

《2017年EASL临床实践指南： 乙型肝炎病毒感染的管理》要点解读

黄 昂, 孙 颖, 邹正升

[摘要] 本文对《2017年EASL临床实践指南：乙型肝炎病毒感染的管理》中HBV感染自然史的命名、抗病毒治疗的适应证、药物的选择（包括初治用药、联合用药）、停药时机及特殊人群的抗病毒治疗等方面进行解读，以期将指南更好地应用于临床实践。

[关键词] 乙型肝炎；乙型肝炎病毒；指南

[中国图书资料分类号] R-058；R575.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2017)03-0129-04

DOI:10.3969/j.issn.1007-8134.2017.03.002

Interpretation of EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of HBV infection

HUANG Ang, SUN Ying, ZOU Zheng-sheng*

Center of Non-infectious Liver Diseases, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

*Corresponding author, E-mail: zszou302@163.com

[Abstract] This paper interprets the nomenclature of natural history of HBV infection, indications and strategies of anti-viral therapy, choice of initial and combined drugs, discontinuation time and treatment in special patient groups in EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of HBV infection. It aims to improve clinical application of the guideline.

[Key words] hepatitis B; HBV; guidelines

全球约 1/3 的人群既往或当前存在 HBV 感染的血清学证据，其中 3.5 亿~4.0 亿人为慢性 HBsAg 携带者^[1]。慢性 HBV 感染的疾病谱和自然史存在多样性和可变性，可从非活动性携带状态转为进展性慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB），而后者可进一步发展为肝硬化和肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）^[2-3]。欧洲肝脏研究协会（EASL）新近发布了《2017年EASL临床实践指南：乙型肝炎病毒感染的管理》^[4]，参考“推荐意见分级的评估、制定和评价（GRADE）”系统对证据的质量和推荐意见的强度进行评估，更新了关于 HBV 感染优化管理的推荐意见共 78 条。现将新版指南中较为重要和更新的内容进行简要的介绍及解读。

1 乙型肝炎自然病史重新命名

我国 2015 年乙型肝炎指南（下简称我国指南）中 HBV 感染的自然史划分为 4 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^[5]。EASL 新版指南将感染自然史分为 5 期，依

次为 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染期、HBeAg 阳性慢性乙型肝炎期、HBeAg 阴性慢性 HBV 感染期、HBeAg 阴性慢性乙型肝炎期及 HBsAg 阴性期。

1.1 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染期 过去称之为免疫耐受阶段，该阶段患者尽管 ALT 水平正常，肝组织很少有或没有炎症或纤维化，但 HBV DNA 整合和克隆到肝细胞内比较常见，因而仍有发生 HCC 的高风险^[6-7]。

1.2 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎期 该期患者以血清 HBeAg 阳性，HBV DNA 和 ALT 显著升高，肝组织明显炎症坏死和肝纤维化为特征^[6]。

1.3 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染期 过去处于该阶段的患者称之为非活动性携带者，指血清抗-HBe 阳性，ALT 水平正常，肝组织轻度或没有炎症或纤维化的患者。这部分患者发展为肝硬化肝癌的机率较低，但常发展为慢性肝炎。通常这部分患者血清 HBsAg 滴度较低（< 1000 IU/ml）^[6, 8]。

1.4 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎期 HBeAg 阴性，但 ALT 反复波动，肝组织有炎症和纤维化，这部分患者大部分会伴有 HBV 前 C 区和 C 区的变异，疾病自行缓解的机率很低^[6]。

1.5 HBsAg 阴性期 也称为隐匿性 HBV 感染，这部分患者血清中不能检测出 HBsAg，并且在大部分情况下，不能检测出 HBV DNA，但肝组织中

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目（81501652）；国家自然科学基金青年科学基金项目（81600453）

[作者单位] 100039 北京，解放军第三〇二医院非感染性肝病诊疗与研究中心（黄昂、孙颖、邹正升）

[通信作者] 邹正升，E-mail: zszou302@163.com

可以检测出 HBV DNA 或 HBV cccDNA。如果患者 HBsAg 消失发生在肝硬化之后, 仍有肝硬化持续进展甚至 HCC 发生的风险。在免疫抑制情况下, HBV 可能出现再激活^[6, 9]。

2 治疗终点

我国指南中的治疗终点: ①理想的终点。HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性患者, 停药后获得持久的 HBsAg 消失, 可伴或不伴 HBsAg 血清学转换。②满意的终点。HBeAg 阳性患者, 停药后获得持续的病毒学应答, ALT 复常, 并伴有 HBeAg 血清学转换; HBeAg 阴性患者, 停药后获得持续的病毒学应答和 ALT 复常。③基本的终点。如无法获得停药后持续应答, 抗病毒治疗期间长期维持病毒学应答 (HBV DNA 检测不到)。

与国内指南相比, EASL 新指南治疗终点的表述更为具体: ①诱导 HBV DNA 水平的长期抑制, 是目前所有治疗策略的主要治疗终点。②对于 HBeAg 阳性 CHB 患者, 经治疗获得 HBeAg 清除, 伴或不伴 HBeAb 血清学转换, 是有价值的治疗终点, 因为这通常表示获得了对慢性 HBV 感染的部分免疫控制。③生化学应答 (定义为血清 ALT 水平恢复正常) 应考虑为附加的治疗终点, 大多数 HBV 复制被长期抑制的患者均可达到该终点。④ HBsAg 清除, 伴或不伴 HBsAb 血清学转换, 是最理想的治疗终点, 表明对 HBV 复制和病毒蛋白表达的完全抑制^[6, 10-12]。

EASL 新指南把 HBsAg 消失作为最佳的治疗终点, 称为“功能性治愈”。尽管目前治疗不能清除 cccDNA 和已经与肝细胞整合的 HBV DNA, 但 HBsAg 的清除对患者安全停药和长期预后都有明显的益处, HBsAg 清除后也须要监测相关指标变化, 这部分患者仍有发生 HCC 的风险 (约 0.55%)^[13]。

3 抗病毒治疗的适应证

整体上, 治疗适应证已得到拓展。EASL 新指南明确地列出了 5 个适应证: ①所有 HBeAg 阳性或阴性 CHB 患者, 如果 HBV DNA > 2000 IU/ml, ALT > 正常值上限 (upper limits of normal, ULN) 和 / 或肝脏中度炎症坏死或纤维化, 应该接受治疗。②代偿期或失代偿期肝硬化患者只要血清中检出 HBV DNA, 无论 ALT 水平高低, 均须要治疗。③ HBV DNA > 20 000 IU/ml、ALT > 2×ULN 的患者, 无论肝纤维化程度, 应该开始治疗。④ HBeAg 阳性慢性 HBV 感染患者, 如果 ALT 水平持续正常,

HBV DNA 水平较高, 年龄 > 30 岁, 无论肝组织学病变严重程度, 可以给予治疗。⑤ HBeAg 阳性或阴性慢性 HBV 感染, 有 HCC 或肝硬化家族史, 且有肝外表现的患者, 即使不满足典型的治疗适应证, 也可以给予治疗^[4, 14]。

相对于我国指南, EASL 新指南对于抗病毒治疗的适应证明显放宽: ①不再根据 HBeAg 阳性或阴性来对 HBV DNA 水平提出要求; ②我国指南治疗起始时要求 ALT 持续升高 ≥ 2×ULN, EASL 新指南指出只要 HBV DNA > 2000 IU/ml, ALT > ULN, 均应该接受治疗; ③我国指南对于 ALT 持续正常, 年龄 > 30 岁, 建议行肝活组织检查或无创性检查后决定是否治疗, 而 EASL 新指南指出 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染患者, ALT 水平持续正常, HBV DNA 水平较高, 年龄 > 30 岁, 即可以给予治疗; ④我国指南对于 ALT 持续正常, 且伴有肝硬化或 HCC 家族史的患者, 建议行肝活组织检查或无创性检查后决定是否治疗, 而 EASL 新指南指出有 HCC 或肝硬化家族史, 同时有肝外表现的慢性 HBV 感染者, 即使不满足典型的治疗适应证, 均可以给予治疗。

4 抗病毒治疗的药物选择

对 CHB 患者可采用核苷 (酸) 类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 或 IFN-α (当前主要是 Peg-IFNα) 治疗。

应用 NAs 治疗初治 CHB 患者: 我国指南仅表述为初治时优先推荐恩替卡韦 (ETV) 或替诺福韦 (TDF)。EASL 新指南对于 CHB 初治患者的用药推荐: 一线治疗用药在 ETV、TDF 的基础上, 新增替诺福韦艾拉酚胺富马酸 (TAF) 这一新药, 而对于拉米夫定 (LAM)、阿德福韦 (ADV) 和替比夫定 (LdT) 明确不予推荐^[4, 15-16]。

Peg-IFNα 与 NAs 联合或序贯治疗: 对于联合治疗, 我国指南仅表述为 Peg-IFNα 与 NAs 的联合治疗方案是否能提高疗效不确切。对于序贯治疗, 我国指南表述为使用 NAs 降低病毒载量后联合或序贯 Peg-IFNα 的方案, 较 NAs 单药在 HBeAg 血清学转换及 HBsAg 水平下降方面有一定的优势。EASL 新指南指出尽管联用 NAs 和 Peg-IFNα 的理论优势在于兼得 NAs 的强效抗病毒作用和 IFN-α 的免疫调节作用, 但在临床实践中这种优势尚缺乏证据, 并且也存在如何选择病例、把握治疗时机和确定疗程等问题^[17-18]。因此, EASL 新指南明确: ①不推荐 NAs 与 IFN 的联合应用于初始治疗; ②对于初治 HBeAg 阳性患者, 不推荐短期应用

NAs 抑制病毒复制后更改为 Peg-IFN α 治疗；③对于长期 NAs 治疗病毒不复制的部分应答患者，不推荐加用 Peg-IFN α 或改为单用 Peg-IFN α 治疗。

5 CHB 患者停用 NAs 治疗的时机

对于 HBeAg 阳性 CHB 患者，我国指南表述为：建议 NAs 的总疗程至少 4 年，在达到 HBV DNA 低于检测值下限、ALT 复常、HBeAg 血清学转换后，再巩固治疗至少 3 年（每隔 6 个月复查 1 次）仍保持不变者，可考虑停药^[19]。而 EASL 新指南则指出：无肝硬化的 HBeAg 阳性 CHB 患者，若获得稳定的 HBeAg 血清学转换，HBV DNA 检测不出，且完成至少 12 个月的巩固治疗后，可停用 NAs，停用后，要保证密切监测^[20]。

对于 HBeAg 阴性 CHB 患者，我国指南表述为：HBeAg 阴性患者抗病毒治疗具体疗程不明确，且停药后肝炎复发率高，因此治疗疗程宜长。建议达到 HBsAg 消失且 HBV DNA 检测不到，再巩固治疗 1.5 年仍保持不变时，可考虑停药^[21]。而 EASL 新指南则指出：对非肝硬化 HBeAg 阴性 CHB 患者，若应用 NAs 持续治疗已获得长期（ ≥ 3 年）病毒学抑制，且停用 NAs 后实现密切监测，可考虑停用 NAs^[4, 20]。

6 Peg-IFN α 应答和停止治疗的预测因素

HBV 至少有 9 个基因型（A-J），我国以 B 型和 C 型为主^[22]。我国指南在 IFN- α 抗病毒治疗过程中的预测因素基本不考虑基因型的差异。EASL 新指南则充分细化了不同基因型 CHB 患者 Peg-IFN α 治疗应答和停止治疗的预测因素^[23-26]，便于临床上的实际操作。① HBeAg 阳性 CHB 患者应用 Peg-IFN α 治疗 12 周时，基因 B 和 C 型患者的 HBsAg 水平 $> 20\ 000$ IU/ml 或基因 A 和 D 型患者的 HBsAg 水平无下降，随后发生 HBeAg 血清学转换可能性极低，可作为 Peg-IFN α 停止治疗的预测标准。② 基因 A 和 D 型 HBeAg 阳性 CHB 患者应用 Peg-IFN α 治疗 24 周时，如果 HBsAg 水平 $> 20\ 000$ IU/ml，随后发生 HBeAg 血清学转换的可能性极低，可以作为 Peg-IFN α 停止治疗的预测标准。③ 基因 D 型 HBeAg 阴性 CHB 患者应用 Peg-IFN α 治疗 12 周时，联合 HBsAg 水平无下降和血清 HBV DNA 水平下降 $< 2\log_{10}$ IU/ml，可以预测无应答，应该作为停用 Peg-IFN α 的预测标准。

7 特殊患者人群的治疗

EASL 新指南对某些特殊人群的治疗有了更具

体、明确的更新。

7.1 妊娠妇女 我国指南仅建议免疫耐受期妊娠中后期 HBV DNA $> 2 \times 10^6$ IU/ml 的孕妇，在充分沟通知情同意基础上，可于妊娠第 24 ~ 28 周开始给予 TDF、LdT 或 LAM 治疗。可于产后停药，并加强随访和监测。产后可以母乳喂养^[27]。EASL 新指南对于所有 HBV DNA 水平高（ $> 200\ 000$ IU/ml）或 HBsAg 水平 $> 4\log_{10}$ IU/ml 的孕妇，均建议应于妊娠第 24 ~ 28 周时开始应用 TDF 抗病毒预防，并持续至分娩后 12 周^[27-30]。对于未治疗或应用基于 TDF 治疗或预防的 HBsAg 阳性女性，并不禁忌母乳喂养^[4, 27-30]。此外，除 TDF 外，没有推荐其他 NAs 药物^[4]。

7.2 卫生保健工作者 EASL 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。而对于 HBsAg 阳性且 HBV DNA > 200 IU/ml 的外科医生、妇科医生及牙科医生等医务工作者，再次从事易于发生 HBV 暴露的工作程序前，建议选用强效的 ETV、TDF 或 TAF 进行治疗，将 HBV DNA 理想地控制在检测不出或至少 < 200 IU/ml 的水平，以降低传播风险^[31-33]。

8 小 结

2017 年 EASL 新指南有了全方面的更新，包括从 HBV 感染自然史的命名、药物的选择（包括初治用药、联合用药）、停药以及随访都进行了更新。在停药方面，特别是对于 NAs 停药指征有了较大的变动，有待今后更多的循证医学证据加以完善。另外对临床上一些难点和疑点进行了重新定义并给出了一些新的指导意见，但仍有很多问题亟待解决，比如：如何加快 HBsAg 的血清转换等。在目前根除 HBV 手段尚缺乏的情况下，这些长期困扰临床医师和患者的问题，还需要更多的投入和更深入的研究。

【参考文献】

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, *et al.* Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity [J]. *Vaccine*, 2012, 30(12):2212-2219.
- [2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859):2095-2128.
- [3] Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, *et al.* A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact [J]. *Int J Epidemiol*, 2005, 34(6):1329-1339.
- [4] 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.
- [5] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment [J]. *Liver Int*, 2009, 29 (Suppl 1):S100-S107.
- [6] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2):399-420.
- [7] Mason WS, Gill US, Litwin S, *et al.* HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5):986-998.
- [8] Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, *et al.* The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2):398-411.
- [9] Yang R, Song G, Guan W, *et al.* The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen [J]. *J Virol Methods*, 2016, 228(1):39-47.
- [10] 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.
- [11] Spradling PR, Bulkow L, Teshale EH, *et al.* Prevalence and causes of elevated serum aminotransferase levels in a population-based cohort of persons with chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4):785-791.
- [12] Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy [J]. *Gastroenterology* 2015, 148(1):221-244.
- [13] Liu J, Yang HL, Lee MH, *et al.* Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2014, 63(10):1648-1657.
- [14] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1):237-264.
- [15] Petersen J, Heyne R, Mauss S, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year prospective field practice study in Germany [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(10):3061-3071.
- [16] Marcellin P, Zoulim F, Hezode C, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year, prospective, real-world study in France [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(10):3072-3083.
- [17] Chi H, Hansen BE, Guo S, *et al.* Pegylated interferon alfa-2b add-on treatment in hepatitis B virus envelope antigen-positive chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogue: a randomized, controlled trial (PEGON) [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(7):1085-1093.
- [18] Bourliere M, Rabiega P, Ganne-Carrie N, *et al.* Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(3):177-188.
- [19] Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, *et al.* Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2):491-498.
- [20] Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, *et al.* Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review [J]. *Hepatology*, 2016, 63(5):1481-1492.
- [21] Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, *et al.* Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients [J]. *Hepatology*, 2013, 58(6):1888-1896.
- [22] Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J [J]. *Semin Liver Dis*, 2013, 33(2):97-102.
- [23] Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, *et al.* Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels [J]. *Hepatology*, 2013, 58(3):872-880.
- [24] Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, *et al.* Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6):1153-1159.
- [25] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, *et al.* Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(5):1006-1011.
- [26] Goulis I, Karatapanis S, Akriviadis E, *et al.* On-treatment prediction of sustained response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B patients [J]. *Liver Int*, 2015, 35(5):1540-1548.
- [27] 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.
- [28] Pan CQ, Duan Z, Dai E, *et al.* Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(24):2324-2334.
- [29] Zou H, Chen Y, Duan Z, *et al.* Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers [J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(2):e18-e25.
- [30] Chen HL, Lee CN, Chang CH, *et al.* Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus [J]. *Hepatology*, 2015, 62(2):375-386.
- [31] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus-infected health-care providers and students [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2012, 61(RR-3):1-12.
- [32] Gerlich WH. Reduction of infectivity in chronic hepatitis B virus carriers among healthcare providers and pregnant women by antiviral therapy [J]. *Intervirology*, 2014, 57(3-4):202-211.
- [33] Raven SF, de Heus B, Wong A, *et al.* Fluctuation of viremia in hepatitis B virus-infected healthcare workers performing exposure-prone procedures in the Netherlands [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016, 37(6):655-660.

(2017-05-11 收稿 2017-06-07 修回)

(本文编辑 赵雅琳)