

慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)

中华医学会肝病学会 中华医学会感染病学分会
2010年12月10日

【关键词】 肝炎,乙型,慢性; 治疗; 预防; 指南

The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version) Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association

Corresponding author: JIA Ji-dong, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; LI Lan-juan, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Treatment; Prevention; Guideline

为规范慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗,中华医学会肝病学会和感染病学分会于2005年组织国内有关专家制订了《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]。近5年来,国内外有关慢性乙型肝炎的基础和临床研究取得很大进展,为此我们对本指南进行更新。

本指南旨在帮助医生在慢性乙型肝炎诊疗和预防工作中做出合理决策,但不是强制性标准,也不可能包括或解决慢性乙型肝炎诊治中的所有问题。因此,临床医生在面对某一患者时,应在充分了解有关本病的最佳临床证据、认真考虑患者具体病情及其意愿的基础上,根据自己的专业知识、临床经验和可利用的医疗资源,制定全面合理的诊疗方案。我们将根据国内外的有关进展情况,继续对本指南进行不断更新和完善。

一、病原学

乙型肝炎病毒(HBV)属嗜肝DNA病毒科(hepadnaviridae),基因组长约3.2 kb,为部分双链环状DNA。HBV的抵抗力较强,但65℃ 10 h、煮沸10 min或高压蒸汽均可灭活HBV。环氧乙烷、戊二醛、过氧乙酸和碘伏对HBV也有较好的灭活效果。

HBV侵入肝细胞后,部分双链环状HBV DNA在细胞核内以负链DNA为模板延长正链以修补正链中的裂隙区,形成共价闭合环状DNA(cccDNA);然后以cccDNA为模板,转录成几种不同长度的mRNA,分别作为前基因组RNA和编码HBV的各种抗原。cccDNA半衰期较长,很难从体内彻底清除^[2,3]。

HBV已发现有A~I 9个基因型^[4,5],在我国以C型和B型为主。HBV基因型和疾病进展与IFN α 治疗效果有关。与C基因型感染者相比,B基因型感染者较早出现HBeAg血清学转换,较少进展为慢性肝炎、肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC)^[6-9]。HBeAg阳性患者对干扰素 α (IFN α)治疗的应答率,B基因型高于C基因型,A基因型高于D基因型^[10-12]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.04.019

通信作者:贾继东,100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院肝病治疗中心;李兰娟,310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院感染病科

二、流行病学

HBV感染呈世界性流行,但不同地区HBV感染的流行强度差异很大。据WHO报道,全球约20亿人曾感染过HBV,其中3.5亿人为慢性HBV感染者,每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和HCC^[13,14]。

2006年全国乙型肝炎流行病学调查表明,我国1~59岁一般人群HBsAg携带率为7.18%,5岁以下儿童的HBsAg仅为0.96%^[15,16]。据此推算,我国现有的慢性HBV感染者约9300万人,其中慢性乙型肝炎患者约2000万例^[17]。

HBV是血源传播性疾病,主要经血(如不安全注射等)、母婴及性接触传播^[14]。由于对献血员实施严格的HBsAg筛查,经输血或血液制品引起的HBV感染已较少发生;经破损的皮肤黏膜传播主要是由于使用未经严格消毒的医疗器械、侵入性诊疗操作和手术,不安全注射特别是注射毒品等;其他如修足、文身、扎耳穿孔、医务人员工作中的意外暴露、共用剃须刀和牙刷等也可传播(Ⅲ,释义见附录1)。母婴传播主要发生在围产期,多在为分娩时接触HBV阳性母亲的血液和体液传播(Ⅰ),随着乙型肝炎疫苗联合乙型肝炎免疫球蛋白的应用,母婴传播已大为减少^[18]。与HBV阳性者发生无防护的性接触,特别是有多个性伴侣者,其感染HBV的危险性增高(Ⅰ)。

HBV不经呼吸道和消化道传播,因此日常学习、工作 or 生活接触,如同一办公室工作(包括共用计算机等办公用品)、握手、拥抱、同住一宿舍、同一餐厅用餐和共用厕所等无血液暴露的接触,一般不会传染HBV。流行病学和实验研究亦未发现HBV能经吸血昆虫(蚊、臭虫等)传播^[19]。

三、自然史

HBV感染时的年龄是影响慢性化的最主要因素。在围产期和婴幼儿时期感染HBV者中,分别有90%和25%~30%将发展成慢性感染,而5岁以后感染者仅有5%~10%发展为慢性感染^[20](Ⅰ)。婴幼儿期HBV感染的自然史一般可人为地划分为4个期,即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期^[21]。①免疫耐受期:其特点是血清HBsAg和HBeAg阳性,HBV DNA载量高(常常>10⁸ IU/ml,

约相当于 10^7 拷贝/ml), 但血清 ALT 水平正常, 肝组织学无明显异常并可维持数年甚至数十年^[22], 或轻度炎症坏死, 或仅有缓慢肝纤维化的进展。②免疫清除期: 表现为血清 HBV DNA 滴度 >2000 IU/ml (相当于 10^8 拷贝/ml), 伴有 ALT 持续或间歇升高, 肝组织学中度或严重炎症坏死, 肝纤维化可快速进展, 部分患者可发展为肝硬化和肝衰竭。③非活动或低(非)复制期: 表现为 HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性, HBV DNA 持续低于最低检测限、ALT 水平正常, 肝组织学无炎症或仅有轻度炎症; 这是 HBV 感染获得免疫控制的结果, 大部分此期患者发生肝硬化和 HCC 的风险大大减少, 在一些持续 HBV DNA 转阴数年的患者, 每年自发性 HBsAg 血清学转换率为 1%~3%。④再活动期: 部分处于非活动期的患者可能出现 1 次或数次的肝炎发作, 多数表现为 HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性[部分是由于前 C 区和(或)C 基因基本核心区启动子(BCP)变异所导致 HBeAg 表达水平低下或不表达], 但仍有 HBV DNA 活动性复制、ALT 持续或反复异常, 成为 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎^[23], 这些患者可进展为肝纤维化、肝硬化、失代偿性肝硬化和 HCC; 也有部分患者可出现自发性 HBsAg 消失(伴或不伴抗-HBs)和 HBV DNA 降低或检测不到, 因而预后常良好。少部分此期患者可回复到 HBeAg 阳性的状态(特别是在免疫抑制状态如接受化疗时)。

并不是所有感染 HBV 者都经过以上 4 个期。新生儿时期感染 HBV, 仅少数(约 5%)可自发清除 HBV, 而多数有较长的免疫耐受期, 然后进入免疫清除期; 但青少年和成年时期感染 HBV, 多无免疫耐受期, 而直接进入免疫清除期, 其中大部分(约 90%~95%)可自发清除 HBV, 少数(约 5%~10%)发展为 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎。

自发性 HBeAg 血清学转换主要出现在免疫清除期, 年发生率约为 2%~15%, 其中年龄 <40 岁、ALT 升高以及感染 HBV 基因 A 型和 B 型者发生率较高^[21, 24]。HBeAg 血清学转换后每年大约有 0.5%~1.0% 发生 HBsAg 清除^[25]。

慢性 HBV 感染者的肝硬化发生率与感染状态有关。免疫耐受期患者只有很轻或无肝纤维化进展, 而免疫清除期是肝硬化的高发时期。肝硬化的累积发生率与持续高病毒载量呈正相关, HBV DNA 是独立于 HBeAg 和 ALT 以外能够独立预测肝硬化发生的危险因素。发生肝硬化的高危因素还包括嗜酒及合并丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)或 HIV 感染等^[26-28](I)。

非肝硬化的患者较少发生 HCC, 肝硬化患者中 HCC 年发生率为 3%~6%^[29-31]。HBeAg 阳性和(或)HBV DNA >2000 IU/ml (相当于 10^8 拷贝/ml) 是肝硬化和 HCC 发生的显著危险因素^[8, 32-35]。大样本研究显示, 年龄大、男性、ALT 水平高也是肝硬化和 HCC 发生的危险因素^[25, 35]。HCC 家族史也是相关因素, 但在同样的遗传背景下, HBV 载量更为重要^[36](II-3)。

四、预防

(一)乙型肝炎疫苗预防

接种乙型肝炎疫苗是预防 HBV 感染的最有效方法。乙型肝炎疫苗的接种对象主要是新生儿^[37], 其次为婴幼儿, $<$

15 岁未免疫人群和高危人群(如医务人员、经常接触血液的人员、托幼机构工作人员、器官移植患者、经常接受输血或血液制品者、免疫功能低下者、易发生外伤者、HBsAg 阳性者的家庭成员、男性同性恋或有多个性伴侣和静脉内注射毒品者等)。乙型肝炎疫苗免疫前是否需要筛查 HBV 感染标志物, 主要是从成本效益考虑, 而不是从安全性考虑。自 1982 年全球实施乙型肝炎疫苗普遍接种以来的实践证明, 该疫苗在接种前不筛查是安全的。

乙型肝炎疫苗全程需接种 3 针, 按照 0、1、6 个月程序, 即接种第 1 针疫苗后, 间隔 1 个月及 6 个月注射第 2 和第 3 针疫苗。新生儿接种乙型肝炎疫苗要求在出生后 24 h 内接种, 越早越好。接种部位新生儿为臀部外侧肌肉内, 儿童和成年人为上臂三角肌中部肌肉内注射。

单用乙型肝炎疫苗阻断母婴传播的阻断率为 87.8%^[38](II-3)。对 HBsAg 阳性母亲的新生儿, 应在出生后 24 h 内尽早(最好在出生后 12 h)注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG), 剂量应 ≥ 100 IU, 同时在不同部位接种 10 μ g 重组酵母或 20 μ g 中国仓鼠卵母细胞(CHO)乙型肝炎疫苗, 在 1 个月和 6 个月时分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗, 可显著提高阻断母婴传播的效果^[37, 38](II-3)。也可在出生后 12 h 内先注射 1 针 HBIG, 1 个月后再注射第 2 针 HBIG, 并同时在不同部位接种 1 针 10 μ g 重组酵母或 20 μ g CHO 乙型肝炎疫苗, 间隔 1 和 6 个月分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗^[39]。新生儿在出生 12 h 内注射 HBIG 和乙型肝炎疫苗后, 可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳^[40, 41](III)。

对 HBsAg 阴性母亲的新生儿可用 5 μ g 或 10 μ g 酵母或 10 μ g CHO 乙型肝炎疫苗免疫; 对新生儿时期未接种乙型肝炎疫苗的儿童应进行补种, 剂量为 5 μ g 或 10 μ g 重组酵母或 10 μ g CHO 乙型肝炎疫苗; 对成年人建议接种 20 μ g 酵母或 20 μ g CHO 乙型肝炎疫苗。对免疫功能低下或无应答者, 应增加疫苗的接种剂量(如 60 μ g)和针次; 对 3 针免疫程序无应答者可再接种 3 针, 并于第 2 次接种 3 针乙型肝炎疫苗后 1~2 个月检测血清中抗-HBs, 如仍无应答, 可接种 1 针 60 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗。

接种乙型肝炎疫苗后有抗体应答者的保护效果一般至少可持续 12 年^[42], 因此, 一般人群不需要进行抗-HBs 监测或加强免疫。但对高危人群可进行抗-HBs 监测, 如抗-HBs <10 mIU/ml, 可给予加强免疫^[43](III)。

(二)切断传播途径

大力推广安全注射(包括针灸的针具), 并严格遵循医院感染管理中的标准预防(standard precaution)原则。服务行业所用的理发、刮脸、修脚、穿刺和文身等器具也应严格消毒。注意个人卫生, 不与任何人共用剃须刀和牙具等用品。进行正确的性教育, 若性伴侣为 HBsAg 阳性者, 应接种乙型肝炎疫苗或采用安全套; 在性伙伴健康状况不明的情况下, 一定要使用安全套以预防乙型肝炎及其他血源性或性传播疾病。对 HBsAg 阳性的孕妇, 应避免羊膜腔穿刺, 并缩短分娩时间, 保证胎盘的完整性, 尽量减少新生儿暴露于母血的机会。

(三)意外暴露后 HBV 感染的预防^[44]

在意外接触HBV感染者的血液和体液后,可按照以下方法处理:

1. 血清学检测:应立即检测HBV DNA、HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、ALT和AST,并在3个月和6个月内复查。

2. 主动和被动免疫:如已接种过乙型肝炎疫苗,且已知抗-HBs \geq 10 mIU/ml者,可不进行特殊处理。如未接种过乙型肝炎疫苗,或虽接种过乙型肝炎疫苗,但抗-HBs $<$ 10 mIU/ml或抗-HBs水平不详,应立即注射HBIG 200~400 IU,并同时在不同部位接种1针乙型肝炎疫苗(20 μ g),于1个月和6个月分别接种第2和第3针乙型肝炎疫苗(各20 μ g)。

(四)对患者和携带者的管理

在诊断出急性或慢性乙型肝炎时,应按规定向当地疾病预防控制中心报告,并建议对患者的家庭成员进行血清HBsAg、抗-HBe和抗-HBs检测,对其中易感者(该3种标志物均阴性者)接种乙型肝炎疫苗。

乙型肝炎患者和携带者的传染性高低主要取决于血液中HBV DNA水平,而与血清ALT、AST或胆红素水平无关。对乙型肝炎患者和携带者的随访见本指南“患者的随访”。

对慢性HBV携带者及HBsAg携带者(见本指南“临床诊断”),除不能捐献血液、组织器官及从事国家明文规定的职业或工种外,可照常工作和学习,但应定期进行医学随访。

五、临床诊断

既往有乙型肝炎病史或HBsAg阳性超过6个月,现HBsAg和(或)HBV DNA仍为阳性者,可诊断为慢性HBV感染。根据HBV感染者的血清学、病毒学、生物化学试验及其他临床和辅助检查结果,可将慢性HBV感染分为:

(一)慢性乙型肝炎

1. HBeAg阳性慢性乙型肝炎:血清HBsAg、HBeAg阳性、抗-HBe阴性,HBV DNA阳性,ALT持续或反复升高,或肝组织学检查有肝炎病变。

2. HBeAg阴性慢性乙型肝炎:血清HBsAg阳性,HBeAg持续阴性,抗-HBe阳性或阴性,HBV DNA阳性,ALT持续或反复异常,或肝组织学检查有肝炎病变。

根据生物化学试验及其他临床和辅助检查结果,上述两型慢性乙型肝炎也可进一步分为轻度、中度和重度^[45]。

(二)乙型肝炎肝硬化

乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎发展的结果,其病理学定义为弥漫性肝纤维化伴有假小叶形成。

1. 代偿期肝硬化:一般属Child-Pugh A级。影像学、生物化学或血液学检查有肝细胞合成功能障碍或门静脉高压症(如脾功能亢进及食管胃底静脉曲张)证据,或组织学符合肝硬化诊断,但无食管胃底静脉曲张破裂出血、腹水或肝性脑病等严重并发症。

2. 失代偿期肝硬化:一般属Child-Pugh B、C级。患者已发生食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水等严重并发症。亦可将代偿期和失代偿期肝硬化再分为活动期或静止期^[45]。

(三)携带者

1. 慢性HBV携带者:多为处于免疫耐受期的HBsAg、HBeAg和HBV DNA阳性者,1年内连续随访3次以上均显

示血清ALT和AST在正常范围,肝组织学检查无明显异常。

2. 非活动性HBsAg携带者:血清HBsAg阳性、HBeAg阴性、抗-HBe阳性或阴性,HBV DNA低于最低检测限,1年内连续随访3次以上,ALT均在正常范围。肝组织学检查显示Knodell肝炎活动指数(HAI) $<$ 4或根据其他的半定量计分系统判定病变轻微。

(四)隐匿性慢性乙型肝炎

血清HBsAg阴性,但血清和(或)肝组织中HBV DNA阳性,并有慢性乙型肝炎的临床表现。除HBV DNA阳性外,患者可有血清抗-HBs、抗-HBe和(或)抗-HBe阳性,但约20%隐匿性慢性乙型肝炎患者的血清学标志均为阴性。诊断需排除其他病毒及非病毒因素引起的肝损伤。

六、实验室检查

(一)生物化学检查

1. 血清ALT和AST:血清ALT和AST水平一般可反映肝细胞损伤程度,最为常用。

2. 血清胆红素:通常血清胆红素水平与肝细胞坏死程度有关,但需与肝内和肝外胆汁淤积所引起的胆红素升高鉴别。肝衰竭患者血清胆红素可呈进行性升高,每天上升 \geq 1倍正常值上限(ULN),可 \geq 10 ULN;也可出现胆红素与ALT和AST分离现象。

3. 血清清蛋白(白蛋白):反映肝脏合成功能,慢性乙型肝炎、肝硬化和肝衰竭患者可有白蛋白下降。

4. 凝血酶原时间(PT)及凝血酶原活动度(PTA):PT是反映肝脏凝血因子合成功能的重要指标,PTA是PT测定值的常用表示方法,对判断疾病进展及预后有较大价值,近期内PTA进行性降至40%以下为肝衰竭的重要诊断标准之一, $<$ 20%者提示预后不良。亦有采用国际标准化比值(INR)来表示此项指标者,INR升高与PTA下降意义相同。

5. 胆碱酯酶:可反映肝脏合成功能,对了解病情轻重和监测肝病发展有参考价值。

6. 甲胎蛋白(AFP):AFP明显升高主要见于HCC,但也可提示大量肝细胞坏死后的肝细胞再生,故应注意AFP升高的幅度、动态变化及其与ALT、AST的消长关系,并结合患者的临床表现和肝脏超声显像等影像学检查结果进行综合分析。

(二)HBV血清学检测

HBV血清学标志包括HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBe和抗-HBe-IgM。HBsAg阳性表示HBV感染;抗-HBs为保护性抗体,其阳性表示对HBV有免疫力,见于乙型肝炎康复及接种乙型肝炎疫苗者;HBsAg转阴且抗-HBs转阳,称为HBsAg血清学转换;HBeAg转阴且抗-HBe转阳,称为HBeAg血清学转换;抗-HBe-IgM阳性提示HBV复制,多见于乙型肝炎急性期,但亦可见于慢性乙型肝炎急性发作;抗-HBe总抗体主要是抗-HBe-IgG,只要感染过HBV,无论病毒是否被清除,此抗体多为阳性。

为了解有无HBV与HDV同时或重叠感染,可测定HDsAg、抗-HDV、抗-HDV IgM和HDV RNA。

(三)HBV DNA、基因型和变异检测

1. HBV DNA定量检测:可反映病毒复制水平,主要用于

慢性 HBV 感染的诊断、治疗适应证的选择及抗病毒疗效的判断。HBV DNA 的检测值可以 IU/ml 或拷贝/ml 表示,根据检测方法的的不同,1 IU 相当于 5~6 拷贝^[46]。

2. HBV 基因分型和耐药突变株检测:常用的方法有:基因型特异性引物 PCR 法、限制性片段长度多态性分析法(RFLP)、线性探针反向杂交法(INNO-LiPA)和基因序列测定法等。

七、影像学诊断

可对肝脏、胆囊、脾脏进行超声显像、CT 和 MRI 等检查。影像学检查的主要目的是监测慢性乙型肝炎的临床进展、了解有无肝硬化,发现占位性病变和鉴别其性质,尤其是筛查和诊断 HCC。

肝脏弹性测定(hepatic elastography)是一种无创性检查,其优势为操作简便、可重复性好,能较准确地识别出轻度肝纤维化和重度肝纤维化或早期肝硬化^[47,48];但其测定成功率受肥胖、肋间隙大小等因素影响,其测定值受肝脏脂肪变、炎症坏死及胆汁淤积的影响,且不易准确区分相邻的两期肝纤维化。

八、病理学诊断

肝组织活检的目的是评估慢性乙型肝炎患者肝脏病变程度、排除其他肝脏疾病、判断预后和监测治疗应答。

慢性乙型肝炎的病理学特点是明显的汇管区及其周围炎症,浸润的炎症细胞主要为淋巴细胞,少数为浆细胞和巨噬细胞;炎症细胞聚集常引起汇管区扩大,并可破坏界板引起界面肝炎(interface hepatitis),又称碎屑样坏死(piecemeal necrosis)。亦可见小叶内肝细胞变性、坏死,包括融合性坏死和桥形坏死等,随病变加重而日趋显著。肝脏炎症坏死可导致肝内胶原过度沉积,形成纤维间隔。如病变进一步加重,可引起肝小叶结构紊乱、假小叶形成,最终进展为肝硬化。

慢性乙型肝炎的组织学诊断内容包括有病原学、炎症坏死活动度及肝纤维化的程度。肝组织炎症坏死的分级(G1~4)及纤维化程度的分期(S1~4)^[49]。

九、治疗的总体目标

慢性乙型肝炎治疗的总体目标是:最大限度地长期抑制 HBV,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和减少肝脏失代偿、肝硬化、HCC 及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间。

慢性乙型肝炎治疗主要包括抗病毒、免疫调节、抗炎和抗氧化、抗纤维化和对症治疗,其中抗病毒治疗是关键,只要有适应证,且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗。

十、抗病毒治疗的一般适应证^[26,29-31]

一般适应证包括:①HBeAg 阳性者,HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml(相当于 20 000 IU/ml);HBeAg 阴性者,HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml(相当于 2000 IU/ml);②ALT ≥ 2 ULN;如用 IFN 治疗,ALT 应 ≤ 10 ULN,血清总胆红素应 < 2 ULN;③ALT < 2 ULN,但肝组织学显示 Knodell HAI ≥ 4 ,或炎症坏死 $\geq G2$,或纤维化 $\geq S2$ 。

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,亦应考虑给予抗病毒治疗:①对 ALT > 2 ULN

且年龄 > 40 岁者,也应考虑抗病毒治疗(Ⅲ)。②对 ALT 持续正常但年龄较大者(> 40 岁),应密切随访,最好进行肝活检;如果肝组织学显示 Knodell HAI ≥ 4 ,或炎症坏死 $\geq G2$,或纤维化 $\geq S2$,应积极给予抗病毒治疗(Ⅱ)。③动态观察发现有疾病进展的证据(如脾脏增大)者,建议行肝组织学检查,必要时给予抗病毒治疗(Ⅲ)。

在开始治疗前应排除由药物、酒精或其他因素所致的 ALT 升高,也应排除应用降酶药物后 ALT 暂时性正常。在一些特殊病例如肝硬化或服用联苯结构衍生物类药物者,其 AST 水平可高于 ALT,此时可将 AST 水平作为主要指标。

十一、IFN α 治疗

我国已批准普通 IFN α (2a, 2b 和 1b)和聚乙二醇干扰素 α (2a 和 2b)[PegIFN α (2a 和 2b)]用于治疗慢性乙型肝炎。

荟萃分析表明,普通 IFN 治疗慢性乙型肝炎患者,HBeAg 血清转化率、HBsAg 消失率、肝硬化发生率、HCC 发生率均优于未经 IFN 治疗者^[49]。有关 HBeAg 阴性患者的 4 项随机对照试验表明,治疗结束时应答率为 38%~90%,但持久应答率仅为 10%~47%(平均 24%)^[30,31](Ⅰ)。有研究认为,普通 IFN α 疗程至少 1 年才能获得较好的疗效^[29,33,34](Ⅱ)。

国际多中心随机对照临床试验显示,HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者,PegIFN α 2a 治疗(87%为亚洲人)48 周,停药随访 24 周时 HBeAg 血清学转化率为 32%^[36,37];停药随访 48 周时 HBeAg 血清学转化率可达 43%^[50]。国外研究显示,对于 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者,应用 PegIFN α 2b 也可取得类似的 HBV DNA 抑制、HBeAg 血清学转化、HBsAg 消失率^[51-53]。

对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者(60%为亚洲人)用 PegIFN α 2a 治疗 48 周,停药后随访 24 周时 HBV DNA $< 2 \times 10^4$ 拷贝/ml(约相当于 2000 IU/ml)的患者为 43%^[38],停药后随访 48 周时为 42%;HBsAg 消失率在停药随访 24 周时为 3%,停药随访至 3 年时增加至 8%^[54]。

(一)IFN 抗病毒疗效的预测因素

有下列因素者常可取得较好的疗效:①治疗前 ALT 水平较高;② HBV DNA $< 2 \times 10^8$ 拷贝/ml [$< 4 \times 10^7$ IU/ml];③女性;④病程短;⑤非母婴传播;⑥肝组织炎症坏死较重,纤维化程度轻;⑦对治疗的依从性好;⑧无 HCV、HDV 或 HIV 合并感染;⑨ HBV 基因 A 型;⑩治疗 12 周或 24 周时,血清 HBV DNA 不能检出^[50-52,54](Ⅱ)。其中治疗前 ALT、HBV DNA 水平和 HBV 基因型,是预测疗效的重要因素^[55,56]。

有研究表明,在 PegIFN α 2a 治疗过程中,定量检测 HBsAg 水平或 HBeAg 水平对治疗应答有较好的预测价值^[57-59]。

(二)IFN 治疗的监测和随访

治疗前应检查:①生物化学指标,包括 ALT、AST、胆红素、白蛋白及肾功能;②血常规、尿常规、血糖及甲状腺功能;③病毒学标志,包括 HBsAg、HBeAg、抗-HBe 和 HBV DNA 的基线状态或水平;④对于中年以上患者,应做心电图检查和测血压;⑤排除自身免疫性疾病;⑥检测尿人绒毛膜促性腺激素(HCG)以排除妊娠。

治疗过程中应检查:①血常规:开始治疗后的第 1 个月,应每 1~2 周检查 1 次血常规,以后每月检查 1 次,直至治疗

结束;②生物化学指标:包括ALT、AST等,治疗开始后每月1次,连续3次,以后随病情改善可每3个月1次;③病毒学标志:治疗开始后每3个月检测1次HBsAg、HBeAg、抗-HBe和HBV DNA;④其他:每3个月检测1次甲状腺功能、血糖和尿常规等指标;如治疗前就已存在甲状腺功能异常或已患糖尿病者,应先用药物控制甲状腺功能异常或糖尿病,然后再开始IFN治疗,同时应每月检查甲状腺功能和血糖水平;⑤定期评估精神状态:对出现明显抑郁症和有自杀倾向的患者,应立即停药并密切监护。

(三) IFN的不良反应及其处理^[51]

1. 流感样症候群:表现为发热、寒战、头痛、肌肉酸痛和乏力等,可在睡前注射IFN α ,或注射IFN同时服用解热镇痛药。

2. 一过性外周血细胞减少:主要表现为外周血白细胞(中性粒细胞)和血小板减少。如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.75 \times 10^9/L$ 和(或)血小板 $< 50 \times 10^9/L$,应降低IFN α 剂量;1~2周后复查,如恢复,则逐渐增加至原量。如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 和(或)血小板 $< 30 \times 10^9/L$,则应停药。对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(Ⅲ)。

3. 精神异常:可表现为抑郁、妄想、重度焦虑等精神病症状。对症状严重者,应及时停用IFN α ,必要时会同神经精神科医师进一步诊治。

4. 自身免疫性疾病:一些患者可出现自身抗体,仅少部分患者出现甲状腺疾病(甲状腺功能减退或亢进)、糖尿病、血小板减少、银屑病、白斑、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮样综合征等,应请相关科室医师会诊共同诊治,严重者应停药。

5. 其他少见的不良反应:包括肾脏损害(间质性肾炎、肾病综合征和急性肾衰竭等)、心血管并发症(心律失常、缺血性心脏病和心肌病等)、视网膜病变、听力下降和间质性肺炎等,应停止IFN治疗。

(四) IFN治疗的禁忌证

IFN治疗的绝对禁忌证包括:妊娠、精神病史(如严重抑郁症)、未能控制的癫痫、未戒断的酗酒或吸毒者、未经控制的自身免疫性疾病、失代偿性肝硬化、有症状的心脏病。

IFN治疗的相对禁忌证包括:甲状腺疾病、视网膜病、银屑病、既往抑郁病史,未控制的糖尿病、高血压,治疗前中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ 和(或)血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$,总胆红素 $51 \mu\text{mol/L}$ (特别是以间接胆红素为主者)。

十二、核苷(酸)类药物治疗

(一)核苷(酸)类药物

目前已应用于临床的抗HBV核苷(酸)类药物有5种,我国已上市4种。

1. 拉米夫定(lamivudine):国内外随机对照临床试验结果表明,每日1次口服100 mg拉米夫定可明显抑制HBV DNA水平;HBeAg血清学转换率随治疗时间延长而提高,治疗1、2、3、4和5年时分别为16%、17%、23%、28%和35%^[60];治疗前ALT水平较高者,其HBeAg血清学转换率较高^[61-64]。随机双盲临床试验表明,慢性乙型肝炎伴明显肝纤维化和代偿期肝硬化患者经拉米夫定治疗3年可延缓疾病进展、降低

肝功能失代偿及肝癌的发生率^[65,66]。失代偿期肝硬化患者经拉米夫定治疗后也能改善肝功能,延长生存期^[67-69]。国外研究结果显示,拉米夫定治疗儿童慢性乙型肝炎的疗效与成年人相似,安全性良好^[70,71]。我国临床研究也显示相似的临床疗效和安全性^[72]。

拉米夫定不良反应发生率,安全性类似安慰剂。随治疗时间延长,病毒耐药突变的发生率增高(第1、2、3和4年分别为14%、38%、49%和66%)^[60,72,73]。

2. 阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil):国内外随机双盲临床试验表明,HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者口服阿德福韦酯可明显抑制HBV DNA复制^[74,75]、促进ALT复常、改善肝组织炎症坏死和纤维化^[76]。对HBeAg阳性患者治疗1、2和3年时,HBV DNA < 1000 拷贝/ml者分别为28%、45%和56%,HBeAg血清学转换率分别为12%、29%和43%;耐药率分别为0%、1.6%和3.1%^[76]。对HBeAg阴性患者治疗5年,HBV DNA < 1000 拷贝/ml者为67%、ALT复常率为69%;治疗4年和5年时,有肝脏炎症坏死和纤维化程度改善者分别为83%和73%;治疗5年时患者的累积耐药基因突变发生率为29%、病毒学耐药发生率为20%、临床耐药发生率为11%;轻度肌酐升高者为3%^[77-79]。

阿德福韦酯联合拉米夫定,对于拉米夫定耐药的慢性乙型肝炎能有效抑制HBV DNA、促进ALT复常,且联合用药者对阿德福韦酯的耐药发生率更低^[80-82]。多项研究结果显示,对发生拉米夫定耐药的代偿期和失代偿期肝硬化患者,联合阿德福韦酯治疗均有效^[83-86]。

3. 恩替卡韦(entecavir):一项随机双盲对照临床试验表明,对于HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者,恩替卡韦治疗48周时HBV DNA下降至300拷贝/ml以下者为67%、ALT复常者为68%、有肝组织学改善者为72%,均优于接受拉米夫定治疗者;但两组HBeAg血清学转换率相似(21%和18%)^[87]。对于HBeAg阴性患者,恩替卡韦治疗48周时HBV DNA下降至PCR检测水平以下者为90%、ALT复常率为78%、肝组织学改善率为70%^[88]。

长期随访研究表明,对达到病毒学应答者,继续治疗可保持较高的持久HBV DNA抑制效果^[89]。日本一项研究显示,用0.01、0.1或0.5 mg恩替卡韦治疗24周后的167名患者,继续服用0.5 mg,治疗到3年时,其总体累积耐药率为3.3%,其中一开始就服用0.5 mg患者的3年累积耐药率为1.7%^[90]。研究结果还提示,拉米夫定治疗失败患者使用恩替卡韦每日1.0 mg亦能抑制HBV DNA、改善生化学指标,但疗效较初治者降低,且病毒学突破发生率明显增高^[91]。我国的临床试验结果与以上报道基本相似^[92,93]。

4. 替比夫定(telbivudine):一项为期2年的全球多中心临床试验表明^[94,95],HBeAg阳性患者治疗52周时,替比夫定组HBV DNA下降至PCR法检测水平以下者为60.0%,ALT复常率为77.2%,耐药发生率为5.0%,肝组织学应答率为64.7%,均优于拉米夫定治疗组,但其HBeAg血清学转换率(22.5%)与后者相似;HBeAg阴性患者治疗52周时,其HBV DNA抑制、ALT复常率及耐药发生率亦优于拉米夫定组。

治疗2年时,其总体疗效(除HBeAg消失及血清转换率外)和耐药发生率亦优于拉米夫定组^[94]。我国的多中心临床试验也表明其抗病毒活性和耐药发生率均优于拉米夫定^[96]。国内外临床研究提示,基线HBV DNA $<10^7$ 拷贝/ml及ALT ≥ 2 ULN的HBeAg阳性患者,或HBV DNA $<10^7$ 拷贝/ml的HBeAg阴性患者,经替比夫定治疗24周时如达到HBV DNA <300 拷贝/ml,治疗到1、2年时有更好的疗效和较低的耐药发生率^[97,98]。

替比夫定的总体不良事件发生率和拉米夫定相似,但治疗52周和104周时发生3~4级肌酸激酶(CK)升高者分别为7.5%和12.9%,高于拉米夫定组的3.1%和4.1%^[94,95]。

5. 替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate):替诺福韦酯与阿德福韦酯结构相似,但肾毒性较小,治疗剂量为每日300 mg。本药在我国尚未被批准上市。

在一项随机双盲对照临床试验中,替诺福韦酯或阿德福韦酯治疗48周时,HBeAg阳性患者的慢性乙型肝炎HBV DNA <400 拷贝/ml者分别为76%和13%,其ALT复常率分别为68%和54%;HBeAg阴性慢性乙型肝炎治疗48周时,HBV DNA <400 拷贝/ml者分别为93%和63%;该研究显示,其抑制HBV的作用优于阿德福韦酯,未发现与替诺福韦酯有关的耐药突变^[99]。持续应用替诺福韦酯治疗3年时,72%的HBeAg阳性患者和87% HBeAg阴性患者血清HBV DNA <400 拷贝/ml,亦未发现耐药变异^[100]。

(二)核苷(酸)类药物治疗的相关问题

1. 治疗前相关指标基线检测:包括①生化学指标:主要有ALT、AST、胆红素、白蛋白等;②病毒学标志:主要有HBV DNA和HBeAg、抗-HBe;③根据病情需要,检测血常规、血清肌酐和肌酸激酶等。如条件允许,治疗前后最好行肝穿刺检查。

2. 治疗过程中相关指标定期监测:包括①生化学指标:治疗开始后每月1次、连续3次,以后随病情改善可每3个月1次;②病毒学标志:主要包括HBV DNA和HBeAg、抗-HBe,一般治疗开始后1~3个月检测1次,以后每3~6个月检测1次;③根据病情需要,定期检测血常规、血清肌酐和肌酸激酶等指标。

3. 预测疗效和优化治疗:有研究表明,除基线因素外,治疗早期病毒学应答情况可预测其长期疗效和耐药发生率^[98,101]。国外据此提出了核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎的路线图概念^[102],强调治疗早期病毒学应答的重要性,并提倡根据HBV DNA监测结果给予优化治疗。但是,各个药物的最佳监测时间点和判断界值可能有所不同。而且,对于应答不充分者,采用何种治疗策略和方法更有效,尚需前瞻性临床研究来验证。

4. 密切关注患者治疗依从性问题:包括用药剂量、使用方法、是否有漏用药物或自行停药等情况,确保患者已经了解随意停药可能导致的风险,提高患者依从性。

5. 少见、罕见不良反应的预防和处理:核苷(酸)类药物总体安全性和耐受性良好,但在临床应用中确有少见、罕见严重不良反应的发生,如肾功能不全、肌炎、横纹肌溶解、乳酸酸中毒等,应引起关注。建议治疗前仔细询问相关病史,

以减少风险。对治疗中出现血肌酐、CK或乳酸脱氢酶明显升高,并伴相应临床表现者如全身情况变差、明显肌痛、肌无力等症状的患者,应密切观察,一旦确诊为尿毒症、肌炎、横纹肌溶解或乳酸酸中毒等,应及时停药或改用其他药物,并给予积极的相应治疗干预。

十三、免疫调节治疗

免疫调节治疗有望成为治疗慢性乙型肝炎的重要手段,但目前尚缺乏疗效确切的乙型肝炎特异性免疫疗法。胸腺肽 α_1 可增强机体非特异性免疫功能,对于有抗病毒适应证,但不能耐受或不愿接受IFN或核苷(酸)类药物治疗的患者,如有条件,可用胸腺肽 α_1 1.6 mg,每周2次,皮下注射,疗程6个月(II-3)^[103,104]。胸腺肽 α_1 联合其他抗乙型肝炎病毒药物的疗效尚需大样本随机对照临床研究验证。

十四、中药及中药制剂治疗

中医药制剂治疗慢性乙型肝炎在我国应用广泛,对于改善临床症状和肝功能指标有一定效果,但尚需设计严谨、执行严格的大样本随机对照临床研究来验证其抗病毒效果。

十五、抗病毒治疗推荐意见

(一)慢性HBV携带者和非活动期HBsAg携带者

慢性HBV携带者暂时不需抗病毒治疗;但应每3~6个月进行生化学、病毒学、AFP和影像学检查,若符合抗病毒治疗适应证,可用IFN α 或核苷(酸)类药物治疗(II-2)。对年龄 >40 岁,特别是男性或有HCC家族史者,即使ALT正常或轻度升高,也强烈建议做肝组织学检查确定其是否抗病毒治疗。

非活动期HBsAg携带者一般不需抗病毒治疗,但应每6个月进行1次生化学、HBV DNA、AFP及肝脏超声显像检查。

(二)HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者

1. 普通IFN α :3~5 MU,每周3次或隔日1次,皮下注射,一般疗程为6个月(I)。如有应答,为提高疗效亦可延长疗程至1年或更长^[51](II)。可根据患者的应答和耐受情况适当调整剂量及疗程;如治疗6个月仍无应答,可改用或联合其他抗病毒药物。

2. PegIFN α 2a:180 μ g,每周1次,皮下注射,疗程1年(I)。具体剂量和疗程可根据患者的应答及耐受性等因素进行调整。

3. PegIFN α 2b:1.0~1.5 μ g/kg体重,每周1次,皮下注射,疗程1年(I)。具体剂量和疗程可根据患者的应答及耐受性等因素进行调整。

4. 拉米夫定:100 mg,每日1次口服。在达到HBV DNA低于检测下限、ALT复常、HBeAg血清学转换后,再巩固至少1年(经过至少2次复查,每次间隔6个月)仍保持不变、且总疗程至少已达2年者,可考虑停药^[94](II),但延长疗程可减少复发。

5. 阿德福韦酯:10 mg,每日1次口服。疗程可参照拉米夫定^[94](II)。

6. 恩替卡韦:0.5 mg,每日1次口服。疗程可参照拉米夫定。

7. 替比夫定:600 mg,每日1次口服。疗程可参照拉米夫定。

(三)HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者

此类患者复发率高,疗程宜长(I)。最好选用IFN类或耐药发生率低的核苷(酸)类药物治疗。

1. 普通 IFN α : 剂量用法同 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者, 但疗程至少 1 年 (I)。

2. PegIFN α 2a: 180 μ g, 剂量用法同 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者, 疗程至少 1 年 (I)。具体剂量和疗程可根据患者耐受性等因素进行调整。

3. 拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定: 剂量用法同 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者, 但疗程应更长: 在达到 HBV DNA 低于检测下限、ALT 正常后, 至少在巩固 1 年半 (经过至少 3 次复查, 每次间隔 6 个月) 仍保持不变、且总疗程至少已达到 2 年半者, 可考虑停药^[76] (II)。由于停药后复发率较高, 可以延长疗程。

(四) 代偿期乙型肝炎肝硬化患者

治疗指征为: 不论 ALT 是否升高, HBeAg 阳性者 HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml, HBeAg 阴性者为 HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/ml; 对于 HBV DNA 可检测到但未达到上述水平者, 如有疾病活动或进展的证据, 且无其他原因可解释, 在知情同意情况下, 亦可开始抗病毒治疗。治疗目标是延缓或降低肝功能失代偿和 HCC 的发生。因需要较长期治疗, 最好选用耐药发生率低的核苷(酸)类药物, 其停药标准尚不明确。

IFN 因具有导致肝功能失代偿等并发症的可能, 应十分慎重。如认为有必要, 宜从小剂量开始, 根据患者的耐受情况逐渐增加到预定的治疗剂量 (III)。

(五) 失代偿期乙型肝炎肝硬化患者

对于失代偿期肝硬化患者, 只要能检出 HBV DNA, 不论 ALT 或 AST 是否升高, 建议在知情同意的基础上, 及时应用核苷(酸)类药物抗病毒治疗, 以改善肝功能并延缓或减少肝移植的需求。因需要长期治疗, 最好选用耐药发生率低的核苷(酸)类药物, 不能随意停药, 一旦发生耐药变异, 应及时加用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷(酸)类药物 (II-2)。

IFN 治疗可导致肝衰竭, 因此, 对失代偿期肝硬化患者属禁忌证 (II)。

(六) 核苷(酸)类药物耐药的预防和治疗

1. 严格掌握治疗适应证。对于肝脏炎症病变较轻、难以取得持续应答 (如 ALT 正常、HBeAg 阳性的免疫耐受期) 的患者, 特别是当这些患者 < 30 岁时, 不宜开始抗病毒治疗, 尤其是不宜使用核苷(酸)类药物治疗。

2. 谨慎选择核苷(酸)类药物。如条件允许, 开始治疗时宜选用抗病毒作用强和耐药发生率低的药物。

3. 采用联合治疗。对合并 HIV 感染、肝硬化及高病毒载量者, 宜选用强效低耐药的药物, 或尽早采用无交叉耐药位点的核苷(酸)类药物联合治疗。

4. 治疗中密切监测, 一旦发现耐药尽早给予救援治疗。定期检测 HBV DNA, 以及时发现原发性无应答或病毒学突破。对于接受拉米夫定治疗的患者, 一旦检出基因型耐药或 HBV DNA 开始升高时就加用阿德福韦酯联合治疗, 抑制病毒更快、耐药发生率较少、临床结局较好^[95]。对于替比夫定、恩替卡韦发生耐药者, 亦可加用阿德福韦酯联合治疗。对于阿德福韦酯耐药者, 可加拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦联合治疗; 对于未应用过其他核苷(酸)类药物者, 亦可换用恩替卡

韦。对于核苷(酸)类发生耐药者, 亦可考虑改用或加用 IFN 类联合治疗, 但应避免替比夫定和 PegIFN 联合应用, 因为可导致外周神经肌肉疾病。

5. 尽量避免单药序贯治疗。有临床研究显示, 因对某一核苷(酸)类药物发生耐药而先后改用其他核苷(酸)类药物治疗, 可筛选出对多种核苷(酸)类耐药的变异株。因此, 应避免单药序贯治疗。

十六、特殊情况的处理

1. 经过规范的普通 IFN α 或 PegIFN α 治疗无应答的慢性乙型肝炎患者, 若有治疗指征可以选用核苷(酸)类药物再治疗 (I)。

2. 对于核苷(酸)类药物规范治疗后原发性无应答的患者, 即治疗至少 6 个月时血清 HBV DNA 下降幅度 < 2 lg, 应改变治疗方案继续治疗 (III)。

3. 对于因其他疾病而接受化疗、免疫抑制剂治疗的患者, 应常规筛查 HBsAg; 若为阳性, 即使 HBV DNA 阴性和 ALT 正常, 也应在治疗前 1 周开始服用拉米夫定或其他核苷(酸)类药物。

对 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性患者, 在给予长期或大剂量免疫抑制剂或细胞毒药物 (特别是针对 B 或 T 淋巴细胞单克隆抗体) 治疗时, 应密切监测 HBV DNA 和 HBsAg, 若出现阳转则应及时加用抗病毒治疗^[105]。

在化疗和免疫抑制剂治疗停止后, 应根据患者病情决定停药时间 (II-1, II-3): ①对于基线 HBV DNA < 2000 IU/ml 的患者, 在完成化疗或免疫抑制剂治疗后, 应当继续治疗 6 个月 (III); ②基线 HBV DNA 水平较高 (> 2000 IU/ml) 的患者, 停药标准与免疫功能正常慢性乙型肝炎患者相同 (III); ③对于预期疗程 ≤ 12 个月的患者, 可以选用拉米夫定 (I) 或替比夫定 (III); ④对于预期疗程更长的患者, 应优先选用恩替卡韦或阿德福韦酯 (III); ⑤核苷(酸)类药物停用后可出现复发, 甚至病情恶化, 应予以高度重视; ⑥IFN 有骨髓抑制作用, 应当避免选用。

4. HBV、HCV 合并感染患者的治疗: 对此类患者应先确定是那种病毒占优势, 然后决定如何治疗。如患者 HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/ml, 而 HCV RNA 测不到, 则应先治疗 HBV 感染。对 HBV DNA 水平高且可检测到 HCV RNA 者, 应先用标准剂量 PegIFN 和利巴韦林治疗 3 个月, 如 HBV DNA 无应答或升高, 则加用拉米夫定或恩替卡韦或阿德福韦酯治疗。

5. HBV 和 HIV 合并感染患者的治疗: 对于符合慢性乙型肝炎抗病毒治疗标准的患者应当实施治疗 (III)。对 ALT 一过性或轻微升高 (1~2 ULN) 的患者, 应当考虑肝活检 (II-3)。

对于未进行高效抗反转录病毒治疗 (HAART) 和近期不需要进行 HAART 的患者 (CD $_4^+$ T 淋巴细胞 > 500/ μ l), 应选用无抗-HIV 活性的药物进行抗-HBV 治疗, 例如 PegIFN α 或阿德福韦酯。

对于需同时进行抗-HBV 和抗-HIV 治疗的患者, 应优先选用拉米夫定加替诺福韦酯, 或恩曲他滨加替诺福韦 (II-3)。对于正在接受有效 HAART 治疗的患者, 若 HAART 方案中无抗-HBV 药物, 则可选用 PegIFN α 或阿德福韦酯治疗 (II-3)。对于拉米夫定耐药患者, 应当加用替诺福韦或阿

阿德福韦酯治疗(Ⅲ)。

当需要改变 HAART 方案时,除非患者已经获得 HBcAg 血清转换,并完成足够的巩固治疗时间,不应当在无有效药物替代前就中断抗-HBV 的有效药物(Ⅱ-3)。

6. 乙型肝炎导致的肝衰竭:由于大部分急性乙型肝炎呈自限性经过,因此不需要常规抗病毒治疗。但对部分重度或迁延、有重症倾向者,应该给予抗病毒治疗(Ⅲ)。

HBV 感染所致的肝衰竭,包括急性、亚急性、慢加急性和慢性肝衰竭,只要 HBV DNA 可检出,均应使用核苷(酸)类药物抗病毒治疗^[106](Ⅲ)。

7. 乙型肝炎导致的 HCC:初步研究显示,HCC 肝切除术时 HBV DNA 水平是预测术后复发的独立危险因素之一^[107],且抗病毒治疗可显著延长 HCC 患者的生存期^[108],因此,对 HBV DNA 阳性的非终末期 HCC 患者建议应用核苷(酸)类药物抗病毒治疗。

8. 肝移植患者:对于拟接受肝移植手术的 HBV 相关疾病患者,如可检测到 HBV DNA,最好于肝移植术前 1~3 个月开始服用拉米夫定,每日 100 mg;术中无肝期给予 HBIG;术后长期使用拉米夫定和小剂量 HBIG(第 1 周每日 800 IU,以后每周 800 IU 至每月应用 800 IU)(Ⅱ),并根据抗-HBs 水平调整 HBIG 剂量和用药间隔(一般抗-HBs 谷值浓度应 > 100~150 IU/L,术后半年内最好 > 500 IU/L),但理想的疗程有待进一步确定(Ⅱ-1)。对于发生拉米夫定耐药者,可选用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷(酸)类药物。另外,对于低复发风险者(如肝移植术前 HBV DNA 阴性、且移植后 2 年 HBV 未复发者),可考虑停用 HBIG,只采用拉米夫定加阿德福韦酯联合预防(Ⅱ)。

9. 妊娠相关情况处理:育龄期女性慢性乙型肝炎患者,若有治疗适应证,未妊娠者可应用 IFN 或核苷(酸)类药物治疗,并且在治疗期间应采取可靠措施避孕(Ⅰ)。

在口服抗病毒药物治疗过程中发生妊娠的患者,若应用的是拉米夫定或其他妊娠 B 级药物(替比夫定或替诺福韦),在充分告知风险、权衡利弊、患者签署知情同意书的情况下,治疗可继续。

妊娠中出现乙型肝炎发作者,视病情程度决定是否给予抗病毒治疗,在充分告知风险、权衡利弊、患者签署知情同意书的情况下,可以使用拉米夫定、替比夫定或替诺福韦治疗(Ⅲ)。

10. 儿童患者:对于 > 12 岁(体重 ≥ 35 kg)慢性乙型肝炎患儿,其普通 IFNα 治疗的适应证、疗效及安全性与成年人相似^[93],剂量为 3~6 MU/m²,最大剂量不超过 10 MU/m²(Ⅱ)。在知情同意的基础上,也可按成年人的剂量和疗程用拉米夫定(Ⅰ)或阿德福韦酯治疗^[109]。

十七、抗炎、抗氧化和保肝治疗

HBV 所致的肝脏炎症坏死及其所致的肝纤维化是疾病进展的主要病理学基础。甘草酸制剂、水飞蓟素制剂、多不饱和和卵磷脂制剂以及双环醇等,有不同程度的抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜及细胞器等作用,临床应用可改善肝脏生物化学指标(Ⅱ-2,Ⅱ-3)。

抗炎保肝治疗只是综合治疗的一部分,并不能取代抗病

毒治疗。对于 ALT 明显升高者或肝组织学明显炎症坏死者,在抗病毒治疗的基础上可适当选用抗炎保肝药物。不宜同时应用多种抗炎保肝药物,以免加重肝脏负担及因药物间相互作用而引起不良效应。

十八、抗纤维化治疗

有研究表明,经 IFNα 或核苷(酸)类药物抗病毒治疗后,从肝组织病理学可见纤维化甚至肝硬化有所减轻。因此,抗病毒治疗是抗纤维化治疗的基础。

多个抗肝纤维化中药方剂在实验和临床研究中显示一定疗效,但需要进一步进行大样本、随机、双盲临床试验,并重视肝组织学检查结果,以进一步验证其疗效。

十九、患者随访

治疗结束后,不论有无治疗应答,停药后半年内至少每 2 个月检测 1 次 ALT、AST、血清胆红素(必要时)、HBV 血清学标志和 HBV DNA,以后每 3~6 个月检测 1 次,至少随访 12 个月。随访中如有病情变化,应缩短随访间隔。

对于持续 ALT 正常且 HBV DNA 阴性者,建议至少每 6 个月进行 HBV DNA、ALT、AFP 和超声显像检查。对于 ALT 正常但 HBV DNA 阳性者,建议每 3 个月检测 1 次 HBV DNA 和 ALT,每 6 个月进行 AFP 和超声显像检查;必要时应做肝组织学检查。

对于慢性乙型肝炎、肝硬化患者,特别是 HCC 高危患者(> 40 岁、男性、嗜酒、肝功能不全或已有 AFP 增高),应每 3~6 个月检测 AFP 和腹部超声显像(必要时做 CT 或 MRI),以早期发现 HCC。对肝硬化患者还应每 1~2 年进行胃镜检查或上消化道 X 线造影,以观察有无食管胃底静脉曲张及其进展情况。

附录 1 本指南推荐意见所依据的证据分级^[110]

证据等级	定义
I	随机对照临床试验
Ⅱ-1	有对照但非随机临床试验
Ⅱ-2	队列研究或病例对照研究
Ⅱ-3	多时间点病例系列分析,结果明显的非对照试验
Ⅲ	受尊重权威的观点及描述性流行病学研究

附录 2 抗病毒治疗应答相关名词(术语和定义)解释^[26,29-31]

1. 病毒学应答(virological response):指血清 HBV DNA 检测(PCR 法)不到或低于检测下限(完全病毒学应答,complete virological response),或较基线下降 ≥ 2 lg IU/ml(部分病毒学应答,partial virological response)。

2. 血清学应答(serological response):指血清 HBcAg 转阴或 HBcAg 血清学转换,或 HBsAg 转阴或 HBsAg 血清学转换。

3. 生物化学应答(biochemical response):指血清 ALT 和 AST 恢复正常。

4. 组织学应答(histological response):指肝脏组织学炎症坏死或纤维化程度改善达到某一规定值。

5. 原发性治疗失败(primary treatment failure):在依从性良好的情况下,用核苷(酸)类药物治疗 6 个月时 HBV DNA 下降 < 2 lg IU/ml。

6. 病毒学突破(virological breakthrough):在未更改治疗的情况下,HBV DNA 水平比治疗中最低点上升 1 lg 值,或一

度转阴后又转为阳性,可有或无ALT升高。

7. 生物化学突破(biochemical breakthrough):常发生在病毒学突破后,表现为ALT和(或)AST复常后,在未更改治疗的情况下再度升高,但应排除由其他因素引起的ALT和AST升高。

8. 维持应答(maintained response):在抗病毒治疗期间HBV DNA检测(PCR法)不到或低于检测下限,或ALT正常。

9. 治疗结束时应答(end-of-treatment response):治疗结束时的病毒学、血清学、生物化学或组织学应答。

10. 持续应答(sustained response):治疗结束后随访6个月或12个月以上,疗效维持不变,无复发。

11. 复发(relapse):治疗结束时出现病毒学应答,但停药后HBV DNA重新升高或阳转,伴有ALT和AST升高,但应排除由其他因素引起的ALT和AST升高。

12. 耐药(drug resistance):在抗病毒治疗过程中,检测到和HBV耐药相关的基因突变,称为基因型耐药(genotypic resistance)。体外实验显示抗病毒药物敏感性降低并与基因耐药相关,称为表型耐药(phenotypic resistance)。针对一种抗病毒药物出现的耐药突变对另外一种或几种抗病毒药物也出现耐药,称为交叉耐药(cross resistance)。

附录3 慢性乙型肝炎治疗流程图(图1)

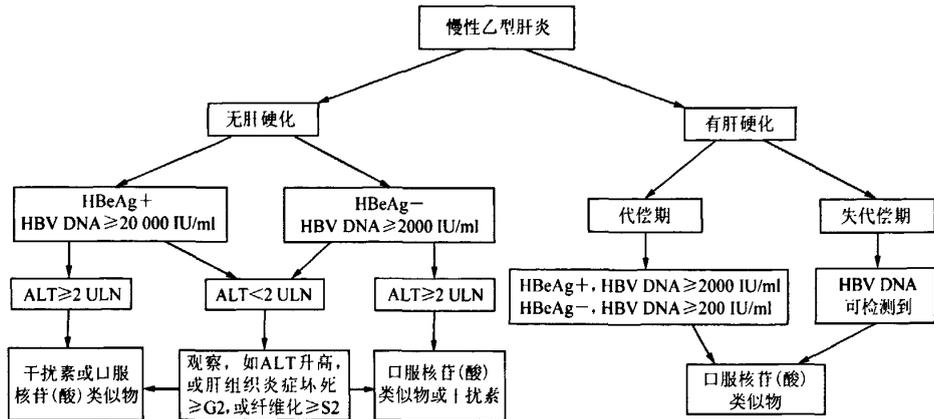


图1 慢性乙型肝炎治疗流程图

参考文献

[1] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B. Zhonghua Ganzangbing Zazhi (Chin J Hepatol), 2005, 13(12): 881-891. (in Chinese)
中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.

[2] Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. Microbiol Mol Biol Rev, 2000, 64: 51-68.

[3] Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. Virology, 1997, 233: 374-381.

[4] Tran TT, Trinh TN, Abe K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. J Virol, 2008, 82: 5657-5663.

[5] Olinger CM, Jutavijittum P, Hubschen JM, et al. Possible new hepatitis B virus genotype, southeast Asia. Emerg Infect Dis, 2008, 14: 1777-1780.

[6] Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. Gastroenterology, 2002, 122: 1756-1762.

[7] Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. J Hepatol, 2005, 43: 411-417.

[8] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 265-272.

[9] Zhang HW, Yin JH, Li YT, et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China. Gut, 2008, 57: 1713-1720.

[10] Hou J, Schilling R, Janssen HL, et al. Genetic characteristics of hepatitis B virus genotypes as a factor for interferon-induced HBeAg clearance. J Med Virol, 2007, 79: 1055-1063.

[11] Jardi R, Rodriguez-Frias F, Schaper M, et al. Analysis of hepatitis B genotype changes in chronic hepatitis B infection: influence of antiviral therapy. J Hepatol, 2008, 49: 695-701.

[12] Liu CJ, Kao JH. Genetic variability of hepatitis B virus and response to antiviral therapy. Antivir Ther, 2008, 13: 613-624.

[13] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. N Engl J Med, 2004, 350: 1118-1129.

[14] World Health Organization. Hepatitis B. (Revised August 2008). [2010-12-09]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.

[15] Liang XF, Bi SL, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. Vaccine, 2009, 27: 6550-6557.

[16] Liang XF, Bi SL, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China. J Infect Dis, 2009, 200: 39-47.

[17] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China. Chin Med J(Engl), 2009, 122: 3-4.

[18] Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep, 2005, 54(RR-16): 1-31.

[19] World Health Organization. Hepatitis B [2010-12-09]. http://www.who.int/csr/diseases/hepatitis/epatitisB_whoocdsrlyo2002_2.pdf.

[20] Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B. Lancet, 2003, 362: 2089-2094.

[21] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. Liver Int, 2009, 29 Suppl 1: S100-107.

[22] Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immunotolerant phase. Hepatology, 2007, 46: 395-401.

[23] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Hepatology, 2009, 49(5 Suppl): S45-55.

[24] Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18: 246-252.

[25] Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. Am J Med, 2004, 116: 829-834.

[26] Fattovich G, Brollo L, Alberti A, et al. Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. Hepatology, 1988,

- 8;1651-1654.
- [27] Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology*, 1989, 10:198-202.
- [28] Di MV, Lo IO, Camma C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1999, 30:257-264.
- [29] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis*, 2006, 26:142-152.
- [30] Chen YC, Chu CM, Yeh CT, et al. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study. *Hepatology Int*, 2007, 1:267-273.
- [31] Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2002, 35:1522-1527.
- [32] Chou YC, Yu MW, Wu CF, et al. Temporal relationship between hepatitis B virus enhancer II/basal core promoter sequence variation and risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2008, 57:91-97.
- [33] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2006, 295:65-73.
- [34] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2002, 347:168-174.
- [35] Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006, 130:678-686.
- [36] Tai DI, Chen CH, Chang TT, et al. Eight-year nationwide survival analysis in relatives of patients with hepatocellular carcinoma: role of viral infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17:682-689.
- [37] Chinese Center for Disease Control and Prevention. The rules of management for the hepatitis B vaccination plan for children (trying out). 2002. (in Chinese)
中国疾病预防控制中心.乙型肝炎疫苗儿童计划免疫技术管理规程(试行). 2002.
- [38] Xia GL, Gong J, Wang JJ, et al. Efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and low-dose hepatitis B immune globulin in preventing mother-infant transmission of hepatitis B virus infection. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi (Chin J Epidemiol)*, 2003, 24:362-365. (in Chinese)
夏国良, 龚健, 王继杰, 等. 重组乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播方案的保护效果评价. *中华流行病学杂志*, 2003, 24:362-365.
- [39] Xing YL, Gong XH, Zhou SL, et al. Study on the vaccination in preventing perinatal mother-infant transmission of hepatitis B virus infection. *Zhonghua Shiyan he Linchuang Bingduxue Zazhi (Chin J Exp Clin Virol)*, 1990, 4:485-488. (in Chinese)
邢玉兰, 龚晓红, 周绍莲, 等. 阻断围产期母婴传播最佳免疫方案的研究. *中华实验和临床病毒学杂志*, 1990, 4:485-488.
- [40] Center for Disease Prevention and Control. Breastfeeding. <http://www.cdc.gov/breastfeeding/disease/hepatitis.htm> [2010-12-08].
- [41] World Health Organization. Breastfeeding and hepatitis B. [2010-12-08]. http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/pdfs/hepatitis_b_and_breastfeeding.pdf.
- [42] Zanetti AR, Mariano A, Romano L, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*, 2005, 366:1379-1384.
- [43] John TJ, Cooksley G. Hepatitis B vaccine boosters: is there a clinical need in high endemicity populations. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20:5-10.
- [44] U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*, 2001, 50(RR-11):1-52.
- [45] Chinese Society of Infectious Diseases and Parasitology and Chinese Society of Hepatology of Chinese Medical Association. The programme of prevention and cure for viral hepatitis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi (Chin J Hepatol)*, 2000, 8:324-329. (in Chinese)
中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8:324-329.
- [46] Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology*, 2008, 134:405-415.
- [47] Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102:2589-2600.
- [48] Scott DR, Levy MT. Liver transient elastography (Fibroscan): a place in the management algorithms of chronic viral hepatitis. *Antivir Ther*, 2010, 15:1-11.
- [49] Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2007, 46:45-52.
- [50] Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology Int*, 2008, 2:102-110.
- [51] Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med*, 2005, 142:240-250.
- [52] Flink HJ, van ZM, Hansen BE, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101:297-303.
- [53] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology*, 2008, 135:459-567.
- [54] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology*, 2009, 136:2169-2179.
- [55] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45:507-539.
- [56] Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4:936-962.
- [57] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, 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.
- [58] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*, 2009, 49:1151-1157.
- [59] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 49:1141-1150.
- [60] 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.
- [61] Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*, 1998, 339:61-68.
- [62] 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.
- [63] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*, 1999, 341:1256-1263.
- [64] Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. *Hepatology*, 1999, 30:770-774.
- [65] Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*, 2003, 124:105-117.
- [66] 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.
- [67] Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2000, 31:207-210.
- [68] Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001, 33:424-432.
- [69] Hann HW, Fontana RJ, Wright T, et al. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in nontransplantation candidates with decompensated hepatitis B

- virus-related cirrhosis. *Liver Transpl*, 2003, 9:49-56.
- [70] 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.
- [71] Figlerowicz M, Kowala-Piaskowska A, Filipowicz M, et al. Efficacy of lamivudine in the treatment of children with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*, 2005, 31: 217-222.
- [72] Yao GB, Cui ZY, Yao JL, et al. Chronic hepatitis B treatment with domestic manufactured lamivudine in 2200 patients: a phase IV study. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi (Chin J Hepatol)*, 2003, 11: 103-108. (in Chinese)
姚光弼, 崔振宇, 姚集鲁, 等. 国产拉米夫定治疗2200例慢性乙型肝炎的IV期临床试验. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11: 103-108.
- [73] Yao GB, Wang BE, Cui ZY, et al. The long-term efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B: interim analysis of 3-year's clinical course. *Zhonghua Neike Zazhi (Chin J Intern)*, 2003, 42: 382-387. (in Chinese)
姚光弼, 王宝恩, 崔振宇, 等. 拉米夫定治疗慢性乙型肝炎三年疗效观察. *中华内科杂志*, 2003, 42: 382-387.
- [74] Zeng MD, Mao YM, Yao GB, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in China. *Zhonghua Chuanranbing Zazhi (Chin J Infect Dis)*, 2005, 23: 387-394. (in Chinese)
曾民德, 茅益民, 姚光弼, 等. 阿德福韦酯治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者52周的多中心临床研究. *中华传染病杂志*, 2005, 23: 387-394.
- [75] 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.
- [76] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008, 48: 750-758.
- [77] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*, 2006, 131: 1743-1751.
- [78] 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.
- [79] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, 348: 800-807.
- [80] Lampertico P, Viganò M, Manenti E, et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology*, 2007, 133: 1445-1451.
- [81] Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45: 307-313.
- [82] Lampertico P, Viganò M, Manenti E, et al. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology*, 2005, 42: 1414-1419.
- [83] Peters MG, Hann HH, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2004, 126: 91-101.
- [84] Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 2004, 126: 81-90.
- [85] Marzano A, Lampertico P, Mazzaferro V, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in carriers of lamivudine-resistant mutants. *Liver Transpl*, 2005, 11: 532-538.
- [86] Zhang YM, Zhu ZJ, Zheng H, et al. Role of adefovir in prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Zhonghua Gandan Waiké Zazhi (Chin J Hepatobiliary Surgery)*, 2006, 12: 313-315. (in Chinese)
张雅敏, 朱志军, 郑虹, 等. 阿德福韦在预防肝移植后乙型肝炎复发的作用. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12: 313-315.
- [87] Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1001-1010.
- [88] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1011-1020.
- [89] Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2007, 133: 1437-1444.
- [90] Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*, 2010, 52: 791-799.
- [91] Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2006, 130: 2039-2049.
- [92] Yao GB, Ji YY, Ren H, et al. One year trial of entecavir for Chinese chronic hepatitis B patients failed with lamivudine therapy. *Zhonghua Chuanranbing Zazhi (Chin J Infect Dis)*, 2006, 24: 385-389. (in Chinese)
姚光弼, 计焱焱, 任红, 等. 恩替卡韦治疗拉米夫定失效慢性乙型肝炎一年的疗效. *中华传染病杂志*, 2006, 24: 385-389.
- [93] Yao GB, Zhu M, Wang YM, et al. A double-blind, double-dummy, randomized, controlled study of entecavir versus lamivudine for treatment of chronic hepatitis B. *Zhonghua Neike Zazhi (Chin J Intern)*, 2006, 45: 891-895. (in Chinese)
姚光弼, 朱玫, 王宇明, 等. 恩替卡韦与拉米夫定治疗慢性乙型肝炎随机、双盲、双模拟对照研究. *中华内科杂志*, 2006, 45: 891-895.
- [94] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2009, 136: 486-495.
- [95] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2576-2588.
- [96] Hou J, Yin YK, Xu D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology*, 2008, 47: 447-454.
- [97] Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 5 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 51: 11-20.
- [98] Jia JD, Hou JL, Yin YK, et al. The degree of HBV suppression with 24 weeks telbivudine- or lamivudine-treatment in hepatitis B patients predicts the efficacy of the treatment at week 52. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi (Chin J Hepatol)*, 2007, 15: 342-345. (in Chinese)
贾继东, 侯金林, 尹有宽, 等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15: 342-345.
- [99] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2442-2455.
- [100] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2011, 140: 132-143.
- [101] Yuen MF, Fong DY, Wong DK, et al. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology*, 2007, 46: 1695-1703.
- [102] Kceffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5: 890-897.
- [103] Chan HL, Tang JL, Tam W, et al. The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15: 1899-1905.
- [104] Chien RN, Liaw YF, Chen TC, et al. Efficacy of thymosin alpha in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. *Hepatology*, 1998, 27: 1383-1387.
- [105] Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBeAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*, 2006, 131: 59-68.
- [106] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Disease, Chinese Medical Association; Severe liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology Diseases, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi (Chin J Hepatol)*, 2006, 14: 643-646. (in Chinese)
中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14: 643-646.
- [107] Hung IF, Poon RT, Lai CL, et al. Recurrence of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma is associated with high viral load at the time of resection. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1663-1673.
- [108] Koda M, Nagahara T, Matono T, et al. Nucleotide analogs for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma increase the survival rate through improved liver function. *Intern Med*, 2009, 48: 11-17.
- [109] Sokal EM, Kelly D, Wirth S, et al. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48: 512-517.
- [110] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*, 2004, 39: 857-861.

(收稿日期: 2011-01-14)

(本文编辑: 张林东)