

慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识

慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会

自2005年12月中国《慢性乙型肝炎防治指南》发布以来^[1], 国内外对于乙型肝炎病毒(HBV)及其相关慢性肝病的研究不断深入。亚太肝脏学会(APASL)、欧洲肝脏学会(EASL)及美国肝病学会(AASLD)陆续发布了各自更新的慢性乙型肝炎(CHB)临床指南及共识^[2-4]。因此,《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》、《临床肝病杂志》与《中国肝病杂志(电子版)》编辑部组织国内部分专家,对CHB治疗进展进行总结,形成了《慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识》。《共识》经专家委员会

讨论,可作为当前CHB抗病毒治疗的指导。然而CHB抗病毒治疗的疗效受多种因素影响,只有在规范化基础上进行个体化治疗才能达到最佳治疗效果。随着相关临床证据的不断积累,专家委员会将对《共识》内容进行更新。

本《共识》基于目前CHB抗病毒治疗临床实践及研究的最新成果,遵照循证医学的原则编写,共识的循证医学证据等级见表2。

1 背景

HBV感染可引起肝脏炎症和纤维化,严重者可发展为肝硬化甚至肝癌,已经成为严重的社会

表1 文中出现的缩写对照

中文名称	缩写	英文全称
乙型肝炎病毒	HBV	hepatitis B virus
慢性乙型肝炎	CHB	chronic hepatitis B
乙型肝炎病毒表面抗原	HBsAg	surface antigen of hepatitis B virus
乙型肝炎病毒e抗原	HBeAg	e antigen of hepatitis B virus
丙氨酸氨基转移酶	ALT	alanine aminotransferase
天门冬氨酸氨基转移酶	AST	aspartate aminotransferase
肝细胞癌	HCC	hepatocellular carcinoma
核苷(酸)类似物	NUCs	nucleos(t)ide analogue
干扰素	IFN	interferon
聚乙二醇化干扰素	Peg-IFN	pegylated interferon

表2 数据类型相应的循证医学证据等级

	注释	标记
证据分级		
高质量证据	进一步研究,结果评估时不可能改变置信度	A
中等质量证据	进一步研究在评估结果时可能存在对置信度有影响的,可能改变评估	B
低质量证据	进一步研究在评估结果时极可能对置信度有影响,很可能改变评估,任何评估均不确定	C
建议的分级		
强烈的建议	影响建议力度的因子包括证据质量、推定患者重要的结果及花费	1
较弱的建议	参数选择和值的变异性大或有更不确定性;认定是更弱的建议,确定建议的不可靠、高费用或资源消耗	2

和公共卫生问题。HBV感染呈世界性流行,不同地区HBV感染的流行强度不同,全世界共约3.5亿人感染HBV,每年死于HBV感染所致的终末期肝病和肝癌的人数超过100万。我国HBV感染率较高,1~59岁人群HBsAg携带率为7.18%,1~4岁人群HBsAg携带率为0.96%,与以前流行病学调查结果相比,HBsAg携带率大幅下降。尽管如此,由于我国人口众多,大量HBV感染者携带病毒,乙型肝炎的防治工作形势依然严峻^[5]。

慢性HBV感染者中,绝大部分为围产期和婴幼儿时期感染,只有少部分(<5%)为成年时期感染。HBV感染自然史可分为4个阶段:免疫耐受期、免疫清除期、非活动期及恢复期^[6]。

1.1 免疫耐受期 (immune tolerant phase) 血清HBsAg和HBeAg阳性、HBV复制活跃、血清ALT正常、肝组织学无或轻微炎症、无肝纤维化或进展缓慢。围产期和婴幼儿时期感染者的免疫耐受期会持续多年,病情无明显进展,自发的HBsAg清除率低。

1.2 免疫清除期 (immune clearance phase) HBeAg阳性、HBV DNA水平降低、ALT水平反复波动、肝组织学有炎症坏死、纤维化进展较快。大部分HBV感染者都会由免疫耐受期进展为免疫清除期,这一时期自发的HBsAg清除率增加。

1.3 非活动期 (inactive phase) HBeAg消失、出现抗-HBe、HBV DNA水平很低或检测不到、ALT正常、肝脏炎症减轻。此期患者发展为肝硬化和肝癌的风险较低。

1.4 恢复期 (recovery phase) 非活动期HBV感染者中,HBsAg清除者临床预后一般较HBsAg持续阳性者好,肝脏炎症和纤维化不断改善,称为恢复期。

HBV感染是HCC的重要相关因素。HBV感染者在不发生肝硬化的情况下,发展为HCC的几率也较低。肝硬化患者发生HCC的高危因素有男性、年龄、嗜酒、黄曲霉素、合并HCV感染、HBV DNA持续高水平、ALT高水平、HBeAg阳性和HBV基C型^[1-4]。

2 治疗前评估

2.1 详细询问患者病史及家族史,进行体格检查 (A1)

2.2 实验室检查 (1)生化学检查:血清ALT、AST、胆红素、凝血酶原时间、胆碱酯酶、血清白蛋白和甲胎蛋白;(2)病毒学及血清学检测:HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、HBV DNA,为除外重叠感染,还应检测抗-HCV、抗-HDV和抗-HIV (A1)。

2.3 影像学检查 可对肝脏、胆囊和脾脏进行超声、CT或MRI检查 (A1)。

2.4 病理学检查 对达到CHB诊断标准的患者进行肝脏组织病理检查,确定炎症、坏死和纤维化程度 (A1)。

3 治疗目标及治疗终点

3.1 治疗目标 CHB抗病毒治疗的总体目标:最大限度地长期抑制或消除HBV,减轻肝细胞炎症、坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、HCC及其并发症的发生,从而改善生活质量并延长生存时间。

3.2 治疗终点

CHB患者的抗病毒治疗必须将HBV DNA降至尽可能低的水平。抑制病毒复制一方面可使生物化学指标恢复、组织学改善、预防并发症的发生;另一方面还能降低核苷(酸)类似物(NUCs)的耐药风险,增加HBeAg阳性CHB患者的HBeAg血清学转换率以及HBeAg阳性/HBeAg阴性的CHB患者HBsAg低于检测下限的可能性^[7]。建议尽可能采用敏感的方法检测HBV DNA。

3.2.1 理想的治疗终点 无论HBeAg阳性还是HBeAg阴性的CHB患者,理想的治疗终点是HBsAg低于检测下限,伴或不伴抗-HBs高于检测下限。达到理想终点往往预示炎症缓解、远期预后改善。

3.2.2 满意的治疗终点 对于HBeAg阳性的CHB患者,满意的治疗终点是持续的HBeAg血清学转换,这种转换多伴随预后的改善。

3.2.3 基本的治疗终点 对于未能达到HBeAg血清学转换的HBeAg阳性/HBeAg阴性患者,在NUCs持

续治疗或干扰素(IFN)- α 治疗后维持HBV DNA低于检测下限,患者仍然可以获益,使疾病进展缓慢。

4 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物

目前,已有核苷类似物(NUCs)及干扰素(IFN)- α 两大类药物用于CHB治疗。

4.1 NUCs可分为三类 L-核苷类(拉米夫定、替比夫定和恩替卡韦)、脱氧鸟苷类似物(恩替卡韦)以及无环核苷磷酸盐化合物(阿德福韦酯和替诺福韦酯)。我国已批准拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦及替比夫定用于CHB治疗。在美国及欧洲除上述4种药物外,替诺福韦酯也已被批准用于CHB治疗。

4.2 干扰素 α 可分为两类 普通IFN- α 及Peg-IFN- α ,我国均已批准用于CHB的治疗。Peg-IFN与NUCs治疗CHB的优缺点见表3。

5 治疗方案

目前,有循证医学证据支持的CHB治疗策略仍为应用IFN- α 或NUCs单药治疗。联合用药在延缓及降低耐药性产生方面明显优于单一治疗,这一观点早在艾滋病治疗方面成为主流。但在慢性HBV感染治疗上,初始联合用药尚处于探索阶段;目前既无联合治疗的指南应用于临床,也无大样本、多中心的随机对照研究结果可以参考;而联合用药是否较单药治疗更为有效还有待继续探索。

5.1 干扰素- α

从理论上讲,干扰素- α (普通或Peg-IFN)的主要优点是不存在耐药,有免疫介导的抗HBV作用,从而使治疗结束时HBV DNA低于检测下限

的患者有机会得到持久病毒学应答以及HBsAg消失。因此,AASLD指南等明确指出,考虑到CHB抗病毒治疗的长期性和为避免长期治疗中耐药的发生风险,推荐Peg-IFN- α 作为优先选择的药物之一^[8]。

5.1.1 适应证与应答预测

(1)治疗适应证:对于HBeAg阳性或HBeAg阴性的CHB患者,治疗的适应证主要考虑三个方面:血清HBV DNA水平、血清转氨酶水平、组织学分级与分期。患者的HBV DNA水平超过 1×10^4 拷贝/ml($1 \text{ IU/ml} \approx 5.26 \text{ 拷贝/ml}$)和(或)血清ALT水平超过正常上限(ULN),肝活检显示中度至重度活动性炎症、坏死和(或)纤维化时,应考虑治疗。治疗适应证还应考虑患者年龄、健康状况以及抗病毒药物的可获得性^[9]。应考虑到下列特殊人群:①免疫耐受期患者:对于大多数30岁以下、ALT持续正常、HBV DNA水平较高($> 10^8$ 拷贝/ml)、无任何肝脏疾病征象、无肝癌或肝硬化家族史的患者,不要求即刻行肝活检或治疗,但必须进行随访。②轻度CHB患者:对于ALT轻度升高($< 2 \times \text{ULN}$)、组织学检查示轻度病变的患者,可以不治疗,但必须随访。③代偿期肝硬化患者:如果检测到HBV DNA,即使ALT水平正常和(或)HBV DNA $< 10^4$ 拷贝/ml,也应考虑治疗。④乙型肝炎相关的失代偿期肝硬化患者、自身免疫性疾病以及未控制的严重抑郁或精神病患者是应用IFN- α 的禁忌证。

(2)干扰素治疗应答的定义:①原发无应答:治疗24周HBV DNA从基线水平下降 $< 1 \log_{10} \text{ IU/ml}$;②病毒学应答:治疗24周HBV DNA水平降低至 $<$

表3 Peg-IFN与NUCs治疗慢性乙型肝炎的优缺点

	优点	缺点
Peg-IFN	有限疗程 无耐药发生 HBeAg或HBsAg血清学转换率高	抗病毒疗效一般 患者耐受性差 皮下注射
NUCs	抗病毒作用强 耐受性好 口服给药	未达满意的治疗终点者疗程不固定 耐药变异率高 HBeAg和HBsAg血清学转换率低

4 log₁₀ IU/ml; ③血清学应答: HBeAg阳性的CHB患者出现HBeAg血清学转换。

(3)应答预测: 由于患者感染途径、性别、年龄、遗传背景、病程长短、肝脏病变程度、治疗药物敏感度、药物不良反应及耐受力、病毒基型等诸多因素不同, 患者的免疫清除功能也不相同, 按同样方案治疗后是否出现应答和出现应答的时间也不尽一致。预测发生HBeAg血清学转换的治疗前因素是低病毒载量(HBV DNA < 10⁸ 拷贝/ml)、高血清ALT水平(> 3 × ULN)、肝活检示炎症活动较明显^[9-11]。治疗12周时HBV DNA降至< 10⁵ 拷贝/ml。HBeAg阳性患者发生HBeAg血清学转换的概率为50%; HBeAg阴性患者获得持续病毒学应答的概率为50%^[12,13]。治疗24周时HBeAg水平下降可以预测HBeAg血清学转换^[14]。

HBsAg定量在预测获得持续病毒学应答和HBsAg消失的作用有待进一步研究证实。

HBV基型A型、B型患者较C型和D型患者对IFN-α的应答更好^[15]。但基型对个体的预测价值较差, 不能单独作为治疗选择的依据。

5.1.2 药物及剂量和疗程选择

(1)普通干扰素-α: HBeAg阳性的CHB患者, 普通IFN-α的成人推荐剂量为5 MIU(可根据患者耐受情况适当调整剂量), 儿童6 MIU/m²体表面积(每周3次, 最大5 MIU), 隔日1次, 皮下注射, 一般疗程为48周。如有应答, 为提高疗效亦可延长疗程至更长。而HBeAg阴性的CHB患者, 普通IFN-α的疗程至少为48周, 一项研究建议24个月疗程可能会提高持久应答率^[16]。

(2)聚乙二醇化干扰素-α: 目前的Peg-IFN-α-2a成人推荐治疗剂量180 μg, 每周1次, 皮下注射, 疗程48周^[17]; Peg-IFN-α-2b成人推荐治疗剂量为1.5 μg/kg, 每周1次, 皮下注射, 疗程48周。剂量应根据患者耐受性等因素决定。

5.1.3 治疗监测 接受IFN-α治疗的患者, 应每月监测全血细胞计数和血清ALT水平。12周和24周时评估血清HBV DNA水平以验证初始应答。

(1)HBeAg阳性患者: 需监测治疗12周、24

周、48周和治疗后24周时HBeAg和HBeAb。HBeAg发生血清学转换且血清ALT正常、实时PCR法检测不到血清HBV DNA是较为理想的转归。如发生HBeAg血清学转换, 须接受长期随访, 为有发生HBeAg血清学转换逆转或转为HBeAg阴性CHB的可能。如果HBV DNA检测不到, 在发生HBeAg血清学转换后6个月须监测HBsAg, 此时该人群HBsAg消失的概率增加。一旦出现原发无应答, 应考虑调整治疗方案[停止干扰素治疗, 换用核苷(酸)类似物]。

(2)HBeAg阴性患者: 48周治疗期间同样需监测药物的安全性和有效性。出现病毒学应答(HBV DNA < 10⁴ 拷贝/ml)与肝病缓解相关。实时PCR法检测不到HBV DNA是较为理想的, 为持续应答与HBsAg消失有关。如果检测不到HBV DNA, 6个月应检测HBsAg。

对于所有IFN-α治疗的患者, 都应监测干扰素相关不良反应。

5.1.4 不良反应及处理 IFN-α的普遍应用和某些不合适的应用, 导致部分不良反应, 其中大部分为轻度或自限性, 极少数为严重不良反应, 应引起重视。

(1)流感样症状: 为IFN-α应用早期最常见的不良反应, 表现为发热、寒战、头痛、乏力、全身不适、心动过速及肌肉关节酸痛。大部分患者可以耐受, 在注射数针后会逐渐减轻、消失。可在干扰素注射初期同时服用阿司匹林、对乙酰氨基酚或其他非甾体类解热镇痛药以减轻症状。极个别患者由于高热、全身关节疼痛等持续而严重的流感样症状而中止治疗。

(2)血液系统表现: IFN-α有不同程度的骨髓抑制, 部分患者可发生白细胞总数、中性粒细胞和血小板计数的轻度至中度下降。若在治疗前计数正常, 可继续IFN治疗, 同时应用刺激白细胞生长的药物。中性粒细胞明显降低者, 可试用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗。外周血白细胞总数≤ 1.5 × 10⁹/L或中性粒细胞计数≤ 0.75 × 10⁹/L或血小

板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的患者,应下调IFN剂量继续治疗并加强监测。外周血白细胞总数 $\leq 1.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞计数 $0.5 \times 10^9/L$ 或血小板计数 $\leq 30 \times 10^9/L$ 的患者,应暂停使用,定期随诊观察,好转后再从小剂量开始治疗。

(3)精神和神经系统表现:包括乏力、衰弱、嗜睡、缺少主动性、易怒、思维混乱、冷漠、情绪及认知改变等,发生机理尚不明确。

(4)免疫和内分泌系统表现:IFN具有免疫调节作用。在治疗中可出现抗甲状腺球蛋白及抗微粒体抗体等甲状腺抗体。其他的自身免疫性和内分泌系统疾病也会发生,但以甲状腺疾病最重要,甲状腺功能减退最常见,应定期监测甲状腺功能。

(5)其他不良反应:少数患者可出现心律不齐、心脏缺血性疾病和心肌病,对40岁以上和既往有心脏病的患者,IFN治疗期间需加强心脏监护。少数IFN治疗的患者可出现不同程度的肾毒性的表现,包括轻度蛋白尿、尿白细胞增多、镜下血尿和轻度肾功能减退,血肌酐水平、尿素氮升高,大多停用IFN后可自行恢复。在IFN治疗的早、中期,血清转氨酶可有轻中度升高,随着疗程继续而恢复正常。部分患者可出现胃肠方面的不良反应,如恶心、呕吐、消化不良、腹泻、腹痛等症状。轻微脱发也相对常见,但可以恢复。罕见的其他不良反应还包括视网膜病变甚至视力障碍、间质性肺炎、听力障碍甚至突发性耳聋等。

5.2 核苷(酸)类似物

5.2.1 适应证与应答预测 HBeAg阳性/HBeAg阴性的CHB患者及肝硬化(包括代偿期及失代偿期)患者均可应用NUCs进行初始治疗^[18-20]。

与IFN- α 类似,对于HBeAg阳性的CHB患者,HBeAg血清学转换是最常用的疗效评价指标。较高的基线ALT水平($> 3 \times ULN$)和较低的基线HBV DNA($< 10^7$ 拷贝/ml)是应用NUCs治疗时HBeAg血清学转换的预测因素^[21,22](A1)。

5.2.2 药物选择及疗程 虽然各种NUCs均可作为一

线治疗药物,但应尽量选择那些抗病毒作用强、耐药变异发生率较低的药物,如替诺福韦酯或恩替卡韦(A1),以减少治疗失败。患者的经济状况和治疗费用也是我现阶段不容忽视的一个现实问题,选择符合患者经济能力的药物是长期治疗得以持续的前提(C3)。

(1)有限疗程治疗:HBeAg阳性CHB患者获得HBeAg血清学转换后可进行NUCs的有限疗程治疗,但不能预测治疗前的具体疗程,因为这取决于HBeAg血清学转换。基线高水平ALT($> 3 \times ULN$)、基线HBV DNA $< 10^7$ 拷贝/ml患者中,HBeAg血清学转换较为常见(A1)。一旦获得HBeAg血清学转换,NUCs治疗应继续进行6~12个月,可使80%患者获得持久应答(治疗结束后抗-HBe持续阳性)。

(2)长疗程治疗:适用于那些停止治疗后不能获得持久病毒学应答并需进一步治疗的患者,即不能获得HBeAg血清学转换的HBeAg阳性和HBeAg阴性患者^[23,24]。肝硬化患者也适用,不论其HBeAg状态或治疗中HBeAg发生血清学转换(A1)。单药治疗应该选用那些抗病毒作用强、耐药率相对较低的药物,如替诺福韦酯或恩替卡韦(A1)。无论用药与否,保持HBV DNA低于检测下限是基本的疗效指标(B1)。恩替卡韦和替诺福韦酯的远期(如5~10年后)疗效、安全性和耐受性尚不清楚。对于NUCs来说,长期治疗的主要关注点是选择性耐药位点的出现。这与治疗前血清HBV DNA水平、病毒抑制速度、疗程及是否曾使用NUCs治疗有关。基型耐药的发生与耐药突变检测方法的敏感性及其所检测的人群有关。

5.2.3 应答的定义

(1)原发无应答:治疗12周(有些NUCs为24周)时,HBV DNA从基线水平下降 $< 1 \log_{10}$ IU/ml。

(2)病毒学应答:治疗48周时,HBV DNA下降到实时PCR法检测线以下。

(3)部分病毒学应答:HBV DNA下降 $> 1 \log_{10}$ IU/ml,但仍高于实时PCR法检测下限。拉米夫定和替比夫定的病毒学应答评估时间是24周,恩替

卡韦、替诺福韦酯和阿德福韦酯应该在48周进行评估。

(4)病毒学突破及耐药:治疗过程中HBV DNA从最低水平升高 $> 1 \log_{10}$ IU/ml。常伴有以ALT水平升高为特征的生物化学突破。NUCs治疗过程中病毒学突破的主要原因是患者依从性差或针对NUCs的HBV耐药变异(A1)。

5.2.4 治疗中的监测 治疗期间应至少每3个月检测1次ALT、HBeAg和(或)HBV DNA;如用阿德福韦酯,还应监测患者肾功能(血肌酐、尿素氮);如应用替比夫定,尚须监测肌酸激酶(CK)。HBeAg和HBsAg定量检测的临床意义及价值有待进一步探讨。

5.2.5 终止治疗 HBeAg阴性的CHB患者,一旦发生HBeAg血清学转换,应继续NUCs治疗6~12个月,可使80%患者获得持久应答(治疗结束后抗-HBe持续阳性,HBV DNA检测不到)。这类患者在间隔6个月的2次检测结果显示HBeAg发生血清学转换且HBV DNA检测不到时可停药。

HBeAg阴性CHB患者的停药标准尚不确定。欧美治疗指南多主张在PCR方法不能检出HBV DNA,并尽可能达到HBsAg消失时方可考虑停止治疗。而APASL的停药标准是对HBeAg阴性患者,在间隔6个月的3次HBV DNA检测均检测不到时可考虑停药。

已出现肝硬化的慢性HBV感染者,应用NUCs终生治疗将有助于延缓疾病进展,从而改善生活质量并延长存活时间。

5.2.6 NUCs不良反应 NUCs经肾代谢,推荐对肌酐清除率降低的患者应调整剂量(A1)。肝脏不同程度损伤的患者药物浓度相当,但未进行充分研究。肝硬化患者出现耐药后若不及时挽救治疗,病情可能恶化,需要加强监测(前3个月每月1次)。患者发生并发症时须紧急处理(B1)。服用肾毒性药物的患者和服用替诺福韦酯或阿德福韦酯10 mg/d的患者,应适当监测肾毒性并调整药物剂量。曾有阿德福韦酯在较大剂量(50 mg/d)时肾脏损害的报道,故合并肾脏疾病者应慎用(A1);替

比夫定可导致肌肉损害(表现为肌酸激酶升高,严重者伴肌肉酸痛甚至横纹肌溶解),故合并肌炎者应避免使用该药(A1)。

曾有HIV阳性患者服用替诺福韦酯发生骨矿物质密度下降的报道(B2),但须进行长期研究。恩替卡韦致癌作用的长期研究正在进行。已有替比夫定治疗CHB发生肌病的报告。在接受Peg-IFN联合替比夫定治疗的患者中,可发生周围神经病变,应避免这两种药物联合应用(B1)。

5.2.7 耐药管理 大多数接受NUCs治疗的CHB患者难以通过短期治疗实现持久应答,需接受长期治疗,这必将增加病毒耐药的风险,随着NUCs种类的增加,HBV耐药变异的复杂性也大大增加。目前耐药变异的概念包括3方面内容:耐药预防、耐药预测和挽救治疗(rescue therapy)。

(1)耐药预防:选择强效、低耐药的药物,即所谓高耐药基因屏障和(或)低耐药发生率药物(如恩替卡韦或替诺福韦酯)单药治疗是已得到公认的耐药预防方案。另一预防或延迟耐药发生的方法为联合治疗策略,抗病毒治疗起始即联合两种以上药物同时使用;该方案尚无符合循证医学原则的临床数据支持,且何种药物联用方能实现最优性价比尚待进一步明确。

(2)耐药预测:多种因素可能与HBV对NUCs耐药发生率相关,包括应用NUCs的种类、初始治疗时HBV DNA载量及ALT水平、有肝纤维化/肝硬化基础、曾接受过NUCs抗病毒治疗等。此外,越来越多的研究提示早期病毒学应答情况是预测耐药发生率的重要指标,从而提出治疗路线图的概念。

(3)挽救治疗:绝大多数NUCs耐药者,尤其是失代偿期肝硬化患者,需及早进行挽救治疗。通常病毒学突破先于生物化学突破,在生物化学突破前进行挽救治疗可使患者免于发生肝炎突发、肝病恶化。具体治疗方案可参见(乙型肝炎病毒耐药专家共识:2009年更新.乙型肝炎病毒耐药专家委员会.中华实验和临床感染病杂志:电子版,2009,3:69-79)。

5.3 联合治疗

5.3.1 干扰素与NUCs联合治疗 已经证实联合治疗在HIV及HCV治疗中比单药治疗更为有效,联合治疗的潜在优势是附加的或者共同的抗病毒效应以及减少或延迟耐药的发生。缺点是费用增加、毒性提高及药物间相互作用。联合治疗评估的资料不多,尤其是长疗程、大样本的联合治疗,现有的联合治疗未提示在获得更高的持久应答方面优于单药治疗。尽管几项研究证明联合治疗降低了拉米夫定单药治疗时耐药发生率,目前仍无资料支持联合治疗可降低那些单独应用时有低耐药风险的抗病毒化合物的耐药发生几率。

5.3.2 不同种类NUCs联合治疗 尚未见反映初始接受恩替卡韦和替诺福韦酯治疗的患者接受NUCs联合治疗优势的资料(C1),相关的治疗试验正在进行中。对那些耐药出现可能性高的患者(基线HBV DNA水平高)或存在基础疾病(肝硬化)而一旦耐药将可能危及生命的患者,有专家推荐联合治疗以防止潜在耐药的发生。然而NUCs联合,尤其是与恩替卡韦或替诺福韦酯联合治疗的长期安全性尚不明确,而且这种联合费用也较高(B2)。可考虑替诺福韦酯加拉米夫定或替诺福韦酯加恩曲他滨复合片剂用于该类患者的治疗(C1)。

专家委员会(按拼音顺序):陈新月、陈永平、成军、窦晓光、范小玲、高志良、韩涛、江家骥、李军、李树臣、李旭、刘景院、牛俊奇、任红、孙永涛、唐红、唐小平、田德英、万谟彬、王贵强、王磊、王宪波、谢青、谢雯、谢尧、邢卉春、张伦理、周霞秋

志谢(按拼音顺序):非常感谢杨松博士和陈京龙、高学松、郭江、皇甫竞坤、李文东、李珊、李蕴茹、刘景院、王琳、吴淑玲、谢雯、谢尧、邢卉春、闫杰、张黎颖在共识相关资料搜集、整理及起草过程中所作出的贡献。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13:881-891.
- [2] Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. Hepatol Int,2008,2:263-283.
- [3] European Association For The Study of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2009,50:227-242.
- [4] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology,2009,50:661-662.
- [5] 2006年全国人群乙肝血清流行病学调查结果.卫生部疾病控制专题新闻发布会: http://www.gov.cn/xwfb/2008-04/21/content_950425.htm
- [6] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology,2009,49:S45-S55.
- [7] Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop[J]. Gastroenterology,2001,120:1828-1853.
- [8] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2007,45:507-539.
- [9] Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy[J]. J Hepatol,2008,48 (Suppl 1):S2-S19.
- [10] Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,1990,323:295-301.
- [11] Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta analysis[J]. Ann Intern Med,1993,119:312-323.
- [12] Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Gut,2007,56:699-705.
- [13] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GKK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2008,47:428-434.
- [14] Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2002,36:186-194.
- [15] Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, et al. HBV 99-01 Study Group. Treatment with Peginterferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype[J]. Am J Gastroenterol,2006,101:297-303.
- [16] Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy[J]. Hepatology,2003,37:756-763.
- [17] Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat,2003,10:298-305.
- [18] Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology,2003,125:1714-1722.
- [19] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al.

- Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2000,32:847-851.
- [20] Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy[J]. Gastroenterology,2002,123:719-727.
- [21] Song BC, Suh DJ, Lee HC, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea[J]. Hepatology,2000,32:803-806.
- [22] Lee KM, Cho SW, Kim SW, et al. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion[J]. J Viral Hepat,2002,9:208-212.
- [23] Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group[J]. Gastroenterology,2000,119:172-180.
- [24] Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy[J]. Hepatology,2001,33:1527-1532.

收稿日期: 2010-02-06

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》为中华医学会主办的感染病学专业学术电子期刊,是一本在载体形式上与纸媒体相互补充的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式,运用影视语言和多媒体技术登载有关感染病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大感染病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种感染病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果,以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、基础研究、临床研究、继续教育、经验交流、病例报告、疑难病例分析、综述、临床病例荟萃、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏:

- (1) 继续教育园地(视频);
- (2) 临床病例荟萃(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,反映我国感染病临床和科研工作的重大进展,促进国内外感染病学学术交流。

目前,杂志的网络版已经开通,网址为<http://www.j-ditan.org.cn/>,欢迎您点击。您只需简单登陆,即可免费下载期刊的PDF版文章和视频讲座。

本杂志为季刊,16开,64页,逢季中月15日出版。每期定价28元,全年定价112元。编辑部常年办理邮购,邮发代号:80-729,欢迎订阅。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编:100015

电话:010-84322058

传真:010-84322059

Email: editor.ditan@gmail.com