

《丙型肝炎防治指南（2022版）》更新解读

常宇琨, 章志丹 (中国医科大学附属第一医院感染性疾病二科, 辽宁 沈阳 110000)

【摘要】 丙型肝炎目前仍呈全球流行趋势, 是严重危害公共卫生及人民健康的疾病。为加速实现WHO 2030年消除丙型肝炎公共卫生危害的战略目标, 基于直接抗病毒药物 (direct antiviral agents, DAAs) 可及性的增加以及国内外不断更新的循证医学证据, 中华医学会肝病学会和感染病学会组织国内有关专家形成了《丙型肝炎防治指南 (2022年版)》。相较于2019年版的丙型肝炎防治指南, 本次更新从筛查、诊断、治疗前评估、治疗方案选择及治疗终点等多个方面将推荐意见进一步精炼, 这也意味着丙型肝炎的筛查及临床诊治全面进入了高效、简化的时代。本文着重对该指南的更新部分进行解读, 归纳整理推荐意见, 增进理解, 提高实用性, 旨在为临床医生丙型肝炎防治提供依据和参考。

【关键词】 丙型肝炎; 治疗; 预防; 指南解读

DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2023.06.017

【中图分类号】 R51

Updated interpretation of the *Guidelines for the Prevention and Treatment of Hepatitis C (2022 Edition)*

Chang Yukun, Zhang Zhidan (*Department of Infectious Diseases, the First Hospital Affiliated to the China Medical University, Liaoning Shenyang 110000, China*)

【Abstract】 Hepatitis C, caused by the hepatitis C virus (HCV), continues to be a global epidemic, posing a significant threat to public health and individual well-being. To accelerate the achievement of the World Health Organization's strategic goal of eliminating the public health impact of hepatitis C by 2030, the Chinese Society of Hepatology and the Chinese Society of Infectious Diseases, based on the increasing accessibility of direct-acting antiviral agents (DAAs) and the constantly evolving evidence from evidence-based medicine both domestically and internationally, have organized relevant experts to develop the *Guidelines for the Prevention and Treatment of Hepatitis C (2022 Edition)*. Compared to the 2019 edition, this update of the hepatitis C guidelines further refines the recommended practices in various aspects, including screening, diagnosis, pre-treatment assessment, treatment regimen selection, and treatment endpoints. This signifies that the screening and clinical management of hepatitis C have entered an era of efficiency and simplification. This article focuses on interpreting the updated sections of the guidelines, summarizing and organizing the recommended practices, enhancing understanding, and improving practicality. It aims to provide basis and reference for the prevention and treatment of viral hepatitis C.

【Key words】 Hepatitis C; Treatment; Prevention; Guideline interpretations

丙型肝炎是严重危害人民健康的慢性疾病, 早期筛查、早期诊断、早期治疗是消灭丙型肝炎公共卫生危害的关键所在。2004年我国发布第一版丙型肝炎防治指南^[1]指导临床诊疗工作。近20年间, 众多基础和临床研究为指南更新提供了大量的证据。自2019年以来, 国内外最新的循证医学证据和丙型肝炎抗病毒药物的可及性的增加, 使得我们对丙型肝炎的筛查与诊

治进入尽可能简化的时代。2022年中华医学会肝病学会和中华医学会感染病学会更新了我们国家丙型肝炎防治指南^[2], 这是继2004年、2015年及2019年丙型肝炎防治指南更新后的又一次重要变化^[1,3-4], 推荐意见减少至20条, 形成了《丙型肝炎防治指南 (2022年版)》^[2], 强调了对丙型肝炎感染者扩大筛查、简化治疗的相关流程。本文基于该指南, 从筛查、诊

基金项目: 辽宁省临床重点专科建设项目 (19030010782)

通信作者: 章志丹, Email: 13998318999@163.com

引用格式: 常宇琨, 章志丹. 《丙型肝炎防治指南 (2022版)》更新解读[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2023, 8 (6): 89-92. Chang Yukun, Zhang Zhidan. Updated interpretation of the *Guidelines for the Prevention and Treatment of Hepatitis C (2022 Edition)* [J/CD]. Electronic Journal of Emerging Infectious Diseases, 2023, 8(6): 89-92.

断、治疗前评估、治疗方案选择及治疗终点五个方面对更新要点进行解读。

1 全员筛查、应筛尽筛

丙型肝炎呈全球流行的趋势,据世界卫生组织估计,2019年全球共有慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者5800万人,29万人死于HCV感染引起的肝硬化或肝细胞癌,同年全球新发感染者约150万人^[5]。2016年WHO提出到2030年消除丙型肝炎公共卫生危害的目标^[6],要求丙型肝炎感染者的诊断率达到90%,治疗率达到80%,发病率下降80%,死亡率下降65%。目前我国丙型肝炎感染者的诊断率仅为33%,治疗率仅为11%,距离2030 WHO的战略目标差距显著。我国丙型肝炎的流行病学存在以下几个特点:首先,部分地区HCV感染率高,2017年丙型肝炎新发感染病例数居全国前列的为河南省、广东省及湖南省^[7]。其次,部分年龄段感染风险高。抗-HCV阳性率随年龄增长而逐渐上升,在1~4岁群体中为0.09%,50~59岁群体中升至0.77%^[8]。最后,高危人群HCV感染率较高。全国一般人群抗-HCV阳性率约为0.60%,男男性行为(men who have sex with men, MSM)人群为0.84%、血液透析人群可高达6.59%、吸毒人群最高可达48.67%,均显著高于全国一般人群^[9]。长期以来,我国HCV抗体阳性率处于低流行水平,但由于我国人口基数庞大,绝对感染人数仍高居全球第一^[10]。根据2022年北极星报告数据,2020年我国估计HCV感染者948.7万人^[11]。为了提高诊治率、减少重症病死率,早期积极筛查HCV感染者至关重要。2019版指南中建议根据当地HCV感染的流行病学情况制订HCV感染筛查方案,可以对丙型肝炎高危人群进行筛查及管理,并未上升到全员筛查的高度。近年来,我国出台多项文件,指导并推进丙型肝炎的全员筛查。《中国丙型肝炎院内筛查管理流程(试行)》^[12]提出加强住院患者HCV的筛查,医疗机构内部要统一管理,多学科联动,加强对抗-HCV阳性患者的咨询和转诊,促进慢性丙型肝炎患者的早期诊断和抗病毒治疗,并提高非感染肝病专业医师对丙型肝炎的认知,全面提高院内医护人员对HCV筛查的主动性。2021年,国家卫生健康委员会、科技部、工业和信息化部、公安部、民政部、司法部、财政部、国家医保局、国家药品监督管理局等9部门联合印发了《消除丙型肝炎公共卫生危害行动工作方案(2021-2030年)》,重点强调应加大HCV的检测力度,提高检测发现率,实施医疗机构及重点人群“应检尽检”策略,大众人群“愿检尽检”策略,对HCV抗体阳性者

“核酸检测全覆盖”的策略。2022版丙型肝炎防治指南推荐意见第一条即指出“我国HCV感染流行率大于0.1%,超过18岁的人群均建议进行丙型肝炎的筛查”,另外“对于HCV感染高风险人群行抗体筛查,对于持续存在HCV感染高风险的人群,需定期筛查抗体”,并且“对于抗体阳性者,应全覆盖进行核酸检测”。在抗HCV检测方面推荐进行快速诊断测试,如通过唾液的快速检测试剂作为即时检测方法,从而简化抗-HCV抗体的筛查,提高筛查的可及性。应筛尽筛的策略是我们向2030年消灭丙型肝炎战略规划目标迈出坚实的第 一步。

2 简化筛查、快速诊断

2019版指南推荐意见指出,如果抗-HCV阳性,应进一步检测血清或血浆HCV RNA或HCV核心抗原(HCV RNA检测不可进行时),以明确是否为现症感染。怀疑HCV急性感染时,即使抗-HCV阴性,也需要检测HCV RNA。2022版指南在上述推荐意见的基础上增加了免疫抑制人群,即使抗-HCV阴性,也需要检测HCV RNA。同时对于自愈或经治疗HCV被清除但有再感染风险的人群,需定期检测HCV RNA。为减少患者从抗体检测到进一步核酸检测(或抗原检测)过程中,多次就诊、频繁转诊等原因导致的患者流失,提高诊断的可及性并优化诊断流程十分重要。世界卫生组织2022年指南建议^[13]在社区卫生服务中心进行HCV检测和治疗,最好在同一地点进行,以增加诊断、护理和治疗的机会;并建议将HCV检测和治疗与社区卫生服务中心的现有护理服务相结合;并采用训练有素的非专科医护人员进行HCV检测、护理和治疗。我国2022版指南中也提出可采用指间血或静脉血即时检验HCV RNA作为初筛的快速诊断的方法,从而简化HCV的诊断流程。2022版指南中同时指出,应结合我国各地不同情况,探索出适合我国国情的、提高HCV感染者筛查率、诊断率及治疗率的新模式,最大限度地做到HCV感染者应诊尽诊。

3 简化治疗前评估,不强制进行HCV基因型检测

2019版指南推荐丙型肝炎患者进行抗病毒治疗前,需评估肝脏疾病的严重程度、肾脏功能、HCV RNA定量检测、HCV基因型、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、合并疾病以及合并用药情况。目前对丙型肝炎的抗病毒治疗已经进入泛基因型时代。对全球III期临床研究(ASTRAL-1、ASTRAL-2和ASTRAL-3)中患者数据进行回顾性整合分析,结果显示,直接抗病毒药物索磷布韦/维帕他韦(Sofosbuvir/Velpatasvir, SOF/VEL)对基因1-6型以及无法确定

基因型的丙型肝炎患者总体治愈率达98%^[14-15]。国家医保局、人力资源和社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》的通知^[16]中显示选择SOF/VEL的泛基因型治疗方案,可无需检测基因型,简化诊疗流程;且根据国家医保目录,SOF/VEL治疗报销亦无基因型限制,简化治疗后的报销流程,能够进一步提高患者的治疗依从性。这象征着我国丙型肝炎的抗病毒治疗也全面进入泛基因型时代。因此,2022版指南中对丙型肝炎患者抗病毒治疗前的评估不再强制要求进行基因型检测,仅强调在必要时可进行HCV基因型检测。针对不同肝脏疾病严重程度,有研究显示12周SOF/VEL治疗对各种肝纤维化程度及肝硬化患者均有较高的治愈率^[17]。如采用SOF/VEL进行泛基因型抗病毒治疗,可简化治疗前对于肝脏疾病严重程度的评估。同时,SOF/VEL的药物之间相互作用较少,且有明确的查询工具供临床医生查询,保证抗病毒治疗过程中的安全性。简化治疗前评估,采用泛基因型抗病毒治疗策略,应治尽治是HCV感染者最终治愈的有力保障。

4 简化治疗,推广泛基因方案

2022版指南在治疗方案的选择方面进行了简化,包含1b型的基因特异型治疗方案和以SOF/VEL为代表的泛基因型抗病毒治疗方案。丙型肝炎真实世界临床研究(real-world evidence from the asia liver consortium for HCV, REAL-C)中国队列显示SOF/VEL治疗不同基因型(包括GT3型)患者整体停药12周保持持续病毒学应答(sustained virological response 12, SVR 12)达98%。SOF/VEL治疗混合基因型/未知基因型患者具有高治愈率^[18-19]。多项真实世界研究显示SOF/VEL治疗不同肝纤维化状态患者均有高治愈率^[20]。因此,2022版指南持续推荐SOF/VEL作为泛基因型药物治疗方案,用以治疗所有肝纤维化状态的患者,SOF/VEL 400mg/100mg,1次/d,用于基因1-6型初治或聚乙二醇干扰素- α 联合利巴韦林(ribavirin, RBV)或SOF经治患者(patients receiving systemic therapy, PRS),无肝硬化或代偿期肝硬化患者疗程12周,针对基因3型代偿期肝硬化患者可以考虑增加RBV,失代偿期肝硬化患者联合RBV疗程12周。除SOF/VEL之外,2022年版指南还推荐我国自主研发的可洛派韦联合索磷布韦(cobloparvir/sofosbuvir, CLP/SOF)作为泛基因型治疗药物选择,CLP/SOF 60mg/400mg,1次/d,用于基因1-6型初治或者PRS经治患者,无肝硬化或代偿期肝硬化患者疗程12周,针对基因3型代偿期肝硬化

患者可以考虑增加RBV。在基因1b型的基因特异型患者的治疗方案方面,2022版指南推荐4种药物选择,包括艾尔巴韦/格拉瑞韦、来迪派韦/索磷布韦、依米他韦联合索磷布韦以及达诺瑞韦、利托那韦联合拉维达韦。对其余基因型未做特殊推荐。简化治疗方案的更新,使得临床医生在制定治疗方案时更便捷,也使得患者能够更快速开始合适的抗病毒药物治疗。

以SOF/VEL为代表的泛基因型抗病毒治疗方案在特殊人群中也发挥优越的抗病毒疗效。一项多中心真实世界研究提示SOF/VEL治疗失代偿期肝硬化患者具有高治愈率,且能改善肝脏储备功能^[17]。SOF/VEL治疗伴重度肾功能损害丙型肝炎患者的整体安全性良好,对接受透析治疗的HCV感染者也有较好的疗效,无直接抗病毒药物(direct antiviral agents, DAAs)治疗相关严重不良事件^[21-22]。对于DAAs经治失败的HCV感染者治疗方案的选择,2022版指南与2019版指南相比进行了简化,对于DAAs经治的无肝硬化或代偿期肝硬化患者,可给予SOF/VEL/伏西瑞韦(voxilaprevir, VOX)联合治疗12周,对于DAAs经治失败2次的患者,可予SOF/VEL/VOX加用RBV治疗12周,对于DAAs经治的失代偿期肝硬化患者,禁用蛋白酶抑制剂,应再次予SOF/VEL,同时加用RBV治疗24周。全球III期临床研究显示,SOF/VEL/VOX对各种基因型DAAs治疗失败患者治愈率达97%^[23],可作为有效的挽救治疗药物选择。

5 简化监测,更新治疗终点

2019版指南中将抗病毒治疗终点定义为治疗结束后12或24周,采用敏感检测方法(检测下限 ≤ 15 U/ml)检测不到血清或血浆HCV RNA(SVR 12或24)。2022版指南将治疗终点更新为治疗结束后12周,采用敏感检测方法(检测下限 ≤ 15 U/ml)检测血清或血浆HCV RNA检测不到(SVR 12)。治疗终点的更新更加有利于提高患者的依从性,降低患者的负担。指南同时强调需加强治疗过程中疗效及安全的监测及治疗后的随访。建议基线、治疗4周、治疗结束时、结束后12周监测肝肾功能 and HCV RNA。针对由于各种原因未治疗或治疗失败的患者,2022版指南再次强调了随访的重要性,推荐以无创诊断方式每年复查,评价1次肝纤维化的进展情况。对于有进展期肝纤维化或肝硬化基础的患者,无论是否获得SVR,每3~6个月应复查1次腹部超声和甲胎蛋白。

为加速实现WHO 2030年消除丙型肝炎公共卫生危害的战略目标,我国2022版丙型肝炎防治指南在HCV感染者筛查、诊断、评估及治疗等方面进行了更新,

强调对于HCV感染者应该做到应筛尽筛、应诊尽诊、应治尽治，同时简化了治疗前评估，并推荐采用泛基因型的治疗方案，更新了治疗终点，加强治疗后的监测与随访。2022版指南更有利于临床医生对HCV感染者的诊疗，提高HCV感染者治疗的依从性，降低治疗的负担，保证HCV感染者都能够得到及时、快速、有效的诊断和治疗，并最终得以治愈，是2030消除丙型肝炎公共卫生危害的战略目标得以实现的有利保障。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(2): 131-136.
- [2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1):29-46.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 8(3):19-35.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(1):9-28.
- [5] PAWLITSKY JM, NEGRO F, AGHEMO A, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis c: final update of the series[J]. J Hepatol, 2020, 73(5): 1170-1218.
- [6] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.
- [7] ZHAO Z, CHU M, GUO Y, et al. Feasibility of hepatitis c elimination in china: from epidemiology, natural history, and intervention perspectives[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 884598.
- [8] 陈园生, 李黎, 崔富强, 等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(9): 888-891.
- [9] 李杰, 陈杰, 庄辉. 丙型肝炎的流行病学[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(5): 379-381.
- [10] GOWER E, ESTES C, BLACH S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis c virus infection[J]. J Hepatol, 2014, 61(1): S45-S57.
- [11] BLACH S, TERRAULT NA, TACKE F, et al. Global change in hepatitis c virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(5): 396-415.
- [12] 中联肝健康促进中心, 中华医学会肝病学会, 中华医学会检验医学分会, 等. 中国丙型肝炎院内筛查管理流程(试行)[J]. 中国肝脏病杂志, 2021, 29(4): 319-325.
- [13] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Updated recommendations on HCV simplified service delivery and HCV diagnostics: policy brief[M]. Geneva: World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [14] YOUNOSSEI ZM, STEPANOVA M, FELD J, et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in hcv patients: results from astral-1 placebo-controlled trial[J]. J Hepatol, 2016, 65(1): 33-39.
- [15] YOUNOSSEI ZM, STEPANOVA M, SULKOWSKI M, et al. Ribavirin-free regimen with sofosbuvir and velpatasvir is associated with high efficacy and improvement of patient-reported outcomes in patients with genotypes 2 and 3 chronic hepatitis c: results from astral-2 and -3 clinical trials[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(8): 1042-1048.
- [16] 国家医疗保障局. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录.(医保发(2021)50号)[EB/OL]. [2021-12-03]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/12/3/art_37_7429.html.
- [17] CHENG PN, MO LR, CHEN CT, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for hepatitis c virus infection: real-world effectiveness and safety from a nationwide registry in taiwan[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(1): 485-500.
- [18] JI F, LI J, LIU L, et al. High hepatitis c virus cure rates with approved interferon-free direct-acting antivirals among diverse mainland chinese patients including genotypes 3a and 3b[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(3): 767-774.
- [19] 付小义, 金娴, 徐晓婧, 等. 泛基因型DAA治疗慢性丙型肝炎[J/CD]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 30-33.
- [20] LEPIDA A, COLOMBO M, FERNANDEZ I, et al. Final results of the telaprevir access program: fibroscan values predict safety and efficacy in hepatitis c patients with advanced fibrosis or cirrhosis[J]. PLOS ONE, 2015, 10(9): e0138503.
- [21] LIU CH, CHEN CY, SU WW, et al. Sofosbuvir/velpatasvir with or without low-dose ribavirin for patients with chronic hepatitis c virus infection and severe renal impairment[J]. Gut, 2022, 71(1): 176-184.
- [22] YU ML, HUANG CF, WEI YJ, et al. Establishment of an outreach, grouping healthcare system to achieve microelimination of hcv for uremic patients in haemodialysis centres (erase-c)[J]. Gut, 2021, 70(12): 2349-2358.
- [23] BOURLIÈRE M, GORDON SC, FLAMM SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated hcv infection[J]. N Engl J Med, 2017, 376(22): 2134-2146.

【收稿日期】 2023-10-16