



· 诊疗规范 ·

# 器官移植术后丙型肝炎病毒感染诊疗规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

**【摘要】** 为了进一步规范实体器官移植（SOT）术后丙型肝炎病毒（HCV）感染的诊断和治疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家和感染病学专家，从流行病学、SOT术后HCV感染的诊断、SOT术后HCV感染的预防和治疗等方面，制订本规范，以帮助器官移植工作者规范和优化HCV感染的诊断和治疗。

**【关键词】** 器官移植；丙型肝炎病毒；丙型肝炎病毒抗体（抗-HCV）；丙型肝炎病毒RNA（HCV RNA）；持续病毒学应答（SVR）；直接抗病毒药物（DAAs）；索非布韦；雷迪帕韦

**【中图分类号】** R617, R512.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2019）03-0005-04

丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）是单股正链RNA病毒，其核衣壳外包绕有脂质的囊膜，囊膜上有刺突，直径36~62 nm。HCV目前共被分为6种基因型和超过80种基因亚型<sup>[1]</sup>，我国以1b及2a亚型为主<sup>[2]</sup>。人类是HCV的唯一自然宿主。

## 1 流行病学

据世界卫生组织统计，2015年全球有7 100万人感染HCV，占全球人口的1%，并且全球每年预计新发HCV感染患者175万<sup>[3]</sup>。HCV感染是终末期肝病和原发性肝细胞癌（肝癌）的重要危险因素。在欧美国家，约50%的肝移植患者术前存在HCV感染。据报道，2006年中国血清HCV抗体（抗-HCV）的阳性率为0.43%<sup>[4]</sup>。肾移植受者感染HCV的途径大多是血液透析，其他途径包括输血、性传播、母婴传播及滥用针头等。

在直接抗病毒药物（direct-acting antivirals, DAAs）问世之前，HCV相关肝移植患者的再感染率极高，肝移植术后第1年HCV再感染率为50%，术后5年可达100%，20%~30% HCV再感染的肝移植受者5年内进展为肝硬化，肝硬化后1年的肝功能失

代偿率为40%<sup>[5]</sup>。与非移植受者的HCV感染相比，由于免疫抑制剂的应用，移植受者从HCV感染到发生肝炎、肝硬化及肝衰竭的进程明显加快。肾移植术后HCV感染的临床表现与肝移植术后HCV感染基本类似。尽管HCV感染对肾移植预后的影响尚存争议，但多数学者认同，HCV感染可使肝移植或肾移植受者的长期存活率下降<sup>[6-7]</sup>。

实体器官移植（solid organ transplantation, SOT）受者是HCV的易感人群。肝移植术后HCV再感染的临床表现较轻，几乎都会迁延为移植后慢性肝炎、肝硬化或肝衰竭，部分受者可进展为肝癌。肾移植术后HCV感染除造成上述肝脏病变以外，还与蛋白尿、移植肾小球肾炎、移植后糖尿病、排斥反应等密切相关。

## 2 SOT术后HCV感染的诊断

SOT术后HCV感染的诊断依赖实验室检查，主要检测项目包括抗-HCV和HCV RNA。

### 2.1 抗-HCV

抗-HCV是HCV感染人体后出现的特异性抗体，是HCV感染的标志，但不是中和性抗体，它对HCV

DOI:10.3969/j.issn.1674-7445.2019.03.005

基金项目：国家自然科学基金（81570680、81571555）

执笔作者单位：100039 北京，中国人民解放军总医院第八医学中心器官移植研究所（李钢、药晨）

通信作者：石炳毅，中国人民解放军总医院第八医学中心，Email: shibingyi666@126.com；孙丽莹，首都医科大学附属北京友谊医院，Email: sunlx@outlook.com



感染没有保护作用。抗-HCV IgG 阳性表示机体已有 HCV 感染, 抗-HCV IgM 阳性表示 HCV 急性感染。需要注意的是, 由于免疫抑制剂的应用, 抗-HCV 可出现假阴性, 因此抗-HCV 阴性不能完全排除 HCV 感染。

## 2.2 HCV RNA

HCV RNA 的检测是目前公认的诊断是否存在 HCV 感染的金标准。应用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法检测血清中的 HCV RNA 可直接进行病原学诊断, 而且连续 HCV RNA 监测可作为抗 HCV 治疗效果和预后的评价指标。有学者采用 HCV 核心抗原检测替代 HCV RNA 检测进行 HCV 感染的诊断, 其优点在于操作简单且价格低廉, 而且两种检测方法用于肝、肾移植的受者均存在很好的相关性。但是由于 HCV 核心抗原检测的灵敏度较低, 不建议将其用于抗 HCV 治疗的效果监测<sup>[8-9]</sup>。需要强调的是, 血清 HCV RNA 水平与肝脏组织学状态没有明显的相关性, 因此肝组织活组织检查仍是判断肝脏病理改变严重程度的唯一标准。

## 2.3 HCV 基因型

多采用 PCR 依赖的基因分型方法进行全序列测定, 测定 HCV 基因型对选择抗 HCV 的治疗方案有指导意义。

# 3 SOT 术后 HCV 感染的预防和治疗

## 3.1 SOT 术后 HCV 感染的预防

首先要在术前严格筛查供者 HCV 血清学状况, 防止 HCV 通过供体器官传播。既往有 HCV 感染病史的肝、肾移植受者在决定器官移植后应立即开始抗 HCV 治疗, 力求获得持续病毒学应答 (sustained virological response, SVR) 或至少在移植时血清 HCV RNA 转阴。

## 3.2 SOT 术后 HCV 感染的既往治疗

目前尚无针对 HCV 的疫苗。在抗 HCV 治疗方面, 以往聚乙二醇干扰素 (interferon, IFN) 联合利巴韦林方案一直被当作慢性丙型肝炎 (丙肝) 的标准治疗, 但由于其 SVR 率低且不良反应发生率高, 而且效果受宿主白细胞介素 (interleukin, IL) -28B 基因型的影响, 在有效性和安全性方面均不够理想<sup>[10]</sup>。此外, IFN 还可诱发对类固醇治疗有抵抗作用的排斥反应<sup>[11]</sup>, 因此改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南不

推荐将其用于肾移植术后抗 HCV 治疗, 仅推荐用于移植前抗 HCV 治疗<sup>[12]</sup>。

## 3.3 SOT 术后 HCV 感染的 DAAs 治疗

以索非布韦 (sofosbuvir, SOF) + 雷迪帕韦 (ledipasvir, LDV) 合剂为代表的 DAAs 用于治疗肝移植术后 HCV 再感染的有效性和安全性已经得到证实<sup>[13]</sup>, 其在治疗肾移植术后慢性 HCV 感染的 SVR 率也超过 90%<sup>[14-15]</sup>。相对传统基于 IFN 的抗 HCV 治疗方案, DAAs 具有抗病毒效果强、复发率低、不良反应少且症状轻微、疗程短以及应用方便和患者依从性好等优势。现在我国已有多种 DAAs 上市, 且随着 SOF+ 维帕他韦 (丙通沙) 的上市, 我国丙肝治疗已进入泛基因时代。DAAs 直接抗 HCV 的作用机制在于其能够直接抑制 HCV 生命周期的调节蛋白——非结构蛋白 (nonstructural, NS), 各种 NS 分别发挥蛋白酶、解旋酶、转录因子及 RNA 依赖的 RNA 聚合酶等功能。根据治疗靶点的不同, DAAs 可分为 3 类。

**3-3-1 NS3/4A 蛋白酶抑制剂** NS3/4A 蛋白酶负责催化 HCV 基因组表达的蛋白多聚体的切割过程, 抑制 NS3/4A 蛋白酶, 使 HCV 所表达的蛋白不能被切割成功能片段而发挥作用, 从而抑制 HCV 的复制。由于单独应用该类药物者短时间内就会出现 HCV 的耐药突变, 因此需要与 IFN 和利巴韦林三联用药<sup>[16]</sup>。而且 NS3/4A 蛋白酶抑制剂仅适用于基因型 1 型的 HCV。NS3/4A 蛋白酶抑制剂的代表药物有: 西米普韦 (simeprevir, SMV)、波西普韦 (boceprevir, BOV)、特拉普韦 (telaprevir, TLV) 和 paritaprevir 等。

虽然 NS3/4A 蛋白酶抑制剂开创了抗 HCV 治疗的 DAAs 时代, 但是三联用药方案确实给患者带来了诸多不便, 并加重了患者经济负担, 造成依从性较差。美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已经批准的 SOF (400 mg) + SMV (150 mg) 的联合用药方案可能会对这一状况有所改善。

**3-3-2 NS5A 蛋白抑制剂** NS5A 蛋白不具有酶活性, 是 HCV 复制和重组的必需蛋白, 负责调控各个 HCV 蛋白之间的相互作用以及 HCV 蛋白与宿主细胞内质网的相互作用, 对于 HCV RNA 的复制、病毒颗粒包装及分泌出胞的过程都有至关重要的调控作用。NS5A 蛋白抑制剂的代表药物有: LDV、达卡他韦 (daclatasvir)、奥比沙韦 (ombitasvir) 和 samatasvir 等。

在已知的 DAAs 中, NS5A 蛋白抑制剂的抗病毒

效应最强,小剂量给药数小时后 HCV RNA 水平即可出现显著下降。而且 NS5A 蛋白抑制剂对基因型 1、2、3 型的 HCV 均有显著抑制作用。但由于 NS5A 蛋白抑制剂的耐药屏障不高,需要与其他 DAAs 联用,以避免患者过早发生耐药。目前 FDA 已经批准 SOF (400 mg)+LDV (90 mg) 合剂(商品名 Harvoni™)的全口服疗法用于治疗基因 1 型 HCV 感染,并取得了不错的效果<sup>[17]</sup>。

**3.3.3 NS5B 核苷酸聚合酶抑制剂** NS5B 蛋白即 RNA 依赖的 RNA 聚合酶,负责催化 HCV RNA 链的合成,形成新的 HCV。NS5B 核苷酸聚合酶抑制剂通过直接抑制 RNA 聚合酶活性干扰 HCV 复制过程,达到清除病毒的目的。NS5B 核苷酸聚合酶抑制剂的优势在于,在各个基因型的 HCV 中, RNA 聚合酶的序列高度保守,因此 NS5B 核苷酸聚合酶抑制剂适用于所有基因型的 HCV 感染,属于广谱抗 HCV 药物。同时,此类 DAAs 的耐药基因屏障较高。SOF 是目前 NS5B 聚合酶抑制剂的唯一药物。

需要注意的是, SOF 80% 经尿液排泄,且血液透析可以清除超过 53% 的 SOF 代谢物,因此对重度肾功能不全患者[估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $<30$  mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)]及需要血液透析的终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者需要调整 SOF 剂量<sup>[18]</sup>。肾移植患者于 DAAs 治疗前应评估 DAAs 方案与免疫抑制剂等药物相互作用风险,建议 eGFR $\geq 30$  mL/(min·1.73m<sup>2</sup>)者使用<sup>[19]</sup>。

在药物耐药性方面,由于 HCV 的 RNA 聚合酶不具备错配校正功能,所以 HCV RNA 链在延伸过程中碱基错配的发生率较高,使得 HCV 基因组易发生突变。多数突变为无意义突变,但在抗病毒药物的筛选下,极少数突变可以导致 HCV 对 DAAs 产生耐药,如发生在 HCV NS3/4A 蛋白酶编码区的 R155K 和 D168A 突变会使针对 NS3/4A 蛋白酶 DAAs 失效<sup>[20]</sup>;发生在 HCV NS5B 核苷酸聚合酶编码区的 S282T 突变会使针对 NS5B 核苷酸聚合酶 DAAs 失效<sup>[21]</sup>。

建议推荐采用泛基因型 DAAs 方案治疗所有 HCV RNA 阳性患者<sup>[22]</sup>。但应注意,泛基因型方案对于有些基因型(如基因 3b 型)特别是伴有肝硬化者,疗效仍不够理想;对于失代偿期肝硬化者不宜应用含有蛋白酶抑制剂的方案;对于 ESRD 者,应慎用含有 SOF 的方案。

**执笔作者:** 李 钢 药 晨

**主审专家:** 石炳毅 孙丽莹

**审稿专家:**

敖建华 中国人民解放军总医院第一医学中心  
 蔡 明 中国人民解放军总医院第八医学中心  
 陈 刚 华中科技大学附属同济医院  
 陈 正 广州医科大学附属第二医院  
 陈静瑜 无锡市人民医院  
 陈忠华 华中科技大学附属同济医院  
 丰贵文 郑州大学第一附属医院  
 付绍杰 南方医科大学南方医院  
 傅耀文 吉林大学第一医院  
 宫念樵 华中科技大学附属同济医院  
 郭 晖 华中科技大学附属同济医院  
 黄 洁 中国医学科学院阜外医院  
 黄赤兵 陆军军医大学新桥医院  
 霍 枫 中国人民解放军南部战区总医院  
 鞠卫强 中山大学附属第一医院  
 巨春蓉 广州医科大学附属第一医院  
 李 钢 中国人民解放军总医院第八医学中心  
 李 宁 山西省第二人民医院  
 李新长 江西省人民医院  
 林 涛 四川大学华西医院  
 刘 龙 中国人民解放军北部战区总医院  
 马麟麟 首都医科大学附属北京友谊医院  
 门同义 山东大学附属千佛山医院  
 明长生 华中科技大学附属同济医院  
 彭龙开 中南大学湘雅二医院  
 齐海智 中南大学湘雅二医院  
 曲青山 郑州市人民医院  
 石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心  
 眭维国 中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院  
 孙丽莹 首都医科大学附属北京友谊医院  
 孙启全 中山大学附属第三医院  
 孙煦勇 中国人民解放军联勤保障部队第九二三医院  
 田普训 西安交通大学第一附属医院  
 王 钢 吉林大学第一医院  
 王 莉 四川大学华西医院  
 王 毅 南华大学附属第二医院  
 王洪伟 山东大学第二医院  
 王彦峰 武汉大学中南医院  
 王长希 中山大学附属第一医院  
 吴建永 浙江大学医学院附属第一医院  
 武小桐 山西省第二人民医院  
 薛武军 西安交通大学第一附属医院

张伟杰 华中科技大学附属同济医院  
 药 晨 中国人民解放军总医院第八医学中心  
 张小东 首都医科大学附属北京朝阳医院  
 赵 明 南方医科大学珠江医院  
 郑 瑾 西安交通大学第一附属医院  
 周江桥 武汉大学人民医院

参考文献:

[1] LANINI S, PISAPIA R, CAPOBIANCHI MR, et al. Global epidemiology of viral hepatitis and national needs for complete control[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(8):625-639. DOI: 10.1080/14787210.2018.1505503.

[2] 苏迎盈, 刘慧鑫, 汪宁. 中国丙型肝炎病毒基因型分布 [J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(1):80-84. DOI:10.3760/cma.j-issn-0254-6450-2013-01-019.

SUN YY, LIU HX, WANG N. Hepatitis C virus genotypes in China: a systematic review[J]. *Chin J Epidemiol*, 2013, 34(1):80-84. DOI:10.3760/cma.j-issn-0254-6450-2013-01-019.

[3] WONG MCS, HUANG JLW, GEORGE J, et al. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(1):57-73. DOI: 10.1038/s41575-018-0055-0.

[4] 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. DOI:10.3760/cma.j-issn-0254-6450-2011-09-009.

CHEN YS, LI L, CUI FQ, et al. A sero-epidemiological study on hepatitis C in China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2011, 32(9):888-891. DOI:10.3760/cma.j-issn-0254-6450-2011-09-009.

[5] COILLY A, ROCHE B, SAMUEL D. Current management and perspectives for HCV recurrence after liver transplantation[J]. *Liver Int*, 2013, 33(Suppl 1):56-62. DOI: 10.1111/liv.12062.

[6] DOMÍ NGUEZ-GIL B, MORALES JM. Transplantation in the patient with hepatitis C[J]. *Transpl Int*, 2009, 22(12):1117-1131. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00926.x.

[7] FORMAN LM, LEWIS JD, BERLIN JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(4):889-896.

[8] HEIDRICH B, PISCHKE S, HELFRITZ FA, et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients[J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(11):769-779. DOI: 10.1111/jvh.12204.

[9] ALONSO R, PÉ REZ-GARCÍ A F, LÓPEZ-ROA P, et al. HCV core-antigen assay as an alternative to HCV RNA quantification: a correlation study for the assessment of HCV viremia[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2018, 36(3):175-178. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.11.013.

[10] FABRIZI F, AGHEMO A, MESSA P. Hepatitis C

treatment in patients with kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(5):874-879. DOI: 10.1038/ki.2013.264.

[11] BURRA P, RODRÍ GUEZ-CASTRO KI, MARCHINI F, et al. Hepatitis C virus infection in end-stage renal disease and kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2014, 27(9):877-891. DOI: 10.1111/tri.12360.

[12] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2008(109):S1-S99. DOI: 10.1038/ki.2008-81.

[13] CIESEK S, PROSKE V, OTTO B, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of patients with hepatitis C virus re-infection after liver transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(3):326-332. DOI: 10.1111/tid.12524.

[14] TERRAULT NA, STOCK PG. Management of hepatitis C in kidney transplant patients: on the cusp of change[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(9):1955-1957. DOI: 10.1111/ajt.12848.

[15] LIN MV, SISE ME, PAVLAKIS M, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0158431. DOI: 10.1371/journal.pone.0158431.

[16] KIEFFER TL, SARRAZIN C, MILLER JS, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3):631-639.

[17] FABRIZI F, MARTIN P, MESSA P. New treatment for hepatitis C in chronic kidney disease, dialysis, and transplant[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(5):988-994. DOI: 10.1016/j.kint.2016-01-011.

[18] MORALES JM, FABRIZI F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2015, 11(3):172-182. DOI: 10.1038/nrneph.2015.5.

[19] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2018, 8(3):91-165. DOI: 10.1016/j.kisu.2018-06-001.

[20] XUE W, PAN D, YANG Y, et al. Molecular modeling study on the resistance mechanism of HCV NS3/4A serine protease mutants R155K, A156V and D168A to TMC435[J]. *Antiviral Res*, 2012, 93(1):126-137. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.11.007.

[21] WALKER A, FILKE S, LÜBKE N, et al. Detection of a genetic footprint of the sofosbuvir resistance-associated substitution S282T after HCV treatment failure[J]. *Virol J*, 2017, 14(1):106. DOI: 10.1186/s12985-017-0779-4.

[22] World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [M]. Geneva: World Health Organization, 2018: 1-83.

(收稿日期: 2019-01-20)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)

