

消除乙肝危害 重在防和控

●丁思月 童宁 / 整理

病毒性肝炎是危害我国人民健康的重要传染病。数据显示,在5种病毒性肝炎中,乙肝的感染率最高、治疗难度最大,如不及时干预将会发展成肝硬化或肝癌,严重威胁人类健康。

中国工程院院士庄辉表示,尽管我国肝炎防治取得了举世瞩目的成就,但肝炎流行形势依然严峻,乙肝表面抗原携带者人数仍为全球最多。我国肝癌死亡顺位由1990年的第11位上升到2021年的第2位,肝癌患者中,86%感染了乙肝病毒(HBV),6.7%为乙肝和丙肝合并感染。据估算,我国目前乙肝病毒的携带者大概有8600万,其中有2800万是慢性乙肝病人。

临床治愈任重道远

据悉,目前国内外最新慢性乙肝防治指南推荐的理想治疗目标是患者完成治疗后血清HBsAg阴性,伴或不伴乙肝病毒表面抗体出现,HBV DNA检测不到,肝脏生物化学指标正常,肝脏组织病变得改善,即实现功能性治愈或临床治愈。

然而遗憾的是,现有抗病毒治疗方案不能彻底清除HBV,多数慢性乙肝患者需要长期甚至终生治疗,慢性乙肝的治愈是学术界长久以来难以攻破的壁垒。即使长期使用现有一线药物治疗,实现HBsAg转阴的患者比例也只有5%~13%,大部分患者终身都无法实现乙肝临床治愈(即HBsAg转阴),也无法彻底消除肝细胞癌发生风险。

复旦大学附属华山医院感染科主任张文宏团队基于文献计量学的2016年至2021年全球乙型肝炎研究热点和趋势分析发现,近6年全球乙型肝炎领域的研究集中于乙型肝炎流行病学及管理、乙型肝炎相关肝癌的预测与预防、乙型肝炎治愈与治疗优化、乙型肝炎发生发展过程中HBV病毒学与宿主免疫机制等。张文宏进一步指出,在近1年时间内的学术会议上,国内学者研讨“原发性肝癌”成为首要热点,其次是“治愈药物”,这与本领域的时代要求契合。

北京大学第一医院感染疾病科主任兼肝病中心主任王贵强、首都医科

大学附属北京友谊医院肝病研究中心主任贾继东等诸多学者探索了核苷(酸)类似物(NA)和免疫调节剂如聚乙二醇干扰素这两类药物的初始联合治疗、序贯治疗和序贯联合治疗,这些研究成为近几年慢性乙肝临床治愈领域的研究热点之一。临床实践中联合治疗方案在部分优势人群中显示出良好疗效,但针对联合个体化治疗策略仍需不断优化。

目前,抗HBV治疗联合或序贯中药抗纤维化治疗可使一部分患者的肝纤维化/肝硬化得以延缓甚至逆转,但逆转晚期肝纤维化/肝硬化仍面临很大挑战,且联合或序贯治疗的时机仍无共识。探索与慢性乙肝肝纤维化/肝硬化高度相关的治疗靶标,结合靶向多种纤维化进展途径的化合物的组合疗法或将成为未来研究的重点。

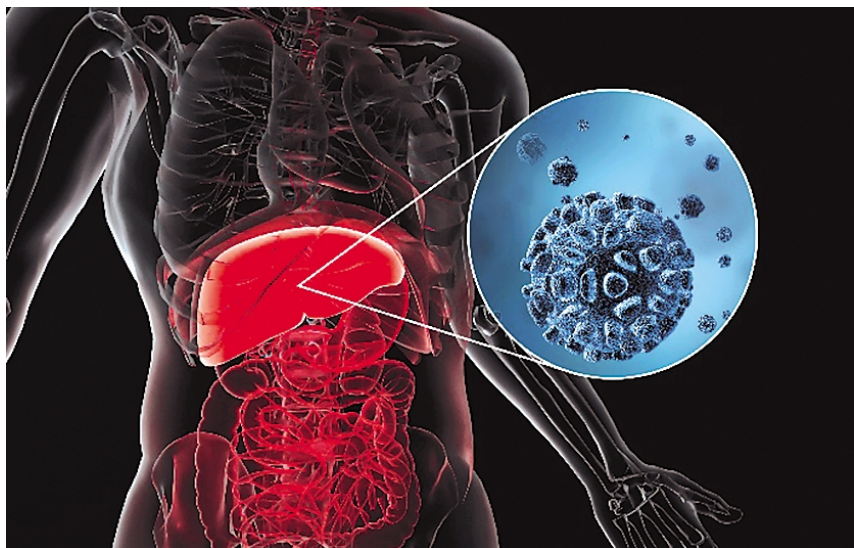
免疫治疗也是有可能实现乙肝功能性治愈的重要途径之一,但目前慢性乙肝的免疫学机制尚未得到深入阐明。日前,中国人民解放军总医院第五医学中心王福生/张泽民团队发表的论文中首次深度剖析乙肝病毒感染不同阶段的肝脏和外周免疫微环境的特点,揭示了乙肝免疫发病新机制,为理解乙肝病毒感染的免疫提供了重要线索,将有助于开发更有效的治疗靶点和生物标志物。并指出对乙肝病毒感染中T细胞免疫的关键节点进行干预,将是下一步临床功能性治愈探索的重要方向。

不论是联合核苷(酸)类似物和聚乙二醇干扰素的治疗策略,还是适时终止抗病毒药物治疗,抑或是加速创新药物的研发,目前都充满着机遇与争议。贾继东说,“乙肝临床治愈之路道阻且长,但行则将至,我们始终相信,经过不懈努力,帮助慢性乙肝患者获得临床治愈甚至完全治愈的梦想终会实现。”

创立乙肝现场防治策略

乙肝临床治愈仍在路上。那么,有哪些现有手段可以减少HBV感染呢?

调查显示,2016年5月第69届世界卫生大会通过了一项针对病毒性肝



图片来源:摄图网

炎的全球策略:2030年消除病毒性肝炎是重大公共卫生的总体目标。中国工程院院士李兰娟介绍说,“这是首个针对病毒性肝炎的全球策略,是全球病毒性肝炎防治的重要里程碑。对比具体目标中最后两项,我们目前还有很大的差距。世界卫生组织要求到2030年慢性乙型肝炎的有效诊断率达到90%,治疗率达到80%,而我国目前诊断率只有18.7%,治疗率仅有10.8%。因此,提高诊断率和治疗率,成为肝病防治领域的‘一号课题’。”

2019年,中华医学会发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2019)》,扩大了治疗指征,开始追求临床治愈,要求把诊、治、防和公共卫生策略提升到一个更高水平。国家也设立了重大专项,直指乙肝防控。

李兰娟指出,目前乙肝关键科学问题主要包括三个方面,一是管理传染源,即关注传染源的发现、疾病长期转归,提升现有疗效;二是切断传播途径,即切断母婴传播、医源性传播、水平传播途径;三是保护易感人群,即找出易感人群、建立群体免疫、避免新发感染。“应创立乙肝现场防治策略,对标关键科学问题。”李兰娟表示,这一防治策略也为国家健康策略与技术提供了“试验田”。

为了实现上述目标,浙江大学牵头了国家传染病专项示范区项目。李兰娟介绍,示范区项目的顶层设计,主要包括动态筛查、综合防治和评价推广三部分。而开展乙肝全民动态筛查及

样本库建设,均按照统一的SOP,规范筛查流程,包括社区动员、身份识别、现场体检、统一检测、样本入库。目前数据库是通过身份证号关联血清检测结果与个人基本信息。

李兰娟还介绍道,“医共体建设目前正在各地推进,通过统一操作规范、药品目录、处方管理、转诊目录、人员培训、质量评价,整合下沉医疗资源,实现上下同质医疗管理体系、上下贯通技术支撑体系。”

目前医共体建设取得了诸多进展。第一,应用大数据,完善“疾病地图”。第二,开展乙肝单病种签约服务,通过设置医疗岗位、下派医疗专家、开展公卫干预、落实随访管理、提供健康服务,构建户户拥有家庭医生、人人享有卫生保健的乙肝精准医防融合体系。

第三,打造患者组织,推进乙肝社区管理。目前,已初步研发医患全病程交互数据平台,让患者、医生、随访中心以及数据平台形成闭环的医疗服务体系。变传统以“病”为中心的单一医患合作医疗模式为以“人”为本的群体合作模式,实现乙肝患者自我管理。

李兰娟表示,下一步的推广计划是成立中国标准化肝脏疾病全程管理中心。通过构建国家、地方、基层网点及患者四级联动体系,推动肝脏疾病早筛查、早诊断、早治疗,实现早期筛查、规范诊治和常规管理一体化,真正实现慢病的可防可控,全面推动“健康中国2030”战略的实施。