

丁型肝炎患者的临床管理

吴旭¹, 窦婧², 郭峰², 胡西百合提², 王晓忠²

1 新疆医科大学第四临床医学院, 乌鲁木齐 830099

2 新疆医科大学附属中医医院肝病科, 乌鲁木齐 830099

通信作者: 王晓忠, wxz125@sina.com (ORCID: 0000-0002-9389-9232)

摘要: 丁型肝炎病毒(HDV)作为一种缺陷病毒,需依赖乙型肝炎病毒(HBV)的包膜蛋白完成复制与传播。慢性乙型肝炎患者合并HDV感染后可导致肝脏疾病进展速度显著加快,肝硬化、肝细胞癌发生风险较单纯慢性乙型肝炎患者高出数倍,给患者生命健康带来严重威胁。当前HDV筛查覆盖率有待提升,部分HBV/HDV合并感染者未被及时发现。因此,强化临床医师对HDV的认识,扩大HDV筛查范围,及早识别感染病例并给予规范抗病毒治疗及长期随访管理,对改善患者预后、减轻疾病负担、提高患者生活质量以及实现全球“2030年消除病毒性肝炎公共卫生危害”目标具有重要意义。

关键词: 丁型肝炎; 普查; 诊断; 治疗学; 临床管理

基金项目: 新疆维吾尔自治区“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划(TSYC202401B161)

Clinical management of patients with hepatitis D

WU Xu¹, DOU Jing², GUO Feng², HUXIBAIHETI², WANG Xiaozhong²

1. The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830099, China; 2. Department of Hepatology, Affiliated Traditional Chinese Medical Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830099, China

Corresponding author: WANG Xiaozhong, wxz125@sina.com (ORCID: 0000-0002-9389-9232)

Abstract: Hepatitis D virus (HDV), as a defective virus, relies on the envelope protein of hepatitis B virus (HBV) to complete replication and transmission. Chronic hepatitis B (CHB) patients comorbid with HDV infection may experience significant acceleration of liver disease progression and a significantly higher risk of serious complications such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) compared with the patients with CHB alone, which poses a serious threat to the life and health of patients. At present, the coverage rate of HDV screening needs to be improved, and some patients with HBV/HDV co-infection have not been found in time. Therefore, strengthening the understanding of HDV among clinicians, expanding the scope of HDV screening, identifying patients with infection in a timely manner, and performing standardized antiviral therapy and long-term follow-up management are of great significance for improving the prognosis of patients, reducing disease burden, improving the quality of life of patients, and achieving the global goal of “eliminating viral hepatitis as a public health threat by 2030”.

Key words: Hepatitis D; Mass Screening; Diagnosis; Therapeutics; Clinical Governance

Research funding: Xinjiang Uygur Autonomous Region “Tianshan Elite” High-level Medical and Health Personnel Training Program (TSYC202401B161)

丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)是一种缺陷型RNA病毒,需要在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)辅助下[以HBV表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)作为其外膜]才能完成感染、包装和释

放^[1-2]。慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者重叠感染HDV后可造成严重的肝脏疾病,并且慢性化率高达90%^[3]。尽管HDV/HBV合并感染可显著加快患者肝硬化、肝功能失代偿及肝细胞癌(hepatocellular

carcinoma, HCC)发展进程,然而在当前的临床实践中 HDV 感染并未获得足够重视,且对其管理尚存诸多不足^[4]。本文从丁型肝炎的筛查、诊断、治疗与管理进行综述,希冀为进一步的临床诊治工作提供参考。

1 丁型肝炎的筛查策略

提高 HDV 筛查覆盖率是早期识别和治疗 HDV 感染的关键策略,对于降低丁型肝炎患者肝脏疾病进展风险具有重要意义。目前关于 HDV 筛查策略,不同地区指南推荐意见有所不同:世界卫生组织颁布的 2024 年版 HBV 指南^[5]、欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)颁布的 2025 年版 HBV 指南^[6]和 2023 年版 HDV 指南^[1]、加拿大肝病学会颁布的 2025 年版 HBV 指南^[7]均建议对所有慢性 HBV 感染者进行至少 1 次 HDV 筛查;美国肝病学会 2018 年版 HBV 指南^[8]则建议 HBV DNA 低水平且丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平升高的患者、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阳性者、静脉吸毒者、男性同性恋者、性传播疾病高危人群以及来自 HDV 高发地区的移民进行 HDV 抗体(HDV antibody, HDV-Ab)检测;而我国 2022 年版 HBV 防治指南^[9]则未提及 HDV 筛查策略(表 1)。

表 1 各指南对 HDV 筛查推荐情况
Table 1 Recommendations for HDV screening in various guidelines

指南	推荐意见
WHO HBV (2024) ^[5]	所有 HBsAg 阳性者
EASL HBV (2025) ^[6]	所有 HBsAg 阳性者(至少 1 次)
EASL HDV (2023) ^[1]	所有 HBsAg 阳性者(至少 1 次)
CASL HBV (2025) ^[7]	所有 HBsAg 阳性者
AASLD HBV (2018) ^[8]	HBV DNA 低水平且 ALT 升高、HDV 高危或高发地区人群
中国 HBV (2022)	未提及

注:WHO,世界卫生组织;EASL,欧洲肝病学会;CASL,加拿大肝病学会;AASLD,美国肝病学会;HBV,乙型肝炎病毒;HDV,丁型肝炎病毒;HBsAg,乙型肝炎病毒表面抗原;ALT,丙氨酸氨基转移酶。

尽管部分国家或地区指南推荐所有 HBsAg 阳性者需进行 HDV 筛查,但是实际筛查率远低于其既定目标。英国伦敦地区的一项研究显示,在“仅当临床医生提出申请时才进行筛查”模式下,CHB 患者中 HDV 检测率仅为 40%^[10]。我国关于 HDV 的筛查情况可能更为严峻,毛青教授团队对我国西南地区 2010—2020 年丁型肝炎的筛查率和患病率进行了调查,结果显示纳入的 832 144 例 HBsAg 阳性患者中,完成了 HDV 相关病原学检测的患者仅有 1.6%(13 585/832 144)^[11]。这一情况可能与感

染者和医务人员对 HDV 的认知不足,缺乏标准化的诊断检测方法,以及既往缺乏有效的治疗手段有关。近年来,为提升 HDV 的筛查率和诊断率,触发检测(reflex testing)策略引起广泛关注,即检验科医师完成 HBsAg 检测后,对于阳性检测结果序贯 HDV 筛查,无需临床主诊医师再次开立 HDV-Ab 检测医嘱。西班牙的一项研究显示,2018—2020 年 1 492 例 HBsAg 阳性者中,HDV-Ab 检测率仅为 7.6%(114/1 492);2021 年实施触发检测策略之后,HBsAg 阳性患者 HDV-Ab 检测率提升至 93%(691/744)^[12];提示在该模式引导下,显著提高了 HDV 筛查率,为其他国家或地区 HDV 筛查策略的制订提供了参考。在常规临床诊疗中,全面实施 HDV 触发检测是否会加重医疗经济负担尚存争议。一项基于 HDV-Ab 触发检测的模型预测分析,到 2030 年,实施 HDV-Ab 触发检测可使因 HDV 引起的肝脏并发症(失代偿性肝硬化、肝细胞癌和肝脏相关死亡)减少 35%~38%,使慢性丁型肝炎的临床和经济负担减少 35%~38%^[13]。因此目前认为,HDV 触发检测策略的实施应因地制宜,对于 HDV 高流行地区采取此检测策略,可通过降低高额的终末期肝病治疗费用提升整体成本效益。

2 丁型肝炎的诊断

丁型肝炎诊断可依据流行病学资料,结合临床症状、体征和实验室检查(血清学和病毒学检查、肝功能检查等)进行综合诊断,但确诊则须依赖患者血清/血浆和/或肝组织中 HBV 和 HDV 生物学标志物的检测。HDV 感染的诊断需结合血清学检测 HDV-Ab(HDV-免疫球蛋白 M、HDV-免疫球蛋白 G 或总抗)和 HBV 标志物,以证明既往或现症 HDV 感染,进一步通过检测血清/血浆 HDV RNA 明确是否为活动性感染。

2.1 急性 HDV 感染 在急性 HDV 感染过程中存在 2 种致病方式,急性 HBV/HDV 同时感染(co-infection, HBV/HDV 共感染)和在慢性 HBV 感染基础上合并 HDV 感染(super-infection, HBV/HDV 重叠感染),两者预后结局存在显著差异。在 HBV/HDV 共感染患者中,其临床病程与急性 HBV 感染相似,通常可实现病毒自发清除,慢性化率<5%^[14];而在 HBV/HDV 重叠感染患者的疾病进程中可出现较为严重的肝脏疾病,如黄疸加深、肝功能进行性恶化,甚至出现急性肝衰竭或亚急性肝衰竭,并且患者通常难以实现病毒自发清除,慢性化率高达 90%^[15]。因此,在急性 HDV 感染的临床诊疗过程中,区分 HBV/HDV 共感染和重叠感染尤为重要。根据 EASL 2023 年版 HDV 指南^[1]推荐意见,在急性肝炎患者中,应使用 HBV 核心抗体

免疫球蛋白M检测结果来区分HBV/HDV共感染和重叠感染(共感染患者HBV核心抗体免疫球蛋白M水平明显升高)。此外,值得注意的是,在HBV/HDV共感染过程中,HDV与HBV依次活跃复制。因此,在临床急性HBV/HDV共感染期间可能出现一个双相过程,即2个ALT峰值相隔数周^[16]。对于急性HBV/HDV重叠感染患者,诊断时如果忽视HDV病原学检测,此类患者则易被误诊为CHB急性发作^[17]。

2.2 慢性HDV感染 HDV的传播途径与HBV相同,可通过接触感染者的血液或其他体液传播,也可经性传播。二者流行病学模式也较为相似,最常见为母婴垂直传播。相较于HBV单独感染,HDV/HBV合并感染会显著加快患者肝硬化、肝功能失代偿及HCC发展进程。一项关于HDV与肝硬化和HCC发生率相关性的Meta分析显示,相较于HDV RNA阴性CHB患者,HDV RNA阳性患者代偿期肝硬化、失代偿期肝硬化和HCC发生风险分别增加1.74(95%CI:1.24~2.45)、2.28(95%CI:1.40~3.71)、1.34(95%CI:0.74~2.43)倍^[18]。在我国新疆地区进行的一项单中心横断面研究显示,在年龄、性别、HBV病程和抗HBV治疗无差异的情况下,HDV-Ab阳性组患者的ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、肝硬化患者占比均显著高于HDV-Ab阴性组(P 值均 < 0.05)^[19]。此外,对于特殊人群,如HBV/丙型肝炎病毒、HBV/HIV或HBV/丙型肝炎病毒/HIV合并感染者,也应重视HDV的诊断。研究显示,相较于HBV/HIV合并感染者,HBV/HIV/HDV三重感染者肝脏相关死亡风险、HCC发生率分别增加7.71(95%CI:3.13~18.97)、9.30(95%CI:3.03~28.61)倍^[20]。在HDV感染患者中,不同HDV基因型似乎也会对疾病预后结局造成影响:HDV-2型与肝脏疾病快速进展密切相关,而HDV-1型则与疾病重症化密切相关^[21]。此外,ALT/AST和 γ -谷氨酰转氨酶水平升高、晚期肝病、持续HDV病毒血症、高水平HBV DNA、合并病毒感染、酗酒、肥胖和糖尿病等均为丁型肝炎患者肝脏疾病进展的高风险因素^[1],临床诊疗过程中应引起重视。

3 丁型肝炎的治疗

3.1 治疗目标 根据EASL 2023年版HDV指南^[1]推荐意见,所有慢性HDV感染者均应接受抗病毒治疗。关于抗HDV治疗的目标,各个指南中均未明确定义。由于持续的HDV病毒血症与疾病不良预后结局密切相关,因此有多项研究将联合应答作为治疗终点,即HDV RNA检测不到或自基线下降 $\geq 2\log_{10}$ IU/mL,同时伴有生化学应答(ALT水平复常)^[22-24]。

3.2 治疗药物

3.2.1 布来韦肽(Bulevirtide, BLV) BLV是一种靶向钠离子牛磺胆酸共转运蛋白(Na^+ -taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)的病毒进入抑制剂,该药物由HBV前S1抗原(pre-S1 surface antigen of HBV, PreS1)结构域N端的47个氨基酸经肉豆蔻酰化修饰而成,其通过阻断病毒和NTCP受体的结合,阻止HBV/HDV进入肝细胞,从而阻断病毒复制。EASL 2023版HDV指南^[1]和WHO 2024年版HBV指南^[5]均推荐所有肝功能代偿的慢性丁型肝炎应考虑应用BLV治疗。相较于广谱抗病毒药物聚乙二醇干扰素 α (pegylated interferon- α , PEG-IFN- α),BLV可显著提高HDV应答率,并明显降低不良反应发生率,因此患者在治疗过程中的依从性也有显著提升。在MYR301临床III期研究中,慢性HDV感染者接受每日皮下注射2 mg或10 mg BLV单药治疗48周,实现HDV RNA病毒学和生化ALT联合应答率分别为45%和48%,显著高于未接受治疗的延迟治疗组(2%)。延长治疗至144周,该联合应答率进一步提升至57%和54%,HDV RNA检测不到的比例分别达到29%和50%^[25]。在希腊进行的一项真实世界研究中,46例患者完成了为期2年的BLV 2 mg/d皮下注射治疗,HDV应答率、生化应答率、联合应答率分别为93.5%(43/46)、73.9%(34/46)和73.9%(34/46),研究期间未发现药物相关的严重不良事件,无患者因不良事件而停止治疗^[23]。虽然BLV在丁型肝炎患者中具有明显的抗HDV治疗效果,但是该药物的最佳使用剂量和疗程尚未确定,且仅在欧盟部分国家或地区获批上市,并未在全球范围内推广使用。

3.2.2 立贝韦塔单抗(HH-003) HH-003是全球首个靶向HBV大包膜蛋白PreS1结构域的全人源单抗药物,其主要作用机制为,通过特异性结合HBV/HDV表面的PreS1区域,阻断病毒与其受体NTCP结合从而阻止病毒感染或再感染肝细胞。HH-003于2026年获国家药品监督管理局的附条件批准,用于治疗成年的伴有或不伴有代偿期肝硬化的慢性HDV感染患者。此前曾相继获得国家药品监督管理局与美国食品药品监督管理局授予的突破性疗法(Breakthrough Therapy Designation)认定,用于治疗慢性HDV感染。HH003-204是一项评估HH-003治疗慢性HDV感染的IIb期国际多中心关键临床试验,采用随机、对照、开放标签设计。100例慢性HDV感染者按2:2:1比例随机分配至HH-003 10 mg/kg组、HH-003 20 mg/kg组或对照组。HH-003治疗组接受每2周1次静脉输注相应剂量的HH-003。此外,所有入组受试者均接受每日1次口服富马酸丙酚替诺福韦作为控

制 HBV 感染的背景治疗。结果显示,治疗 48 周时,10 mg/kg 和 20 mg/kg HH-003 组实现 HDV 病毒学应答率分别为 50.0% 和 60.0%,ALT 复常率分别为 55.9% 和 70%,联合应答率分别为 44.1% 和 42.5%,以上指标均显著优于对照组,且 HH-003 治疗组具有良好的耐受性和优异的安全性。此外,HH-003 治疗的受试者肝脏硬度获得显著改善^[26]。

3.2.3 PEG-IFN- α 由于干扰素具有广泛的抗病毒作用,PEG-IFN- α 常被超适应症应用于丁型肝炎患者的抗病毒治疗。EASL 2023 版 HDV 指南^[1]推荐所有肝功能代偿的 CHD 患者(无论是否存在肝硬化),可考虑接受 PEG-IFN- α 治疗,并建议首选疗程为 48 周。然而,PEG-IFN- α 治疗慢性丁肝患者的整体疗效欠佳,仅 20%~30% 的患者在治疗期间达到完全病毒学应答,且停药后复发率较高;同时,其药物不良反应较多,部分患者无法耐受,临床应用受限于其副作用和禁忌证^[27-28]。在一项 PEG-IFN- α 联合 BLV 治疗的随机、开放标签的 II 期临床研究(MYR203)中,治疗 48 周时,相较于 BLV(2 mg/d)单药治疗或 PEG-IFN- α 单药治疗,BLV(2 mg/d,5 mg/d 或 10 mg/d)联合 PEG-IFN- α 方案显示出更优的抗 HDV 疗效,实现 HDV RNA 检测不到的患者比例分别为 13%(2/15)、13%(2/15)、80%(12/15)、87%(13/15)和 80%(12/15)。值得注意的是,停药后 24 周时,HDV RNA 检测不到的比例分别降至 7%(1/15)、0、53%(8/15)、27%(4/15)和 7%(1/15),提示停药后复发率仍较高^[29]。上述研究数据提示,在 HDV 临床诊疗中,若使用 BLV 抗病毒治疗的同时,应结合患者具体情况,考虑是否联合 PEG-IFN- α 治疗。

3.2.4 核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogue, NA] 已有研究证明,单独使用 NA 对于慢性丁型肝炎患者治疗效果不佳^[30],可能是由于此类药物主要作用位点为 HBV 聚合酶,而 HDV 复制过程对此酶并无依赖性;此外,NA 亦不能显著降低 HBsAg 水平,而 HBsAg 是 HDV 利用 HBV 的主要因素。在 HBV/HDV 合并感染的患者中,HBV 和 HDV 的复制水平可能会随着时间的推移出现较大波动^[31];在此过程中高 HBV 水平状态会使肝损伤进一步加重。因此,EASL 2023 年版 HDV 临床实践指南^[1]建议对于无肝硬化 HBV/HDV 合并感染者,若 HBV DNA>2 000 IU/mL,应给予 NA 治疗;失代偿期肝硬化患者(无论是否可检测到 HBV DNA)、代偿期肝硬化患者(可检测到 HBV DNA)均应接受 NA 治疗。

3.2.5 其他抗 HDV 新药 当前,尚有部分未获批上市的抗 HDV 新药正处于临床试验阶段,这些药物的抗 HDV 的作用机制主要涉及 HDV 进入细胞、组装、合成及

释放等靶点。如异戊基化抑制剂洛那法尼(抑制 HDV 组装)^[32]、HBsAg 分泌抑制剂 REP2006/2031/2055(抑制 HDV 释放)^[33]及免疫调节剂干扰素- λ ^[34]。

4 丁型肝炎的随访管理

在丁型肝炎的治疗过程中,密切监测疾病进展、及时调整治疗方案是改善预后、降低肝硬化、肝功能失代偿、HCC 和肝病相关死亡发生风险的关键举措。规范的随访管理体系应包括病毒学、肝功能、肝脏硬度及 HCC 监测等,必要时行组织病理学检查。

4.1 病毒学监测 抗病毒治疗过程中,是否实现病毒学应答是评估抗病毒治疗成功或失败的关键,也是调整治疗方案的主要依据。根据 EASL 2023 年版 HDV 指南^[1],抗病毒治疗期间应每 6 个月进行 1 次 HDV RNA 定量检测,且存在临床指征时也应及时进行检测。由于缺乏统一标准的 HDV RNA 定量检测方法,因此建议连续的 HDV RNA 定量应在同一实验室采用同一检测方法进行检测,以最大程度降低实验检测误差^[35]。在完成有限疗程的 PEG-IFN- α 治疗后,应在停药后 6、12 个月以及此后每年进行 1 次 HDV RNA 检测;对于 BLV 停药后的监测则为停药时及停药后的 1、3、6、12 个月,以及此后每年进行 1 次 HDV RNA 检测。此外,在治疗过程及停药后的病原学监测中,还应重视 HBsAg 和 HBV DNA 的检测。对于使用 PEG-IFN- α 治疗的患者,应在治疗期间每 6 个月及停药后每 12 个月定期监测 HBsAg 水平变化;其余患者无论是治疗期间还是停药后均应每年进行 HBsAg 监测。根据我国 CHB 防治指南,对于接受 NA 抗病毒治疗的 CHB 患者,应每 3~6 个月检测 1 次 HBV DNA;EASL 指南则建议所有未接受 NA 治疗的丁型肝炎患者,应每 6 个月检测 1 次 HBV DNA。由于随时间推移,HBV/HDV 复制水平波动较大,因此建议 HBV DNA 检测频率应参考我国 CHB 防治指南推荐意见(3~6 个月检测 1 次),及时发现患者 HBV 病毒学变化并调整抗病毒治疗方案。

4.2 肝功能监测 丁型肝炎患者的肝功能监测需定期评估肝损伤程度及合成功能,并明确肝脏转氨酶水平是否与病毒复制水平一致。抗病毒治疗过程中应至少每 3~6 个月进行 1 次肝功能检测,包括 ALT、AST、总胆红素、白蛋白、球蛋白、凝血酶原时间及凝血酶原活动度等。ALT、AST 可直接反映肝细胞损伤情况,若指标持续升高,提示肝脏炎症活动未控制;胆红素水平升高可能提示肝细胞摄取、结合或排泄功能异常;白蛋白、凝血酶原时间、凝血酶原活动度则反映肝脏合成功能,若白蛋白降低、凝血酶原时间延长,需警惕肝硬化进展或肝衰竭风险,应及

时干预治疗。此外,有研究发现HDV感染或在PEG-IFN- α 治疗过程中,可能会诱发自身免疫性肝炎^[36-37]。因此,对于不明原因肝脏疾病进行性加重的丁型肝炎患者,必要时应进行肝脏组织病理学检查以明确病因。

4.3 肝脏硬度监测 肝脏硬度监测主要用于疾病随访管理中评估肝纤维化/肝硬化程度及疾病进展情况。根据EASL 2023年版HDV指南^[1],在丁型肝炎患者的抗病毒治疗及停药后的随访过程中,需要每年定期检测1次肝脏硬度值以辅助判断肝脏疾病状态。研究显示,在PEG-IFN- α 抗病毒治疗过程中,由于免疫细胞活化增强,肝脏硬度值可能出现短暂升高,不能准确显示肝组织学的变化情况^[38]。研究发现,AST与血小板比值指数、肝纤维化4因子指数、FibroScan等无创检测对于丁型肝炎患者无法准确评估其是否发生肝硬化,但血清无创诊断评分(AST与血小板比值 <2 或肝纤维化4因子指数 <3.27)联合肝脏硬度检测(肝脏硬度值 <12.5 kPa)可以用于排除肝硬化^[39]。

4.4 HCC监测 已有充分证据表明,HDV感染可显著增加CHB患者HCC发生风险^[40-42],因此,加强丁型肝炎患者随访管理过程中的HCC监测是降低患者远期病死率的关键策略。根据EASL 2023年版HDV指南^[1]推荐意见,对于晚期肝纤维化(METAVIR F3期或Ishak 4~5期)或肝硬化患者,无论是否接受抗HDV治疗均应每6个月进行1次腹部超声检查以监测HCC。研究发现,丁型肝炎患者中甲胎蛋白在HCC监测中的准确性较低,但是将其与超声检查结果相结合,可进一步提高HCC诊断率。此外,严重肥胖或脂肪肝变性可能会降低超声检查对HCC诊断的准确性^[43]。因此,对于此类患者,可进一步考虑进行计算机断层成像或磁共振成像扫描以降低HCC漏诊率。

5 小结

HDV感染是全球重要的公共卫生问题,CHB患者重叠感染后可对肝脏造成严重损伤,甚至肝衰竭,慢性化率高达90%,并显著加快肝脏疾病进展。早期识别HDV感染至关重要,临床推行触发检测策略,可针对HBsAg阳性人群自动启动HDV筛查,有效提升感染检出率。临床诊断中应注意区分HDV/HBV共感染与重叠感染,两者在预后转归及治疗方案选择上均存在显著差异,精准区分是规范诊疗的前提。治疗方面,PEG-IFN- α 仍是主要选择,但疗效有限且易复发;新型药物BLV显示出较好的病毒学与生化学应答,且耐受性良好,但临床尚未普及。治疗期间及停药后,需定期开展肝功能、HDV RNA定量等相关检查,及时评估治疗效果、发现疾病进展,并根据患者个体情况调整治疗方案。为改善患者预

后、减轻疾病公共卫生负担、助力全球“2030年消除病毒性肝炎公共卫生危害”目标实现,需重点强化基层医疗机构HDV筛查能力,推动国产丁型肝炎治疗药物研发与普及以降低用药成本,规范HDV RNA检测标准提升诊断精准度,通过多部门、多领域协同发力,完善HDV感染的全程防控诊疗体系。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 吴旭负责归纳整理文献,撰写论文;窦婧、郭峰和胡西百合提负责文献检索,资料收集;王晓忠负责提出选题,写作思路指导并最后定稿。

参考文献:

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on hepatitis delta virus[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 433-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.
- [2] URBAN S, NEUMANN-HAEFELIN C, LAMPERTICO P. Hepatitis D virus in 2021: Virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease[J]. Gut, 2021, 70(9): 1782-1794. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323888.
- [3] SAGNELLI C, PISATURO M, CURATOLO C, et al. Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible future influence of the SARS-CoV-2 pandemic[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(42): 7271-7284. DOI: 10.3748/wjg.v27.i42.7271.
- [4] YU Z, YANG YP. Concurrent hepatitis D virus infection increases risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(4): 944-947. 于哲, 杨永平. HDV重叠感染可增加慢性乙型肝炎患者的肝细胞癌风险[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 944-947.
- [5] World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection [R]. Geneva: World Health Organization, 2024.
- [6] CORNBERG M, SANDMANN L, JAROSZEWCZ J, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2025, 83(2): 502-583. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.03.018.
- [7] Clinical Practice Guidelines Committee Chair, Osiowy C, Panel Members, et al. The management of chronic hepatitis B: 2025 guidelines update from the Canadian Association for the Study of the Liver and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada[J]. Can Liver J, 2025, 8(2): 368-440. DOI: 10.3138/canlivj-2025-0012-e.
- [8] TERRAULT NA, LOK ASF, MCMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
- [9] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B[J]. Infect Dis Inf, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01. 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
- [10] EL BOUZIDI K, ELAMIN W, KRANZER K, et al. Hepatitis delta virus testing, epidemiology and management: A multicentre cross-sectional study of patients in London[J]. J Clin Virol, 2015, 66: 33-37. DOI: 10.1016/j.jcv.2015.02.011.
- [11] LIU HM, TAN ZX, YANG J, et al. Prevalence and clinical characteristics of hepatitis D in Southwest of China[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2022, 36(1): 85-91. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20210611-00096. 刘慧敏, 谭朝霞, 杨京, 等. 中国西南地区丁型肝炎的流行状况与临床特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2022, 36(1): 85-91. DOI:

- 10.3760/cma.j.cn112866-20210611-00096.
- [12] PALOM A, RANDO-SEGURA A, VICO J, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(10): 100547. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100547.
- [13] BUTI M, DOMÍNGUEZ-HERNÁNDEZ R, PALOM A, et al. Impact of hepatitis D reflex testing on the future disease burden: A modelling analysis[J]. *Liver Int*, 2023, 43(12): 2611-2614. DOI: 10.1111/liv.15776. DOI: 10.1111/liv.15776.
- [14] WINER BY, GASKA JM, LIPKOWITZ G, et al. Analysis of host responses to hepatitis B and delta viral infections in a micro-scalable hepatic co-culture system[J]. *Hepatology*, 2020, 71(1): 14-30. DOI: 10.1002/hep.30815.
- [15] NEGRO F, LOK AS. Hepatitis D: A Review[J]. *JAMA*, 2023, 330(24): 2376-2387. doi: 10.1001/jama.2023.23242.
- [16] SAGNELLI C, SAGNELLI E, RUSSO A, et al. HBV/HDV co-infection: epidemiological and clinical changes, recent knowledge and future challenges[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(2): 169. DOI: 10.3390/life11020169.
- [17] RAMACHANDRAN K, AGARWAL R, SHARMA MK, et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection among hepatitis B virus-infected and exposed patients[J]. *J Glob Infect Dis*, 2020, 12(4): 197-201. DOI: 10.4103/jgid.jgid_137_19.
- [18] GISH RG, WONG RJ, di TANNA GL, et al. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2024, 79(5): 1129-1140. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000642.
- [19] WANG ZG, WU X, DOU J, et al. Analysis of the prevalence status and clinical characteristics of the hepatitis D virus in the Xinjiang region[J]. *Chin J Hepatol*, 2025, 33(11): 1058-1063. 王转国, 吴旭, 窦婧, 等. 新疆地区丁型肝炎病毒的流行状况与临床特征分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2025, 33(11): 1058-1063. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250110-00018.
- [20] BÉGUÉLIN C, MORADPOUR D, SAHLI R, et al. Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2): 297-303. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.007.
- [21] ZHENG RJ, LU XB. Epidemiological situation of hepatitis D in Xinjiang, China[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(4): 766-770. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.005. 郑嵘灵, 鲁晓攀. 新疆地区丁型肝炎的流行概况[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 766-770. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.005.
- [22] ASSELAH T, CHATTERGOON MA, JUCOV A, et al. A phase 2 trial of tobevibart plus elebsiran in hepatitis D[J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(4): 343-353. DOI: 10.1056/nejmoa2508827.
- [23] PAPATHEODORIDI M, SEVASTIANOS V, ZACHOU K, et al. HERACLIS_BLV_D: Increasing response rates during 2-year bulevirtide real-life therapy in chronic hepatitis D[J]. *Liver Int*, 2025, 45(7): e70151. DOI: 10.1111/liv.70151.
- [24] WEDEMEYER H, ALEMAN S, BRUNETTO M, et al. Bulevirtide monotherapy in patients with chronic HDV: Efficacy and safety results through week 96 from a phase III randomized trial[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(4): 621-629. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.001.
- [25] LAMPERTICO P, ALEMAN S, BRUNETTO M, et al. P135 Efficacy and safety of 144 weeks of bulevirtide 2 mg or 10 mg monotherapy from the ongoing phase 3 study, MYR301[J]. *Gut*, 2024, 73(Suppl 3): A96-A97. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-BASL.137.
- [26] HAMID SS, XIE Y, ABBAS Z, et al. Efficacy and safety of libevitug (HH-003) in patients with chronic hepatitis D virus infection from an international, multicenter, randomized, controlled, open-label phase 2b study [abstract] [C]. *Hepatology*, 2025, 72(Suppl 1): 5007.
- [27] WEDEMEYER H, YURDAYDIN C, DALEKOS G N, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(4): 322-331. DOI: 10.1056/NEJMoa0912696.
- [28] HEIDRICH B, YURDAYDIN C, KABACAM G, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta [J]. *Hepatology*, 2014, 60(1): 87-97. DOI: 10.1002/hep.27102.
- [29] LAMPERTICO P, BOGOMOLOV PO, CHULANOV V, et al. Phase 2 randomised study of bulevirtide as monotherapy or combined with Peg-IFN α -2a as treatment for chronic hepatitis delta [J]. *Liver Int*. 2025, 45(2): e70008. DOI:10.1111/liv.70008.
- [30] LAU DT, DOO E, PARK Y, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis [J]. *Hepatology*, 1999, 30(2): 546-549. DOI: 10.1002/hep.510300217.
- [31] PALOM A, SOPENA S, RIVEIRO-BARCIELA M, et al. One-quarter of chronic hepatitis D patients reach HDV-RNA decline or undetectability during the natural course of the disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(4): 462-469. DOI: 10.1111/apt.16485.
- [32] YURDAYDIN C, KESKIN O, YURDCU E, et al. A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis [J]. *Hepatology*, 2022, 75(6): 1551-1565. DOI: 10.1002/hep.32259.
- [33] BAZINET M, PÂNTEA V, PLACINTA G, et al. Safety and efficacy of 48 weeks REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil, and pegylated interferon Alfa-2a in patients with chronic HBV infection Naïve to nucleos(t)ide therapy[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2180-2194. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.058.
- [34] ETZION O, HAMID S, LURIE Y, et al. Treatment of chronic hepatitis D with peginterferon lambda-the phase 2 LIMT-1 clinical trial[J]. *Hepatology*, 2023, 77(6): 2093-2103. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000309.
- [35] YURDAYDIN C, ABBAS Z, BUTI M, et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5): 1008-1015. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.022.
- [36] HERMANUSSEN L, LAMPALZER S, BOCKMANN JH, et al. Non-organ-specific autoantibodies with unspecific patterns are a frequent para-infectious feature of chronic hepatitis D[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1169096. DOI: 10.3389/fmed.2023.1169096.
- [37] DOU J, ZHAO XY, WANG ZG, et al. Hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection complicated by autoimmune hepatitis: Two case reports[J]. *World J Clin Cases*, 2025, 13(26): 104421. DOI: 10.12998/wjcc.v13.i26.104421.
- [38] LIANG HQ, ZHENG XT, LIU YY, et al. Effects of different antiviral treatments on liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2025, 32(4): e70019. DOI: 10.1111/jvh.70019.
- [39] ROULOT D, BRICHLER S, LAYESE R, et al. High diagnostic value of transient elastography for advanced fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis delta[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025, 23(6): 978-986.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.08.008.
- [40] JOHN BV, BASTAICH D, AMOLI MM, et al. Association of HDV infection and HCC, hepatic decompensation, and all-cause and liver-related death in a national cohort[J]. *Hepatology*, 2025, 81(6): 1822-1835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001092.
- [41] MIAO ZJ, ZHANG SS, OU XM, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(10): 1677-1687. DOI: 10.1093/infdis/jiz633.
- [42] ROULOT D, LAYESE R, BRICHLER S, et al. Hepatitis D virus infection markedly increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with viral B cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025, 23(11): 1943-1953. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.08.046.
- [43] TZARTZEVA K, OBI J, RICH NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: A meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): 1706-1718. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.064.

收稿日期: 2025-12-08; 录用日期: 2026-02-24

本文编辑: 林姣

引证本文: WU X, DOU J, GUO F, et al. Clinical management of patients with hepatitis D[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(2): 272-277.吴旭, 窦婧, 郭峰, 等. 丁型肝炎患者的临床管理[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(2): 272-277.