



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.002>

· 综述与讲座 ·

# 《慢性乙型肝炎防治指南》(2019 年版)解读

陆海英 徐小元

[关键词] 肝炎; 乙型; 治疗; 预防; 指南

2005 年我国出台首部《慢性乙型肝炎防治指南》,确立了抗病毒治疗的基础地位,随后又分别于 2010 年、2015 年对该指南进行了修订和更新。近 5 年来,国内外有关慢性乙型病毒性肝炎(简称慢性乙肝)的基础和临床研究取得了很大进展,新的治疗理念得到认可,新的治疗药物得到批准,新的流行病学数据得以公布。因此,为实现世界卫生组织提出“2030 年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁”的目标,中华医学会感染病学分会和肝病学会于 2019 年组织国内有关专家,以国内外慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染的基础和临床研究进展为依据,结合现阶段我国的实际情况,在 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》基础上进行了更新和修订,形成了 2019 年版《慢性乙型肝炎防治指南》(以下简称本指南)。本指南共提出 26 条推荐意见,为我国慢性乙肝的预防、诊断和治疗提供重要依据。本指南除了对乙型病毒性肝炎(简称乙肝)流行病学和自然史数据进行更新外,着重强调了将慢性乙肝患者的治疗适应证扩大,推荐使用强效低耐药核苷(酸)类似物,对特殊人群管理处理原则更为具体化,并提出尚待研究和解决的临床问题,明确未来几年我国乙肝基础研究、诊疗及预防的发展方向及重点。本文就本指南主要更新的 6 个方面进行逐一阐述。

## 一、术语和概念的更新

本指南删除了 13 项术语,新增“HBV 再激活”,定义 HBV 表面抗原(HBsAg)阳性/HBV 核心抗体(抗-HBc)阳性或 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者接受免疫抑制或化学治疗时,HBV DNA 较基线水平升高  $>1 \lg \text{ IU/ml}$ ,或基线 HBV DNA 阴性者转为阳性,或 HBsAg 由阴性转为阳性。本指南沿用了 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》的临床诊断分类,但不再使用“携带者”,而是采

用“携带状态”这一术语;对于慢性 HBV 感染免疫耐受期的判定,将病毒的诊断界值界定为  $2 \times 10^7 \text{ IU/ml}^{[1]}$ 。本指南的治疗目标中删除了三个治疗终点,首次提出临床治愈(或功能性治愈)的概念,即停止治疗后仍保持 HBsAg 阴性[伴或不伴 HBV 表面抗体(抗-HBs)出现]、HBV DNA 检测不到、肝脏生物化学指标正常、肝脏组织病变改善。但因患者肝细胞核内共价闭合环状 DNA(cccDNA)未被清除,因此存在 HBV 再激活和发生肝细胞癌(HCC)的风险。把临床治愈作为可追求的目标,并明确聚乙二醇干扰素  $\alpha$  (Peg-IFN $\alpha$ )联合治疗核苷(酸)类似物(NAs)经治优势患者可能实现临床治愈<sup>[2-4]</sup>。本指南明确了“应答不佳患者”的定义,并给出具体的应对方案。

## 二、前瞻性的“预防”理念

与既往乙型肝炎指南比较,本指南在乙肝疫苗预防接种方面新增了“早产儿或低体重儿满 1 月龄后,接种疫苗”,并给出了意外暴露 HBV 者的处理方法,具体治疗方法包括以下 3 点:(1)在伤口周围轻轻挤压,排出伤口中的血液,再用 0.9% NaCl 溶液冲洗伤口,然后用消毒液处理;(2)应立即检测 HBV DNA 和 HBsAg,3~6 个月后复查;(3)如接种过乙肝疫苗,且已知抗-HBs 阳性(抗-HBs  $\geq 10 \text{ mIU/ml}$ )者,可不进行处理。如未接种过乙肝疫苗,或虽接种过乙肝疫苗,但抗-HBs  $< 10 \text{ mIU/ml}$  或抗-HBs 水平不详者,应立即注射乙肝免疫球蛋白(HBIG) 200~400 IU,同时在不同部位接种 1 针乙肝疫苗(20  $\mu\text{g}$ ),于 1 个月和 6 个月后分别接种第 2 针和第 3 针乙肝疫苗(20  $\mu\text{g}$ )。本指南首次鼓励在健康体检检查时进行乙肝筛查:鼓励在不涉及入托、入学和入职的健康体格检查中或就医时进行 HBsAg、抗-HBc 和抗-HBs 筛查;对高危人群、妊娠女性、接受抗肿瘤(化学治疗或放射治疗)/免疫抑制剂/直接抗丙型肝炎病毒(HCV)药物治疗者、HIV 感染者进行 HBsAg、抗-HBc 和抗-HBs 筛查;对均阴性者,建

议接种乙肝疫苗。随着一线抗病毒药物大幅降价,药物可及性提高,扩大乙肝筛查人群谱将有助于乙肝诊断率及治疗率的提高,符合世界卫生组织提出的“到 2030 年消除病毒性肝炎的公共卫生威胁”的要求。

### 三、治疗适应证的扩大

越来越多的循证及临床观察数据研究结果表明,感染 HBV 的人群在疾病各阶段均存在进展风险,未经抗病毒治疗的慢性乙肝患者疾病进展迅速,其肝硬化年发生率为 2%~10%,代偿期肝硬化进展为失代偿期的年发生率为 3%~5%,失代偿期肝硬化 5 年的生存率为 14%~35%,非肝硬化 HBV 感染者的 HCC 年发生率为 0.5%~1.0%<sup>[5]</sup>,肝硬化 HCC 年的发生率为 3%~6%<sup>[6-7]</sup>,国内多项针对 HCC 病因分析的临床研究结果表明 HBV 感染是导致 HCC 最主要的病因<sup>[8-9]</sup>。ALT 水平不能完全反映肝脏的炎症状况,ALT 持续正常患者发生严重纤维化并不罕见。国内一项临床研究纳入了 115 例 ALT 持续正常并行肝脏活检的慢性乙肝患者<sup>[10]</sup>,其中 86 例(55.5%)患者 HBeAg 阳性,69 例(45.5%)患者 HBeAg 阴性,结果显示 ALT 持续正常的慢性乙肝患者肝组织坏死性炎症(Knodell 活动指数 $\geq 7$ )和纤维化(Ishak 纤维化评分 $\geq 3$ 分)发生率分别为 36.5% 和 15.5%,且随着年龄的增加,ALT 持续正常患者发生显著肝纤维化比例逐渐升高。因此,国内外学者对于抗病毒治疗的必要性已达成共识。随着一线抗病毒药物大幅降价和药物可及性提高,乙肝抗病毒治疗的可行性也将得到普遍的实践。因此,与 2015 年版指南相比,本指南放宽了抗病毒治疗的适应证,不再对 HBV DNA 载量提出要求,只要检测结果为阳性,ALT 升高(排除其他原因)或正常但有高危风险因素或肝脏组织活检结果显示炎症纤维化患者,均应推荐抗病毒治疗。此外,本指南对肝硬化患者的治疗也更加积极,对于代偿性肝硬化患者,推荐使用乙肝病毒 DNA 高敏检测试纸(检测下限 $\leq 20$  IU/ml),只要病毒阳性就建议治疗;对于失代偿性肝硬化患者,只要 HBsAg 阳性就建议治疗,具体的乙肝抗病毒治疗适应证包括以下 4 项:(1)血清 HBV DNA 阳性、ALT 升高者,并排除其他原因导致的 ALT 升高;(2)血清 HBV DNA 阳性代偿期的乙肝肝硬化患者;(3)HBsAg 阳性失代偿期的乙肝肝硬化患者;(4)血清 HBV DNA 阳性、ALT 正常的患者有下列情况之一:①肝脏组织穿刺检查结果提示显著炎症和(或)纤维化[G $\geq 2$ 和(或)S $\geq 2$ ];②有乙肝肝硬化或乙肝肝癌家族史且年龄 $> 30$ 岁;③ALT 持续正常、年龄 $> 30$ 岁者,建议行肝纤维化无创诊断技术检查或肝组织学检查后,发现存在明

显肝脏炎症或纤维化;④HBV 相关肝外表现(如 HBV 相关性肾小球肾炎等)<sup>[1]</sup>。

### 四、治疗药物

在乙肝抗病毒治疗药物选择原则上,2015 年版指南与本指南均推荐首选强效低耐药的 NAs 抗病毒治疗<sup>[1,11]</sup>。大量研究数据显示,恩替卡韦(ETV)可强效抑制病毒复制,改善肝脏炎症,安全性较好<sup>[12]</sup>,长期治疗可改善乙肝肝硬化患者组织学病变<sup>[13]</sup>,显著降低肝硬化并发症和 HCC 的发生率、肝脏相关和全因病死率<sup>[14]</sup>。在初治慢性乙肝患者中,ETV 治疗 5 年累计耐药发生率仅为 1.2%<sup>[15]</sup>。多中心临床研究显示富马酸替诺福韦酯(TDF)可强效抑制病毒复制,耐药发生率较低<sup>[16-17]</sup>,长期治疗能显著改善肝脏组织学,降低 HCC 发生率<sup>[18-19]</sup>,多项 TDF 治疗 48~168 周 NAs 经治患者的研究表明,TDF 用于拉米夫定(LAM)耐药、阿德福韦酯(ADV)耐药、ETV 耐药或多药耐药患者的治疗均可获得 70%~98% 病毒学应答,且随着治疗时间的延长,病毒学应答率逐渐升高<sup>[20-21]</sup>。因此,在 2015 年版指南及本指南中均推荐 ETV、TDF 或 Peg-IFN $\alpha$  为一线抗病毒用药<sup>[1,11]</sup>。此外本指南还初次将富马酸丙酚替诺福韦(TAF)列为一线推荐用药。TAF 的全球 III 期临床试验结果显示,HBsAg 阳性慢性乙肝患者接受 TAF 治疗 48 周、96 周,其 HBV DNA $< 29$  IU/ml、ALT 复常率、HBsAg 血清学转换率及 HBsAg 消失率分别为 64%、72%、10%、1% 和 73%、75%、18%、1%;HBsAg 阴性慢性乙肝(不包括失代偿期肝硬化)患者接受 TAF 治疗 48 周、96 周,其 HBV DNA $< 29$  IU/ml、ALT 复常率及 HBsAg 消失率分别为 94%、83%、0 和 90%、81%、 $< 1\%$ <sup>[22-23]</sup>。TAF 96 周治疗期间,最常见不良事件包括头痛(12%)、恶心(6%)和疲劳(6%),髋关节、腰椎的骨密度下降值明显低于 TDF( $P < 0.001$ ),TAF 治疗后估算的肾小球滤过率(eGFR)下降的中位值也低于 TDF<sup>[23]</sup>;而 TAF 长期治疗过程中,2.2% 的患者发生血肌酐升高( $\geq 0.5$  mg/dl),1.0% 的患者肌酐清除率降低( $< 50$  ml/min<sup>[24]</sup>)。本指南的抗病毒药物仍保留替比夫定(LDT),主要用于阻断乙肝母婴传播及有肾病的慢性乙肝患者,但不再推荐使用 LAM 和 ADV,并首次提出 Peg-IFN $\alpha$  治疗延长疗程策略,干扰素治疗有效患者治疗疗程为 48 周,可根据病情需要延长疗程,但不宜超过 96 周<sup>[1-2,25]</sup>。

### 五、特殊人群的管理

介于现有一线药物治疗 48 周存在一定应答不佳率、长期单药治疗 HBV DNA 不可检测率欠佳等问题,

本指南对应答不佳患者推荐意见更为具体化,包括:(1)慢性乙肝患者应用 ETV、TDF 或 TAF 治疗 48 周,若 HBV DNA  $> 2 \times 10^3$  IU/ml,排除依从性和检测误差后,可调整 NAs 治疗(应用 ETV 者换用 TDF 或 TAF,应用 TDF 或 TAF 者换用 ETV,或两种药物联合使用),也可联合 Peg-IFN $\alpha$  治疗;(2)乙肝肝硬化患者应用 ETV、TDF 或 TAF 治疗 24 周,若 HBV DNA  $> 2 \times 10^3$  IU/ml,排除依从性和检测误差后,建议调整 NAs 治疗(应用 ETV 者换用 TDF 或 TAF,应用 TDF 或 TAF 者换用 ETV,或两种药物联合使用)。与 2015 版指南相比,本指南将妊娠中晚期抗病毒指证降为 HBV DNA  $> 2 \times 10^5$  IU/ml,推荐于妊娠第 24 ~ 28 周开始应用 TDF 或 LdT 抗病毒治疗,并表明 TDF 在母乳中浓度极低,母乳喂养不是禁忌证。本指南进一步明确了 TDF 潜在的肾毒性,对于慢性肾病患者、肾功能不全或接受肾脏替代治疗的患者,推荐使用 ETV、TAF 或 LdT 作为一线抗 HBV 治疗药物,已应用 ADV 或 TDF 的患者发生肾脏或骨骼疾病、或存在其他高危风险时,推荐改用 ETV 或 TAF。

## 六、尚待研究和解决的临床问题

待解决问题中,本指南特别关注中国实际临床问题,强调研发以临床治愈(功能性治愈)为目标的创新药物,并评价和现有药物的协同、联合等作用;利用真实世界资料(如长期随访队列或医疗、医保大数据库)评价已上市药物的安全性、疗效和成本效益比,为临床和公共卫生决策提供证据;创新慢性乙肝的管理模式,提高慢性乙肝的发现率、诊断率和治疗率,降低乙肝相关病死率。

综上所述,2019 年版《慢性乙型肝炎防治指南》是以国内外慢性 HBV 感染的基础和临床研究进展为依据,在 2015 年版《慢性乙型肝炎防治指南》基础上进行更新和修订而成,扩大了慢性乙肝患者的治疗适应证。本指南推荐使用强效低耐药的核苷(酸)类似物及疗程,把 TAF 列入一线抗病毒使用药物;对治疗目的设定更高,将“临床治愈”作为可追求的治疗目标;对特殊人群管理的处理原则更为具体化。本指南更符合现阶段我国的实际情况,为我国慢性乙肝的预防、诊断和治疗提供了重要依据。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(12):2648-2669.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guide lines on the management of hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol,2017,67(2):370-398.
- [3] Mak LY, Seto WK, Fung J, et al. Novel developments of hepatitis B:

- treatment goals, agents and monitoring tools [J]. Expert Rev Clin Pharmacol,2019,12(2):109-120.
- [4] Ning Q, Wu D, Wang GQ, et al. Roadmap to functional cure of chronic hepatitis B: an expert consensus [J]. J Viral Hepat,2019,26(10):1146-1155.
- [5] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasison disease progression and prognostic factors [J]. J Hepatol,2008,48(2):335-352.
- [6] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus related cirrhosis: natural history and treatment [J]. Semin Liver Dis,2006,26(2):142-152.
- [7] Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B [J]. Hepatology,2002,35(6):1522-1527.
- [8] Zhou M, Wang H, Zeng X. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet,2019,394(10204):1145-1158.
- [9] Wang MJ, Wang YT, Feng XS, et al. Contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus to liver cancer in China north areas: Experience of the Chinese National Cancer Center [J]. Int J Infect Dis,2017,65:15-21.
- [10] Cheng JL, Wang XL, Yang SG, et al. Non-ALT biomarkers for markedly abnormal liver histology among Chinese persistently normal alanine aminotransferase-chronic hepatitis B patients [J]. World J Gastroenterol,2017,23(15):2802-2810.
- [11] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版) [J]. 中华肝病杂志,2015,23(12):888-905.
- [12] Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B [J]. Hepatology,2010,51:422-430.
- [13] Lok AS. Hepatitis: Long-term therapy of chronic hepatitis B reverses cirrhosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2013,10:199-200.
- [14] Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients [J]. Liver Int,2016,36(12):1755-1764.
- [15] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy [J]. Hepatology,2009,49:1503-1514.
- [16] Hou JL, Gao ZL, Xie Q, et al. Tenofovir disoproxil fumarate vs. adefovir dipivoxil in Chinese patients with chronic hepatitis B after 48 weeks: a randomized controlled trial [J]. J Viral Hepat,2015,22(2):85-93.
- [17] Liang X, Gao Z, Xie Q, et al. Long term efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Chinese patients with chronic hepatitis B: 5 year results [J]. Hepatol Int,2019,13(3):260-269.
- [18] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. Lancet,2013,381(9865):468-475.
- [19] Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B [J]. Cancer,2015,121(20):3631-3638.
- [20] Lim YS, Yoo BC, Byun KS, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial [J]. Gut,2016,65(5):852-860.
- [21] Lim YS, Yoo BC, Byun KS, et al. Tenofovir mono therapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: result sofarandomized trial [J]. Gut,2016,65(6):1042-1051.
- [22] Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B virus infection: arandomized, double blind, phase 3, non inferiority trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2016,1(3):185-195.
- [23] Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol,2018,68(4):672-681.
- [24] Marcellin P, Flisiak R, Trinh H, 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-314A.
- [25] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update [J]. Hepatol Int,2016,10(1):1-98.

(收稿日期:2020-05-06)

(本文编辑:余晓曼)