

• 专家建议 •

干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议 (2010 年更新)

万谋彬 翁心华

2007 年《中华传染病杂志》发布《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议》^[1]（《专家建议》）以来，编辑部收到包括来自基层在内的各级临床医师的多方面反馈信息，其中大多数认为通过学习和应用《专家建议》加深了对干扰素个体化治疗慢性乙型肝炎的认识，为科学、合理地应用干扰素起了积极指导和帮助作用，并热切期望《专家建议》能得到定期修改和更新。为此，《中华传染病杂志》于 2009 年 10 月 6 日召集全国有关专家举行了专题研讨会。与会专家回顾了干扰素治疗慢性乙型肝炎的最新研究进展，复习了欧洲肝病学会和美国肝病学会最新发布的慢性乙型肝炎的临床指南^[2-3]，对当前治疗慢性乙型肝炎的有关热点问题进行了专门研讨。在此基础上更新的《专家建议》初稿于 2010 年 1 月 9 日提交至更大范围的专家研讨会进行审议和修改，最终根据多数专家意见形成目前的《专家建议》。

一、干扰素治疗慢性乙型肝炎的相关问题

1. 对于干扰素作用的基本认识：慢性乙型肝炎发病的基本因素是持续的病毒复制和机体对病毒的免疫反应。免疫功能正常人群感染 HBV 后能在短时期内有效清除病毒，基本不发展为慢性感染。大多数慢性乙型肝炎患者对 HBV 免疫耐受，难以通过免疫反应清除病毒。病程中患者反复出现肝脏炎性反应坏死和纤维化，甚至最终进展至肝硬化和肝细胞癌。目前，对慢性乙型肝炎的治疗策略是长期最大限度地抑制病毒复制，或通过增强机体免疫反应来提高清除病毒能力。干扰素是目前公认治疗慢性乙型肝炎的重要药物，具有增强清除

病毒的免疫功能和直接抑制病毒的作用。

干扰素的基础研究和临床应用已有半个多世纪的历史，干扰素治疗慢性乙型肝炎也走过 30 多年历程，积累了丰富的经验。以往研究已经证实，干扰素治疗慢性乙型肝炎在相对确定的疗程内患者的病毒抑制率和 HBeAg 消失率或血清学转换率较高，停药后复发率较低。取得持续应答的患者可改善远期预后，减少肝硬化和肝细胞癌的发生率，提高生存率。近年的聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎的临床研究完善了以往普通干扰素研究中的某些不足，如设计不够严谨、检测方法不够敏感、病例数不够多、亚裔患者偏少、疗程偏短等。国际多中心研究结果显示，聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗 HBeAg 阳性患者比普通干扰素具有更高的 HBeAg 血清学转换率^[4]。聚乙二醇干扰素 α -2a 单药或联合拉米夫定治疗 HBeAg 阳性和阴性患者 48 周、停药 24 周比拉米夫定单药治疗也有更高的持续应答率，接受聚乙二醇干扰素 α -2a 单药或联合拉米夫定治疗的 HBeAg 阳性和阴性患者中均有一定比例患者出现 HBsAg 消失或血清学转换^[5-6]。另一项欧洲的研究中，266 例 HBeAg 阳性患者接受聚乙二醇干扰素 α -2b 或联合拉米夫定治疗 52 周。结果显示两组患者在结束治疗并停药 6 个月的 HBeAg 阴转率相同，HBsAg 阴转率为 7% 比 7%，患者的持久应答率相等^[7]。这些研究结果提示，聚乙二醇干扰素（包括普通干扰素）对慢性乙型肝炎的治疗应答较持久、治疗目标相对更高，即有望在相对确定的疗程内达到 HBV DNA 明显下降或抑制病毒的“基本”目标，更有望争取实现 HBeAg 血清学转换的“满意”目标，甚至 HBsAg 消失的“理想”目标。干扰素和核苷（酸）类似物都是治疗慢性乙型肝炎的有效药物，两种治疗方法具有互补性，如果其中一种方法疗效不明显、甚至无效时改换成另一种治疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2010.04.001

作者单位：200433 上海，第二军医大学长海医院感染科（万谋彬）；华山医院感染科（翁心华）

通信作者：翁心华，Email: xinhua_weng2002@yahoo.com.cn

方法仍可有效。因此,对于优先选择干扰素(包括聚乙二醇干扰素)治疗的患者,经一段时间治疗后有病毒学或血清学应答者继续治疗;无应答者改变治疗方法,如联合或序贯使用核苷(酸)类似物治疗并不会影响后续治疗的效果。有些患者在干扰素治疗后由于免疫反应增强可能提高对核苷(酸)类似物的治疗应答。因此,干扰素治疗慢性乙型肝炎是实现“理想”治疗目标或“满意”治疗目标的重要治疗方法,干扰素是初治患者的优先选择药物。

关于治疗慢性乙型肝炎的药物选择,见建议 1。

2. 干扰素应用中的个体化治疗:我国《慢性乙型肝炎防治指南》(《指南》)明确指出,慢性乙型肝炎治疗的总体目标是最大限度地长期抑制或消除 HBV,减轻肝细胞炎症反应坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝细胞癌及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间^[8]。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。《指南》还明确了干扰素治疗的适应证、基本治疗方案和疗程、疗效预测因素、治疗过程中的监测和随访、不良反应的处理以及干扰素使用的禁忌证等,是指导临床医师合理应用干扰素的规范和基本原则。但由于患者的诸多个体因素不同,如感染途径、性别、年龄、遗传背景、病程长短、病情程度、药物敏感性、不良反应耐受力、病毒基因型等,患者对乙型肝炎病毒的免疫反应能力也不相同,按同样治疗方案是否有效或起效时间也不尽一致。因此,在按《指南》规范治疗过程中根据患者具体情况实施个体化治疗对取得更好的疗效非常重要,尤其对于基于增强免疫功能的干扰素治疗更为突出。与其他抗病毒治疗药物相比,患者对于干扰素治疗反应的个体差异更大、疗效影响因素更复杂,根据病毒学或血清学应答情况和不良反应调整剂量或者疗程的需要不同,更需要针对患者的具体情况实施个体化治疗方案。

关于干扰素的个体化治疗,见建议 2。

3. 治疗对象选择:关于干扰素治疗慢性乙型肝炎的对象和适应证,已有明确的界定。美国肝病研究学会和欧洲肝病学会的指南推荐聚乙二醇干扰素 α -2a 作为优先选择的药物之一。一般认为,相对年轻的患者、希望近年内生育的患者、期望短期完成治疗的患者、初次接受抗病毒治疗的

患者,应优先推荐疗程相对较短且相对固定的干扰素治疗。有研究结果显示,聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗 HBeAg 阳性患者 48 周后随访 24 周时,ALT $>5 \times$ 正常值上限(ULN)患者的 HBeAg 血清学转换率达 41%,HBV DNA ≤ 9.07 lg 拷贝/mL 患者达 53%。HBeAg 血清学转换患者随访 1 年仍继续维持 HBeAg 血清学转换者达 86%,HBV DNA $<1 \times 10^5$ 拷贝/mL 的患者达 80%^[9]。聚乙二醇干扰素 α -2a 或联合拉米夫定治疗 HBeAg 阴性患者 48 周后停药随访 3 年,HBsAg 消失者达 8%^[10]。HBeAg 血清学转换、HBsAg 消失或血清学转换是目前公认的“满意”或“理想”治疗终点,是更高的抗病毒治疗目标。这些可能经治疗达到较高治疗目标的患者应是优先选择聚乙二醇干扰素的治疗对象。

关于优先选择聚乙二醇干扰素的治疗对象,见建议 3。

4. 治疗时机把握:已经公认,免疫清除期慢性乙型肝炎患者适合抗病毒治疗。这个时期的患者 ALT 水平升高伴随肝细胞炎症反应坏死,血清 HBV DNA 水平比免疫耐受患者降低。根据患者 ALT 水平来把握干扰素治疗时机非常重要。ALT 水平变化是慢性乙型肝炎患者免疫反应比较直观的指标。免疫清除期患者的 ALT 水平随免疫反应状态不同,呈现“升高、下降、复常”动态变化。ALT 水平较高的患者免疫反应较强,ALT 较低患者免疫反应较弱,ALT 正常时免疫反应更弱。ALT 较高水平(如 $2 \times$ ULN,甚至 $5 \times$ ULN 以上)、血清 HBV DNA 较低水平(如 1×10^6 拷贝/mL 以下)、较明显的肝细胞炎症反应坏死(如 G2 以上)的患者经抗病毒治疗后持续应答率较高。但患者免疫反应过于强烈,干扰素治疗时免疫反应可能进一步增强,有导致肝脏失代偿的风险。因此,我国和国际上相关专业学会的指南都认为 ALT 水平升高($2 \sim 10$) \times ULN 是干扰素治疗的适合时机,是有效和安全的。换言之,ALT 水平正常或轻度升高($<2 \times$ ULN)患者经干扰素治疗的应答率较低;ALT 明显升高($>10 \times$ ULN)患者免疫反应较强,治疗后可能有失代偿风险。如何对这些患者实施干扰素治疗是临床不可避免的问题,也是指南中尚未重点涉及到的问题。

关于 ALT($1 \sim 2$) \times ULN 或 ALT $>10 \times$ ULN 患者的干扰素治疗问题,见建议 4。

5. 基本剂量和疗程及个体化调整: 我国《指南》与国际上的指南或共识对于干扰素治疗慢性乙型肝炎的剂量和疗程都有明确的阐述。聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性患者的推荐剂量都是 180 μ g, 每周 1 次皮下注射, 推荐疗程都是 1 年。这种基本剂量和疗程是根据临床试验的设计和结果提出的。由于临床治疗患者和临床试验入选患者的基本情况、药物反应和耐受性不一定相同, 针对不同患者具体情况进行个体化调整剂量和疗程是有必要和有根据的。在对聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗患者个体化剂量调整时, 主要根据患者对药物的耐受情况, 特别是根据全身不良反应或外周血 WBC 总数和中性粒细胞计数、PLT 计数下降情况短时间下调剂量, 或者适当延长注射间隔时间, 包括暂停用药, 同时加强随访观察。一旦不良反应减轻或监测指标有所恢复, 再回调至常规剂量或从小剂量开始恢复用药。

干扰素治疗应答与治疗时间长短有关, 对已发生应答的患者, 维持治疗时间长短与持续应答率有关。聚乙二醇干扰素 α -2a 的推荐疗程是 1 年, 这是根据临床试验设计确定的。但已有初步研究结果显示, 适当延长治疗时间可提高应答率; 对于已发生治疗应答的患者, 适当延长巩固治疗有助于提高持续应答率, 减少复发机会; 对于部分应答患者, 如 HBV DNA 明显下降、甚至降低到检测水平之下, 但 HBeAg 不消失或未出现抗-HBe 血清转换的患者, 延长疗程有助于提高 HBeAg 血清学转换率。对于治疗一段时间后无应答的患者, 经过继续观察治疗后仍无应答, 可在未完成 1 年基本疗程时, 改变治疗方案, 如联合或改用其他药物治疗。在调整疗程包括改变治疗方法时, 应全面综合评价, 包括治疗时间是否充足、是否做过剂量或注射间隔时间调整、是否由于剂量调整使总治疗剂量不足、总疗程或维持巩固治疗时间是否足够、患者依从性是否良好等。

关于聚乙二醇干扰素 α -2a 的基本剂量和疗程的个体化调整, 见建议 5。

6. 治疗过程中的监测、随访和处理: 慢性乙型肝炎抗病毒治疗过程中的监测和随访是临床实践中的重要问题, 有关技术规范中都有明确阐述。由于不同患者对于干扰素治疗的应答时间、药物不良反应发生率、药物耐受情况等诸多不同, 在干扰素治疗过程中密切监测和随访非常重要。目前

临床上仍存在以下情况, 值得关注。如不够重视治疗前基线检测、不够重视治疗过程中的定期监测和随访、不够重视根据监测结果及时正确处理、不够重视根据患者治疗应答进行个体化方案调整、不够重视结合治疗中 HBV DNA 或 HBeAg 检测的动态变化来认识和处理 ALT 的变化等。

在实施干扰素治疗前, 应对患者进行包括精神状况在内的整体病情程度评估, 要作治疗前重要指标的基线测定。这些重要指标的基线水平对于临床判断治疗中不良反应严重程度及判断是否出现治疗应答有重要意义。治疗过程中应进行包括不良反应和疗效指标的监测, 治疗初期以监测不良反应为主, 治疗 1 个月以后应结合疗效指标进行监测。应根据不良反应严重程度来调整监测间隔时间, 最长间隔时间不应超过 1 个月。疗效监测指标应包括 ALT、HBV DNA、HBeAg 或 HBsAg 定量或半定量检测, 应特别关注动态变化。ALT 水平明显升高时应密切观察, 基本正常后可延长监测时间间隔。对于治疗初期出现的 ALT 水平升高, 应正确认识, 要结合 HBV DNA 水平的变化来分析, 要与患者及时沟通、合理处置。对于治疗过程中出现的 ALT 升高不宜轻易单纯采用“降酶”治疗, 以免影响观察疗效。一般来说, 发生应答的患者最先出现 HBV DNA 下降, 同时伴有 ALT 升高。因此 HBV DNA 和 ALT 是疗效监测中的重要指标, 应密切监测, 明显下降后再延长监测时间间隔。不同患者发生病毒学应答的模式不同, 早期应答可出现在治疗后 3 个月之内、延迟应答可出现在治疗后 6 个月, 甚至 6 个月以上。对于未出现早期应答的患者应在继续治疗的过程中更加密切观察, 关注 HBV DNA 的动态变化, 关注是否可能发生延迟应答。对治疗过程中 HBV DNA 下降, 继续治疗时又再次上升 1 个 lg 以上, 应及时复查, 排除检测误差者可能提示治疗失败, 应考虑改变治疗方案。对于达到治疗终点后结束治疗的患者, 应当密切随访, 6 个月内未复发者可逐渐延长随访间隔时间。随访中发现的复发患者, 应根据具体情况选择适当的方法进行再治疗。

关于聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗中的监测、随访和处理, 见建议 6。

7. 疗效预测指标及时间节点: 目前已经公认, 慢性乙型肝炎需要长期抗病毒治疗, 但是长期

治疗的时间上限尚未阐明。因此,在尽可能短的有限时间内预测长期治疗的效果至关重要,是目前关注的焦点。近年来长期疗效预测研究取得很大进展,为临床提供了许多有益的、可供参考的循证医学证据。慢性乙型肝炎疗效预测研究中涉及的药物包括干扰素(聚乙二醇干扰素)和核苷(酸)类似物,预测指标主要是治疗早期 HBV DNA 水平变化、HBeAg 定量或半定量变化、HBsAg 定量变化。预测时间节点主要是治疗后 3~6 个月或 12 个月。预测内容主要是早期应答与治疗 1 年或以上的病毒学应答率、持续应答率、核苷(酸)类似物的耐药发生率。有研究结果表明,治疗早期的 HBV DNA 下降情况对于远期病毒学应答率或耐药发生率有一定预测作用,预测时间节点以治疗后 6 个月较适合,但对病毒抑制作用较弱的药物预测时间节点可能要较迟一些。近来有些研究探讨了聚乙二醇干扰素治疗患者的早期 HBeAg 或 HBsAg 定量变化与治疗结束后持续应答的关系,但总体上来说,慢性乙型肝炎的疗效预测不如慢性丙型肝炎的疗效预测准确性高,特别是对于持续应答的阳性预测率不够高;在预测时间节点上不如慢性丙型肝炎早,所以进行疗效预测时应重视 HBeAg 或 HBsAg 定量或半定量变化,并结合其他指标进行综合判断。

关于聚乙二醇干扰素治疗患者的疗效预测,见建议 7。

8. HBeAg 或 HBsAg 定量或半定量检测及疗效预测和疗程调整问题:抗病毒治疗过程中 HBeAg 或 HBsAg 水平动态变化及对持续应答预测作用的研究越来越多地受到关注。有研究报道,聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗 271 例 HBeAg 阳性患者 48 周,同时连续检测 HBeAg 效价 [Paul Ehrlich Institute Units (PEIU)/mL],结果显示 12 周或 24 周的 HBeAg 效价变化结果可预测治疗结束后 24 周的持续 HBeAg 血清学转换发生率^[11]。HBeAg 效价持续下降患者的持续 HBeAg 血清学转换发生率较高。治疗 24 周时患者的 HBeAg 效价如仍 ≥ 100 PEIU/mL,则持续 HBeAg 血清学转换率仅为 4%,24 周阴性预测值为 96%,超过了同期 HBV DNA 水平大于 9 lg 的阴性预测值(86%)。治疗 24 周时患者的 HBeAg 效价 ≤ 10 PEIU/mL,有 52% 可获得持续 HBeAg 血清学转换。2009 年欧洲肝病研究学会年会报道

的另一项研究结果提示,聚乙二醇干扰素 α -2a 或联合拉米夫定治疗 HBeAg 阳性患者过程中,HBsAg 定量变化也与治疗结束后的持续 HBeAg 血清学转换率及 HBsAg 消失发生率有关^[12]。治疗 24 周时,HBsAg 为 1500 IU/mL 的患者在结束治疗后随访 1 年的持续 HBeAg 血清学转换率为 51%,HBsAg 消失率为 12%。

HBeAg 阴性患者在抗病毒治疗过程中血清 HBsAg 定量变化及对持续应答的预测研究同样受到关注。目前认为,HBeAg 阴性患者预测 HBsAg 消失更有临床价值,尽管 HBeAg 阴性患者的治疗终点尚未确定,但有认为是 HBsAg 消失。有几项临床试验观察了血清 HBsAg 定量变化与预测疗效的关系。聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗 48 例 HBeAg 阴性患者,仅在持续病毒学应答 (SVR)患者中有 HBsAg 定量下降^[13]。治疗 12 周、24 周、48 周患者 HBsAg 定量分别下降(0.8 \pm 0.5)、(1.5 \pm 0.6)、(2.1 \pm 1.2) lg IU/mL。治疗 12 周和 24 周时血清 HBsAg 定量分别下降 0.5 和 1 lg IU/mL 的患者有较高的 SVR 预测率。12 周阴性预测率为 90%、阳性预测率为 89%,24 周阴性预测率为 97%、阳性预测率为 92%。另一项对 386 例 HBeAg 阴性患者研究中,于治疗前、治疗结束(48 周)、随访 6 个月(72 周)分别定量检测血清 HBsAg 定量^[14]。聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗或联合拉米夫定治疗患者的 HBsAg 定量明显下降,治疗结束时分别下降 0.71 和 0.67 lg IU/mL,此时的 HBsAg 水平对治疗结束后 6 个月的 HBV DNA 小于 400 拷贝/mL 有预测作用。治疗结束时 HBsAg 定量小于 10 IU/mL 或治疗期间 HBsAg 定量下降大于 1 lg IU/mL,与治疗随访 3 年的持久 HBsAg 消失显著相关。但治疗结束时 HBV DNA 水平不是预测持续应答的指标。

以上研究结果提示,根据不同患者在治疗过程中的 HBeAg 效价或 HBsAg 水平变化可以预测持续应答率发生情况,并可能通过适时调整治疗方案或延长疗程来提高持续应答率。关于聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗患者根据治疗期间 HBeAg 效价或 HBsAg 水平变化来调整治疗方案,见建议 8。

9. 根据治疗应答指导治疗(RGT)及联合治疗问题:根据治疗 RGT 是当前备受关注的热点话题,是实施优化治疗的措施之一。根据 RGT 原则调整后的治疗方案可以明显提高疗效和效价

比,在慢性丙型肝炎的治疗中已得到充分体现。2009 年更新的美国肝病学会慢性丙型肝炎临床指南的推荐意见中明确指出,对于获得完全早期病毒学应答(complete EVR)的患者治疗 48 周,获得部分早期病毒学应答(partial EVR)的患者延长治疗至 72 周,无早期病毒学应答(no EVR)的患者停药,改用其他治疗方法。这实质上是根据 RGT 调整疗程或治疗方法以成功获得最大效价比的典型范例。核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎根据早期应答预测远期持续应答,并根据早期治疗应答调整治疗方案,实际上也是运用 RGT 的体现。替比夫定治疗慢性乙型肝炎的“路线图”概念就是 RGT 的概念。对未获得早期完全应答患者调整治疗方法可采用联合用药治疗。

干扰素联合核苷(酸)类似物治疗一直受到重视和关注。一般认为两者联合应具有抑制乙型肝炎病毒的协同作用,但并没有在临床研究中得到广泛证实,也没有研究证实两者联合可以提高持续应答率。其中可能存在多方面的原因,其中选择联合治疗的恰当时机是重要因素之一。曾有研究结果提示,聚乙二醇干扰素治疗 4 周后联合拉米夫定治疗 HBeAg 阳性患者 52 周,治疗结束时的 HBeAg 血清学转换率高于聚乙二醇干扰素单药治疗患者。因此,当干扰素治疗一段时间,如 24 周仍无明显 HBeAg 或 HBsAg 水平下降或仍无明显病毒学应答,在考虑调整治疗方案时,联合核苷(酸)类似物就成为首选。近 10 年来曾有过一些干扰素联合治疗的研究,如聚乙二醇干扰素联合拉米夫定治疗 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性患者,未证实能提高持续应答率;聚乙二醇干扰素联合替比夫定的临床试验发现有严重不良反应而中断研究;聚乙二醇干扰素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎的研究结果提示,可能降低肝细胞内共价闭合环状(cccDNA)水平,提高 HBsAg 消失率,为实现较高治疗目标带来希望。我国最近进行了一项聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的研究,尚未公布相关研究结果。因此,根据 RGT 的原则,当干扰素治疗 12 周至 24 周,仍未获得病毒学应答或血清学指标应答,可以考虑联合除替比夫定外的其他核苷(酸)类似物治疗。

关于干扰素治疗过程中根据 RGT 原则的联合治疗,见建议 9。

10. 主要不良反应及认识、预防和处理:干扰素的不良反应较常见,发生率较高。有些患者不良反应较严重,是影响依从性的重要因素。不良反应的认识和处理是临床医师和患者都十分关注的问题。关于干扰素的不良反应及处理,我国《指南》中有明确阐述,对临床有重要的指导和参考作用。临床医师在实践中也积累了丰富经验。干扰素的不良反应主要是流感样症状和一过性外周血常规改变。关于流感样症状,诸如发热、肌肉或关节酸痛等全身不良反应,医师和患者的认知程度较高。流感样症状主要出现在治疗初期,持续时间较短,可随治疗时间延长逐渐减轻甚至消失。严重者可对症处理,很少患者会因此中断治疗。治疗过程中出现的外周血 WBC(中性粒细胞)和 PLT 减少现象,临床医师会更多关注和担忧,是较常见的不能坚持治疗的主要原因。这种改变可能与干扰素的一过性骨髓抑制作用有关,应对症处理或调整治疗剂量。要关注干扰素治疗过程中中性粒细胞或 PLT 的下降幅度和速度,对于 PLT 下降速度较快的患者应关注可能出现的出血倾向或凝血功能障碍,并及时妥善处理。

有些不良反应尽管发生率并不高,但可能引起较严重后果,应密切关注,谨慎处理。如精神异常、甲状腺疾病及功能异常、糖尿病、与产生自身免疫抗体的相关疾病等,有关处理原则在我国《指南》中有明确阐述,临床医师应参照执行。育龄期患者在干扰素治疗过程中应严格采取避孕措施,对于意外发生又不愿终止妊娠的患者,妊娠期间应停用干扰素,可改用拉米夫定继续抗病毒治疗^[15]。

关于干扰素的主要不良反应的认识和处理,见建议 10。

二、干扰素治疗慢性乙型肝炎的具体建议

《慢性乙型肝炎防治指南》是临床医师防治慢性乙型肝炎的基本原则和规范,《专家建议》是在遵循《指南》原则前提下在临床应用方面的具体实施细则,是对《指南》的细化和补充,目的是为了提临床医师的可操作性。

建议 1: 对于有抗病毒治疗指征的慢性乙型肝炎患者应首先考虑追求更高的治疗目标,优先推荐选择持续应答率较高的干扰素治疗,对有条件的患者可优先推荐选择聚乙二醇干扰素。

建议 2: 在使用干扰素治疗时应实施个体化

治疗方案,根据患者对药物的耐受情况、起效与否或起效时间等,在《指南》基本治疗方案基础上适当调整监测和随访时间、用药剂量、疗程,必要时可根据患者早期应答情况考虑是否改变治疗方案。

建议 3: 在有抗病毒指征的患者中,相对年轻的患者(包括青少年患者)、希望近年内生育的患者、期望短期完成治疗的患者、初次接受抗病毒治疗的患者、机体免疫反应较强的患者(如病毒载量较低、ALT 水平较高、肝脏炎性反应程度较重)等,应优先推荐干扰素治疗,对其中有条件的患者可优先推荐聚乙二醇干扰素治疗。

建议 4: 关于 ALT 为 $(1\sim 2)\times ULN$ 或 ALT $>10\times ULN$ 的患者考虑干扰素治疗时,① 对于反复出现轻度 ALT 水平升高 $[(1\sim 2)\times ULN]$ 或 ALT 正常的患者,如果患者年龄较大(40 岁以上)、有慢性乙型肝炎或肝细胞癌家族史、HBeAg 阴性、B 型超声或 CT 检查提示肝脏有慢性病变,建议行肝组织活检。对 G2 或以上患者,建议实施抗病毒治疗(包括干扰素);② 对于 ALT 水平明显升高 $(>10\times ULN)$ 应当实施抗病毒治疗。如考虑使用干扰素则应先密切观察病情变化,同时适当给予护肝等对症和支持治疗。一旦 ALT 水平开始下降,或已下降至 $<10\times ULN$,不伴有明显胆红素升高则可采用干扰素治疗。可根据患者具体情况按正规剂量或先从小剂量开始;③ 对于 ALT 水平明显升高 $(>10\times ULN)$ 的患者考虑干扰素治疗时,应当由具有丰富干扰素临床应用经验的专家实施或指导实施。治疗过程中应密切观察病情变化,必要时可考虑调整治疗方案。

建议 5: 关于聚乙二醇干扰素 α -2a 的基本剂量和疗程及个体化调整,① 治疗后患者外周血 WBC 总数 $\leq 1.5\times 10^9/L$ 或中性粒细胞计数 $\leq 0.75\times 10^9/L$ 或 PLT 计数 $\leq 50\times 10^9/L$,应下调剂量至 $135\ \mu g$ 继续治疗,并加强监测;如外周血 WBC 总数 $\leq 1.0\times 10^9/L$ 或中性粒细胞计数 $\leq 0.5\times 10^9/L$ 或 PLT 计数 $\leq 25\times 10^9/L$,应暂停使用 1 次,1 周后复查。如指标回升后可恢复常规剂量治疗或从小剂量开始治疗。对于中性粒细胞或 PLT 计数下降明显患者可试用重组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)或重组血小板生成因子等对症治疗。② 对于治疗达到我国《指南》完全应答标准的患

者,至少维持巩固治疗 6 个月,必要时可适当延长疗程;对于部分应答患者即使已满 1 年基本疗程仍应继续治疗,直至达到完全应答,并至少维持巩固治疗 6 个月。③ 对于治疗 3 个月尚未出现治疗应答的患者可以在继续治疗的情况下加强随访观察。如果治疗 6 个月仍未出现治疗应答,应加强与患者的沟通,根据患者意愿和配合程度来决定下一步治疗。对于 HBV DNA 或 HBeAg 定量有一定程度下降,且配合良好的患者,可以继续观察治疗 1~3 个月,再根据患者应答情况决定是继续治疗还是改变治疗方案。

建议 6: 关于聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗中的监测、随访和处理,① 治疗前作重要指标的基线水平测定,包括 HBV DNA 定量、HBeAg 和 HBsAg 定量或半定量、ALT 和 AST、TBil 和 DBil、血常规等,应进行肝脏超声或 CT 检查,检测空腹血糖、甲状腺功能或甲状腺自身抗体[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)]等指标。② 开始治疗后每周监测 1 次血常规,并根据变化适当处理(见建议 10 中不良反应的认识和处理),指标稳定或改善后可逐渐延长检测间隔时间,直至每月监测 1 次。③ 治疗开始后的前 3 个月,应每月 1 次监测 ALT 和 HBV DNA,明显下降后或复常后可延长监测间隔时间,直至每 3 个月 1 次。HBeAg 阳性患者应同时监测 HBeAg 和抗-HBe 的定量或半定量变化,同时还可检测 HBsAg 和抗-HBs 的定量变化。④ 对于达到治疗终点后结束治疗的患者,应密切随访,起初每月 1 次,3 个月后逐渐延长随访间隔时间。维持应答和病情稳定的患者可每 3~6 个月随访 1 次。

建议 7: 在对聚乙二醇干扰素治疗患者作疗效预测时,① 不能根据聚乙二醇干扰素治疗慢性丙型肝炎的疗效预测规律来进行慢性乙型肝炎的疗效预测,也不宜根据核苷类似物治疗慢性乙型肝炎的疗效预测规律来预测聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎的效果。② 在预测或判断聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎患者是否发生持续应答时,观察时间不宜过短,应在 6 个月甚至更长治疗时间后。③ 可根据治疗过程中患者 HBeAg 或 HBsAg 定量或半定量检测的动态变化,结合 HBV DNA 变化,进行综合判断。

建议 8: 聚乙二醇干扰素治疗中, ① HBeAg 阳性患者 24 周时, 如 HBeAg 效价下降至 ≤ 10 PEIU/mL, 继续治疗至 48 周。对其中经 48 周治疗仍未发生 HBeAg 血清学转换, 但 HBeAg 效价仍稳定下降的患者可继续延长治疗至 72 周; 如 24 周时患者 HBeAg 效价下降至 $10 \sim 100$ PEIU/mL, 可继续延长治疗至 72 周; 如 24 周时患者 HBeAg 效价 ≥ 100 PEIU/mL, 且 HBV DNA ≥ 5.0 lg 拷贝/mL, 建议联合或改用核苷(酸)类似物治疗。② HBeAg 阳性患者治疗 24 周时, 如 HBsAg 定量下降至 ≤ 1500 IU/mL, 继续治疗至 48 周。对其中治疗 48 周仍未发生 HBeAg 血清学转换的患者继续延长治疗至 72 周; 如治疗 24 周时患者 HBsAg 定量下降至 $1500 \sim 20\,000$ IU/mL, 可继续延长治疗至 72 周; 如治疗 24 周时患者 HBsAg 定量 $\geq 20\,000$ IU/mL, 且 HBV DNA ≥ 5.0 lg 拷贝/mL, 建议联合或改用核苷(酸)类似物治疗。③ HBeAg 阴性患者治疗 24 周时, 如 HBsAg 定量下降 > 1 lg IU/mL, 继续治疗至 48 周。对其中治疗 48 周 HBsAg 定量仍 > 10 IU/mL, 但 HBsAg 定量仍持续稳定下降的患者可继续延长治疗至 72 周; 如治疗 24 周患者 HBsAg 效价下降 < 1 lg IU/mL, 建议联合或改用核苷(酸)类似物治疗。

建议 9: 关于干扰素治疗过程中根据 RGT 原则联合治疗, ① HBeAg 阳性患者经聚乙二醇干扰素治疗 24 周时, 如 HBeAg 效价 ≥ 100 PEIU/mL 或 HBsAg 定量 $\geq 20\,000$ IU/mL, 且 HBV DNA ≥ 5.0 lg 拷贝/mL, 建议联合核苷(酸)类似物治疗。② HBeAg 阴性患者经聚乙二醇干扰素治疗 24 周时, 如 HBsAg 定量下降 ≤ 1 lg IU/mL, 建议联合核苷(酸)类似物治疗。③ 经联合治疗 24 周后, 根据患者 HBeAg 或 HBsAg 水平的动态变化, 决定是继续联合治疗, 还是改用某一种单药继续治疗。如果 HBV DNA 下降至检测水平以下, 且 HBeAg 出现血清学转换或 HBsAg 定量接近消失, 则可以考虑停用核苷(酸)类似物继续聚乙二醇干扰素治疗至 72 周; 如果 HBV DNA 下降至检测水平以下, 但 HBeAg 或 HBsAg 水平下降不明显, 则可考虑停用聚乙二醇干扰素继续核苷(酸)类似物长期治疗。

建议 10: 关于干扰素的主要不良反应的认识和处理, ① 应密切监测外周血常规变化, 对明显异常患者按建议 5① 中的方法处理。② 要高度关注

干扰素治疗期间患者可能出现的精神异常。对于出现轻度抑郁患者, 可适当对症处理; 对症状明显患者应与精神科医师共同诊治; 对严重精神异常患者应及时中断干扰素治疗。③ 应定期监测甲状腺功能或甲状腺自身抗体等相关指标 (TSH、FT3、FT4、TgAb、TPOAb) 及与甲状腺疾病相关症状。对于 TSH 正常和甲状腺自身抗体阴性患者应每 3 个月监测 1 次, 直至干扰素治疗结束; 对于 TSH 正常和甲状腺自身抗体阳性患者应每 2 个月监测 1 次, 直至干扰素治疗结束; 对于 TSH 异常患者应查明原因, 及时处理。一般而言, 对于甲状腺功能减退患者可在甲状腺素治疗同时继续干扰素治疗, 对于 Grave 病轻度患者可在抗甲状腺素治疗同时继续干扰素治疗, 但均应密切监测。治疗中出现的严重甲状腺疾病患者应与相关专科医师共同诊治, 必要时可停止干扰素治疗。

参加研讨会和审稿的专家(按姓氏笔画为序):

万漠彬、王宇明、王贵强、王蒙、韦嘉、牛俊奇、丛书英、甘建和、任红、成军、李兰娟、李用国、李军、李欣、李树臣、庄辉、刘克洲、江家骥、朱理琨、陆志耀、巫善明、张鸿飞、张树林、陈小草、陈永平、陈新月、陈士俊、尚佳、罗邦尧、罗德德、赵伟、赵连三、侯金林、施光峰、翁心华、徐道振、贾继东、贾楠忠、高志良、唐小平、斯崇文、谢尧、谢青、窦晓光、缪晓辉、魏来

参考文献

- [1] 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议组. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议. 中华传染病杂志, 2007, 25: 577-583.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines; management of chronic hepatitis B. J Hepatol. 2009, 50: 227-242.
- [3] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B; update 2009. Hepatology. 2009, 50: 661-662.
- [4] Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa); an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. J Viral Hepatol. 2003, 10: 298-305.
- [5] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2005, 352: 2682-2695.
- [6] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2004, 351: 1206-1217.
- [7] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine

for HBeAg-positive chronic hepatitis B; a randomised trial. Lancet, 2005,365:123-129.

[8] 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. 中华传染病杂志, 2005, 23: 421-431.

[9] Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Durability of response and occurrence of late response to peginterferon alpha-2a (40KD) [PEGASYS] one year post-treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Hepatology, 2006, 44(Suppl 2); S23-24.

[10] 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. e1-e4.

[11] 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.

[12] Lau GKK, Marcellin P, Brunetto M, et al. On-treatment

monitoring of HBsAg levels to predict response to peginterferon alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. J hepatol, 2009, 50 (Suppl 1); S333.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B; summary of a clinical research workshop. Hepatology, 2007, 45: 1056-1075.

(收稿日期: 2010-02-20)

(本文编辑: 李欣)

• 消息 •

中华医学会第十一次全国感染病学术会议征文通知

中华医学会决定于 2010 年 9 月 9 日—11 日, 在重庆市召开第十一次全国感染病学术会议, 会议由中华医学会感染病学分会和中国医师协会感染病科协会联合主办。会议将邀请我国著名感染性疾病基础和临床研究以及从事疾病预防与控制的专家作专题报告; 承担国家“十一五”重大传染病防治专项课题的专家还将对课题研究的进展做介绍, 尤其要针对近年来危害较大的新发传染病(如新型甲型 H1N1 流感等)国内外研究进展进行重点交流。会议形式有继续教育、专题报告、大会发言和专题介绍四类。欢迎各相关领域的医师、研究人员和研究生投寄研究论文并参会。

征文内容: ① 各种感染病(包括传染病)的诊治, 特别是细菌、病毒、真菌等感染引起的疾病及结核病, 包括实验研究和临床研究; ② 病毒性肝炎及其相关肝病的临床和实验研究; ③ 各种重要新发传染病的防治策略和研究进展; ④ 感染病(包括传染病)的病原学、流行病学、病原体耐药监测以及发生机制和防治方法; ⑤ 抗病毒药物、其他抗感染药物的合理应用。

征文要求: 尚未公开发表的论文(必须包括全文、摘要、作者单位和联系方式); 全文书写格式参照《中华传染病杂志》, 不超过 4000 字; 摘要内容应包括研究目的、材料与方法、结果和结论, 500~800 字; 以 word 格式输入, 小四号字, A4 纸。论文一律通过电子邮件提交, 提交论文后如果未得到回复, 请及时通过电子邮件或电话(13916703803)联系。截稿日期: 2010 年 7 月 31 日。征文投稿邮箱: infectioncma@163.com; 中华医学会感染病学分会网站网址: www.infectcma.org.cn。

干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议(2010年更新)

作者: 万谟彬, 翁心华
作者单位: 万谟彬(第二军医大学长海医院感染科, 上海, 200433), 翁心华(华山医院感染科)
刊名: 中华传染病杂志 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES
年, 卷(期): 2010, 28(4)
被引用次数: 4次

参考文献(15条)

1. Brunetto MR;Moriconi F;Bonino F Hepatitis B virus surface antigen levels,a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B 2009
2. Moucari R;Mackiewicz V;Lada O Early serum HBsAg drops a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients 2009
3. Lau GKK;Piratvisuth T;Luo KX Durability of response and occurrence of late response to peginterferon alpha-2a (40KD) [PEGASYS] one year post-treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B 2006(Suppl 2)
4. 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[期刊论文]-中华传染病杂志 2005(6)
5. Janssen HL;van Zonneveld M;Senturk H Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudinefor HBeAg-positive chronic hepatitis B:a randomised trial[外文期刊] 2005(9454)
6. Marcellin P;Lau GK;Bonino F Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B 2004
7. Lau GK;Piratvisuth T;Luo KX Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B 2005
8. Cooksley WG;Piratvisuth T;Lee SD Peginterferon alpha-2a (40 kDa):an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B 2003
9. Lok AS;McMahon BJ Chronic hepatitis B:update 2009 2009
10. European Association for the Study of the Liver EASL clinical practice guidelines;management of chronic hepatitis B 2009
11. Hoofnagle JH;Doo E;Liang TJ Management of hepatitis B:summary of a clinical research workshop[外文期刊] 2007(4)
12. Lau GKK;Marcellin P;Brunetto M On-treatment monitoring of HBsAg levels to predict response to peginterferon alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B 2009(Suppl 1)
13. Fried MW;Piratvisuth T;Lau GK HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B 2008
14. Marcellin P;Bonino F;Lau GK Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a[外文期刊] 2009
15. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议组 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议 2007

引证文献(4条)

1. 陆志楼, 谢青, 张大志, 庄辉, 翁心华 聚乙二醇干扰素 α -2a联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎研讨会纪要[期

刊论文]-[中华肝病杂志](#) 2011(3)

2. [慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家委员会](#) [慢性乙型肝炎联合抗病毒治疗专家共识](#)[期刊论文]-[中华实验和临床感染杂志（电子版）](#) 2011(2)

3. [金瑞](#). [郭新会](#). [黄建峰](#). [刘庄](#). [李捍卫](#). [王贞彪](#). [张斌](#). [谢玉民](#) [重组人干扰素 \$\alpha\$ -1b](#) 单药及联合治疗 e 抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效[期刊论文]-[中华肝病杂志](#) 2011(1)

4. [李兰娟](#). [刘克洲](#) [《慢性乙型肝炎防治指南\(2010年版\)》解读](#)[期刊论文]-[中华临床感染病杂志](#) 2011(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhcrbzz201004001.aspx