

AASLD 实践指南

慢性乙型肝炎:2009 年更新

缩写: HBV, 乙型肝炎病毒; HBsAg, 乙型肝炎表面抗原; HCC, 肝细胞癌; HBeAg, 乙型肝炎e抗原; cccDNA, 共价闭合环状DNA; anti-HBe, 乙型肝炎e抗原抗体; ALT, 丙氨酸转氨酶; anti-HBs, 乙型肝炎表面抗原抗体; PCR, 多聚酶链反应; HCV, 丙型肝炎病毒; HIV, 人类免疫缺陷病毒; HDV, 丁型肝炎病毒; HBIG, 乙型肝炎免疫球蛋白; AFP, 甲胎蛋白; US, 超声波检查; IFN- α , 干扰素- α ; pegIFN- α , 聚乙二醇干扰素- α

本指南由美国肝脏疾病研究协会批准并代表了学会的观点。被美国感染病学会支持。

前言

这些指南用以协助内科医生和其他健康提供者对感染乙型肝炎病毒 (HBV) 的慢性患者进行识别、诊断和管理。这些建议给乙型肝炎患者提供了数据支持。基于以下几点: (1) 正式综述和分析发表的专题著作——Medline 检索到 2006 年 12 月和到 2008 年 12 月已发表的挑选的资料的数据和在 2003-2009 年的对慢性 HBV 感染管理有影响的会议摘要; (2) 美国大学评估卫生实践和设计实践指南的医师手册¹; (3) 政策指南, 包括 AASLD 对于发展和运用实践指南的政策以及美国胃肠病协会 (AGA) 关于指南的政策声明²; 和 (4) 作者在乙型肝炎的经验。此外, 2000 和 2006 年美国国立卫生研究院 (NIH) 关于“乙型肝炎管理”的会议的记录, EASL 慢性乙型肝炎管理的 2009 年临床实践指南, 亚太 2008 年慢性乙型肝炎管理共识声明和 NIH 2008 年慢性乙型肝炎管理共识讨论会促进这些指南的发展。³⁻⁷ 建议首先用于诊断、治疗和预防方面。他们是可以改变的。特有的建议基于有关发表的信息。为试图描述建议支持的证据的特征, AASLD 实践指南委员需要指定类别并对每个建议进行报告 (表 1)。当有新的信息指南会被周期性更新。

表 1. 建议基于的证据特征

级别	定义
I	随机对照试验
II-1	非随机对照试验
II-2	分组或病例对照分析研究
II-3	多时间序列、明显非对照实验
III	专家意见、流行病学描述

介绍

估计全世界有 3.5 亿慢性 HBV 感染者。⁸ 在美国, 估计有 125 万乙型肝炎携带者, 其定义为乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性大于 6 个月者。⁹⁻¹¹ HBV 携带者进展为肝硬化、肝脏失代偿、和肝细胞癌 (HCC) 的风险增加。¹² 尽管大多数携带者不会从慢性乙型肝炎进展为肝脏并发症, 15%-40%在其一生中会进展为严重后遗症。¹³ 以下的指南是先前 AASLD 指南的更新, 反映了新的知识和对新的抗 HBV 抗病毒药物的许可。这些指南中的建议有关于 (1) 慢性 HBV 感染者的评估, (2) HBV 感染的预防, (3) 慢性感染者的处理, 以及 (4) 慢性乙型肝炎的治疗。等待肝移植的乙型肝炎脏疾病患者的管理和肝脏移植后复发性乙型肝炎的预防已涵盖在

最近的综述文章，不会在这些指南中讨论。¹⁴

筛选高危人群以识别 HBV 感染者

乙型肝炎表面抗原的全球患病率变化很大，国家可被定义为有高、中、低 HBV 感染的患病率，基于 HBsAg 携带者患病率分别为 $\geq 8\%$ 、 $2\%-7\%$ 和 $< 2\%$ 。^{8, 10, 15-17}在发达国家，从高或中发病率国家移民的人的发病率更高，他们有更高的危险行为。^{8, 10}

HBV 通过围产期、经皮和性暴露传播，也可能通过开放伤口和溃疡通过密切的人-人接触传播，尤其是在高度流行区孩子之间。¹⁰HBV 能在体外生存很长周期^{18, 19}急性暴露后发展为慢性 HBV 感染的风险从 HBeAg 阳性母亲的新生儿的 90%到婴儿和 5 岁以下幼儿的 25%-30%以及到成人不足 5%。²⁰⁻²⁴另外，免疫抑制者在急性感染后更容易发展为慢性 HBV 感染。^{25, 26}在如美国这样的国家大多数婴儿、儿童、青少年已经接种抗 HBV，在托儿所或学校里传播 HBV 的风险非常低，HBsAg 阳性儿童不应该被孤立或被阻止参加活动包括体育运动。

表 2 显示了应筛选 HBV 感染的人群和高危组且如果血清阴性时予免疫。¹⁷用于筛查 HBV 者的检验应包括 HBsAg 和乙型肝炎表面抗体（抗-HBs）。当 HBsAg 和抗-HBs 都阳性时可利用乙型肝炎核心抗体（抗-HBc）以从免疫清除中区别感染。

有些人可能抗-HBc 阳性但没有 HBsAg 或抗-HBs。发现单独的抗-HBc 可有许多原因。（1）抗-HBc 可能是慢性乙型肝炎病毒感染的指标；在这些人中，HBsAg 下降到检查不到的水平但 HBV DNA 往往仍然可以检测到，肝脏比血清更容易这样。这种情况并不少见于来自高 HBV 患病率的地区和有人类免疫缺陷病毒（HIV）或丙型肝炎病毒（HCV）感染的人。²⁷（2）抗-HBc 可能是从先前感染恢复的免疫清除的标志。在这些人中，抗-HBs 下降到检查不到的水平，但免疫应答反应可在在一剂乙型肝炎疫苗后观察到。²⁸（3）抗-HBc 可能是假阳性结果尤其是从低患病率地区来且没有 HBV 感染风险因素的人。这些个体对乙型肝炎疫苗的应答同没有任何 HBV 血清标志物的人相似。^{10, 28, 29}（4）抗-HBc 可能是 HBV 感染窗口期唯一的标志；这些人应该检测到抗 HBc IgM 阳性。

对应检测 HBV 感染者的建议：

1. 以下群体应检测 HBV 感染：生于高或中流行区的人（表 2），美国出生的婴儿时期未接种疫苗且其父母生于高 HBV 流行区的人，长期转氨酶升高的人，需要免疫抑制剂治疗的人，有男男性行为的男性，有多个性伴侣或有性传播疾病史的人，犯人，曾经使用注射毒品的人，透析患者，感染 HIV 或 HCV 的个体，孕妇，和 HBV 感染者的家庭成员、家族成员、和性接触者。应该检测 HBsAg 和抗-HBs，血清阴性的人应接种疫苗。

表 2. 应被筛查的感染 HBV 的高风险群体

●在高*或中间 HBV 患病率†地区出生的个体，包括移民和收养的子女‡§
-亚洲：所有国家
-非洲：所有国家
-南太平洋群岛：所有国家
-中东地区（除塞浦路斯和以色列）
-欧洲地中海：马耳他和西班牙
-北极（阿拉斯加、加拿大和格陵兰的土著居民）
-南美洲：厄瓜多尔，圭亚那，苏里南，委内瑞拉和玻利维亚、巴西、哥伦比亚和秘鲁的亚马逊地区
-东欧：除匈牙利外所有国家

-
- 加勒比：安提瓜和巴布达，多米尼加，格林纳达，海地，牙买加，圣基茨和尼维斯，圣卢西亚，特克斯和凯科斯群岛
 - 中美洲：危地马拉和洪都拉斯
 - 其他建议筛查的群体
 - 美国出生婴儿时期未接种疫苗且其父母生于高 HBV 流行地区的人 (≥8%)
 - HBsAg 阳性者的家庭成员和有性接触者 §
 - 曾经注射毒品的人 §
 - 有多个性伴侣或有性传播疾病史的人 §
 - 有男男性行为的男性 §
 - 犯人 §
 - 长期 ALT 或 AST 升高的个体 §
 - 感染 HCV 或 HIV 的个体 §
 - 接受肾透析的患者 §
 - 所有孕妇
 - 需要免疫抑制剂治疗者
-

* HBsAg 患病率 8%。

† HBsAg 患病率 2%–7%。

‡如果在第一代发现 HBsAg 阳性者，后代应进行检测

§血清阴性者应接受乙型肝炎疫苗

告知和预防乙型肝炎

应该告知慢性 HBV 感染者关于生活方式的改变和传播的预防和长期监测的重要性。无特效的饮食措施被证实对慢乙进展有影响。但大量使用酒精（女性 >20g/d 和男性 >30g/d）可能是肝硬化进展的一个危险因素。^{30, 31}

HBV 携带者应被告知关于对他人的传播（见表 3）。家庭成员和固定的性伴侣感染 HBV 的风险增加，因此如果他们 HBV 血清学标志物检测阴性应注射疫苗。¹⁰ 临时的性伴侣及尚未进行检查或没有完成全程免疫接种程序的固定性伴侣，应该采用屏障保护方法。应该告知 HBsAg 阳性的妊娠妇女确认通知她们的接生者在分娩后立即给其新生儿应用乙型肝炎免疫球蛋白（HBIG）和乙型肝炎疫苗。¹⁰ 同时应用 HBIG 和乙型肝炎疫苗已被证明预防 HBV 围产期传播的有效率是 95%，有效率低是因为母体非常高的血清 HBV DNA 水平（>8 log₁₀ IU/mL）。^{10, 32, 33} HBV 从医护人员到患者的传播也被证实发生在罕见情况下。^{34, 35} 对是医护人员的 HBV 携带者，疾病控制与预防中心建议，没有事先告知和关于在何种情况下可以的专家综述的忠告，HBsAg 阳性者不应该执行暴露倾向的操作，即便要，他们应该被允许才能执行这些操作。³⁶ 这些情况将包括在操作前通知预期患者他们的 HBV 情况。尽管 CDC 不使用血清 HBV DNA 水平作为临床操作的限制标准，几个欧洲国家使用从 200 到 20,000 IU/mL 不同的阈值水平来确定是否允许 HBsAg 阳性医护人员执行暴露倾向的操作。^{37, 38}

用来自单纯抗-HBc 阳性者的血液输注和其非肝脏固体器官（肾，肺，心脏）移植的感染风险低：0%到 13%。³⁹ 用来自 HBsAg 阴性，抗-HBc 阳性供者的肝脏移植后感染的风险高达 75%，与受者的 HBV 免疫状态有关。^{40, 41} 如果抗-HBc 阳性供者器官用于 HBV 血清阴性受者，应给予抗病毒治疗以防止重新 HBV 感染。虽然预防性治疗的最佳疗程尚未确定，有限的疗程，如 6–12 个月对非肝实质器官的移植可能足够。对于肝脏移植，建议终生抗病毒药物治疗，但是免疫球蛋白是否必要目前还不清楚。⁴²

乙型肝炎接种

接种疫苗的建议在最近的 CDC 和免疫实施咨询委员会 (ACIP) 指南中有概述。^{10, 11} 推荐对仍有感染危险者随访检测, 如医护人员、母亲 HBsAg 阳性的婴幼儿和慢性 HBV 感染者的性伴侣。此外, 推荐血液透析患者每年检测, 因为这些个体免疫力迅速下降, 有持续暴露于 HBV 的高风险。

告知以及预防从慢性 HBV 感染者传播乙型肝炎的建议:

2. 携带者应被告知关于 HBV 传播的预防方法 (见表 3)。(III)
3. 与携带者性接触和家居接触者 HBV 血清标志物阴性的, 应该接种乙型肝炎疫苗。(III)
4. HBV 感染母亲的新生儿分娩时应接受 HBIG 和乙型肝炎疫苗, 并完成推荐的接种程序。(I)
5. 仍有 HBV 感染的风险存在者, 如 HBsAg 阳性母亲的婴幼儿, 医护人员, 透析患者, 以及携带者的性伴侣应该检测对疫苗的应答。(III)
- 携带者母亲的婴幼儿应在年龄 9 至 15 个月, 其他人在最后剂量完成后 1-2 个月行预防接种后检测。(III)
- 推荐每年为长期透析患者进行疫苗应答者的随访检查。(III)
6. 推荐乙型肝炎携带者戒酒或有限地使用酒精。(III)
7. 单纯抗-HBc 阳性者和来自地流行区无 HBV 危险因素者因该给予全程乙型肝炎疫苗。(II-2)

表 3. 关于预防传染 HBV 给他人的感染者的建议

HBsAg 阳性者应该:

- 让性接触者接种疫苗
- 如果配偶未接种疫苗或无天然免疫, 性交时使用屏障保护
- 不要共享牙刷或剃须刀
- 覆盖开放伤口和擦伤
- 外漏血液使用清洁剂或漂白剂清洁
- 不捐献血液、器官或精液

HbsAg 阳性的儿童和成人:

- 可参加所有活动, 包括接触性运动
- 不应该被拒绝入托或入学, 且不应该与其他儿童隔离
- 可以分享食物, 食具, 或亲吻别人

HBV 基因型

经鉴定 HBV 有八个基因型, 标记为 A 到 H。^{43, 44} HBV 基因型患病率依地理位置而不同。所有已知的 HBV 基因型都在美国发现, 基因型 A、B、C、D 和 E-G 的患病率分别是 35%、22%、31%、10%和 2%。⁴⁵

最近的数据表明, HBV 基因型可能在 HBV 相关肝脏疾病进展及干扰素治疗应答中发挥了重要作用。⁴³ 来自亚洲的研究发现, HBV 基因型 B 与 HBeAg 在较早的年龄的血清转换相关, 比基因 C 型在 HBeAg 血清转换后有更持久的缓和, 更不活跃的肝脏炎症及坏死程度, 较慢向肝硬化进展的速度, 较低的进展为 HCC 概率。其他 HBV 基因型和肝脏疾病进展的关系尚不清楚。几项普通干扰素- α (IFN- α) 研究和一项聚乙二醇 IFN- α (pegIFN- α) 治疗研究表明, 基因型 A 和 B 相比基因型 C 和 D 有较高的 HBeAg 血清转换率。⁵²⁻⁵⁵ 另一项 pegIFN- α 研究报告基因型 A, 但不是基因型 B, 与 HBeAg 高血清转换率相关。⁵⁶ 核苷类似物 (NA) 治疗的研究并没有显示出任何 HBV 基因型和应答之间的关系。因此, 在建议临床实践中检测 HBV 基因

型之前，HBV 基因型和治疗应答的关系需要更多的数据。

术语和慢性 HBV 感染的自然史

HBV 感染相关的协商一致的定义和诊断标准的临床术语于 2000 和 2006 年美国国立卫生研究院（NIH）乙型肝炎管理会议采用，在表 4 概述。^{3, 4}

在慢性 HBV 感染的最初阶段，血清 HBV DNA 水平高，出现 HBeAg。多数携带者最终 HBeAg 消失，产生 HBeAg 抗体（抗-HBe）。^{15, 57-60}

表 4. 用于 HBV 感染的临床术语词汇表

定义

慢性乙型肝炎——肝脏慢性炎症坏死性疾病由乙型肝炎病毒持续感染所致。慢性乙型肝炎可分为 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎。

非活动性 HBsAg 携带状态——肝脏持续 HBV 感染无症状、进行性炎症坏死性疾病。

乙型肝炎被清除——以前的 HBV 感染无更多病毒学、生物化学或组织学证实病毒感染活动或疾病。

急性加重或乙型肝炎发作——间歇性的转氨酶活性升高到正常上限 10 倍以上和超过基线值两倍。

乙型肝炎再活动——已知的非活动性 HBsAg 携带状态者或乙型肝炎被清除者再发肝脏炎症坏死性活动性疾病。

HBeAg 清除——原 HBeAg 阳性者 HBeAg 消失。

HBeAg 血清转换——原 HBeAg 阳性、抗-HBe 阴性者 HBeAg 消失并检测到抗-HBe。

HBeAg 回复——原 HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性者 HBeAg 再现。

诊断标准

慢性乙型肝炎

1. HBsAg 阳性 > 6 个月
2. 血清 HBV DNA > 20, 000 IU/mL (10^5 copies/mL)，较低值 2, 000–20, 000 IU/mL (10^4 – 10^5 copies/mL) 常见于 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎。
3. ALT/AST 水平持续或间歇升高
4. 肝活检示慢性肝炎中度或重度炎症及坏死程度

非活动性 HBsAg 携带状态

1. HBsAg 阳性 > 6 月
2. HBeAg -，抗-HBe +
3. 血清 HBV DNA < 2, 000 IU/mL
4. 持续正常地 ALT/AST 水平
5. 肝活检证实没有显著的肝炎

乙型肝炎被清除

1. 过去知道有急性或慢性乙型肝炎史或存在抗-HBc ± 抗-HBs
2. HBsAg -
3. 检测不到血清 HBV DNA *
4. 正常 ALT 水平

*用敏感 PCR 检测非常低的水平可检测到

在围产期获得性 HBV 感染者中，很大比例的 HBeAg 阳性患者血清 HBVDNA 高但 ALT 正常。^{61, 62} 这些患者被认为是在“免疫耐受”的阶段。许多这样的患者以后进展为 HBeAg 阳性伴 ALT 升高的慢性乙型肝炎。^{63, 64} 在撒哈拉以南的非洲地区、阿拉斯加和地中海国家，儿童时期 HBV 的传播通常发生在人和人之间。^{23, 65-67} 这些人中大多数 HBeAg 阳性儿童 ALT 水平升高且通常在接近或青春期刚开始时血清转换为抗-HBe。在发达国家，HBV 感染通常在成年期间通过性传播和使用注射的毒品获得。^{9, 10, 68} 可用纵向的数据很少，但肝脏疾病一般出现在高 HBV DNA 水平者中。

在 ALT 水平升高的携带者中，HBeAg 清除率平均每年在 8% 到 12%^{57-60, 69}，但在免疫耐受期（主要是亚洲儿童和 ALT 水平正常的年轻人）的携带者^{61, 62} 和免疫低下的受试者中非常低。^{26, 70} HBeAg 清除可能伴随肝炎的加重，表现为 ALT 升高。^{58, 60} 老年人、更高的 ALT 和 HBV 基因型 B（相比 C）与较高的 HBeAg 自发清除率有关。

自发 HBeAg 血清转换后，67% 至 80% 的携带者 HBV DNA 低或测不到和 ALT 正常且肝活检炎症及坏死程度很少或没有——“非活动携带状态。”^{15, 57, 59, 60, 66, 69, 71} 大约 4% 至 20% 的非活动携带者一次或多次退回 HBeAg。在那些抗-HBe 仍阳性者中，10% 至 30% 在 HBeAg 血清转换后 ALT 和 HBV DNA 水平持续升高，大约 10% 至 20% 非活动携带者在经过多年静止期后可能出现 HBV 复制再活化及肝炎加重。^{60, 64, 69, 71, 72} 因此，连续检测是必要的以确定是否一个 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性的携带者真的在“非活动携带状态”，终身随访是必需的以确认仍保持非活动状态。HBeAg 的清除，无论是自发或在抗病毒治疗后，都降低肝功能失代偿风险，改善生存。

73-81

在 HBeAg 血清转换后的平静期之后中出现中或高水平的 HBV 持续复制或 HBV 复制的再活化，导致 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎，其特点是 HBV DNA 水平 > 2,000 IU/mL 且肝脏继续炎症及坏死。⁸² 大多数 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者有 HBV 前 C 区或核心启动子区变异。⁸³⁻⁸⁹ HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者往往比 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎者血清 HBV DNA 水平低（2,000-2000 万比 200,000-20 亿 IU/mL），且更有可能病程波动。这些患者年纪较大，有更进展的肝脏疾病，因为 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎代表了慢性 HBV 感染病程的后期。^{82, 87, 90}

每年大约 0.5% 的 HBsAg 携带者将清除 HBsAg，大多数将发展为抗-HBs。^{69, 91} 然而，其中近一半的人仍可在血清中检测到低水平的 HBV DNA。清除 HBsAg 改善预后，但有报道 HBsAg 清除数年后出现 HCC，特别是在那些 HBsAg 清除前年龄较大或向肝硬化进展者中。^{69, 91-95}

有关 HBV 相关肝脏疾病进展的因素

增加肝硬化风险的宿主和病毒相关因素包括老年（更长的持续感染）、HBV 基因型 C、高水平 HBV DNA、习惯性饮酒、同时感染丙肝病毒（HCV）、丁型肝炎病毒（HDV）或人类免疫缺陷病毒（HIV）。^{96, 97} 增加肝硬化或 HCC 的风险的环境因素包括酗酒、致癌物质如黄曲霉毒素、以及最近大量吸烟。⁹⁸

HCC 的宿主和病毒危险因素包括男性、HCC 家族史、老年，从抗-HBe 退回 HBeAg 的历史、存在肝硬化、HBV 基因型 C、核心启动子变异、同时感染 HCV。^{69, 73, 96, 97} 虽然肝硬化是 HCC 一个强的危险因素，30% 至 50% 与 HBV 相关 HCC 发生于没有肝硬化。¹³ 最近对来自亚洲携带者的几个大组群的前瞻性随访研究发现存在 HBeAg 和高水平的 HBV DNA 是以后发展为肝硬化和 HCC 的独立危险因素。^{51, 99-102}

鉴于这些研究中大多数携带者最有可能在围产期获得 HBV 感染且注册的平均年龄是 40 岁左右，这些数据表明高水平的 HBV 复制持续超过 40 年与 HCC 的风险增加相关。然而，由于慢性 HBV 感染的波动性，在一个时间点的高 HBV DNA 水平来准确预测携带者个体的预后其可能性是有限的，且在 HBeAg 阳性年轻携带者一次高 HBV DNA 水平发生 HCC 的风险可能相当降低。

同时感染 HCV、HDV 或 HIV

HCV. 据估计在 10%至 15%的慢性乙型肝炎患者中共存丙型肝炎病毒感染，更常见于注射毒品者中。¹⁰³ 急性 HBV 和 HCV 的同时感染比单纯急性 HBV 感染有更短的 HBs 抗原血症持续期和更低的血清转氨酶峰值。^{104, 105} 但是，有报道 HCV 和 HBV 急性同时感染，或在预先存在的慢性 HBV 上的急性 HCV 增加了严重肝炎和暴发性肝功能衰竭的风险。¹⁰⁶

HBV 和 HCV 双重感染患者比任何一种病毒单独感染的患者更有可能进展为肝硬化和 HCC。^{107,}

108

HDV. HDV 是一个卫星病毒，依赖 HBV 来产生被膜蛋白。¹⁰⁹ HBV/ HDV 同时感染最发生于地中海地区和南美洲部分地区。过去十年中有效的乙型肝炎疫苗和预防 HBV 传播的公共健康教育使 HDV 感染的患病率显著下降。¹¹⁰ HDV 感染可有两种形式。第一种形式是 HBV 和 HDV 同时感染；通常导致更为严重的急性肝炎，比单纯急性乙型肝炎有更高的死亡率，^{109, 111} 但很少导致慢性感染。第二种形式是在 HBV 携带者上出现 HDV 重叠感染，可以出现为让以前无症状 HBV 携带者成为一个严重的“急性”肝炎或让潜在的慢性乙型肝炎加重。与同时感染不同，HBV 携带者的 HDV 重叠感染结果几乎总是导致两种病毒的慢性感染。与单纯慢性 HBV 感染者相比，更高比例的慢性 HBV/HDV 同时感染者进展为肝硬化、肝功能失代偿，和 HCC。^{112, 113}

HIV. 研究发现，6%到 13%感染 HIV 者也同时感染 HBV。同时感染 HIV 更常见于来自两种病毒都流行的地区的人，如撒哈拉以南非洲。¹⁰ 同时感染 HBV 和 HIV 的个体往往有较高的 HBV DNA 的水平，低自发 HBeAg 血清转换率，更严重的肝脏疾病，并增加肝脏相关死亡率。¹¹⁴⁻¹¹⁷ 此外，肝炎严重发作可以发生在低 CD4 计数的开始高活性抗逆转录病毒治疗（HARRT）后经历免疫重建的 HIV 同时感染者中。¹¹⁵ HBV/HIV 同时感染患者肝酶升高除 HBV 外可能由于其他因素引起，包括 HARRT 治疗和某些机会性感染如巨细胞病毒和鸟型结核分枝杆菌。

有 HIV 感染的患者可以有高水平的 HBV DNA 和肝脏炎症坏死伴抗-HBc 阳性而不是 HBsAg，所谓的“隐匿性 HBV”。¹¹⁵ 因此，谨慎检测所有 HIV 感染者的 HBsAg 和抗-HBc，如果任意一个阳性，检测 HBV DNA。所有 HBV 血清标志物阴性者应该接受乙型肝炎疫苗。如果可行，乙型肝炎疫苗应在 CD4 细胞计数 >200/uL 时给予，因为低于这个水平对疫苗的应答差。CD4 计数低于 200 者应先接受 HARRT 治疗，CD4 计数升至 200/uL 以上时给予乙型肝炎疫苗。^{115, 116}

评估及慢性 HBV 感染患者的管理

初始评估

慢性 HBV 感染者的初始评估应包括彻底的病史与体格检查，特别强调同时感染的危险因素、酒精使用以及家庭 HBV 感染史与 HCC 史。实验室检测应包括肝脏疾病的判定、HBV 复制标志、和 HCV、HDV 或有这些风险的 HIV 同时感染的检测（表 5）。按美国疾病控制和预防中心建议，慢性乙型肝炎者应给予甲肝疫苗。¹¹⁸

HBV DNA测定

临床实践中大多数 HBV DNA 的测定是基于聚合酶链反应（PCR）扩增 检出下限为 50–200 IU/mL（250–1, 000 copies/mL），¹¹⁹ 有限的动态范围，高达 4–5 log₁₀ IU/mL。最近，利用实时 PCR 技术测定 HBV DNA 成为可能，其有更高灵敏度（5–10 IU/mL）和更宽的动态范围（高达 8–9 log₁₀ IU/mL）。¹²⁰ 血清 HBV DNA 定量是评估慢性 HBV 感染患者和判定抗病毒治疗疗效的重要组成部分。

在血清 HBV DNA 水平判定中一个主要的难题是确定截断值用以定义治疗指征和应答。因为甚至在从急性 HBV 感染血清学恢复者中 HBV DNA 可以持续存在，¹²¹ 低水平的 HBV DNA 水平低可

能与肝脏疾病的进展不相关且病毒清除是不切实际的治疗终点。在 2000 年 NIH 会议上，任意值 20,000 IU/mL ($>10^5$ 拷贝/毫升) 被作为慢性乙型肝炎的诊断标准。³然而，慢性肝炎、肝硬化和 HCC 已发现于较低 HBV DNA 水平患者中。此外，一些慢性乙型肝炎患者 HBV DNA 的波动较大，可能从检测不到到 $>2,000,000$ IU/mL 变化。¹²²因此，连续监测 HBV DNA 水平在预后和决定治疗需要时比任何单一任意截断值更重要。现在认识到，较低的 HBV DNA 水平 ($3-5 \log_{10}$ IU/mL) 可能与进展的肝脏疾病有关并可能需要治疗，特别是在那些 HBeAg 阴性或已经进展为肝硬化者。

肝活检

肝活检的目的是评估肝损害的程度，并排除其他原因的肝脏疾病。但是，必须认识到，在对抗病毒治疗持续应答或自发 HBeAg 血清转换的患者中肝脏组织学能显著改善。病情反复加重或复发性肝炎的患者中肝脏组织学也可以迅速恶化。

肝活检对不符合指南中明确需治疗者是最有用的。最近的研究表明，ALT 和 AST 正常的上限应该减少到男性 30 U/L 和女性 19 U/L。¹²³ALT 值接近正常上限的 HBV 感染患者可能组织学不正常，肝脏疾病死亡率的风险加大，特别是那些 40 岁以上者。因此，肝组织活检的决定应考虑到年龄、新建议的 ALT 正常上限、HBeAg 状态、HBV DNA 水平、和其他暗示慢性肝病或门静脉高压的临床特征。

对慢性 HBV 感染者初始评估的建议：

- 8. 初始评估新诊断的慢性 HBV 感染者应包括病史、体检检查和实验室检测如表 5 中的大纲。(111)
- 9. 对甲肝没有免疫力的所有慢性乙型肝炎者应该接受 2 剂甲肝疫苗间隔 6 至 18 个月。(11-3)

表 5. 慢性 HBV 感染患者的评估

初始评估
1. 病史与体格检查
2. 肝病、HCC 家族史
3. 实验室检测以评估肝脏疾病——包括血小板的全血细胞计数、肝功能组合、凝血酶原时间
4. 检测 HBV 复制——HBeAg/anti-HBe、HBV DNA
5. 检测以排除病毒同时感染——抗-HCV、抗-HDV（从 HDV 感染常见的国家来的人和有注射毒品史者）、和在有这些风险者中抗-HIV
6. 检测以筛选 HCC——AFP 在基线水平，在高风险患者检查超声
7. 考虑肝活检对肝脏疾病进行的分级和分期——符合慢性肝炎标准的患者
不考虑治疗的患者建议随访
HBeAg +, HBV DNA $>20,000$ IU/mL 和 ALT 正常
●ALT 每 3-6 个月检测，如果 ALT 升高需要更频繁
●如果 ALT 水平在 $1-2 \times \text{ULN}$ 之间，每 1-3 个月复查 ALT；如果年龄 >40 、ALT 在连续检测中达临界线或轻度升高，考虑肝活检。如果活检显示中/重度炎症或显著纤维化，考虑治疗。
●如果 ALT $>2 \times \text{ULN}$ 3-6 个月且 HBeAg +, HBV DNA $>20,000$ IU/mL，考虑肝穿刺活检及治疗
●考虑在相关人群筛检 HCC

非活动性 HBsAg 携带状态

- ALT 每 3 个月共 1 年，如果持续正常，ALT 每 6-12 个月
 - 如果 ALT $>1-2\times$ ULN，检验血清 HBV DNA 水平并排除引起肝脏疾病其他原因。如果 ALT 在连续检测中达临界线或轻度升高或 HBV DNA 持续 $\geq 2,000$ IU/mL，考虑肝活检。如果活检显示中/重度炎症或显著纤维化，考虑治疗。
 - 考虑在相关人群筛检 HCC
-

最初没有考虑治疗患者的随访

HBeAg 阳性伴高血清 HBV DNA 但 ALT 正常的患者。这些患者应每隔 3 至 6 个月进行监测（表 5，图 1）。ALT 水平升高时，应进行更频密的监测。^{58, 60, 64, 124}在 ALT 水平升高超过 2 倍的正常上限 3 至 6 个月后，仍 HBeAg 阳性伴 HBV DNA 水平大于 20,000 IU/mL，应考虑肝脏活检及抗病毒治疗（图 1）。在 ALT 水平持续达临界线或轻度升高，尤其是如果患者超过 40 岁的患者应考虑肝活检和治疗。肝活检通常对 HBeAg 阳性且 ALT 持续正常的年轻人没有必要（低于 30 岁）的。

HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性伴正常 ALT 水平和 HBV DNA $<2,000$ IU/mL 的患者（非活动 HBsAg 携带者）。这些患者应在第一年每三个月监测 ALT，以确认他们真正在“非活动携带状态”，然后每 6-12 个月监测。^{90, 122}如果 ALT 水平随后发现升高，需要更频繁监测。此外，如果 ALT 升高持续或复发，应着手评估原因，包括 HBV DNA 检测（表 5，图. 1）。

给正进行监测的慢性 HBV 感染患者的建议（图 1）：

10. 符合慢性乙型肝炎标准（表 4）的 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者应进行治疗的评估。（I）

11. HBeAg 阳性患者：

●ALT 持续正常的 HBeAg 阳性患者，应间隔 3-6 个月检测 ALT。当 ALT 水平升高，ALT 应同 HBV DNA 一起检测更频繁。HBeAg 状态应每 6-12 个月检验。（III）

●ALT 水平在 $1-2\times$ ULN 3 至 6 个月后，仍 HBeAg 阳性伴 HBV DNA 水平 $>20,000$ IU/mL 的患者，或仍 HBeAg 阳性伴 HBV DNA 水平大于 20,000 IU/mL 且 40 岁以上的患者，应考虑肝活检，如果活检显示中/重度炎症或显著纤维化应考虑治疗。（III）ALT 水平升高 $>2\times$ ULN 3 至 6 个月后，仍 HBeAg 阳性伴 HBV DNA 水平 $>20,000$ IU/mL 的患者，，应考虑治疗。（III）

12. HBeAg 阴性患者：

●HBeAg 阴性伴正常 ALT 和 HBV DNA $<2,000$ IU/mL 的患者，在第一年应每三个月检测 ALT，以确认他们真正在“非活动携带状态”，然后每 6-12 个月检测。（III）

●如果 ALT 或 AST 高于正常上限，应检测 HBV DNA 和更频繁的监测。（III）

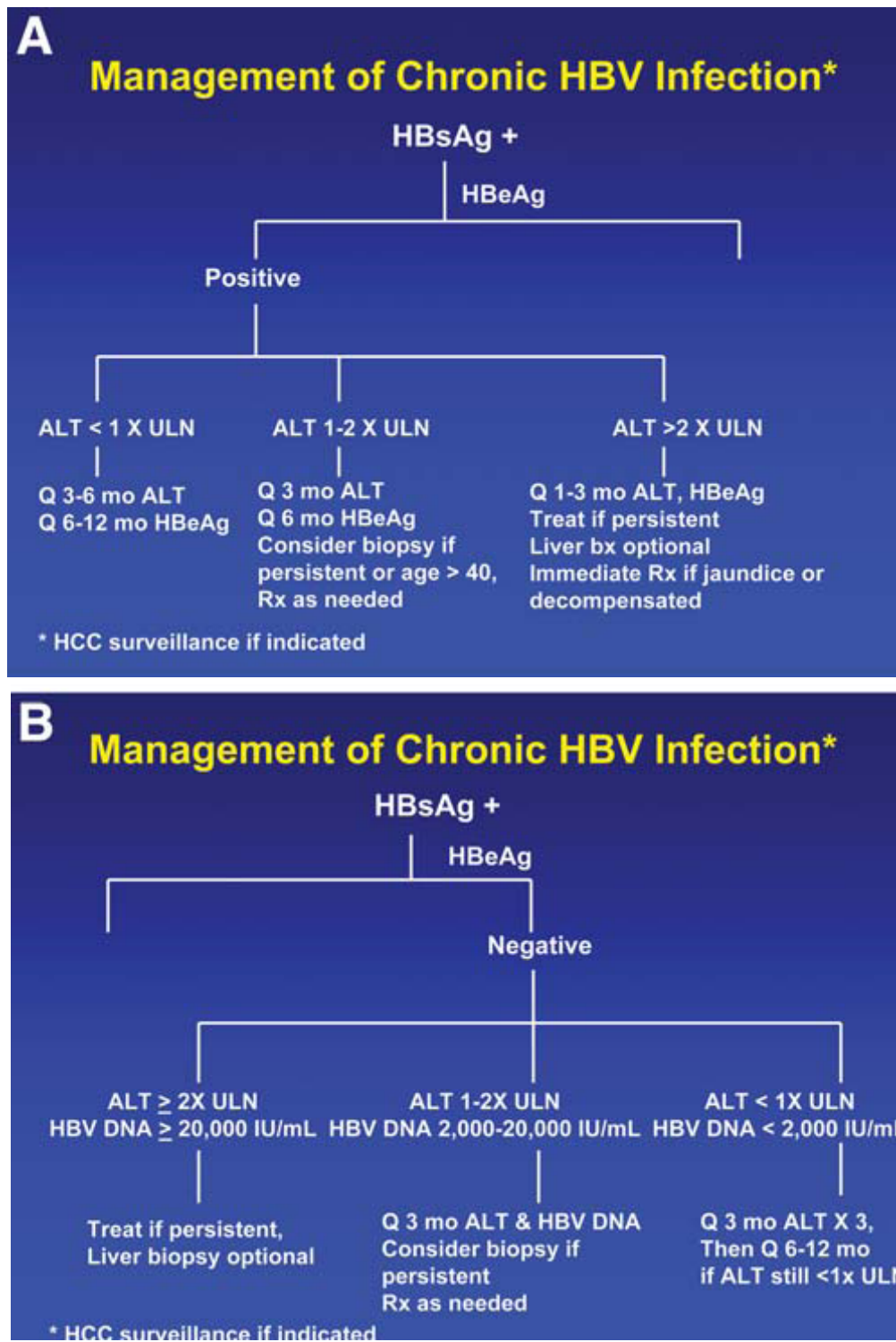


图 1. HBeAg 阳性 (A) 或 HBeAg 阴性 (B) HBV 携带者随访法则。ALT, 丙氨酸转氨酶; ULN, 正常上限; Rx, 治疗; HCC, 肝细胞癌。

定期筛选 HCC。最新关于 HCC 的 AASLD 实践指南已经发表。¹²⁵作为 HCC 筛选工具的两个预测评估检测, 甲胎蛋白 (AFP) 和超声 (US), US 的敏感性、特异性和诊断准确性高于 AFP。关于 HCC 的 AASLD 实践指南推荐有高 HCC 风险的携带者用 US 每 6-12 个月监护, 当 US 不可用或费用成问题时单独检测 AFP。¹²⁵因为 US 检查所见的判读依赖于操作者, 临床医生可以选择使用 US 和 AFP 二者来 HCC 监护。

HCC 筛查的建议:

13. 有 HCC 高风险的 HBV 携带者, 如超过 40 岁的亚洲男性和超过 50 岁的亚洲女性、肝硬化者、有 HCC 家族史者、超过 20 岁非洲人和任何超过 40 岁的携带者伴持续性或间歇性的 ALT 升高和/或高 HBV DNA 水平 $>2,000$ IU/mL, 应用 US 检查每 6-12 个月监测。(II-2)

14. 对于居住于 US 不容易获得的地区的有 HCC 高风险的 HBV 携带者, 应考虑定期监测 AFP。(II-2)

慢性乙型肝炎的治疗

慢性乙型肝炎的治疗目的是达到持续抑制 HBV 复制和减轻肝脏疾病。最终目标是防止肝硬化、肝衰竭和 HCC。用来评估治疗应答的参数包括包括正常的血清 ALT、降低的血清中 HBV DNA 水平、HBeAg 消失伴或不伴抗-HBe 的检出、并有肝脏组织学改善。在 2000 年和 2006 年 NIH 乙型肝炎管理会议上, 有人提议, 慢性乙型肝炎抗病毒治疗的应答分为生化学 (BR)、病毒学 (VR)、或组织学 (HR), 以及在治疗中或持续治疗后 (表 6)。^{3, 4} 初期无应答、突破和复发的标准化定义也被提出。目前, 在美国 7 个治疗药物已被批准用于成人慢性乙型肝炎的治疗。

表 6. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗应答的定义

应答的分类	
生化学 (BR)	血清 ALT 下降至正常范围
病毒学 (VR)	血清 HBV DNA 下降至用 PCR 测定测不到的水平, 且原 HBeAg 阳性的患者 HBeAg 消失
初期无应答 (不适用于干扰素治疗)	至少 24 周治疗后血清 HBV DNA 下降 $<2 \log_{10}$ IU/mL
病毒学复发	停止治疗后 2 次至少间隔 4 周的测定, 血清 HBV DNA 升高 $1 \log_{10}$ IU/mL
组织学 (HR)	肝脏活检与治疗前比较组织学活动指数至少减少 2 点且纤维化评分无恶化
完全 (CR)	符合生化学和病毒学应答标准且 HBsAg 消失
判定时间	
On-therapy	治疗期间
Maintained	持续整个疗程
End-of-treatment	确定的治疗疗程结束时
Off-therapy	治疗中止后
Sustained (SR-6)	治疗中止后 6 个月
Sustained (SR-12)	治疗中止后 12 个月

干扰素的应用是预定的疗程, 而核苷类似物 (NA) 通常应用直到到达特殊终点。做法上的不同与干扰素附加免疫调节作用有关。对于 HBeAg 阳性的患者, 用目前认可的治疗, 如果 HBeAg 达到血清转换后停止治疗, 50%至 90%的患者持续病毒抑制。对于 HBeAg 阴性患者, 即使 HBV DNA 被抑制到用 PCR 测定检测不到的水平超过一年, 复发仍常出现; 因此, 停止治疗的终点还不清楚。

抗病毒的耐药性

长期 NA 治疗主要的担心是出现耐抗病毒的变异。出现何种耐药变异的几率与治疗前血清 HBV DNA 水平、迅速病毒抑制、治疗疗程、和先前曾应用 NA 治疗有关。¹²⁶测定耐药变异方法的敏感性和被检测的患者总体不同，基因型耐药发生率也不同。表 7 概述了通常用于描述抗病毒耐药性术语的定义。

表 7. 有关核苷类似物（NA）治疗的抗病毒耐药性术语的定义

术语	定义
病毒学突破	持续治疗期间达到病毒学应答后血清 HBV DNA 比最低点升高 $>1 \log_{10}$ (10 倍)
病毒反弹	持续治疗期间达到病毒学应答后血清 HBV DNA 升高 $>20,000 \text{ IU/mL}$ 或高于治疗前水平
生化学突破	持续治疗期间 ALT 正常后升高超过正常上限
基因型耐药	检出在体外研究证实对现应用的 NA 耐药的变异
表型耐药	体外试验证实检出的变异降低现应用 NA 的敏感性(表现在抑制浓度增加)

在批准的乙型肝炎的 NA 治疗中，在 NA 初治患者拉米夫定耐药率最高，恩替卡韦和替诺福韦耐药率最低。抗病毒耐药性的第一个表现是病毒学突破，定义为初期病毒学应答的患者在治疗期间血清 HBV DNA 从最低点升高 $>1 \log_{10}$ (10 倍) (图 2)。在临床试验中发现多达 30% 的病毒学突破是由于药物治疗依从性差，因此，基因型耐药检测前应确定依从性。最初血清 HBV DNA 水平偏低，因为大多数耐抗病毒变异相比野生型 HBV 复制适应度低。¹²⁷但是，常出现于持续治疗期间的代偿性变异能恢复制适应度，导致血清中 HBV DNA 逐步增加有可能超过前水平。病毒学突破之后，通常是生化的突破，定义为达到初期应答的患者在治疗期间 ALT 升高。耐抗病毒变异的出现可导致否定早期应答，在某些情况下肝炎发作和肝脏失代偿。耐抗病毒变异可在生化突破前几个月甚至几年检出。因此，早期检出和干预可预防肝炎发作和肝脏失代偿，这在免疫抑制和潜在的肝硬化患者中尤其重要。另一个耐抗病毒变异潜在的后果是与其他 NA 的交叉耐药，从而限制了未来的治疗的选择。最近，有报道在接受单 NA 药物序贯治疗的患者中有多药物耐药变异。^{128, 129}

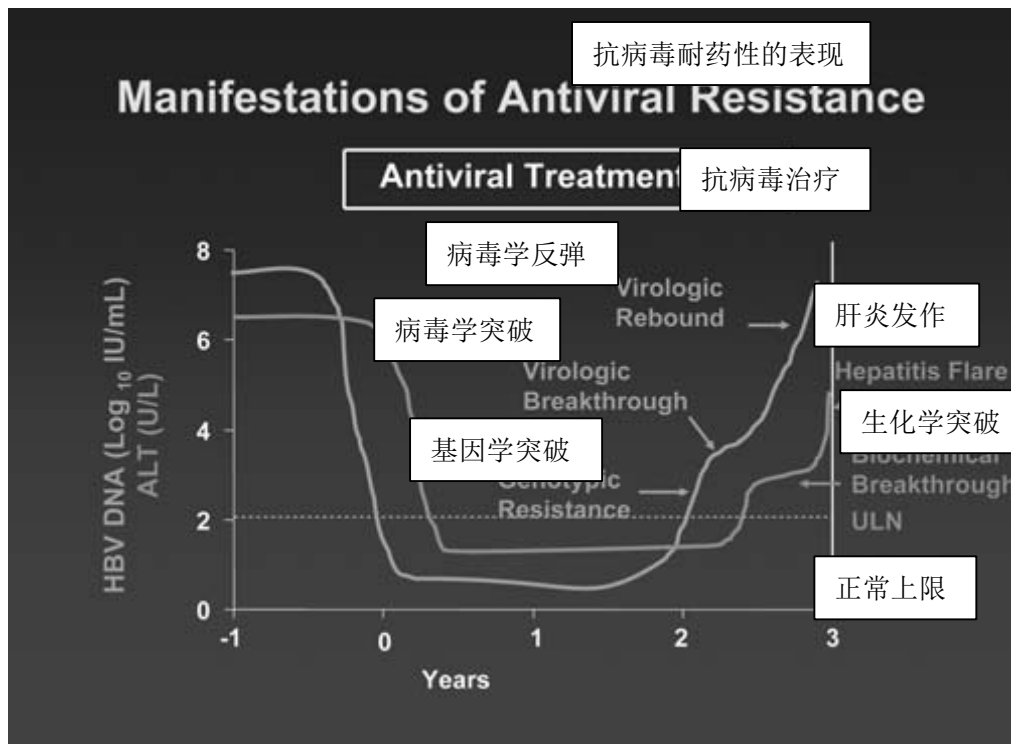


图 2. 与耐抗病毒 HBV 变异出现相关的血清 HBV DNA 和 ALT 水平的连续变化。抗病毒耐药性的第一个表现是检出耐药变异（基因型耐药）。耐药变异可在病毒学突破同时或之前被检测到，（血清 HBV DNA 从最低点升高 $>1 \log$ ）。随着时间的推移，血清 HBV DNA 水平继续提高（病毒反弹）和 ALT 变得异常（生化学突破）。在一些患者，病毒耐药性的出现导致 ALT 显著增加（肝炎发作）。ALT，丙氨酸转氨酶。

在慢性乙型肝炎患者慎重使用 NA 对预防耐抗病毒 HBV 的发生最为有效。因此，轻微疾病患者和那些不太可能实现持续的应答者不应该用 NA，尤其是如果他们年轻人（ <30 岁）。在可能时，最有效同时基因型耐药率最低的 NA 应该应用并应强化依从性。虽然在 HIV 感染的患者联合治疗已被证明可预防抗病毒耐药性，但在 HBV 感染的患者联合治疗联合治疗尚未取得一致意见。

一旦耐抗病毒性 HBV 变异出现，即使治疗停止它们仍保存（保留在病毒的总体中），一直到停用拉米夫定 4 年后，耐拉米夫定 HBV 变异仍被检出。¹²⁹

干扰素

干扰素（IFNs）有抗病毒、抗增殖和免疫调节作用。IFN- α 已被证明能有效抑制 HBV 复制和诱导肝脏疾病缓解。但是，其效果对一小部分高选择性患者是有限。

在不同种类患者的疗效。

1. HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎如下（表 8）：

- ALT 持续或间歇性升高。这种模式经常见于慢性乙型肝炎患者。随机对照试验的荟萃分析发现 IFN- α 治疗的患者病毒学应答比例明显高于未治疗的对照组。¹³⁰ 治疗前高 ALT（大于两倍正常值上限）和低水平血清 HBV DNA 是对 IFN- α 治疗应答的最重要预测因子。¹³¹⁻¹³³
- ALT 正常。这种模式通常见于围产期获得 HBV 感染的儿童或年轻成人。这些患者 HBeAg 血清转换发生不到 10%。¹³³⁻¹³⁶
- 亚洲患者。在亚洲 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的试验发现 ALT 正常患者的应答差，¹³⁶ 但高 ALT 患者的应答与白种人类似。¹³³
- 儿童。干扰素 α 的疗效与成人类似。¹³⁷⁻¹³⁹ 然而，大多数儿童，特别是那些围产期获得 HBV

感染的儿童其 ALT 正常，这些儿童接受干扰素 α 清除 HBeAg 的几率不到 10%。^{134, 135}

表 8. 初治的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者用批准的抗病毒治疗的应答

	来自多种研究的安慰剂/对照组	普通的 IFN-α 500 万 U qd 或 1000 万 U tiw 12-24 周	拉米夫定 100mg qd 48-52 周	阿德福韦 10mg qd 48 周	恩替卡韦 0.5mg qd 48 周	替诺福韦 300mg qd 48 周	替比夫定 600mg qd 52 周	PegIFN α 180mcg qw 48 周	PegIFN α 180mcg qw+ 拉米夫定 100mg 48w
血清 HBV DNA* 消失	0%-17%	37%	40%-44%	21%	67%	76%	60%	25%	69%
HBeAg 消失	6%-12%	33%	17%-32%	24%	22%	na	26%	30%/34%†	27%/28%†
HBeAg 血清转换	4%-6%	18%的差异	16%-21%	12%	21%	21%	22%	27%/32%†	24%/27%†
HBsAg 消失	0%-1%	7.80%	1%	0	2%	3.2%	0%	3%	3%
ALT 复常	7%-24%	23%的差异	41%-75%	48%	68%	68%	77%	39%	46%
组织学改善	na	na	49%-56%	53%	72%	74%	65%	38%‡	41%‡
持续应答		80%-90%	50%-80%	~ 90%	69%	na	~80%	na	na

*在普通 IFN-α 研究和一些拉米夫定研究中杂交或支链 DNA 测定（检出下限 20, 000-200, 000 IU/mL 或 5-6 log copies/mL），在其他研究 PCR 测定（检出下限约 50IU/mL 或 250 copies/mL）。na=不可用

†在第 48 周/第 72 周的应答（停止治疗 24 周后）。

‡治疗后第 72 周活组织检查。

§ 拉米夫定和恩替卡韦一巩固治疗没有或持续很短，阿德福韦和替比夫定-多数患者有巩固治疗。

2. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎（表 9）

4 个 IFN-α 随机对照试验结果表明接受治疗的患者疗程结束后的应答范围从 38%至 90%，相比对照组只有 0%至 37%。¹⁴⁰⁻¹⁴³ 不过，大约一半的应答者治疗停止时复发，且复发可以发生在长达治疗后 5 年。¹⁴⁴ 较长治疗疗程，24 个月比 6-12 个月，可能会增加持续应答率。^{140, 145}

3. IFN-α 治疗无应答

多数研究发现对 IFN-α 无应答者单独用 IFN-α 治疗与非常低的应答率有关。有限的研究表明 20%至 30%的 HBeAg 阴性患者以前 IFN-α 治疗期间复发或应答差在第二次 IFN-α 疗程后持

续应答。¹⁴⁶

4. 失代偿肝硬化

约 20%至 40%的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者在 IFN- α 治疗期间 ALT 发作。肝硬化患者，发作可能诱发肝脏失代偿。两项关于在 Child's B 级或 C 级肝硬化中应用 IFN- α 的研究报道益处很小。此外，由于细菌感染及肝脏疾病加重导致的显著的副作用甚至在使用小剂量 IFN- α 发生（300 万 U 每隔一天）。^{147, 148} 然而，HBeAg 阳性慢性肝炎包括临床和生化都代偿的肝硬化患者的临床试验发现应答可以和肝硬化前患者相比，不到 1%进展为肝脏失代偿。^{132, 133}

表 9. 初治的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者用批准的抗病毒治疗的应答

	来自多种研究的安慰剂 / 对照组	普通的 IFN- α 500 万 U qd 或 1000 万 U tiw 6-12 月	拉米夫定 100mg qd 48-52 周	阿德福韦 10mg qd 48 周	恩替卡韦 0.5mg qd 48 周	替比夫定 600mg qd 52 周	替诺福韦 300mg qd 48 周	PegIFN α 180mcg qw 48 周	PegIFN α 180mcg qw+ 拉米夫定 100mg qd 48w
血清 HBV DNA* 消失	0%-20%	60%-70%	60%-73%	51%	90%	88%	93%	63%	87%
ALT 复常	10%-29%	60%-70%	60%-79%	72%	78%	74%	76%	38%	49%
组织学改善	33%	na	60%-66%	64%	70%	67%	72%	48%	38%†
持续应答		10%-20%	<10%	~5%	3%	na	na	~20%	~20%

na=不可用

*在普通 IFN- α 研究和一些拉米夫定研究中杂交或支链 DNA 测定（检测下限 20, 000-200, 000 IU/mL 或 5-6 log copies/mL），在其他研究 PCR 测定（检测下限约 50IU/mL 或 250 copies/mL）。

†治疗后第 72 周活组织检查。

IFN- α 治疗患者的应答的持久性和长期后果。有报道 IFN- α 诱导的 HBeAg 清除在 4 到 8 年的随访期后 80%至 90%的患者是持久的。^{74, 78-80, 149-152} 但是，用 PCR 测定大多数患者 HBV DNA 仍可在血清中检测到。在欧洲和美国的研究报告说，HBsAg 延迟清除发生在 12%至 65%的 5 年内的 HBeAg 消失的患者中，但 HBsAg 延迟清除在中国患者的研究中没有观察到。^{74, 78-80, 149-152} 只有一项报告比较了治疗患者和对照的后果。台湾一项参加 IFN- α 治疗的对照试验的 101 例男性患者的 8 年随访发现，接受治疗的患者 HCC 的发病率低（1.5%比 12%， $P=0.04$ ）和较高的存活率（98%比 57%， $P=0.02$ ）。⁷⁹ 可是，IFN- α 的长期临床益处又在另一项亚洲研究中未观察到¹⁵³ 且欧洲或北美患者 HCC 发生率并不减少。^{78, 80} 研究对比应答和无应答的结果发现，清除 HBeAg 的患者在具有较好的总生存率和从肝脏失代偿的生存率；在肝硬化患者益处最明显。^{74, 78, 80, 154}

与 HBeAg 阳性患者相反，HBeAg 阴性的患者停止 IFN- α 治疗后复发频繁，持续应答率只有

15%到30%。在长期的应答者中，随访5年后大约20%清除HBsAg，且进展为肝硬化、HCC、和肝脏相关死亡的风险下降。^{90, 144-146}

给药方案。IFN-α皮下注射给药。推荐的成人剂量为500万U每日或1000万U每周三次，对于儿童为600万U/m²每周三次最大1000万U。推荐的HBeAg阳性慢性乙型肝炎治疗疗程是16至24周。目前的数据表明，HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者至少应治疗12个月，且一项研究表明，24个月的治疗可能会提高持续应答率。¹⁴⁵

聚乙二醇干扰素α (pegIFN-α)

pegIFN-α具有给药方便和更持久地抑制病毒的优点。临床试验表明，pegIFN-α疗效类似或略高于普通IFN-α。

在不同种类患者的疗效

1. **HBeAg阳性慢性肝炎** (表8)——在一项II期临床试验，¹⁵⁵相比接受普通IFN-α的患者，很高比例接受pegIFN-α的患者发生HBeAg血清转换。在随后的III期临床试验，814例随机接受pegIFN-α 2a 180mcg每周、pegIFN-α 2a 180mcg每周+拉米夫定100毫克每天或拉米夫定100mg每天共48周。⁵⁶在治疗结束时，病毒抑制在联合治疗组最显著。尽管病毒抑制程度不同，治疗结束后3组HBeAg血清转换相似：分别为27%，24%和20%，但在治疗结束后24周评估应答时接受pegIFN-α 2a的2组显著更高：分别为32%，27%和19%。这些数据表明，在诱导持续HBeAg血清转换上pegIFN-α 2a单一治疗优于拉米夫定单一治疗，并可与pegIFN-α 2a和拉米夫定联合治疗相比。

在应用pegIFN-α 2b的两个试验中也有类似的结果。治疗终止后24个周，一项研究报告接受pegIFN-α 2b加或不加拉米夫定患者HBeAg血清转换率相同(29%)，⁵⁵而另一项研究报告接受pegIFN-α 2b和拉米夫定联合治疗比只接受拉米夫定患者的HBeAg血清转换率显著提高，36%比14%。¹⁵⁶

2. **HBeAg阴性慢性乙型肝炎** (表9)——在唯一发表的HBeAg阴性患者的pegIFN-α报告中，552例患者随机接受48周的pegIFN-α 2a 180mcg每周、pegIFN-α 2a 180mcg每周+拉米夫定100mg每天联合，或拉米夫定100mg每天。¹⁵⁷病毒抑制在联合治疗组最显著。然而，持续应答(第72周时HBV DNA用PCR检测不到和ALT正常化)在单独接受pegIFN-α 2a或联合拉米夫定2组间可以相比，优于拉米夫定单一治疗组：分别是15%，16%，6%。

给药方案。pegIFN-α 2a是美国唯一批准治疗慢性乙型肝炎的聚乙二醇干扰素。推荐剂量为180mcg每周共48周。然而，鉴于在II期临床试验中90和180mcg剂量应答率相似，且在II期和III期临床试验中24和48周应答率具可比性，^{56, 155}可能低剂量和/或短疗程可以满足HBeAg阳性患者。是否更长的治疗疗程(>48周)在HBeAg阴性患者会导致更高持续应答率仍有待确定。

普通和pegIFN-α应答的预测因子。在HBeAg阳性患者中，对普通和pegIFN-α的HBeAg血清转换最强的预测因子是治疗前ALT水平。其他因素包括高组织学活动指数、低HBV DNA水平，最近一些研究表明，HBV基因型A和B感染者比基因型C和D者应答好。^{55, 132, 133}HBeAg阴性患者持续应答预测因子不一致。

不良事件。普通的IFN-α和pegIFN-α有类似的副作用。最严重的副作用是初期流感样病：发热、寒战、头痛、不适及肌肉疼痛。其他常见的副作用包括疲倦、食欲减退、体重减轻和轻度脱发。IFN-α有骨髓抑制作用，但严重的中性粒细胞减少(<1000/mm³)或血小板减少(<50,000/mm³)少见，除了治疗前有细胞计数减少的患者。IFN-α治疗在30%到40%的患者伴随ALT发作。肝炎发作被认为是良好应答的指标，但会导致肝脏失代偿，特别是在隐性肝硬化患者。IFN-α最麻烦副作用是情绪不稳定：焦虑、易怒、抑郁、甚至自杀的倾向。有报道IFN-α诱导多种抗体的生成。在大多数情况下，这不伴随临床疾病。然而，需要治疗的甲亢和甲低都有报道。罕见，视网膜的变化，甚至视力受损的报道。

拉米夫定 (Epivir-HBV, 3TC)

拉米夫定是 2' -3' 双脱氧-3' -硫代胞嘧啶左旋异构体。有活性的三磷酸盐 (3TC-TP) 编入增长的 DNA 链导致链过早终止从而抑制 HBV DNA 的合成。

在不同种类患者的疗效。拉米夫定单一治疗有效抑制 HBV 复制以及改善肝脏疾病。经过 1 年疗程的拉米夫定治疗 HBeAg 血清转换与 16 周疗程的普通 IFN- α 类似,但低于 1 年疗程的 pegIFN- α 。

1. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎如下 (表 8):

a. ALT 持续或间歇性升高。三个共涉及 731 例接受拉米夫定 1 年的初治患者的临床研究报道 HBeAg 血清转换发生在 16%至 18%的患者,相比未治疗对照为 4%至 6%。¹⁵⁸⁻¹⁶⁰组织学改善定义为炎症坏死计分减少 ≥ 2 点,在 49%至 56%治疗患者中观察到,对照 23%至 25%。5 年持续治疗后随治疗疗程 HBeAg 血清转换率增加到 50%。¹⁶¹⁻¹⁶⁴

b. ALT 正常。在治疗前 ALT 水平低于 2 倍正常的患者,HBeAg 血清转换率治疗 1 年后小于 10%,3 年后小于 19%。^{165, 166}

c. 亚洲患者。亚洲人对拉米夫定的应答与白种人患者相似。¹⁶⁶

d. 儿童。在一项 52 周儿童随机对照试验中 HBeAg 血清转换在拉米夫定治疗儿童是 22%,安慰剂对照组是 13% ($P=0.06$)。¹⁶⁷连续治疗 2 年后 HBeAg 血清转换增加至 34%。耐拉米夫定 HBV 变异在治疗 1、2 和 3 年后分别检测到 19%、49%和 64%的患者。¹⁶⁸这些数据表明,拉米夫定在儿童是安全和有效的,但因为出现耐药变异的风险,利益必须仔细权衡。

2. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 (表 9)

拉米夫定已被证明有利于 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者。¹⁶⁹⁻¹⁷³一些研究报告治疗 1 年后 60%到 70%的患者血清 HBV DNA 被抑制到用 PCR 测定检测不到的水平。^{171, 172, 174, 175}然而,绝大多数 ($\approx 90\%$) 的患者当治疗结束时复发。¹⁷⁰延长疗程由于耐拉米夫定变异的出现导致应答率逐步降低。在一项对 201 例患者研究中,病毒学缓解 (用 PCR 测定测不到 HBV DNA) 从 12 个月 73%下降至 48 个月 34%,而生化学缓解从 84%下降到 36%。¹⁷⁶

3. IFN- α 治疗无应答者

在一项 IFN- α 无应答者的多中心试验中发现,单用拉米夫定 (18%)、拉米夫定联合 IFN- α (12%) 或安慰剂 (13%) 患者有类似的 HBeAg 血清转换率,说明拉米夫定对 IFN- α 无应答者的应答与初治患者相似,与拉米夫定单一治疗相比 IFN- α 联合拉米夫定并没有带来任何额外的好处。¹⁷⁷

4. 桥接纤维化和代偿性肝硬化

在一项双盲、随机、安慰剂对照试验,651 例 HBeAg 阳性或 HBV DNA $>10^5$ IU/mL ($>700,000$ 个基因当量/mL),和肝脏活检为桥接纤维化或肝硬化的亚洲患者,接受拉米夫定和安慰剂之间观察到统计学显著性差异在整个疾病进程中 (增加 Child-Turcotte-Pugh 评分、肝脏失代偿或 HCC) (7.8%比 17.7%, $P=0.001$),及 HCC 的发展 (3.9%比 7.4%, $P=0.047$)。⁸¹观察到临床益处主要在 51%没有突破感染的患者中。这些数据表明,有持续病毒抑制的先前纤维化患者,抗病毒治疗可以改善的临床后果。

5. 失代偿期肝硬化

在失代偿期肝硬化患者拉米夫定的研究显示,拉米夫定治疗耐受性好,能稳定或改善与肝硬化失代偿患者肝脏功能,从而避免或延缓肝移植的需要。¹⁷⁸⁻¹⁸¹然而,这些研究显示,临床受益需要 3-6 个月,HCC 甚至可发生在临床改善的患者。因此,立刻开始治疗及持续 HCC 监测是必要的。

应答持久性。一项在非亚洲国家的随访研究发现中位数随访 37 个月 (范围, 5-46 个月)后 30/39 例 (77%) HBeAg 血清转换患者持续应答,且 8 例 (20%) 患者 HBsAg 血清转换。¹⁸²来

自亚洲的研究报告持久率较低 (50%–60%)，这可能部分和治疗疗程短有关 (平均 8–9 个月)。^{183, 184} 发现有几个因素是与拉米夫定诱导的 HBeAg 血清转换的持久性增加有关，包括长疗程的巩固治疗——定义为 HBeAg 血清转换后治疗疗程超越时间、年轻化、治疗停止时低 HBV DNA 水平、基因型 B 比 C。^{183–187} 虽然没有好的直接对比的数据，似乎拉米夫定诱导 HBeAg 血清转换的持久性比 IFN- α 低。¹⁸⁸

在 HBeAg 阴性患者中，拉米夫定治疗 1 年后病毒抑制的持久性低于 10%。一项小规模研究报告在完成 2 年治疗且在第二年 HBV DNA 用 PCR 测定持续测不到的患者病毒学应答的持久性改善到 50%。¹⁸⁹

拉米夫定耐药性。出现耐拉米夫定变异是拉米夫定治疗主要的担心。最常见的变异涉及 HBV DNA 多聚酶中酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸 (YMDD) 基序中的蛋氨酸替代为缬氨酸或异亮氨酸 rtM204V/I。^{190, 191} 这个变异常伴随一个上游地区亮氨酸替代为蛋氨酸 (rtL180M)。拉米夫定治疗一年后基因型耐药可以在 14%至 32%被检出^{158–160}，且在治疗 5 年后随治疗疗程上升到 60%到 70%。^{163, 164} 拉米夫定耐药率的升高相关的因素包括长期持续治疗、高治疗前血清 HBV DNA 水平、以及初始治疗后残留病毒的高水平。^{164, 192} 一项研究报告拉米夫定耐药率与 HBV DNA 水平较低者相比治疗六个月后血清 HBV DNA 水平超过 ≈ 200 IU/mL (1,000 copies/mL) 的患者显著升高 (63%比 13%)。¹⁹² 耐拉米夫定变异患者的临床过程是可变的。体外研究表明 rtM204V/I 变异降低 HBV 复制适应性但持续治疗时出现的代偿变异可以恢复复制适应性。^{127, 193} 病毒学突破通常跟随在生化突破后 (在初期正常化后 ALT 升高)，且某些患者可能伴随肝脏疾病急性加重，罕见肝功能失代偿和死亡。^{194–196} 与出现拉米夫定耐药性相关的肝炎加重也有报道与 HBeAg 血清转换相关，可能通过免疫介导机制。¹⁹⁴ 肝炎发作也可发生在治疗停止后，是由于野生型病毒的迅速生长，但亚洲的两项研究发现肝炎发作和肝脏失代偿的发生与停止或持续拉米夫定治疗的拉米夫定突破患者相似。^{197, 198}

拉米夫定治疗患者的长期后果。对持续接受拉米夫定治疗患者的随访表明由于出现耐药变异维持病毒学和生化学应答率随着时间的推移降低。^{164, 175, 176} 维持病毒抑制的患者，炎症及坏死程度降低且纤维化评分减少以及观察到肝硬化复原。¹⁹⁹ 然而，在突破感染的患者中无组织学益处。几项研究报告维持病毒抑制的患者的肝脏失代偿率及肝脏相关死亡率较低。^{176, 200}

给药方案。推荐肾功能正常 (肌酐清除率 < 50 mL/min) 且无 HIV 同时感染成人的拉米夫定剂量是 100mg 口服每日。推荐的儿童剂量为 3 mg/kg/d 最大剂量 100mg/d。肾功能不全患者有必要减少剂量 (表 10a)。

表 10. 根据肌酐清除率成人核苷类似物剂量的调整

肌酐清除率 (mL/min)	推荐的剂量
a. 拉米夫定	
≥ 50	100 mg qd
30–49	首剂 100 mg，然后 50 mg qd
15–29	首剂 35 mg，然后 25 mg qd
5–14	首剂 35 mg，然后 15 mg qd
< 5	首剂 35 mg，然后 10 mg qd
b. 阿德福韦	
≥ 50	10 mg 每天
20–49	10 mg 隔天
10–19	10 mg 每 3 天
血液透析患者	透析后 10 mg 每周
c. 恩替卡韦	
	NA 初治
	拉米夫定无效/耐

		药
≥50	0.5 mg qd	1 mg qd
30-49	0.25 mg qd or 0.5 mg q48h	0.5 mg qd or 1 mg q48h
10-29	0.15 mg qd or 0.5 mg q72h	0.3 mg qd or 1 mg q72h
<10 或血液透析*或不卧床持续性腹膜透析	0.05 mg qd or 0.5 mg q7d	0.1 mg qd or 1 mg q7d
d. 替比夫定		
≥50	600 mg 每日 1 次	
30-49	600 mg 每 48 小时 1 次	
<30 (不需要透析)	600 mg 每 72 小时 1 次	
终末期肾病	600 mg 每 96 小时 1 次*	
e. 替诺福韦		
≥50	300 mg q24h	
30-49	300 mg q48h	
10-29	300 mg q72-96h	
<10 透析	300 mg 每周 1 次或在约 12 个小时的透析后	
<10 不透析	没有任何建议	
*血液透析后给药。		

HBeAg 阳性患者治疗终点是 HBeAg 血清转换。¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ 治疗期间肝脏生化应每 3 个月，且 HBV DNA 水平每 3-6 个月进行监测，HBeAg 和抗-HBe 在治疗 1 年结束后测定和此后每 3-6 个月测定。在证实 HBeAg 血清学转换（HBeAg 消失且抗-HBe 间隔 1-3 个月 2 次检测）且出现抗-HBe 后完成至少 6 个月的巩固治疗的患者治疗可以停止。停止治疗后应答的持久性预计为 70%至 90%。病毒复发和肝炎加重可能发生于拉米夫定治疗停止后，²⁰¹ 包括 HBeAg 血清转换的患者，可能会延迟到停止治疗后 1 年。因此，所有患者在治疗停止后应密切监测（首 6 个月每 1-3 个月，以后每 3-6 个月）。没有产生耐药性的患者重新拉米夫定治疗通常是有效的。另外，可以考虑低药物耐药风险的较新的疗法。

未达到 HBeAg 血清转换的患者和没有突破感染的证据继续治疗时可能发生 HBeAg 血清转换的患者可继续治疗。¹⁶¹⁻¹⁶³ 然而，继续治疗益处必须权衡耐药变异的风险。随着低药物耐药性的新疗法的可用，可以考虑改变治疗方法，尤其是接受拉米夫定超过 2 年的患者。

突破感染的患者，可能时应测定耐拉米夫定变异。绝大多数被证实耐拉米夫定的患者应该用有效抗耐拉米夫定 HBV 变异的抗病毒药物接受挽救治疗。少数患者可考虑停止治疗，特别是在开始治疗前如果 ALT 正常，或者如果活检显示轻度炎症及没有或很少纤维化。^{197, 198}

HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的治疗终点是未知的。治疗后复发甚至可能发生于血清 HBV DNA 用 PCR 测定持续检测不到的患者。由于需要长期持续的治疗，拉米夫定并不是 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎最佳的一线治疗。

应答的预测。 治疗前血清 ALT 是 HBeAg 阳性患者应答的最强的预测因子。混合 4 项共 406 例接受 1 年拉米夫定患者的研究数据发现在 ALT 水平正常、正常的 1-2 倍、2-5 倍正常，和 >5 倍正常的患者 HBeAg 血清转换分别为 2%、9%、21%和 47%；196 例安慰剂组患者相应的血清转换率分别为 0%、5%、11%和 14%。¹⁶⁶

不良事件。 一般来说，拉米夫定的耐受性很好。有报道在接受拉米夫定的患者中有不同的不

良事件包括轻度(2到3倍)的ALT水平的升高,但这些事件在对照组中发生频率相同。¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

阿德福韦二匹伏酯(bis-POM PMEA, Hepsera)

阿德福韦二匹伏酯是一种口服阿德福韦生物可利用前体药物,一磷酸腺苷的核苷酸类似物。它可以抑制逆转录酶和DNA聚合酶活性,并编入HBV DNA造成链终止。在体外和临床研究表明阿德福韦能有效抑制野生型以及耐拉米夫定HBV。

在不同种类患者的疗效。

1. HBsAg 阳性慢性乙型肝炎(表8)——在一项III期临床试验,515例患者随机接受10或30mg 阿德福韦或安慰剂48周。观察到安慰剂组织学应答25%相比接受阿德福韦10mg和30mg分别为53%和59%($P<0.001$,阿德福韦10mg或30mg比安慰剂)。²⁰²相应HBsAg血清转换的数字阿德福韦10mg和30mg组是12%和14%相比安慰剂组为6%,(分别为 $P=0.049$ 和 $P=0.011$)。血清HBV DNA水平平均下降了0.6、3.5、和4.8 log₁₀ copies/mL,观察到ALT水平正常化分别在接受安慰剂、阿德福韦10mg和30mg患者中为16%、48%和55%($P<0.001$ 安慰剂比任意一个阿德福韦剂量)。三组副作用相似,但在阿德福韦30mg剂量组8%的患者有中毒性肾损害(定义为血清肌酐连续两次升高 ≥ 0.5 mg/dL在基线值以上)。这些数据表明,阿德福韦治疗1年对HBsAg阳性慢性肝炎患者是有益的,10mg的剂量是风险和收益一个好的断点。5年治疗后累积HBsAg血清转换估计为48%。²⁰³

2. HBsAg 阴性慢性乙型肝炎(表9)——在一项III期临床试验,184例患者以2:1的比例随机接受阿德福韦10毫克或安慰剂。在第48周治疗组比安慰剂组有显著较高的应答率如下:组织学应答,64%比33%($P<0.001$);ALT正常化,72%比29%($P<0.001$);和用PCR测定血清HBV DNA无法检测到,51%比0%($P<0.001$)。²⁰⁴在第2年期间,在第1年接受阿德福韦的患者随机继续阿德福韦10mg或接受安慰剂。²⁰⁵在96周,继续接受阿德福韦组血清HBV DNA检测不到的患者比例增加至71%,停止治疗组下降至8%。完成5年持续阿德福韦治疗的70例患者数据显示血清HBV DNA检测不到为53%和ALT正常为59%。²⁰⁶

3. 儿童——儿童的阿德福韦临床试验正在进行中。

4. 失代偿期肝硬化——阿德福韦用作失代偿期肝硬化患者的一级治疗尚未被评估。

5. 耐拉米夫定的乙型肝炎

a. 失代偿肝硬化和肝移植受者——在一项涉及128例失代偿肝硬化和196例肝脏移植手术后复发性乙型肝炎的酌情使用的研究中,加用阿德福韦和在整个治疗过程持续被抑制的血清HBV DNA水平减少3-4 log₁₀相关。²⁰⁷在完成48周治疗的患者中,81%移植前和34%移植后患者用PCR测定检测不到HBV DNA,分别有76%和49%ALT正常化。90%以上的移植前患者Child-Turcotte-Pugh评分改善,1年生存率移植前为84%和移植后为93%。对226例移植前患者的随访数据表明,96周治疗后65%患者保持病毒抑制伴随Child-Turcotte-Pugh评分以及终末期肝病模型(MELD)评分改善。²⁰⁸

b. 代偿的肝脏疾病——虽然一项在代偿期慢性乙型肝炎和拉米夫定耐药患者的初步研究发现拉米夫定联合阿德福韦与接受阿德福韦单一治疗相比在HBV DNA抑制和ALT复常并没有什么不同,²⁰⁹在阿德福韦单一治疗开始的12周期间停用拉米夫定患者更有可能在发生ALT发作。此外,最近的数据显示有拉米夫定耐药HBV的患者转换到阿德福韦相比加用阿德福韦与耐阿德福韦高风险相关。

c. HIV和HBV同时感染——当加入现有的包括拉米夫定150mg bid的HIV治疗方案时阿德福韦也被证明对降低HIV和HBV同时感染和耐拉米夫定HBV患者的血清HBV DNA有效。²¹²

阿德福韦治疗患者的应答持久性和长期后果。对45例治疗终止后随访中位数为150周(范围13-252)的患者检查HBsAg血清转换持久性。HBsAg血清转换保持在41例(91%)患者。似乎阿德福韦相关HBsAg血清转换的高持久性率可能和长治疗疗程有关,更重要的是HBsAg

血清转换后长的治疗疗程。持续 HBeAg 血清转换患者与 HBeAg 血清回复者相比巩固治疗的中位数疗程更长：41 比 22 周 ($P=0.03$)。²¹³

在 HBeAg 阴性患者中，治疗 1 年后停用阿德福韦的患者持续病毒抑制只有 8%。²⁰⁵ 绝大多数患者持续治疗 5 年保持应答，但第 1 年后应答增加很少。持续治疗 4-5 年后，5% 患者观察到 HBsAg 消失。²⁰⁶ 此外，长期的治疗与纤维化评分下降相关。然而，3% 的患者进展为 HCC 提示长期抗病毒治疗并不能完全阻止 HCC。一项初步报告显示 33 例接受 4-5 年阿德福韦，且治疗后随访达 5 年的患者最初都有病毒学复发（重新检测到血清 HBV DNA），但 18 例（55%）患者后来有持续生化学/病毒学缓解，且其中 9 例 HBsAg 消失。²¹⁴

阿德福韦耐药性。相比拉米夫定，阿德福韦酯治疗期间耐药性发生速度较慢，在加入 III 期临床试验的患者中治疗 1 年后没有发现耐阿德福韦变异。²¹⁵ 然而，导致阿德福韦耐药性的新的变异（天门冬氨酸置换为苏氨酸 N236T 和丙氨酸置换为缬氨酸或苏氨酸 A181V/T）已被描述。^{216, 217} 来自 5 项研究总体数据包括 3 项于耐拉米夫定 HBV 患者应用拉米夫定联合阿德福韦的研究估计，经过 192 周阿德福韦耐药性累积率为 15%。²¹⁸ HBeAg 阴性患者 III 期临床试验发现阿德福韦累积基因型耐药率在 1、2、3、4 和 5 年分别为 0、3%、11%、18% 和 29%。²⁰⁶ III 期临床试验中 HBeAg 阳性患者阿德福韦累积基因型耐药率估计治疗 5 年后为 20%。²⁰³ 最近的研究使用更灵敏的方法已报告治疗 1 年后检测到耐阿德福韦变异，治疗 2 年后基因型耐药率超过 20%。¹²⁸ 在这些研究中，阿德福韦耐药性主要发现于先前拉米夫定耐药转换为阿德福韦单一治疗的患者。

体外研究表明，耐阿德福韦变异敏感性只下降 3-15 倍。^{216, 217} 不过，临床研究发现病毒反弹、肝炎发作甚至肝脏失代偿可以发生。²²⁰ 已确定的阿德福韦耐药性危险因素包括欠佳的病毒抑制和序贯的单一治疗。^{128, 219} 拉米夫定后阿德福韦序贯治疗也已报告出现双耐药 HBV 变异。²²⁰ 在体外和临床研究表明，耐阿德福韦 HBV 变异对拉米夫定和恩替卡韦敏感。²¹⁷ 然而，已报道先前拉米夫定耐药转换为阿德福韦单一治疗后出现阿德福韦耐药的患者，再引入拉米夫定很快又出现耐拉米夫定变异。²²⁰ 有从阿德福韦转换为替诺福韦导致血清 HBV DNA 水平下降的无对照病例。这可能与替诺福韦 300mg 与阿德福韦 10mg 比较高的使用剂量有关。但是，血清 HBV DNA 仍可检测到且耐阿德福韦变异在转换为替诺福韦单一治疗后持续，表明这两种药物交叉耐药。²²¹ 相比之下联合拉米夫定或恩曲他滨和替诺福韦的挽救治疗导致血清 HBV DNA 达检测不到的水平。^{221, 222} 一项病例系列报道两例耐阿德福韦 HBV 患者对恩替卡韦应答，血清 HBV DNA 下降到检测不到的水平。¹²⁸

给药方案。推荐的肾功能正常成人的阿德福韦剂量（肌酐清除率 50 mL/min）是 10mg 口服每日。肾功能不全患者的给药间隔应延长（表 10b）。阿德福韦还没有被批准用于儿童。10mg 剂量的阿德福韦对抑制 HIV 复制无效。

对于 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者，对那些已经确认 HBeAg 血清转换并完成至少 6 个月的巩固治疗者治疗可以停止。未达到 HBeAg 血清转换但 HBV DNA 水平仍被抑制的患者治疗可以继续。

对于 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者，需要持续治疗（超过 1 年）来维持应答。²⁰⁵ 在完成 4-5 年治疗测不到 HBV DNA 的患者是否可以停止治疗还需要进一步研究。

对于大多数耐拉米夫定变异的患者，特别是失代偿期肝硬化或移植后复发性乙型肝炎的患者，长期治疗将是必需的。在加用阿德福韦后拉米夫定应该无期限的继续应用来减少阿德福韦耐药风险。

大约 30% 的以前没有用 NA 治疗的患者对阿德福韦原发无应答，定义为治疗 6 个月后 HBV DNA 下降 $<2 \log$ 。²²³ 这些患者应考虑更改治疗。

应答的预测因子。来自两项 III 期临床试验的回顾性分析的数据表明接受阿德福韦组血清 HBV DNA 的下降在 4 个主要 HBV 基因型 A-D 是可比的。²²⁴ 有限的证据表明治疗前高 ALT 的 HBeAg

阳性患者更可能经历 HBeAg 血清转换。

不良事件。10mg 剂量阿德福韦耐受性好，在 III 期临床试验与安慰剂有类似副作用。在 3% 持续阿德福韦治疗 4-5 年后的代偿性肝脏疾病患者，及在 6% 的等待移植患者，47% 研究期间行肝移植和 21% 经过中位数 39-99 周治疗的移植后患者有中毒性肾损害的报道。^{206, 208} 是否后三组患者较高的中毒性肾损害率与同时使用肾毒性药物、失代偿肝硬化的进展(肝肾综合征)或阿德福韦直接影响有关还不清楚。不管怎样，易患肾功能不全医疗条件的患者及阿德福韦使用 1 年以上的所有患者每 3 个月的监测血清肌酐是必需的。先前存在肾功能不全的患者应该监测更频密。

恩替卡韦 (Baraclude)

恩替卡韦，2'-脱氧鸟苷碳环类似物，在 3 个不同的步骤抑制 HBV 复制：HBV DNA 多聚酶的启动，从前基因组 RNA 到 HBV DNA 负链的逆转录，以及正链 HBV DNA 的合成。体外研究表明恩替卡韦比拉米夫定和阿德福韦更有效的，且有效对抗耐拉米夫定 HBV 变异，尽管效能比野生型 HBV 低。²²⁵

在不同种类患者的疗效。

1. **HBeAg 阳性患者** (表 8) —— 在一项 III 期临床试验中，715 例代偿性肝脏疾病患者随机接受恩替卡韦 0.5mg 或拉米夫定 100mg 每日。48 周时，恩替卡韦相比拉米夫定导致组织学 (72% 比 62%)、病毒学 [HBV DNA 用 PCR 检测不到] (67% 比 36%) 和生化学 (68% 比 60%) 应答率显著增高。然而，HBeAg 血清转换率在两组相似：21% 比 18%。²²⁶ 在已经抑制 HBV DNA 但 HBeAg 仍然阳性的患者中，第二年继续治疗导致 HBeAg 血清转换在恩替卡韦组为 11% 和拉米夫定组 12%。在继续恩替卡韦和拉米夫定治疗的患者中血清 HBV DNA 用 PCR 检测不到分别为 74% 比 37%，和 ALT 正常化为 79% 比 68%。²²⁷ 一项 69 例患者随机接受恩替卡韦 0.5mg 或阿德福韦 10mg 的小型试验表明恩替卡韦导致更早和更显著的病毒抑制。²²⁸ 接受恩替卡韦和阿德福韦的患者在第 12 周血清 HBV DNA 下降分别为 6.23 比 4.42 log₁₀ copies/mL，并在第 48 周检测不到血清 HBV DNA 为 58% 比 19%。

2. **HBeAg 阴性患者** (表 9) —— 在一项 III 期临床试验中，648 例代偿性肝脏疾病患者随机接受恩替卡韦 0.5mg 或拉米夫定 100mg 每日。48 周时，恩替卡韦相比拉米夫定导致组织学 (70% 比 61%)、病毒学 (90% 比 72%)，生化学 (78% 比 71%) 应答率显著增高。²²⁹

3. **失代偿期肝硬化/肝脏移植后复发性乙型肝炎** —— 失代偿期肝硬化患者恩替卡韦的安全性和有效性研究正在进行中。

4. **拉米夫定无效的 HBV** —— 在一项探索剂量的 II 期临床试验，恩替卡韦被证明有效抑制耐拉米夫定 HBV，但需要较高剂量 1.0mg。²³⁰ 在随后的研究中，286 例 HBeAg 阳性应用拉米夫定持续病毒血症的患者随机接受恩替卡韦 1.0 mg 或拉米夫定 100mg 每日。48 周时，恩替卡韦相比拉米夫定导致组织学 (55% 比 28%)、病毒学 (21% 比 1%) 和生化学 (75% 比 23%) 应答率显著增高。²³¹ 77 例恩替卡韦治疗的在 52 周仍然 HBeAg 阳性及血清 HBV DNA < 0.7 MEq/mL (≈150, 000 IU/mL) 患者继续治疗至 96 周。在 48 周和剂量结束之间，血清 HBV DNA 检测不到患者的比例从 21% 至 40% 和 ALT 正常化从 65% 至 81%；HBeAg 血清转换达 10% 患者。²³² 恩替卡韦耐药出现于第 2 年 6 例 (7.8%) 患者。这些数据表明，尽管继续治疗导致病毒抑制患者比例较高，恩替卡韦不是拉米夫定无效的 HBV 的最佳治疗。

5. **耐阿德福韦 HBV** —— 体外研究表明恩替卡韦有效抑制耐阿德福韦 HBV 变异。²¹⁷ 有一项病例报道耐阿德福韦 HBV 患者用恩替卡韦有效。¹²⁸

应答的持久性。在 48 周时血清 HBeAg 消失和血清 HBV DNA < 0.7 MEq/mL (≈150, 000 IU/mL) 的 74 例 HBeAg 阳性患者停止治疗。治疗后 24 周，持续血清 HBV DNA 抑制到检测不到的水平、ALT 正常化、HBeAg 血清转换分别为 39%、79% 和 77%。²²⁷ 巩固治疗不包含在 III 期临床试验中。

第 48 周血清 HBV DNA 被抑制到 $<0.7 \text{ MEq/mL}$ ($\approx 150,000 \text{ IU/mL}$) 且停止治疗的 257 例 HBeAg 阴性患者中只有 7 例 (3%) 在治疗后 24 周血清 HBV DNA 的被持续抑制到检测不到的水平。

233

恩替卡韦耐药性。病毒学突破在核苷初治的患者是罕见的,在 HBeAg 阳性患者的 III 期临床试验中恩替卡韦治疗 96 周只观察到 3.6% 的患者。²²⁷ 对拉米夫定和恩替卡韦都耐药变异只在 2 例 ($<1\%$) 患者,而拉米夫定耐药变异只在 3 例患者被发现。²³⁴ 初步数据表明长达 5 年的治疗后在核苷初治患者恩替卡韦耐药率保持在 1.2%。²³⁵ 然而,在拉米夫定无效患者的 III 期临床试验治疗 48 周后 7% 的患者检测到病毒学突破和在治疗 96 周后为 16%。^{231, 234} 初步数据显示在拉米夫定无效患者恩替卡韦治疗 5 年后,恩替卡韦耐药性增加到 51%。²³⁵ 恩替卡韦耐药性似乎通过 2 个机制,最初出现 M204V/I 变异然后氨基酸置换在 rtT184、rtS202、或 rtM250。²³⁶ 体外研究显示在 184、202 或 250 位点变异本身对恩替卡韦敏感性有轻微影响,但当存在三者之一且 M204V/I 变异时恩替卡韦的敏感性下降 10-250 倍,以及当存在 2 个或多个耐恩替卡韦变异且 M204V/I 变异时 >500 倍。当患者改用恩替卡韦时拉米夫定应当停止以减少恩替卡韦耐药的风险。体外研究表明耐恩替卡韦变异对阿德福韦和替诺福韦敏感,但耐恩替卡韦 HBV 患者用阿德福韦或替诺福韦疗效的临床数据很少。

给药方案。批准用于核苷初治患者恩替卡韦的剂量是 0.5mg 每日口服和拉米夫定无效/耐药患者是 1.0mg 每日口服。估计肌酐清除率 $<50 \text{ mL/min}$ 的患者剂量应该调整 (表 10c)。

应答的预测因子。恩替卡韦在亚洲人和白种人间似乎在降低血清 HBV DNA 水平及诱导组织学改善作用相似,HBV 基因型 A-D 之间、治疗前 HBV DNA 和 ALT 水平范围宽也是这样。然而,ALT 正常的患者 HBeAg 血清转化率更低,治疗前 ALT <2 、 $2-5$ 、和 >5 倍正常的患者中分别是 12%、23%和 39%。

不良事件。恩替卡韦在临床试验中与拉米夫定有相似安全性。^{226, 229} 暴露于 3 至 40 倍人类剂量的啮齿动物的研究发现肺腺瘤、脑胶质瘤和 HCC 发生率增加。²³⁷ 迄今观察到接受恩替卡韦和拉米夫定患者 HCC 或其他肿瘤的发生率没有不同。

左旋脱氧胸腺嘧啶核苷 (替比夫定/LdT, Tyzeka)

替比夫定是一个对 HBV 有有效抗病毒效能的左旋核苷类似物。临床试验表明替比夫定在抑制 HBV 复制比拉米夫定更有效。²³⁸⁻²⁴¹ 然而,替比夫定与高耐药率有关且耐替比夫定变异和拉米夫定有交叉耐药。因此,替比夫定单一治疗在乙型肝炎的治疗作用有限。

在不同种类患者的疗效。

1. **HBeAg 阳性患者** (表 8) ——一项 III 期临床试验涉及 921 例患者表明,经过 1 年和 2 年治疗,接受替比夫定的 HBV DNA 用 PCR 测定检测不到的患者比接受拉米夫定的比例显著增高:分别为 60%比 40%和 39%比 56%。^{239, 240} 经过 1 年和 2 年治疗,替比夫定致 ALT 正常化的患者比拉米夫定的患者比例也有增高:分别为 77%与 75% (差别无显著意义) 和 70%比 62% ($P < 0.05$)。不过,1 年和 2 年治疗结束后,接受替比夫定和拉米夫定的患者 HBeAg 消失率没有不同:分别为 26%比 23%和 35%和 29%。

2. **HBeAg 阴性患者** (表 9) ——包括 446 例 HBeAg 阴性患者 III 期临床试验显示经过 1 年和 2 年治疗,接受替比夫定的 HBV DNA 用 PCR 测定检测不到的患者比接受拉米夫定的比例显著增高:分别为 88%比 71%和 82%比 57%。^{239, 240} 替比夫定和拉米夫定分别治疗 1 年和 2 年后观察到 ALT 正常化:分别为 74%比 79%和 70%比 78%。

替比夫定耐药性。替比夫定变异出现在 YMDD 基序。迄今为止,只观察到 M204I (但不是 M204V)。²³⁸ 尽管替比夫定与拉米夫定比与耐药率较低有关,在第一年治疗后,耐药率大幅度且呈指数提高。III 期临床试验中,接受替比夫定治疗 1 和 2 年后观察到基因型耐药 HBeAg 阳性患者是 5.0%和 25.1%,HBeAg 阴性患者是 2.3%和 10.8%,相比接受拉米夫定的 HBeAg 阳性患者是 11.0%

和 39.5%，HBeAg 阴性患者是 10.7%和 25.9%。^{239, 240}

给药方案。批准的替比夫定的剂量是 600mg 每天。估计肌酐清除率 50 mL/min 的患者剂量应该调整（表 10d）。

应答的预测因子。初步数据表明 24 周的病毒学应答是 96 周病毒学和生物化学应答以及耐药性的最重要的预测因子。²⁴²但是，即使在 24 周 HBV DNA 用 PCR 测定检测不到的患者，96 周时可以观察到 4%的患者有替比夫定耐药。

不良事件。替比夫定单一治疗时耐受性良好，其安全性可以和拉米夫定相比。²³⁸然而，有报道肌病和周围神经病变的病例。^{239, 240}周围神经病变在与 peg IFN 联合应用时似乎更常见，导致该临床试验终止。²⁴³

替诺福韦 (Viread)

替诺福韦二吡呋酯富马酸是一种核苷类似物，先是被批准治疗 HIV 感染，Viread（只有替诺福韦）或 Truvada（替诺福韦和恩曲他滨合并为 1 单片），并在 2008 年批准用于治疗慢性乙型肝炎。替诺福韦在结构上类似阿德福韦。体外研究表明替诺福韦和阿德福韦的等效。因为替诺福韦似乎肾毒性少，获批准的剂量远高于阿德福韦，300mg 比 10mg 每日。这也许可以解释为什么临床研究中替诺福韦有更为有效的抗病毒效能。

在不同种类患者的疗效。

1. HBeAg 阳性患者（表 8）——在一项 III 期临床试验中，266 例代偿性肝脏疾病患者以 2:1 的比例随机接受替诺福韦 300mg 或阿德福韦 10mg。48 周时，相比阿德福韦，替诺福韦相比阿德福韦导致血清 HBV DNA 用 PCR 检测不到（76%比 13%），ALT 正常化（68%比 54%）和 HBsAg 消失（3%比 0%）患者的比例显著增高，在组织学应答率（74%比 68%）和 HBeAg 血清转换率（21%比 18%）类似。²⁴⁴

48 周时阿德福韦组患者改用替诺福韦，72 周时 2 组中血清 HBV DNA 用 PCR 可以检测到的患者加用恩曲他滨。最初接受阿德福韦的患者中，96 周发生 HBV DNA 检测不到的比例进一步下降，两治疗组患者血清 HBV DNA 检测不到（78%比 78%），HBeAg 血清转换（26%比 24%）和 HBsAg 消失（4%和 5%）比例相似。²⁴⁵

2. HBeAg 阴性患者（表 9）——在一项 III 期临床试验中 375 例代偿性肝脏疾病患者以 2:1 的比例随机接受替诺福韦 300mg 或阿德福韦 10mg。48 周时，替诺福韦导致显著更多的患者血清 HBV DNA 用 PCR 检测不到（93%比 63%）。达到 ALT 正常化（76%比 77%）或组织学应答（72%比 69%）患者比例相似。没有患者 HBsAg 消失。²⁴⁴

48 周时阿德福韦组患者改用替诺福韦，72 周时 2 组中血清 HBV DNA 用 PCR 可以检测到的患者加用恩曲他滨。正如在 HBeAg 阳性队列观察到的，96 周时改用泰诺福韦导致最初用阿德福韦治疗的患者更强的病毒抑制，两治疗组患者血清 HBV DNA 检测不到比例相似（91%比 89%）。²⁴⁶但没有患者 HBsAg 消失。

3. 拉米夫定无效性 HBV——几项 HIV 和 HBV 同时感染患者的研究，包括一项 52 例患者的前瞻性随机研究，发现替诺福韦比阿德福韦导致血清 HBV DNA 水平降低更大。²⁴⁷⁻²⁵¹类似的结果在 HIV 阴性的耐拉米夫定 HBV 患者中获得。^{251, 252}

4. 耐阿德福韦 HBV——体外研究表明耐阿德福韦 HBV 变异：N236T 和 A181V/T 与替诺福韦应答下降 3-4 倍有关。耐阿德福韦 HBV 患者替诺福韦的疗效的临床资料有限。现有数据表明替诺福韦有效抑制血清 HBV DNA，但是耐阿德福韦变异持续存在，血清 HBV DNA 仍可检测到。^{221, 222}这些数据表明阿德福韦耐药变异与替诺福韦交叉耐药。

替诺福韦耐药性。一项 2 例 HBV 和 HIV 同时感染患者的研究报告丙氨酸替换为苏氨酸在 194 位点（rtA194T）与替诺福韦耐药性有关。²⁵³rtA194T 和替诺福韦耐药性之间的相关性在另一项研究中未被证实。²⁵⁴最近一项研究发现 rtA194T 变异在体外研究与复制适应性下降有关，

但存在前 C 区 G1896A 终止密码子变异可以恢复复制，表明 rtA194T 变异更有可能出现在 HBeAg 抗原阴性患者。²⁵⁵ 在两项 III 期临床试验中，观察到 7 例患者在 96 周治疗期间有病毒学突破，但在这些患者中未检测到耐替诺福韦 HBV 变异。²⁵⁶ 应当强调的是 17 例在 72 周有血清 HBV DNA 持续检出且替诺福韦耐药风险非常大的患者加用恩曲他滨治疗。因此，对替诺福韦单一治疗 72 周后的耐药性的数据不能从这两个关键的试验中确定。

给药方案。批准的替诺福韦剂量是 300mg 口服每日一次。估计肌酐清除率 <50 mL/min 的患者剂量应该调整（表 10e）。

不良事件。替诺福韦曾有报道引起范可尼（Fanconi）综合症、肾功能不全以及骨软化症和骨密度下降。²⁵⁷

其他治疗

恩曲他滨 (Emtriva, FTC)

恩曲他滨是 HIV 和 HBV 有效的抑制剂。FTC 被批准治疗 HIV 的是 Emtriva (只有 FTC) 或 Truvada (替诺福韦和恩曲他滨合并为 1 单片)。由于其结构与拉米夫定 (3TC) 相似，用 FTC 治疗出现相似的耐药变异。

在一项对 248 例患者的研究中（63% 为 HBeAg 阳性）FTC 200mg 每日在 48 周相比安慰剂在组织学（62% 比 25%）、病毒学 [用 PCR 测定测不到 HBV DNA]（54% 和 2%）和生化学（65% 比 25%）应答率显著升高，但 2 组 HBeAg 血清转换率相同——12%。²⁵⁸ YMDD 基序耐中的 FTC 变异在 13% 的患者被检测到。

克拉夫定 (Clevudine) (LFMAU, 2'-氟-5-甲基-β-L-阿拉伯呋喃糖嘧啶)

克拉夫定是嘧啶核苷类似物，在体外和动物模型中能有效地抑制乙型肝炎病毒复制。临床试验显示克拉夫定剂量 30mg 每日至 24 周耐受性良好。治疗结束后血清 HBV DNA 水平用 PCR 测定检测不到的在 HBeAg 阳性患者是 59% 和在 HBeAg 阴性患者是 92%。^{259, 260} 克拉夫定的一个独特功能是抑制病毒的持续性，一些患者停止治疗后持续达 24 周。然而，体外研究中克拉夫定对比安慰剂对照并没有显示出升高 HBeAg 血清学转换率，提示它可以出现变异在 YMDD 基序。临床试验发现与拉米夫定和阿德福韦耐药性相关的 rtA181T 变异可以在克拉夫定治疗仅 24 周后出现。²⁵⁹ 有报道治疗超过 24 周患者克拉夫定与肌病相关，典型症状起始在 8 个月和一些患者中记录到线粒体毒性。^{261, 262} 这些报告已导致克拉夫定全球的 III 期临床试验停止。

胸腺肽

胸腺衍生多肽能刺激 T 细胞的功能。临床试验表明胸腺肽耐受性好，但数据的有效性仍有争论。²⁶³⁻²⁶⁷

联合治疗

联合治疗已被证明在 HIV 和 HCV 感染治疗中比单一治疗更有效。联合治疗的潜在优势是相加或协同抗病毒作用，以及减少或延缓耐药性。联合治疗的潜在缺点是增加费用、增加毒性及药物的相互作用。不同的联合治疗已被评估；到目前为止，在诱导更高的持续应答率上没有联合治疗被证明优于单一治疗。虽然有几种联合治疗已证明与拉米夫定单一治疗相比能降低拉米夫定耐药率，至今尚无数据支持联合治疗能够降低低药物耐药性风险的抗病毒化合物单独使用时的耐药率。

普通或 pegIFN-α 与拉米夫定

首次治疗患者 5 项大型试验（1 项使用普通 IFN-α 和 4 项使用 pegIFN-α，HBeAg 阳性患者中 4 项和 HBeAg 阴性患者 1 项）比较 IFN-α 联合拉米夫定和单用拉米夫定和/或单用 IFN-α。^{55, 56, 156, 157, 160}所有的研究发现，联合治疗相比单用拉米夫定有更高的治疗中病毒抑制和更高治疗后持续应答率，与单用 IFN-α 相比在治疗后持续病毒学应答上没有区别。虽然与拉米夫定单一治疗相比联合治疗与拉米夫定耐药率较低有关，相比单用 IFN-α 的患者的零耐药联合治疗对拉米夫定的低耐药率仍可以遇到。

IFN-α 无应答者

普通 IFN-α 与拉米夫定的联合治疗在治疗 IFN-α 无应答者中不比单用拉米夫定更有效。¹⁷⁷

拉米夫定与阿德福韦

首次使用核苷类患者。一项包括 115 例患者的试验随机接受拉米夫定联合阿德福韦或单用拉米夫定。52 周时，在 HBV DNA 抑制、ALT 正常化或 HBeAg 消失上无区别。²⁶⁸104 周时对比两组的结果也是这样。在接受联合治疗和拉米夫定单一治疗组血清 HBV DNA 的检测不到分别为 26%比 14%，ALT 正常化为 45%比 34%，HBeAg 血清转换为 13%与 20%。虽然基因型耐药在联合组不常见，相当比例有 YMDD 基序变异（15%比拉米夫定单一治疗组的 43%）。这些数据表明，拉米夫定联合阿德福韦作为从头疗法结合不具有相加或协同抗病毒效应且拉米夫定耐药性不能完全避免。

耐拉米夫定 HBV DNA 的患者。一项代偿性肝脏疾病患者的小型试验表明，在降低血清 HBV DNA 水平上阿德福韦联合拉米夫定并不优于单用阿德福韦。²⁰⁹但在联合治疗组的过渡期肝炎发作并不频繁。此外，最近的数据表明，拉米夫定持续应用降低阿德福韦耐药率。^{128, 210, 211}因此，在耐拉米夫定 HBV 患者加用阿德福韦优于换用阿德福韦单一治疗。

拉米夫定和替比夫定

一项在初次治疗的 HBeAg 阳性患者进行的试验表明，拉米夫定联合替比夫定与单用替比夫定相比所有应答的参数均较差。²³⁸

治疗慢性乙型肝炎的建议：谁要治疗和用何治疗（表 11 和 12）：目前慢性乙型肝炎的治疗不根除 HBV 且长期疗效有限。因此，着手治疗前需要仔细考虑患者的年龄、肝脏疾病严重程度、应答的可能性、潜在的不良事件。如果不久将来（5-10 年）肝脏相关发病率和死亡率的风险及在持续治疗期间达到维持病毒抑制的可能性高，治疗是明确的。如果可预见的未来（10-20 年）肝脏相关发病率和死亡率的风险及在确定疗程的治疗后达到持续病毒抑制的可能性高，治疗也是明确的。如果在未来 20 年内肝脏相关发病率和死亡率的风险及在确定疗程的治疗后达到持续病毒抑制的可能性低，不是治疗指征。由于慢性 HBV 感染波动的性质，肝脏相关发病率和死亡率的风险及应答的可能性在慢性 HBV 感染过程中患者进展可能会有所不同。因此，持续监测是必要的来风险评估。克拉夫定全球 III 期临床试验由于严重毒性而终止是一个清醒的提醒，虽然乙型肝炎治疗在通常持续 1-5 年的临床试验中已被证明是安全的，这些药物长期安全性的数据有限，且在临床实践中通常治疗疗程超过临床试验时应谨慎行事。

在选择使用何种抗病毒药剂作为第一线治疗时，应考虑到治疗的安全性和疗效、药物耐药性风险、治疗费用（药物、监测检验、以及看病次数）、以及患者和供者的偏好、对于妇女——何时或是否计划建立家庭。已批准治疗的利弊总结在表 11。虽然有效性并无显著不同，pegIFN-α 有可能取代普通 IFN-α，因为它更方便的给药方案。鉴于长期治疗期间药物耐药

率高，拉米夫定和替比夫定不是首选，除非只是计划短期治疗疗程。由于阿德福韦与其它 NA 相比效果差且第一年治疗后抗病毒耐药率增加相关，在初次治疗患者中最好用作二线治疗药物。推荐的治疗乙型肝炎的一线药物是 pegIFN、恩替卡韦或替诺福韦。从头联合治疗似乎逻辑可行，但没有合并用药试验的数据明确优越，且仍有待证明相比恩替卡韦或替诺福韦单一治疗是否联合治疗抗病毒耐药率有临床上有意义的减少。

表 11. 慢性乙型肝炎批准治疗的比较

	IFN α	拉米夫定	阿德福韦	恩替卡韦	替比夫定	替诺福韦
适应症						
HBeAg ⁺ , 正常 ALT	无指征	无指征	无指征	无指征	无指征	无指征
HBeAg ⁺ , 慢性肝炎	指征	指征†	指征	指征	指征†	指征
HBeAg ⁻ , 慢性肝炎	指征	指征†	指征	指征	指征†	指征
治疗疗程						
HBeAg ⁺ , 慢性肝炎	4-12 个月§	≥1 年**	≥1 年**	≥1 年**	≥1 年**	≥1 年**
HBeAg ⁻ , 慢性肝炎	1 年	>1 年	>1 年	>1 年	>1 年	>1 年
途径	皮下	口服	口服	口服	口服	口服
副作用	多	可不计	潜在肾毒性	可不计	可不计	潜在肾毒性
药物耐药性	-	~20%, 第 1 年 ~70%, 第 5 年	无, 第 1 年 29%, 第 5 年	~1%直到第 5 年‡	~25%到第 2 年	无, 第 1 年 Na 超过 1 年
花费*	高	低	中	高	中	中

*基于 1 年治疗疗程。

**治疗至少 12 个月抗-HBe 血清转换后持续至少 6 个月。

†不是首选药物由于耐药率高。

§ pegIFN 批准了 12 个月。

‡先前拉米夫定耐药的患者报道的第一年恩替卡韦耐药性。

表 12. 慢性乙型肝炎治疗建议

HBeAg	HBV DNA (PCR)	ALT	治疗策略
+	> 20, 000 IU/mL	≤2×ULN	当前治疗疗效低。 观察；ALT 升高时考虑治疗。 >40 岁、ALT 持续升高正常-2×ULN、或有 HCC 家族史者考虑活检。 如果 HBV DNA>20, 000 IU/mL 且活检示中/重度炎症或显

			著纤维化考虑治疗。
+	> 20, 000 IU/mL	>2×ULN	观察 3-6 个月，如果无 HBeAg 自发消失则治疗。 如果代偿治疗前考虑肝脏活检。 如果黄疸或临床失代偿立即治疗。 IFN α /pegIFN α、LAM、ADV、ETV、TDF 或 LdT 可以用于初始治疗。 ADV 不作为首选由于弱的抗病毒效能和第 1 年后高的耐药率。 LAM 和 LdT 不作为首选由于高的药物耐药率。 治疗终点——从 HBeAg 到抗-HBe 的血清转换。 治疗时间： ● IFN-α：16 周 ● PegIFN-α：48 周 ● LAM/ADV/ETV/LdT/TDF：最少 1 年，HBeAg 血清转换后继续至少 6 个月 IFN α 无应答者/禁忌症 IFN α → TDF/ETV。
-	> 2, 000 IU/mL	>2×ULN	IFN-α /peg IFN-α、LAM、ADV、ETV、TDF 或 LdT 可以用于初始治疗。 LAM 和 LdT 不作为首选由于高的药物耐药率。 ADV 不作为首选由于弱的抗病毒效能和第 1 年后高的耐药率。 治疗终点——未确定 治疗时间： ● IFN-α / PegIFN-α：1 年 ● LAM/ADV/ETV/LdT/TDF：>1 年 IFN α 无应答者/禁忌症 IFN α → TDF/ETV。
-	> 2, 000 IU/mL	1- > 2 × ULN	考虑肝脏活检，如果肝脏活检示中/重度炎症坏死或显著纤维化则治疗。
-	≤ 2, 000 IU/mL	≤ULN	观察，如果 HBV DNA 或 ALT 升高则治疗
+/-	可测及	肝硬化	代偿的： HBV DNA>2, 000 IU/mL——治疗，LAM、ADV、ETV、TDF 或 LdT 可以用于初始治疗。LAM 和 LdT 不作为首选由于高的药物耐药率；ADV 不作为首选由于弱的抗病毒效能和第 1 年后高的耐药率。 HBV DNA <2, 000 IU/mL——如果 ALT 升高考虑治疗。 失代偿的： 移植中心的配合治疗，LAM (or LdT)+ADV、TDF 或 ETV 首选。行肝移植。
+/-	不可测及	肝硬化	代偿的：观察 失代偿的：行肝移植

缩写：ALT 键，丙氨酸转氨酶；ULN，正常上限；IFN α，干扰素 α；pegIFN-α，聚乙二醇干扰素 α；LAM，拉米夫定；ADV，阿德福韦；ETV，恩替卡韦；LdT，替比夫定；TDF，替诺

福韦二吡呋酯富马酸。

患者接受 IFN- α 治疗在治疗过程中每 4 周应该有血液计数和肝功能监测，每 12 周促甲状腺激素（TSH）和 HBV DNA 水平，且如最初 HBeAg 阳性，每 24 周 HBeAg/抗-HBe。治疗结束后头 24 周，应每 12 周检测血球计数、肝功能、TSH 和 HBV DNA，且如果最初 HBeAg 阳性，HBeAg/抗-HBe。接受 NA 治疗的患者在治疗过程中每 12 周应该有肝功能监测和每 12-24 周 HBV DNA 水平，且如最初 HBeAg 阳性，每 24 个周 HBeAg/抗-HBe。此外在接受阿德福韦或替诺福韦的患者血清肌酐应每 12 周测试。在那些 HBeAg 阴性且血清 HBV DNA 用 PCR 测定持续检测不到者乙型肝炎表面抗原应每 6-12 个月检测。

谁要治疗和用何抗病毒药治疗的建议（表 12）

15. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者

a. ALT 高于正常 2 倍或活检为中/重度肝炎，和 HBV DNA > 20, 000 IU/mL。这些患者应该考虑治疗。(I)

- 在代偿性肝脏疾病者治疗应该延迟 3-6 个月以确定是否发生自发性 HBeAg 血清转换。(II-2)

- 有黄疸的患者 ALT 发作应该立即治疗。(III)

- 已批准的 7 种抗病毒药物任何都可以开始治疗，但 pegIFN- α 、替诺福韦和恩替卡韦是首选。(I)

b. ALT 持续正常或轻微升高（<正常 2 倍）。这些患者一般不应该开始治疗。(I)

- 在 ALT 水平波动或轻微升高尤其是年龄大于 40 岁的患者可以考虑肝脏活检。(II-3)

- 如果肝脏活检有中度或重度炎症坏死或显著纤维化可开始治疗。(I)

c. ALT 升高大于正常 2 倍的儿童。如果 ALT 水平在这个水平维持升高时间超过 6 个月，这些患者应考虑治疗。(I)

- 可以用 IFN- α 或拉米夫定开始治疗。(I)

16. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者（血清 HBV DNA > 20, 000 IU/mL 和 ALT 升高 > 正常 2 倍）应考虑治疗。(I)

- 低 HBV DNA 水平（2, 000-20, 000 IU/mL）和边缘正常或轻度升高 ALT 水平的 HBeAg 阴性患者可以考虑肝脏活检。(II-2)

- 如果肝脏活检有中/重度炎症或显著纤维化可开始治疗。(I)

- 已批准的 7 种抗病毒药物任何都可以开始治疗，但鉴于长期治疗的需要 pegIFN- α 、替诺福韦和恩替卡韦是首选。（pegIFN- α 、替诺福韦或恩替卡韦是 I 和 IFN- α 、阿德福韦、替比夫定和拉米夫定是 II-1）。

17. 先前 IFN- α （普通或聚乙二醇）治疗应答失败的患者如果他们达到上述标准，可以用核苷类似物（NA）治疗。(I)

18. 没有实现早期应答标志是 NA 治疗至少 6 个月后血清 HBV DNA 水平降低 < 2 log 的患者，应转换到替代治疗或接受附加的治疗。(III)

19. 接受 NA 治疗发生突破感染的患者（表 13）

- 应该确定依从性，用药长期失误的患者治疗重新开始。(III)

- 如果可以从突破感染中区分早期无应答，并确定是否有多药耐药证据（已经暴露于不止一个 NA 治疗的患者），耐抗病毒突变的确证试验应进行。(III)

- 所有病毒学突破患者应考虑补救治疗。(II-2)

- 对没有明确乙型肝炎治疗指征且持续代偿性肝脏疾病的患者，治疗可考虑停止，但这些患者需要密切监测，如果他们的经历严重肝炎发作治疗重新开始。(III)

表 13. 耐抗病毒 HBV 的管理

预防

- 避免不必要的治疗
- 用有效的药物耐药率低的抗病毒或联合治疗方案开始治疗
- 初期无应答患者转换到替代治疗

监测

- 治疗期间每 3-6 个月检测血清 HBV DNA (PCR 测定)
- 检查病毒学突破患者药物依从性
- 用基因型检测确认抗病毒耐药性

治疗

- | | |
|---------|--|
| 耐拉米夫定→ | 加阿德福韦或替诺福韦
停拉米夫定, 改用 Truvada ^{*^} |
| 耐阿德福韦→ | 加拉米夫定 [#]
停阿德福韦, 改用 Truvada ^{*^}
改用或加恩替卡韦 [^] |
| 耐恩替卡韦→ | 改用替诺福韦或 Truvada ^{*^} |
| 耐替比夫定+→ | 加阿德福韦或替诺福韦
停替比夫定, 改用 Truvada |

^{*}Truvada=恩曲他滨 200mg 和替诺福韦 300mg 复合片剂

[#]病毒抑制的持续时间未知, 特别是在先前拉米夫定耐药性的患者

[^]在 HIV 同时感染者; 无 HIV 感染者体内数据极少

^{*}临床数据不详

20. 耐拉米夫定 (或替比夫定) HBV 患者的治疗

- a. 如果使用阿德福韦, 拉米夫定 (或替比夫定) 应继续下去以减少在过渡时期肝炎突发的风险及以减少以后的阿德福韦耐药性的危险。(耐拉米夫 HBV 是 II-3 和耐替比夫定 HBV 是 III)
- b. 如果使用替诺福韦, 建议拉米夫定 (或替比夫定) 继续以减少以后的抗病毒耐药性的风险。(III)
- c. 如果使用恩替卡韦, 拉米夫定或替比夫定应停止因为继续存在的耐拉米夫定 (或替比夫定) 变异会增加恩替卡韦耐药的风险。(耐拉米夫定 HBV 是 II-3 和耐替比夫定 HBV 是 III), 恩替卡韦不是最佳治疗因为随时间推移恩替卡韦耐药风险升高。(II-2)

21. 耐阿德福韦 HBV 患者的治疗

- a. 在没有事先暴露于其他NA的患者, 可以加拉米夫定、替比夫定或恩替卡韦。备选的, 阿德福韦可停用, 替诺福韦加拉米夫定或恩曲他滨可以使用。(III)
- b. 先前拉米夫定耐药, 当改用阿德福韦治疗时拉米夫定已经停用的患者, 阿德福韦可停用, 替诺福韦加拉米夫定、恩曲他滨 (II-2) 或恩替卡韦 (III) 可以使用, 但这联合应答的持久性不明。

22. 耐恩替卡韦 HBV 患者的治疗

- a. 阿德福韦或替诺福韦可用因为在体外研究已被证明对耐恩替卡韦 HBV 具有活性, 但临床数据缺乏。(II-3)

23. 代偿性肝硬化患者——ALT > 正常 2 倍的患者, 和如果血清 HBV DNA 水平升高 (>2, 000 IU/mL) ALT 正常或轻微升高的患者应考虑治疗。(II-2)

a. 代偿性肝硬化患者最好用 NA 治疗因为 IFN- α 相关肝炎发作与肝脏失代偿风险相关。鉴于长期治疗的需要，替诺福韦或恩替卡韦是首选。(II-3)

24. 失代偿肝硬化患者——治疗应使用 NA 立即开始，可产生迅速病毒抑制且低药物耐药性风险。(II-2)

a. 拉米夫定或替比夫定，联合阿德福韦或替诺福韦以减少药物耐药性的风险，可作为初始治疗。(II-2)

b. 单用恩替卡韦或替诺福韦将是适当的治疗，但证明他们在失代偿肝硬化患者的安全和有效的临床数据缺乏。(III)

c. 治疗应与移植中心协调。(III)

d. IFN- α /pegIFN α 不应使用于失代偿肝硬化患者。(II-3)

25. 非活动性 HBsAg 携带状态患者抗病毒治疗没有指征，但这些患者应进行监测(见建议 12)。(II-2)

给药方案

26. IFN- α 和 pegIFN- α 为皮下注射给药。

a. 推荐的普通 IFN- α 成人剂量为 5MU 每日或 10MU 每周三次。推荐的 pegIFN- α 2a 剂量为 180mcg 每周。(I)

b. 推荐的普通 IFN- α 儿童剂量为 6 MU/m² 每周三次，最大 10MU。(I) pegIFN- α 未获批准治疗儿童慢性乙型肝炎。

c. 推荐的治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗程是普通 IFN- α 16 周和 pegIFN- α 48 周。(I)

d. 推荐的治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎疗程在普通和 pegIFN- α 都是 48 周。(II-3)

27. 拉米夫定为口服给药。

a. 推荐的拉米夫定在肾功能正常且无 HIV 同时感染的成人剂量为 100mg 每天(I)。估计肾小球滤过率 <50 mL/min 的患者剂量需要调整(表 10a)。(I)

b. 推荐的拉米夫定儿童剂量为 3 mg/kg/d，最大 100mg/天。(I)

c. 推荐的拉米夫定在同时感染 HIV 的患者的剂量为 150mg 2 次每日。拉米夫定应仅用于联合使用其他抗逆转录病毒药物。(I)

28. 阿德福韦为口服给药。

a. 推荐的阿德福韦在肾功能正常成人的剂量为 10mg 每天。(I) 估计肾小球滤过率 <50 mL/min 的患者剂量需要调整(表 10b)。

29. 恩替卡韦为口服给药。

a. 推荐的恩替卡韦对于肾功能正常成人的剂量为先前没有拉米夫定治疗的 0.5mg 每天，和拉米夫定无效/耐药的 1.0mg 每天。(I) 估计肾小球滤过率 <50 mL/min 的患者剂量需要调整(表 10c)。

30. 替比夫定为口服给药。

a. 推荐的替比夫定对于肾功能正常成人剂量为 600mg 每天。(I) 估计肾小球滤过率 <50 mL/min 的患者剂量需要调整(表 10d)。

31. 替诺福韦为口服给药。

a. 推荐的替诺福韦对于肾功能正常成人剂量是 300mg 每天。(I) 估计肾小球滤过率 <50 mL/min 的患者剂量需要调整(表 10e)。

32. 核苷类似物治疗的疗程

a. HBeAg 阳性慢性乙型肝炎——治疗应继续进行，直至患者达到 HBeAg 血清转换和血清 HBV DNA 检测不到，并在出现抗-HBe 后至少完成 6 个月的附加治疗。(I)

●停止治疗后复发的密切监测是必要的。(I)

b. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎——应继续治疗，直到患者取得了 HBsAg 清除。(I)

c. 代偿性肝硬化——这些患者应该接受长期治疗。然而，在 HBeAg 阳性患者如果已经证实 HBeAg 血清转换并完成至少 6 个月的巩固治疗，和在 HBeAg 阴性患者如果已经证实 HBsAg 清除，治疗可停止。(11-3)

●如果治疗停止病毒复发和肝炎发作的密切监测是必须的。(11-3)

d. 失代偿肝硬化和肝移植后复发性乙型肝炎——建议终身治疗。(11-3)

特殊人群

HBV 和 HCV 同时感染

关于治疗 HBV/HCV 同时感染的资料很少，现在不能制订治疗 HBV/HCV 同时感染的建议。²⁶⁹⁻²⁷¹ 两项关于普通 IFN- α 和利巴韦林的研究显示与 HCV 单独感染相比 HBV/HCV 同时感染的患者对 HCV 感染的持续病毒学应答没有不同。不过，已有报告血清 HBV DNA 水平在经过最初的下陷后反弹，及治疗前 HBV DNA 检测不到的患者 HBV 复制再活化。第三项研究表明，pegIFN 联合利巴韦林治疗对 HCV 单一感染的患者和 HBV/HCV 同时感染的患者同样有效。²⁷²

HBV 和 HDV 同时感染

治疗的主要终点是抑制 HDV 复制，这通常伴随 ALT 水平正常和肝脏活检炎症坏死程度降低。唯一批准的慢性丁型肝炎治疗是 IFN- α 。一项研究发现高剂量（9 MU 每周 3 次）IFN- α 比接受 IFN- α 3 MU 每周 3 次或安慰剂者有更高的病毒学和生物化学以及组织学应答率。²⁷³ 尽管大多数患者病毒复发，在接受高剂量 IFN- α 的患者肝脏组织学的改善维持治疗后 10 年。²⁷⁴ 最近的两个试验支持在慢性丁型肝炎使用 pegIFN- α ，其中一项研究表明加用利巴韦林不改善应答。^{275, 276}

拉米夫定已在少量患者中评估，发现抑制 HDV 复制无效。²⁷⁷ 拉米夫定联合 IFN 相比单用干扰素不改善应答。²⁷⁸

基于现有数据，1 年的高剂量 IFN- α （9 MU 每周 3 次）或 pegIFN- α 在慢性丁型肝炎似乎有长期有益的效果。

HBV 和 HIV 同时感染

HBV/HIV 同时感染患者的临床研究报告与 HBV 单一感染相比用普通 IFN- α 治疗应答率低。²⁷⁹ 应答者与无应答者相比往往有较高的平均 CD4 细胞计数。预计 pegIFN- α 与普通 IFN- α 相比有类似的或更好的效果。

拉米夫定、恩曲他滨和替诺福韦是 NA，对抗 HIV 和 HBV 都有活性。^{250, 280, 281} 但拉米夫定的 HBV 耐药率在 HBV/HIV 同时感染患者中高，4 年达 90%。²⁸¹ 替诺福韦加拉米夫定或恩曲他滨在 HBV/HIV 同时感染患者作为 HAART 治疗的组成部分是常见的处方。此外，替诺福韦有效抗耐拉米夫定 HBV²⁴⁹，似乎联合应用时降低拉米夫定耐药率。²⁸²

阿德福韦批准的 HBV 剂量（10mg）对抗 HIV 活性微不足道。迄今为止，在小型研究中直到 144 周没有检测到任何 HIV 耐药性。²⁸³ 体外研究表明恩替卡韦在减少病毒条件下显示抑制抗病毒效能。²⁸⁴ 恩替卡韦对用过拉米夫定及未用过拉米夫定的患者也能降低血清中 HIV RNA 水平，且导致出现 M184V 变异。因此，恩替卡韦应只用在 HBV/HIV 同时感染患者协同 HAART 治疗时。^{285, 286} 替比夫定也没有抗 HIV 活性，但它不应该用于 HBV/HIV 同时感染患者，由于在 YMDD 基序中出现 M204I 变异的风险。

由于抗逆转录病毒疗法可能包括抗 HBV 效能的药物，基于 HBV 治疗来决定 HIV 治疗是否继续或计划是合理的。不需要 HAART 治疗或通过不包括抗 HBV 效能药物的 HAART 治疗已有效控制的 HBeAg 阳性患者，pegIFN- α 由于其有限的疗程可考虑作为一线选择，但阿德福韦在此情

况下也可以使用。一般建议 IFN- α 治疗的候选者 CD4 细胞计数 >500 cells/uL。具有较低 CD4 细胞计数或 HBeAg 阴性患者可能是阿德福韦适当候选者。最后，HBeAg 阴性可能需要在今后 HIV 治疗的患者，可以考虑早期开始 HAART 治疗。

对于计划开始 HAART 治疗的患者，最好是使用包括一种/多种抗 HBV 效能药物的方案。大多数专家建议使用两种药物。组合可以包括替诺福韦加拉米夫定或替诺福韦加恩曲他滨（Truvada[®]）。确认拉米夫定耐药已经 HAART 治疗的患者，一般首选加替诺福韦。

停止 HBV 治疗时肝炎可能发作，特别是缺乏 HBeAg 血清转换的情况下。因此，当 HAART 治疗方案改变时，没有代入另外抗 HBV 效能的药物情况下有效的抗 HBV 的药物不应该停止，除非患者达到 HBeAg 血清转换，并已完成了足够的巩固治疗疗程。

HBV/HIV 同时感染患者的治疗建议

33. 符合标准的慢性乙型肝炎患者应治疗。（III）

●ALT 波动或轻度升高（1-2 \times 正常）的患者应考虑肝脏活检。（II-3）

34. 未进行 HAART 治疗和预期近期不需要 HAART 治疗的患者应该用不针对 HIV 的抗病毒治疗，如 pegIFN- α 或阿德福韦。虽然替比夫定不针对 HIV，在此情况下不应该用。（II-3）

35. 计划对 HBV 和 HIV 都治疗的患者应接受抗两种病毒都有效的治疗：拉米夫定加替诺福韦或恩曲他滨加替诺福韦是首选。（II-3）

36. 已经接受不包括抗 HBV 效能药物的有效 HAART 治疗的患者，可用 pegIFN α 或阿德福韦治疗。（II-3）

37. 拉米夫定耐药的患者，替诺福韦应该加用。（III）

38. 当 HAART 治疗方案改变时，没有代入另外抗 HBV 效能的药物情况下有效的抗 HBV 的药物不应该停止，除非患者达到 HBeAg 血清转换，并已完成了足够的巩固治疗疗程。（II-3）

接受免疫抑制剂或细胞毒性化学治疗乙型肝炎携带者的抗病毒预防

有报道经历免疫抑制剂或癌症化学治疗，20%至 50%的乙型肝炎携带者 HBV 复制再活化伴血清 HBV DNA 和 ALT 水平升高。在大多数情况下，肝炎发作是无症状的，但观察到黄疸发作，甚至肝功能失代偿和死亡。²⁸⁷⁻²⁹⁰ HBV 复制的再活化更常见于当化学治疗方案包括皮质激素或利妥昔单抗时。^{291, 292} 此外，有在 HBsAg 阳性患者再活化报道于治疗 HCC 的动脉化疗性栓塞后和其他免疫抑制剂治疗后如利妥昔单抗和其他抗肿瘤坏死因子（TNF）治疗类风湿关节炎或炎性肠病。^{289, 293, 294} 包括两个对照试验的临床研究表明，用拉米夫定预防性治疗可以降低 HBV 再活化率、肝炎发作相关严重度和死亡率。^{289, 290, 295-299} 有 HBV 感染高风险的人应在开始化学或免疫抑制剂治疗前应测定 HBsAg 和抗-HBc（见表 2）。在开始癌症化学治疗或有限疗程的免疫抑制剂治疗时，应给予乙型肝炎携带者预防性抗病毒治疗（不论基线血清 HBV DNA 水平），并此后维持 6 个月。拉米夫定停药后病毒复发报道于化学治疗前高 HBV DNA 水平的患者。³⁰⁰ 经历细胞毒性化学治疗前 HBsAg 阳性伴血清 HBV DNA 水平 $>2,000$ IU/mL 的患者应继续抗病毒治疗直至达到慢性乙型肝炎的治疗终点。

在肾移植，一个小型研究发现，大多数 HBsAg 阳性患者血清中 HBV DNA 水平升高迫使拉米夫定治疗。²⁹⁸ 虽然迄今的研究集中于拉米夫定，阿德福韦、替诺福韦或恩替卡韦可以作为替代治疗，尤其预计需要超过 12 个月治疗的患者，他们有较高拉米夫定耐药风险。一般来说，恩替卡韦是首选因为它开始作用迅速和无肾毒性。IFN- α 不应使用，因为它的骨髓抑制作用和肝炎发作的风险。

虽然 HBV 再活化可能发生在 HBsAg 阴性但抗-HBc 和抗-HBs 阳性及单独抗-HBc 的患者，这并不常见，且没有足够的信息建议对这些个体常规预防。^{287, 289} 这些患者应监测和当血清 HBV DNA 变为可测时开始抗病毒治疗。

需要免疫抑制剂或细胞毒治疗的乙型肝炎带菌者的治疗建议：

39. 有 HBV 感染高风险（见建议 1）的患者应在开始化疗或免疫抑制剂治疗前测定 HBsAg 和抗-HBc。（II-3）

40. 在开始癌症化疗或有限疗程的免疫抑制剂治疗时，推荐乙型肝炎携带者预防性抗病毒治疗。

a. 基线 HBV DNA < 2, 000 IU/mL 水平的患者应在化疗或免疫抑制剂治疗结束后继续治疗 6 个月。（III）

b. 高基线 HBV DNA (> 2000 IU/mL) 水平的患者应继续治疗直到达到免疫正常患者的治疗终点。（III）

c. 如果预期治疗疗程短（< 12 个月）且基线血清 HBV DNA 测不到，拉米夫定或替比夫定可用。（拉米夫定是 I 和替比夫定是 III）

d. 如果预期治疗疗程长，替诺福韦或恩替卡韦是首选。（III）

e. IFN-α 由于骨髓抑制作用应避免。（II-3）

有症状的急性乙型肝炎

有症状的急性乙型肝炎患者抗病毒治疗通常是不必要的，因为 > 95% 有免疫力的急性乙型肝炎的成人自发恢复。有或没有对比未处理历史对照的较小的研究报道拉米夫定改善严重或暴发型乙型肝炎患者的生存率。^{301, 302} 一项拉米夫定与安慰剂的随机对照试验在 71 例患者中进行。半数以上的患者有严重急性乙型肝炎，其由以下三个标准中的两个定义：肝性脑病，血清胆红素 > 10. 0mg/dL 或 INR > 1. 6。虽然用拉米夫定治疗组在第 4 周 HBV DNA 水平显著降低，生化学改善率并没有不同。这发生于所有的患者和严重肝炎的患者。同样，在第 12 个月拉米夫定组和安慰剂组在 HBsAg 消失率上也没有不同：分别是 93. 5% 比 96. 7%。³⁰³ 另一个 IFN-α 前瞻性随机对照试验表明抗病毒治疗并没有降低慢性感染进展的概率，因为所有研究得受试者都解除了感染。³⁰⁴

尽管从小型动力不足对照试验中缺乏益处，可以下一个论点就是用 NA 治疗所有暴发型乙型肝炎是安全的且事实是多数这样的患者最终需要肝移植和 HBV DNA 水平的减少将减少移植后复发性乙型肝炎的风险。在 2006 年 NIH HBV 会议，也有人建议长期、严重急性乙型肝炎（INR 增加和深度黄疸持续数 > 4 周）患者接受治疗。（4）拉米夫定或替比夫定将是一个合理的选择由于其的安全和作用迅速，且短的可预期的治疗疗程除外进行移植的患者。恩替卡韦也可以使用，但替诺福韦可能不是最佳因为其潜在肾毒性。阿德福韦不是首选因为它弱的抗病毒效能和潜在肾毒性。IFN-α 是禁忌因为有肝炎恶化的风险和常见副作用。

对急性有症状的乙型肝炎的治疗建议：

41. 治疗仅有的指征是暴发型乙型肝炎和那些长期、严重急性乙型肝炎的患者。（III）

42. 预计治疗疗程短时，拉米夫定或替比夫定可用；否则，恩替卡韦是首选。（II-3）

a. 治疗应持续到确认 HBsAg 清除或在接受肝脏移植者中无期限。（II-1）

b. IFN-α 是禁忌。（III）

致谢：略