

慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识

慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会

近年来,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗不断进展,一般患者的治疗逐渐趋于规范,而特殊人群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。为进一步规范并优化这些特殊患者的治疗,《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)》编辑部组织国内部分专家对相关资料进行整理与分析,并结合专家经验,形成了《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识》(以下简称《共识》)。

本共识中的特殊人群包括乙型肝炎病毒(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障碍以及需接受免疫抑制剂或细胞毒药物治疗的患者); $ALT \leq 2 \times ULN$ 的患者(包括ALT正常且40岁以上与高HBV DNA载量且ALT在 $1 \sim 2 \times ULN$ 的患者)。其他特殊人群还包括核苷(酸)类似物耐药患者以及合并糖尿病的患者:其中核苷(酸)类似物耐药患者已有相关共识^[1],而合并糖尿病患者的治疗共识也将由《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》与《中国肝脏病杂志(电子版)》于近期发布;对此本共识不再展开论述。

本《共识》是基于目前该领域的最新成果,遵照循证医学原则编写,循证医学证据等级见表1。《共识》经专家委员会讨论,可作为当前此类特殊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》内容进行更新。

表1 数据类型相应的循证医学证据等级

证据等级	数据类型
I	Meta 分析或多项随机的试验结果
II	单项随机试验或非随机的实验研究结果
III	病例报道研究或专家的推荐意见

一、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 级的 HBV 相关肝硬化患者。失代偿期肝硬化患者只要 HBV DNA 载量高于检测下限就应进行抗病毒治疗,疗程往往较长,大部分患者需终生治疗(I)。

临床上存在失代偿期肝硬化的患者,干扰素(interferon, 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。出于治疗安全性考虑,一般不建议此类患者采用 IFN 进行抗病毒治疗。

有研究评价了拉米夫定(lamivudine, LAM)对照安慰剂治疗 CHB 伴有明显肝纤维化或肝硬化患者疗效和安全性,结果显示经 LAM 治疗后出现病情进展患者比率显著低于安慰剂对照组,且 Child-Pugh 积分 ≤ 6 的患者经 LAM 治疗后病情进展明显减缓。提示早期应用 LAM 可延缓肝纤维化或肝硬化病情进展和减少肝癌发生。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^[2]。近期研究^[3]显示 LAM 联合阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV),在乙型肝炎肝硬化患者中也可取得有效的病毒抑制以及肝功能改善。ADV 可用于 YMDD 变异的乙型肝炎失代偿期肝硬化患者^[4],大部分患者血清 HBV DNA 载量下降 $(3 \sim 4) \times \log_{10}$ 拷贝/ml,肝功能稳定或改善。28% 患者在治疗 48 周出现血清肌酐水平升高,由于该研究未设对照组,所以难以判断该肾脏不良反应是与 ADV 有关还是与肝脏基础疾病有关。LAM 与 ADV 各自的耐药发生率、是否产生多重耐药、药物的不良反应等均需扩大样本进一步观察。

另有研究评价了替比夫定(telbivudine, LdT)对照 LAM 治疗失代偿期肝硬化患者 104 周的疗效和安全性。该研究共入组 195 例失代偿期肝硬化患者,随机给予 LdT 或 LAM 治疗 2 年。结果显示治疗结束后两组患者 Child-Pugh 评分均明显改善;而 LdT 抑制病毒作用优于 LAM,治疗 104 周 LdT 组 HBV DNA 低于检测下限的患者比率为 47%,LAM 组为 36%;104 周生存率 LdT 组为 83%,LAM 组为 75%。提示失代偿期肝硬化患者对 LdT 具有良好的耐受性,且治疗可明显改善预后。

回顾性分析恩替卡韦(entecavir, ETV)Ⅲ期临床试验中肝硬化患者的应答情况表明 ETV 的安全性良好,在治疗终点时的组织学改善、ALT 复常、血清 HBV DNA 低于检测下限等指标均优于 LAM 治疗组。另有研究^[2]报告 ETV 治疗肝硬化,16 例患者中 5 例出现乳酸酸中毒且 MELD 评分均 > 20 分,提示对于 MELD 评分 > 20 的肝硬化患者应慎用 ETV。

失代偿期肝硬化患者的治疗,可考虑选择 LAM(Ⅱ)、ADV(Ⅲ)、LdT(Ⅱ)与 ETV(Ⅲ)等。此类患者应用核苷(酸)类似物治疗可以改善预后,但长期应用有出现耐药进而加重病情甚至危及患者生命的风险。因此在开始治疗前应与患者充分沟通,取得患者知情同意,并在治疗过程中注意监测 HBV DNA 载量、核苷(酸)类似物耐药、肾功能以及乳酸酸中毒等情况。

二、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。核苷(酸)类似物可安全应用于 HBV 相关肝衰竭的治疗,并可改善患者的预后。

核苷(酸)类似物用于 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核苷(酸)类似物抗病毒治疗^[6,7](Ⅲ)。对于此类患者建议应用 LAM、ETV 与 LdT 等抑制病毒作用迅速的核苷(酸)类似物,长期应用应注意监测耐药的发生(Ⅲ)。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 阳性的患者,不必进行抗病毒治疗(Ⅲ)。

血浆中 HBV DNA 载量与慢加急性、慢性肝衰竭的预后相关,病毒载量高者预后较差^[8]。慢加急性、慢性肝衰竭患者应用核苷(酸)类似物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^[9](Ⅱ)。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(Ⅲ)。既往未应用过核苷(酸)类似物治疗的患者,可考虑应用 LAM、ETV 与 LdT 等抑制病毒作用迅速的核苷(酸)类似物。对于核苷(酸)类似物停药后肝炎复发导致的慢加急性肝衰竭,可使用原抗病毒药物或更换其他核苷(酸)类药物(Ⅲ)。核苷(酸)类似物治疗过程中发生病毒变异导致的慢加急性肝衰竭,应尽早联合与先前药物无交叉耐药的核苷(酸)类似物进行治疗(Ⅲ)。

三、HBV 相关肝移植患者

出现 HBV 相关终末期肝病或肝癌等待肝移植的患者应使用抑制 HBV 作用强且耐药发生率低的核苷(酸)类似物治疗,或采用核苷(酸)类似物联合治疗,以获得尽可能低的病毒载量,防止移植肝再感染(Ⅲ)。

LAM 和(或)ADV 联合乙肝免疫球蛋白(HBIG)可安全有效地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^[10]。应用 LAM 后出现耐药的患者,建议加用 ADV^[11](Ⅱ)。抑制 HBV 作用强且耐药率低的核苷(酸)类似物,如 ETV、替诺福韦酯(tenofovir, TDF)等,用于预防移植肝再感染的证据尚不充分。HBV 相关肝移植患者需要终身应用抗病毒药物以预防乙型肝炎复发。HBsAg 阴性患者在接受抗-HBc 阳性的个体供肝时,也应接受长期 LAM 或乙肝免疫球蛋白预防治疗^[11,12](Ⅲ)。

四、原发性肝癌患者

HBV 感染在中国肝细胞癌患者发生中起到重要作用,且多存在肝硬化基础,因此其抗病毒治疗应综合患者 ALT、HBV DNA、肝硬化代偿情况以及肾功能等因素决定治疗方案。

对于合并 HBV 感染的肝细胞癌患者,外科手术切除或射频消融治疗可导致 HBV 复制活跃,加重肝功能损害,可视肝功能代偿情况来选择抗病毒治疗。IFN α 既可抗病毒又可以达到抗肿瘤的效果,可延迟肿瘤复发,延长患者的中位生存期。如患者能耐受 IFN α 治疗,应首选 IFN α 抗病毒治疗^[13](Ⅰ)。如患者存在 IFN α 应用的禁忌证,可根据患者 HBV DNA 载量、肝硬化代偿情况与肾功能等选

择 LAM、ADV、ETV 与 LdT 等核苷(酸)类似物治疗^[14,15](I)。

对于肝功能稳定,接受肝动脉灌注化疗的患者,为防止化疗导致 HBV DNA 的激活进而损伤肝功能,应在化疗开始前给予核苷(酸)类似物预防性治疗(可参考下文中化疗与免疫抑制治疗患者部分)。晚期肝癌、门静脉主要分支栓塞、无 IFN α 禁忌证的患者,给予动脉灌注化疗联合 IFN α 治疗可使患者受益,延长患者的生存期^[16](II)。

五、老年慢性乙型肝炎患者

参考世界卫生组织标准,老年慢性乙型肝炎患者是指年龄 ≥ 60 岁的慢性乙型肝炎患者。一般而言,老年患者治疗可参考一般慢性乙型肝炎患者治疗方案,年龄不应作为慢性乙型肝炎抗病毒治疗的禁忌证,但在老年患者中应注意以下问题:

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(III)。

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、肝细胞癌的发生(III)。

六、儿童患者

儿童慢性 HBV 感染者多处于 HBV 感染的免疫耐受期,可暂不行抗病毒治疗,但须定期随访观察。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普通 IFN α (2~17岁)、LAM (2~17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^[17]。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^[18]。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。

儿童患者的治疗指征与疗程参考成人患者,但由于儿童患者年龄小、治疗可供选择药物较少,因此应严格治疗适应证,对于 2~11 岁儿童,应在与家长进行充分沟通并知情同意的情况下,应用普通 IFN 和 LAM 进行抗病毒治疗(III)。当 12 岁以上的患者应用 LAM 发生耐药变异时,可考虑联合 ADV(III)。

七、妊娠患者

HBV 母婴传播是我国 HBV 感染的主要传播途径^[19],妊娠患者抗病毒治疗显得尤为重要,由于妊娠的特殊性,其抗病毒治疗应注意以下问题:

1. 应尽可能在妊娠前完成抗病毒治疗:处于孕期的慢性乙型肝炎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(III)。

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 存在妊娠毒性,采用 IFN 抗病毒治疗期间意外妊娠的患者需终止妊娠。虽然现有核苷(酸)类似物均未进行妊娠患者的临床试验,但大量研究均表明 LAM、TDF(目前国内尚未上市)对于妊娠期患者的安全性。采用 LAM 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,继续应用 LAM 抗病毒治疗。采用 LdT、ADV 与 ETV 抗病毒治疗的患者,可考虑换用 LAM 继续抗病毒治疗(Ⅱ)。

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 进行抗病毒治疗(Ⅲ)。

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。研究表明^[20]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,但在 1 岁时,婴儿 HBsAg 检出率药物组为 18%,而对照组为 39%。另一项 LdT 用于母婴传播阻断的研究表明^[21]:与未用药组相比,于孕 28~32 周口服 LdT 600 mg/d,可显著降低患者分娩前 HBV DNA 载量,降低 7 个月时婴儿 HBsAg 阳性率(0% vs 13.3%, $P < 0.05$)。因此,基于现有证据,可于孕期 28~34 周采用 LAM 或 LdT 进行母婴传播阻断(Ⅱ)。妊娠结束后患者停药方案可参照下文中应用免疫抑制剂或化疗患者的停药方案。

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。应用核苷(酸)类似物抗病毒治疗的男性患者,目前尚无证据表明核苷(酸)类似物治疗对精子以及胎儿的不良影响,可在与患者充分沟通的前提下考虑生育(Ⅲ)。

八、合并 HCV/HIV 感染者

1. 合并 HCV 感染患者:约 10%~20% 慢性乙型肝炎患者可合并 HCV 感染。HBV 与 HCV 共感染可增加患者重症肝病、肝硬化、肝功能失代偿与肝细胞癌的发生率。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^[22]。

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 治疗标准方案
可检出	可检出	$< 2 \times \text{ULN}$	参照抗 HCV 治疗标准方案
可检出	可检出	$> 2 \times \text{ULN}$	根据患者病情,采用 IFN α + RBV \pm 核苷(酸)类似物治疗 ^a
可检出	低于检测下限	$< 2 \times \text{ULN}$	参照携带者的管理,暂不抗病毒治疗,定期监测
可检出	低于检测下限	$> 2 \times \text{ULN}$	参考抗 HBV 治疗方案
低于检测下限	低于检测下限		暂不治疗,定期监测

注:^a:应避免 IFN α 与 LdT 的联合治疗方案

2. 合并 HIV 感染者:约 6% ~ 13% HIV 感染者可合并 HBV 感染。HIV 共感染可增加 HBV 感染者 HBV DNA 载量,降低自发性 HBeAg 血清学转换率,加重肝脏病变并增加患者肝脏疾病相关病死率。HBV/HIV 共感染患者抗 HBV 治疗方案的确立需要结合患者高效抗逆转录病毒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 治疗情况。如患者需同时抗 HBV 与 HIV 治疗,则可在其 HAART 治疗方案中兼顾抗 HBV 药物,可选择 TDF 联合 LAM 的方案或 TDF 联合恩曲他滨 (emtricitabine, FTC) 方案;如患者 HAART 治疗方案中仅包含 LAM 这一种抗 HBV 药物,应注意监测患者 HBV 耐药情况并及时调整治疗方案。如患者暂时不需 HAART 治疗,则其抗 HBV 治疗可选择 ADV、LdT 与 IFN α ;由于 LAM、TDF、ETV 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 治疗^[23] (Ⅱ)。

九、合并肾脏疾病患者

慢性乙型肝炎合并肾脏疾病患者的抗病毒治疗主要包括两种情况:(1) HBV 相关肾脏损害,主要为 HBV 相关肾小球肾炎 (hepatitis B virus associated glomerulonephritis, 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。多项临床研究报告,LAM 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^[24,25] (Ⅱ)。ADV 临床试验表明,该药物可在部分患者出现血肌酐水平升高,因此应慎重选择 ADV 用于 HBV-AG 患者治疗^[26,27] (Ⅱ)。LdT 与 ETV 尚缺乏相应临床证据。核苷(酸)类似物治疗 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核苷(酸)类似物抗病毒治疗(Ⅲ)。目前关于核苷(酸)类似物用于 HBV-AG 患者治疗的疗程尚无统一意见。尚无确切证据表明普通 IFN- α 治疗 HBV-AG 的疗效,Peg-IFN 治疗 HBV-AG 尚缺乏证据。

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^[17,28]。具体剂量调整方案可参考相关药品说明书。

十、合并自身免疫性甲状腺疾病患者

自身免疫性甲状腺疾病是慢性乙型肝炎最常合并的自身免疫异常。HBV 感染本身与甲状腺功能异常并无明确相关性。IFN α 作为慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物之一,其免疫调节活性和直接甲状腺毒性作用,可引起部分患者原有自身免疫性甲状腺疾病恶化或出现新的甲状腺疾病^[29]。慢性乙型肝炎患者应用 IFN α 抗病毒治疗的前瞻性研究中,治疗前 3.6% ~ 3.9% 患者表现为临床和(或)生物化学甲状腺功能异常,10.2% ~ 12.3% 患者甲状腺自身抗体(抗甲状腺过氧化物酶抗体 TPOAb、抗甲状腺球蛋白抗体 TgAb)阳性而甲状腺功能正常。在抗病毒治疗期间可出现无症状的原有甲状腺自身抗体滴度增加。治疗前自身抗体为阴性而治疗期间新出现甲状腺自身抗体水平升高的患者不足 10%。治疗期间只有少数患者(2% ~ 4.2%)由甲状腺功能正常发展为甲状腺功能异常。治疗前高滴度的甲状腺自身抗体(TPOAb 滴度 > 18 IU/ml)与治疗期间新出现甲状腺功能异常有相关性。IFN α 治疗结束后,甲状腺功能异常多数是可逆转的^[30]。

因此,未经控制的甲状腺功能异常患者不应使用 IFN α 进行抗病毒治疗(Ⅱ)。既往甲状腺功能异常或治疗前甲状腺自身抗体滴度高(TPOAb 滴度 > 18 IU/ml)的患者在应用 IFN α 抗病毒治疗期间应监测甲状腺功能,治疗期间出现甲状腺功能异常的患者必要时应停止抗病毒治疗(Ⅱ)。

十一、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^[31]。核苷(酸)类似物预防性治疗可减少 HBV 再活动。无论 HBsAg 携带者的 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 周均应用核苷(酸)类似物预防治疗。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^[17,32]。预防用药应选择抑制 HBV DNA 作用迅速的药物,如 LAM、LdT 与 ETV。另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(Ⅲ)。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(Ⅱ)。另对于 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性的患者,尚无统一意见对此类患者在接受免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗期间应用预防治疗,但应密切监测患者 HBV 病毒学标志物以及 HBV DNA 载量(Ⅲ)。

十二、ALT ≤ 2 倍正常值上限的患者

ALT ≤ 2 倍正常值上限的患者中,有两种情况需特别注意:(1)高 HBV DNA 载量且 ALT(1 ~ 2) \times ULN 的患者;(2)ALT 正常、年龄 > 40 岁的患者。

1. 高 HBV DNA 载量且 ALT (1 ~ 2) \times ULN 患者:多项研究表明高 HBV

DNA 载量、ALT($1 \sim 2$) \times ULN 的患者无论采用核苷(酸)类似物或 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 轻微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(I)。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慢性乙型肝炎患者。“免疫耐受期”的特征是 HBeAg 阳性、HBV 高水平复制、转氨酶正常或低水平;其肝脏病理学检查多无肝脏炎症坏死及肝纤维化。在此阶段 HBeAg 自发阴转率极低,应用 IFN α 治疗难以达到 HBeAg 转换,且应用核苷(酸)类似物治疗易出现耐药变异;故主张暂不治疗,定期随访^[17](II)。

对于肝脏病理学检查显示 Knodell HAI ≥ 4 或 \geq G2 炎症坏死的症状轻微的慢性乙型肝炎患者应进行抗病毒治疗(I)^[17,28]。此类患者 IFN α 治疗效果欠佳,应慎重选择;长期应用核苷(酸)类似物治疗也易发生耐药变异,故应选用高耐药屏障的核苷(酸)类似物(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)(III)。

2. ALT 正常且年龄 >40 岁的患者^[17,28,33]:患者 ALT 水平作为间接反映肝脏损伤的指标,不一定能反映真正的肝组织炎症、坏死及纤维化程度。对于 ALT 正常、年龄 >40 岁患者,尤其是 HBV DNA 载量较高者($>5 \log_{10}$ 拷贝/ml),应积极建议患者进行肝组织活检(II);如果有中度以上的炎症、坏死和(或)纤维化(\geq G2/S2)就需进行抗病毒治疗(I);如果肝脏炎症、坏死及纤维化均很轻微($<$ G2/S2)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、彩超等检查。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 或聚乙二醇化 IFN α (确认无 IFN α 禁忌证者)或核苷(酸)类药物(I)。

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、李玥、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做出的贡献!

参 考 文 献

- 1 乙型肝炎病毒耐药专家委员会. 乙型肝炎病毒耐药专家共识;2009 年更新. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2009, 3:72-79.

- 2 Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*, 2004,351:1521-1531.
- 3 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. *Liver Transpl*, 2007,13:349-360.
- 4 Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of chronic hepatitis B in patients pre and post liver transplantation with lamivudine resistant hepatitis B virus patients. *Hepatology*, 2003,38:1419-1427.
- 5 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. *Hepatology*, 2009,50:2001-2006.
- 6 Roussos A, Koilakou S, Kalafatas I, et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: report of a case and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg*, 2008,71:30-32.
- 7 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 Viral Hepat*, 2006,13:256-263.
- 8 王融冰, 周桂琴, 江宇冰, 等. 799例重型肝炎患者的临床病原学与实验室分析. *中华肝脏病杂志*, 2006,14:655-657.
- 9 Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. Long-term follow-up of lamivudine treatment in patients with severe acute exacerbation of hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther*, 2008,13:571-579.
- 10 Seehofer D, Rayes N, Naumann U, et al. Preoperative antiviral treatment and postoperative prophylaxis in HBV-DNA positive patients undergoing liver transplantation. *Transplantation*, 2001,72:1381-1385.
- 11 Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. *Liver Transpl*, 2005,11:716-732.
- 12 Roque-Afonso AM, Feray C, Samuel D, et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors. *Gut*, 2002,50:95-99.
- 13 Breitenstein S, Dimitroulis D, Petrowsky H, et al. Systematic review and meta-analysis of interferon after curative treatment of hepatocellular carcinoma in patients with viral hepatitis. *Br J Surg*, 2009,96:975-981.
- 14 Nagamatsu H, Itano S, Nagaoka S, et al. Prophylactic lamivudine administration prevents exacerbation of liver damage in HBe antigen positive patients with hepatocellular carcinoma undergoing transhepatic arterial infusion chemotherapy. *Am J Gastroenterol*, 2004,99:2369-2375.
- 15 Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, et al. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007,22:1929-1935.
- 16 Nagano H, Monden M. FAIT (FU arterial infusion and interferon therapy) for hepatocellular carcinoma. *Nippon Rinsho*, 2006,64:1314-1318.
- 17 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009,50:661-662.
- 18 Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2002,346:1706-1713.
- 19 Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med*, 2009,76(Suppl 3):S25-S29.
- 20 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. *Hepatology*, 2004,40(Suppl 1):272A.
- 21 张丽菊, 王玲. 替比夫定对妊娠后期乙型肝炎病毒宫内感染的阻断作用. *中华肝脏病杂志*, 2009,17:561-563.
- 22 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. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*: 2009,3:343-352.
- 23 Sherman M. Strategies for managing coinfection with hepatitis B virus and HIV. *Cleve Clin J Med*, 2009,76(Suppl 3):S30-33.
- 24 Chuang TW, Hung CH, Huang SC, et al. Complete remission of nephrotic syndrome of hepatitis B virus-associated membranous glomerulopathy after lamivudine monotherapy. *J Formos Med Assoc*, 2007,106:869-873.
- 25 Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, et al. Successful treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with lamivudine. *Clin Nephrol*, 2006,65:53-56.
- 26 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005,352:2673-2681.
- 27 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003,348:808-816.
- 28 Morgan M, Keefe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2009,55:5-22.
- 29 Kansu A, Kuloglu Z, Demircen F, et al. Autoantibodies in children with chronic hepatitis B infection and the influence of in-

- terferon alpha. Turk J Gastroenterol,2004,15:213-218.
- 30 Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. Hepatology,1997,26:206-210.
- 31 Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. Ann Intern Med,2008,148:519-528.
- 32 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. Gut,2005,54:1597-1603.
- 33 European Association For The Study of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol,2009,50:227-242.

(收稿日期:2010-02-06)

(本文编辑:温少芳)

慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2010,4(1): 92-101.