

肝脏病和感染病诊疗指南2010



编 著 成 军

中华医学电子音像出版社

前言

2009年7月我们在第三届地坛国际感染病会议（3rd DICID）之前将一系列的国内外肝脏病和感染病诊疗指南汇编成册，在中华医学电子音像出版社正式出版，并作为DICID的会议材料赠予与会代表，受到了各位临床医师的热烈欢迎。《肝脏病和感染病诊疗指南2009》收录的指南性文件，主要是美国、欧洲、亚太和中国等国家和地区制定的肝脏病和感染病诊断治疗的指南和共识，其中有两个文件是《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》和《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑委员会制定的专家共识。这些指南和共识文件，对于临床医师的临床工作具有重要的指导作用，受到了大家的欢迎。在过去的一年中，我不断接到同行索要《肝脏病和感染病诊疗指南2009》的请求，因而感到我们做了一件非常有意义的事情。大家的鼓励永远是我们工作的动力。在第四届地坛国际感染病会议（4th DICID）召开的前夕，我们对一年来的进展和国内外肝脏病和感染病诊疗指南和专家共识进行了精心选择，确定了《肝脏病和感染病诊疗指南2010》的主要内容，希望这一新版的指南汇编，能够更好地帮助临床医生的日常工作。

《肝脏病和感染病诊疗指南2010》的内容，包括了近年来美国、欧洲和国内最近更新的指南和专家共识，也包括了《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》和《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑委员会在过去的一年中制定的10个专家共识，既有肝脏病防治专家共识，也有感染病防治的专家共识。这些专家共识在《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》和《中国肝脏病杂志（电子版）》一经发表就引起了国内同行的广泛关注和认可，这次结集出版，相信能更加方便临床医师的参阅，相信《肝脏病和感染病诊疗指南2010》如同《肝脏病和感染病诊疗指南2009》一样受到各位临床医师的欢迎。关于肝脏病和感染病的临床诊疗指南和专家共识，在未来的日子里，《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》和《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑委员会还有具体的工作计划，相信随着更多的专家共识的出台，每年结集出版的《肝脏病和感染病诊疗指南》就像每年召开的DICID一样，成为肝脏病和感染病领域每年一次的盛事。临床医师的需要，临床医师的需求，就是我们永远奋斗的方向。

这本专辑的出版，是我们过去一年工作的一个具体的、集中体现。每一个专家共识文件的出台，都是众多专家共同参与、集体智慧的结晶。首先《中华实验和临床感染病杂志（电子版）》和《中国肝脏病杂志（电子版）》编辑部提出工作计划和工作方向，由首都医科大学附属北京地坛医院的专家收集资料并进行文件的整理，写出初稿，然后组织专家对初稿进行反复讨论和修改，最后时机成熟时，邀请该领域的全国部分知名专家进行系统讨论定稿。坚持这一过程，我们锻炼了一批专家，促进了临床经验型专家向学术研究型专家的转变，同时，也保证了相关专家共识的学术性和权威性。虽然专家们在各个环节都进行了特别努力的工作，但是专家也绝对不是万能的，都是有局限的。我们制定的这些专家共识文献，肯定也会存在这样那样的缺陷甚至错误。因此，我们也决定在时机成熟的时候，对于制定的每个专家共识进行及时的修订。正是为此，也恳请关心和支持这项工作的各位专家，在使用这本《肝脏病和感染病诊疗指南2010》的时候，要以敏锐的眼光去看待每一份指南和专家共识。如果发现有不完备甚至谬误的地方，请不吝批评指正，帮助我们更加准确和及时地修订，更好地为广大临床医师服务。因此，我们对每一次可能的善意的批评指正都怀有感激的心情。如此，我们的工作就会在大家的无私支持下越来越好。



首都医科大学北京地坛医院

2010年7月1日

肝脏病和感染病诊疗指南2010

目 录

编 著 成 军

编 辑 吕晓丹

设 计 孙靖雅

出 版 中华医学电子音像出版社
地址：北京市东城区东西大街42号
电话：010-85158540
邮编：100710

媒体支持 中国医学前沿网www.chinesefms.com

邮 购
地址：北京市朝阳区南郎家园18
号恋日国际2116室
电话：010-65676133
邮编：100022

版 次 2010年7月第1版第1次印刷

定 价 50元

电子出版号

ISBN 978-7-900238-98-6/R·98

版权归中华医学电子音像出版社所有

本册为光盘导读，随光盘赠送，
如有质量问题，请向出版社调换

第一章 肝脏病诊疗指南

第1节 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识	1
第2节 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识	8
第3节 乙型肝炎病毒耐药专家共识：2009年更新	14
第4节 慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识	20
第5节 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南（2010）	27
第6节 酒精性肝病诊疗指南（2010）	32
第7节 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识	37
第8节 肝纤维化中西医结合诊疗指南	48
第9节 肝性脑病诊断治疗专家共识	53

第二章 感染病诊疗指南

第1节 耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识	77
第2节 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识	83
第3节 产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染防治专家共识	89
第4节 甲型H1N1流感诊疗方案第三版	94
第5节 手足口病诊疗指南（2010）	97
第6节 医院感染暴发报告及处置管理规范	101
第7节 医院感染监测规范	103
第8节 医务人员手部卫生规范	105

第三章 指南解读（视频）

《慢性丙型肝炎抗病毒治疗专家共识》解读首都医科大学北京地坛医院 杨松 博士

《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》解读首都医科大学北京地坛医院 谢雯 教授

《肝性脑病诊断与治疗专家共识》解读首都医科大学北京地坛医院 邢卉春 教授

第四章 附录

附录1 2009美国肝病研究学会丙型肝炎诊治指南 109

附录2 2009美国肝病研究学会成人肝硬化腹水诊疗指南 123

附录3 2009美国肝病研究学会肝活检推荐意见 125

附录4 2008亚太地区肝脏研究学会慢性乙型肝炎管理指南 127

附录5 2009亚太地区肝脏研究学会肝纤维化共识..... 129

附录6 2009欧洲肝脏研究学会乙型肝炎诊治指南 131

附录7 美国卫生保健流行病学协会感染HBV、HCV和（或）HIV卫生工作者管理指南 136

第一章 肝脏病诊疗指南

第1节 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。（文中出现的英文缩写见表1）

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	HBcAg	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

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基因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IFN-α两大类药物用于CHB治疗。

4.1 NUCs可分为3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2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；因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 IFN- α 从理论上讲，IFN- 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3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）IFN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 $< 10^6$ 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。

5.1.2 药物及剂量和疗程选择

（1）普通IFN- 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

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

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。

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，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 < 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，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。

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，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 ($> 3 \times \text{ULN}$) 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)。

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: 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 ($> 3 \times \text{ULN}$)、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。

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。

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2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年全国人群乙型肝炎血清流行病学调查结果[EB/OL]. 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.

本文转自中华实验和临床感染病杂志（电子版），2010，4（1）：82-91；中国肝脏病杂志（电子版），2010，2（1）：36-43

第2节 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异常以及需接受免疫抑制剂或细胞毒药物治疗的患者）；ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$ 的患者（包括ALT正常且40岁以上与高HBV DNA载量且ALT在 $1 \sim 2 \times \text{ULN}$ 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。

1 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（adefovir 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（3~4） $\log_{10}$ 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^[5]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

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。

2 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）。

3 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）。

4 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）。

5 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：

5.1 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)。

5.2 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)。

6 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)。

7 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:

7.1 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)。

7.2 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)。

7.3 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)。

7.4 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]:与未用药物组相比,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。

7.5 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)。

8 合并HCV/HIV感染者

8.1 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2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]。

8.2 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HBsAg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）。

9 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2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。多项临床研究报道，LAM治疗HBV-AG，随着HBV DNA抑制、HBsAg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。

10 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）。

11 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）。

12 ALT $\leq$ 2倍正常值上限的患者

ALT $\leq$ 2倍正常值上限的患者中，有2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。

12.1 高HBV DNA载量且ALT (1~2) × ULN患者 多项研究表明高HBV DNA载量、ALT (1~2) × 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≥ 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)。

12.2 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 log₁₀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(≥ 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作出的贡献。

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[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2009, 3: 69-79.
- [2] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. 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[J]. 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[J]. 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[J]. 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[J]. 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]. J Viral Hepat, 2006, 13:256-263.
- [8] 王融冰, 周桂琴, 江宇泳, 等. 799例重型肝炎患者的临床病原学与实验室分析[J]. 中华肝病杂志, 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[J]. 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[J]. 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[J]. *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[J]. *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[J]. *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[J]. *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]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22:1929-1935.
 - [16] Nagano H, Monden M. FAIT (FU arterial infusion and interferon therapy) for hepatocellular carcinoma[J]. *Nippon Rinsho*, 2006, 64:1314-1318.
 - [17] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*, 2009, 50:661-662.
 - [18] Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346:1706-1713.
 - [19] Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options[J]. *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[J]. *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[J]. *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[J]. *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[J]. *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]. *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[J]. *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[J]. *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[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348:808-816.
 - [28] Morgan M, Keeffe EB. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: 2009 update[J]. *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 interferon alpha[J]. *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[J]. *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[J]. *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[J]. *Gut*, 2005, 54:1597-1603.
 - [33] European Association For The Study of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2009, 50:227-242.

本文转自中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2010, 4 (1): 92-101; 中国肝脏病杂志 (电子版), 2010, 2 (1): 44-51