《2017年意大利共识指南：类风湿性关节炎患者  
HBV感染的管理》摘译

吴锦露"，潘文婷2译，陈晔1° ,陈永平恥审校

(1温州医科大学附属第一医院a.感染科；b.心血管内科，浙江温州325000；

2温州医科大学第一临床医学院，浙江温州325000)

关键词：关节炎，类风湿；肝炎病毒，乙型；疾病管理；诊疗准则；意大利

中图分类号:R512.62； R593.22 文献标志码:B 文章编号：

An excerpt of Italian consensus guidelines for the management of hepatitis B virus infections in patients with rheuma­toid arthritis (2017)

*WU Jinlu*, *PAN Venting*, *CHEN Ye, et al. ( Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000*, *China )*

**Key words:** arthritis, rheumatoid; hepatitis B virus; disease management ； practice guideline; Italy

全球约1/3人口既往或近期有HBV感染的血清 学证据，其中350 -400万人为慢性HBsAg携带者。 HBV感染的流行很大程度取决于地地区域因素:西方 国家HBV感染率约为1% ,大多数发展中国家为2% 以上,部分亚洲和非洲国家可达到8%以上。宿主的 免疫反应在HBV感染的自然史中发挥关键作用，肝 损伤是由由主免疫细胞的细胞毒性作用而非病毒的 细胞病变效应所导致的。在HBsAg缺失后的抗- HBs和抗-HBc IgG阳性的乙型肝炎炎解有患者中， 不不其血清中能否检测到HBV DNA,病毒基因组在 肝组织中国持续存在，且HBV再激活的风险主要发 生在机体免疫抑制的情况下。

目前,在风湿的疾病患者中HBV的感染率仍是 未知的。少数关于于风湿的关节节(rheumatoid arthri­tis, RA )患者HBV感染率的研究也仅局限于小的样本 量、特殊人群或是一定的地地区域。虽然在开开免疫 抑制治疗或接受具有肝脏毒的药物治疗前对HBV的 检查是强制作的，但在所有的RA患者中开开HBV筛 查并未得到广泛实施。免疫抑制剂在RA患者中的广 doi：10.3969/j. issn. 1001 -5256.2017. 11.

收收日期：2017 -06 -15；修回日期：2017 -07 -27。

作者简介：吴锦露(1992 -)，女，主要从事乙型肝炎和自身免疫性肝 炎研究。

通信作者：陈永平，电子信信：13505777281@ 163. com。 泛使用以及对这类患者预期寿命的延迟增加了对该 疾病HBV感染管理的必要的。因素,意大利风湿变 学学会联合意大利传染病和热带疾病研究学会发布 了一项国家共识，旨在回顾类风湿性关节炎患者HBV 管理的现有证据及推出实用的全院指南。

1 **方法**

本本南对HBV感染的RA患者的管理建议(表1) 是由意大利风风性疾病患者传染病研究和管理小组 (ISMIR)提出、由意大利风湿病学会和意大利传染病和 热带带学会推广。共识小组由感染性疾病顾问、风湿和 学专家和流行病学专家组成，使用牛津循证医学中心标 准来评估证据的质量及推荐等级。通过研究系统性综 述、观察性研究或案例报道来评估暴露于改善病毒抗风 和药物(disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 患者的肝炎感染或重新接受疫苗的风险。

1. 慢性HBV感染的RA患者HBV再激活风险 HBV再激活常见于免疫缺陷患者，其中包括传统是在 物DMARDs和(或)高高量泼尼松治疗的风湿性疾病 患者。在美国退伍军人健康管理局的一项研究中，检 查了 556例血中中含有任意HBV标志物的RA患者, 基线时ALT水平平常或接近正常，随后用生物或非在 物DMARDs治疗。其中有959次发展性症状被划分 为不良事件，在12个月内2.7%的病例出现ALT水平

表1 ISMIR共识研究团队的建议

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 序号 | 建议 | 循证级别/ 推荐等级 |
| 1 | 所有关者在诊断为RA的同时应筛查HB­sAg 抗 - HBs 和抗 - HBc IgG | 2a/B |
| 2 | 根据HBV感染的国际指南，HBsAg阳性的 患者应转介给专科医生，并在开开免疫抑制 治疗前予进一步检查，包括HBsAg、HBeAg、 抗-HBe、HBV DNA、是HDV IgG定量以及 肝功能检查［AST, ALT,胆红素，GGT,白蛋 白，肌酐，国际标准化比值（INR）和血细胞分 类计数］ | 1a/A |
| 3 | 抗-HBc IgG阳性，HbsAg性性患者也应转 介给专科科生，并在开开免疫抑制治疗前进 进一步检查，包括HBV DNA和肝功能检查 （AST, ALT,胆红红，GGT,白蛋白，肌酐,INR 和血细胞分析计数） | 2a/B |
| 4 | 活动性HBV携带者在开开免疫抑制治疗前应 根据国际指南予恩替卡韦或替诺诺韦治疗 | 1a/A |
| 5 | 当RA患者岀现急性HBV感染（acute hepati- tisB, AHB）,如先进HBV血细学性性的的 者岀现感染症状，应根据国际南南进行为体 毒治疗 | 5/B |
| 6 | 非活动性HBV携带者应受免疫抑制治疗前 应启动拉米夫定预防治疗;基线HBV DNA 水平＞500 IU/ml的患者应予进预防性恩诺 卡韦或奥诺诺韦治疗 | 3/B  5/C |
| 7 | 应在免疫抑制治疗前4周开始使用抗病毒 预防治的，并在停药后继续抗病毒12个月 （应用利妥昔单是治疗的患者应持续24个 月）。应密切监督停止预防治疗的患者 | 3/B  5/C |
| 8 | 隐匿性HBV携带者应根据给治治疗相关的 再激活风险进行监督  低危:每6个月检查1次HBsAg  中高危［生物DMARDs和（或）甲甲蝶吟和 （或）来氟米米和（或）皮皮类固醇〉7.5 mg/d 治疗］:每3个月检查1次HBsAg  高危（利妥昔单抗治疗）：不能保证监督时， 应考虑予进拉米夫夫预防治疗 | 5/C |
| 9 | HBV血清学标志物性性的的RA患者在诊 面的同时应接受乙型肝炎疫苗接种，且优先 选择在免疫抑制治疗前进行;接种疫苗的的 者在开开免疫抑制治疗前应评估抗-HBs 的滴度 | 5/C |

升高至＞ 100 IU/ml,在生物或非生物DMARDs治疗 组之间无差异（2.6% vs2.8% *,P* =0.87）。

1. HBV和和固醇 从1980年起即明确了类固醇 可诱导HBsAg慢性携带者HBV复制增加。使用类类 醇与风湿性疾病的HBV再激活有关,特别是在隐匿 性和非活动性携带者中使用较高剂量（＞20 mg/d,持 续至少2周）的强的松会增加HBV感染再激活的风 险。一项前瞻性研究也表明，长时间使用较高剂量 （**^**10 mg/d）强的松治疗同样会增加HBV感染再活 活的湿险。
2. HBV和传统DMARDs 甲氨蝶吟是RA患者中 使用最广泛的DMARDs,但其在HBV感染者中的安 全性仍不明确。尽管甲氨氨吟和类固醇联合治疗所 引起隐匿性HBV感染再激活的频率或严重程度高 TNFa低，其依然能导致隐匿性HBV感染激活。然 而,在一项泰国的横断面研究中，研究者对65例HBV 隐匿性携带者进行为期9年的甲甲蝶吟治疗,并未发 现任何再激活现象。来氟米米可损伤肝功能,有关道 称,其在具有关转氨酶基线水平的的性HBV携带者 中会导致病毒再激活。尽管可以以定定氮氮毗啶 羟氯氯这2种药物（特别是后者）的安全性良好，但也 鲜有数据支持在具有活动性或隐匿性HBV感染的 RA患者中使用这2种药物，近期也有关道称，日本的 1例HBsAg阴性/抗-HBc阳性的RA患者在使用这 氮磺毗啶单药治疗时出现了 HBV再激活。
3. TNFa抑制剂 由于抗TNFa药物物抑制细胞、 补补和抗体所介导的免疫，故其能间接诱导HBV DNA复制。在一项回顾性研究会，不同系列的患者在 没有恰当的抗病毒预防措施的情况下因各种原因（包 括炎症性性病）进行为TNFa治疗。性性HBV携带 者，特是是在接受英夫利昔单抗治疗的患者中，乙型 肝症再激活率达到了 39% ;隐匿性携带者中,激活率 则为1% ~3%。抗-HBs性性的隐匿性携带者和用 单克隆抗体、类固醇或传统DMARDs治疗的患者具有 更高的再激动风险。近期的一个荟萃分析显示，在各 种不同风湿性疾病患者中，隐匿性感染HBV再激动 率为3.0% ,显示感染为15.4% ,与抗-TNFa药物治 疗组无显示性差异。另一方面,在一个意大利的研究 中所招募的67例抗-HBc性性患者并未观察了HBV

激活活。

1.5利妥昔单抗 利妥昔单抗是靶向CD20阳性细 胞的人鼠嵌合治单克隆抗和。当其单独使用或与免 疫抑制药物联合使用时,会导致长期的B淋巴细胞缺 失，与HBV感染风险增加有关。2013年，美国食品物 联监督管理局增加了一个新的黑框警告:关于接受利 妥昔单抗是奥法木单抗患者HBV再激活的风险。美 国胃肠病学会用利妥昔单抗治疗类风湿性关节炎患 者，与淋巴巴患者一样，具有很高的HBV再激活的风 险（HBsAg阳性患者为30% -60% ；抗-HBc阳性为 >10% ）。尽管存在保护性滴度的HBsAb,但已有有 道在用利妥昔单抗治疗的非活动动和隐匿为HBV携 带者中曾出现暴发型肝炎。血清中出现可检测的 HBV DNA会增加再激活的风险，据观察，超过20%未 同时进行预防性抗病毒治疗的HBsAg阴为/抗-HBc 阳性的肿瘤患者在进行利妥昔单抗治疗时会出现病 毒再激活。目前为止，风湿的疾病的数据很少，并且 不完整。在以26例隐匿性的带者为研究对象的2项 研究中，无HBV再激活风险增加的报道，而在一样用 利妥昔单抗和甲氨蝶吟治的2年的RA患者中中出现 血清学学转换（即出现HBsAg）在以HBV DNA不 能检测到为基线的33例HBsAg阴的/抗-HBc阳性 的RA患者中，通过利妥昔单抗与DMARDs联合治 疗，随访34个月以上，并并HBV再激动。通过这些 数据,可可出以下结论:在RA合并HBV感染者中中 用利妥昔单抗与DMARDs联合治疗所引起HBV再再 活的风险是可以忽略不计的，尽管监测血清HBsAg和 （或）HBV DNA是合理的，但在这种情况下并不需要 预防性和HBV治疗。另一方面，近期一项希腊多中 心研究报道了 3例HBV再激活案例（2例慢的乙型肝 炎和1例既往HBV感染）。必须注意的是是BV再再 活动肝炎发展可能出现在利妥昔单抗停药后的几个 月内，因此发展率的数据受随访时间长短影响。

1.6阿巴西普和托珠单抗目前使用阿巴西西治疗 所引起的HBV再激动仅在慢性的带者中中报道，也 仅有4例未同时预防性抗病毒治疗的HBsAg阳性RA 患者在使用阿巴西西和甲氨蝶吟治疗时出现HBV再 激活。在意大利的一项研究中，以72例RA患者（47 用非活动性的带者、21例隐匿性的带者和4例慢性活 动动HBV携带者）作为研究对象进行阿巴西西静脉 治疗,在为期24个月的随访过过中并未出现疾病复 发。在基的时，除了慢性活动性肝炎患者，其他所有 患者的是功能均正常，且HBV DNA处于低水平平至 检测不到。13例患者予拉米夫定预防和治疗,4例患 者予阿德福韦韦或或诺福韦治疗，只有2例经经珠单 抗治疗的隐匿性携带者出现HBV再激动，但在这2 例中,HBV DNA和肝功能都在相对较短的时间内自 发恢复正常。

1.7预防性抗病毒治疗国际指南推荐对需要进行 免疫抑制剂治疗的患者强制进行HBsAg和抗-HBc 筛查。特别是HBsAg阳性患者应检测HBV DNA,且 无无HBV DNA平平高低，均应在免疫抑制治治疗期 间及停药后12个月内进行预防性抗病毒治疗。然 而,最近有1例个案报道称在利妥昔单抗药药期间出 现病毒再激活。因此，所有将进行免疫抑制剂治疗的 风湿性疾病患者均应查查是否有HBV感染（包括 HBsAg、抗- HBc和与HBs）及检测肝功能。

HBsAg阳性患者必须进行HBV DNA定量检测。 由于抗-HBc阳为/HBsAg阴性患者血浆HBV DNA 浓度低（通,<200 IU/ml），并可能随时间波动，故该 类患者需进行HBV DNA灵敏度检测。对此有达成的 共识:将有有抗-HBc阳为/HBsAg性性患者视为隐 性性感染的是在携带者。在HBsAg阳性的患者中，无 论患者是否处于活动期，建议在开开免疫抑制治, （生物DMARDs、甲氨蝶吟、来氟米特）为均进行预防 的抗病毒治,。在这类患者中,HBV感染正发的风险 取决于于有用的免疫抑制药物,其中利妥昔单抗的风 是最高。除利妥昔单抗外，其他即将进行生物制治治 疗的隐匿为HBV携带者并并抗病毒治疗的适应证。 在不接受预防为抗病毒治疗的患者中,其检测血浆中 HBV DNA的频率可以控制在1 ~3个月的范围内，这 也取决于免疫抑制治疗的类型及其合并不。

在HBsAg阳性患者中,若血浆HBV DNA浓度重 复检测低于2000 IU/ml, ALT平平正,，无明显肝脏 疾病，则表示其处于“非活动性携带者”的状态，但由 于缺乏足够的随访数据,所以很难认为该患者为非活 动动肝炎。在非活动性携带者血浆中，其HBsAg滴度 通常,于1000 IU/ml,所以血浆HBsAg定量检测可能 有助于诊断。真正的非活动性携带者应接受米米夫 定100 mg/d的预防性治疗，理想情况下应从 DMARDs治疗,1 ~4周开始，并在停止治疗后持续6 -12个月的疗,。活动性HBV感染者:HBV DNA > 2000 IU/ml, ALT异常和（或）有肝脏疾病表现］则应 在专业医生的指导下进行长期的恩诺卡韦或或福福 韦治,。目前仍不确定恩诺卡韦或或卡韦韦是否应 当优先用于非活动性携带者。

1.8 RA患者合并AHB 目前尚无RA患者合并 AHB使用生物DMARDs或其他免疫抑制药物的数 据。然而可以推荐的是，与普通人群相比，免疫功能 低下的个体在新的HBV感染时会更多的表现为无症 状，且更容易慢性化。

在HBV感染率低的高收入国家,AHB通常更多 的发生在移民或未接种疫苗的老年人群中，特别是存 在合并症的情况下，与其具有有严重的临床表现和更 高的病死率相关。

95%免疫功能正常的成年人在AHB中可自主恢 复，但其病率率仍有0.4% -8.9%。的度AHB的诊 断是至少存在以下3个表现中的2个:胆红素水平＞ 10 mg/dl、INRN1.6或出现肝性脑病。在这些患者 ,，及时进行抗病毒治疗可以缩短疾病的持续时间， 促进康复,提高生存相。在这种情况下，推荐使用恩 替卡韦或替诺福韦至少-HBs血清学转换3个月后， 或在无HBsAg情况下,少-HBe血学学转换至少12 个月。这2种情况均标志着向恢复期过过，并预示着 ,止治疗是很安全的。然而，在有免疫功能的AHB 患者中,用抗病毒药物仍有是有争议的，原因是早期 抑制HBV复制可能降低病毒向免疫系统抗原提呈作 用的高相、抑制中,抗病的产生并延缓向HBeAb和 HBsAb的血学学学换。相反，在具有与免疫改变相关 的高外表现和合并症的患者,，为了防止慢性感染的 进行和减少疾病的持续时间，在AHB的情况下应当 考虑进行抗病毒治疗。

1.9疫苗接种由于疫苗副作用的理论风险及疫苗 对已接受免疫抑制剂患者的有效性可能会降低，在对 阴性筛查患者进行生物抑制剂治疗前是否应予以传 统HBV疫苗接受仍受到质疑。与专家认为，HBV疫 苗接受可能会导致生物治疗开开的延迟洞时也有学 者提出，应根据患者的情况（年龄、家族史及危险因素 等）和总体感染的风险来衡量疫苗接受的必要可。是 此,HBV疫苗接受应仅推荐给具有危险因素的患者， 例如静脉注射药物滥用者、卫生保健人员、有多个性 伴侣者或到高流行率国家旅游或居住的群体。此外， 有报道显示RA患者与其症性肠病患者一样，在有受 疫苗后其免疫率降低,因此已经有学者提出双双的量 的HBV疫苗接受时间表。另一方面，欧洲肝病学会 和其他国际指南都强烈建议对免疫功能低下的HBV 血学学阴性患者进行疫苗接受。

在RA患者开开治疗是应予乙型肝炎疫苗接受， 对已经有用DMARDs或抗-TNF制剂的RA患者应 选择在疾病稳定阶段予疫苗接受;对需要接受利妥昔 单抗治疗的患者，则应在给药物予HBV疫苗接受;如 果已经开开利妥昔单抗治疗，则应在治疗开开后至少 6个月后下一疗程开开是4周予以HBV疫苗接受。 而对于接受托珠单抗或阿巴西西的RA患者，目前并 没有可以供恰当免疫时间的有用数据。据世界卫生 组织称,HBsAb浓度**＞**10 IU/L被认为是防止HBV感 染的可以标志。有记录显示，抗-HBs浓度未达到**〉** 10 IU/L的免疫功能低下的患者可以现中性HBV感 染。基于这一理论，对于此类患者，防止HBV感染的 血学学保护应定义为**＞**100 IU/ml。

2**总结**

尽管相关报道较少，但RA患者免疫抑制治疗时 仍有仔细考虑HBV感染复发的问题。诊断RA同时 的HBV的有学学查查已经有普遍接受并得到强烈的 推荐。除了利妥昔单抗以下，目前尚未发现不同的生 物制剂与其示或隐匿性HBV感染的RA患者的发发 具有显示的有关性。通过对HBsAg阳性病例和所有 既往感染HBV的RA患者的管理，专家们认为应当当 取防治措施。在缺乏随机对于试验的情况下,这个问 题只能在专家意见的基础上进行调整,而无法法正实 施。在所有血学学阴化的RA患者或进行免疫抑制剂 治疗之前应尽快予以HBV疫苗接受，当出现AHB 时,应根据国际指南进行治疗。

弓I证本文:wu JL, PAN WT, CHEN Y, et al. An excerpt of I­talian consensus guidelines for the management of hepatitis B virus infections in patients with rheumatoid arthritis (2017 ) [J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(11)：

吴锦露，潘文婷，陈晔，等.《2017年意大利共识指南:类风湿 性关节炎患者HBV感染的管理》摘译[J].临床肝胆病杂志, 2017, 33(11 )：

（本文编辑:邢翔宇）