

《2016 年韩国肝病学会慢性乙型肝炎临床实践指南》摘译

李隽, 徐佰国译, 韩涛审校

(天津市第三中心医院 消化肝病科, 天津医科大学三中心临床学院, 天津市人工细胞重点实验室, 天津市肝胆疾病研究所, 天津 300170)

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 韩国; 诊疗准则

中图分类号: R512.62

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2016)09-1653-06

An excerpt of KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B (2016)

Li Jun, XU Baiguo, Han Tao. (Department of Gastroenterology and Hepatology, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China)

Key words: hepatitis B, chronic; Korea; practice guideline

1 绪论

1.1 目标 2004 年韩国肝病学会(KASL)制订了慢性乙型肝炎(CHB)临床实践指南,并于 2007 年、2011 年进行了修订。随着乙型肝炎研究不断进展,国际上,欧洲肝病学会、美国肝病学会、亚太肝病学会相关指南不断更新,但鉴于种族差异及医疗环境的不同,上述指南在执行中可能存在差异。在此背景下,KASL 发布了《2016 年韩国肝病学会慢性乙型肝炎临床实践指南》。本文对部分重要推荐意见进行了摘译。

1.2 目标人群 此指南的目标人群为新近诊断的、正在随访及治疗的 CHB 患者。同时本指南旨在使特殊人群易于管理,这些人群包括:恶性肿瘤者、移植者、肾功能不全者、合并其他病毒感染、孕妇及儿童。

1.3 证据收集 相关证据来自 MEDLINE 综合文献搜索(截止到 2015 年)所有文献均进行系统分析和筛选,文献语言限定为英语和韩语。

1.4 证据级别和推荐等级 证据强度和推荐意见依据 GRADE 体系,并对该体系略做修改,去除了证据等级 D 级,即非常低质量证据,提示疗效评估非常不确定。证据水平尽可能按照深入研究的临床效果评价而改变,证据水平分为高质量(A)、中等质量(B)、低质量(C)。推荐意见分为强推荐(1)、弱推荐(2)(表 1)。

1.5 本指南将解决下述关键问题 (1)此指南与之前指南有哪些不同?(2)流行病学更新知识点有哪些?(3)CHB 的自然史更新知识点有哪些?(4)如何阻止 HBV 感染?(5)如何对患者治疗前评估?(6)何时考虑治疗问题?(7)治疗的目标及终点是什么?(8)对于不同的疾病状态,最佳的一线治疗是

表 1 推荐意见、评估、进展和评价等级(GRADE)

项目	定义
证据质量	
高质量(A)	进一步研究不大可能改变对该疗效评估结果的信心
中等质量(B)	进一步研究有可能对该疗效评估结果的信心产生重要影响
低质量(C)	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果,且该评估结果很可能改变
推荐等级	
强推荐(1)	影响推荐强度的因素包括证据质量、患者重要预后及治疗成本
弱推荐(2)	证据参数或价值可变,或不确定 推荐意见存在不确定性,或可能会有较高的成本疗效比及资源消耗

什么?(9)如何对治疗进行监测?(10)何时可以考虑停止治疗?(11)治疗应答的预测因素是什么?(12)治疗失败的定义是什么?(13)如何管理发生耐药的 CHB 患者?(14)什么是治疗后复发?应该如何再治疗?(15)如何管理下述特殊人群:急性乙型肝炎患者,肝移植者,应用化疗及免疫抑制剂者,慢性肾脏疾病患者,合并 HCV、HDV 和(或) HIV 感染者。(16)如何减少垂直传播?(17)儿童 CHB 的最佳管理是什么?

2 流行病学

韩国 HBV 感染率,在乙型肝炎疫苗商业化之前的 20 世纪 80 年代按照 HBsAg 阳性率计算,男性为 8%~9%、女性为 5%~6%。在 1991 年启动新生儿预防接种计划及 1995 年启动全国预防接种计划后 HBV 流行率逐渐下降。2012 年国家健康福利部报告 HBsAg 阳性率男性为 3.4%,女性为 2.6%,全民为 3.0%,大多数 CHB 患者感染 HBV 基因型为 C2。

2.1 自然史 CHB 的进展可分为免疫耐受期、免疫激活期、免疫控制期、免疫逃逸期和 HBsAg 清除期(表 2)。但并不是每个患者以连续的方式经历所有这些阶段,且这些临床阶段并

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.09.004

收稿日期: 2016-06-17; 修回日期: 2016-06-23。

作者简介: 李隽(1973-),女,副主任医师,主要从事肝病基础和临床的研究。

通信作者: 韩涛,电子邮箱: hantaomd@126.com。

表 2 CHB 自然史

临床分期	血清标志物	ALT	HBV DNA	组织学
免疫耐受期	HBeAg(+)	持续正常	病毒高水平复制	组织学病变轻微
免疫活动期 , HBeAg 阳性 CHB	HBeAg(+) ; 可能出现抗 - HBe	持续或间断升高	病毒低水平复制	组织学存在活动性炎症 , 可能存在 坏死小叶性肝炎、桥接纤维化
免疫控制期 非活动性 CHB	HBeAg(-) 抗 - HBe(+)	持续正常	低水平复制或不可测 (HBV DNA \leq 2000 IU/ml)	肝硬化和 HCC 风险减低
免疫逃逸期 , HBeAg 阴性 CHB	HBeAg(-) 伴或不 伴抗 - HBe	升高 (持续或间断 恶化)	中等到高水平复制 (HBV DNA > 2000 IU/ml)	年龄较长者仍有疾病进展风险 (纤维化/肝硬化)
HBsAg 清除期	HBsAg(-) 抗 - HBe(+) 抗 - HBs(+ / -)	正常	测不出	

注: HCC: 肝细胞癌

不总对应抗病毒治疗的标准或适应证。HBV DNA 阳性表明急性或慢性 HBV 感染, 阴性提示感染缓解。因此, 世界卫生组织决定删除“乙型肝炎携带者”这一定义。

2.2 影响 CHB 自然史的危险因素 韩国报告的每年和 5 年累积肝硬化发生率分别为 5.1% 和 23%, 对应的 HCC 发生率分别为 0.8% 和 3%。CHB 进展为肝硬化或 HCC 的危险因素可分为人口、环境、社会和病毒因素(表 3)。

表 3 CHB 进展为肝硬化或 HCC 的危险因素

危险因素	HCC 风险增加	肝硬化风险增加
人口学因素		
男性	3+	+
年龄 > 40 岁	3+	3+
HCC 家族史	3+	+
社会环境因素		
酒精	+	+
黄曲霉素	3+	不确定
吸烟	+	+
咖啡	HCC 风险下降	减缓肝纤维化进展
病毒因素		
基因型 C	3+	2+
HBV DNA > 2000 IU/ml	3+	3+
BCP 突变	3+	+

注: BCP: 基本核心启动子

该指南中特别提示肥胖、代谢综合征和组织学的脂肪变增加 CHB 患者进展为肝纤维化或 HCC 的风险。许多流行病学研究发现咖啡对进展为肝纤维化和 HCC 发挥保护作用。

2.3 预防 因为 HBV 感染在韩国流行, 所以任何人在肝脏疾病高风险或疑似肝脏疾病时应该检测 HBsAg 和抗 - HBs。疫苗接种计划对控制乙型肝炎传播非常有效。

推荐意见:

- (1) 建议 HBsAg 和抗 - HBs 阴性的人群接种乙型肝炎疫苗(A1)。
- (2) 建议慢性 HBV 感染者戒酒和戒烟(A1)。

(3) HBV 感染母亲的新生儿应该在分娩时接种乙型肝炎免疫球蛋白和乙型肝炎疫苗并完成推荐的全程疫苗接种(A1)。

(4) 甲型肝炎抗体阴性的 CHB 患者应当接种甲型肝炎疫苗(A1)。

3 诊断及初始评估

内容包括 HBV 抗原/抗体、血清 HBV DNA、基因型、生化学检测、肝活组织检查及非侵袭性肝纤维化测定。

推荐意见:

(1) 对 CHB 患者的初始评估应包括全面的病史信息采集和体格检查, 重视危险因素如混合感染、饮酒及乙型肝炎、肝癌家族史(A1)。

(2) 实验室检查应包括全血细胞计数、AST/ALT、ALP、GGT、胆红素、Alb、肌酐和 PT(A1)。

(3) 检测 HBV 复制情况应包括 HBeAg、抗 - HBe、血清 HBV DNA 载量。强烈推荐实时定量 PCR 作为 HBV DNA 载量检测方法(A1)。

(4) 应进行 HCV 抗体检测, 以除外乙型肝炎合并丙型肝炎感染(B1)。

(5) 对于年龄 < 50 岁的 CHB 患者应进行 HAV 抗体检测(A1)。

(6) 肝穿刺活组织检查有助于判定肝脏炎症及纤维化程度(A1)。

(7) 非侵袭性检测方法如血清学标志物及肝脏瞬时弹性成像有助于肝纤维化程度的诊断(B1)。

(8) HCC 筛查的常规方法包括 AFP 及肝脏超声检查(A1)。

4 治疗目标

推荐意见:

(1) 乙型肝炎的治疗目标是通过缓解肝脏炎症及阻止纤维化进展以降低病死率、增加生存率, 最终减少肝硬化或 HCC 比例(A1)。

(2) 为达到理想治疗目标即获得 HBsAg 清除, 推荐长期维持 HBV DNA 在不可检测水平(B1)。

(3) HBeAg 阳性的 CHB 患者最终的治疗目标是 ALT 水平复常, HBV DNA 载量不可测, HBsAg 及 HBeAg 清除或血清转换。HBeAg 阴性患者治疗目标是 ALT 水平正常, HBV DNA 载量不

可测以及 HBsAg 清除或血清转换(B1)。

5 治疗适应证及策略

5.1 免疫耐受期

推荐意见:

对于免疫耐受期患者(按本指南标准判定 HBeAg 阳性及 ALT 持续正常者)不推荐抗病毒治疗(B1)。

5.2 HBeAg 阳性 CHB

推荐意见:

(1) 对 HBeAg 阳性 CHB 患者,如 HBV DNA $\geq 20\,000$ IU/ml 且血清 AST 或 ALT ≥ 2 倍正常值上限(ULN)或肝脏组织学有明显炎症及纤维化(即中等程度及以上的肝细胞坏死炎症;门静脉周围纤维化及更严重纤维化)者,应行抗病毒治疗(A1)。预期可能出现自发血清学转换患者,可观察 3~6 个月后再给予抗病毒治疗(B2)。对出现肝衰竭及可能发生肝衰竭的患者应立即开始抗病毒治疗(如出现黄疸、PT 延长、肝性脑病、腹水)(B1)。

(2) 对 HBV DNA $\geq 20\,000$ IU/ml 且 AST 或 ALT $< 2 \times$ ULN 的患者,建议动态观察或肝穿刺活组织检查。如出现 ALT 或 AST 持续升高或肝脏病理提示存在明显炎症及纤维化,应进行抗病毒治疗(A1)。

(3) 优先推荐替诺福韦、恩替卡韦、PEG-IFN α 单药治疗(A1)。

5.3 HBeAg 阴性 CHB

推荐意见:

(1) 对 HBeAg 阴性 CHB 患者,若 HBV DNA ≥ 2000 IU/ml 且血清 AST 或 ALT $\geq 2 \times$ ULN 或肝组织学有明显炎症及纤维化(即中等程度以上的肝细胞坏死炎症;门静脉周围纤维化)者,应行抗病毒治疗(A1)。

(2) 对 HBV DNA ≥ 2000 IU/ml 且 AST 或 ALT $< 2 \times$ ULN 的患者,建议动态观察或肝穿刺活组织检查。如随后出现 ALT 或 AST 升高或肝脏病理提示存在明显炎症及纤维化,应进行抗病毒治疗(A1)。

(3) 优先推荐替诺福韦、恩替卡韦、PEG-IFN α 单药治疗(A1)。

5.4 代偿期肝硬化

推荐意见:

(1) 无论 AST 及 ALT 水平如何,若 HBV DNA ≥ 2000 IU/ml 应给予抗病毒治疗(A1)。

(2) 无论 AST 及 ALT 水平如何,为降低进展为失代偿期肝硬化的风险,若 HBV DNA < 2000 IU/ml 可以考虑抗病毒治疗(C1)。

(3) 推荐口服抗病毒药物进行治疗,优先推荐单药替诺福韦、恩替卡韦(A1)。

(4) 可应用 PEG-IFN α 治疗代偿期肝硬化肝功能良好患者,但应密切监测肝损伤及 IFN 副作用(B2)。

5.5 失代偿期肝硬化

推荐意见:

(1) 无论 AST/ALT 水平如何,若 HBV DNA 可测,应立即启动

抗病毒治疗(B1)。

(2) 推荐口服抗病毒药物进行治疗,优先推荐单药替诺福韦、恩替卡韦(A1)。

(3) 因 PEG-IFN α 可能出现严重并发症风险如肝衰竭,故禁用于失代偿期肝硬化患者(A1)。

(4) 建议进行肝移植治疗(B1)。

6 治疗监测

6.1 治疗前监测

6.1.1 CHB(HBeAg 阳性或阴性)

推荐意见:

(1) 对于 AST/ALT 持续正常者,应每隔 2~6 个月检测肝功能及血清 HBV DNA 载量(实时定量 PCR 法),每 6~12 个月检测 HBeAg(HBeAg 及抗-HBe)情况(C1)。

(2) 若 ALT/AST 升高超过 ULN,应每 1~3 个月检测肝功能,每 2~6 个月检测血清 HBV DNA 载量(实时定量 PCR 法)及 HBeAg 情况(C1)。

6.1.2 代偿期肝硬化

推荐意见:

每 2~6 个月检测肝功能、血清 HBV DNA 载量(实时定量 PCR 法)及 HBeAg 情况(C1)。

6.1.3 失代偿期肝硬化

推荐意见:

应每 1~3 个月检测肝功能,每 2~6 个月检测血清 HBV DNA 载量(实时定量 PCR)及 HBeAg 情况(C1)。

6.2 治疗期间监测

推荐意见:

(1) 应用核苷和核苷酸类药物(NAs) 抗病毒治疗期间,应每 1~3 个月检测肝功能、血清 HBV DNA 载量(实时定量 PCR)(C1);每 3~6 个月检测 HBeAg(HBeAg 及抗-HBe)情况。HBsAg 定量测定可用于预测抗病毒治疗的反应、识别需终止治疗的人群(C1)。

(2) 应用 PEG-IFN α 治疗期间,应每个月检测全血细胞计数及 ALT 水平,每隔 1~3 个月检测血清 HBV DNA 载量(实时定量 PCR),治疗的第 6、12 个月及治疗后第 6 个月检测 HBeAg、抗-HBe 情况(C1)。应在治疗开始前治疗第 12、24 周及治疗后检测 HBsAg(B1)。

(3) 出现完全病毒学应答后,3~6 个月检测血清 HBV DNA 载量(实时定量 PCR),且在出现 HBeAg 血清学转换后 2~3 个月复查血清 HBV DNA 载量(实时定量 PCR)(C1)。

(4) 接受 NAs 治疗患者若出现病毒学突破,应监测服药依从性及耐药基因位点(A1)。

(5) 抗病毒治疗期间,必须密切监测抗病毒药物副作用(A1)。

6.3 治疗后监测

推荐意见:

(1) 终止抗病毒治疗后第 1 年,应每 1~3 个月检测肝功能及

血清 HBV DNA 载量(实时定量 PCR),每隔 3~6 个月检测 HBeAg 及抗-HBe。1 年后应每 3~6 个月检测肝功能及血清 HBV DNA 载量(实时定量 PCR),以发现有无复燃(C1)。

(2) 应规律行超声检查及血清 AFP 测定,以早期发现 HCC(A1)。

7 终止治疗

7.1 HBeAg 阳性 CHB

推荐意见:

(1) NAs 的最佳疗程目前尚不明确,理想终点为 HBsAg 消失,满意终点为 HBeAg 消失并出现血清学转换。在血清 HBV DNA 阴性且 HBeAg 阴转或血清学转换后,NAs 应继续给予至少 12 个月(B1)。

(2) PEG-IFN α 疗程为 48 周(A1)。

7.2 HBeAg 阴性 CHB

推荐意见:

(1) 尽管 NAs 的最佳疗程目前尚不明确,当证实 HBsAg 消失时可考虑停药(A1)。

(2) PEG-IFN α 治疗时间至少 48 周(B1)。

7.3 肝硬化

推荐意见:

肝硬化患者需长期抗病毒治疗(B1)。

8 应答定义及预测

CHB 患者对抗病毒治疗反应的定义如下。

8.1 核苷和核苷酸类药物 原发性无应答:治疗 24 周时血清 HBV DNA 载量较基线下降幅度 $< 2 \log_{10}$ IU/ml。部分病毒学应答:治疗 24 周时血清 HBV DNA 载量较基线下降幅度 $> 2 \log_{10}$ IU/ml,但仍然可以通过实时定量 PCR 检测到。完全病毒学应答:治疗 24 周时血清 HBV DNA 载量通过实时定量 PCR 不可测。病毒学突破:HBV DNA 载量比治疗中最低点上升超过 $1 \log_{10}$ IU/ml。生化学突破:经抗病毒治疗 ALT 复常后,出

现血清 ALT 水平升高。基因耐药:抗病毒治疗期间,出现与耐药相关的 HBV 基因突变。表型耐药:体外实验显示抗病毒药物敏感性降低,并与基因耐药相关。交叉耐药:当一种抗病毒药物出现耐药基因突变后,对另一种药物也耐药。

8.2 聚乙二醇干扰素 α 原发性无应答:PEG-IFN 治疗 12 周时血清 HBV DNA 载量较基线下降幅度 $< 1 \log_{10}$ IU/ml。病毒学应答:PEG-IFN 治疗 24 周后,血清 HBV DNA 载量下降至 < 2000 IU/ml。血清学应答:HBeAg 阳性 CHB 患者出现 HBeAg 血清学转换。

9 耐药(表 4)

10 耐药管理

10.1 耐药管理的总体原则

推荐意见:

(1) 若出现病毒学突破,特别是在依从性良好的患者中,应进行病毒耐药基因检测(A1)。

(2) 可能出现耐药突变时应尽快开始挽救治疗,特别是检测到病毒学突破及确定突变位点时(A1)。

10.2 拉米夫定

推荐意见:

(1) 对拉米夫定耐药患者换用替诺福韦或替诺福韦联合其他 NAs 抗病毒治疗(A1)。

(2) 如有替诺福韦禁忌证,应考虑阿德福韦联合其他 NAs 治疗(B1)。

(3) 如果患者肝功能代偿良好,可考虑停用拉米夫定改为 PEG-IFN α 治疗(B2)。

10.3 替比夫定

推荐意见:

替比夫定耐药管理遵循拉米夫定耐药患者的管理(B2)。

10.4 克拉夫定

表 4 通过有代表性的研究列出病毒耐药的年累计发生率(%)

抗病毒药物	第 1 年	第 2 年	第 3 年	第 4 年	第 5 年	第 6 年	第 7 年	第 8 年
拉米夫定	24	42	53	70	≥ 65			
阿德福韦酯								
初治患者 ¹⁾	0	3	11	18	29			
拉米夫定耐药患者	4.4~18	18.4~25	34.3	52.3	65.6			
阿德福韦酯+拉米夫定								
拉米夫定耐药患者	1	2	4	4				
恩替卡韦								
初治患者	0.2	0.5	1.2	1.2	1.2	1.2		
拉米夫定难治患者	6	15	36	47	51			
替诺福韦 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0
替比夫定	2.7~4.4	10.8~25.1						
克拉夫定	2.3	24.4						

注:1) HBeAg 阴性患者;2) 经过 72 周治疗,若 HBV DNA 可检测到,则加用恩曲他滨

推荐意见:

克拉夫定耐药管理遵循拉米夫定耐药患者的管理(B2)。

10.5 阿德福韦酯

推荐意见:

(1) 阿德福韦酯耐药患者建议更换替诺福韦或替诺福韦联合恩替卡韦治疗(B1)。

(2) 联合治疗应为替诺福韦联合其他 NAs,而非恩替卡韦联合其他 NAs(B2)。

(3) 若存在替诺福韦用药禁忌,可考虑阿德福韦联合其他 NAs 治疗(B2)。

10.6 恩替卡韦

推荐意见:

(1) 恩替卡韦耐药患者改换替诺福韦或联合替诺福韦抗病毒治疗(B1)。

(2) 若存在替诺福韦用药禁忌,可考虑阿德福韦联合其他 NAs 抗病毒治疗(B2)。

10.7 多药耐药

推荐意见:

(1) 多重耐药患者建议换用替诺福韦或替诺福韦联合恩替卡韦(B1)。

(2) 若有替诺福韦禁忌,可考虑阿德福韦联合其他 NAs 治疗(B2)。

11 应答指导治疗

推荐意见:

(1) 达到完全病毒学应答的患者,每3~6个月检测 HBV DNA 载量,持续治疗直至达到临床终点(B1)。

(2) 部分病毒学应答或原发无应答患者,必须仔细检查服药依从性。对使用低耐药屏障药物患者应转换为高耐药屏障药物(B1)。对使用高耐药屏障药物患者,应转换为另一种高耐药屏障药物或继续原药治疗,但应每间隔3~6个月监测病毒学应答指标(C1)。

(3) 发生病毒学突破时,按基因耐药分析启动挽救治疗(A1)。

(4) 当确定基因耐药突变时,按照 HBV 耐药管理推荐意见调整治疗策略(A1)。

12 特殊人群抗病毒

12.1 急性乙型肝炎

推荐意见:

对于持续重症肝炎或急性肝衰竭的急性乙型肝炎患者应考虑口服抗病毒药物治疗(C1)。

12.2 肝移植人群

推荐意见:

(1) 对于 HBsAg 阳性患者在移植前建议进行 NAs 治疗以便在肝移植前 HBV DNA 达到最低值(A1)。

(2) 在肝移植前进行抗病毒治疗应该遵守 CHB 治疗指南(B1)。

(3) 肝移植后应终生进行 NAs 和乙型肝炎免疫球蛋白治疗以

防止乙型肝炎复发,直至有更多证据证明更佳替代治疗方案出现(B1)。若肝移植术前血清 HBV DNA 阴转,长期监测后可在某些患者中考虑不再使用乙型肝炎免疫球蛋白(B1)。

(4) 若肝移植后出现乙型肝炎复发,推荐强效高耐药屏障 NAs 抗病毒治疗(B1)。若出现基因耐药突变,应遵循 CHB 治疗指南(B1)。

(5) 当 HBsAg 阴性患者接受 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性供体供肝时,该患者应无限期口服抗病毒药物(B1)。

12.3 免疫抑制及接受化疗患者

推荐意见:

(1) 建议启动免疫抑制治疗或化疗前筛查 HBsAg 和 IgG 抗-HBc,如果任一项为阳性应检测血清 HBV DNA(A1)。

(2) 无 HBV 感染的患者应该接种疫苗(B1)。

(3) 若 HBsAg 或 HBV DNA 阳性,启动免疫抑制治疗/化疗同时可考虑预防性抗病毒治疗(A1)。尽管 NAs 选择应考虑血清 HBV DNA 载量、免疫抑制治疗/化疗的强度和持续时间以及成本,如果基线 HBV DNA 高载量或预期进行长期治疗,优先考虑恩替卡韦或替诺福韦(C1)。

(4) 如果 IgG 抗-HBc 阳性且 HBsAg 或 HBV DNA 阴性,不论抗-HBs 结果如何,血清 HBV 和 HBsAg 应该定期检测,在免疫抑制治疗或化疗期间,HBsAg 或者 HBV DNA 出现阳性就需要进行预防性抗病毒治疗(A1)。单独抗-HBc 阳性患者预防性抗病毒治疗可在以下高危患者启动,如利妥昔单抗维持治疗的淋巴瘤患者或进行造血干细胞移植的白血病患者(B2)。

(5) 血清 HBV DNA 应该在预防性抗病毒治疗期间和之后定期监测(A1)。

(6) 预防性抗病毒治疗应该在采用免疫抑制剂治疗或化疗结束后至少维持6个月(C1)。

12.4 慢性肾病及透析患者

推荐意见:

(1) HBsAg 和抗-HBs 阴性的透析患者推荐进行疫苗接种(A1)。

(2) 透析患者口服 NAs 如恩替卡韦和替诺福韦优于 IFN 治疗(B1)。NAs 服用剂量按残留肾功能进行调整。(A1)

12.5 合并 HCV 感染者

推荐意见:

(1) 对 HBV、HCV 合并感染者,确定主要病毒后,遵循主要病毒推荐意见相同策略进行治疗(B1)。

(2) HCV 治疗期间或以后,若确定 HBV 复制可启动抗 HBV 治疗(B1)。

12.6 合并 HDV 感染者

推荐意见:

(1) CHB 合并 HDV 感染的患者应给予 PEG-IFN α 或高剂量 IFN α (9 MU 3次/周)治疗,疗程>1年(B1)。

12.7 合并 HIV 感染者

推荐意见:

- (1) HBV/HIV 合并感染者,因 HBV 引起 ALT 升高应进行抗 HBV 治疗(B1)。
- (2) 目前或近期没有达到高效抗逆转录病毒治疗指征的患者,应当接受 CHB 标准治疗。在这样的情况下,应采用不影响 HIV 复制的 NAs 治疗,以防止 HIV 交叉耐药的发生(B1)。
- (3) 需要同步治疗 HIV 和 HBV 的患者应采用对二者都有效的高效抗逆转录病毒药物,例如替诺福韦/恩曲他滨或替诺福韦联合拉米夫定(B1)。

12.8 育龄妇女

推荐意见:

- (1) PEG-IFN α 因其有限的治疗时间故而对将要怀孕的女性患者是优选治疗方案(C1)。然而,PEG-IFN α 治疗会导致胎儿畸形,怀孕期间禁止使用。故建议使用时采取避孕措施(A1)。
- (2) 在怀孕期间需要抗病毒治疗,推荐妊娠 B 类 NAs(B1)。
- (3) 妊娠期抗病毒治疗方案应遵循 CHB 治疗基本原则,同时考虑母亲和胎儿的风险及受益来做决定(C1)。
- (4) 接受 NAs 治疗女性不推荐采取母乳喂养(C1)。

12.9 儿童和青少年 HBeAg 阳性母亲的新生儿出生后 12 h 内注射乙型肝炎免疫球蛋白及乙型肝炎疫苗可阻断 90% ~ 95% 的围产期感染。在韩国,处于免疫耐受期的儿童、<6 岁及 >12 岁的患者 HBeAg 自发血清学转换率分别为 4.6%、7.1%、28.0%。对 CHB 儿童的长期治疗日益受到人们关注,应慎重决定抗病毒治疗。抗病毒治疗应考虑到药物不良反应以及可影响将来治疗方案的病毒耐药的潜在问题。由于儿童可能在 20 岁左右会出现纤维化及此后可能会出现原发性肝癌,因此不应错过治疗时间窗。

对处于免疫耐受阶段儿童进行的治疗并不获益。并且有较高耐药的风险,这将导致患者后续治疗可选药物减少。对 ALT 持续升高的儿童应评估病毒学复制情况,包括 HBV DNA 载量。HBeAg 阳性儿童若持续 6 个月 ALT > 2 × ULN,HBV DNA > 20 000 IU/ml,应考虑抗病毒治疗。ALT 急性升高 > 5 ×

ULN 可能会出现 HBeAg 血清学转换,因此对此类患者若不出现肝功能失代偿,应至少观察 3 个月再考虑治疗。对肝活组织检查存在中-重度坏死性炎症或门静脉周围纤维化的儿童,应进行抗病毒治疗。抗病毒治疗应考虑儿童年龄、肝穿刺结果、乙型肝炎肝硬化或肝癌家族史等因素。对于肥胖儿童应警惕脂肪肝所致 ALT 升高的可能性。PEG-IFN α 和拉米夫定在肝脏组织学炎症活动度评分较高者效果更好。

IFN α 可应用于 12 岁以上儿童,其优点包括有限治疗终点且不会出现耐药,其不良反应包括发热、流感样症状、骨髓抑制、抑郁、短暂生长抑制。IFN α 禁用于失代偿期肝硬化及自身免疫性疾病的儿童。PEG-IFN 治疗 CHB 儿童的临床试验正在进行中,PEG-IFN 治疗慢性丙型肝炎儿童的有效性安全性已被证实。

推荐意见:

- (1) 对 HBeAg 阳性且 HBV DNA > 20 000 IU/ml 或 HBeAg 阴性且 HBV DNA > 2000 IU/ml 的 CHB 儿童,若出现 AST 或 ALT > 2 × ULN 6 个月以上或肝组织学有中-重度坏死性炎症或门静脉周围纤维化证据,应考虑抗病毒治疗(A1)。
- (2) 替诺福韦、恩替卡韦、IFN α 为 CHB 儿童一线治疗方案(B1)。关于 PEG-IFN 治疗 CHB 儿童的数据很少,其应用可参考成人研究结果(C1)。
- (3) 若儿童出现耐药,治疗策略可参照成人耐药管理进行(B1)。

[本文首次发表于: Clin Mol Hepatol, 2016, 22: 18-75]

引证本文: LI J, XU BG, HAN T. An excerpt of KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B (2016) [J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(9): 1653-1658. (in Chinese)
李隽,徐佰国,韩涛. 《2016 年韩国肝病学会慢性乙型肝炎临床实践指南》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9): 1653-1658.

(本文编辑: 刘晓红)

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》将为论著类文章增加视频服务

为了给读者带来全新的视觉体验和阅读方式,本刊现为论著类文章、特别是外科类文章(如外科手术、介入治疗等)提供视频服务。论文结果中如有相关视频文件可以在采编系统投稿时一并上传,文章录用后,我们会将视频放在官网上,同时文章中会附视频二维码,读者扫描二维码即可观看。

视频的具体要求: 1) 时长尽量不要超过 20 分钟; 2) 视频清晰度 > 480P; 3) 为该视频提供 200 字左右的文字说明。

欢迎广大作者踊跃提供视频。视频一经采用,编辑部会酌致稿酬。

《临床肝胆病杂志》编辑部
2016 年 9 月 20 日