

防治指南

2017 年欧洲肝病学会临床实践指南: HBV 感染的管理(精粹)

于乐成¹ 译, 侯金林² 审校

(1 南京中医药大学附属八一医院 全军肝病中心, 南京 210002;

2 南方医科大学南方医院 肝脏疾病研究所, 广州 510515)

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 欧洲; 诊疗准则

中图分类号: R512.62

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2017)06-1017-16

The highlights of EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection

YU Yuecheng, HOU Jinlin. (Liver Disease Center of PLA, the 81st Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, China)

Key words: hepatitis B virus; Europe; practice guideline

HBV 感染仍然是目前全球发病率和病死率均较高的重要公共卫生问题。欧洲肝病学会(EASL)新近发布了《2017 年欧洲肝病学会临床实践指南:HBV 感染的管理》(简记为 2017 CPG-HBV),参考“推荐意见分级的评估、制订和评价(GRADE)”系统更新了关于 HBV 感染优化管理的推荐意见共 78 条^[1]。证据质量分为 I (随机对照试验)、II-1 (非随机对照试验)、II-2 (队列或病例对照分析)、II-3 (多时间系列、结果很不确定的非对照研究)和 III (权威专家观点或描述性流行病学研究),推荐意见的强度分为 1 (强烈推荐)和 2 (弱推荐)。2017 CPG-HBV 并未全面阐述有关 HBV 感染预防的问题,这些信息可参考 2012 CPG-HBV^[2]。虽然关于慢性 HBV 感染发病机制和治疗的认知不断进展,但仍存在尚不清楚的方面,因此必须继续根据新出现的证据做出管理选择。

新指南的主要特色是弃用“免疫耐受”概念,将慢性 HBV 感染的自然史重新命名为 5 个阶段;统一了 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎(CHB)患者治疗适应证的血清 HBV DNA 阈值,对 30 岁以上且 HBV DNA 水平高的 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者也可考虑治疗(不必考虑 ALT 水平和肝组织学病变严重

程度);推荐恩替卡韦(ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)和富马酸替诺福韦艾拉酚胺(TAF)作为一线核苷和核苷酸类药物(NAs);对可检测到 HBV DNA 的失代偿期肝硬化患者,推荐 ETV 剂量为 1 mg/d 而不是 0.5 mg/d;不推荐任何 NAs 的初始联合,也不推荐 NAs 与 PEG-IFN α 联用;对不同状态的患者提出了差异性随访监测建议,强调在基线和治疗中均应重视评估肾脏风险和骨密度等;对特殊群体 HBV 感染的管理,不仅涉及病毒共感染、儿童、妊娠、免疫抑制、透析和肾移植的患者,还包括有肝外表现的患者及医疗保健工作者;对新的疗效判断指标、未来治疗策略、待解决的问题等也进行了总结和展望。

1 背景

1.1 流行病学和公共卫生负担 全球大约有 2.4 亿慢性 HBsAg 携带者。由于社会经济状态的改善、推广疫苗接种以及有效的抗病毒治疗,原先高流行的国家流行强度多已减弱;但由于人口流动,意大利和德国等原先低流行国家则出现流行强度和发病率增加。另一方面,即使推行疫苗普种,也难以充分预防急性 HBV 感染,特别是高危人群。从 1999 年到 2013 年,因 HBV 相关肝硬化和(或)肝细胞癌(HCC)而死亡的例数增加了 33%,2013 年死亡患者超过 686 000 例。

1.2 病毒学和免疫发病机制

1.2.1 HBV 的生命周期 人类 HBV 在宿主肝细胞内复制和装配,通过细胞分泌途径释放至细胞外。

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2017.06.002

收稿日期:2017-05-07;修回日期:2017-05-12。

作者简介:于乐成(1970-),男,医学博士,主任医师,教授,主要从事病毒性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、脂肪性肝病、肝硬化及肝衰竭等各类肝病的诊治研究。

HBV 基因组是长约 3.2 kb 的部分双链松散环状 DNA (rcDNA), 含有 4 个开放读码框, 编码 HBeAg、HBcAg、聚合酶/逆转录酶 (Pol/RT)、前 S1/前 S2/HBsAg 及 HBxAg。HBV 被肝细胞摄入后, 核衣壳进入细胞核, 释放出 rcDNA。在核浆中, rcDNA 转变为共价闭合环状 DNA (cccDNA), cccDNA 被组蛋白包绕并形成游离性染色体化结构, 作为转录模板合成各种 HBV mRNA, 进入胞浆并指导合成多种病毒蛋白。前基因组 RNA (pgRNA) 不仅指导 HBcAg 和 HBV Pol/RT 的合成, 还在核衣壳内逆转录为新的 rcDNA。胞浆中含 rcDNA 的核衣壳有一部分再循环回到细胞核, 以维持 cccDNA 池。病毒基因组可随机整合入宿主基因组, 成为肝细胞转化的重要机制之一。

1.2.2 HBV 的遗传变异 HBV Pol/RT 缺乏阅读校正活性, 使得病毒基因组频繁变异, 导致复杂的病毒准种在宿主体内共存。病毒、肝细胞、免疫应答或抗病毒治疗之间的相互作用可驱使 HBV 突变株的出现, 从而逃避宿主免疫应答或抗病毒治疗的清除。目前将 HBV 分为 A~I 共 9 个基因型及多种亚型。

1.2.3 免疫发病机制 急性恢复性感染可产生及时而高效的先天性和适应性免疫。病毒的清除过程包括诱导强力适应性 T 淋巴细胞应答 (溶细胞性抗病毒效应 + 细胞因子非溶细胞性抗病毒效应) 和诱导 B 淋巴细胞产生中和性抗体。

急性感染转为慢性感染时, 存在 HBV 特异性 T 淋巴细胞功能的进行性损害。儿童和年轻人慢性 HBV 感

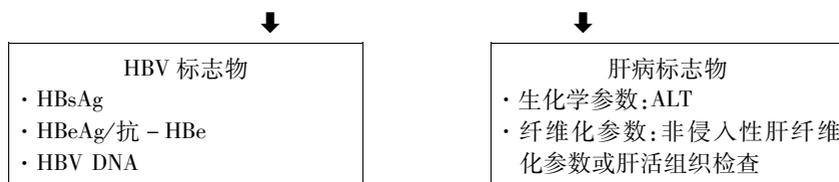
染的免疫虚损其实轻于老年患者, 这对传统的“免疫耐受期”概念提出了质疑。多项研究显示, 在慢性 HBV 感染过程中, 持续存在病毒特异性总 T 淋巴细胞功能失调, 但并无基于 T 淋巴细胞的明显免疫特征可供临床分型 (或所谓临床感染分期)。全基因组关联研究发现, 位于人类染色体 8p21.3 的 INTS10 基因有助于增加中国患者 HBV 持续感染的易感性, 也是可通过激活干扰素调节因子 3 继而表达 IFN 以清除 HBV 的原因, 从而强调了先天性免疫在清除病毒中的作用。

1.2.4 自然史和慢性感染状态的新命名 根据 HBeAg、HBV DNA、ALT 水平及最终是否存在肝脏炎症, 可将慢性 HBV 感染的自然史重新命名为 5 个阶段 (图 1), 各阶段未必是序贯性的。新命名是基于对“感染”和“肝炎”这两大主要特征的相对状态。对大多数患者需要对这 3 项指标进行动态监测以判断感染阶段。

阶段 1 (HBeAg 阳性慢性 HBV 感染): 旧称“免疫耐受”期。特点是 HBeAg 阳性, HBV DNA 水平很高, ALT 持续处于正常值上限 (ULN, 传统 cut-off 值约为 40 IU/ml) 范围内。肝组织没有或仅有轻微坏死性炎症或纤维化, 但存在高水平 HBV DNA 整合和克隆性肝细胞扩增, 提示在感染早期可能已经启动肝细胞癌变。本阶段在围产期感染者十分常见且持续时间较长, 与锁闭的 HBV 特异性 T 淋巴细胞功能相关, 至少持续至成年早期。极少发生自发性 HBeAg 清除。

阶段 2 (HBeAg 阳性 CHB): 特点是血清 HBeAg 阳性, HBV DNA 水平较高, ALT 升高。肝组织有中至重度

慢性 HBV 感染的自然史及其评估



	HBeAg 阳性		HBeAg 阴性	
	慢性感染	慢性肝炎	慢性感染	慢性肝炎
旧称	免疫耐受期	免疫激活期, HBeAg 阳性 CHB	非活动性携带期	HBeAg 阴性 CHB
HBsAg	高	高/中等	低	中等
HBeAg	阳性	阳性	阴性	阴性
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	$10^4 \sim 10^7$ IU/ml	<2000 IU/ml ¹⁾	>2000 IU/ml
ALT	正常	升高	正常	升高 ²⁾
肝病	无/轻微	中度/重度	无	中度/重度

图 1 基于 HBV 和肝病标志物的慢性 HBV 感染的自然史划分 1) 某些患者可能在 2000~20 000 IU/ml 之间而无明显肝炎征象; 2) 持续或间歇性升高

坏死性炎症和进展性肝纤维化。可在上一阶段数年后发生,在成年早期感染的患者往往会更多、更快地发展到这一阶段。本阶段的结果在不同的患者差异较大,许多患者可发生 HBeAg 血清学转换和 HBV DNA 抑制,从而进入 HBeAg 阴性感染期;也有患者因未能控制 HBV 复制,从而进入 HBeAg 阴性 CHB 期并持续多年。

阶段3(HBeAg 阴性慢性 HBV 感染):旧称“非活动性携带”期。特点是 HBsAg 水平多较低,存在血清抗-HBe,HBV DNA 检测不出或呈低水平(<2000 IU/ml),ALT 在传统 ULN 范围内。部分患者仍可能出现血清 HBV DNA >2000 IU/ml(但通常 $<20\ 000$ IU/ml),伴 ALT 持续正常,肝组织仅有轻微坏死性炎症活动和轻度肝纤维化。若持续处于此期,则进展为肝硬化或 HCC 的风险较低;但也可进展为 CHB。出现自发性 HBsAg 清除或血清学转换的概率每年约为 1%~3%。

阶段4(HBeAg 阴性 CHB):特点是缺乏 HBeAg,常可检测到抗-HBe,HBV DNA 持续性或波动性中高水平(通常低于 HBeAg 阳性患者的血清 HBV DNA 水平),ALT 也可持续性或波动性升高。肝组织可见坏死性炎症和纤维化。许多患者存在 HBV 前 C 区或基本 C 区启动子突变株,使得 HBeAg 表达减弱或不能表达。可有低概率的自发性疾病消退。

阶段5(HBsAg 阴性期):特点是血清 HBsAg 阴性、抗-HBe 阳性、抗-HBs 阳性或阴性;常常但并非总是检测不到血清 HBV DNA,但常可在肝组织中检测到 HBV cccDNA;血清 ALT 水平正常。此阶段有时也称“隐匿性 HBV 感染”。少数病例 HBsAg 阴性可能是由于检测试剂盒敏感性不足。在进展至肝硬化之前出现 HBsAg 清除,则发生肝硬化、失代偿和 HCC 的风险很小,生存率改善;若在 HBsAg 清除前已有肝硬化,则患者依然有发生 HCC 的风险。免疫抑制可以导致这些患者 HBV 再激活。

1.2.5 肝硬化和 HCC 进展相关因素 未治疗的患者 5 年肝硬化累计发生率约为 8%~20%。伴有肝硬化的患者,肝脏失代偿的 5 年累计风险约 20%。肝硬化患者 HCC 的年发生风险约为 2%~5%。曾经接受过有效抗病毒治疗的 CHB 患者也可能发生 HCC。肝硬化、肝脏慢性坏死性炎症、老年、男性、非裔、酗酒、其他肝炎病毒或 HIV 慢性共感染、糖尿病或代谢综合征、主动吸烟,以及 HCC 阳性家族史、HBV DNA 高载量和(或)HBsAg 高水平、HBV 基因型(C>B)及特殊的病毒变异等是发生

HCC 高危因素。

GAG-HCC、CU-HCC 和 REACH-B 等评分系统可用来预测未治疗的亚洲 CHB 患者发生 HCC 的风险。PAGE-B 对于 ETV 或 TDF 治疗前 5 年的白种人,特别是欧洲 CHB 患者的 HCC 有良好预测效果;对未治疗的 CHB 患者似也能预测 HCC 的发生风险。根据这些评分系统,可将 CHB 患者发生 HCC 的风险分为低、中、高三级。中、高风险的患者应当继续接受 HCC 监测。

1.3 慢性 HBV 感染的初始评估 慢性 HBV 感染的初始评估包括完整的病史、体格检查、疾病活动度和严重程度、HBV 感染标志物(血清 HBsAg、HBeAg、HBV DNA 水平,一般无需检测 HBV 基因型)等。肝病严重程度指标包括体格检查发现,AST、ALT、GGT、ALP、胆红素、血清 Alb、 γ -Glo、全血细胞计数及 PT,以及腹部超声检查等。对于生化和 HBV 标志物检测结果意义不确定的患者,应考虑肝活组织检查、非侵入性肝脏硬度检测和血清肝纤维化标志物检测。瞬时弹性成像技术对进展性肝纤维化似有较高的诊断准确性,但易受伴有 ALT 升高的严重炎症的干扰。非侵入性评估方法对于排除进展性肝纤维化或肝硬化较之确认诊断更具准确性。应当注意排查其他病因所致的慢性肝病。

2 管理指南:推荐意见制订的临床研究基础

2.1 治疗目标 慢性 HBV 感染治疗的主要目标是通过防止疾病进展和 HCC 的发生,改善生存率和生活质量。抗病毒治疗的其他目标包括:阻断母婴传播,防治乙型肝炎再激活,防治 HBV 相关的肝外表现。进展性肝纤维化和肝硬化的消退也可作为进一步的治疗目标。

对于 HBV 诱导的 HCC,NA 治疗的首要目标是抑制 HBV 复制,促使 HBV 诱导的肝病保持稳定,防止疾病进展;其次是减少具有潜在治愈可能的 HCC 的复发风险。

急性乙型肝炎的治疗目标主要是防止发展为急性或亚急性肝衰竭,同时减少感染慢性化的风险。

2.2 治疗终点(推荐意见:总第 1~4 条) 血清 HBV DNA 水平是评估治疗终点的基础性指标。HBV DNA 降至检测不出通常会导致 ALT 复常;但部分患者仍可能有持续性 ALT 升高,最可能的解释是同时存在酒精性或非酒精性脂肪性肝病等其他病因引起的肝损伤。相反,瞬时 ALT 升高可能提示某种水平的免疫重建,

与良好的临床结局相关。

抗病毒治疗诱导的 HBeAg 清除和 HBeAg/抗-HBe 血清学转换提示患者对慢性 HBV 感染获得了部分免疫控制,转为低复制状态;但治疗停止后仍可能发生 HBeAg 血清学转换或 HBeAg 阴性 CHB,因此并非可靠的治疗终点。在出现 HBeAg 应答后,仍应继续坚持治疗,直至获得 HBsAg 清除。

HBsAg 清除被认为是最好的治疗终点,称为“功能性治愈”。但当前仅有极少数患者能达此终点。HBsAg 清除的主要优势在于提示可安全终止抗病毒治疗。但持续存在的 cccDNA 和整合 HBV DNA 导致慢性 HBV 感染难以完全根除。即使发生 HBsAg 自发性转换,仍可能发生 HCC(年发生率约为 0.55%);但如果患者年龄较轻和(或)缺乏明显肝纤维化时发生 HBsAg 清除,则这种风险相对较低。

2.3 治疗适应证(推荐意见:总第 5~9 条) HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性 CHB 患者的治疗适应证总体上是相似的(图 2),主要联合考虑血清 HBV DNA 水平、ALT 水平和肝病严重程度。

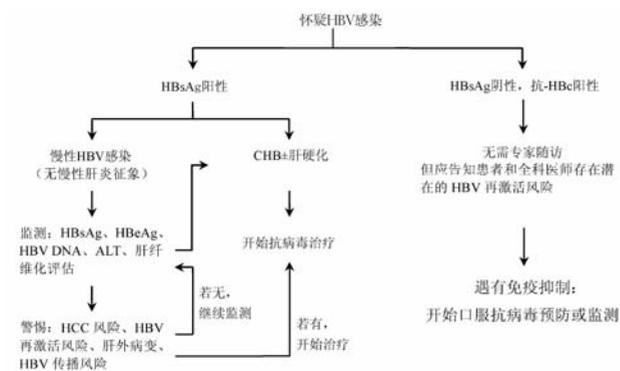


图2 HBV 感染管理路线图

无肝硬化的患者,当血清 HBV DNA 水平 >2000 IU/ml、ALT 超过传统 ULN 及肝活组织检查显示至少存在中度坏死性炎症和(或)中度肝纤维化,应考虑治疗。对于血清 HBV DNA >2000 IU/ml 且存在至少中度肝纤维化的患者,即使 ALT 水平正常,也可开始治疗。血清 HBV DNA $>20\ 000$ IU/ml 且 ALT $>2 \times$ ULN 的患者,无需肝活组织检查即可开始抗病毒治疗。对于未行肝活组织检查的患者,应用非侵入性肝纤维化评估方法有助于证实或排除肝硬化,帮助进行治疗决策。

2015 年 EASL 和拉丁美洲肝病学会(ALEH)联合制订的《无创检查评估肝脏疾病严重程度及预后临床指南》指出,对于慢性 HBV 感染者,若 ALT 正常但采

用可靠的瞬时弹性成像技术方法显示肝脏硬度 >9 kPa,或 ALT 升高但低于 $5 \times$ ULN 且肝脏硬度 >12 kPa,可以认为存在严重的肝纤维化或肝硬化。

治疗适应证还需考虑年龄、健康状况、HBV 传播的风险、HCC 或肝硬化家族史以及肝外表现等。

2.4 对未治疗患者的监测(推荐意见:总第 10~12 条) 不需要抗病毒治疗的患者应定期检测血清 ALT 和 HBV DNA 水平,并进行无创性肝纤维化程度评估(图 2)。对未治疗的 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者,至少每 3 个月评估 ALT 水平,每 6~12 个月评估 HBV DNA 水平,每 12 个月评估肝纤维化程度。

HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者若 HBV DNA <2000 IU/ml,每 6~12 个月检测 ALT,并定期检测 HBV DNA 和评估肝纤维化(可每 2~3 年 1 次)。若 HBsAg <1000 IU/ml,可每 12 个月监测 ALT,每 3 年评估 HBV DNA 和肝脏纤维化。若 HBsAg ≥ 1000 IU/ml,可每 6 个月监测 ALT,每 2 年评估 HBV DNA 和肝纤维化程度。

HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者若 HBV DNA ≥ 2000 IU/ml,在第 1 年至少每 3 个月、以后每 6 个月检测 ALT;同时每年检测 HBV DNA 和无创性评估肝纤维化程度,至少持续 3 年。若在随访的头 3 年内不满足治疗适应证,则以后可与处于本期的其他所有患者一样随访。

2.5 治疗策略 对 CHB 患者可采用 NAs 或 IFN α (当前主要是 PEG-IFN α) 治疗(表 1)。欧洲批准的 NAs 包括拉米夫定(LAM)、阿德福韦酯(ADV)、替比夫定(TBV)、ETV、TDF 和 TAF。后三者具有高耐药屏障和强效长期抗病毒效果,可安全用于任何感染 HBV 的患者。在失代偿期肝病、肝移植、HBV 相关肝外表现、急性乙型肝炎或慢性 HBV 感染病情加剧,预防免疫抑制患者 HBV 再激活,以及高病毒血症患者达不到典型治疗标准但需要预防 HBV 传播时,NAs 均是唯一抗病毒治疗选择。

PEG-IFN α 可能在有限疗程内诱导对 HBV 的长期免疫控制。主要缺点是个体应答差异较大,安全性堪忧。为此,需要综合考虑疾病活动度、疾病阶段、HBV 基因型、HBV DNA 水平、HBsAg 水平以及 HBeAg 状态等选择病例和预测个体应答。早期治疗中的预测因素也有助于优化个体治疗策略,预计很难获得长期治疗应答的个体可及早停药。

表 1 当前 CHB 治疗策略的主要概念和特点

特点	PEG - IFN α	ETV、TDF、TAF
用药途径	皮下注射	口服
疗程	48 周	长疗程直至 HBsAg 清除。部分病例也可治疗数年后考虑停用
耐受性	低	高
长期安全性关注	精神性、神经性、内分泌性等治疗中不良事件的持久性极罕见	很可能没有(NAs 相关肾功能不全和骨病具有不确定性)
禁忌证	多(失代偿期肝病、并存病)	无(但需根据 eGFR 调整剂量)
策略理念	通过有限疗程诱导长期免疫控制	通过抑制病毒复制终止肝炎和疾病进展
病毒抑制水平	中等(应答模式多样)	通常较高
对 HBeAg 的清除效应	中等(据基线特点而异)	第 1 年较低,长期治疗时升至中等
对 HBsAg 水平的影响	据基线特点而异(总体高于 NAs)	低:在 HBeAg 阳性患者随疗程而缓慢升高;在 HBeAg 阴性患者通常很低
治疗终止后的复发风险	治疗终止后 6~12 个月为持久应答者,复发风险低	HBeAg 血清学转换后再经巩固治疗后停药者,复发风险中等;HBeAg 阴性者停药后复发风险高
早期停药规则	有	无
耐药风险	无	很低或无

注:eGFR,肾小球滤过率

联用 NA 和 PEG - IFN α 的理论优势在于兼得 NAs 的强效抗病毒作用和 IFN α 的免疫调节作用,但在临床实践中这种优势尚缺乏证据,并且也存在如何选择病例、把握治疗时机和确定疗程等问题。

2.6 治疗应答的定义

2.6.1 病毒学应答(virological responses, VR) 根据治疗方案和评估时间点的不同,病毒学应答的定义也有所不同。

NAs 治疗:VR 是指应用检测下限在 10 IU/ml 的敏感 PCR 法检测不到 HBV DNA。原发性无应答(primary nonresponse, PNR)是指 NAs 治疗 3 个月后血清 HBV DNA 下降幅度低于 $1 \times \log_{10}$ IU/ml。部分病毒学应答(partial virological response, PVR)是指依从性良好的患者应用 NAs 治疗至少 12 个月后,HBV DNA 下降幅度超过 $1 \times \log_{10}$ IU/ml,但仍能检测到 HBV DNA。病毒学突破(virological breakthrough, VBT)是指在 NAs 治疗期间,确证 HBV DNA 较最低值升高超过 $1 \times \log_{10}$ IU/ml;可能出现在生化学突破(ALT 升高)之前。持久的治疗后病毒学应答(sustained off - therapy virological response, SOTVR)是指停止 NAs 治疗的患者,在治疗结束后至少 12 个月血清 HBV DNA 水平 < 2000 IU/ml。

PEG - IFN α 治疗:VR 是指血清 HBV DNA 水平 < 2000 IU/ml(通常在治疗 6 个月和治疗结束时评估)。

SOTVR 是指治疗结束后至少 12 个月血清 HBV DNA 水平 < 2000 IU/ml。

2.6.2 血清学应答 HBeAg 血清学应答:出现 HBeAg 清除和 HBeAg/抗 - HBe 血清学转换。仅适用于 HBeAg 阳性的患者;HBsAg 血清学应答:出现 HBsAg 清除和 HBsAg/抗 - HBs 血清学转换。适用于所有 HBV 感染的患者。

2.6.3 生化学应答 生化学应答是指 ALT 水平恢复正常。由于 ALT 活性随时间波动,因此治疗结束后应当至少随访 1 年且至少每 3 个月监测 1 次,以确认获得持久的治疗后生化学应答(sustained off - treatment biochemical responses, SOTBR)。SOTBR 的发生率有时很难评估,因为在治疗结束后第 1 年内,某些 CHB 患者在持久生化学缓解前可有瞬时 ALT 升高。对这些患者,应在 ALT 升高后另外密切随访 ALT 水平至少 2 年,以确认获得 SOTBR。

2.6.4 组织学应答 组织学应答定义为与治疗前的肝组织学病变相比,肝组织坏死性炎症活动度下降,即肝组织学活动度指数或 Ishak 评分改善 ≥ 2 分。

2.7 应用 NAs 初治 CHB 患者

2.7.1 NAs 的疗效(推荐意见:总第 13~15 条) 鉴于 NA 的疗效和长期安全性特点,其应用于非肝硬化患者和代偿期肝硬化患者的治疗策略是一致的。

HBeAg 阳性 CHB:ETV 治疗 5 年可获得 99% 的

累计VR率和53%的HBeAg清除率。TDF治疗5年,97%的患者获得VR,73%获得ALT正常,HBeAg清除率和HBeAg/抗-HBe血清学转换率分别为49%和40%,HBsAg清除率和HBsAg/抗-HBs血清学转换率分别为10%和8%。

HBeAg阴性CHB:ETV治疗5年的累计病毒学和生化学应答率分别为98%和95%,耐药率<1%。TDF注册研究治疗8年后,99%的患者获得VR(HBV DNA<400拷贝/ml)而无耐药证据,88%的患者血清ALT恢复正常。在真实临床研究中,TDF治疗HBeAg阴性患者3~4年,VR率为92%~100%而无耐药现象,75%的患者ALT恢复正常。ETV或TDF治疗第1年期间,无患者出现HBsAg清除;长期(8年)治疗期间,有极少数患者(约1%)出现HBsAg清除。

TAF治疗HBeAg阳性CHB患者48周和96周时,VR率分别为64%和75%;HBeAg清除率和HBeAg血清学转换率在48周时分别为14%和10%,在96周时分别为22%和18%;96周时ALT复常率为75%,高于TDF组的68%,但仅有1%的患者获得HBsAg清除。治疗HBeAg阴性CHB患者48周时VR率为94%,这些患者中有90%在96周时仍维持应答;96周时仅有1例(<1%)获得HBsAg清除。

2.7.2 应用ETV、TDF或TAF治疗者的监测(推荐意见:总第16~18条) 基线应当检测全血细胞计数、肝功能、肾功能(eGFR和血磷水平)、血清HBV DNA水平等。

肾脏高风险的因素包括:eGFR<60 ml/min,失代偿期肝硬化,控制不良的高血压病和糖尿病,蛋白尿,活动性肾小球肾炎,同时应用肾毒性药物,实体器官移植等。治疗第1年每3个月监测1次eGFR,以后每6个月监测1次;若eGFR<60 ml/min或血清磷<2 mg/dl时,应更密切的监测。

极小概率的肾功能减退在ETV和TDF长期治疗时均有报道。但TDF的潜在肾毒性相对较高,可出现慢性肾小管损伤、eGFR下降和骨密度降低,有引起Fanconi综合征而改为ETV治疗的病例报告。注册研究显示,无论是HBeAg阳性还是HBeAg阴性患者,TAF治疗48周和96周对肾小球功能(血清肌酐和eGFR)、肾小管功能和骨转换等指标的影响均显著轻于TDF。

肝功能应当在治疗第1年每3~4个月、以后每6个月监测1次。血清HBV DNA在治疗第1年每3~4个月、以后每6~12个月监测1次。若HBV DNA维

持在检测不出,则间隔12个月监测HBsAg;若HBsAg已清除,应检测抗-HBs。

选择ETV或TAF而非TDF的适应证包括:(1)年龄>60岁;(2)骨病,例如长期应用皮质类固醇或其他可引起骨密度降低的药物,脆性骨折史,骨质疏松症等;(3)肾功能不全,例如eGFR<60 ml·min⁻¹·1.73m⁻²,蛋白尿>30 mg或中等度试纸蛋白尿,血磷<2.5 mg/dl,血液透析。先前暴露于NA者,应优先选用TAF。

当eGFR<50 ml/min时,应调整ETV和TDF剂量。估算的肌酐清除率(creatinine clearance,CrCl,相当于eGFR)≥15 ml/min,或虽然CrCl<15 ml/min但血液透析的成年或青春期患者(至少12岁,体质量至少35公斤),TAF剂量可以维持在25 mg/d不变。

2.7.3 NA治疗期间的远期结果(推荐意见:总第19~20条) 长期单用ETV和TDF能阻止肝病进展,改善肝组织坏死性炎症和纤维化,逆转已发生的肝硬化;对失代偿期肝硬化,特别是早期失代偿期肝硬化,也可改善甚至促其消退,使需要肝移植的患者明显减少。

新近资料提示,ETV或TDF治疗5年后,HCC的发生率进一步降低,在基线有肝硬化的患者尤其明显。HCC似是ETV或TDF治疗的、伴或不伴代偿期肝硬化的CHB患者长期生存率的唯一影响因素。但长期NAs治疗的患者仍可能发生HCC,因此仍需重点监测HCC的发生。

2.7.4 NAs的停药(推荐意见:总第21~23条) 目前广泛接受的停药规则只是针对一部分HBeAg阳性CHB患者。如果获得HBeAg血清学转换,HBV DNA检测不出,并完成6个月最好是12个月的巩固治疗,可以停用NAs。但临床医师可以选择继续治疗,直至达到最安全的治疗终点,即清除HBsAg。

HBeAg阴性CHB患者多需长期甚至无限期NAs治疗,通常认为只有达到HBsAg清除才能安全停药。但新近主要来自亚洲国家的证据显示,如果在相隔6个月的3个不同时间点检测不出HBV DNA,提示或许可停用NAs。目前不鼓励肝硬化患者中断NAs治疗。已停用NAs的患者是否需要再次应用NAs,可参考初治患者的治疗适应证。

2.7.5 NAs治疗失败的管理(推荐意见:总第24~27条) 原发性无应答(primary non-response,PNR):对任何NAs均产生PNR的患者,首要的是了解治疗依从性。依从性良好的患者如果出现PNR,应行HBV

基因分析以鉴别可能的耐药突变,帮助制订合理的挽救治疗策略。PNR 几乎仅见于 ADV 治疗,因其抗病毒能力欠佳,应迅速转换为 TDF 或 ETV 治疗。

部分病毒学应答(PVR):可见于所有 NAs 治疗时。也应注意患者的服药依从性。如果是服用 LAM、TBV 或 ADV,则建议转换为无交叉耐药的强效抗病毒药物。ETV、TDF 或 TAF 治疗时出现 PVR,多与治疗前极高的病毒载量相关,而非抗病毒能力不足。治疗 48 周伴 PVR 的患者,若其 HBV DNA 水平呈进行性下降,可应用同一药物继续治疗;若 HBV DNA 呈平台状态,应考虑转换为另一种药物或 ETV + TDF/TAF 联用的可能性,这对进展性肝病患者尤为重要。

病毒学突破(VBT):在依从性良好的患者,发生 VBT 的主要原因与耐药相关。VBT 的概率随 NA 耐药屏障的高低而不同。一旦发现 VBT 并间隔 1 个月确认,应及时调整治疗方案以防病毒载量进一步增高并引起 ALT 升高、肝病进展甚至肝衰竭。

预防耐药的基础是选用具有高耐药屏障和强效病毒抑制效果的 NAs 作为一线治疗(图 3)。应当避免联用低耐药屏障的药物,即 LAM 或 TBV 联合 ADV,以防导致不太满意的病毒抑制效果和诱导多重耐药株出现。更应严格避免序贯单用低耐药屏障药物,以避免诱导多重耐药株的高风险。

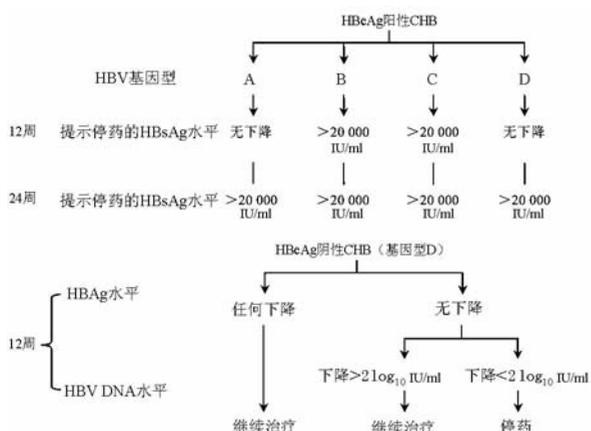


图3 PEG-IFN α 治疗 HBeAg 阳性和阴性患者 12 周和 24 周的停药规则(根据 HBV 基因型、HBV DNA、HBsAg 水平综合判断)

2.7.6 NAs 抗病毒耐药的管理 耐药风险因素包括基线 HBV DNA 水平高,疗程中 HBV DNA 下降缓慢,以及先前选用不适当的 NAs。应监测 HBV DNA 水平变化和耐药变异模式,以调整治疗策略。对耐药病例应选用无交叉耐药的强效抗病毒药物进行挽救治疗。

常见交叉耐药数据见表 2,挽救治疗方案见表 3。对多重耐药病例,应当由参比实验室进行基因型耐药检测。多项临床研究显示联用 TDF + ETV 是一种安全的挽救治疗方案。

表 2 常见 HBV 耐药变异株的交叉耐药数据

HBV 变异株	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF/TAF ¹⁾
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I \pm	R	R	R	S	S
I169T \pm V173L \pm M250V					
L180M + M204V/I \pm	R	R	R	S	S
T184G \pm S202I/G					
HBV 野生株	S	S	S	S	S

注:S,敏感;I,中等度敏感或敏感性下降;R,耐药。1)TDF 有体内外数据,而 TAF 尚无临床数据。

表 3 NA 耐药的管理

耐药模式	推荐的拯救治疗策略
LAM 耐药	转换为 TDF 或 TAF 治疗
TBV 耐药	转换为 TDF 或 TAF 治疗
ETV 耐药	转换为 TDF 或 TAF 治疗
ADV 耐药	若未用过 LAM:转换为 ETV 或 TDF 或 TAF 若对 LAM 耐药:转换为 TDF 或 TAF 若 HBV DNA 处于平台水平:加用 ETV ²⁾ ,或转换为 ETV
TDF 或 TAF 耐药 ¹⁾	若未用过 LAM:转换为 ETV 若对 LAM 耐药:加用 ETV ³⁾
多药耐药	转换为 ETV + TDF 或 TEV + TAF 联合治疗

注:1)临床上迄今尚未见过 TDF 或 TAF 耐药点;2)尤其是在 ADV 耐药突变(rA181T 和/或 rN236T)和高病毒载量的患者,对 TDF 和 TAF 的应答可能推延;3)这些联合用药方案的长期安全性尚不清楚

2.8 PEG-IFN α 单药治疗 CHB 患者

2.8.1 PEG-IFN α 的疗效和疗程(推荐意见:总第 28~30 条) 轻至中度 CHB 患者以及部分伴有代偿期肝硬化但无门静脉高压症的患者可考虑 PEG-IFN α 治疗。

在 HBeAg 阳性 CHB 患者中,PEG-IFN α 治疗 12 个月随访 6 个月的应答率约为 20%~30%。荟萃分析显示,PEG-IFN α 治疗 12 个月随访 6 个月,达到 HBeAg 清除伴 HBV DNA < 2000 IU/ml 的患者占 23%。治疗结束后 6 个月 HBeAg 清除的患者中,有 81% 在治疗结束后 3 年仍维持 HBeAg 阴性。治疗 12 个月 HBeAg 清除率约为 3%~7%。初始 HBeAg 阳

性的CHB患者如果获得持久病毒学应答(SVR),则治疗结束后HBsAg清除率升高。在早期HBeAg清除的患者中,随访3年后有30%发生HBsAg清除。

在HBeAg阴性CHB患者中,PEG-IFN α 48周疗程结束后随访6个月的持久生化学和VR率分别为60%和44%,在治疗结束后3年时分别为31%和28%。PEG-IFN α 对基因型D或E的疗效相对较差,SVR率仅约20%。韩国一项真实世界临床研究显示,PEG-IFN α 治疗基因型C感染者停药1年后的VR率约30%。

HBeAg阴性CHB在应用PEG-IFN α 治疗期间很少发生HBsAg清除,但在停用PEG-IFN α 后,HBsAg清除率仍可有进行性上升,随访第6个月、3年和5年分别为3%、9%和12%。总之,PEG-IFN α 治疗获得SVR者,在长期随访中约30%可清除HBsAg。

关于PEG-IFN α 延长疗程的研究,欧洲一项以HBeAg阴性基因型D感染者为主要治疗对象的随机对照研究显示,PEG-IFN α 治疗96周和48周的SVR率分别为29%和12%,HBsAg清除率分别为6%和0。中国1项以HBeAg阴性基因型B或C感染者为治疗对象的随机对照研究显示,PEG-IFN α 治疗72周和48周的SVR率分别为50%和16%,HBsAg清除率分别为36%和10%。2项研究差异均十分显著。

2.8.2 PEG-IFN α 治疗患者的监测(推荐意见:总第31~33条) PEG-IFN α 治疗期间,应每月监测血细胞计数和血清ALT水平,每3个月监测促甲状腺素水平。在治疗第3、6、12个月和治疗结束后第6、12个月监测血清HBV DNA和HBsAg水平,初始HBeAg阳性的患者同时监测HBeAg和抗-HBe状态。持久血清HBV DNA <2000 IU/ml,最好还有HBsAg清除,伴ALT恢复正常水平,以及初始HBeAg阳性的患者出现HBeAg血清学转换,是希望获得的治疗终点。检测不出HBV DNA和HBeAg的患者,每12个月检测1次HBsAg。HBsAg阴性者应检测抗-HBs。

2.8.3 PEG-IFN α 的应答预测因素和停药规则(推荐意见:总第34~36条)

治疗前:对于HBeAg阳性患者,PEG-IFN α 治疗前的应答预测因素包括病毒载量低、ALT水平高(2~5×ULN)、HBV基因型、肝组织炎症活动指数高等。相对于HBV基因型C和D,基因型A和B已被证实可获得相对较高的HBeAg血清学转换率和HBsAg清除率。

对于HBeAg阴性患者,PEG-IFN α 应答的独立预测因素包括基线ALT水平高、较为年轻、女性、HBV基因型。基因型B和C感染者获得应答的可能性高于基因型D感染者。

治疗中:PEG-IFN α 治疗中最重要的应答预测因素是血清HBsAg水平。HBeAg阳性患者治疗12周时HBsAg水平 <1500 IU/ml是预测HBeAg血清学转换的合理因素(阳性预测值达50%),而基因型B和C感染者HBsAg >20 000 IU/ml或基因型A和D感染者HBsAg水平无下降预示此后极低的HBeAg血清学转换率(图3)。治疗24周时HBsAg >20 000 IU/ml可预测对PEG-IFN α 治疗无应答,不论HBV基因型如何。

治疗12周时HBV DNA水平显著下降与HBeAg血清学转换率达50%相关。HBeAg水平和免疫激活诱导的ALT升高,继以HBV DNA下降,与此后更高的HBeAg转换率相关。

对于基因型D感染的HBeAg阴性患者,PEG-IFN α 治疗12周时HBsAg下降联合HBV DNA下降 <2 log₁₀ IU/ml可预测无应答(阴性预测率达100%)。这一停药规则允许约20%的患者中止治疗。另有研究提示,对于非基因型D感染的HBeAg阴性患者,PEG-IFN α 治疗12周时HBsAg自基线下降≥10%和下降 <10%的组别相比,以后发生持久应答的可能性显著较高(47% vs 16%),但阳性预测值较低(仅约50%)。

2.8.4 PEG-IFN α 的安全性 PEG-IFN α 治疗常见副反应有类流感综合征、肌痛、头痛、体质量减轻、情绪低落、脱发、注射部位局部反应等。可能出现肝炎发作甚至失代偿性肝病,故禁用于失代偿性肝硬化患者。PEG-IFN α 还可引起轻度骨髓抑制,但通过减少PEG-IFN α 剂量常可很好地管理中性粒细胞减少症和血小板减少症,极少导致临床上明显的感染和出血。禁止联用PEG-IFN α 和TBV,因其有引起神经病变的高风险。

2.8.5 PEG-IFN α 治疗后的远期结果(推荐意见:总第37条) 至少5年的随访显示,IFN α 和PEG-IFN α 治疗后,获得持久治疗后应答的大部分患者可保持这种应答。持久应答者无肝病进展,基线时的肝组织损伤获得改善。但PEG-IFN α 治疗后仍可能发生HCC,特别是原已发生肝硬化的患者。PEG-IFN α 的治疗收益对HCC发生率的影响似乎对亚洲患者更为明确,且优于

NAs在这方面的影响。持久应答者的 HBeAg 清除率逐年增高,在治疗结束后 5 年高达 50%。

2.9 CHB 的联合治疗

2.9.1 NA 和 NA 的联合(推荐意见:总第 38~39 条) 一项大型前瞻性多中心研究显示,HBeAg 阳性和阴性 CHB 患者随机分配到 ETV 或 ETV + TDF 组,第 96 周分别有 76% 和 83% 的患者达到 HBV DNA < 50 IU/ml,差异无显著性。在 HBeAg 阳性亚组,ETV + TDF 联用获得了更高的 HBV DNA < 50 IU/ml 率(80% vs 70%, $P = 0.046$),该现象可完全归因于 HBeAg 阳性患者基线 HBV DNA $\geq 10^8$ IU/ml(79% vs 62%)的比例更高。但 HBeAg 血清学转换率在各组间无显著性差异,均无耐药病例发生,但 ETV 单药治疗组的 ALT 复常率更高(82% vs 69%)。ETV + TDF 联合治疗未能增加 HBeAg 的动态清除。

另一项双盲研究显示,将 HBV DNA 水平高和 ALT 水平正常的 HBeAg 阳性初治患者随机分配至 TDF 单用组和 TDF + 恩曲他滨(ETB)联用组,治疗 192 周时两组分别有 55% 和 76% 的患者达到 HBV DNA < 69 IU/ml($P = 0.016$)。未达到这一治疗终点的患者,大多处于 HBV DNA < 500 IU/ml 的低复制状态。然而,总共仅 5% 的患者出现 HBeAg 血清学转换,且全部属于 TDF 单药治疗组。2 组均没有发现耐药患者。

虽然上述两项研究显示 NA + NA 联合治疗对基线 HBV DNA $\geq 10^8$ IU/ml 的 HBeAg 阳性患者具有更高的 HBV DNA 完全抑制率,但在联合治疗组和单药治疗组之间所观察到的治疗中 HBV DNA 水平和临床/血清学终点的差异尚不足以推荐这种初始联合治疗方案。

对于 ETV、TDF 或 TAF 长期治疗期间 HBV DNA 未得到充分抑制的问题,大部分这类患者继续应用同一种 NA 治疗仍可有 HBV DNA 水平持续下降。无肝硬化的患者在单用强效 NA 期间,若 HBV DNA 水平很低(< 69 IU/ml)或处于下降态势,不推荐更换治疗方案。疗程中 HBV DNA > 69 IU/ml 但 < 2000 IU/ml 的长期后果未明,此时可以考虑联用 NAs 以更充分地抑制 HBV DNA,尤其是对已经存在肝硬化的患者;更换为另一种强效 NA(ETV 转换为 TDF/TAF 或反之)有时也可能改善应答。对于失代偿期肝硬化患者,达不到 HBV DNA < 20 IU/ml 是进展为 HCC 的高危因素,但对于代偿期肝硬化患者则否。

2.9.2 NA 和 PEG-IFN α 的联合(推荐意见:总第 40~

42 条) 对于初治患者,尚无足够证据能够证明初始联用 NA 和 PEG-IFN α 较之单用 NA 或 PEG-IFN α 有明显的优势。

中国 2 项研究评估了 HBeAg 阳性 CHB 患者由长期有效的 NA 治疗转换为 PEG-IFN α 治疗的疗效和安全性;在 48 周 PEG-IFN α 治疗之后,6%~20% 的患者清除了 HBeAg;基线 HBeAg < 1500 IU/ml 可预测血清学应答。另 2 项亚洲的研究显示,对于 HBeAg 阳性患者,在继续应用 NA 的基础上加用 48 周 PEG-IFN α ,疗效优于继续长期单用 NA。虽然联合治疗组的 HBeAg 下降情况较优,但 HBeAg 的清除率并未显著升高。

欧洲 2 项多中心研究显示,应用 NA 治疗的 HBeAg 阴性 CHB 患者,加用 48 周 PEG-IFN α 可促进 HBeAg 清除的动力学过程,但仅有极少数患者可清除 HBeAg。基线和 12 周时的 HBeAg 水平可预测 HBeAg 下降和(或)HBeAg 清除情况。

在长期 NA 治疗基础上应用 PEG-IFN α 治疗,治疗费用增加,不良反应较多,因此应根据患者的具体情况充分权衡利弊。

2.10 失代偿期肝硬化患者的治疗(推荐意见:总第 43~45 条) 失代偿期肝硬化患者应考虑肝移植,并应尽早开始 NAs 治疗,在最短时间内尽可能达到完全的病毒抑制。首选强效的 ETV 或 TDF,推荐 ETV 剂量为 1 mg/d,而不是代偿期肝病的 0.5 mg/d。禁用 PEG-IFN α 。尽管 NAs 总体上安全性很高,但也要关注失代偿期肝硬化患者发生乳酸性酸中毒的问题,对所有 MELD 评分 > 22 和肾功能受损的患者均应密切监测不良反应。NAs 的剂量应根据肾功能状态进行调整。TAF 对失代偿期肝硬化伴肾功能异常的患者可能是一个很好的选择,但尚需进一步的安全性和有效性研究。

失代偿期肝硬化患者应用 NAs 治疗的主要目的是获得临床再代偿,避免肝移植。抗病毒治疗可显著校正失代偿期肝硬化的自然史,改善肝功能,提高生存率。荟萃分析显示,NAs 治疗的这类患者总生存率和无需进行肝移植的生存率均 > 80%。约 35% 经过 NAs 治疗的患者可从等待肝移植的名单上移除,至少 40%~50% 的患者 Child-Pugh 评分改善 ≥ 2 分,早期开始治疗的患者效果好于推迟治疗的患者。较高的基线 Child-Pugh 评分或 MELD 评分是生存率不佳的预测因子。相反,治疗过程中 Child-Pugh 评分或 MELD 评分早期获得改善是无需肝移植而存活的高效

预测因素。对所有失代偿期患者推荐 NAs 终生治疗。但即使接受有效的 NAs 治疗,这类患者发生 HCC 的风险依然较高,仍需强制性长期监测 HCC 的发生。

2.11 肝移植后 HBV 再感染的预防(推荐意见:总第 46~49 条) NAs 联合乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG),可使肝移植后 HBV 再感染的风险降至 <5%。强效 NAs 可使联合治疗产生更为有效的协同效应和更好的耐受性,有助于达到抗-HBs 水平保持在 $\geq 50 \sim 100$ IU/L 这一目标。对于肝移植时 HBV DNA 阴性的患者,可考虑短程 HBIG 或不含 HBIG 的方案。在特定的患者中,不含 HBIG 的 ETV 预防方案被证明对预防 HBV 再感染是安全有效的。但对于有 HBV 再感染高风险的患者(肝移植时 HBV DNA 阳性、HBeAg 阳性、HCC、有 HDV 或 HIV 共感染者),应当终生联用 NAs 和 HBIG。此外,在肝移植背景下,由于需要同时应用钙调磷酸酶抑制剂,故应注意持续监测肾功能。

由于肝移植后患者处于治疗性免疫抑制状态,HBsAg 阴性的患者如果接受了有证据表明原先感染过 HBV 的供肝(抗-HBe 阳性),则存在 HBV 再感染的风险,有报道称这类患者应接受终生 NAs 预防。

2.12 特殊人群 HBV 感染的治疗

2.12.1 HIV 共感染的患者(推荐意见:总第 50~51 条) HIV/HBV 共感染的患者进展为肝纤维化、肝硬化和 HCC 的风险增高,欧美关于 HIV 感染者的管理指南均推荐对这类患者进行抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART),不论 CD4 细胞计数如何。ART 方案中应包含同时具有抗 HIV 和抗 HBV 作用的 TDF 或 TAF。停用包含 TDF 或 TAF 的 ART 方案应十分谨慎,因为这有导致 HBV 再激活进而发生重症肝炎和肝功能失代偿的高风险。

在 ART 治疗期间,应密切监测肾脏、骨密度及肝脏等方面的药物毒性。ETV 没有强效抗 HIV 活性,但有强效抗 HBV 活性。有研究显示,72 例 HIV 和 HBV DNA 得到稳定抑制的 HIV/HBV 共感染者,由含有 TDF 转换为含有 TAF 的 ART 方案,>90% 的患者仍能维持对 HIV 和 HBV 的抑制,而 eGFR 和骨密度改善。对于 CD4 计数降低的肝硬化患者,在开始 ART 治疗的首月应注意密切监测,以防忽视免疫重建综合征及其后因肝炎发作而引起的肝脏失代偿。由于 TDF、TAF 或许还有 ETV 单药治疗有导致 HIV 耐药突变的可能,所有 HBsAg 阳性的患者在应用这些药物治

疗 HBV 感染前均需筛查 HIV 感染。

2.12.2 HDV 共感染的患者(推荐意见:总第 52~54 条) PEG-IFN α 是目前唯一被证明对慢性 HDV 感染有抗病毒效果的药物。治疗中的 VR 率约为 17%~47%,但治疗结束后 24 周 HDV RNA 阴转率较低(约 25%),其后的 HDV 复制复发率可见于超过 50% 的曾经产生应答的患者。约 10% 经过 PEG-IFN α 治疗的患者在长期随访过程中可出现 HBsAg 清除,可视为 HDV 感染被治愈的标志。

延长 PEG-IFN α 疗程未能明确证实可提高对大多数慢性 HDV 感染者的疗效。不论是单用 PEG-IFN α 还是与 TDF 联合治疗 96 周,获得治疗中应答的患者在治疗结束后 24 周的复发率仍高达 36%~39%。

NAs 和利巴韦林均未能显示对 HDV RNA 的显著抑制效果。在慢性 HDV/HBV 共感染的自然史过程中,尽管 HDV 常是优势病毒,但也常存在 HDV 和 HBV 或两种病毒活性的显著波动,包括交替的优势。对于 HBV DNA 水平超过 2000 IU/ml 的患者,推荐应用 NAs 治疗;对于进展期肝病,也可应用 NAs 阻断残余 HBV 复制。

2.12.3 HCV 共感染的患者(推荐意见:总第 55~57 条) HCV 共感染可加速慢性 HBV 感染相关肝病进展和 HCC 风险。所有慢性 HBV 感染者均应筛查 HCV 和其他经血传播的病毒。

直接抗病毒药物(DAA)治疗 HCV/HBV 共感染者的 SVR 率与治疗单纯 HCV 感染者相当。但在 DAA 治疗期间或清除 HCV 后,有发生 HBV 再激活的风险,故应密切监测并注意及时给予有效的 NAs 治疗。美国食品药品监督管理局已针对这类患者应用 DAA 治疗 HCV 感染可能出现的 HBV 再激活风险发布了警告。

2.12.4 急性乙型肝炎患者(推荐意见:总第 58~59 条) 急性乙型肝炎的治疗目标主要是预防发展为急性或亚急性肝衰竭,此外还有缩短疾病相关症状时间,降低病情慢性化的风险。成人急性 HBV 感染后,有少部分患者可能出现威胁生命的重症或暴发性急性乙型肝炎。队列研究显示,及早应用强效 NAs 进行抗病毒治疗可阻止发生急性肝衰竭,避免肝移植,改善病死率。文献报道支持应用 TDF、ETV 甚至 LAM 进行治疗。TAF 对控制重症急性乙型肝炎应该也有效,但目前缺乏数据支持。多中心观察性队列研究显示,基因型 A 感染的急性乙型肝炎患者,如果在出现急性肝炎表现的

8周内给予 NAs 治疗,可减少慢性化的发生率。

2.12.5 儿童患者(推荐意见:总第 60~61 条) 自世界卫生组织倡导全球 HBV 疫苗接种以来,儿童 HBV 的感染率已呈全球性下降趋势。本阶段慢性 HBV 感染的特点和治疗适应证具有诸多问题,对治疗的安全性要求更高,因此根据成人 CHB 的治疗策略来外推儿童 CHB 的治疗策略可能并不适宜。对儿童慢性 HBV 感染,总体上倾向于保守处理策略。2013 年欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学会(ESPGHAN)关于儿童 CHB 管理的临床实践指南,以及 2016 年 Jonas 等发表的关于儿童慢性 HBV 感染的系统回顾和荟萃分析,对儿童慢性 HBV 感染管理的相关问题有详细阐述。普通 IFN α 、LAM、ADV、ETV 和 TDF 均曾在儿童患者中进行过有效性和安全性评估,结果与成人具有可比性。

2.12.6 医疗保健工作者(推荐意见:总第 62~63 条) 根据疾病预防和控制中心推荐意见,不应剥夺单纯 HBV 感染者从事外科、牙科、内科或相关医疗保健领域的工作和学习资格。然而,在从事特定的外科、产科和牙科工作时,医务工作者持续存在的皮肤损伤具有将 HBV 传染给患者的潜在风险。因此,即使未必满足典型的抗病毒治疗适应证,体内有 HBV 复制的医务工作者也需要进行抗病毒治疗以减少在易于发生暴露的程序中将 HBV 直接传染给患者的风险。HBsAg 阳性且 HBV DNA > 200 IU/ml 的外科医生、妇科医生及牙科医生等医务工作者,在再次从事易于发生 HBV 暴露的工作程序前,可选用强效的 ETV、TDF 或 TAF 进行治疗,将 HBV DNA 理想地控制在检测不出或至少 < 200 IU/ml 的水平(疾病预防和控制中心推荐:< 1000 IU/ml;其他许多国家推荐:< 2000 IU/ml)。对执业外科医师服用 NAs 的依从性和有效性应进行监测。这种政策的长期安全性、有效性、并发症和经济性尚不知晓。

2.12.7 妊娠期妇女(推荐意见:总第 64~69 条) 对育龄妇女在开始抗 HBV 治疗前应与其讨论生育计划,告知抗 HBV 药物对妊娠的安全性数据。妊娠期间禁用 PEG-IFN α 。在动物和人类进行的生殖研究未发现 TDF 和 TBV 对胎儿有害,应优先选用 TDF,因其具有更好的耐药屏障,并且在 HBV 阳性的孕妇中具有更全面的安全性数据。

对于无进展性肝纤维化的育龄妇女,若近期有妊

娠计划,则推迟至新生儿出生后治疗可能是一种较为谨慎的措施。对于有进展性肝纤维化或肝硬化的育龄妇女,若未来有妊娠计划,可先试用有限疗程的 PEG-IFN α ,但在治疗期间必须采取有效避孕措施。若 PEG-IFN α 不可应用或治疗失败,则应开始 TDF 治疗,并在未来妊娠期间继续维持应用。

若育龄妇女在治疗期间意外怀孕,应重新评估治疗适应证。对于在妊娠期间首次诊断为 CHB 的妇女,治疗适应证同上。对于伴有进展性肝纤维化或肝硬化的孕妇,应当明确继续治疗,但所用药物应为 TDF。

一般认为围产期 HBV 传播主要发生在生产过程中,且大多数情况下会导致慢性 HBV 感染。在产后 12 h 内联合应用 HBIG 和乙型肝炎疫苗,可使围产期母婴传播的概率从 > 90% 降至 < 10%。HBIG 和乙型肝炎疫苗联合预防失败的情况几乎全部见于伴有 HBV DNA 高载量(> 200 000 IU/ml)和(或)HBsAg 水平超过 4~4.5 log₁₀ IU/ml 的 HBeAg 阳性妇女。LAM、TBV 和 TDF 都曾用于在妊娠末 3 个月进行预防,首选 TDF。在伴有 HBV DNA 高载量(> 200 000 IU/ml)的 HBsAg 阳性孕妇中进行的随机对照研究显示,应用 TDF 预防 HBV 母婴传播的母亲,产后 28 周的 HBV 母婴传播率为 0,而安慰剂对照组为 7%,2 组安全性数据相似。此外,TDF 可改善妊娠期间或产后早期母体 ALT 水平的升高,而 ALT 升高可见于孕期未应用 NAs 治疗的母亲。对伴有 HBV DNA 高载量但 ALT 水平正常的 HBeAg 阴性妇女,也可应用 NAs 预防母婴传播。

单纯为了阻断围产期母婴传播而使用 NAs 的疗程未定,产后即停或产后 3 个月再停? 产后即停的好处是不影响母乳喂养。HBsAg 可在母乳中检测到,但这不能成为 HBsAg 阳性母亲不能哺乳的理由。哺乳期间 NAs 治疗的安全性尚不清楚。有报道应用 TDF 治疗的妇女,其乳汁中有一定浓度的 TDF,但口服生物利用度有限,因此婴幼儿只是暴露于低浓度药物。

2.12.8 接受免疫抑制治疗或化疗的患者(推荐意见:总第 70~72 条) HBsAg 阳性的患者以及 HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性的患者,若接受化疗或免疫抑制治疗,则 HBV 再激活的风险可以很高,特别是利妥昔单抗(rituximab)单用或与糖皮质激素联用时。HBV 再激活的风险可分为高(> 10%)、中(1%~10%)或低(< 1%)。在开始化疗和免疫抑制治疗前,所有患者均应筛查 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc。推荐对

HBV 血清学标志物阴性的患者进行乙型肝炎疫苗接种。免疫虚损的患者可能需要应用高剂量疫苗或强化疫苗才能产生抗-HBs 应答。

HBsAg 阳性的患者:这类患者如需化疗或免疫抑制治疗,应及时对 HBV 感染状态进一步评估。所有这类患者均应给予强效 NA 治疗或预防。

与有免疫能力的普通 CHB 患者一样,罹患 CHB 但需要化疗或免疫抑制治疗的患者也应接受 ETV、TDF 或 TAF 治疗,监测和停药原则也一致。对于有慢性 HBV 感染但无慢性肝炎的患者,其最佳处理方法尚存争议。已证明预防性应用 LAM 能降低 HBV 再激活的风险及相关的发病率和病死率,但仍有约 10% 的伴有低水平病毒血症 (HBV DNA < 2000 IU/ml) 的慢性 HBV 感染者,以及较高比例的伴有高水平病毒血症的患者,存在 HBV 再激活的风险。因此,这种情况下推荐应用 ETV、TDF 或 TAF 进行预防。预防性应用 NA 治疗至少应持续至免疫抑制治疗结束后 12 个月,基于利妥昔单抗的治疗方案则需要预防性应用 NAs 至免疫抑制治疗结束后 18 个月,并且只有潜在肝病处于消退状态时才能停用 NAs。在预防性治疗期间,以及在停用 NAs 后至少 12 个月,应当每 3~6 个月监测肝功能和 HBV DNA,因为中断 NAs 治疗后有很大比例的患者可出现 HBV 再激活。

HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性的患者:这类患者在免疫抑制治疗前应先检测血清 HBV DNA 水平。如有病毒血症,则治疗方案与 HBsAg 阳性患者一致。

对于 HBV 再激活风险高 (>10%) 的患者,推荐进行预防性抗病毒。预防性抗病毒应当持续至免疫抑制停止后至少 18 个月,并应定期监测直至停用 NAs 后至少 12 个月。对于需要应用长疗程高强度免疫抑制治疗的患者,可考虑应用 ETV、TDF 或 TAF 进行预防。

对于 HBV 再激活风险中等 (<10%) 或较低 (<1%) 的单项抗-HBc 阳性患者,通常推荐“早期干预治疗”而不是“预防性抗病毒治疗”。早期干预治疗是指在免疫抑制治疗期间和治疗结束后,每 1~3 个月监测 HBsAg 和 (或) HBV DNA,一旦检测到 HBV DNA 或 HBsAg 逆转,即可开始 ETV、TDF 或 TAF 治疗。单项抗-HBc 阳性患者若出现 HBsAg 血清学逆转,通常伴有肝炎发作,甚至导致重症或致命的急性肝炎,一旦发现应及早给予 NAs 治疗,而不必考虑 ALT 水平。

对于一些选择性的临床情况,例如免疫抑制疗程

长,患者对定期监测的依从性不佳,以及所应用的生物新制剂导致 HBV 再激活的风险不明确时,则推荐采取通用的预防性抗病毒治疗措施,而不是采用早期干预治疗的策略。

2.12.9 透析和肾移植患者(推荐意见:总第 73~76 条) 透析和肾移植治疗的患者有较高的 HBV 感染流行率,故应注意筛查 HBV 感染。虽然这类患者对疫苗接种的应答能力受损,但对于 HBV 血清学标志物阴性者仍应进行乙型肝炎疫苗接种,首选强化的乙型肝炎疫苗。HBsAg 阳性者应进一步评估和诊断 HBV 感染阶段和状态。

透析治疗的患者:目前并无有力证据能够证明有慢性 HBV 感染但无 CHB 的患者增加肝病的发病率和病死率,应接受监测。相较而言,接受透析治疗的所有 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性的 CHB 患者不论是否有肾移植计划,均应将 NAs 作为首选治疗策略,初治首选 ETV。TAF 对 NAs 初治和 NAs 经治/耐药的患者均可选用。当 eGFR < 50 ml/min 时,除了 TAF 之外,其他所有 NAs 的剂量均应根据 eGFR 值进行调整。在 eGFR ≥ 15 ml/min 的情况下,TAF 的剂量无需调整。PEG-IFN α 在某些有选择性的患者中也可应用。透析可降低 ALT 水平,以 ALT 作为这类患者的治疗适应证时应当慎重。

HBsAg 阴性而抗-HBc 阳性的透析患者通常不需预防性抗病毒,但必须密切监测 HBV 标志物的变化。

接受肾移植的患者:HBsAg 阳性的肾移植患者均应采用 NAs 进行长期抗 HBV 预防或治疗。初治首选 ETV。倘若不存在对其他 NAs 的耐药,则应避免使用 TDF,因其存在肾脏安全问题。TAF 既适用于初治患者,也适用于对其他 NAs 产生耐药的患者,尽管目前尚不知晓 TAF 在肾移植背景下的有效性和安全性。在 NAs 治疗期间,若发现肾功能下降,可能需要更换 NAs 或调整剂量。禁用 PEG-IFN α ,以防增加排异反应。

HBsAg 阴性而抗-HBc 阳性的肾移植患者通常不需要预防性抗病毒治疗,但推荐监测 HBsAg 以便及时发现少数患者出现 HBsAg 血清学逆转。若发现 HBsAg 血清学逆转,应立即给予 ETV 或 TAF 进行治疗,不管 ALT 水平如何。

2.12.10 有肝外表现的患者(推荐意见:总第 77~78 条) HBV 相关的肝外表现包括血管炎、皮肤紫癜、结节性多发性动脉炎、关节痛、周围神经病变和肾小球

肾炎等。在这些患者可能检测到混合性冷沉球蛋白血症,以及类风湿因子和炎症标志物(补体因子 C3/C4、CRP、血沉速度加快)。这些伴有肝外表现和活性 HBV 复制的 HBsAg 阳性患者,可能会对抗病毒治疗产生应答。PEG-IFN α 不宜用于治疗有免疫介导性肝外表现的 HBV 感染者,因其可能会加重这些免疫介导的肝外表现。病例报告提示应用 NAs 治疗这类患者是安全和有效的。对特定患者在发病初期应用血浆置换、皮质醇类和潜在的其他免疫抑制药物进行治疗,也可能有益。

3 管理指南:推荐意见(推荐级别/证据水平)汇总

3.1 治疗终点

(1)诱导 HBV DNA 水平的长期抑制,是目前所有治疗策略的主要治疗终点(1/I)。

(2)对于 HBeAg 阳性 CHB 患者,诱导 HBeAg 清除,伴或不伴抗-HBe 血清学转换,是有价值的治疗终点,因为这通常表示获得了对慢性 HBV 感染的部分免疫控制(1/II-1)。

(3)生化学应答(定义为血清 ALT 水平恢复正常)应考虑为附加的治疗终点,大多数 HBV 复制被长期抑制的患者均可达到该终点(1/II-1)。

(4)HBsAg 清除,伴或不伴抗-HBs 血清学转换,是最理想的治疗终点,因为这表示对 HBV 复制和病毒蛋白表达的深度抑制(1/II-1)。

3.2 治疗适应证

(5)HBeAg 阳性或阴性 CHB 定义为 HBV DNA >2000 IU/ml,ALT >1 \times ULN 和(或)肝脏至少存在中度坏死性炎症或纤维化。所有这类患者均应接受治疗(1/I)。

(6)代偿期或失代偿期肝硬化患者,只要检测出任何水平的 HBV DNA,不论 ALT 水平如何,均需给予治疗(1/I)。

(7)HBV DNA >20 000 IU/ml 且 ALT >2 \times ULN 的患者,不论纤维化程度如何,均应开始治疗(1/II-2)。

(8)HBeAg 阳性慢性 HBV 感染定义为 ALT 水平持续正常,HBV DNA 高水平。这类患者如果年龄超过 30 岁,则不论肝组织学损伤严重程度如何,可以给予治疗(2/III)。

(9)HBeAg 阳性或阴性慢性 HBV 感染,有 HCC 或肝硬化家族史,且有肝外表现的患者,即使不满足典型的治疗适应证,可以给予治疗(2/III)。

3.3 对目前未治疗患者的监测

(10)对于年龄 <30 岁且不满足上述任何治疗适应证的 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者,应至少每 3~6 个月随访 1 次(1/II-2)。

(11)对于血清 HBV DNA <2000 IU/ml 且不满足上述任何治疗适应证的 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者,应当每 6~12 个月随访 1 次(1/II-2)。

(12)对于血清 HBV DNA \geq 2000 IU/ml 且不满足上述任何治疗适应证的 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者,第 1 年应当每 3 个月随访 1 次,此后每 6 个月随访 1 次(1/III)。

3.4 应用 NAs 初治的 CHB 患者

3.4.1 基于疗效选择 NA

(13)不论肝病严重程度如何,均可将长期应用一种高耐药屏障的强效 NA 作为治疗选择(1/I)。

(14)首选方案为 ETV、TDF 和 TAF 单药治疗(1/I)。

(15)不推荐 LAM、ADV 和 TBV 用于治疗 CHB(1/I)。

3.4.2 应用 ETV、TDF 或 TAF 治疗者的监测

(16)所有应用 NAs 治疗的患者,均应定期随访评估血清 ALT 和 HBV DNA 水平(1/I)。

(17)有肾病风险的患者应用任何一种 NA 治疗时,以及不论有无肾病风险但应用 TDF 治疗的所有患者,应定期监测肾脏,至少监测估算 eGFR 和血清磷水平(1/II-2)。

(18)应用 TDF 治疗的患者,若有发生肾脏或骨疾病的风险,和(或)有潜在的肾脏或骨疾病,应该根据以往 LAM 暴露史,考虑转换为 ETV 或 TAF 治疗(1/II-2 或 I)。

3.4.3 NA 治疗期间的远期结果

(19)接受长期 NAs 有效治疗的患者,仍应监测 HCC 的发生(1/II-2)。

(20)所有肝硬化患者,以及在开始应用 NAs 治疗时存在 HCC 中或高风险评分的患者,必须强制接受 HCC 监测(1/II-2)。

3.4.4 NA 的停药

(21)在确认 HBsAg 清除,伴或不伴抗-HBs 血清学转换后,应当停用 NAs(1/II-2)。

(22)无肝硬化的 HBsAg 阳性 CHB 患者,若获得稳定的 HBeAg 血清学转换,且检测不出 HBV DNA,且完成至少 12 个月的巩固治疗后,可停用 NAs。停用 NAs 后应保证密切监测(2/II-2)。

(23)对挑选出来的无肝硬化 HBsAg 阴性 CHB 患者,若应用 NAs 持续治疗已获得长期(\geq 3 年)病毒学抑

制,则如能保证停药后密切监测,或可考虑停用 NAs (2/II-2)。

3.4.5 NAs 治疗失败的管理

(24) 预防耐药应当依赖于应用具有高耐药屏障的 NAs 进行一线治疗(1/I)。

(25) 对于所有治疗失败的患者,均应检查其对 NAs 治疗的依从性(1/II1)。

(26) 对于治疗失败者,应当基于 NAs 交叉耐药数据进行管理(1/II-2)。

(27) 应用 NAs 治疗,一旦证实发生病毒学失败,应及时进行治疗调整(1/II-1)。

3.5 PEG-IFN α 单药治疗 CHB 患者

3.5.1 基于 PEG-IFN α 疗效的推荐意见

(28) PEG-IFN α 可考虑作为轻至中度 HBeAg 阳性或阴性 CHB 患者的初始治疗选择(2/I)。

(29) PEG-IFN α 的标准疗程为 48 周(1/I)。

(30) 对挑选的 HBeAg 阴性 CHB 患者,将 PEG-IFN α 疗程延长至 48 周以上可能有益(2/II-1)。

3.5.2 PEG-IFN α 治疗患者的监测

(31) 所有应用 PEG-IFN α 治疗的 CHB 患者,均应接受定期随访评估,至少包括全血细胞计数、促甲状腺激素、血清 ALT、血清 HBV DNA 和 HBsAg 水平(1/I 或 II-2)。

(32) HBeAg 阳性 CHB 患者应用 PEG-IFN α 治疗,还应定期随访评估 HBeAg 和抗-HBe(1/I)。

(33) 应用 PEG-IFN α 治疗后获得 VR 的 CHB 患者,仍应坚持长期随访,因为存在复发风险(推荐级别 1/II-2)。

3.5.3 PEG-IFN α 的应答预测因素和停药规则

(34) HBeAg 阳性 CHB 患者,应用 PEG-IFN α 治疗 12 周时,若基因型 B 和 C 感染者的 HBsAg 水平 > 20 000 IU/ml,或基因型 A 和 D 感染者的 HBsAg 水平无下降,则提示以后出现 HBeAg 血清学转换的可能性极低,因此可作为 PEG-IFN α 停药规则之一(2/II-2)。

(35) 基因型 A 和 D 感染的 HBeAg 阳性 CHB 患者,应用 PEG-IFN α 治疗 24 周时,若 HBsAg 水平 > 20 000 IU/ml,则提示以后出现 HBeAg 血清学转换的可能性极低,因此可作为 PEG-IFN α 停药规则之一(2/II-2)。

(36) 基因型 D 感染的 HBeAg 阴性 CHB 患者,应用 PEG-IFN α 治疗 12 周时,若 HBsAg 水平无下降且血清 HBV DNA 水平下降 < 2 log₁₀ IU/ml,预示无应答,

应作为 PEG-IFN α 停药规则之一(1/II-2)。

3.5.4 PEG-IFN α 治疗后的远期结果

(37) PEG-IFN α 治疗后获得持久应答的患者,若基线 HCC 高风险,则即使获得 HBsAg 清除,也应继续监测 HCC(1/III)。

3.6 CHB 的联合治疗

3.6.1 NA 加 NA

(38) 不推荐初始联合应用两种高耐药屏障的 NAs (ETV、TDF、TAF)进行治疗(1/I)。

(39) 治疗依从性良好但 HBV 复制抑制不完全的患者,在长期应用 ETV 或 TDF/TAF 治疗期间 HBV DNA 水平不再下降,可考虑转换为另一种药物或联合两种药物治疗(2/III)。

3.6.2 NA 加 PEG-IFN α

(40) 不推荐初始联合应用 NA 和 PEG-IFN α 进行治疗(1/I)。

(41) 对于初治的 HBeAg 阳性患者,不推荐在应用 PEG-IFN α 之前先短期应用 NAs(1/II)。

(42) 对于长期应用 NAs 抑制了 HBV 复制的 CHB 患者,不推荐加用 PEG-IFN α 或转换为 PEG-IFN α 治疗(1/II)。

3.7 失代偿期肝硬化患者的治疗

(43) 对失代偿期肝硬化患者,不论 HBV 复制水平如何,均应立时使用一种高耐药屏障的 NA 进行治疗,并进行肝移植评估(1/II-1)。

(44) 对失代偿期肝硬化患者禁用 PEG-IFN α 治疗(1/II-1)。

(45) 对失代偿期肝硬化患者,应密切监测其对药物的耐受性,以及乳酸性酸中毒或肾功能异常等少见不良反应(1/II-1)。

3.8 肝移植后 HBV 再感染的预防

(46) 所有因 HBV 相关肝病而等待肝移植的患者,均应接受 NAs 治疗(1/II)。

(47) 推荐联合应用 HBIG 和一种强效 NA,预防肝移植后 HBV 再感染(1/II-1)。

(48) HBV 再感染风险较低的患者可以停用 HBIG,但需要继续单用一种强效 NA 进行预防(2/II-1)。

(49) HBsAg 阴性的患者接受有既往 HBV 感染证据(抗-HBe 阳性)的供者肝脏时,存在 HBV 感染的风险,应当接受 NAs 预防性抗病毒治疗(1/II-2)。

3.9 特殊人群 HBV 感染的治疗

3.9.1 HIV共感染的患者

(50)所有HBV共感染的HIV阳性患者,不论CD4细胞计数如何,均应开始ART(1/II-2)。

(51)HIV/HBV共感染的患者应接受基于TDF或TAF的治疗方案(TDF:1/I;TAF:1/II-1)。

3.9.2 HDV共感染的患者

(52)对于HDV/HBV共感染的代偿期肝病患者,目前的治疗选择是应用PEG-IFN α 至少48周(1/I)。

(53)对于HBV DNA持续复制的HDV/HBV共感染患者,应考虑NAs治疗(1/II-2)。

(54)如果耐受性良好,不论治疗期间应答模式如何,均可应用PEG-IFN α 持续治疗至48周(2/II-2)。

3.9.3 HCV共感染的患者

(55)应用DAA治疗HCV感染可能会导致HBV再激活,满足HBV治疗标准的患者应接受NAs治疗(1/II)。

(56)HBsAg阳性的患者接受DAA治疗时,应考虑同时预防性应用NAs直至DAA停药后12周,且需密切监测(2/II-2)。

(57)HBsAg阴性、抗-HBc阳性的患者接受DAA治疗时应注意监测,一旦发生ALT升高应进行HBV再激活的检测(1/II)。

3.9.4 急性乙型肝炎患者

(58)95%以上的成人急性乙型肝炎患者并不需要特殊治疗,因其可自发性完全恢复(1/II-2)。

(59)只有出现凝血障碍或病程迁延的重症急性乙型肝炎患者,应当接受NAs治疗并考虑肝移植(1/II-2)。

3.9.5 儿童患者

(60)儿童病程通常轻微,大多数儿童患者并不满足标准的治疗适应证。因此,对儿童患者的治疗应当慎重考虑(1/II-3)。

(61)对于满足治疗标准的儿童和青少年患者,可应用ETV、TDF、TAF和PEG-IFN α 进行治疗(2/II-2)。

3.9.6 医疗保健工作者

(62)单独HBV感染不应当使感染者失去从事外科、牙科、内科或相关健康领域实践或研究的资格(1/III)。

(63)血清HBV DNA > 200 IU/ml的医疗保健工作者从事易于发生暴露的操作时,可以应用NAs治疗以降低传播风险(2/II-2)。

3.9.7 妊娠期妇女

(64)强烈推荐在妊娠早期3个月筛查HBsAg(1/I)。

(65)无进展性肝纤维化的育龄妇女如果计划近期妊

娠,可谨慎推迟治疗至孩子出生后(2/II-2)。

(66)对于患有CHB、进展期肝纤维化或肝硬化的孕妇,推荐应用TDF治疗(1/II-2)。

(67)对于已应用NAs治疗的孕妇,原先应用TDF者应继续应用TDF治疗,原先应用ETV或其他NAs者应转换为TDF治疗(1/II-2)。

(68)所有HBV DNA水平高(> 200 000 IU/ml)或HBsAg水平> 4 log₁₀ IU/ml的孕妇,应于妊娠24~28周时开始应用TDF抗病毒预防,并持续至分娩后12周(1/I)。

(69)未治疗或正在接受基于TDF治疗或预防的HBsAg阳性妇女,并不禁忌母乳喂养(2/III)。

3.9.8 接受免疫抑制治疗或化学治疗的患者

(70)所有化疗或免疫抑制治疗的候选患者,均应在免疫抑制之前检测HBV标志物(1/I)。

(71)所有HBsAg阳性的这类患者应接受ETV、TDF或TAF作为治疗或预防(1/II-2)。

(72)HBsAg阴性、抗-HBc阳性的患者如果有HBV再激活的高风险,应接受预防性抗HBV治疗(1/II-2)。

3.9.9 透析和肾移植患者

(73)所有透析和肾移植受者应接受HBV标志物筛查(1/II-2)。

(74)需要治疗的HBsAg阳性透析患者应选择ETV或TAF(1/II-2)。

(75)所有HBsAg阳性的肾移植受者应接受ETV或TAF预防或治疗(1/II-2)。

(76)HBsAg阴性、抗-HBc阳性的患者在肾移植后应监测HBV感染(1/III)。

3.9.10 有肝外表现的患者

(77)有HBV复制和肝外表现的患者应当接受NAs抗病毒治疗(1/II-2)。

(78)有免疫相关肝外表现的患者不应使用PEG-IFN α 进行治疗(1/III)。

4 HBV感染新的生物标志物

4.1 HBV共价闭合环状DNA(cccDNA) 患者肝脏中持续存在的cccDNA是HBV感染赖以持续存在的关键基因组形式,即使是在发生HBsAg清除和血清学转换后。HBV转录物并非均来自cccDNA,有些也可来自宿主基因组中的病毒整合体。病毒整合体不能导致病毒基因组复制,但可表达HBsAg,部分解释了为什么HBsAg定量分析不是反映肝内cccDNA水平

的理想生物标志物。在评估关于 HBV 感染治愈新概念的临床试验时,定量分析 cccDNA 及其转录物的活性将是十分重要的。

4.2 乙型肝炎核心相关抗原(hepatitis B core-related antigen, HBcrAg) 这是由前 C/C 基因表达的 HBcAg、HBeAg 和前 C22 前体蛋白的混合物。HBcrAg 可存在于循环乙型肝炎病毒体(Dane 颗粒)和含有 22 kDa 前 C 蛋白的 HBV DNA 阴性的病毒体中,也可能存在于含有 pgRNA 的病毒体中。HBcrAg 的含量可能不像 HBsAg 那样受到整合病毒体翻译的影响,因而可能会在 HBsAg 定量之外提供关于 HBV 翻译活性的补充信息。有研究显示,血清 HBcrAg 水平可部分反映肝内 HBV DNA 和 cccDNA 的含量,尤其是在 HBeAg 阳性患者。HBcrAg 水平还有助于定义慢性 HBV 感染分期,预测远期 HCC 发生风险,监测基于 NAs 或 PEG-IFN α 的治疗过程,预测疗效和 NAs 停药后的复发风险。这些研究多来自日本,其对临床决策的参考价值尚待进一步研究。

4.3 循环 HBV RNA 1996 年在 HBV 感染者的血清中首次描述循环 HBV RNA,其后被作为一种潜在的新标志物用于监测 NAs 疗程。HBV RNA 可通过囊膜包裹的含 pgRNA 的病毒体释放至血清中,但循环 RNA 的全貌特征尚待研究。血清 HBV RNA 与肝内 cccDNA 强相关,是一种引人注目的 cccDNA 转录活性标志物。基于 PCR 的 cDNA 末端快速扩增法证实在 NAs 和 PEG-IFN α 治疗的患者中,血清 HBV RNA 的量化动力学和 HBeAg 清除之间强相关。血清 HBV RNA 定量还有助于预测 NAs 停药后的病毒反弹。

同时测定复制性、转录性和翻译性等不同的 HBV 生物标志物,可能有助于更好地定义个体的慢性 HBV 感染活动性和预测远期治疗结果,值得进一步探讨。

5 未来的治疗选择

5.1 HBV 的未来治疗选择 处于临床前和早期临床评估的治疗新选项可分为直接抗病毒性药物和免疫治疗性药物。前者包括 HBV 入胞抑制剂,破坏或沉默 cccDNA 的药物,靶向性抑制病毒转录物的短小干扰性 RNA 或反义寡核苷酸,核衣壳组装调节剂,减少血清中 HBsAg 释放的方法,以及其他潜在的病毒靶点等。

多种免疫调节的潜在靶机制可能有助于诱生或恢复 HBV 特异性免疫应答;再加上深度抑制 HBV 复制和 HBsAg 的产生,以达到对 HBV 的免疫控制。尝

试恢复 CHB 患者先天性免疫的多种方法已在临床验证,特别是 Toll 样受体 7 拮抗剂。试图恢复对 IFN α 的应答性以及其他先天性抗病毒路径的策略也在研究中。新的治疗性疫苗亦在临床评估中。

联合应用靶向于 HBV 生命周期中多重步骤的抗病毒治疗,以抑制病毒复制和病毒抗原的产生,并进行免疫调节以恢复对 HBV 的免疫应答,将有可能达到“治愈”HBV 感染的目标。

5.2 HDV 的未来治疗选择 多种新药正在临床验证中,包括 HBV/HDV 入胞抑制剂(Myreludex-B)、抑制 HBsAg 释放的药物(核酸聚合物)、大 HBV 抗原异戊烯化抑制剂。这些试验新药目前主要是与 PEG-IFN α 和(或)NAs 联用,或可用作 PEG-IFN α 治疗失败的补救方法,以及改善初治患者的治疗成功率。

6 未解决的问题和未满足的需求

- (1) HBeAg 阳性 HBV 感染者开始抗病毒治疗的时机;
- (2) 应用 NAs 治疗的 HBeAg 阴性患者的停药原则;
- (3) NAs 治疗中断后的再治疗标准;
- (4) 长期 NAs 治疗的患者如何加速 HBsAg 下降?
- (5) 预测 PEG-IFN α 治疗持久应答更好的基线或治疗中因素;
- (6) 长期 NAs 治疗的患者 HCC 残余风险的定义及其对监测的影响;
- (7) 未满足的需求:有限疗程和高治愈率的新疗法;
- (8) 如何定义 HBV 感染的“治愈”和新的“治疗终点”;
- (9) 反映 HBV 感染“治愈”和肝病“治愈”的生物标志物。

本文首次发表于[J Hepatol, 2017]

参考文献:

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017. [Epub ahead of print]
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.

引证本文:YU YC, HOU JL. The highlights of EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(6): 1017-1032. (in Chinese)

于乐成, 侯金林. 2017 年欧洲肝病学会临床实践指南:HBV 感染的管理(精粹)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(6): 1017-1032.

(本文编辑: 王亚南)