

慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识：2015年更新

慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会

抗病毒治疗是慢性乙型肝炎（CHB）治疗的关键。近年来随着抗病毒治疗不断进展，一般患者的治疗逐渐趋于规范，而CHB特殊患者由于循证医学证据相对不足、相关指南无统一的推荐意见等原因成为临床治疗的难点。为进一步规范这些特殊患者的治疗，2010年《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》、《临床肝胆病杂志》与《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑部组织相关专家对相关资料进行整理与分析，形成了《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识》。2014年《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》、《中国肝脏病杂志（电子版）》与Infection International（electronic version）杂志编辑部再次组织专家结合最新的循证医学证据对该共识进行更新。为将最新的循证医学建议提供给广大肝病与感染病医务工作者，《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》、《中国肝脏病杂志（电子版）》与Infection International（electronic version）再次组织相关专家对相关数据进行分析整理，形成了《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识：2015年更新》。

本共识中的特殊人群包括HBV相关的失代偿期肝硬化患者、肝衰竭患者、肝移植以及肝细胞癌（HCC）患者；处于特殊年龄或生理阶段患者（包括老年患者、儿童患者与妊娠患者）；合并其他疾病状态的患者（包括合并其他病毒感染、合并肾脏疾病、合并自身免疫性甲状腺功能异常以及需接受免疫抑制剂或细胞毒药物治疗的患者）；ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$ 的患者（包括ALT正常且30岁以上与高HBV DNA载量且ALT在 $1 \sim 2 \times \text{ULN}$ 的患者）。其他特殊人群，如核苷（酸）类似物耐药患者以及CHB合并糖尿病的患者

等，已有相关共识发布；对此本共识不再赘述。

本《共识》数据来源包括：①PubMed截止至2014年11月关于ETV的文献；②中文数据库中关于恩替卡韦的文献；③AASLD、EASL和APASL截止至2014年11月的年会会议摘要；④专家的个人经验与意见。相应证据及推荐等级见表1。《共识》经专家委员会讨论，可作为相关患者抗病毒治疗的指导。但此类患者治疗受多种因素影响，应在规范化基础上进行个体化治疗以达到最佳治疗效果。随着相关临床证据的不断积累，专家委员会将对《共识》内容进行持续更新。

1 HBV相关失代偿期肝硬化患者

HBV相关失代偿期肝硬化患者是指Child-Pugh分级为B或C级以及出现肝性脑病、腹水或食管胃底静脉曲张破裂出血等并发症的肝硬化患者。一般建议失代偿期肝硬化患者只要HBV DNA可检出就应进行抗病毒治疗，部分专家建议失代偿期肝硬化患者只要HBsAg阳性即可酌情考虑抗病毒治疗。此类患者抗病毒疗程往往较长，大部分患者需终生治疗。

Wong等^[3]报道恩替卡韦（ETV）治疗HBV相关肝硬化患者5年，与未进行抗病毒治疗患者相比，应用ETV治疗者出现肝脏不良事件、HCC与肝病相关死亡风险均显著降低。Chang等^[4]研究表明严重肝纤维化或肝硬化患者者经过ETV治疗6年，不仅可有效抑制HBV复制，还可使患者纤维化评分显著下降，ETV长期治疗可逆转部分患者肝硬化组织学改变。Li等^[5]报道与未应用抗病毒治疗的肝硬化患者相比，ETV治疗可显著降低患者食管胃底静脉曲张破裂出血发生率。Lange等^[6]报道提示ETV治疗MELD评分 > 20 分的

表1 循证医学证据与推荐等级（参照GRADE系统^[1,2]）

证据等级	等级说明
A级	证据来源于多项随机临床研究或多项荟萃分析；
B级	证据来源于单项随机研究，或多项非随机研究；
C级	证据来源于专家共识观点，病例报道或诊疗规范性文件。
推荐等级	等级说明
强烈推荐①	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见；
慎重推荐②	证据价值参差不齐，推荐意见存在不确定性，或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等，更倾向于较低等级的推荐。

肝硬化,部分患者有发生乳酸酸中毒风险,提示对于MELD评分>20分的肝硬化患者应慎用ETV;但Petrosino等^[7]比较MELD评分中位数为25分且应用ETV治疗的乙型肝炎肝硬化患者与病情相当的其他原因所致肝硬化者的乳酸水平,提示ETV在危重患者中耐受性良好,其乳酸升高与ETV间并无显著相关性。同样,Tsai等^[8]报道替诺福韦酯(TDF)治疗亚洲肝硬化患者240周,19/22(86%)例基线存在肝硬化患者肝硬化病情得到逆转。Liaw等^[9]报道TDF治疗失代偿期肝硬化患者,可有效抑制患者HBV DNA并改善患者Child-Pugh评分。Koklu等^[10]比较了HBV相关失代偿期肝硬化患者应用TDF、ETV与LAM的长期疗效,结果显示TDF和ETV在病毒学应答率、生物化学应答和Child-Pugh评分改善方面均优于LAM;单用LAM患者随访过程中由32%患者需调整治疗方案。因此ETV与TDF治疗失代偿期肝硬化患者,可长期有效抑制患者HBV、改善患者肝脏组织学及肝功能情况,降低患者肝硬化并发症与HCC发生率。

早期LAM对照安慰剂治疗CHB伴有明显肝纤维化或肝硬化患者的研究结果表明,LAM治疗患者出现病情进展的比率显著低于安慰剂对照组。但LAM治疗6~12个月后可出现耐药相关变异,部分肝硬化患者因耐药变异导致肝病恶化^[11]。同样,Yang等^[12]报道LdT治疗62例失代偿期肝硬化患者96周可抑制患者HBV DNA并改善患者Child-Pugh评分;但考虑到此类患者需长期甚至终生服药的情况,LdT的长期治疗的耐药问题使患者面临病情恶化乃至死亡的风险。因此,与会专家不建议首选LAM与LdT单药治疗失代偿期肝硬化患者。

ADV治疗HBV相关肝硬化患者可抑制患者HBV DNA并改善患者肝纤维化^[13]。但ADV单药抑制HBV DNA作用较弱,而肝硬化患者HCC发生率下降与患者HBV DNA抑制程度相关^[14];且失代偿期肝硬化患者本身多存在不同程度的肾功能损伤,ADV长期应用使此类患者肾功能损伤几率显著增加^[15]。基于此,与会专家建议慎重选择ADV单药用于失代偿期肝硬化患者抗病毒治疗。

Lian等^[16]报道初始采用LAM与ADV联合治疗失代偿期肝硬化患者,并采用ETV单药治疗作为对照,结果表明,治疗96周LAM + ADV治疗组在HBV DNA抑制、ALT复常、Child-Pugh改善等方面与ETV组相当。Peng等^[17]对LAM + ADV对照ETV治疗失代偿期肝硬化患者的临床研究进行荟萃分析,共纳入7项研究411例患者,结果表明ETV组治疗48周与LAM + ADV组患者抑制HBV DNA作用相当,但ETV组患者Child-Pugh改善率优于LAM + ADV组,且血肌酐升高发生率显著低于LAM + ADV组。基于此,与会专家建议可考虑选择LAM + ADV初始用于失代偿期肝硬化患者抗病毒治疗,但应密切监测患者肾功能等指标。

失代偿期肝硬化患者应用干扰素(IFN)治疗可导致部分患者出现肝炎发作或病情加重等不良反应,一般不建议此类患者采用IFN进行抗病毒治疗。

推荐意见1:失代偿期肝硬化患者应优先选择强效低耐药的ETV(B1)或TDF(B1)单药治疗;也可考虑选择初

始联合LAM + ADV的方案,但须密切监测患者肾功能等情况(B1);不建议首选LAM(B2)、LdT(B2)与ADV(B2)等单药用于失代偿期肝硬化患者抗病毒治疗。不建议失代偿期肝硬化患者应用IFN进行抗病毒治疗(B1)。

推荐意见2:在失代偿期肝硬化患者开始抗HBV治疗前,应与患者充分沟通,取得患者知情同意,并在治疗过程中监测HBV DNA载量、NAs耐药、肾功能以及乳酸酸中毒等情况(B1)。

2 HBV相关肝衰竭患者

在中国,HBV感染是引起肝衰竭的主要病因之一。HBV相关肝衰竭可进一步分为急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭和慢性肝衰竭,NAs可安全地应用于HBV相关肝衰竭的治疗,并可改善患者的预后^[18,19]。

NAs用于HBV相关的急性、亚急性肝衰竭患者可改善其生存率、降低肝衰竭相关并发症的发生率,对HBsAg阳性或HBV DNA阳性的急性、亚急性肝衰竭患者应考虑尽早应用NAs抗病毒治疗^[20]。对于此类患者建议应用ETV、TDF、LAM或LdT等抑制病毒作用迅速的NAs。抗病毒过程中出现HBsAg及HBV DNA低于检测下限,不能完全排除体内仍残存HBV,因此抗病毒治疗应持续至发生HBsAg血清学转换。就诊时抗-HBs阳性者不必进行抗病毒治疗。

血浆中HBV DNA载量与慢加急性与慢性肝衰竭的预后相关,病毒载量高者预后较差^[21]。慢加急性、慢性肝衰竭患者应用NAs进行抗病毒治疗可改善患者病情、提高生存率并可降低肝移植后乙型肝炎复发的风险。对于早、中期HBV相关慢加急性肝衰竭患者,如果HBV DNA阳性即可考虑抗病毒治疗;晚期慢加急性肝衰竭患者、慢性肝衰竭患者往往需要进行肝脏移植,只要HBsAg或HBV DNA阳性就应进行抗病毒治疗。ETV、TDF与LAM等用于慢加急性肝衰竭患者均有多项研究报道^[22-24]。其中Zhang等^[22]对176例慢加急性肝衰竭患者随访结果表明,患者分别接受ETV或LAM抗病毒治疗,提示两组患者在病程第60天患者生存情况无显著性差异,但ETV组患者52周生存率显著优于LAM组。因此,对于此类患者应优先考虑应用ETV与TDF等抑制病毒作用迅速的NAs。

推荐意见3:符合治疗指征的HBV相关肝衰竭患者应及时抗病毒治疗。HBV相关肝衰竭患者建议首选ETV或TDF抗病毒治疗(B1),也可酌情选用LAM、LdT与ADV等抗病毒治疗(B2)。

3 HBV相关肝移植患者

HBV相关终末期肝病等待肝移植患者应尽快抗病毒治疗以尽可能降低HBV DNA载量,防止移植肝再感染。

LAM和(或)ADV联合乙肝免疫球蛋白(HBIG)可安全有效预防移植肝的再感染。这一方案可将移植肝再感染率降至10%以下^[25]。应用LAM后出现耐药的患者,建议加用ADV^[26]。ETV + HBIG应用于肝移植患者的乙型肝炎复发率较LAM + HBIG显著降低^[27]。多项前瞻性和回顾性研究^[28-33]报道了ETV在CHB相关肝移植患者中的疗效和安全性。另有多项报道^[34,35]TDF用于预防肝移植再感染具有良好的安全

性和有效性。近年多项研究探讨肝移植后应用NAs + HBIG治疗6个月或1年后停用HBIG仅采用NAs预防HBV再感染,初步结果提示单用NAs仍可有效预防HBV再感染;但此方案尚需进一步研究证实^[35,36]。

HBsAg阴性患者在接受抗-HBc阳性的个体供肝有HBV感染复发风险,也应接受长期HBIG和(或)NAs预防治疗^[26,37]。

推荐意见4: HBV感染相关终末期肝病患者可在肝移植前应用抗病毒药物以将HBV DNA降至最低水平,降低患者移植后HBV复发的风险,并可以使部分失代偿肝硬化患者病情得到缓解(A1)。移植肝后可采用ETV、TDF、TDF/FTC、LAM或ADV联合HBIG预防HBV再感染(B1)。HBsAg阴性患者在接受抗-HBc阳性的个体供肝时,也应接受长期HBIG或NAs预防治疗(C1)。

4 肝细胞癌患者

HBV相关HCC患者只要HBV DNA可检测到,均应采用抗病毒治疗。抗病毒治疗可抑制HBV、改善患者肝功能,减少或延缓HCC复发,延长患者生存时间^[38,39]。Wu等^[39]报道了台湾大型肝细胞癌患者接受手术切除后肿瘤复发情况的队列随访研究结果表明,接受NAs抗病毒治疗患者6年肿瘤复发率显著低于未接受NAs抗病毒治疗患者。NAs抗病毒治疗是降低HCC复发风险的独立危险因素。

HBsAg阳性的HCC患者,即使HBV DNA阴性,在接受肝动脉化疗栓塞术、全身化疗等免疫抑制治疗后可出现HBV再激活^[40]。对于此类患者,在接受肝动脉化疗栓塞术等治疗前应给予NA预防HBV再激活。

HCC并非应用IFN- α 的禁忌证,如患者病情需要且其他条件允许,亦可应用IFN- α 抗病毒治疗。

推荐意见5: HBV相关HCC患者应在恰当选择HCC治疗措施的基础上积极进行抗HBV治疗,并且建议优先选择ETV或TDF抗病毒治疗(B1),也可酌情选择LAM、LdT、ADV以及IFN- α 抗病毒治疗(B2)。

5 老年慢性乙型肝炎患者

参考世界卫生组织标准,老年CHB患者是指年龄 ≥ 60 岁的CHB患者。Tan等^[41]报道ETV治疗老年CHB患者与非老年CHB患者的病毒学应答与安全耐受性相当。因此,老年CHB患者治疗可参考一般CHB患者治疗方案,年龄不应作为CHB抗病毒治疗的禁忌证,但在老年患者中应注意以下问题。

5.1 老年患者的治疗应综合评估患者的治疗意愿、治疗风险以及治疗获益情况。尤其是应用IFN- α 治疗患者,应综合评估患者预期的生存情况、肝功能代偿情况、对于可能的不良反应耐受情况、合并高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病情况以及治疗后可能的肝功能改善情况等。

5.2 在治疗过程中以及结束后应密切监测患者治疗应答情况、治疗不良反应,还应注意监测患者血糖、肾脏功能、HCC的发生。

推荐意见6: 老年CHB患者抗病毒治疗应综合评估治疗意愿、治疗风险以及治疗获益情况,建议优先选择ETV(B1)或TDF(C1)抗病毒治疗,也可酌情选择LAM、

LdT、ADV以及IFN- α 抗病毒治疗(C2)。

6 儿童患者

儿童慢性HBV感染者多处于HBV感染的免疫耐受期,对于ALT升高的儿童患者应充分甄别ALT升高的原因,严格把握抗病毒治疗指征。目前美国食品药品监督管理局批准用于儿童患者治疗的药物包括IFN- α (2~17岁)、LAM(3个月~17岁)、TDF(12~17岁)与ADV(12~17岁)。临床试验表明IFN- α 治疗儿童患者的疗效与成人患者相当^[42]。IFN- α 用于儿童患者的推荐剂量为每周3次,每次6 MIU/m²体表面积,最大可达每次10 MIU/m²体表面积。LAM治疗儿童患者的临床试验表明,LAM可安全有效地抑制HBV DNA,并增加患者HBeAg血清学转换率,但治疗1~3年LAM耐药率分别为19%、49%与64%,LAM治疗儿童患者的剂量为3 mg/(kg·d),最大剂量为100 mg/d^[43]。ADV治疗年龄为12~17岁儿童患者的推荐剂量与用法与成年患者相同^[44]。

ETV应用于16岁以上青少年及成人患者的耐受性良好。ETV治疗既往抗HBV治疗无应答的5~17岁CHB儿童患者24周结果表明,ETV可有效降低HBeAg阳性与阴性患者的HBV DNA水平和ALT水平。随访期间未出现与ETV治疗相关的不良事件^[45]。

TDF治疗初治及既往经治的12~17岁儿童的随机、双盲、安慰剂对照的临床研究表明,TDF治疗72周可显著降低患者HBV DNA载量并提高患者ALT复常率,且TDF安全耐受性良好^[46]。

FTC在HIV感染者中已被批准用于0~17岁患儿抗病毒治疗^[47],在体重 > 33 kg且能吞咽胶囊制剂患者可给予200 mg/次,每日1次,口服;不能吞咽胶囊患者,如 > 3 个月龄者,可给予液体制剂6 mg/kg,每日1次; < 3 个月龄者给予3 mg/kg,每日1次。FTC用于HIV/HBV共感染未成年患者的HAART治疗可兼顾抗HBV治疗,但在单纯CHB患者中尚无相关证据,考虑到其疗效与安全性,一般患者可在充分知情同意前提下酌情考虑个体化应用FTC进行抗HBV治疗。

推荐意见7: 儿童患者治疗指征与疗程可参考成人患者,抗病毒治疗应严格把握适应证,可在与家长进行充分沟通并知情同意的情况下,酌情选用IFN- α (2~17岁, A1)、LAM(3个月~17岁, B2)、TDF(12~17岁, B2)、ETV(5~17岁, B2)、ADV(12~17岁, B2)与FTC(0~17岁, C2)进行抗病毒治疗。

7 妊娠与哺乳患者

慢性HBV感染育龄期女性的妊娠管理可参照相关共识^[48]。就抗病毒治疗而言:

7.1 应尽可能在妊娠前完成抗病毒治疗 处于孕期的CHB患者进行抗病毒治疗要考虑抗病毒药物的妊娠安全性这一难题,因此,有生育要求的患者应尽量在孕前进行有效的抗病毒治疗,以期在孕前6个月完成抗病毒治疗。

7.2 意外妊娠患者的抗病毒治疗 抗病毒治疗期间意外妊娠的患者,根据患者所应用的抗病毒药物而采取不同的处理措施。IFN对胎儿发育有明确致畸作用,应充分告知IFN

抗病毒治疗期间意外妊娠的患者的胎儿畸形风险。虽然现有NAs均未进行妊娠患者的临床试验，但大量研究均表明LAM、LdT、FTC与TDF对于妊娠期患者的安全性良好^[49-51]。采用LAM、LdT、FTC或TDF抗病毒治疗期间意外妊娠的患者，可在与患者充分沟通的情况下，继续原方案抗病毒治疗。采用ADV与ETV抗病毒治疗的患者，可视患者HBV DNA抑制等情况酌情换用LAM、LdT、FTC或TDF继续抗病毒治疗。

7.3 妊娠期间肝炎发作患者的抗病毒治疗 ALT轻度升高的妊娠患者可密切观察或暂给予保肝对症治疗，待分娩后再进行抗病毒治疗。肝脏病变较重的妊娠期患者，在与患者充分协商并签署知情同意后，可考虑应用抗病毒治疗，可应用LAM、LdT、TDF等妊娠安全性较高的药物进行抗病毒治疗^[49-51]。

7.4 HBV感染的母婴传播阻断 在母婴传播阻断失败患儿中，约90%患儿的母亲为HBeAg阳性。妊娠患者血清HBV DNA载量是母婴传播的关键因素之一，有效的抗病毒治疗可显著降低HBV母婴传播的发生率。Xu等^[51]研究表明孕34周后给予LAM抗病毒治疗，药物组和对照组的不良反应相似，在1岁时，婴儿HBsAg检出率药物组为18%，而对照组为39%。Zhang等^[52]报道252例HBV DNA > 6 log₁₀拷贝/ml患者于妊娠28周应用LdT 600 mg/天进行母婴传播阻断，结果表明LdT阻断组于分娩后52周新生儿HBsAg阳性率显著低于未应用NAs阻断组（2.2% vs 7.6%，*P* = 0.001）。另TDF用于HBV高载量孕妇的母婴传播阻断中安全有效^[53]。因此，基于现有证据，可于孕期28周开始对高病毒载量（HBV DNA > 6 log₁₀ 拷贝/ml）的孕妇采用LAM、LdT或TDF进行母婴传播阻断。FTC虽无用于HBV感染母婴传播阻断的相关研究报道，但其用于HIV感染妊娠患者已积累大量临床数据，在充分知情同意前提下也可考虑酌情应用。

Zhang等^[52]报道303例妊娠期间应用LdT/LAM进行母婴阻断患者，妊娠结束后4周停用LAM/LdT，随访至分娩8周5.28%患者出现ALT升高（1.38~2.57）× ULN，但随访至分娩后16周，所有患者ALT均复常。因此，与会专家建议应用NAs进行母婴阻断患者可视患者HBV DNA及ALT情况于分娩后4周~4个月停止NAs治疗^[54]，停药后需密切监测患者ALT及HBV DNA情况。

7.5 男性抗病毒治疗患者的生育问题 应用IFN抗病毒治疗的男性患者，应在停药后6个月方可考虑妊娠。应用NAs抗病毒治疗的男性患者，现有证据均未提示NAs治疗对胎儿的不良影响，可在与患者充分沟通的前提下考虑生育^[55,56]。

7.6 NAs可经乳汁分泌 考虑到NAs对于新生儿的生长发育的潜在风险尚不明确，与会专家建议对于服用NAs的产妇暂不

母乳喂养。

推荐意见8：对于育龄期妇女应尽可能在妊娠前完成抗病毒治疗；采用IFN抗病毒治疗期间意外妊娠的患者应充分告知IFN的致畸风险。采用LAM、LdT、FTC或TDF抗病毒治疗期间意外妊娠的患者，可在与患者充分沟通的情况下，继续原方案抗病毒治疗。采用ADV与ETV抗病毒治疗的患者，可考虑换用TDF、LdT、LAM或FTC或继续抗病毒治疗（B1）。

推荐意见9：可于孕期28周对高病毒载量（HBV DNA > 6 log₁₀ 拷贝/ml）的孕妇采用LAM（B1）、LdT（B1）、FTC（C2）或TDF（B1）进行母婴传播阻断。妊娠结束后4周~4个月可视患者ALT及HBV DNA情况酌情停止NAs治疗，停药后需密切监测患者ALT及HBV DNA情况（B1）。

推荐意见10：对于正在应用NAs抗病毒治疗的男性患者，可在与患者充分沟通的前提下考虑生育（C2）。

8 合并HCV/HIV感染者

8.1 合并HCV感染者 约10%~20% CHB患者可合并HCV感染。HBV与HCV共感染可增加患者重症肝病、肝硬化、肝功能失代偿与HCC的发生率。共感染的两种病毒之间存在相互作用，多表现为HCV感染对HBV感染的抑制作用。此类共感染患者的治疗，要综合患者HBV DNA载量、HCV RNA载量以及ALT情况，采取不同治疗方案（表2）。共感染患者如果仅进行抗HCV治疗，在有效抑制HCV后，可解除HCV对HBV感染的抑制作用，表现为HBV感染的活化或加重，在治疗中应监测此类患者HBV DNA载量以及HBV病毒学标志物水平^[58]。

8.2 合并HIV感染者 CHB患者应在抗HBV治疗前应筛查HIV感染。绝大多数HBV/HIV合并感染的患者抗HBV治疗可包含在高效抗逆转录病毒疗法（HAART）中同时进行，即在HAART方案中包含抗HBV药物，如含有TDF + FTC/LAM的治疗方案^[59]。如患者暂时不宜行HAART治疗，则其抗HBV治疗可选择ADV与聚乙二醇化干扰素（PEG-IFN）α；由于LAM、TDF、ETV、FTC单药治疗有诱导HIV耐药的风险，此类患者不建议采用LAM、TDF、ETV、FTC治疗^[60]。

推荐意见11：HBV合并HCV感染者应视HBV与HCV各自活动情况确定治疗时机与治疗方案（B1）。

推荐意见12：一般建议HBV合并HIV感染者在HAART治疗方案中包含抗HBV药物同时抗HBV治疗（B1）。对暂时不宜行HAART治疗患者建议抗HBV治疗可选择ADV与聚乙二醇化干扰素（PEG-IFN）α（B1）。

9 合并肾脏疾病患者抗病毒治疗

CHB合并肾脏疾病患者的抗病毒治疗主要包括两种情

表 2 HBV/HCV共感染者抗病毒治疗参考方案

HBV DNA	HCV RNA	ALT	推荐方案
低于检测下限	可检出		参照抗HCV治疗方案
可检出	可检出	< 2 × ULN	参照抗HCV治疗方案
可检出	可检出	> 2 × ULN	根据患者病情酌情采用①IFN-α + RBV ± 核苷（酸）类似物治疗 ^a 或②不包含IFN的抗HCV直接作用抗病毒药物方案 + 抗HBV的NAs治疗

注：^a应避免IFN-α与LdT的长期联合治疗方案

况: ①HBV相关肾脏损害, 主要为HBV相关肾小球肾炎(HBV-AG)的抗病毒治疗问题; ②合并其他肾病, 主要为慢性肾功能不全患者的抗病毒治疗问题。

抗病毒治疗是HBV-AG治疗的关键。LAM或ETV治疗HBV-AG, 随着HBV DNA抑制、HBeAg清除, 患者肾脏疾病亦可明显缓解^[61-63](C2)。近年来多项研究提示LdT可改善CHB患者(尤其是肾损害高危因素患者)的肾小球滤过率等指标, 故在HBV-AG患者中虽无LdT研究证据, 也可在充分知情同意下考虑应用(C2)^[64]。ADV与TDF可在部分患者出现血肌酐水平升高, 并偶有引起范可尼综合征病例报道, 建议慎重选择ADV与TDF用于HBV-AG患者治疗^[65,66]。NAs治疗HBV-AG患者的指征为: 确诊的HBV-AG患者, HBV DNA可检出患者均应考虑NAs抗病毒治疗。目前关于NAs用于HBV-AG患者治疗的疗程尚无统一意见。IFN- α 制剂用于HBV-AG治疗尚存在争议, 一般不推荐IFN- α 用于HBV-AG治疗。

合并肾功能不全患者的抗病毒治疗, 应注意根据患者肌酐清除率、是否血液透析、腹膜透析情况等来调整给药间隔和(或)剂量^[67]。具体剂量调整方案可参考相关药品说明书。

推荐意见13: HBV-AG患者如检出HBV DNA, 可考虑应用ETV、LdT或LAM抗病毒治疗(C2), 建议慎重选择ADV与TDF抗病毒治疗(C2); 合并肾功能不全者的抗HBV治疗, 应根据患者肌酐清除率及透析情况调整给药间隔和(或)剂量(A1)。

10 接受免疫抑制剂或细胞毒药物治疗的患者

HBsAg阳性患者应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗, 如糖皮质激素、抗-CD20、抗-TNF抗体等药物治疗期间或治疗后, 约20%~50%可发生不同程度的HBV DNA载量升高。部分患者可发生转氨酶升高和黄疸等, 重者可发生暴发性肝功能衰竭甚至死亡^[68]。现有研究结果表明NAs预防性治疗可减少HBV再激活。一项纳入21项研究的荟萃分析显示, 应用LAM可显著降低HBV再激活和患者全因病死率^[69]。Li等比较了ETV与LAM在应用利妥昔单抗化疗的淋巴瘤患者中预防HBV再激活的疗效^[70], 结果显示ETV组肝炎发生率、HBV再活动率以及化疗中断率均优于LAM组。TDF用于免疫抑制剂或细胞毒药物治疗患者HBV再活动预防也有多项研究报道^[71]。

无论HBsAg携带者HBV DNA载量如何, 在应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗前2~4周均应用NAs预防治疗。如患者基线HBV DNA $\leq 5 \log_{10}$ 拷贝/ml, 可考虑于免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗结束后6个月停用预防治疗。如患者HBV DNA $> 5 \log_{10}$ 拷贝/ml, 则应继续治疗直至达到一般患者抗病毒治疗停药标准, 方可考虑停药^[72]。预防用药应选择抑制HBV DNA作用迅速的药物, 如ETV或TDF。此类患者多不能耐受病毒耐药导致的病情反复, 应结合患者基线HBV DNA载量、免疫抑制剂或细胞毒性药物疗程, 如预防用药时间 > 12 个月, 建议选用耐药发生率较低的药物。因IFN- α 具有骨髓抑制作用, 不建议用于此类患者的预防治

疗。

Huang等^[73]报道39例HBsAg阴性/抗-HBc阳性淋巴瘤患者(其中25例患者抗HBs阳性)随访平均18个月, 7例(17.9%)患者出现HBV再激活(HBV DNA升高 > 2000 IU/ml), 4例患者再次HBsAg阳性(其中包含1例抗HBs阳性患者)。因此, 对于HBsAg阴性/抗-HBc阳性接受免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗患者, 应密切监测患者HBV病毒学标志物以及HBV DNA载量。对于需要接受强效免疫抑制剂或细胞毒性药物(如抗-CD20、抗-TNF抗体或大剂量糖皮质激素)治疗的患者也可酌情NAs预防治疗。

推荐意见14: HBsAg阳性患者应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗时, 即使HBV DNA低于检测下限且ALT正常, 也应在治疗前2~4周开始应用NAs预防性治疗, 预防用药应选择抑制HBV DNA作用迅速的的药物, 如ETV或TDF(B1)。

推荐意见15: 对于HBsAg阴性、抗-HBc阳性患者, 如需应用强效免疫抑制剂或细胞毒性药物(如抗-CD20、抗-TNF或大剂量糖皮质激素), 可酌情给予NAs预防治疗已降低HBV再活动风险(B2); 也可密切监测患者HBV DNA和HBsAg, 若出现阳性则应及时加用抗病毒治疗(C2)。

推荐意见16: 在化疗或免疫抑制剂治疗停止后, 应根据患者病情决定NAs停药时间(B1)。

11 ALT ≤ 2 倍正常值上限的患者

ALT ≤ 2 倍正常值上限(ULN)患者中, 有两种情况需特别注意: ①高HBV DNA载量且ALT(1~2) \times ULN患者; ②ALT正常、年龄 > 30 岁患者。

11.1 高HBV DNA载量且ALT(1~2) \times ULN患者 高HBV DNA载量、ALT(1~2) \times ULN的患者无论采用NAs或IFN- α 治疗, 疗效均欠佳。此类患者进行详尽的治疗前评估非常重要。治疗前评估应包括肝脏病理学检查和可引起ALT轻度升高的其他常见病因的系统排查, 如是否存在HCV合并感染、是否存在其他非感染性脂肪性肝病(包括酒精性、自身免疫性、代谢性肝病所致的肝脂肪变性或脂肪肝)等其他可导致ALT轻度升高的情况。通过肝脏病理学检查可区分处于免疫耐受期的HBV感染者和症状轻微的CHB患者。免疫耐受期患者HBeAg自发阴转率极低, 应用IFN- α 治疗难以达到HBeAg转换, 且应用NAs治疗易出现耐药变异; 故主张暂不治疗, 定期随访^[67,74,75]。

对于肝脏病理学检查显示Knodell HAI ≥ 4 或 $\geq G_2$ 炎症坏死的症状轻微的CHB患者应进行抗病毒治疗^[67,74]。此类患者IFN- α 治疗效果欠佳, 应慎重选择; 长期应用NAs治疗也易发生耐药变异, 故应选用高耐药屏障的NAs(如ETV、TDF)进行单药治疗, 或选用无交叉耐药的两种药物联合治疗(如LAM或LdT联合ADV)。

11.2 ALT正常且年龄 > 30 岁的患者^[67,74] 患者ALT水平作为间接反映肝脏损伤的指标, 不一定能反映真实的肝组织炎症、坏死及纤维化程度。对于ALT正常、年龄 > 30 岁患者, 尤其是HBV DNA载量较高者($> 5 \log_{10}$ 拷贝/ml), 应积极建议其进行肝组织活检; 如果有中度以上的炎症、坏

死和(或)纤维化($\geq G_2/S_2$)就需进行抗病毒治疗;如果肝脏炎症、坏死及纤维化均很轻微($< G_2/S_2$)则暂时不进行抗病毒治疗,但发生肝硬化或肝癌的风险增加,因此,每3~6个月复查肝功能(包括ALT水平),同时要做AFP、彩色多普勒超声等检查。如果确认ALT水平达到治疗指征或肝组织炎症、坏死或纤维化达到中度以上亦需抗病毒治疗,可选用普通IFN- α 或PEG-IFN- α (确认无IFN- α 禁忌证者)或NAs。

推荐意见17: HBV DNA载量高且ALT为(1~2)×ULN的患者和ALT正常、年龄>30岁的患者建议行肝组织活检(B1)。如果肝组织学显示Knodell HAI ≥ 4 ,或炎症坏死 $\geq G_2$,或纤维化 $\geq S_2$,应积极给予抗病毒治疗(A1)。

文中缩写:

CHB: chronic hepatitis B, 慢性乙型肝炎

HBV: hepatitis B virus, 乙型肝炎病毒

HCC: hepatocellular carcinoma, 肝细胞癌

NAs: nucleoside/tide analogue, 核苷(酸)类似物

IFN: interferon, 干扰素

ETV: entecavir, 恩替卡韦

LAM: lamivudine, 拉米夫定

TDF: tenofovir disoproxil fumarate, 替诺福韦酯

ADV: adefovir dipivoxil, 阿德福韦酯

LdT: telbivudine, 替比夫定

HBIG: HBV immune globulin, 乙肝免疫球蛋白

SAEs: serious adverse events, 严重不良事件

HAART: highly active antiretroviral therapy, 高效抗逆转录病毒疗法

FTC: emtricitabine, 恩曲他滨

PEG-IFN: pegylated interferon, 聚乙二醇化干扰素

HBV-AG: hepatitis B virus associated glomerulonephritis,

HBV相关肾小球肾炎

专家委员会名单(按姓氏拼音排序):

陈宏明、成军、邓晓军、侯明奎、胡可荣、贾德兴、李庆方、孙瑜、王思奎、王艳斌、王者令、温子荣、谢雯、邢卉春、熊勇、闫道杰、闫杰、杨松、杨兴祥、于岩岩、张萍、赵彩彦、甄真、周俊英、周智勇

参考文献

- [1] Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization[J]. Ann Intern Med, 2003, 139: 493-498.
- [2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336: 924-926.
- [3] Wong GL, Chan HL, Mak CW, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis[J]. Hepatology, 2013, 58: 1537-1547.
- [4] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010, 52: 886-893.
- [5] Li CZ, Cheng LF, Li QS, et al. Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19: 6849-6856.
- [6] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function[J]. Hepatology, 2009, 50: 2001-2006.
- [7] Petrosino S. Lactic acidosis during Entecavir treatment in decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Dig Liver Dis, 2011, 43: 1027-1028.
- [8] Tsai NC, Marcellin P, Buti M, et al. Viral suppression and cirrhosis regression with tenofovir disoproxil fumarate in Asians with chronic hepatitis B[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60: 260-268.
- [9] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease[J]. Hepatology, 2011, 53: 62-72.
- [10] Köklü S, Tuna Y, Gülşen MT, et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11: 88-94.
- [11] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. N Engl J Med, 2004, 351: 1521-1531.
- [12] Yang X, Li J, Zhou L, et al. Comparison of telbivudine efficacy in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis in 96 weeks[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26: 396-403.
- [13] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2005, 352: 2673-2681.
- [14] Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2013, 58: 98-107.
- [15] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results[J]. Liver Transpl, 2007, 13: 349-360.
- [16] Lian JS, Zeng LY, Chen JY, et al. De novo combined lamivudine and adefovir dipivoxil therapy vs entecavir monotherapy for hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19: 6278-6283.
- [17] Peng H, Liu J, Yang M, et al. Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy in patients with hepatitis B-associated decompensated cirrhosis: a meta-analysis[J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54: 189-200.
- [18] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中

- 华肝病杂志,2013,21:177-183.
- [19] Xie F, Yan L, Lu J, et al. Effects of nucleoside analogue on patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: meta-analysis[J]. PLoS One,2013,8:e54773.
- [20] Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience[J]. J Viral Hepat,2006,13:256-263.
- [21] 王融冰, 周桂琴, 江宇泳, 等. 799例重型肝炎患者的临床病原学与实验室分析[J]. 中华肝病杂志,2006,14:655-657.
- [22] Zhang Y, Hu XY, Zhong S, et al. Entecavir vs lamivudine therapy for naive patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. World J Gastroenterol,2014,20:4745-4752.
- [23] Garg H, Sarin SK, Kumar M, et al. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatology,2011,53:774-780.
- [24] Yu S, Jianqin H, Wei W, et al. The efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis[J]. Ann Hepatol,2013,12:364-372.
- [25] Seehofer D, Rayes N, Naumann U, et al. Preoperative antiviral treatment and postoperative prophylaxis in HBV-DNA positive patients undergoing liver transplantation[J]. Transplantation,2001,72:1381-1385.
- [26] Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective[J]. Liver Transpl,2005,11:716-732.
- [27] Kiyici M, Yilmaz M, Akylidiz M, et al. Association between hepatitis B and hepatocellular carcinoma recurrence in patients undergoing liver transplantation[J]. Transplant Proc,2008,40:1511-1517.
- [28] Perillo R, Buti M, Durand F, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B[J]. Liver Transplantation,2013,19:887-895.
- [29] Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, et al. Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living-donor liver transplantation[J]. Hepatol Res, 2013,43:67-71.
- [30] Cai CJ, Lu MQ, Chen, YH, et al. Clinical study on prevention of HBV re-infection by entecavir after liver transplantation[J]. Clin Transplant, 2012,26:208-215.
- [31] Fung J, Cheung C, Chan S, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation[J]. Gastroenterology, 2011,141:1212-1219.
- [32] Fung J, Chan SC, Cheung C, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B[J]. Am J Gastroenterol,2013,108:942-948.
- [33] Wadhawan M, Gupta S, Goyal N, et al. Living related liver transplantation for hepatitis B-related liver disease without hepatitis B immune globulin prophylaxis[J]. Liver Transplantation,2013,19:1030-1035.
- [34] Tanaka T, Renner EL, Selzner N, et al. One year of hepatitis B immunoglobulin plus tenofovir therapy is safe and effective in preventing recurrent hepatitis B post-liver transplantation[J]. Can J Gastroenterol Hepatol,2014,28:41-44.
- [35] Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation[J]. Liver Transpl,2013,19:594-601.
- [36] Yi NJ, Choi JY, Suh KS, et al. Post-transplantation sequential entecavir monotherapy following 1-year combination therapy with hepatitis B immunoglobulin[J]. J Gastroenterol,2013,48:1401-1410.
- [37] Barcena R. Hepatitis B infection transmission by anti-HBc-positive grafts[J]. Gastroenterol Hepatol,2014,37 Suppl 2:43-50.
- [38] 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. HBV/HCV相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家建议[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012, 6:651-655.
- [39] Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection[J]. JAMA,2012,308:1906-1913.
- [40] Lao XM, Luo G, Ye LT, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis b virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int,2013,33: 595-604.
- [41] Tan YW, Ge GH, Sun L, et al. Efficacy of Entecavir therapy in elderly patients with chronic hepatitis B infection[J]. Braz J Infect Dis,2014, 18:691-692.
- [42] Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial[J]. Gastroenterology,1998,114:988-95.
- [43] Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2002,346:1706-1713.
- [44] Jonas MM, Kelly D, Pollack H, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to < 18 years) with chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2008,47: 1863-1871.
- [45] Pawlowska M, Halota W, Smukalska E, et al. HBV DNA suppression during entecavir treatment in previously treated children with chronic hepatitis B[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2012,31:571-574.
- [46] Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2012,56:2018-2026.
- [47] Engell CA, Pham VP, Holzman RS, et al. Virologic outcome of using tenofovir/emtricitabine to treat hepatitis B in HIV-coinfected patients[J]. ISRN Gastroenterol,2011,2011:405390.
- [48] 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家委员会. 乙型肝炎病毒感染女性生育管理专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014,8:104-107.
- [49] Yi W, Liu M, Cai HD. Safety of lamivudine treatment for chronic

- hepatitis B in early pregnancy[J]. *World J Gastroenterol*,2012,18:6645-6650.
- [50] Liu M, Cai H, Yi W. Safety of telbivudine treatment for chronic hepatitis B for the entire pregnancy[J]. *J Vir Hepat*,2013,20(Suppl 1): 65-70.
- [51] Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study[J]. *Hepatology*,2004,40(Suppl 1):272A.
- [52] Zhang H, Pan CQ, Pang Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice[J]. *Hepatology*,2014,60:468-474.
- [53] Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series[J]. *Dig Dis Sci*,2012,57:2423-2429.
- [54] Cai HD, Ma XY, Li RQ, et al. Retrospective survey assessing pregnancy outcomes of partners of Chinese male patients with chronic hepatitis B who received long-term entecavir treatment[J]. *Liver Int*, 2014,36(S):S654.
- [55] 彭劼, 侯金林. 妊娠与抗乙型肝炎病毒治疗的现状与管理[J]. *中华肝脏病杂志*,2011,19:236-238.
- [56] 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2009,3:343-352.
- [57] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*,2014,60:392-420.
- [58] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011版)[J]. *中华临床感染病杂志*,2011,4:321-330.
- [59] McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance[J]. *N Engl J Med*,2007,356: 2614-2621.
- [60] Chuang TW, Hung CH, Huang SC, et al. Complete remission of nephrotic syndrome of hepatitis B virus-associated membranous glomerulopathy after lamivudine monotherapy[J]. *J Formos Med Assoc*,2007,106:869-873.
- [61] Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, et al. Successful treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with lamivudine[J]. *Clin Nephrol*,2006,65:53-56.
- [62] Vigano M, Martin P, Cappelletti M, et al. HBV-associated cryoglobulinemic vasculitis: remission after antiviral therapy with entecavir[J]. *Kidney Blood Press Res*,2014,39:65-73.
- [63] Gane EJ, Deray G, Liaw YF, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2014,146:138-146,e5.
- [64] Gara N, Zhao X, Collins MT, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,35:1317-1325.
- [65] Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, et al. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B monoinfection[J]. *Antivir Ther*,2013,18:945-948.
- [66] European Association for the study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2012,57 :167-185.
- [67] Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy[J]. *Ann Intern Med*,2008,148:519-528.
- [68] Katz LH, Fraser A, Gaftor-Gvili A, et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*,2008, 15:89-102.
- [69] Li HR, Huang JJ, Guo HQ, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy[J]. *J Viral Hepat*,2011,18:877-883.
- [70] Koskinas JS, Deutsch M, Adamidi S, et al. The role of tenofovir in preventing and treating hepatitis B virus (HBV) reactivation in immunosuppressed patients. A real life experience from a tertiary center[J]. *Eur J Intern Med*,2014,25:768-71.
- [71] Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy[J]. *Gut*,2005,54: 1597-1603.
- [72] Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B[J]. *J Clin Oncol*,2013,31:2765-2772.
- [73] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. *中华肝脏病杂志*,2010,19:13-24.
- [74] Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA[J]. *Gastroenterology*,2014,146:1240-1248.

收稿日期: 2015-03-02