

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)及美国肝脏病学会(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。

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

一、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. 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。

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、纤维化进展程度较快。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。

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。

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 基因 C 型^[14]。

二、治疗前评估

1. 详细询问患者病史及家族史,进行体格检查(A1)。

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)。

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)。

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)。

三、治疗目标及治疗终点

(一)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。

(二) 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。

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。

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. 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。

四、慢性乙型肝炎抗病毒治疗的药物

目前,已有 NUCs 及 IFNα 两大类药物用于 CHB 治疗。

1. NUCs 可分为三类:L-核苷类(拉米夫定、替比夫定和恩曲他滨)、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。

2. 干扰素 α 可分为普通 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。

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

五、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;因而联合用药是否较单药治疗更为有效还有待继续探索。

(一)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]。

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 ($1 \text{ IU/ml} \approx 5.26$ 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 $< 4 \log_{10} \text{ IU/ml}$;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、病毒基因型等诸多因素不同,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 $< 10^8$ 拷贝/ml)、高血清 ALT 水平 ($> 3 \times \text{ULN}$)、肝活检示炎症活动较明显^[9-11]。治疗 12 周时 HBV DNA 降至 $< 10^5$ 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 基因 A 型、B 型患者较 C 型和 D 型患者对 IFN α 的应答更好^[15]。但基因型对个体的预测价值较差,不能单独作为治疗选择的依据。

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 μ g,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 μ g/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。

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,因为有发生 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 $< 10^4$ 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,因为持续应答与 HBsAg 消失有关。如果检测不到 HBV DNA,6 个月后应检测 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。

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口服阿司匹林、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 $\leq 1.5 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞计数 $\leq 0.75 \times 10^9/L$ 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、尿素氮升高等,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。

(二)核苷(酸)类似物

1. 适应证与应答预测:HBsAg 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($> 3 \times \text{ULN}$)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)。

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且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国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:HBsAg 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($> 3 \times \text{ULN}$)、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。基因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。

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)。

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. 终止治疗:HBeAg 阳性的 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。

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)。

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,并且何种药物联用方能实现最优效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杂志:电子版,2009,3:72-79)。

(三) 联合治疗

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。

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)或因存在基础疾病(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):非常感谢谢雯教授和段雪飞、高学松、王艳斌、闫杰、赵红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 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. 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. *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 Hepatol*, 2009, 50: 227-242.
- 4 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *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. *Hepatology*, 2009, 49: S45-S55.
- 7 Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology*, 2001, 120: 1828-1853.
- 8 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45: 507-539.
- 9 Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *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. *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. *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. *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. *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. *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. *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. *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 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. *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. *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. *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. *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 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. 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. Hepatology, 2001, 33: 1527-1532.

(收稿日期: 2010-02-06)

(本文编辑: 温少芳)

慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎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): 82-91.