

慢乙肝30年发展历程

浙江大学医学院附属第一医院
盛吉芳教授



30年前：乙肝研究大事记

- 乙肝疫苗刚刚获得批准 (FDA 1981-11-17)
- 预防与监测**
 - HBV感染与HCC密切相关
 - 首次发现HBV DNA逆转录过程
 - HBsAg可作为感染标记
 - 应用分子杂交定量技术检测HBV DNA
- 治疗与管理**
 - 缺乏有效的治疗方法

1981年 英国FDA批准首个HBV疫苗

The New York Times
VACCINE FOR HEPATITIS B, JUDGED HIGHLY EFFECTIVE, IS APPROVED BY F.D.A.
By FRANK R. M. ...
The Food and Drug Administration yesterday announced approval of the first vaccine against hepatitis to be licensed for use in the United States.
The vaccine required about 13 years of research and development. It has been judged highly effective in protecting against hepatitis B virus, a major cause of liver disease throughout the world.

- 名为Heptavax-B
- 该疫苗从1968年开始研发，研发共经历13年，被认为可以有效预防HBV

1981年 HBsAg携带者发生HCC风险显著增高

THE LANCET
HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND FIBROSIS IN TAIWAN
A Prospective Study of 55,747 Males in Taiwan
死亡原因及入组时不同HBsAg情况

| HBsAg status on recruitment | Cause of death | | | Population at risk | PHC incidence* |
|-----------------------------|----------------|-----------|-------|--------------------|----------------|
| | PHC | Cirrhosis | Other | | |
| HBsAg positive | 40 | 17 | 48 | 3454 | 1158 |
| HBsAg negative | 1 | 2 | 199 | 19235 | 5 |
| Total | 41 | 19 | 247 | 22707 | 181 |

*Incidence of death from PHC per 100 000 during the time of the study.

RK=2.23

- 1975-1978年，1122名在台湾台北市服役的男性加入研究组，其中544名(11.7%)为HBsAg携带者
- 至1981.12.31日随访结束时，41例HCC死亡，40例为HBsAg携带者
- HBsAg携带者患HCC死亡的风险明显高于HBsAg非携带者，相对RR为2.23

1982年 首次发现HBV DNA复制的逆转录过程

HBV DNA复制的逆转录过程

1987年 应用分子杂交定量技术检测HBV DNA

- 1987年Urdea等采用一种人工合成的、结构如同树枝的DNA信号放大探针，分支链DNA (branched DNA) 定量检测乙型肝炎病毒基因组
- 基于bDNA的第一代Bayer Versant HBV DNA 1.0检测系统的下限仅为 **100,000 E_q/mL** (相当于 10^6 copies/mL左右)

- 类似的分子杂交定量技术还包括双抗体夹心法 (Digene Hybrid Capture等)，但当时此类技术的**灵敏度仅低于1 pg/mL (5.5×10^3 copies/mL)**

1981年 HBeAg血清学转换被认为是HBV复制得到抑制

既往HBeAg阳性的患者血清可以划分为两个阶段

In 1981

Dissemination from Hepatitis B e Antigen to Antibody in Chronic Type B Hepatitis

- 25例慢性肝患者，随访4-6年，随访时所有患者HBeAg及HBeAg阳性
- 随访时间内，13例患者出现HBeAg血清学转换，均有DNA多聚酶阳性，且所有随访消失HBeAg的生化检测恢复正常，因此可以被认为是“**假愈**”或“**血清学假愈**”

1980s 慢乙肝缺乏有效的治疗方式

- 休息
- 饮食
- 肝移植?
- 药物?
 - 胸腺素- α_1
 - 糖皮质激素
 - 免疫抑制剂

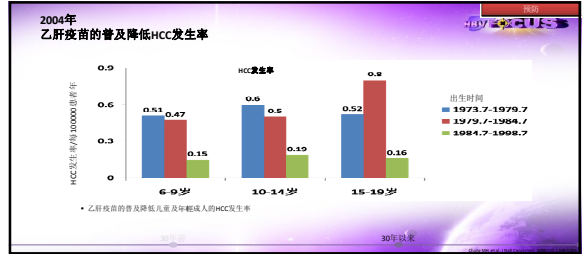
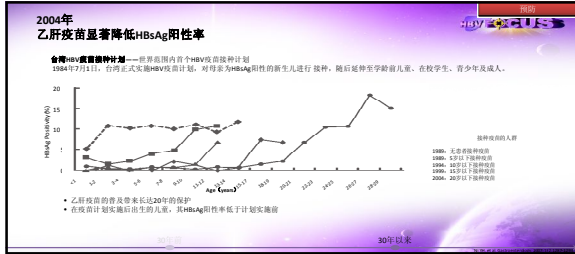
30年前：遗留的待解决问题

- 预防**
 - 疫苗预防的长期成果?
- 认知与监测**
 - HBV导致乙肝疾病进展的机制?
 - 能监测疾病进展/指导临床管理的替代指标?
 - 高灵敏度、宽动态范围的HBV DNA检测技术?
- 治疗与管理**
 - 能延缓疾病进展的有效治疗药物?



30年以来：乙肝研究大事记

- 预防**
 - HBV疫苗长期获益显现
- 认知与监测**
 - 对HBV与HCC相关性了解更多
 - 对疾病进展替代指标的新认识
 - Fibroscan的诞生
- 治疗与管理**
 - 延缓疾病进展的有效治疗药物相继上市
 - 权威指南的不断更新发展



2000s 更深入地了解HBV与HCC的关系

- 间接因素**
 - 与慢性HBV感染相关的炎症和再生
 - 促进慢性HBV感染相关的肝纤维化
- 直接因素**
 - HBV-DNA整合入肝细胞染色体
 - 整合进入或者在功能细胞基因附近
 - HBs蛋白
 - HBs是一种转录激活因子
 - 通过p30-Sp1/ARAP3通路激活与肿瘤抑制基因p53相互作用
 - 缩短的HBsAg基因产物是一种反式作用子

30年以来

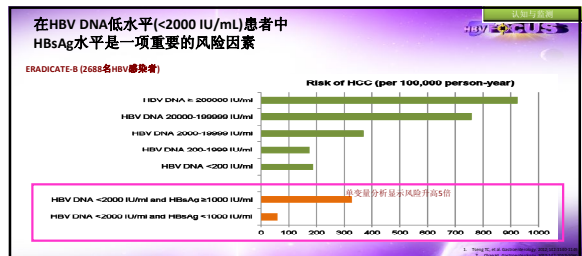
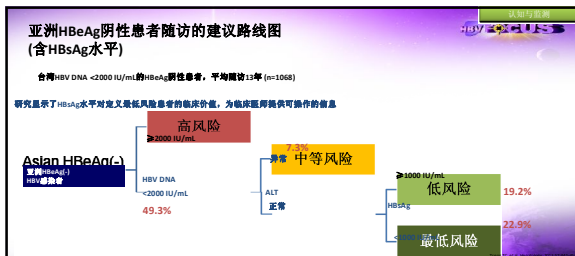
2010s HCC多因素风险模型及评分

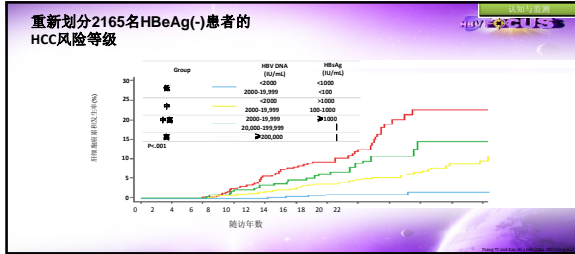
| | Hazard ratio(95%CI) | B coefficient | p-value | Risk score |
|-----------------------|---------------------|---------------|---------|------------|
| sex | | | | |
| Female | 1.00 | 1.00 | - | 0 |
| Male | 2.2(1.5-3.4) | 0.79798 | 0.0004 | 2 |
| Age(years) | | | | |
| 18-24 | 1.0(1.48-1.81) | -0.40295 | <0.0001 | 1 |
| 25-29 | - | - | - | 2 |
| 30-34 | - | - | - | 3 |
| 35-39 | - | - | - | 4 |
| 40-44 | - | - | - | 5 |
| 45-49 | - | - | - | 6 |
| 50-54 | - | - | - | 7 |
| 55-59 | - | - | - | 8 |
| 60-64 | - | - | - | 9 |
| 65-69 | - | - | - | 10 |
| 70-74 | - | - | - | 11 |
| 75-79 | - | - | - | 12 |
| 80-84 | - | - | - | 13 |
| 85-89 | - | - | - | 14 |
| 90-94 | - | - | - | 15 |
| ≥95 | 1.00 | 1.00 | 0.0039 | 0 |
| ≥100 | 2.2(1.2-3.7) | 0.78823 | 0.0003 | 2 |
| >105 | 2.0(1.5-2.6) | 0.69211 | 0.0003 | 2 |
| Alkaline phosphatase | | | | |
| Normal | 1.00 | 1.00 | - | 0 |
| Abnormal | 2.3(1.7-3.0) | 0.81309 | 0.0026 | 2 |
| HBV-DNA level(per mL) | | | | |
| <2000(undetectable) | 1.00 | 1.00 | 0.8883 | 0 |
| 200-999 | 1.1(0.8-1.5) | 0.10443 | 0.0017 | 0 |
| 10,000-99,999 | 3.7(1.6-8.2) | 1.31657 | 0.0007 | 3 |
| 100,000-999,999 | 9.7(4.4-21.2) | 2.27028 | <0.0001 | 5 |
| >1M | 8.1(3.5-18.0) | 2.00254 | <0.0001 | 4 |

台湾研究，将REVEAL研究中的3384例患者作为发展队列，纳入1505例慢性乙肝患者

*将年龄、性别、ALT水平、HBsAg情况以及HBV DNA水平进行风险预测模型评分，以期在临床中评估患者发生HCC风险

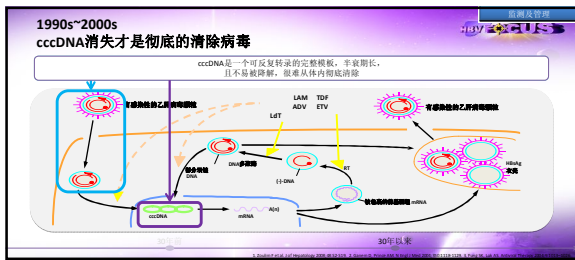
30年以来





REACH-B II 风险评分及其对应HCC风险

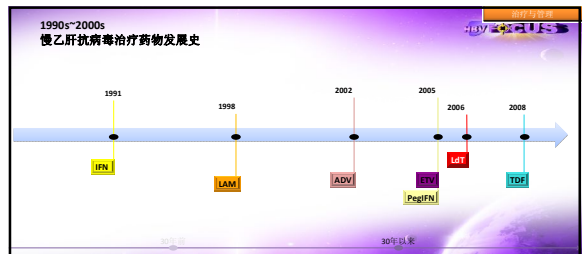
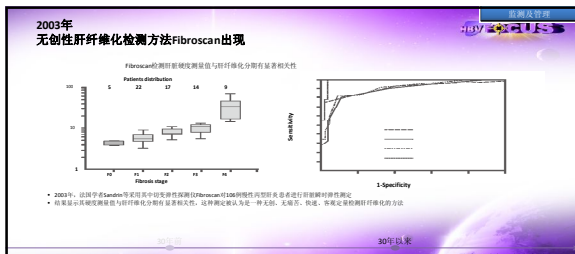
| 危险因素 | 风险评分 | 低分风险评分 | ALT (U/L) | ALP (U/L) |
|-----------------------|------|--------|-----------|-----------|
| 年龄 | 0 | 0 | 0.0% | 0.0% |
| 性别 | 2 | 1 | 0.0% | 0.0% |
| 年龄 | 0 | 2 | 0.0% | 0.0% |
| 35-39 | 1 | 3 | 0.0% | 0.0% |
| 40-44 | 2 | 4 | 0.0% | 0.1% |
| 45-49 | 3 | 5 | 0.0% | 0.1% |
| 50-54 | 4 | 6 | 0.0% | 0.1% |
| 55-59 | 5 | 7 | 0.0% | 0.1% |
| 60-64 | 6 | 8 | 0.1% | 0.2% |
| ALT, U/L | 0 | 8 | 0.1% | 0.2% |
| <15 | 9 | 9 | 0.1% | 0.2% |
| 15-44 | 1 | 10 | 0.2% | 0.2% |
| ≥45 | 2 | 11 | 0.4% | 1.2% |
| HBsAg/anti-HBc IgG | 0 | 12 | 0.7% | 2.1% |
| Negative/anti-HBc IgG | 3 | 13 | 1.2% | 3.9% |
| Negative/anti-HBc IgG | 4 | 14 | 2.1% | 5.9% |
| Negative/anti-HBc IgG | 5 | 15 | 3.8% | 9.3% |
| Negative/anti-HBc IgG | 6 | 16 | 6.1% | 16.4% |
| HBsAg positive | 7 | 17 | 10.2% | 28.4% |

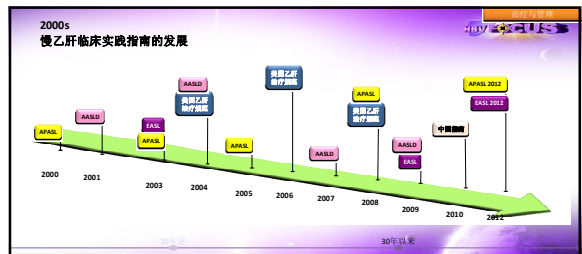
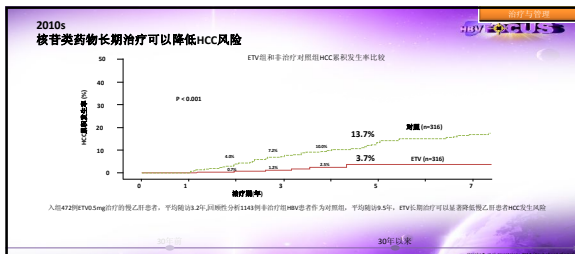
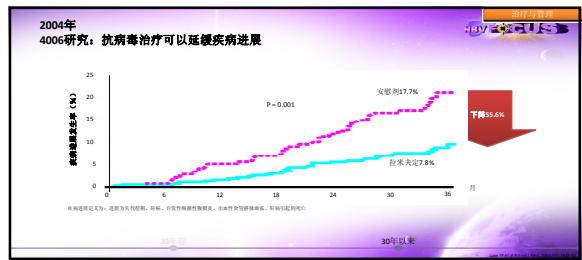
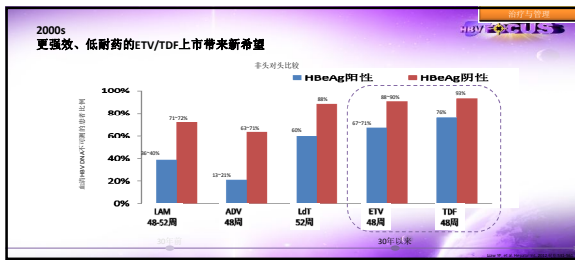
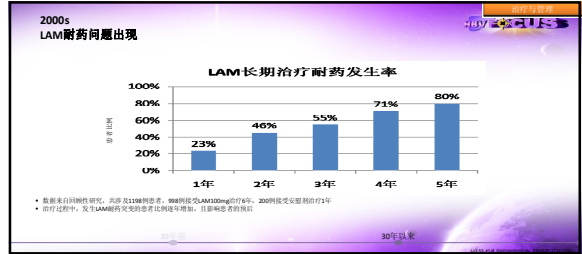
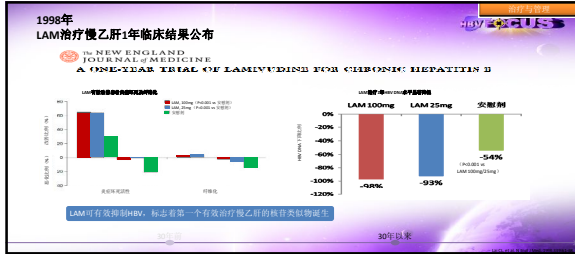


1990s~2000s 分子杂交定量 → PCR基因定量

传统的免疫学管理需要精确的定量方法以持续监测抗病毒治疗的效果。灵敏的杂交定量检测HBV DNA检测下限达到 10^3 copies/ml左右，而基于PCR的定量检测一步提高灵敏度，同时，设置内参的竞争PCR方法提高了系统的可靠性与稳定性。

| 方法 | 商用产品 | 检测范围 |
|----------|---|-----------------------------|
| 杂交法 | Ultrasensitive hybrid capture II (Digene) | 8×10^3 copies/ml |
| 杂交法 | Ultrasensitive hybrid capture 2 (Digene) | 4.7×10^3 copies/ml |
| BDNA | VERSAANT HBV DNA 3.0 (Bayer) | 2×10^3 copies/ml |
| 靶区域扩增 | COBAS Am Piprep (Roche) | 6 IU/ml |
| rt-PCR | Roche/Abbott HBV (Abbott) | 2.5×10^3 IU/ml |
| 定量-竞争PCR | COBAS AmpliCor HBV Monitor (Roche) | 200 copies/ml |





2000s
指南对于治疗目标的更新变化

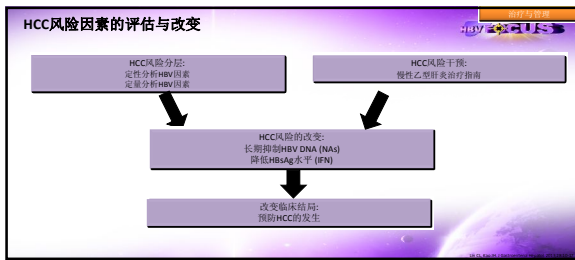
| 指南年份 | 总体治疗目标 | 短期目标 | 长期/最终目标 |
|------------|------------|--|---|
| APASL 2000 | 清除或持续抑制HBV | 减少肝炎活动, 防止肝腹水/代偿, 确保HBeAg血清学转换和HBV DNA持久低水平 | 防止ALT复燃、肝硬化和/HCC, 最佳延长生存期 |
| APASL 2003 | | 减少肝炎活动, 防止肝腹水/代偿, 确保持续HBV DNA的消失(从长期)正常 | 防止ALT复燃(可导致肝腹水/代偿)、肝硬化和/HCC, 最佳延长生存期 |
| APASL 2005 | 持续抑制HBV复制 | 确保HBV DNA的持续清除, ALT复燃及防止无代偿的减少肝腹水/代偿(初期应答), 及肝腹水/代偿及肝硬化(持续应答) | 防止肝腹水/代偿, 减轻或阻止进展为肝硬化和/HCC, 延长生存期(持久应答) |
| APASL 2008 | | 达到“初始应答”的HBeAg血清学转换和/或HBV DNA检测, ALT复燃并防止无代偿, 确保“持续应答”减少肝腹水/代偿及肝硬化 | 达到“持久应答”从而防止肝腹水/代偿, 减轻或阻止进展为肝硬化和/HCC, 延长生存期 |
| APASL 2012 | | 防止肝腹水/代偿, 减轻或阻止进展为肝硬化和/HCC, 延长生存期 | 防止肝腹水/代偿, 减轻或阻止进展为肝硬化和/HCC, 延长生存期 |

2000s
达到治疗终点需要持续的病毒学应答

理想终点
停药后持续的HBeAg消失, 伴或不伴HBe抗体出现

满意终点
HBeAg(-)及HBeAg(+)/持续抗HBe血清学转换的患者, 停药后持续的病毒学及生化学应答

现实终点
未获得HBeAg血清学转换的HBeAg(+)患者及HBeAg(-)患者, 长期抗病毒治疗后, 持续维持病毒学应答 (HBV DNA不可测)



30年后: 本世纪遗留的待解决问题

30年后

- ? **预防**
——是否能够消灭乙肝?
- ? **认知**
——能否更早预知HCC风险?
- ? **治疗**
——慢乙肝是否需要终生治疗? 新靶点药物?
- ? **监测与管理**
——更好的监测疾病进展/指导临床管理的指标?

结论

30年来——慢乙肝防治已取得了卓越的成就

- 疫苗的普及带来HBV感染率的下降
- 抗病毒药物的长期治疗可以改善患者预后
- 权威指南的发展确定了抗病毒的一线药物
- 检测新技术带来更便捷的治疗管理

未来——尚有很多未解决的问题待进一步研究

谢谢!