

编者按 2017 年欧洲肝病研究学会乙型肝炎病毒感染临床指南的发布在我国值得注意的是引起广大肝病医生的强烈反响,并有各种形式专家解读。本期特邀请胡鹏教授对欧洲肝病学会乙型肝炎病毒临床感染指南要点进行了中文摘译注释,供国内肝病医生参阅;该指南引用了近期发表的大量文献,包括中国医生所发表的大量研究,但仍还有许多待解决或有争议的问题:(1) 自然史的新分期的概念及临床价值;(2) 关于一线药物的应用,怎样对恩替卡韦和替诺福韦酯进行区隔;(3) 关于停药的标准,如 HBeAg 阴性和早期肝硬化患者是否获得真正的停药;(4) 关于联合治疗的问题;(5) 新的乙型肝炎病毒血清标志物的临床价值等。这些问题都需要进一步的循证医学证据解析。

· 专家论坛 ·

2017 年欧洲肝病年会乙型肝炎病毒感染 临床实践指南要点

胡鹏 任红

重庆医科大学附属第二医院感染科 重庆医科大学病毒性肝炎研究所

胡鹏, Email: hp_cq@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.06.005

【摘要】 欧洲肝脏研究学会最近在阿姆斯特丹的国际肝病大会上发布了最新的关于乙型肝炎病毒感染管理的临床实践指南。最新的临床实践指南是将最新的科学进展与乙型肝炎的诊断和治疗结合在一起,从而为急性或慢性乙型肝炎患者的临床实践提供了最佳的参考。最新的临床实践指南主要更新包括疾病分期的定义,治疗的适应证,母婴垂直传播的预防以及抗病毒治疗停药的新指征等,同时也讨论了未来乙型肝炎病毒的新的标志物以及治疗策略。

【关键词】 肝炎病毒, 乙型; 诊断; 治疗学; 指南; 更新

Interpretations of EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection Hu

Peng, Ren Hong

Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Institute for Viral Hepatitis of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Email: hp_cq@163.com

【Abstract】 The European Association for the Study of the Liver recently released the updated Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection at the International Liver Congress™ 2017 in Amsterdam. The latest clinical practice guideline integrated the latest scientific advances on diagnosis and therapy of hepatitis B, thereby providing optimize the management of patients with either acute or chronic HBV. The latest clinical practice guideline includes new definitions of disease phases, expanded indications for initiating treatment, prevention of mother-to-child transmission, new stopping rules for antiviral therapy. Future treatment strategies to achieve 'cure' of disease and new biomarkers are discussed.

【Key words】 Hepatitis B virus; Diagnosis; Therapeutics; Guideline; Update

2017 年 4 月 19-23 日在荷兰阿姆斯特丹召开的欧洲肝病年会上欧洲肝脏研究学会 (European

Association for the Study of the Liver, EASL) 发布了最新版的欧洲乙型肝炎病毒感染临床实践指南 (EASL

2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection)^[1], 这是时隔5年后 EASL 对乙型肝炎病毒感染临床实践指南的再一次更新。近5年来, 乙型病毒性肝炎在临床领域的各个方面都有了很多的进展和一些新的循证医学证据。因此, 新版指南的更新是非常有必要的, 同时更新的内容也是比较多的。新版指南首先是在题目上进行了修改, 将2012年旧版的“慢性乙型肝炎病毒感染”(chronic hepatitis B virus infection)中的“慢性”二字删除, 这样题目更加的准确。

一、流行病学新特征

乙型肝炎病毒(HBV)感染仍然是全球公共卫生健康问题, 大约2.4亿人为慢性HBV表面抗原携带者, 但是已经出现了流行病学变化, 在几个高流行国家, 发病率呈现下降趋势, 主要是因为乙型肝炎疫苗普种计划; 而在欧洲几个低流行区(如: 意大利, 德国)流行率及发病率的变化主要是由于来自欧洲以外HBsAg高流行区的移民所致。从1990年至2013年, 全世界HBV相关病死的病例主要与肝硬化和(或)肝细胞癌相关, 死亡率增加了33%, 2013年相关病死病例>686000例。

二、慢性HBV感染自然史的新命名

慢性HBV感染是一个动态过程, 反映了HBV复制与宿主免疫应答之间的相互作用, 并非所有慢性HBV感染均存在慢性肝炎。新命名主要基于慢性化的两个主要特点: 感染与肝炎。新指南将慢性HBV感染分为5期: (I) HBeAg阳性慢性感染; (II) HBeAg阳性慢性肝炎; (III) HBeAg阴性慢性感染; (IV) HBeAg阴性慢性肝炎; (V) HBsAg阴性期, 其特征见表1。

HBsAg阴性期的特征是: 血清中HBsAg阴性, 及抗-HBc阳性, 伴或者不伴可检出抗-HBs。此期也称之为“隐匿性HBV感染”。此期丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)正常, 通常情况下(但并非一直如此)血HBV DNA不可测, 但可在肝脏内检出共价闭合环状DNA分子。这些患者中, 免疫抑制剂的使用可导致HBV再激活。

三、治疗目标

所有慢性HBV感染患者都有进展至肝硬化及肝细胞癌的风险, 这主要依赖于宿主及病毒两方面的

因素。对于已确诊为慢性乙型肝炎的患者, 肝细胞癌的发生仍然是目前的最主要关心的问题, 即使已接受有效治疗, 仍存在发展为肝细胞癌的风险。

慢性HBV感染的主要治疗目标是: 通过阻止疾病进展以及肝细胞癌的发生, 来提高慢性HBV感染患者的生存率及生活质量。抗病毒治疗的其他目标是: 母婴垂直传播的阻断, 阻止乙型肝炎再激活, 预防及治疗HBV相关肝外表现。

HBV相关的肝细胞癌的核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analog, NAs]治疗目标是: 首先抑制HBV复制, 改善HBV相关肝病, 防止肝病进展; 其次, 减少肝细胞癌术后复发。

急性HBV感染的主要治疗目标是: 防止出现急性或者亚急性肝衰竭。

四、治疗终点

主要的终点: 长期抑制HBV DNA水平, 是目前所有治疗策略的主要终点。

有价值的终点: 对于HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者, 经治疗获得HBeAg清除, 伴或者不伴抗-HBe血清学转换, 通常代表对慢性HBV感染的部分免疫控制。

附加的终点: 生物化学应答的定义为ALT复常, 大多数HBV复制长期抑制的患者可以获得该终点。

理想的终点: HBsAg清除, 伴或者不伴抗-HBs血清学转换, 表明对HBV复制和病毒蛋白表达的完全抑制。

五、治疗指征

主要还是基于血清HBV DNA水平、血清ALT水平以及肝脏疾病的严重程度来联合评判。总的来说, 治疗的门槛是降低了, 适应证得到拓展。推荐意见为: (1) 所有HBeAg阳性或阴性CHB患者, 定义为HBV DNA>2000 IU/ml, ALT>正常值上限和(或)肝脏中度炎症坏死或纤维化, 应该接受治疗; (2) 无论ALT水平, 代偿期或失代偿期肝硬化患者只要检出HBV DNA, 均需要治疗; (3) 无论纤维化程度, HBV DNA>20000 IU/ml、ALT>2倍正常值上限的患者应该开始治疗; (4) 无论肝脏组织学病变严重度, HBeAg阳性慢性感染患者, 定义为ALT水平持续正常, HBV DNA水平较高, 如果年龄大于30岁, 或可接受治疗; (5) 即使不满足

表1 慢性HBV感染自然史分期比较

各项指标	HBeAg阳性		HBeAg阴性	
	慢性感染	慢性肝炎	慢性感染	慢性肝炎
HBsAg	高	高/中	低	中
HBeAg	阳性	阳性	阴性	阴性
HBV DNA	> 10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ ~ 10 ⁷ IU/ml	< 2 000 IU/ml ^b	> 2 000 IU/ml
ALT	正常	升高	正常	升高 ^a
肝脏疾病	无/轻微	中等/严重	无	中等/严重
老术语	免疫耐受期	免疫活动期HBeAg阳性	非活动携带者	HBeAg阴性慢性肝炎

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶; ^a: 持续或者间断; ^b: 某些患者HBV DNA水平可以在2000 ~ 20000 IU/ml之间, 但没有慢性肝炎的征象

以上典型的治疗适应证,有肝细胞癌或肝硬化家族史以及存在肝外表现的 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染患者,可以接受治疗。

六、治疗药物的选择

口服药物 NAs 方面,在恩替卡韦 (entecavir, ETV)、替诺福韦 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 的基础上,新增替诺福韦艾拉酚胺富马酸 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF) 这一新药,而对于拉米夫定 (lamivudine, LAM)、阿德福韦 (adefovir dipivoxil, ADV) 和替比夫定 (telbivudine, TBV) 明确不予推荐。在干扰素 (interferon, IFN) 治疗方面,继续推荐长效干扰素聚乙二醇干扰素 α (pegylated interferon, Peg-IFN α),见表2。

因为接受核苷类似物治疗的患者均存在肾损害的风险,新指南特别建议对接受 TDF 治疗的患者,无论是否存在肾损害风险,均应定期接受肾脏功能监测,包括估计肾小球滤过率及血磷水平。如果接受 TDF 治疗的患者存在发生和(或)伴基础肾病或者骨病的风险因素,可根据既往有无 LAM 暴露史,而换用 ETV 或者 TAF 治疗。

七、核苷类似物停药

当确认 HBsAg 消失,伴或者不伴抗-HBs 血清学转换,可终止核苷类似物治疗;对于无肝硬化的 HBeAg 阳性患者,如果获得稳定的 HBeAg 血清学转换,且 HBV DNA 不可测,并且至少完成12个月的巩固治疗,可以终止核苷类似物治疗,但须保证停药后密切监测;对于部分无肝硬化 HBeAg 阴性患者,获得长期(≥ 3 年)病毒学抑制,如果能够保证停药后密切监测,可以终止核苷类似物治疗。

八、核苷类似物耐药患者的处理

对于耐药病例,应立即选用恰当的挽救治疗,选择有效的抗病毒药物(无交叉耐药),可将诱导发生多药耐药的风险降至最低(表3)。

表3 核苷(酸)类似物耐药患者的耐药模式及挽救治疗策略

耐药模式	推荐的挽救治疗策略
LAM耐药	转换为TDF、或者TAF
TBV耐药	转换为TDF、或者TAF
ETV耐药	转换为TDF、或者TAF
如果LAM-未治:	转换为ETV、或者TDF、或者TAF
ADV耐药	如果LAM-耐药:转换为TDF、或者TAF
如果HBV DNA处于平台期:	加用ETV ^c ,或者转换为ETV
TDF或者	如果LAM-未治:转换为ETV
TAF耐药 ^b	如果LAM-耐药:加用ETV ^a
多重耐药	转换为ETV联合TDF(或者TAF)

注:ETV:恩替卡韦;TDF:替诺福韦;TAF:替诺福韦艾拉酚胺富马酸;LAM:拉米夫定;ADV:阿德福韦;TBV:替比夫定;^a:这些药物联合治疗的长期有效性不清楚;^b:截止目前,临床未见,主要来自专家实验室确定的交叉耐药的谱集(基因型及表型);^c:尤其用于ADV耐药突变株(rA181T/V和/或rN236T),且高病毒载量,可能会延迟对TDF(TAF)应答

九、Peg-IFN α 的治疗

对于 HBeAg 阳性或者阴性慢性乙型肝炎患者,轻度至中度病变,可考虑 Peg-IFN α 作为初始治疗策略;Peg-IFN α 的标准治疗疗程为48周;对于部分 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者,可延长 Peg-IFN α 治疗疗程(超过48周)以获得更好的疗效。此外,根据患者的基因型、治疗中 HBsAg 定量水平的变化等,指南提出了应答的预测因素及早期停药的规则。

十、慢性乙型肝炎患者的联合治疗

新指南不推荐初始联合两种高耐药屏障药物(ETV、TDF、TAF);对于接受 ETV 或者 TDF/TAF 长期治疗期间,依从性好的患者,如果不能完全抑制 HBV 复制(达到平台期),则应转换为另外一种药物,或者考虑联合两种药物。

新指南也不推荐初始联合 NAs+Peg-IFN α ;对于初治 HBeAg 阳性患者,不推荐 Peg-IFN α 治疗前,

表2 聚乙二醇干扰素 α 与核苷(酸)类似物的各项特征比较

特征	聚乙二醇干扰素 α	ETV、TDF、TAF
给药途径	皮下注射	口服
治疗时程	48周	长期治疗,直至HBsAg消失(对于选择的患者,可以考虑治疗一些年后停药)
耐受性	低	高
长期治疗的安全性	治疗期间极为罕见的不良反应事件(精神,神经,内分泌)	也许无不良反应事件(对于一些核苷类似物不确定性:肾功能,骨病)
禁忌证	众多(如:失代偿期肝硬化,合并基础疾病等)	无(根据肾小球滤过率进行剂量调整)
策略	固定疗程,诱导长期免疫控制	通过病毒抑制,终止肝炎及疾病进展
抑制病毒水平	中等(不同的应答模式)	通常较高
HBeAg消失的作用	中等,依赖于基线特征	第一年较低,长期治疗期间会增加至中等
HBsAg水平的作用	变异性较大,依赖于基线特征(与核苷类似物相比,总体较高)	低: HBeAg阳性患者,随着治疗时间延长,会逐渐增加; HBeAg阴性患者,通常极低。
终止治疗后复发的风险	停止治疗后6~12个月持续应答者复发低	中等: HBeAg血清学转换后,巩固治疗; HBeAg阴性患者,则较高
早期停药规则	存在	无
病毒耐药风险	无	较小~无

注:ETV:恩替卡韦;TDF:替诺福韦;TAF:替诺福韦艾拉酚胺富马酸

采用短期核苷类似物治疗；对于核苷类似物长期抑制病毒的慢性乙型肝炎患者，不推荐加用 Peg-IFN α 或者转换为 Peg-IFN α 治疗。

十一、特殊患者人群的治疗

1. 妊娠：新指南只推荐使用 TDF，而没有推荐其他 NAs 药物。

对于进展期有肝纤维化或者肝硬化的妊娠女性，推荐采用 TDF 治疗；对于已接受核苷类似物治疗的妊娠妇女，当采用 TDF 治疗时，可以采用该药继续治疗；若采用 ETV 或者其他核苷类似物治疗时，则应转换为 TDF；对于 HBV DNA 高水平 (>200000 IU/ml) 或 HBsAg $>4\log_{10}$ IU/ml 的孕妇，推荐在妊娠的 24 ~ 28 周开始应用 TDF 抗病毒治疗预防，持续至分娩后 12 周；对于 HBsAg 阳性母亲，未接受治疗或者正在接受 TDF 治疗（包括预防性治疗），母乳喂养并非禁忌。

2. 合并 HCV 感染：采用直接抗病毒药物 (direct antiviral drugs, DAAs) 治疗的 HCV 患者，可导致 HBV 再激活。对于满足 HBV 治疗标准的患者，应接受核苷类似物治疗；HBsAg 阳性，接受 DAAs 药物治疗的患者，可以考虑予以核苷类似物预防性治疗，直至 DAAs 药物停药后的 12 周，并且密切监测；HBsAg 阴性，抗-HBc 阳性，接受 DAAs 药物治疗的患者，应密切监测，如果出现 ALT 升高，则应检测 HBV 是否再激活。

3. 接受免疫抑制剂或者化疗的患者：所有接受化疗或者免疫抑制剂治疗的患者，治疗前均应筛查 HBV 标志物；所有 HBsAg 阳性患者，均应接受 ETV，或 TDF，或 TAF 预防性治疗；HBsAg 阴性，抗-HBc 阳性患者，如果存在 HBV 再活动的高风险因素，应接受抗 HBV 预防性治疗。

高危人群，包括抗-HBc 阳性患者需要接受利妥昔单抗治疗的血液病，或者接受造血干细胞移植，则推荐采用预防性抗病毒治疗。预防性治疗的疗程应至少维持至停用免疫抑制剂后 18 个月，并检测至预防性治疗停药后的至少 12 个月。

HBsAg 阴性，抗-HBc 阳性，中 ($<10\%$) 或者低 ($<1\%$) HBV 再活动风险的患者，通常推荐：抢先治疗，而不是预防性治疗。抢先治疗：免疫抑制剂治疗期间及治疗后，每 1 ~ 3 个月监测 HBsAg 和

(或) HBV DNA，一旦出现 HBV DNA 可测出或者 HBsAg 血清学阳性时，开始 ETV，TDF，TAF 治疗。

4. 卫生保健工作者：新指南还新增了对于医务工作者的治疗建议，认为单独 HBV 感染并不应该使感染者失去外科、牙科、内科或相关健康领域实践或研究的资格。同时，对于血清 HBV DNA >200 IU/ml、进行有暴露倾向操作的卫生保健工作者建议可以接受 NAs 治疗，以降低传播风险。

最后新指南还简单介绍了 HBV 感染的新型标志物如病毒的共价闭合环状 DNA 分子、乙型肝炎核心相关抗原、外周血中的 HBV RNA。未来的治疗策略是联合作用不同靶点的抗病毒治疗以及免疫调节治疗，从而达到 HBV “治愈”的目标。新指南结尾还提出了包括如何定义 HBV 治愈、新的终点的定义、感染治愈以及肝病治愈的生物标志物等九个未解决的问题。

虽然新指南根据新的循证医学证据进行了更新，但仍然有一些观点是值得商榷的。例如，新指南将治疗的主要终点定义为长期抑制 HBV DNA，这与世界卫生组织提出的要消除病毒性肝炎，达到 HBV “治愈”的目标并不一致；新指南对一些重要的证据并没有得到充分的认识，特别是在 Peg-IFN α 和 NAs 的联合治疗方面；核苷类似物停药的标准低于亚太和我国的标准，药物使用上的单一化，没有考虑药物的可及性，不同人种的遗传背景以及病毒基因型的差别等。因此，EASL 的新指南更多的是针对欧洲国家而制定的指南，并不一定适合我们亚洲国家和地区，特别是我国目前的现实情况，同时也不符合消除病毒性肝炎的总体目标。

利益冲突 无

作者贡献声明 胡鹏：撰写；任红：审校

参 考 文 献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, in press. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.

(收稿日期：2017-05-23)

(本文编辑：彭智)