

【编者按】 乙型肝炎病毒 (HBV) 感染呈世界性流行,全球约 20 亿人感染 HBV,其中 2.4 亿为慢性 HBV 感染者。我国肝硬化和肝细胞癌 (HCC) 患者中,由 HBV 感染引起者分别占 60% 和 80%。为规范慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗,中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会在 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南》的基础上,经过多次讨论、反复修改,在流行病学、预防、诊断、治疗方面收集了最新数据,形成了 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》。新版指南更加注重循证医学证据,本文主要针对该指南中慢性乙型肝炎抗病毒治疗的内容进行详细解读,旨在帮助临床医生在慢性乙型肝炎诊断、预防和抗病毒治疗中做出合理决策。

2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》 ——慢性乙型肝炎抗病毒治疗指南解读

孟庆华, 侯 维

【摘要】 本文对 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》中慢性乙型肝炎抗病毒治疗部分进行了解读。新版指南更加注重循证医学证据,强调预防和母婴阻断的重要性。在治疗目标上强调了对于部分适合的患者应尽可能追求慢性乙型肝炎的临床治愈。对持续乙型肝炎病毒 (HBV) DNA 阳性,达不到治疗标准的患者,建议将观察年龄调整为 >30 岁。治疗上更加强调适宜患者应积极抗病毒治疗,并将强效低耐药作为一线药物的推荐。

【关键词】 乙型肝炎, 慢性; 乙型肝炎病毒; 抗病毒药; 指南

【中图分类号】 R 512.62 【文献标识码】 A doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.14.001

孟庆华, 侯维. 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》——慢性乙型肝炎抗病毒治疗指南解读 [J]. 中国全科医学, 2016, 19 (14): 1613-1615. [www.chinagp.net]

Meng QH, Hou W. Interpretation of 2015 guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B [J]. Chinese General Practice, 2016, 19 (14): 1613-1615.

Interpretation of 2015 Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B MENG Qing-hua, HOU Wei. Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

【Abstract】 The paper interpreted antiviral treatment of 2015 Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B. The new guideline emphasizes more on evidence-based medicine and the importance of prevention and the interdiction of maternal-neonatal transmission. In terms of treatment objectives, it emphasizes that the clinical cure of chronic hepatitis B should be pursued for eligible patients if possible. For patients with continuous DNA positiveness in hepatitis B virus who can not meet treatment standards, it is recommended to adjust their observation age to >30 years old. It highlights positive antiviral treatment for eligible patients and recommends high-potency and low-resistance drugs as first-line drugs.

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Hepatitis B virus; Antiviral agents; Guidebooks

2015 年 10 月,中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会发布了我国 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]。新版指南在 2010 年版指南的基础上,纳入了众多国内外学者的研究成果,推荐更加明确,对于临床的指导性更强。为促进临床医生对新版指南的理解和掌握,指导临床医生规范开展慢性乙型肝炎治疗工作,本文主要针对该指南中慢性乙型肝炎抗病毒治疗的

内容进行详细解读。

1 治疗的目标及终点

新版指南提出的治疗目标:在最大限度地长期抑制乙型肝炎病毒 (HBV) 复制的基础上,特别强调了对于部分适合的患者应尽可能追求慢性乙型肝炎的临床治愈,即停止治疗后持续的病毒学应答,乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 消失,并伴有丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 复常和肝脏组织学的改善。在治疗终点问题上,新版指南首次与国际指南接轨,将治疗终点的定义分为三类:理想的终点即停药后 HBsAg 持久消失;满意的终点即停药后持续的病毒学应答,乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg)、ALT 复常和 HBeAg 血清学转换;基本的终点即抗病毒

作者单位: 100069 北京市,首都医科大学附属北京佑安医院
通信作者: 孟庆华,100069 北京市,首都医科大学附属北京佑安医院; E-mail: wj5773@163.com

治疗期间长期维持病毒学应答。

2 抗病毒治疗的适应症

新版指南推荐接受抗病毒治疗的人群需同时满足以下条件: (1) HBV DNA 水平: HBeAg 阳性患者, HBV DNA $\geq 20\ 000$ U/ml (相当于 10^5 拷贝/ml); HBeAg 阴性患者, HBV DNA $\geq 2\ 000$ U/ml (相当于 10^4 拷贝/ml); (2) ALT 水平: 一般要求 ALT $> 2 \times$ 参考值上限 (ULN)。

对持续 HBV DNA 阳性、达不到上述治疗标准、但有以下情形之一者, 疾病进展风险较大, 可考虑给予抗病毒治疗: (1) 存在明显的肝脏炎症或纤维化, 特别是肝纤维化 2 级以上。(2) ALT 持续处于 $(1 \sim 2) \times$ ULN, 特别是年龄 > 40 岁, 建议行肝穿刺或无创性检查明确肝脏纤维化情况后给予抗病毒治疗。(3) ALT 持续正常 (每 3 个月检查 1 次, 持续 12 个月), 年龄 > 30 岁, 伴有肝硬化或肝癌家族史, 建议行肝穿刺或无创性检查明确肝脏纤维化情况后给予抗病毒治疗。(4) 存在肝硬化的客观依据时, 无论 ALT 和 HBeAg 情况, 均建议积极抗病毒治疗。

抗病毒治疗主要根据血清 HBV DNA 水平、血清 ALT 和肝脏疾病严重程度决定。特别强调动态的评估比单次的检测更加有临床意义。对于 HBeAg 阳性患者, 发现 ALT 水平升高后, 建议先观察 3 ~ 6 个月, 如未发生自发性 HBeAg 血清学转换, 建议考虑抗病毒治疗。

此外, 对于持续 HBV DNA 阳性、达不到治疗标准的患者, 建议将观察年龄从原来的 40 岁降低到 > 30 岁; 对肝硬化患者, 建议积极抗病毒治疗。

特别需要提醒的是, 在开始抗病毒治疗前应排除合并其他病原体感染或药物、乙醇、免疫等因素所致的 ALT 水平升高, 也应排除应用降酶药物后 ALT 水平暂时性正常。免疫耐受期患者合并其他原因引起的 ALT 水平升高在临床上较为常见, 如不加以区分, 盲目开始抗病毒治疗不但治疗效果不好, 还会增加病毒耐药的风险, 给后续治疗带来困难。

3 抗病毒治疗策略

新版指南明确提出对初治患者无论 HBeAg 阳性还是阴性, 均优先推荐选用恩替卡韦 (ETV)、替诺福韦酯 (TDF) 或聚乙二醇干扰素 (PEG-IFN)。这是因为强效低耐药可以为患者带来见效快、耐药率低、长期疗效好的益处, 也为临床医生提出了清楚、明确的指导意见, 可操作性强。

3.1 干扰素 (IFN) 治疗 新版指南在 IFN 抗病毒治疗的策略上变化不大, 对 IFN 就治疗前及治疗过程中的疗效预测因素, 按 HBeAg 阳性和阴性慢性乙型肝炎进行了清晰阐述。对于 HBeAg 阳性患者来说, 治疗 24 周 HBsAg 和 HBV DNA 的定量水平是治疗应答的预测因素;

对于 HBeAg 阴性患者来说, 治疗过程中 HBsAg 下降、HBV DNA 水平是停药后持续病毒学应答的预测因素。HBsAg 定量检测与追求临床治愈的目标及 PEG-IFN 治疗的个体化管理密切相关, 对于指导 IFN 治疗优势患者的选择及疗效预测具有重要意义。

对治疗过程中应答不佳的患者, 无论是哪种基因型, 若经过 24 周治疗 HBsAg 定量仍 $> 20\ 000$ U/ml, 建议停止治疗。并提出了从经济学角度考虑, 不推荐延长 IFN 治疗疗程的建议。

此外, 新版指南增加了 PEG-IFN- α 与核苷 (酸) 类似物 (NAs) 联合或序贯治疗的研究进展, 提出使用 NAs 降低病毒载量后联合或序贯 PEG-IFN- α 的方案, 较 NAs 单药在 HBeAg 血清学转换及 HBsAg 下降方面有一定的优势, 但仍需从药物经济学角度进一步评估。

3.2 NAs 治疗和监测 新版指南将 ETV、TDF 明确作为一线药物推荐为治疗首选。对于 5 种药物 (ETV、富马酸替诺福韦酯、替比夫定、阿德福韦酯及拉米夫定) 的短期和长期疗效, 新版指南按照 HBeAg 阳性和阴性分别进行归纳。

特别值得提出的是, 新版指南纳入了 TDF 长达 8 年的研究结果, 研究表明, 经过 8 年 TDF 治疗, HBeAg 阳性患者的 HBV DNA 转阴率为 98%, HBeAg 血清学转换率为 31%, HBsAg 消失率为 13%; HBeAg 阴性患者的 HBV DNA 转阴率为 99%。在组织学改善率方面, TDF 治疗 5 年的组织学改善率为 87%, 纤维化逆转率为 51%。高病毒学应答率和零耐药发生是 TDF 突出的优势, 但长期用药的患者应警惕肾功能不全和低磷性骨病的发生^[2]。

新版指南提出选择 NAs 治疗的患者, 应首选高耐药基因屏障的药物, 并强调早期病毒学应答的重要性。但我国目前仍有相当一部分患者由于各种原因已经选择了低耐药基因屏障的药物, 针对这部分患者, 新版指南提出了优化治疗或联合治疗的方案, 对大部分耐药情况, TDF 均是挽救治疗方案之一。关于 NAs 的不良反应, 新版指南也描述的更加具体, 主要有肾功能不全 (主要见于阿德福韦酯治疗)、低磷性骨病 (主要见于阿德福韦酯、TDF 治疗)、肌炎 (主要见于替比夫定治疗)、横纹肌溶解 (主要见于替比夫定治疗)、乳酸酸中毒等 (可见于拉米夫定、ETV、替比夫定治疗)。

3.3 随访及疗程管理 新版指南推荐 HBeAg 阳性患者 NAs 治疗总疗程达 4 年以上, HBV DNA 阴性、ALT 复常、HBeAg 血清学转换后, 再巩固治疗至少 3 年。而 HBeAg 阴性患者强调要达到 HBsAg 消失, 治疗疗程越长越好, 达到 HBsAg 消失、HBV DNA 阴性、ALT 复常后, 再巩固治疗至少 1 年半。新版指南对 NAs 治疗疗程建议更加严格, 要求总疗程时间也更长, 体现了新版指

南对持续病毒学应答的重视,同时也提醒医务人员要更加重视长期治疗的耐药问题 and 安全性。对于 IFN 治疗患者新版指南也明确了早期应答不佳时的停药指征。

值得提出的是,新版指南首次以管理流程图(见图1)和表格的形式(见表1)对患者的随访管理进行了规范,使临床医生学习和应用更为方便明了。

4 特殊人群抗病毒治疗方案

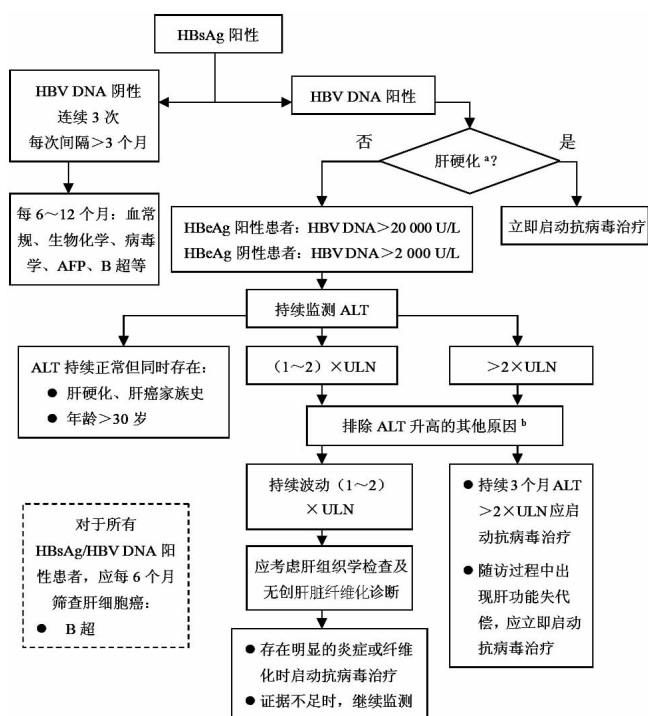
新版指南对肝衰竭和肝细胞癌(HCC)患者抗病毒方案简洁而明确:对于 HBV DNA 阳性患者建议尽早抗病毒治疗,且优先推荐选用 ETV、TDF。

对于妊娠患者,为降低母婴传播风险,新版指南提出了详细的抗病毒推荐意见。妊娠中后期 HBV DNA 载量 $> 2 \times 10^6$ U/ml 患者,可于妊娠第 24 ~ 28 周给予 TDF、替比夫定或拉米夫定治疗,并于产后 1 ~ 3 个月停药,停药后可以母乳喂养^[3-4]。新版指南还提到了男性抗病毒治疗患者的生育问题,应用 IFN 治疗的男性患者,在停药后 6 个月方可考虑生育;应用 NAs 抗病毒治疗的男性患者,目前尚无证据表明 NAs 治疗对精子的不良影响,可在与患者充分沟通的前提下考虑生育。

表1 慢性 HBV 感染者抗病毒治疗过程中的检查项目及频率

Table 1 The inspection items and frequency in the process of antiviral treatment of chronic HBV infection

检查项目	IFN 治疗患者建议检查频率	NAs 治疗患者建议检查频率
血常规	治疗第 1 个月每 1 ~ 2 周检测 1 次,以后每个月检测 1 次直至治疗结束	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
生化学指标	每个月检测 1 次直至治疗结束	每 3 ~ 6 个月检测 1 次直至治疗结束
HBV DNA	每 3 个月检测 1 次直至治疗结束	每 3 ~ 6 个月检测 1 次直至治疗结束
HBsAg/HBsAb /HBeAg/HBeAb	每 3 个月检测 1 次	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
AFP	每 6 个月检测 1 次	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
LSM	每 6 个月检测 1 次	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
甲状腺功能、血糖	每 3 个月检测 1 次,如治疗前就已存在甲状腺功能异常或已患糖尿病,建议应每个月检查甲状腺功能和血糖水平	根据既往病情决定
精神状态	密切观察,定期评估精神状态;对出现明显抑郁症状和有自杀倾向的患者,应立即停止治疗并密切监护	根据既往病情决定
腹部超声	每 6 个月检测 1 次,肝硬化患者每 3 个月检测 1 次,如 B 超发现异常,建议行 CT 或 MRI 检查	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
其他检查	根据患者病情决定	服用替比夫定的患者,应每 3 ~ 6 个月监测 CK;服用 TDF 或阿德福韦酯的患者应每 3 ~ 6 个月监测肌肝、血糖



注:^a 肝硬化:(1) 组织学或临床提示存在肝硬化的证据;(2) 病因学明确的 HBV 感染证据。通过病史或相应的检查予以明确或排除其他引起肝硬化的常见病因,如丙型肝炎病毒感染、乙醇和药物等;^b ALT 水平升高的其他常见原因:其他病原体感染、药物、乙醇、免疫、脂肪肝等;HBV = 乙型肝炎病毒,HBsAg = 乙型肝炎表面抗原,AFP = 甲胎蛋白,HBeAg = 乙型肝炎 e 抗原,ALT = 丙氨酸氨基转移酶,ULN = 参考值上限

图1 慢性 HBV 感染者管理流程图

Figure 1 Management flow chart for chronic HBV infection

注:HBV = 乙型肝炎病毒,HBsAg = 乙型肝炎表面抗原,HBsAb = 乙型肝炎表面抗体,HBeAg = 乙型肝炎 e 抗原,HBeAb = 乙型肝炎 e 抗体,AFP = 甲胎蛋白,LSM = 肝脏硬度测量,IFN = 干扰素,NAs = 核苷(酸)类似物,CK = 肌酸激酶,TDF = 替诺福韦酯

作者贡献:孟庆华负责文章校对、审读;侯维负责解读指南、成文。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 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年版)[J].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(5):570-589.
- [2] Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials [J]. Hepatology, 2014, 60: 313A-314.
- [3] Zhang H, Pan CQ, Pang Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice [J]. Hepatology, 2014, 60(2): 468-476.
- [4] Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus [J]. J Hepatol, 2014, 61(3): 502-507.

(收稿日期:2016-03-15;修回日期:2016-03-25)

(本文编辑:贾萌萌)