

# 2007年香港肝病研究学会关于慢性乙型肝炎处理的陈述

吴淑玲, 成军(北京地坛医院 传染病研究所, 北京 100015)

## 1 评估

### 1.1 肝纤维化和肝硬化

肝活检为金标准, 需要评估至少6个门管区, Ishak评分  $\geq 4 \sim 6$  提示严重的肝纤维化或肝硬化。

### 1.2 病毒血症

需要采用敏感的HBV DNA检测方法, 检测下限应  $< 1000$  拷贝/ml。HBV DNA  $> 100\,000$  拷贝/ml或 $20\,000$  IU/ml提示病毒复制活跃, 需要进行治疗。严重肝纤维化或早期肝硬化的患者, HBV DNA  $> 10\,000$  拷贝/ml或 $2000$  IU/ml需要进行治疗。失代偿期肝硬化的患者, HBV DNA  $> 1000$  拷贝/ml或 $200$  IU/ml需要进行治疗。

### 1.3 疾病活动度

①肝活检: 为组织炎症坏死的金标准。②谷丙转氨酶(ALT): ALT升高大于2倍正常检测上限并持续大于6月提示活动性肝炎。有证据显示ALT男性  $> 30$  U/ml、女性  $> 19$  U/ml时, 与肝病相关的发病率和病死率风险增加。

### 1.4 HBeAg和抗-HBeAg

HBeAg阳性提示处于免疫耐受期或免疫清除期。HBeAg阴性为免疫清除的证据。HBeAg阴性的患者有残存的疾病活动和病毒血症提示免疫清除失败。

## 2 治疗建议

### 2.1 适应证

①有病毒血症的严重肝纤维化或肝硬化患者。②有持续活动性肝炎和病毒血症的患者。

### 2.2 禁忌证

①免疫耐受期的患者(HBeAg阳性、转氨酶正常、HBV DNA水平高、活检组织学改变轻微)。②自发HBeAg血清学转换和炎症减轻的患者(HBeAg阴性、转氨酶正常、HBV DNA  $< 10\,000$  拷贝/ml或 $2000$  IU/ml、组织学改变轻微)。

### 2.3 非典型病例

应考虑采用个体化的治疗方案尤其是有非典型症状如ALT水平和HBV DNA水平不典型的患者。对于非典型病例, 推荐肝活检进行肝纤维化评估。

### 2.4 接受免疫抑制剂和化疗药物患者的预防性治疗

推荐将要接受免疫抑制剂或化疗药物的患者进行预防性抗病毒治疗。在停用这些免疫抑制剂治疗后应该根据肝脏和病毒学状态如HBeAg/抗-HBe、肝功能实验和HBV DNA水平决定是否终止抗病毒治疗。一般而言, 结束免疫抑制剂治疗后至少再维持抗病毒治疗3~6月, 才能予以考虑是否终止抗病毒治疗。

## 3 目前批准的抗HBV药物

### 3.1 干扰素- $\alpha$ (普通干扰素和聚乙二醇化干扰素)

普通干扰素- $\alpha$ 已被聚乙二醇化干扰素- $\alpha$  2a取代(Pegasys®, 派罗欣)。(1)聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ 治疗1年的疗效: ①HBV DNA抑制( $< 400$  拷贝/ml): HBeAg阳性25%; HBeAg阴性63%。②HBeAg血清学转换: 27% (2年达到32%)。③ALT复常: HBeAg阳性39%, HBeAg阴性38%。(2)耐药性: 无。(3)特点: ①基线ALT水平与

通讯作者: 成军 Email: c.j@genetherapy.com

HBeAg血清学转换的发生呈正相关。②有轻至中度的临床副作用,包括流感样症状、骨髓抑制、抑郁、体重减轻、甲状腺功能不全。③肝功能失代偿尤其是有中/重度肝硬化或严重肝炎再活动的患者慎用。(4)治疗:建议疗程:1年。治疗结束后持续应答:30%~40%。

### 3.2 拉米夫定 (Zeffix®, 贺普丁)

(1) 1年疗效:①HBV DNA抑制(< 300拷贝/ml): HBeAg阳性36%; HBeAg阴性72%。② HBeAg血清学转换: 18% (2年达到26%)。ALT复常: HBeAg阳性60%; HBeAg阴性71%。

(2) 耐药性: 1~5年的发生率分别为23%、40%、55%、68%、71%。(3) 特点: ①十分安全。②长期治疗能提高病毒学和生化学应答、改善肝脏组织学参数,但是耐药的发生可能抵消上述益处。③慢性乙型肝炎患者长期治疗时证明能延缓疾病进展,包括降低肝细胞癌的发生风险。④对阿德福韦酯耐药株有效。⑤基线ALT水平与HBeAg血清学转换的发生呈正相关。⑥治疗早期时间点如治疗24周时的HBV DNA水平与后续治疗的临床疗效和耐药发生的可能性相关。(4) 治疗: 建议疗程: ①HBeAg阳性: 至少1年,出现稳定的HBeAg血清学转换后再维持治疗至少6月,HBV DNA PCR检测阴性更好。②HBeAg阴性: 长期治疗。

### 3.3 阿德福韦酯 (HepSera®, 贺维力)

(1) 1年疗效: ①HBV DNA抑制(< 400拷贝/ml): HBeAg阳性21%; HBeAg阴性51%。②HBeAg血清学转换: 12% (2年达到29%)。③ALT复常: HBeAg阳性48%; HBeAg阴性72%。(2) 耐药性: HBeAg阳性: 1年、2~3年和5年的发生率分别为0%、3%和20%。HBeAg阴性: 1~5年的发生率分别为0%、3%、11%、18%、29%。(3) 特点: ①对拉米夫定、替比夫定和恩替卡韦耐药株有效。②长期治疗能提高病毒学和生化学应答,改善肝脏组织学参数。③大剂量使用时有引起肾毒性的报道,肌酐清除率< 50 ml/分钟的患者慎用。(4) 治疗: 建议疗程: 与拉米夫定相同。

### 3.4 恩替卡韦 (Baraclude®, 博路定)

(1) 1年疗效: ①HBV DNA抑制(< 300拷贝/ml): HBeAg阳性67%; HBeAg阴性90%。②HBeAg血清学转换: 21% (2年达到31%)。③ALT复常: HBeAg阳性68%; HBeAg阴性78%。(2) 耐药性: 1~4年的发生率分别为< 1%、< 1%、1.1%和1.1%。(3) 特点: ①高效的抗病毒性能,初治患者几乎不发生耐药。②对拉米夫定耐药株部分有效(需要双倍剂量: 1 mg/天)。③对阿德福韦酯耐药株有效。④恩替卡韦耐药株出现在之前已发生拉米夫定耐药的患者中。因恩替卡韦耐药株所致病毒学突破的累积发生率1~4年分别为1%、11%、27%和39%。(4) 治疗: 建议疗程与拉米夫定相同。

### 3.5 替比夫定 (Sebivo®, 素比伏)

(1) 1年的疗效: ①HBV DNA抑制(< 300拷贝/ml): HBeAg阳性60%; HBeAg阴性88%。②HBeAg血清学转换: 22% (2年达到30%)。③ALT复常: HBeAg阳性77%; HBeAg阴性74%。(2) 耐药性: HBeAg阳性: 1年和2年的发生率分别为4.4%和21.6%。HBeAg阴性: 1年和2年的发生率分别为2.7%和8.6%。(3) 特点: ①十分安全(怀孕用药等级B)。②基线ALT水平与HBeAg血清学转换的发生呈正相关。③治疗早期时间点如治疗24周时的HBV DNA水平与后续治疗的临床疗效和耐药发生的可能性相关。④可能伴随出现肌酸磷酸激酶(CPK)增高的肌病。(4) 治疗: 建议疗程与拉米夫定相同。

## 4 抗HBV治疗过程中的监测

①基线肝功能检测和HBV DNA水平; ②每3~6月进行一次肝功能检测; ③至少每6月检测一次HBV DNA水平; ④如果HBV DNA水平较最低点上升1 log<sub>10</sub>要检验药物适用性。

## 5 耐药的处理

基本原则: 尽早加用或换用另一种核苷(酸)类似物。

### 5.1 出现基因型耐药(通过分子生物学手段检测相关的HBV聚合酶基因序列)

开始变换方案,所取得的疗效要优于发展为

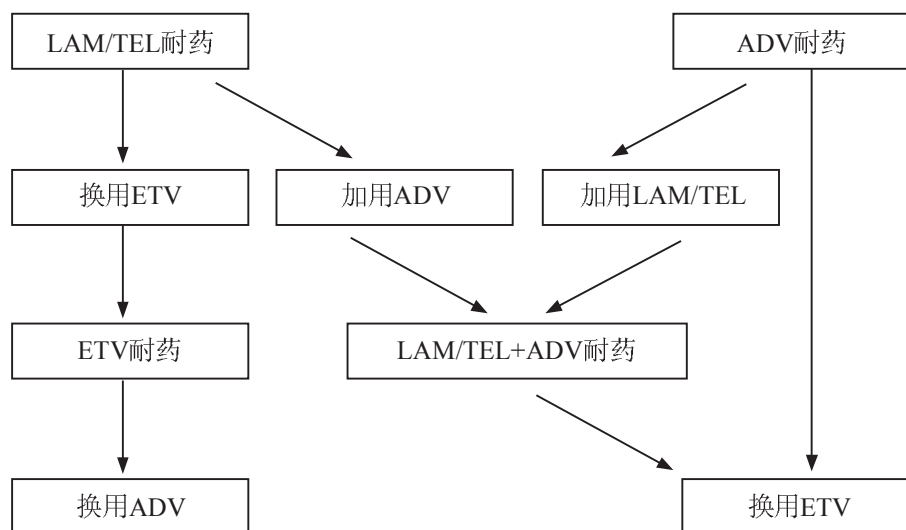
表型耐药才开始变换方案所取得的疗效。

## 5.2 出现表型耐药

有发生病毒学突破的证据（HBV DNA上升1 log<sub>10</sub>）时开始变换方案所取得的疗效，要优于发

展为生化学突破（ALT水平升高）后才开始变换方案所取得的疗效。

## 5.3 HBV 耐药的治疗策略如下



注：LAM：拉米夫定；TEL：替比夫定；ADV：阿德福韦酯；ETV：恩替卡韦

收稿日期：2007-12-28

## 更 正

《中国肝脏病杂志（电子版）》2008年第1卷第1期继续医学教育栏目的“替比夫定治疗慢性乙型肝炎中国路线图”一文的图2中，“52周时，如HBV DNA < 10<sup>3</sup> 拷贝/ml（200 IU/ml），建议加用阿德福韦酯或其他有效药物”更改为“52周时，如HBV DNA ≥ 10<sup>3</sup> 拷贝/ml（200 IU/ml），建议加用阿德福韦酯或其他有效药物”。

《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑部