

乙型肝炎病毒再激活及其预防性治疗

张梦阳¹ 张硕² 周宝桐¹ 刘晓清¹

【摘要】 全球约20亿人曾感染乙型肝炎病毒(HBV),而任何损害免疫应答的因素均可能明显改变HBV感染的状态,引发HBV感染再激活。再激活可表现为无症状,也可表现为暴发性肝炎、肝功能衰竭甚至死亡。在不同危险因素下,HBV再激活率为24%~88%,病死率高于10%。HBV再激活的危险因素包括使用生物制剂、糖皮质激素,基线高病毒载量以及HBV表面抗原阳性等。准备接受化疗和免疫抑制剂治疗的患者均需进行HBV标志物筛查,并进行危险度分级,继而确定预防性治疗方案,这对预防HBV再激活所致的危害具有重要意义。

【关键词】 肝炎病毒,乙型;再激活;预防

Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis Zhang Mengyang¹, Zhang Shuo², Zhou Baotong¹, Liu Xiaoqing¹. ¹Department of Infectious Diseases, ²Internal Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China
Corresponding author: Liu Xiaoqing, Email: liuxqpumch@126.com

【Abstract】 It is estimated that two billion people have had hepatitis B virus (HBV) infection worldwide. Any immunocompromised status will change the state of HBV infection and lead to HBV reactivation. The consequences of reactivation could be asymptomatic, fulminant hepatitis, hepatic failure and even death. The reactivation rate of HBV ranges from 24% to 88% with different risk factors, and the mortality rate is higher than 10%. The risk factors include the use of biological agents and glucocorticoids, high level of viral load at baseline, and positive HBV surface antigen, etc. All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be screened for HBV infection, and receive risk classification and then prevention and treatment, which is significant for preventing the hazard that caused by HBV reactivation.

【Key words】 Hepatitis B virus; Reactivation; Prophylaxis

据世界卫生组织报道,全球约20亿人曾感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV),其中2.4亿人为慢性HBV感染者^[1],其中不乏合并其他疾病者。这些合并疾病本身及其相关治疗(如肿瘤、风湿免疫病等)均会导致机体免疫功能受损,任何损害免疫应答的因素均可能改变HBV感染的状态,引发HBV再激活。一旦发生HBV再激活,不仅会造成肝脏损伤,而且必须中断基础疾病的治疗,即有可能加重原有疾病或延长疗程。

HBV再激活表现多样,大部分病例无症状,可自行恢复。而严重者可表现为暴发性肝炎、黄疸、肝功能衰竭并导致死亡^[2]。有文献表明,在不同危险因素下,HBV再激活率为24%~88%,病死率高于10%^[3]。现有相关指南及共识中给出了预防和治疗HBV再激活的推荐意见,本文就其

最新进展进行综述。

一、HBV再激活的定义

2013年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)会议讨论了HBV再激活的相关议题,将HBV再激活定义为^[4]:

1. 慢性乙型肝炎的加重: HBV DNA在基线基础上升高 $> 2 \log_{10}$ 水平;基线未检测到HBV DNA的情况下出现HBV DNA > 100 IU/ml;无基线数据情况下检测到HBV DNA $> 100\ 000$ IU/ml。

2. 既往已治愈的慢性乙型肝炎患者在接受免疫抑制治疗后出现血清学转换即乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)(-)转变为HBsAg(+);在HBsAg(-)且HBV DNA低于检测下限的患者中再次检测到HBV DNA。且需要排除巨细胞病毒、EB病毒或合并其他肝炎病毒如甲型肝炎病毒以及丙型肝炎病毒等二重感染。

二、机制

HBV感染的自然病程由病毒复制与宿主免疫应答之间

的相互作用所决定。当患者血清中HBV DNA低于检测下限或已达到血清学恢复时,表明相关免疫细胞和因子在转录水平控制了病毒的复制,但并不能表明感染的细胞已经被清除。肝细胞内HBV共价闭合环状DNA仍可以持续存在。HBV再激活可自发产生,而更多则是由于应用了化疗药物、免疫抑制剂及生物制剂等,抑制了相关免疫反应,导致淋巴细胞凋亡,继而引发病毒暴发性复制。过程大致可分为以下三个阶段^[4]。

第一阶段:使用免疫抑制剂或化疗药物后,免疫系统功能受到抑制,导致HBV DNA复制增加,感染更多的肝细胞。

第二阶段:当治疗结束或撤药后,细胞免疫开始恢复,并开始攻击被病毒感染的肝细胞,造成肝细胞损伤,继而出现乏力、黄疸等症状。但需要注意的是,这一过程中HBV DNA水平可能出现下降。在HBV再激活过程中,HBV DNA和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)可同时升高,也可先有HBV DNA升高,而待ALT升高时HBV DNA载量已经降低。

第三阶段:恢复阶段,肝功能损伤可自行恢复,或在停用免疫抑制剂或加用抗病毒药后,ALT和HBV DNA水平均下降甚至低于检测下限。

但以上三个阶段并非独立的,也并非每位患者均经历这三个阶段。

二、HBV再激活的危险因素

(一)病毒学因素

1. 基线期高病毒载量:研究者发现治疗前HBV DNA高复制水平与治疗后HBV再激活率密切相关,并被认为是最重要的危险因素。一项纳入了73例接受动脉化疗栓塞的慢性HBV感染伴肝细胞癌患者的随机对照研究发现^[5],HBV DNA水平 $> 2\,000\text{ IU/ml}$ 是HBV再激活而导致肝炎的独立危险因素,OR值为4.22(95%CI: 1.03~17.56、 $P=0.046$),而Saab等^[6]的另一项研究也支持该结论。

2. 血清学特征: (1) HBsAg: HBsAg(+)患者较HBsAg(-)/HBcAb(+)患者具有更高的HBV再激活率。2010年西班牙的一项在炎症性肠病患者中进行的回顾性研究表明^[7],25例HBsAg(+)患者使用免疫抑制剂后,有9例(36%)发生HBV再激活,79例HBsAg(-)/HBcAb(+)的患者无1例发生HBV再激活。一项Meta分析纳入了89例HBsAg(+)和168例HBsAg(-)/HBcAb(+)患者均给予抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α)治疗^[8],其中35例(39%)HBsAg(+)的患者发生HBV再激活;而在HBsAg(-)/HBcAb(+)的患者中,仅有9例(5%)发生HBV再激活。

(2) HBsAb: 美国胃肠病协会(American Gastroenterological Association, AGA)指南^[9]也提出HBsAb(+)有抑制HBV再激活的作用。但由于相关研究

纳入样本量小,尚无法得出其滴度水平是否与重症肝炎发生相关的结论。Seto等^[10]在260例使用利妥昔单抗患者的研究中发现,当HBsAg(-)/HBcAb(+)且HBV DNA低于检测下限时,HBsAb(+)者HBV再激活的风险显著降低($P=0.012$),但与其滴度无关。

(二)药物因素

1. 生物制剂: B细胞单克隆抗体,如利妥昔单抗可直接阻断B细胞功能,导致包括T细胞在内的整个免疫系统功能下降,导致HBV再激活^[4]。另有研究指出,患者使用利妥昔单抗后,血浆中HBsAb滴度显著下降,从而形成有利于HBV复制的免疫环境^[11]。Dong等^[12]纳入的9项研究共971例患者的Meta分析显示,使用利妥昔单抗的HBcAb(+)非霍奇金淋巴瘤患者中,HBV再激活率显著高于未使用者,RR值为5.52(95%CI: 2.05~14.85、 $P=0.0007$)。Yeo等^[13]进行的一项前瞻性研究,HBcAb(+)的淋巴瘤患者使用包含利妥昔单抗的CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)方案者的HBV再激活率为25%,而作为对照组的未使用利妥昔单抗治疗的患者中,无1例发生再激活。另一种生物制剂,TNF- α 抑制剂也会增加HBV再激活风险^[14-17],其机制主要为TNF- α 在宿主自身防御及免疫防御中发挥重要作用,尤其是其抗病毒作用^[18-19],而一旦使用其拮抗剂,HBV再激活概率就会大大增加。一项Meta分析^[8]共纳入了257例使用了TNF- α 抑制剂的患者,89例为HBsAg(+),168例为HBsAg(-)/HBcAb(+),其中共有42例发生了HBV再激活,再激活率为16%。

2. 激素: HBV基因组含有特殊的糖皮质激素反应元件,可增强HBV依赖的糖皮质激素的增强子活性,刺激HBV转录并增加HBsAg含量,同时糖皮质激素又可阻断HBV特异性细胞毒T细胞的杀伤作用,从而保护了HBV^[20-23]。综合以上两种机制,应用糖皮质激素会增加HBV再激活的危险性。在一项随机对照试验中^[24],50例HBsAg(+)的非霍奇金淋巴瘤患者随机分为两组(各25例),分别接受包含和不包含泼尼松的化疗方案。18例(72%)接受包含泼尼松化疗方案的患者出现了HBV再激活,另一组出现再激活的患者为9例(38%)。

3. 其他药物: 传统化疗药物,包括蒽环类、抗代谢类、烷化剂以及抗肿瘤抗菌药物等也有可能导致HBV再激活,作用机制主要为肿瘤化疗药物抑制淋巴细胞功能,导致相关的作用通路被抑制,包括肿瘤坏死因子 β 、 γ 干扰素在内的具有病毒抑制功能的细胞因子减少,继而导致病毒复制^[25]。但研究认为蒽环类与HBV再激活的关系最为密切。体外研究表明这与蒽环类药物在体外以剂量相关方式刺激HepG2、2、15细胞株分泌HBV DNA有关^[26]。

(三)宿主因素

1. 肿瘤类型: HBV再激活一方面与肿瘤类型自身的异

质性有关,另一方面也与不同肿瘤的化疗方案有关。

造血系统恶性肿瘤较其他实体肿瘤更易出现HBV再激活,而其中以淋巴瘤最易导致HBV再激活^[27],原因在于淋巴瘤本身累及淋巴免疫系统,降低机体的免疫功能,而相对化疗药物强度也更大。淋巴瘤患者化疗后HBV再激活率为24%~67%,病死率为4%~41%^[28]。一项前瞻性研究^[10]纳入了100例非霍奇金淋巴瘤患者,其中27例表现为HBsAg(+),13例发生HBV再激活(48%)。45例表现为HBsAg(-)/HBcAb(+),2例发生HBV再激活(4%)。在实体肿瘤中,最易发生HBV再激活的是乳腺癌^[29]。一项关于乳腺癌化疗与HBV再激活的前瞻性研究发现^[30],41例HBsAg(+)的乳腺癌患者中,17例(41%)发生HBV再激活。Yun等^[31]进行的一项回顾性研究共纳入131例HBsAg(+)的乳腺癌患者,其中55例进行了预防性抗病毒治疗,5例(9%)出现HBV再激活,其余76例未进行干预的对照组中25例(33%)发生HBV再激活。

2. 器官及组织移植:在本身发生HBV感染的肝移植受体中,因储存有HBV的肝脏已被摘除,在此后发生的HBsAg血清学转换及HBV DNA水平升高,通常称之为HBV再感染而非再激活。

HBV再激活主要发生在受体为HBsAg(+),和(或)HBcAb(+)的器官移植者中。一项回顾性研究显示,这类移植中约70%患者会发生HBV再激活。在HBsAg(+)的接受肾移植的患者中,HBV再激活率高达50%~90%^[32]。在HBsAg(-)/HBcAb(+)的受体中也可发生,但比例相对较低(0.9%~5%)^[33]。究其原因主要是

移植后使用了免疫抑制剂,如T细胞单克隆抗体。

在造血干细胞移植中,HBV再激活及血清学转换相当常见。造血干细胞移植前的免疫清除和移植后受体的免疫抑制治疗是主要原因^[2]。在治疗过程中,白细胞急剧减少而出现严重的骨髓抑制,而随着免疫功能恢复白细胞数量增加,肝功能也开始出现损伤^[34]。另外有证据表明,造血干细胞移植后HBV再激活通常发生在移植几年后,这与移植受体推迟对HBV的免疫重建有关。一项回顾性研究纳入了61例HBsAg(-)/HBcAb(+)接受干细胞移植的患者,在后续的随访中,血清学转换率由第1年的9%上升至第4年的41%^[35]。

三、预防及治疗

(一) 危险度分层

由于不同血清学表现及处于不同危险因素的患者HBV再激活率不同,因而进行危险度分层并采取相应的预防措施,才能有效降低HBV再激活的风险(详见表1)^[9]。

(二) 预防

1. 预防的有效性:预防HBV再激活最重要的措施是早期识别高危人群,在激活之前进行预防。积极检测非高危人群,在出现再激活标志时及尽早开始抗病毒治疗。

2015年Visram等^[36]于加拿大进行的调查显示,内科医生在对准备进行免疫抑制治疗的患者进行筛查时,并不能完全识别出处于HBV再激活风险的患者,因此,建议内科医生全面进行乙型肝炎相关检查。一项回顾性研究发现^[37],在美国,有HBV再激活危险因素的患者中,仅有20%以下的患者进行了筛查。

表1 HBV再激活危险度分层

影响因素	预测HBV再激活率	HBsAg	HBcAb	糖皮质激素	其他药物
高危因素	> 10%	+	+	/	B细胞单克隆抗 ^a
		-	+	/	B细胞单克隆抗体
		+	+	/	蒽环类衍生物 ^b
		+	+	每日中等剂量 ^c 或大剂量 ^d 疗程≥4周	/
中危因素	1%~10%	+	+	/	抗TNF α ^e , 细胞因子单克隆抗体 ^f , 酪氨酸激酶抑制剂 ^g
		-	+	/	抗TNF α , 细胞因子单克隆抗体, 酪氨酸激酶抑制剂, 蒽环类衍生物
		+	+	每日小剂量 ^h 疗程≥4周	/
		-	+	每日中等剂量或大剂量疗程≥4周	/
低危因素	< 1%	+	+	/	硫唑嘌呤, 甲氨蝶呤, 关节内糖皮质激素治疗
		-	+	/	硫唑嘌呤, 甲氨蝶呤
		+	+	任意剂量疗程≤1周	/
		-	+	任意剂量疗程≤1周	/
		+	+	小剂量疗程≥4周	/

注: ^aB细胞单克隆抗体: 阿伦单抗, 利妥昔单抗; ^b蒽环类药物: 表柔比星, 多柔比星, 柔红霉素; ^c中等剂量 10~20 mg; ^d大剂量 > 20 mg; ^eTNF- α 拮抗剂: 阿达木单抗, 英夫利昔单抗, 依那西普; ^f细胞因子单克隆抗体: 那他珠单抗; ^g酪氨酸激酶抑制剂: 伊马替尼; ^h小剂量 < 10 mg。"/": 无相关信息

多项报道已表明,有HBV再激活风险的患者进行预防性抗病毒治疗能够获益^[38]。一项纳入14项研究的Meta分析指出,在275例接受化疗的患者中进行拉米夫定预防性抗病毒治疗,可使HBV再激活和HBV相关肝炎的风险降低80%~100%^[3]。另一篇综述中提到,在未进行预防的慢性乙型肝炎患者中,HBV再激活率为4%~68% (平均为25%),而预防性治疗使HBV再激活及化疗中断风险降低,OR值分别为0.12 (95%CI: 0.06~0.22) 和0.10 (95%CI: 0.04~0.27)^[39]。从成本效益方面来看,相关文献^[6]显示,相较于临床已经出现再激活的相关表现后再采用补救治疗,考虑到一旦出现HBV再激活后患者死亡风险增加,预防性使用拉米夫定具有更高的成本效益,因此,仍建议早期采取预防性抗病毒治疗。

不同指南建议接受化疗或免疫抑制治疗前的筛查人群及预防性治疗方案不尽相同,详见表2。

AGA指南^[9]推荐筛查HBsAg与HBcAb,如果HBsAg阳性则进一步检测HBV DNA,对于使用较低风险免疫抑制剂药物治疗前可不常规筛查;但指南中同时也指出,在感染率超过2%的地区(如中国),使用免疫抑制剂之前,均需进行筛查。HBV血清标志物全阴性时,推荐在化疗开始前接种疫苗。AGA建议对高、中风险患者进行预防性治疗,而低危患者不建议常规使用预防性抗病毒治疗。

欧洲肝脏研究协会(European Association of Sinological Librarians, EASL)^[40]建议所有将接受免疫抑制治疗和化疗的患者都检测HBsAg、HBsAb和HBcAb。HBsAg(+)时需加测HBV DNA。HBsAg(-)/HBcAb(+)时,也应检测HBV DNA。HBsAb若为阴性则需接种疫苗。EASL建议HBV DNA阳性时需接受预防性治疗,阴性时则不预防,但需在治疗过程中监测(监测周期应为1~3个月),而HBsAg(-)/HBcAb(+)患者使用利妥昔单抗时,无论HBV DNA载量,均需加用拉米夫定进行预防。HBcAb(+)

患者接受骨髓或干细胞移植时以及HBsAg(-)受者在接受HBcAb(+)供者移植时,也需进行预防。

中国2015版慢性乙型肝炎指南^[41]中提出需检测HBsAg、HBcAb、HBV DNA几项指标。但并未详细叙述接下来应如何根据检测结果确定预防人群以及如何选择药物等。

AASLD指南^[42]建议高危人群在接受免疫抑制治疗前筛查HBsAg和HBcAb,HBV携带者接受化疗和免疫治疗之前需接受预防性治疗。

亚太肝脏研究协会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)^[43]建议所有接受化疗及免疫抑制的患者在治疗开始前均需检测HBsAg和HBcAb,接受细胞毒药物或免疫抑制治疗的HBsAg阳性肿瘤患者应进行预防性抗病毒治疗,包括治疗过程中(不考虑HBV DNA载量)及治疗结束后12个月,以降低HBV再激活机率及其严重程度。HBsAg(-)/HBcAb(+)时,也应检测HBV DNA。对于HBsAg(-)/HBcAb(+),且可检测到血清HBV DNA的患者应当与HBsAg(+)患者一样接受治疗。HBsAg(-)/HBcAb(+),且HBV DNA低于检测下限的患者,无论HBsAb如何,应注意ALT及HBV DNA的水平。

2. 对于治疗药物的选择:在既往经验中,拉米夫定常用于预防,但研究逐渐发现其具有较高的耐药率,接受系统化疗的患者中,预计耐药率更高^[44]。同时研究也表明,在HBV DNA低于检测下限或病毒载量较低的情况下,仍可在免疫治疗过程中出现拉米夫定耐药以及肝炎活动^[45]。

因此,目前更加推荐第二代核苷(酸)类药物恩替卡韦作为预防性治疗的选择^[4],AASLD推荐使用恩替卡韦和替诺福韦酯^[42]。恩替卡韦和替诺福韦酯均起效快,恩替卡韦肾毒性小,替诺福韦酯耐药率低,均有较好的预防效果和安全性,可作为首选^[47-48]。而干扰素因其骨髓抑制作用,不推荐使用。台湾Chen等^[44]在213例接受细胞毒药物化

表2 各国指南对乙型肝炎病毒再激活的预防策略

指南	筛查人群	筛查项目	预防用药疗程	药物选择	疫苗
中国慢乙型肝炎指南2015版 ^[41]	所有准备接受化疗及免疫治疗的患者	HBsAg、HBcAb、HBV DNA	治疗前1周至停止治疗后6个月	恩替卡韦或替诺福韦酯	/
AASLD 2009版 ^[42]	高危人群	HBsAg、HBcAb	HBV DNA < 2 000 U/ml, 停止治疗后6个月; HBV DNA > 2 000 U/ml, 同慢性乙型肝炎患者的治疗终点	预期治疗持续时间较短(≤ 12个月)且,血清HBV DNA低于检测下限,拉米夫定或替比夫定;预期治疗持续时间较长,则优选恩替卡韦或替诺福韦酯	/
EASL 2012版 ^[40]	所有准备接受化疗及免疫治疗的患者	HBsAg、HBcAb; 必要时检测HBV DNA	停止治疗后12个月	预期治疗持续时间较短,HBV DNA < 2 000 U/ml, 拉米夫定;预期治疗持续时间较长,HBV DNA > 2 000 U/ml, 选择恩替卡韦和替诺福韦酯	血清学阴性时
AGA 2015版 ^[9]	中高危人群	HBsAg、HBcAb; 必要时检测HBV DNA	停止治疗后6个月; B细胞单克隆抗体最少12个月	建议采用更不易产生耐药性的药物	/
APASL 2015版 ^[43]	所有准备接受化疗及免疫治疗的患者	HBsAg、HBcAb; 必要时检测HBV DNA	停止治疗后12个月	/	HBsAb 阴性时

注:“/”:无相关信息

疗的实体肿瘤患者中,比较了拉米夫定和恩替卡韦用于预防HBV再激活的疗效,结果显示,恩替卡韦具有更好的疗效(0% vs. 7.0%, $P = 0.02$);另外此项研究也指出,对于HBV DNA < 2 000 U/ml的病毒载量较低的患者,拉米夫定已足够用于预防;同时也提到不同基线期病毒载量对预防性药物选择的影响。HBV DNA载量较高时,需要快速、持续的抑制病毒,并且要求有较低的耐药风险,这种情况下拉米夫定并不适用。但现在仍缺乏相关数据来证明针对不同病毒载量的患者,哪种药物更合适。中国Huang等^[48]收集121例弥漫大B细胞淋巴瘤患者中进行的前瞻性研究,其对比了拉米夫定和恩替卡韦的疗效,提示恩替卡韦组HBV再激活率显著低于拉米夫定组(6.6% vs. 30.0%, $P = 0.001$)。

另一方面,考虑到恩替卡韦和拉米夫定的价格,也需要考虑更详细的经济学评价。因此,AGA指南^[49]建议根据各地区抗病毒治疗成本、抗病毒价值以及耐药发生影响因素(尤其对于HBV载量低于下限,或预期预防性抗病毒时间≤6个月者)综合考虑,更为合理地选择低价抗病毒药物,而非单纯选择价格较高的高耐药屏障抗病毒药物。

3. 预防性治疗的持续时间:核苷(酸)类似物维持治疗的最佳时间尚无肯定结论。有研究认为应至少在治疗结束后6个月,基线期高病毒载量及应用利妥昔单抗的患者(考虑到B细胞功能恢复的滞后性),应适当延长至12个月^[10]。

(三) 激活后治疗

一旦发现HBV再激活,应立即停止正在进行的化疗或免疫抑制治疗并开始抗病毒治疗,药物应选用高耐药屏障的抗病毒药物(不推荐拉米夫定)。已经证实,治疗过程中ALT和HBV DNA载量升高后采用补救性治疗并不能阻止肝功能衰竭的进展。一旦发生肝功能衰竭,建议进行肝移植,但考虑到患者的基础疾病,肝移植的效果并不明确^[9]。

四、展望

更多研究和指南的颁布对临床医生不断加深对HBV再激活的认识具有重要意义。但目前困难主要为对不同危险度分层患者的预防疗程不一,不同指南推荐的筛查流程也尚未达成共识。不同病毒载量的亚组人群预防性用药种类的选择,仍需更多研究。尤其在乙型肝炎流行区,成本效应比也应考虑在内。针对HBV再激活的机制、预防和治疗仍需要更多前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. *Vaccine*,2012,30(12):2212-2219.
- [2] Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B[J]. *Hepatology*,2009,49(Suppl 5):S156-S165.
- [3] 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(7):519-528.
- [4] Hwang JP, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2013,11(4):209-219.
- [5] Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemolipiodolization[J]. *Hepatology*,2006,43(2):233-240.
- [6] Saab S, Dong MH, Joseph TA, et al. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model[J]. *Hepatology*,2007,46(4):1049-1056.
- [7] Loras C, Gisbert JP, Minguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy[J]. *Gut*,2010,59(10):1340-1346.
- [8] Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases[J]. *Medicine (Baltimore)*,2011,90(6):359-371.
- [9] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. *Gastroenterology*,2015,148(1):215-219, e16-e17.
- [10] Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study[J]. *J Clin Oncol*,2014,32(33):3736-3743.
- [11] Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group[J]. *Eur J Cancer*,2013,49(16):3486-3496.
- [12] Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis[J]. *J Clin Virol*,2013,57(3):209-214.
- [13] Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab[J]. *J Clin Oncol*,2009,27(4):605-611.
- [14] Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumor necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting[J]. *Br J Dermatol*,2013,168(3):609-616.
- [15] Ryu HH, Lee EY, Shin K, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF-alpha agents: a retrospective analysis of 49 cases[J]. *Clin Rheumatol*,2012,31(6):931-936.
- [16] Kim PS, Ho GY, Prete PE, et al. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*,2012,64(8):1265-1268.
- [17] Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy[J]. *Clin Exp Rheumatol*,2013,31(1):118-121.
- [18] Chyuan IT, Tsai HF, Tzeng HT, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockage therapy impairs hepatitis B viral clearance and enhances T-cell exhaustion in a mouse model[J]. *Cell Mol Immunol*,2015,12(3):317-325.

- [19] Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection[J]. *Nat Rev Rheumatol*,2010,6(3):165-174.
- [20] Okuyama-Dobashi K, Kasai H, Tanaka T, et al. Hepatitis B virus efficiently infects non-adherent hepatoma cells via human sodium taurocholate cotransporting polypeptide[J]. *Sci Rep*,2015,5:17047.
- [21] Chou CK, Wang LH, Lin HM, et al. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells[J]. *Hepatology*,1992,16(1):13-18.
- [22] Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, et al. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1986,83(6):1627-1631.
- [23] Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer[J]. *Virology*,1988,167(2):630-633.
- [24] Cheng A. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma[J]. *Hepatology*,2003,37(6):1320-1328.
- [25] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会肝病学会, 中国淋巴瘤合并HBV感染患者管理专家共识[J]. *中华血液学杂志*,2013,34(11):988-993.
- [26] Hsu CH, Hsu HC, Chen HL, et al. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy[J]. *Anticancer Res*,2004,24(5A):3035-3040.
- [27] Liang RH, Lok AS, Lai CL, et al. Hepatitis B infection in patients with lymphomas[J]. *Hematol Oncol*,1990,8(5):261-270.
- [28] Hsiao LT, Chiou TJ, Gau JP, et al. Risk of reverse seroconversion of hepatitis B virus surface antigen in rituximab-treated non-hodgkin lymphoma patients: a large cohort retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*,2015,94(32):e1321.
- [29] Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy[J]. *Br J Cancer*,2004,90(7):1306-1311.
- [30] Yeo W, Chan PK, Hui P, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study[J]. *J Med Virol*,2003,70(4):553-561.
- [31] Yun J, Kim KH, Kang ES, et al. Prophylactic use of lamivudine for hepatitis B exacerbation in post-operative breast cancer patients receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy[J]. *Br J Cancer*,2011,104(4):559-563.
- [32] Chan TM, Fang GX, Tang CS, et al. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients[J]. *Hepatology*,2002,36(5):1246-1252.
- [33] Chen GD, Gu JL, Qiu J, et al. Outcomes and risk factors for hepatitis B virus (HBV) reactivation after kidney transplantation in occult HBV carriers[J]. *Transpl Infect Dis*,2013,15(3):300-305.
- [34] Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy[J]. *Gastroenterology*,2003,125(6):1742-1749.
- [35] Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, et al. Hepatitis B Virus Reactivation following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009,15(9):1049-1059.
- [36] Visram A, Chan KK, Mcgee P, et al. Poor recognition of risk factors for hepatitis B by physicians prescribing immunosuppressive therapy: a call for universal rather than risk-based screening[J]. *PLoS One*,2015,10(4):e120749.
- [37] Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, et al. Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy[J]. *J Oncol Pract*,2012,8(4):e32-e39.
- [38] Kohrt HE, Ouyang DL, Keefe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2006,24(7):1003-1016.
- [39] Paul S, Saxena A, Terrin N, et al. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*,2016,164(1):30-40.
- [40] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2009,50(2):227-242.
- [41] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年最新版)[J]. *临床肝胆病杂志*,2015,31(12):1941-1960.
- [42] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*,2009,50(3):661-662.
- [43] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*,2016,10(1):1-98.
- [44] Chen WC, Cheng JS, Chiang PH, et al. A Comparison of entecavir and lamivudine for the prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in solid tumor patients undergoing systemic cytotoxic chemotherapy[J]. *PLoS One*,2015,10(6):e131545.
- [45] Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2014,11(4):209-219.
- [46] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. *Hepatology*,2009,49(5):1503-1514.
- [47] Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients[J]. *Clin Infect Dis*,2010,51(5):496-505.
- [48] Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2014,312(23):2521-2530.
- [49] Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. *Gastroenterology*,2015,148(1):221-244.

(收稿日期: 2016-07-17)

(本文编辑: 孙荣华)

张梦阳, 张硕, 周宝桐, 等. 乙型肝炎病毒再激活及其预防性治疗[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017,11(1):4-9.