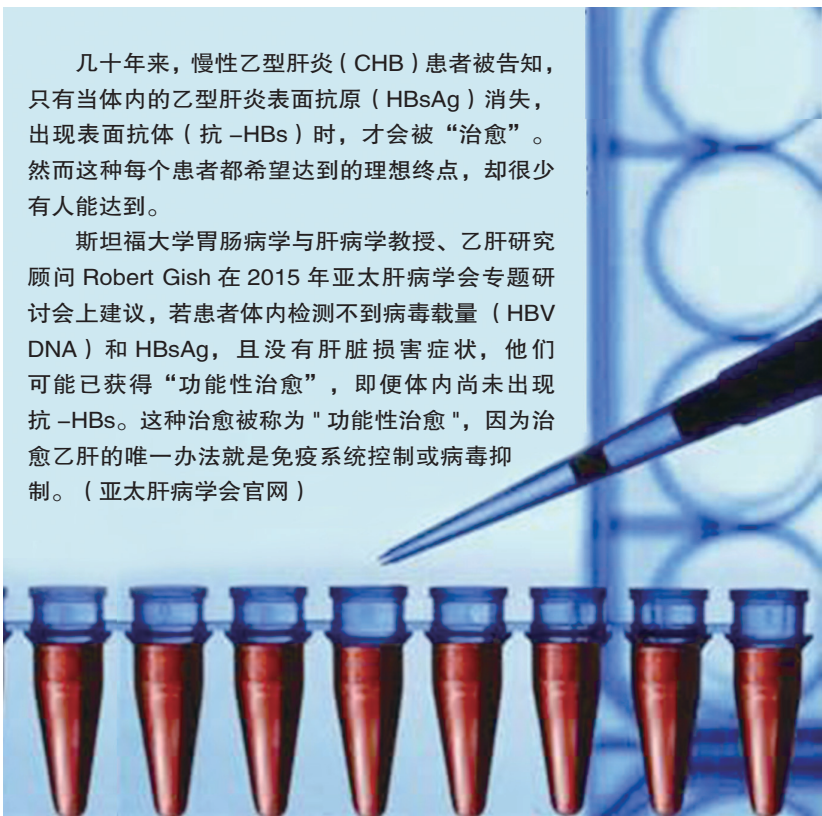


乙肝“治愈”无需待到出现抗体

2 年以上检测不到病毒载量和表面抗原且无肝脏损害,或已“功能性治愈”



几十年来,慢性乙型肝炎(CHB)患者被告知,只有当体内的乙型肝炎表面抗原(HBsAg)消失,出现表面抗体(抗-HBs)时,才会被“治愈”。然而这种每个患者都希望达到的理想终点,却很少有人能达到。

斯坦福大学胃肠病学与肝病学教授、乙肝研究顾问 Robert Gish 在 2015 年亚太肝病学会专题研讨会上建议,若患者体内检测不到病毒载量(HBV DNA)和 HBsAg,且没有肝脏损害症状,他们可能已获得“功能性治愈”,即便体内尚未出现抗-HBs。这种治愈被称为“功能性治愈”,因为治愈乙肝的唯一办法就是免疫系统控制或病毒抑制。(亚太肝病学会官网)

CHB 患者通常会经历几个感染阶段,首先是童年与成人初期的高病毒载量期(称为免疫耐受期),随后进入乙肝病毒活动期,可持续数年或数十年。在这个阶段,人体的免疫系统试图清除感染。

“有一些幸运的患者,他们的免疫系统可在‘活动期’成功清除 HBsAg 和被感染的肝细胞,其 HBsAg 检测呈阴性,检测不到病毒载量,肝酶测试(检测 ALT 或 SGOT)表明没有肝脏损害迹象。”Gish 说,“研究表明,除了非活动期感染,2/3 的上述个体不会出现抗-HBs。”

然而,出现抗-HBs 不是乙型肝炎复原的金标准吗?纵观历史,指南建议,慢性感染患者必需产生至少 10 mIU/ml 抗-HBs,称为“功能性治愈”。之所以

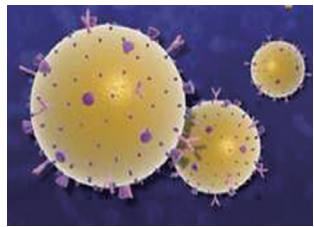
采取这一标准,是因为大多数短期或急性乙肝成人患者在清除感染后会产生大量的抗-HBs,且接种疫苗的个体也倾向于产生高水平的抗-HBs。

“但我们认为,这一标准不再适于慢性感染患者。”Gish 解释,“抗-HBs 的任务非常明确,但我们认为人体可能产生了其他我们无法衡量的表面抗体类型。目前我们测量的只是一种表面抗体类型,尽管还不明确,但在已清除了 HBsAg 的慢性感染患者体内可能不会出现这种抗体。”Gish 推测,可能实验室可测得的表面抗体中和了随后感染中的 HBsAg,所以不能测到多余的此种类型抗体。

这种情况类似于个体接种疫苗,随着时间的推移,

抗-HBs 检测不再呈阳性。既往认为体内产生大量表面抗体,意味着更好的保护作用,然而现在我们知道,已接种过疫苗的个体,即使体内的抗-HBs 水平下降或检测不到,其免疫系统的 T 细胞反应和记忆 B 细胞仍会起到保护作用。

Gish 指出,基于这些调查结果,2 年或以上检测不到 HBV DNA (< 8~12 U/ml) 或 HBsAg (< 0.05 U/ml),没有肝脏损害症状的个体可能获得了功能性治愈,即使检测不到抗-HBs。



新《指南》首次提出“临床治愈”

强化检测与监测 指导慢乙肝管理

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)持续感染引起的肝脏慢性炎症性疾病。2015 年 10 月,最新发布的中国《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》首次提出“临床治愈”的概念,明确将慢乙肝患者获得停药后持久应答、HBV DNA 检测不到、乙肝表面抗原(HBsAg)消失或乙肝表面抗体(抗-HBs)阳转、并伴有丙氨酸转氨酶(ALT)复常和肝脏组织学基本正常或有轻微病变作为治疗目标,通过科学检测和监测帮助临床医生在 CHB 诊断、抗病毒治疗监测、随访中作出合理决策。

近日,在重庆举办的“科学监测与随访,为防治慢性乙肝护航”交流会上,中国工程院、北京大学基础医学院病原生物学系庄辉院士,重庆医科大学附属第二医院院长、重庆医科大学病毒性肝炎研究所所长任红教授,北京大学第一医院感染病科主任兼肝病中心主任王贵强教授围绕新版指南,对 CHB 防治现状与发展进行了深入探讨,并强调科学检测和监测对改善患者管理、实现临床治愈的重要意义。

实现慢乙肝临床治愈,重在检测与监测

乙肝临床检测主要包括生化指标检测和病毒学检测。生化指标包括转氨酶和肝功能指标,反映肝细胞损伤、肝脏合成及代谢能力,其中 ALT 是反映免疫活化的间接指标。病毒学检测包括血清学标志物检测和 HBV DNA 检测,血清学检测即抗原和抗体检测(乙肝五项),包括 HBsAg、抗-HBs、e 抗原(HBeAg)、e 抗体(抗-HBe)、核心抗体(抗-HBc),是判断 HBV 感染的基本依据。HBV DNA 定量检测主要用来检测血液中 HBV 含量,了解病毒传染性及病情严重程度,是 HBV 感染最直接、特

异性强、灵敏性高的指标。新指南一大亮点是首次提出“临床治愈”,庄辉院士强调:“实现临床治愈的关键是科学的检测与监测。通过治疗前的基线检测结果确定个体化诊疗方案,即基线特征指导治疗;在治疗 12 周、24 周进行检测,判断患者应答好坏从而

调整治疗方案,即应答指导治疗;疗程结束后,通过检测判定是否达到停药标准;而停药后则需每 3 个月、6 个月监测,确定是否复发。通过检测与监测,使更多患者延缓和减少肝硬化、肝癌及其他并发症发生,部分患者实现临床治愈,改善生活质量和延长生存时间。”

高灵敏 HBV DNA 定量检测和 HBsAg 定量检测,改善抗病毒治疗监测与随访

目前,CHB 抗病毒治疗分为注射干扰素和口服核苷类似物(NAs)。干扰素治疗通过有限疗程达到抗病毒和控制免疫的双重效果,患者有较高 HBsAg 清除率;NAs 治疗通过服用药物抑制病毒,可达到持久病毒学应答,但需长期治疗。

对接受 NAs 治疗的患者,指南建议,HBeAg 阳性患者总疗程至少 4 年,当 HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常、HBeAg 血清学转换后再巩固治疗至少 3 年,仍保持不变时,可考虑停药;而 HBeAg 阴性患者,建议达到 HBsAg 消失且 HBV DNA 检测不到,再巩固治疗 1 年半(经至少 3 次复查,每次间隔 6 个月)仍保持不变时,可考虑停药。

“精准有效的检测结果对 CHB 治疗过程中的疗效判断、停药时机把握及治疗结束后的监测和随访起重要指导作用。”任红教授指出,“在 NAs 治疗的几个关键节点,建议使用高灵敏度 HBV DNA 定量检测试剂。国产试剂最低检测下限是 1000 IU/ml,高灵敏度试剂最低检测下限可至 20 IU/ml。临床医生采用不同试剂判断治疗效果、是否停药、是否复发,可能做出不同医疗决策,患者治疗效果也不同。CHB 治疗即使达到满意终点停药,仍有一定复发率,而依据 1000 IU/ml 检测下限所作的停药决策,复发风险更大。”

耐药是 NAs 长期治疗 CHB 面临的主要问题之一,应定期对治疗患者进行 HBV DNA 定量检测以及时发现原发性无应答和病毒学突破。王贵强教授介绍:“高灵敏 HBV DNA 定量检测能早期发现耐药,比普通检测手法更早发现病毒学突破,帮助及时调整治疗方案。早期发现耐药并及时处理,可预防耐药,也将耐药控制在可挽救范围。”

对接受干扰素治疗的患者,理想治疗终点是获得持久免疫控制。

王贵强教授介绍:“新指南另一大亮点是对干扰素治疗强调了停药原则,干扰素治疗毕竟费用昂贵,治疗过程中已达停药标准,不应继续治疗。若患者没有发生 HBsAg 下降,HBV DNA 基线下降也不明显,应改用 NAs 治疗。期间,HBsAg 定量检测对选择干扰素治疗及治疗过程中监测、预后、更换治疗方案等价值重大。”

无论采用哪种治疗方案,CHB 患者治疗结束后,仍需终身监测与随访,以评估抗病毒治疗长期疗效、监测疾病进展及肝癌发生。指南明确提出,不论患者在抗病毒治疗过程中是否获得应答,停药后 3 个月内应每月检测 1 次肝功能、HBV 血清学标志物及 HBV DNA;之后每 3 个月检测 1 次肝功能、HBV 血清学标志物及 HBV DNA,至少随访 1 年,以及时发现肝炎复发及肝脏功能恶化。

链接

罗氏诊断拥有血清学和病毒学检测两大产品线,提供全面的乙肝标志物检测。ElecSys® HBsAg 定量检测使用电化学发光法,特异性、敏感性和准确性良好,检测效率高,结果可溯源至 WHO 第二版国际标准;《指南》推荐的 cobas® TaqMan® HBV DNA 定量检测线性范围达 20 IU/ml~1.7×10⁸ IU/ml,可为临床诊疗提供更准确检测结果,减少二次检测,有效提高临床诊疗水平。