 让更多患者实现乙肝临床治愈

医师报讯(融媒体记者 裘佳)世界卫生组织(WHO)数据显示:2015年底时,全球约有2.57亿人感染乙型肝炎病毒(HBV)。我国是慢性乙型肝炎(以下简称“慢乙肝”)疾病负担最重的国家之一。据估计,当前我国慢性HBV感染者约8000万例,我国肝癌年新增达41万,新发病例数占全球45.3%,其中83.77%的原发性肝细胞癌都与乙肝病毒感染有关。

“临床治愈”被认为是慢乙肝治疗的理想终点。我国关于乙肝“临床治愈”的概念在《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》首次被提出,明确将其定义为“持续病毒学应答且乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阴转或伴有抗-HBs阳转、ALT正常、肝组织学病变轻微或无病变”。常规诊疗中,科学的检测方法和规律的随访监测能够帮助临床医生在慢乙肝“诊、治、防”中做出合理决策。如今我国慢乙肝患者“临床治愈”的现状如何?“临床治愈”有哪些最新进展?未来有哪些措施可助力更多乙肝患者“临床治愈”?日前,在第六届慢乙肝临床治愈学术大会上,多位国内肝病领域权威专家就此话题发表观点。



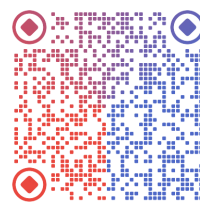
王福生 院士



王贵强 教授



谢青 教授

扫一扫
关联阅读全文

临床治愈显著降低慢乙肝患者远期不良结局风险

北京大学第一医院王贵强教授提出,目前慢乙肝临床治愈的循证医学证据逐步丰富且等级提升,国内外指南及共识不断更新。2017年,“临床治愈”作为慢乙肝治疗的理想终点达成共识;2019年《慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识》提出慢乙肝临床治愈路线图;2020年提出临床治愈是慢乙肝Ⅲ期试验的主要终点,HBsAg清除率 $\geq 30\%$ 是可接受的目标;《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》推荐核苷类似物(NAs)经治优势人群使用长效干扰素(PEG IFN α)治疗以追求临床治愈。2023年提出,临床治愈是乙肝和丁肝Ⅱ/Ⅲ

期试验的首选主要终点。

慢乙肝的危害性主要是终末期事件的发生,包括肝癌、肝硬化、肝功能失代偿、肝衰竭等。临床治愈可显著降低远期终末期肝病风险。多项研究证实,实现HBsAg清除患者的肝癌累积发生率低至1.5%左右。Meta分析显示,HBsAg清除组发生肝功能失代偿、肝癌和肝脏相关死亡的风险显著降低。

王贵强教授表示,实现临床治愈策略包括:抑制HBV DNA复制、抑制HBsAg产生或分泌、刺激或恢复HBV特异性免疫应答。目前NAs和干扰素(IFN α)仍是追求临床治愈最主要的

两个武器。

在此基础上,大量临床研究开展并得到有力数据。珠峰项目5年阶段性分析结果显示,NA经治患者接受PEG IFN α 治疗48周后HBsAg清除率超30%。由国家卫生健康委医院管理研究所发起的“乙肝临床治愈门诊规范化建设与能力提升项目”于2023年11月启动,旨在让珠峰项目的研究成果惠及更多的慢乙肝患者。近年来,慢乙肝儿童临床抗病毒治疗的循证医学证据逐渐丰富,数据显示,患儿的临床治愈率显著高于成人患者(免疫清除期患儿:接近40%;免疫耐受期患儿:56.25%),且患儿起始抗

病毒治疗的年龄越低、临床治愈率越高。

在考虑药品经济学的同时如何最大效率地提高治愈率?王贵强教授介绍了基于宿主基因多态性、病毒蛋白及宿主蛋白、免疫相关指标在预测治疗应答效果中的研究进展。对于临床治愈的持久性,研究显示:慢乙肝患者获得临床治愈后持久性佳;停药时抗-HBs水平与临床治愈持久性相关;接种乙肝疫苗有利于抗-HBs阳转及水平提高;巩固治疗12~24周有利于临床治愈持久性。

以预防肝癌为最终目标的抗病毒治疗策略

慢乙肝追求临床治愈的最终目标是为了降低肝癌发生风险,双重获益会进一步提升患者的治疗意愿。上海交通大学医学院附属瑞金医院谢青教授分享了慢乙肝患者以预防肝癌为最终目标的抗病毒治疗策略进展。

据2022年流行病学数据,我国肝癌新发人数和死亡人数几乎占到了全球的一半,而我国引起肝癌的最重要原因,仍是HBV感染。中国HBV相关肝癌的发病人数占全球总数近69%。肝癌高危人群主要包括:具有HBV和/或HCV感染、过度饮酒、脂肪性肝病或代谢功能障碍相关性肝病、饮食中黄曲毒素B1的暴露、其他各种原因引起的肝硬化及有肝癌家

族史等人群,尤其是年龄 > 40 岁的男性。

谢青教授表示,核苷类似物上市20多年为我国降低乙肝相关肝硬化、肝癌的发生作出了非常大的贡献。多项数据显示,接受抗病毒治疗可降低50%慢乙肝患者的肝癌发生风险,但5年累积发生率仍高达7%。

如果患者在启动抗病毒治疗时,已到了肝硬化阶段,即使用核苷(酸)类似物把病毒控制得非常好,但随着年龄增长,仍有可能发生肝癌,5年累积发生率为7%~25%。

仍处于高位的HBV DNA整合事件数可能是核苷(酸)类似物治疗降低

肝癌风险作用有限的原因。谢青教授表示,以NAs为主的抗病毒治疗能从源头上抑制HBV复制、减少cccDNA的产生和整合事件的发生,PEG IFN α 不仅可抑制病毒复制,其对患者的免疫调节作用还能通过激活HBV特异性CD8⁺T细胞,进而抑制甚至清除既存的携带整合DNA片段的克隆性扩增肝细胞。PEG IFN α 与NAs联用,可在阻止新整合事件发生的同时,使已有克隆的数量和大小减少,进一步降低肝癌发生风险。基于IFN α 的治疗策略可为慢乙肝患者提供双重获益:临床治愈+预防肝癌。

第六届慢乙肝临床治愈学术大会
暨中国肝胆病学会肝病分会年会

关注儿童慢乙肝防治难题

解放军总医院第五医学中心王福生院士介绍,妇幼中心数据显示,目前每年新发儿童HBV感染者至少5000余例,患儿母亲多为HBsAg阳性。乙肝患儿的疾病慢性化率与感染HBV时的年龄相关,如围产期和婴儿期感染慢性化风险高达90%,1~5岁儿童为20%~30%。王福生院士表示,6个月内婴儿感染HBV,属于急性感染,建议这些患儿尽早接受抗病毒治疗,基于前期研究发现,婴幼儿抗病毒治疗越早,临床治愈率越高。

王福生院士分享了相关研究成果:对ALT异常的慢性肝儿童,抗病毒治疗安全、有效,低龄是患儿临床治愈的优势因素。但整体上来看,目前仍缺少高质量的临床研究、抗病毒治疗方案也有待进一步优化;2岁以下的儿童HBV感染者缺少强效抗病毒口服药物,已有药物可考虑扩大适应人群。对ALT正常的慢乙肝儿童(多认为处于“免疫耐受期”),抗病毒治疗安全、有效,但这些患儿的肝穿结果显示存在不同程度的炎症和纤维化,未来需进一步明确“免疫耐受期”的定义。此外,依据肝穿结果和ALT水平综合评估,真正处于免疫耐受期的儿童,临床治愈率还很低,相关的机制有待进一步探索。目前婴儿乙肝的相关研究尚少,对存在HBV高暴露风险的婴儿,应进一步完善、优化HBV感染的早筛早诊、规范治疗的管理策略,未来需开展随机对照研究以进一步明确治疗的必要性并探索、优化治疗方案。此外,还亟待开展多中心临床队列研究,阐明儿童HBV感染的疾病自然史和临床分期特点,为儿童慢乙肝的诊治提供更高质量的循证医学证据。

王福生院士表示,目前对儿童乙肝的认识仍存在不足。多数医生认为儿童乙肝症状比较轻,不需治疗且疗效不佳,常以观察为主;感染性疾病和肝病科室多未设置儿童门诊,缺乏儿童肝病专科医生,诊治儿童乙肝的临床经验较少;药物方面,临床医生对于IFN α 和相关药物的选择、剂量等经验有限;出于对治疗药物安全性和不良反应的考虑,部分患儿家长不想治。以上种种原因导致慢乙肝儿童求治无门、临床医生诊治无据。

针对以上问题,由王福生院士团队牵头,中华医学会感染病学分会、肝病学分会、儿科学分会感染学组共同制订发布的《儿童慢性乙型肝炎防治专家共识》,为我国儿童慢性乙肝防治提供了科学依据,将有助于解决长期以来存在的一线医生针对儿童乙肝“诊治无据”的困惑,改善慢乙肝患儿及其家长面对的“求治无门”的难题。