

《亚太慢性乙型肝炎管理共识: 2012更新》摘译与解读

吴淑玲, 邢卉春, 成军 (首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

2012年5月, 亚太肝脏病学会正式发布了《亚太慢性乙型肝炎管理共识: 2012更新》, 新版共识在2008年共识的基础上结合了乙型肝炎基础与临床研究的新进展, 共识内容针对亚太患者人群, 对于我国慢性乙型肝炎患者诊疗有重要的参考价值。因此本文将共识部分内容摘译并解读如下, 供国内读者参考。

1 相关概念背景知识

1.1 关于HBV病原学和自然史 共价闭合环状DNA (covalently closed circular DNA, ccc DNA) 在维系慢性HBV感染中起着重要作用。亚太地区慢性HBV感染的自然史可分为3部分: 免疫耐受期 (immune tolerant phase)、免疫清除期 (immune clearance phase) 和残留期/非活动期 (residual or inactive phase)。年轻的免疫耐受期患者没有或仅有轻微的组织学改变, 但在40岁以上HBeAg阳性患者中, ALT持续在正常高限的患者可能会有明显的炎性坏死或纤维化。免疫清除期中HBeAg自发转换率为2%~15%。绝大多数发生HBeAg血清学转换的患者随之出现持续的临床抑制 (非活动性携带状态), 但这些已发生HBeAg转换或HBeAg阴性肝炎患者中, 也有2%~3%会发生反弹, 男性患者、基因C型感染者、40岁以后发生HBeAg血清学转换的患者反弹发生几率要高。HBeAg转换发生得越早, HBeAg阳性期越短, 出现持续抑制的几率越大。无症状HBeAg阴性

患者尤其是HBV DNA > 2000 IU/ml的患者, 可与HBeAg阳性患者一样出现肝炎发作、疾病进展, 可被认为是免疫清除期的变异形式。HBeAg血清学转换发生的年龄也与肝硬化、肝癌的发生有关 (尤以40岁为界)。非活动性携带状态是指HBeAg阴性、HBsAg阳性、至少3年ALT持续正常 (persistently normal ALT, PNALT) 和HBV DNA < 20 000 IU/ml, 仍有较高发展为肝癌的风险。自发HBsAg血清学清除率约1.2%, HBV DNA低于检测下限 (< 300拷贝/ml) 是自发HBsAg血清学清除的一个主要预测因子, 但在发生HBsAg清除的患者中, 仍有极少部分会发展为肝癌, 尤其是发生HBsAg清除之前已出现肝硬化、HBsAg清除时年龄>50岁的或重叠感染HCV、HDV的患者, 相关概念见表1。

1.2 关于HBsAg滴度 (quantitative HBsAg, qHBsAg): 旧生化标志物的新应用 HBsAg由多种途径产生, 似乎与ccc DNA相关, 可被认为是感染细胞的标志物。HBsAg水平在免疫耐受期最高, 免疫清除期开始下降, HBeAg血清学转换后下降缓慢, 在PNALT患者中最低, 而HBeAg阴性肝炎患者中要高一些。HBsAg滴度越低, 发生HBsAg血清学清除的几率也大。HBsAg滴度可以和HBV DNA一起用于临床实践, 但不能替代HBV DNA而单独用于临床实践。

1.3 关于HBV基因型和自发突变的临床重要性 根据基因组核苷酸序列差异性 $\geq 8\%$, HBV DNA基因分型至少有10种, B、C型主要分布在东亚和东南亚、太平洋岛、巴基斯坦, 印度主要是A、D

表 1 常用词汇表

术语	定义
丙氨酸氨基转移酶（ALT）	
正常偏高	血清ALT（0.5~1）×ULN（正常值上限）
正常偏低	血清ALT ≤ 0.5 × ULN
最低限度升高	血清ALT（1~2）× ULN
生化学应答	血清ALT水平恢复正常
慢性HBV感染	HBsAg阳性≥ 6个月
非活动性慢性HBV感染	HBsAg（+）、抗-HBc（+）、PNALT、HBV DNA < 2 × 10 ³⁻⁴ IU/ml
耐药	
基因型耐药	在抗病毒治疗期间检测到已知的耐药相关的HBV基因组突变
表型耐药	出现基因型耐药后，体外试验检测到对抗病毒药物的敏感性降低
交叉耐药	某种抗病毒药物选择所致的突变也对其他抗病毒药物耐药
肝功能失代偿	肝脏功能明显异常：血清胆红素水平升高、PT延长或出现并发症如腹水
肝炎发作	血清ALT急剧升高≥ 5 × ULN
血清HBV DNA检测不到	血清HBV DNA低于PCR检测方法下限
病毒学应答	
维持病毒学应答	治疗期间血清HBV DNA检测不到、如果可能的话出现HBeAg血清学转换
原发治疗失败	依从性良好患者口服抗病毒药物治疗12周时血清HBV DNA下降< 1 log ₁₀ IU/ml
病毒学应答欠佳	依从性良好患者口服抗病毒药物治疗24周时仍能检测到血清HBV DNA
继发治疗失败	依从性良好患者出现病毒学突破（耐药所致）
持续病毒学应答	停止治疗后随访未发现临床反弹
完全病毒学应答	HBsAg血清学清除的维持应答或持续应答
病毒学突破	抗病毒治疗期间，血清HBV DNA比原始应答的最低水平增加> 1 log ₁₀ IU/ml，且经1个月后再次检测证实
病毒学反弹	维持病毒学应答的患者停止治疗后血清HBV DNA > 2000 IU/ml
临床反弹	维持病毒学应答的患者停止抗病毒治疗后HBV DNA > 2000 IU/ml、ALT > 2 × ULN

表 2 HBV基因型和基因亚型的分布

A型	B型	C型	D型	E型	F型	G型	H型	I型	J型
			D1-5						
A1	B1	C1-3	非洲		F1-4	法国	美国中	越南	琉球群岛
亚撒哈	日本	台湾	欧洲	西非	美国中部	德国	部	老挝	日本
拉非洲		中国、韩国、东南亚	地中海国家		和南部	美国			
			印度						
	B2-5								
A2	东亚、台湾、中国、印度尼西亚	C4							
北欧	越南	澳大利亚							
	菲律宾								
	B6	C5							
A3	阿拉斯加	菲律宾							
西非	加拿大北部	越南							
	绿岛								

型，菲律宾主要是A型，见表2。太平洋岛也有D型。B、C型主要是母婴垂直传播，而A、D、E、F、G型主要是水平传播。不同基因型预后不同，如C型容易发展为肝癌。基因组核苷酸序列差异性在4%~8%之间称为基因亚型，不同的基因亚型也有不同的临床和病毒学特点。在同一基因型中，

不同基因亚型的预后不同,如Ce亚型比Cs亚型更易发展为肝癌(日本、香港)。自发突变产生的准种在CHB的自然史和致病性中起重要作用,尤其是在HBeAg血清学转换和免疫清除阶段起重要作用。

1.4 关于评估肝纤维化严重程度的无创检测手段的作用 CHB患者评估肝纤维化十分重要,可以鉴定患者是否从抗病毒治疗中获益,评价对抗病毒治疗的反应,确定开始监测的最佳时机,对HCC和肝脏失代偿进行危险分层。肝组织活检是迄今为止评估肝纤维化的最佳标准,尽管十分安全,但会使患者出现不适,偶有出现严重并发症风险。肝组织活检时还有出现取样错误以及不同阅片者阅片差异性的问题,而且肝组织活检不宜反复进行。肝脏弹性测定(liver stiffness measurement, LSM)是通过瞬时弹性扫描(Fibroscan, TE)评估肝纤维化程度的无创测定方法,可同其他血清学检测手段作为肝组织活检的一种替代方法。LSM是诊断进展期肝纤维化的最佳检测手段,有很高的阴性预测值和阳性预测值,但不能完全替代肝组织活检,可作为一种补充工具。

1.5 关于预后推算的临床重要性 REVEAL-HBV研究组研发了一种简单易算的图表来预测慢性HBV感染者发生HCC的风险,包括性别、年龄、HCC家族史、饮酒量、血清ALT水平、HBeAg血清学状态、HBV DNA水平、HBV基因型。这个评分系统的临床应用价值已被REACH-B工作组证实,其精确评估了成人CHB患者在3、5、10年发生HCC的风险。

1.6 关于重叠其他病毒感染 HBV、HCV、HDV和HIV有相同的传播途径,因此慢性HBV感染时可能会出现重叠感染,使得其自然史更加错综复杂。重叠其他病毒感染者病情更重,进展更快,因此患者需要治疗。

1.7 关于慢性HBV感染治疗目标 肝损伤和疾病进展与HBV复制活跃有关,因此,CHB患者治疗的主要目标就是持续抑制HBV复制,减低病毒的

感染性和致病力,减轻肝脏炎性坏死。短期治疗目标是达到“初始应答”,即HBeAg血清学转换和(或)HBV DNA抑制、ALT复查、预防肝功能失代偿,确保“维持/持续应答”以减轻治疗期间和治疗后肝脏炎性坏死和纤维化程度。最终的长期目标是预防肝脏失代偿,减轻或预防肝硬化和(或)HCC的进展,延长生命。

1.8 关于现有的治疗药物 目前全球应用的治疗药物有IFN- α 、LAM、ADV、ETV、LdT、TDF和Peg-IFN- α 2a。Peg-IFN- α 2b部分国家应用。有些亚洲国家应用胸腺素 α 1,韩国和菲律宾应用克拉夫定。

2 关于免疫治疗

免疫治疗药物包括IFN、Peg-IFN和胸腺素 α 1。免疫治疗有双重作用:增强机体免疫系统机能达到防御HBV的能力和一定的抗病毒作用。

2.1 关于普通干扰素 对于HBeAg阳性患者,亚洲人种5~6 MU每周3次治疗效果与欧洲人种每天5 MU或10 MU每周3次治疗效果类似。HBeAg血清学转换率约37%,HBsAg血清学转换率约7.8%。儿童患者的治疗效果与成人类似。IFN治疗失败病例再次使用IFN治疗,仍有20%~40%可出现HBeAg消失。治疗时间超过半年的患者持续应答效果比治疗半年的好,超过90%的患者存在持续HBeAg血清学转换,甚至有10%~15%的患者在终止治疗后1~2年获得延迟HBeAg血清学转换,15年累计HBeAg血清学转换率达75%。

对于HBeAg阴性患者,普通干扰素治疗效果要差一些,持续应答率低,推荐治疗时间为1年或更长。

代偿期肝硬化患者使用干扰素治疗可获得与无肝硬化患者相同甚至更好的应答效果,而不良反应相似。

2.2 关于Peg-IFN- α HBeAg阳性患者, Peg-IFN- α 2a 180 μ g/周,治疗48周,41%患者转氨酶正常,32%患者有HBeAg血清学转换,32%患者HBV DNA < 10^5 拷贝/ml,14%患者HBV DNA < 400 拷贝/ml;终止治疗6个月后,3%患者发生HBsAg血清学清除。

在NEPTUNE研究中, HBeAg血清学转换率最高发生率为36.2% (Peg-IFN- α 2a 180 μ g/周治疗48周组), 14%患者出现延迟HBeAg血清学转换, 初始应答患者中持续HBeAg血清学转换率为86%。Peg-IFN- α 2b的治疗效果与之类似。

HBeAg阴性患者Peg-IFN- α 2a 180 μ g/周治疗48周后, 59%患者转氨酶正常, 43%患者HBV DNA < 20 000拷贝/ml, 19%患者HBV DNA < 400 拷贝/ml; 终止治疗6个月后, 3%患者发生HBsAg血清学清除。

代偿期乙型肝炎肝硬化患者单用Peg-IFN- α 2b治疗和Peg-IFN- α 2b联用LAM治疗52周的持续病毒学应答发生率比无肝硬化患者高(30% vs 14%, $P = 0.02$), 肝纤维化改善程度更大, 但不良反应相当。

IFN或Peg-IFN联合LAM/ADV治疗与IFN或Peg-IFN单药治疗相比, 治疗过程中, HBV DNA抑制率更高, 但治疗后持续应答率无区别。在小规模研究中, 先短期用核苷(酸)类似物抑制病毒, 再应用Peg-IFN, HBV DNA低于检测下限的比率和HBeAg消失率比单用Peg-IFN发生率要高。目前正在进行Peg-IFN和核苷(酸)类似物的各种不同的联合治疗试验, 包括序贯治疗或短期联合治疗。然而, 在没有足够证据证实联合治疗优于单药治疗之前, 不推荐用于临床实践。

干扰素治疗应答的预测因子包括基线ALT高水平、HBV DNA低水平、基因型等。Peg-IFN治疗过程中ALT水平升高后出现HBV DNA和HBeAg水平下降是治疗终点应答和终止治疗后持续应答的预测因子; 治疗过程中, HBsAg水平或下降程度是预测持续应答的强有力因子, 12周和24周是重要的时间监测点。

干扰素最常见的不良反应为流感样症状和骨髓抑制。NEU < 1000/ml和PLT < 50 000/ml不常见, 除非患者有肝硬化或治疗前细胞数就偏低。除患者存在肝硬化或免疫抑制之外, 由干扰素造成的中性粒细胞减少和血小板减少不增加感染和出血风险。患者对干扰素产生的不良反应一般都

能耐受, 仅2%~8%的患者因不良反应终止治疗。

2.3 关于胸腺素 α 1 胸腺素 α 1 1.6 mg/次, 每周2次, 治疗6个月, ALT复常、HBeAg消失和HBV DNA低于检测下限发生率较高, 联合IFN治疗HBeAg血清学转换发生率更高, 联合LAM治疗24周时HBeAg血清学转换率差别明显, 但治疗52周时无明显差别。胸腺素 α 1的优点是疗程固定、不良反应小, 但与其他药物研究相比, 受试者数量太少, 因此需要更多大规模研究证实其有效性。

免疫调节药物总结: Peg-IFN因药代动力学更好、使用更便捷、疗效更好, 最终将取代普通干扰素。HBeAg血清学转换率和HBeAg血清学清除率会随着时间的延长增加。在肝硬化代偿期患者中, 干扰素治疗效果与无肝硬化患者相同甚至更好, 而不良反应相似。失代偿期肝硬化患者干扰素禁用。基线和治疗中的应答预测因子是将来优化和改进干扰素治疗的有力工具。胸腺素 α 1是治疗HBeAg阳性和HBeAg阴性CHB患者的有效药物。

3 核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogs, NUCs]

LAM、ADV、ETV和LdT是所有亚太国家均已批准上市的药物, TDF在某些国家已经上市, 在另外一些国家等待批准上市, 克拉夫定在韩国和菲律宾批准上市, 但在其他国家由于肌病不良反应已经停产。

NUCs从结构上可分为L-核苷、无环核苷磷酸酯和D-环戊烯, 反映出抗病毒药物耐药的不同形式, 见表3。不同的NUCs治疗特点见表4。

NUCs治疗总结: 与LAM或ADV相比, ETV和TDF抑制病毒作用更强、耐药发生率更低。持续病毒抑制与肝脏组织学改善和肝纤维化及肝硬化程度减轻相关。抗病毒作用强弱与HBeAg和HBsAg血清学转换无关。治疗中监测和调整用药可减少耐药发生风险。队列研究证实高达40%患者发生病毒学突破与耐药发生无关, 但可能与不能坚持服药有关。挽救治疗应选用无交叉耐药的药物, 并应在发生基因学突破时及时进行。肾功

表 3 CHB抗病毒药物耐药的形式和途径

途径	Rt区氨基酸替代	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
	野生型	S	S	S	S	S
L-核苷 (LAM/LdT)	M204I/V	R	R	I	S	S
无环磷酸酯 (ADV)	N236T	S	S	S	R	I
共同耐药 (LAM、LdT、ADV)	A181T/V	R	R	S	R	I
双重耐药 (ADV、TDF)	A181T/V + N236T	R	R	S	R	R
	L181M + M204V/I					
D-环戊烷 (ETV)	± I169 ± T184 ± S202 ± M250	R	R	R	S	S

表 4 根据大型随机对照试验和长期随访队列数据得到的CHB初治患者中5种直接抗病毒药物病毒学应答的比较

HBeAg	LAM		ADV		ETV		LdT		TDF	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
HBV DNA检测不到 (%)										
1年	36~40	71~72	12~21	63~71	67~71	88~90	60	88	76	93
2年	39	57	NA	71	80~83	96	56	83	NA	NA
3年	20	40	36	73	83~89	98	77	83	72	87
4年	NA	NA	38	62	91	NA	NA	NA	NA	NA
5年	NA	NA	39	53	94	NA	NA	NA	NA	NA
HBeAg血清学转换率 (%)										
1年	15~22	NA	12~18	NA	21~22	NA	23	NA	21	NA
2年	25~29	NA	29	NA	31	NA	30	NA	26	NA
3年	35~40	NA	37	NA	44 ^a	NA	37 ^b	NA	26	NA
4年	46~47	NA	35	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5年	44	NA	30	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
基因型耐药率 (%)										
1年	12~24	6	0	0	0	0	5	2	0	0
2年	40~50	26	NA	3	0	NA	25	22	0	0
3年	53~71	NA	NA	11	1.2		+ 3.6	+ 6.2	0	0
4年	67~70	NA	NA	18	1.2		NA	NA	0	0
5年	71	NA	NA	29	1.2		NA	NA	0	0

注: NA: 没有可获得的数据; ^a3年累计HBeAg血清学转换率; ^b除外第2年已发生耐药的患者

能不全或肾衰竭患者用药注意事项与普通患者相同。因为所有的NUCs在尿中均以原型排出, 药物剂量应根据GFR调整: GFR < 50 ml/min, 每天半量或每隔1天全量; GFR 30~49 ml/min: 每3天1次全量; GFR 10~29 ml/min: 透析后每周1次全量。HBeAg阳性患者, 如果HBeAg血清学转换、HBV DNA低于检测下限超过1年可考虑停药。HBeAg阴性患者在HBV DNA低于检测下限1年后停药, 停药后1年有50%的患者会发生反弹。HBsAg清除是一个遥远而理想的停药终点, HBsAg滴度是指导治

疗终点的一个有效标记物。大部分患者应用NUCs需要长期治疗, 因此耐药就值得关注。在初始治疗前, 应当考虑药物的抗病毒作用强度、耐药发生率、价格。总之, 一线治疗药物为ETV和TDF, 二线治疗药物为LdT、ADV和LAM。药物经济学研究在亚太地区某些国家十分重要, 因为药物价格是初始治疗选择药物时最重要的因素。

4 关于特殊人群

4.1 孕妇 育龄期妇女首选干扰素, 干扰素治疗期间不能怀孕。孕妇只能使用NUCs, 其中LdT和

TDF为妊娠B级药物, LAM、ADV和ETV为妊娠C级药物。高病毒血症的母亲孕后期进行抗病毒治疗, 比仅在出生后对婴儿进行主动-被动免疫能进一步减少婴儿HBV感染风险, 然而, 益处有多大、初始治疗时HBV DNA水平为多高、最佳开始治疗时机、哪种抗病毒药物最合适还在进一步商讨之中。

4.2 HCV、HDV或HIV重叠感染 在指定治疗策略前, 确定优势病毒。HBV占优势, 治疗HBV; HCV占优势, 需用IFN联合RBV。HDV感染时, LAM、ADV无效, 需用干扰素。HIV重叠感染时, TDF、LAM为HAART治疗中的必需部分。

4.3 肝脏失代偿期患者 患者肝功能Child-Pugh B或C级时, 因为即使应用小剂量干扰素也有显著不良反应, 出现严重细菌感染并且使肝病进一步恶化, 禁忌应用干扰素治疗。LAM的耐受性好, 能改善临床或稳定疾病, 尤其是在完成了至少6个月治疗的患者中。推荐早期治疗以改善预后。另外很多研究证实其他NUCs(ETV、ADV、LdT等)也可用于治疗失代偿期肝硬化患者。这些研究一致表明, 越早进行治疗, 预后越好。严重失代偿期肝病患者肾功能不全和乳酸酸中毒风险增加, ETV治疗过程中, MELD评分 ≥ 21 分可能会发生乳酸酸中毒, 因此在这些人群中需要密切监测肾功能和乳酸酸中毒。

4.4 儿童患者 ALT升高的儿童使用IFN和LAM治疗有着和成人相近的治疗应答率。最近, 儿童肝病专家会议报告指出, LAM治疗应该在年满3周岁以后进行, ADV治疗应该在年满12周岁以后进行, ETV治疗应该在年满16周岁以后进行; IFN- α 在年满1周岁即可进行。尚未在儿童中进行Peg-IFN和TDF研究, 但推测治疗效果可能和成人相似。儿童患者治疗比成人患者更关注长期用药安全性和耐药性。一项长期随访研究显示与未治疗的儿童患者相比, IFN治疗几乎无任何益处。因此, 儿童患者通常不推荐进行药物治疗, 因为缺乏长期益处, 增加开始药物治疗的风险。除非有确切证据证实患儿有明确或显著的肝脏失代偿, 或有严

重肝病或进展期肝纤维化/肝硬化才进行治疗。

4.5 耐药患者 使用低基因屏障NUCs治疗的患者可能在治疗第1年就发生耐药。一旦发生病毒学突破并证实为耐药, 就应该在HBV DNA增长至 2×10^6 IU/ml之前尽快使用无交叉耐药的NUCs进行挽救治疗, 见表3。随机对照研究证实Peg-IFN- α 2a在LAM耐药患者中有效。

4.6 使用免疫抑制剂或化疗的患者 在进行癌症化疗或免疫抑制的CHB患者中, 20%~50%的患者发生HBV DNA再活化复制, 尤其是在使用大剂量类固醇激素治疗的患者中。通常在化疗的第2~3个疗程后发生再活化。基线高病毒载量是HBV再活化最重要的预测因子。在进行化疗栓塞的HCC患者, 也有30%左右的患者观察到HBV再活化, HBV DNA > 2000 IU/ml是一个危险因子。在HBsAg阳性的器官移植受者和进行化疗的肿瘤患者中, LAM是治疗HBV再活化的一种有效药物, 尤其是预先进行LAM治疗能够显著降低再活化风险, 减少死亡。ETV和TDF因其抑制病毒作用强、耐药发生率低而比LAM更有应用前景。很少有研究免疫抑制治疗对隐匿性HBV感染的影响。在一项244名接受化疗的HBsAg始终阴性的淋巴瘤患者中, 有8例发展为新的HBV相关肝炎, 3例发展为暴发性肝衰竭, HBV DNA增加100倍。这些患者对LAM治疗有应答, 但有1例死于肝衰竭。这些发现表明即使在HBV流行区, 化疗后发生新的HBV相关肝炎的发生率仍然很低。建议HBsAg阴性、抗-HBc阳性的患者, 尤其是在接受生物制剂(如利妥昔单抗或依那西普)加含有类固醇的药物治疗时, 应当密切监测, 以便尽早开始NUC治疗。最近报告连接CTL抗原-4的一种可溶性融合蛋白与HBsAg阴性、抗-HBc和抗-HBs阳性患者的HBV再活化有关。

除肝移植以外的实体器官移植的HBsAg阳性受者的免疫抑制与频繁快速的肝病进展相关, 有时可能与纤维化胆固醇肝炎相关。因此推荐在所有HBsAg阳性的器官移植受者接受NUC治疗, 优先选择使用ETV或TDF, 以持续抑制HBV。

4.7 HBV感染的肝移植 肝移植是肝衰竭和HCC患者的一种性价比高的治疗手段,具有良好的5年生存率。经济快速增长和活体肝脏捐献使得以乙型肝炎为主要特点的急慢性肝衰竭在亚太地区的肝移植得到迅速发展。肝移植后使用大剂量HBIG预防HBV再激活不仅价格昂贵,而且对移植时HBV DNA阳性的受者疗效欠佳。且LAM联合小剂量HBIG治疗可有效预防和治疗HBV再激活, LAM耐药时仍可使用ADV、TDF或ETV进行挽救治疗。有研究数据显示使用一种强效高基因屏障的药物(如ETV或TDF)或联合使用两种无交叉耐药的药物(如LAM/ADV、TDF/FTC)与目前LAM联合HBIG预防治疗相似的安全性和疗效,而且价格相对较低,使用便捷且无需长期每月注射HBIG。因此将来HBIG免疫预防治疗将会大大减少,只有在移植时高病毒载量患者的围手术期使用。

4.8 HCC根治性治疗或局部治疗前后的抗病毒治疗 因为广泛进行HCC监测,越来越多的HCC患者接受了根治性治疗,如HCC切除或经皮射频消融治疗。大部分HCC患者由肝硬化或进展期肝纤维化发展而来,因此应该进行肝病的治疗。使用NUCs预防HCC复发的研究十分有限,这些研究病例数量少,治疗时间短且结果并不确定,故需要有设计更好的研究、更好的抗病毒药物来证实抗病毒治疗能够很好地预防HCC复发。

5 相关问题和推荐意见

推荐证据分为I级(至少有一个设计良好的随机对照试验)、II级(设计良好的病例对照研究)、III级(病例系列、病例报告或有缺陷的临床试验)、IV级(基于临床经验、描述性研究或专家委员会报告的知名作者的意见)。推荐分级分为A级(强烈推荐)和B级(一般推荐)。

关于总体管理:治疗前应进行全面评估,包括血细胞计数、生化检测、HBV DNA复制情况、肝纤维化严重程度。HBV基因型和HBsAg水平能提供一些额外的信息,尤其是对IFN治疗。除了药物直接治疗肝病外,对患者进行忠告建议也十分重要,甚至在抗病毒治疗成功与否中起着至关重

要的作用。这包括提供HBV感染力和传播方式的信息、家庭成员之间及性交对象之间的预防手段(如注射疫苗)、对生活方式的建议如活动量、饮食、酒精摄入、危险行为等。即使未发生肝硬化或肝癌,慢性HBV感染者大部分对其自身状态仍有消极的心理学、社会学和生理学症状,这些症状也包括在建议忠告之中。应当根据患者的需要进行个体化治疗。

推荐1: 必须在药物治疗前进行全面评估和建议忠告(IIA)。

关于治疗指导意见: PNALT或ALT轻度升高的患者组织学改变轻微,现有的药物治疗难以发生HBeAg血清学转换,因此,这类患者不推荐治疗,除非有证据证实有进展期肝纤维化或肝硬化。这类患者应于第一年每3个月复查1次,复检若为HBeAg阳性,则每3个月复查1次;若为HBeAg阴性,则每半年复查1次。血清HBV DNA > 20 000 IU/ml且PNALT的HBeAg患者也应每3个月复查1次。高危HBV感染人群(男性,年龄> 40岁、肝硬化患者、有严重肝病家族史)应每3~6个月行超声检查或化验AFP并监测HCC。年龄> 40岁的病毒血症患者,尤其是ALT处于正常高限或轻度升高的患者,应进行肝组织活检。近期有系统的综述显示PNALT和HBV DNA 2000~20 000 IU/ml的HBeAg阴性携带者很少发生肝脏组织学改变,因此,这些患者既不需要进行肝组织活检,也不需要立即进行抗病毒治疗,但需要在接下来3年之中进行密切监测。HBV DNA复制活跃[HBeAg阳性和(或)HBV DNA > 2000~20 000 IU/ml]、ALT升高的患者需要进行治疗。推荐抗病毒治疗前进行肝组织活检以评估炎性坏死程度、确定肝纤维化分期、除外其他可能导致ALT升高的因素。若不能进行肝组织活检,可选择进行无创检查以评估肝脏纤维化程度。

推荐2: 病毒复制但PNALT或ALT轻度升高的患者不应进行治疗,除非有进展期肝纤维化或肝硬化。他们需每3~6个月进行随访和监测HCC(IA)。

推荐3: 推荐ALT正常高限或ALT轻度升高和40岁以上的病毒血症患者进行肝组织活检, 除非有临床肝硬化证据(IIA)。

关于治疗时机(见图1、2、3): 患者应该在ALT持续升高 $\geq 2 \times \text{ULN}$ (观察期至少1个月)进行治疗。ALT有升高趋势(从正常或轻度升高水平)或 $\text{ALT} > 5 \times \text{ULN}$ 的患者可能出现一次发作, 接下来可能会发生重症肝病或肝脏失代偿。应当每周1次或每周两次密切监测血清ALT、TBil和PT。应当及时进行治疗以阻止疾病进展或延缓肝脏失代偿, 尤其是在 $\text{HBV DNA} > 3 \times 10^8 \text{ IU/ml}$ 的患者

或有进展期肝纤维化的患者。但这些发作, 尤其是在 HBV DNA 水平下降或 $< 200\,000 \text{ IU/ml}$ 的患者中可能会先发生自发的HBeAg血清学转换, 疾病随之减轻。因此, 若无肝脏失代偿表现, 则应观察3个月并延缓治疗。

推荐4: $\text{ALT} \geq 2 \times \text{ULN}$ 和 $\text{HBV DNA} \geq 2.0 \times 10^4 \text{ IU/ml}$ (HBeAg阳性)或 $2.0 \times 10^3 \text{ IU/ml}$ (HBeAg阴性)的慢性HBV感染者, 以及无论其ALT水平如何的进展期肝纤维化或肝硬化患者均应进行治疗(IA)。如果即将发生或已发生肝脏失代偿, 应尽早进行治疗(IA)。否则, 推荐观察

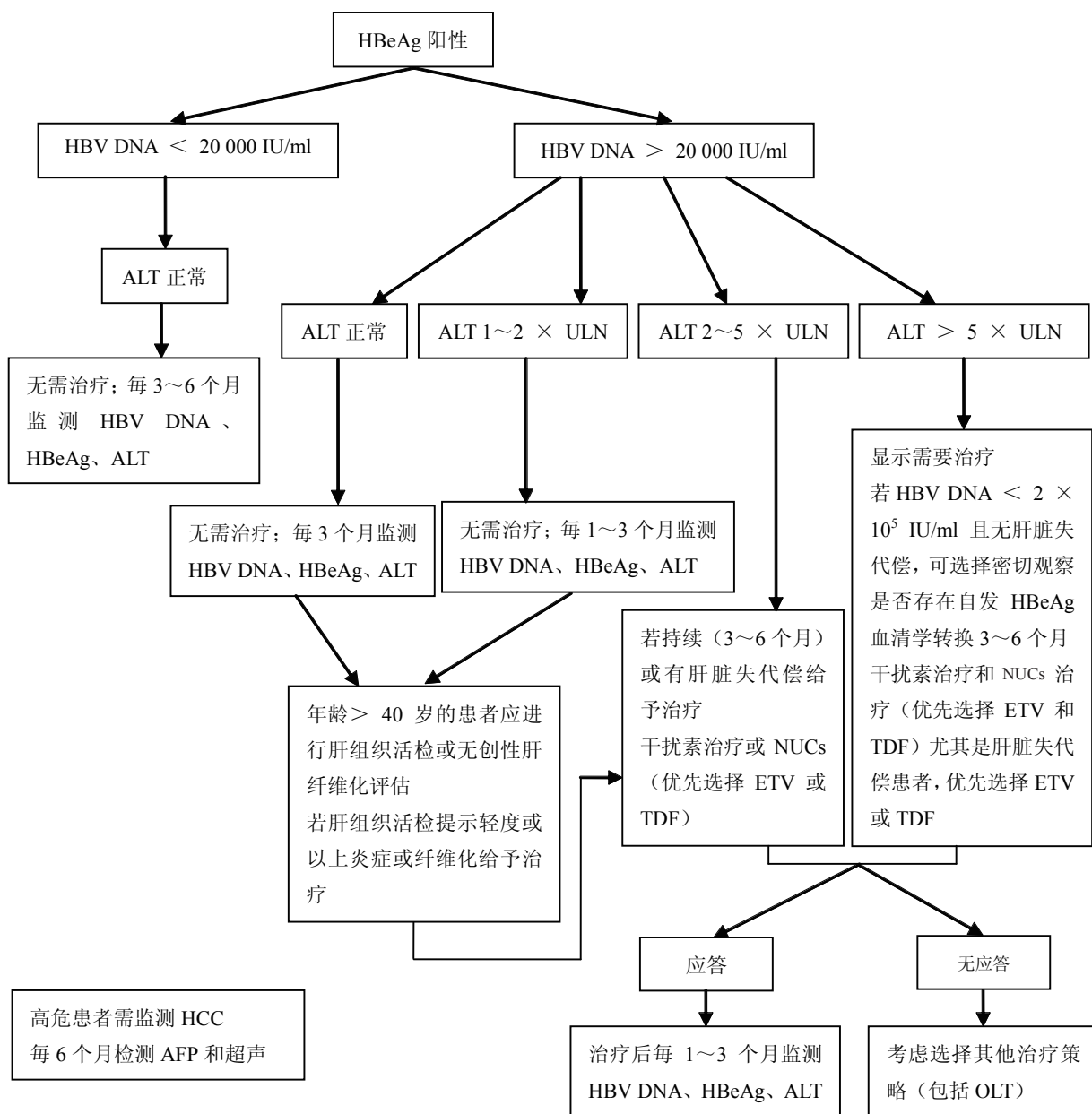


图 1 HBeAg阳性CHB患者治疗流程图

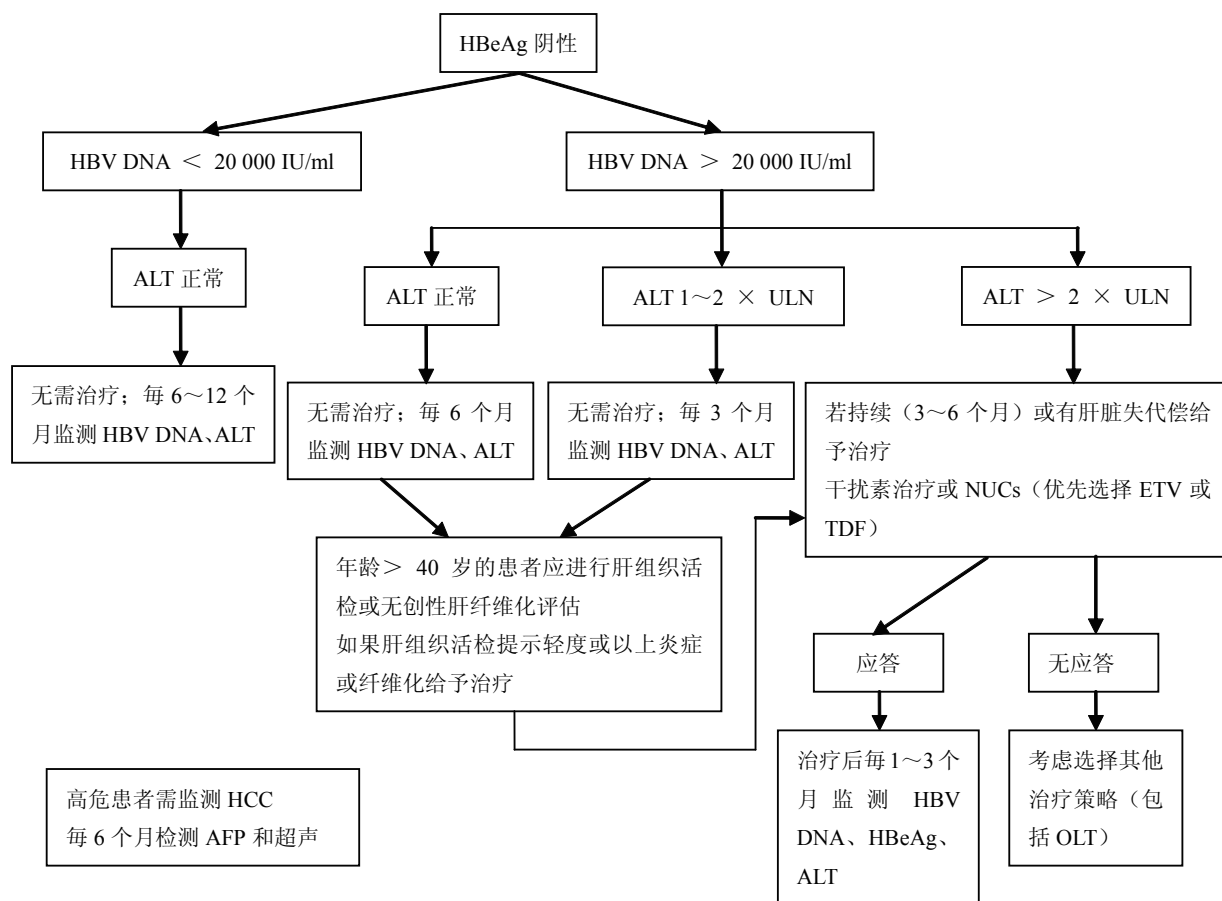


图 2 HBeAg阴性CHB患者治疗流程图

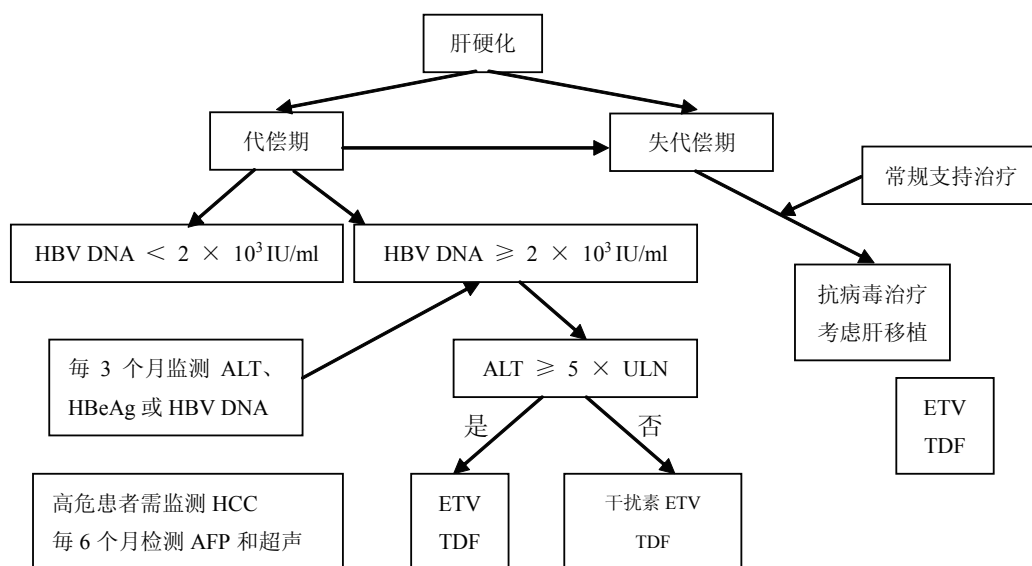


图 3 乙型肝炎肝硬化患者治疗流程图

3~6个月来确定是否需要治疗(IIA)。再治疗的推荐意见同上。

关于使用何种药物或何种治疗策略: 现有批准上市治疗慢性HBV感染的药物持续长期疗效相

对有限, 因此, 需要慎重考虑患者年龄、肝病严重程度、持续应答的可能性、耐药可能性、不良反应和并发症。尚未出现肝脏失代偿的患者初始治疗普通干扰素或Peg-IFN、胸腺素 $\alpha 1$ 、LAM、

ADV、ETV、LdT和TDF均可选择,年轻患者最好选择干扰素治疗。ETV和TDF是首选的NUCs药物。干扰素的持续应答率似乎比直接抗病毒药物高,能够在有限的疗程内获得应答。肝硬化患者对干扰素的应答要比无肝硬化患者对干扰素的应答好,或者至少疗效相当。干扰素治疗不良反应更多,需要密切监测。

ALT $> 5 \times$ ULN的病毒血症患者(包括HBeAg阳性和HBeAg阴性,成人和儿童),如果出现肝脏失代偿,推荐使用ETV、TDF、LdT或LAM。如果没有肝脏失代偿,ALT水平高的患者干扰素疗效好。HBeAg阳性ALT水平在 $(2 \sim 5) \times$ ULN之间的患者,干扰素治疗和NUCs治疗均可。理论上,这类患者对HBV的免疫反应尚未达到足够高度,因此需要进行免疫调节治疗。在HBeAg阴性ALT间断或持续升高、肝组织活检示轻到中度炎症纤维化、血清HBV DNA > 2000 IU/ml (10^4 拷贝/ml)的患者,12个月的Peg-IFN能诱导出比NUCs更高的持续应答率。NUCs需要长期治疗,因此需要考虑耐药性。干扰素治疗的长期疗效(> 5 年)比NUCs更好。

选择何种药物治疗需要个体化,根据疾病严重程度、炎症发作史、肝功能、药物作用速度、耐药性、不良反应、药物费用和患者的选择。对每个国家来说,药物治疗的成本效益十分重要,需要独立研究指导选择用药。

推荐5: 初治患者可使用普通干扰素5~10 MU每周3次(I B)或Peg-IFN- α 2a 180 μ g/周或Peg-IFN- α 2b 1~1.5 μ g/(kg·周)(I A),或ETV 0.5 mg/d(I A)、TDF 300 mg/d(I A)、ADV 10 mg/d(I B)、LdT 600 mg/d(I B)、LAM 100 mg/d(I B);也可使用胸腺素 α 1 1.6 mg,每周2次(I B)。NUCs中优先选择ETV或TDF。

关于监测: 为了达到治疗的最大成本效益,治疗后的密切监测十分关键。应该使用标准化试剂进行HBV DNA载量检测,并采用WHO推荐的IU/ml作为单位。如果能够负担,也应考虑进行耐药检测。

推荐6: 治疗期间,应该至少每3个月监测ALT、HBeAg和或HBV DNA(I A)。如果使用TDF或ADV,应该监测肾功能(I A)。应该监测肌无力,尤其是在使用LdT时(II I A)。干扰素治疗时,必需监测血细胞计数和其他不良反应(I A)。

推荐7: 治疗结束后,前3个月应该每月监测ALT和HBV DNA水平以检测早期病毒反弹,之后在治疗后第一年内每3个月进行监测。如无明显异常,之后每3个月(肝硬化患者)或6个月(应答者)进行监测(II A)。对于无应答者,需要进一步监测HBV标志物,一方面发现延迟应答,另一方面显示可以治疗时计划再治疗(II A)。

关于终止治疗时机: 干扰素治疗的疗程是有限的,无论是否获得应答,也推荐在干扰素治疗后观察6~12个月,一方面发现延迟应答,另一方面监测是否有持续应答,是否需要重新治疗或其他治疗。胸腺素 α 1的推荐治疗时间是6个月,治疗结束后应观察12个月。

因为NUCs耐药发生率随着治疗时间的延长而增加,因此在患者获得HBeAg血清学转换、HBV DBA消失(PCR)至少12个月时可停止抗病毒治疗。对于那些HBeAg仍阳性的患者,是继续治疗还是停止治疗应该个体化,需要评估临床/病毒学反应、疾病严重程度。如果出现耐药,提示需用其他药物进行挽救治疗。对于HBeAg阴性的患者,尚不清楚NUCs治疗的最佳疗程,除非HBsAg消失,否则停药应根据临床应答和肝病严重程度决定。

推荐8: 对于普通干扰素,推荐疗程为4~6个月(HBeAg阳性患者)(I A)和至少1年(HBeAg阴性患者)(I A)。对于Peg-IFN,推荐疗程为12个月(I A)。对于胸腺素 α 1, HBeAg阳性(I A)和HBeAg阴性(II B)的患者推荐治疗疗程均为6个月。

推荐9: 对于NUCs, HBeAg阳性患者获得HBeAg血清学转换、HBV DNA检测不到至少1年后可停止抗病毒治疗(II A)。HBeAg阴性患者,

如果HBsAg仍然阳性,尚不清楚需要进行多长时间治疗,但在患者治疗至少2年,有3次间隔6个月均未检测出HBV DNA时可考虑停药(IIA)。依从性好的患者如果使用LAM、LdT或ADV初次治疗3个月时失败或6个月时应答不佳,换用一种更强的药物或加用一种无交叉耐药的药物(IA、II)。

关于特殊人群:

生育期女性患者:当育龄期女性需要进行治疗,既要考虑药物的特性,也要考虑药量的持续作用。孕期最后3个月的孕妇在HBV DNA $> 2 \times 10^6$ IU/ml时服用足量LAM或LdT是安全的,而且能够有效阻断HBV母婴传播,性价比高。

推荐10-1:育龄期女性尚未生育患者,更推荐进行干扰素治疗,不鼓励干扰素治疗期间怀孕(IA)。需要治疗的孕妇应使用妊娠B级NUCs(IIA)。

推荐10-2:为了阻断母婴传播,HBV DNA高水平($> 2 \times 10^6$ IU/ml)的孕妇可在孕期最后3个月服用LdT治疗(IIA),也可选择TDF(III A)。

重叠HIV感染者:所有HBV DNA > 2000 IU/ml和(或)有明显炎性坏死或纤维化的HIV感染者均应考虑进行HBV治疗。应根据患者的HIV状态进行个体化治疗。所有CD4细胞计数 < 500 /ml的HIV/HBV重叠感染者均应接受含有TDF + FTC/LAM的ART治疗,而CD4细胞计数 > 500 /ml的患者可选择干扰素和ADV治疗。实际上,含有TDF + FTC/LAM的ART仍然是一种选择。

推荐11:含有TDF + FTC/LAM的ART是绝大多数HIV-HBV重叠感染者的治疗选择。若CD4细胞计数 > 500 /ml且不能保障进行ART,可考虑选择使用ADV或Peg-IFN(IIA)。

重叠HCV或HDV感染的患者:在指定治疗策略前明确何种病毒占优势十分重要。

推荐12:重叠HCV或HDV感染的患者,应明确哪种病毒占优势,根据优势病毒进行治疗(IA)。

失代偿期肝病患者:失代偿期肝病患者禁止使用干扰素,应立即使用强效快速抑制病毒的NUCs。

推荐13:发生明显肝脏失代偿或即将失代偿的患者可选择ETV或TDF治疗(IA)。NUCs初治患者也可选择LdT、LAM或ADV(IB),这些患者应监测肾功能和乳酸酸中毒,尤其是MELD评分 > 20 的患者(III A)。

耐药患者:有病毒学突破证据(即HBV DNA比最低水平升高1 \log_{10} IU/ml)的患者,甚至自称依从性良好的患者,应检测是否发生病毒耐药。耐药患者应尽早进行挽救治疗以免发生耐药。

推荐14:LAM耐药患者,加用ADV(IA)或换用TDF(IIA),换用ETV 1 mg/d也是一种选择(IB),但是不推荐使用。ADV耐药患者,加用LAM、LdT、ETV或换用TDF(III A)。LdT耐药患者,加用ADV或换用TDF(III A)。ETV耐药患者,加用TDF或ADV(III A)。对LAM、LdT和ADV原发治疗失败或耐药的,换用ETV + TDF治疗(III A)。

免疫抑制或化疗患者:在接受免疫抑制治疗和化疗的患者,HBV再活化是一种严重的并发症。在临床出现黄疸和失代偿表现之前,尽早使用LAM治疗是有效的。化疗之前就开始使用LAM治疗效果明显好于化疗之后开始LAM治疗。尚未报告使用其他抗病毒药物进行预防治疗。

推荐15-1:在接受免疫抑制治疗或化疗之前,患者应当筛查HBsAg(IVA)。若HBsAg阳性,如有临床需要,应开始NUCs治疗(IA)。否则推荐在免疫抑制治疗或化疗之前使用LAM预防治疗,并一直持续至治疗结束至少6个月(IA)。ETV或TDF也可用于预防治疗(III A)。

推荐15-2:接受生物制剂如抗-CD20利妥昔单抗或抗-TNF- α 依那西普的患者应当筛查抗-HBc。如果抗-HBc阳性,应当密切监测HBV DNA,如果需要应使用NUC进行治疗(IVA)。

器官移植患者:NUCs能够有效抑制器官移植患者HBV DNA,与HBIG联合使用能够预防肝移

植后HBV复发、治疗HBV相关的同种异体移植感染。充分使用这些药物可改善患者预后。

推荐16-1: 在所有位列器官移植名单的HBV感染者, 如果HBV DNA能够检测得到, 推荐进行NUC(s)治疗(IIA)。对于肝移植, LAM联合低剂量HBIG(400~800 U, 每日1次, 肌注1周, 继而400~800 U, 每月1次, 长期治疗)能够安全有效预防移植物发生HBV再感染(IIA)。也可考虑选择LAM + ADV或ETV进行预防(IIA)。

推荐16-2: 晚期(移植后至少12个月)ADV替代HBIG进行预防是安全经济有效的(IIA)。“低危”患者晚期可考虑换为LAM单药治疗(IA)。

推荐16-3: 尚未治疗的HBV感染者接受抗-HBc阳性供体肝移植后应当长期接受LAM或HBIG预防治疗(IIIA)。

HCC根治性治疗后进行局部治疗前后的患者: 因为绝大多数HCC患者由肝硬化或进展期肝纤维化发展而来, 故对于肝病的治疗和无HCC的肝硬化或进展期肝纤维化患者一样。

推荐17: 所有HBV DNA > 2000 IU/ml的HCC患者在HCC根治性治疗前/后, 与无HCC的患者一样, 均推荐应用NUCs治疗(IIIB)。所有将要进行化疗栓塞患者应先行NUC治疗(IIA)。

6 关于尚未解决需进一步研究的问题和领域

6.1 在制定干扰素治疗计划之前, 是否应该常规考虑HBV基因分型?

6.2 慢性HBV感染的儿童患者的治疗策略是什么? 是必要性还是应答可能性?

6.3 有没有治疗慢性HDV感染更有效的药物?

6.4 撤减激素、NUC(s)冲击治疗或其他免疫调节药物或免疫调节模式的作用是什么?

6.5 增强疗效的最佳联合治疗是什么?

6.6 HBsAg在治疗策略中的作用是什么? 如作为早期停止治疗的标尺?

6.7 测定肝脏纤维化的最好的无创检测手段是什么? 需要更多比较研究。

6.8 多药物耐药的最佳治疗是什么?

收稿日期: 2012-07-03

• 消息 •

本刊网上采编系统开通使用通知

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家, 方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿, 提高杂志工作效率, 《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部引进了期刊采编系统, 并建设了门户网站。该采编系统在功能上可以实现作者在线投稿、在线查询稿件处理进展; 编辑在线收稿、送审, 在线编辑加工; 审稿专家在线审稿; 各种表格、数据的批量生成和保存等。请作者登陆编辑部网址<http://zggbzzj-ditan.com>, 注册后进行在线投稿并查询稿件处理进度。敬请广大读者、投稿作者、审稿专家使用本系统, 并向编辑部反馈意见, 以不断对系统进行改进。如您在操作上碰到任何问题, 请与编辑部联系(010-84322058)。感谢您对本刊的关注与支持!

本刊编辑部