

## • 专家建议 •

## 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议

干扰素治疗慢性乙型肝炎专家讨论组

抗病毒治疗是慢性乙型肝炎的根本治疗方法,干扰素是其中重要的治疗药物已达成共识。关于干扰素的治疗指征、治疗时机、使用方法、注意事项、疗程和治疗终点等,我国《慢性乙型肝炎防治指南》(《指南》)以及国际上相关专业学会制定的指南或共识都有比较一致的认识<sup>[1, 2]</sup>。使用干扰素治疗慢性乙型肝炎对临床医师有更高要求,同时需要患者的密切配合。特别是聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 由于临床应用的时间还不够长,积累的经验还不够多,临床应用过程中所遇到的相关问题还需要进一步研究来加深认识。因此,《中华传染病杂志》编辑部于 2007 年 3 月 22 日邀请全国传染病和肝病领域的部分临床专家在上海举行了干扰素治疗慢性乙型肝炎的专题研讨会,对干扰素临床应用中的常见问题进行研讨,并指定专人对专家意见进行初步整理,形成会议《纪要(讨论稿)》。2007 年 6 月 3 日在广州举行了第 2 次专家专题讨论会,对《纪要(讨论稿)》再次进行了审议。与会专家逐字逐句审读了《纪要(讨论稿)》,并作了重要的修改。专家们一致建议发表《纪要(讨论稿)》修改后形成的《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议》,供临床医师在科学、合理、正确认识和应用干扰素治疗慢性乙型肝炎时参考。

## 一、对干扰素作用的基本认识

慢性乙型肝炎发病是病毒持续复制和机体免疫应答的结果。成年免疫功能正常人群发生 HBV 急性感染后能够在短期内清除病毒,但是慢性 HBV 感染者免疫清除能力不足,不能够持续有效地清除病毒,在清除病毒的过程中反复发生肝脏炎症坏死和纤维化,最终导致肝硬化和肝癌。目前对慢性乙型肝炎的治疗策略是最大限度地长期抑制病毒复制,或通过增强机体免疫反应,使机体

能够清除病毒。干扰素治疗慢性乙型肝炎的根据就是基于恢复机体的免疫清除功能,同时又具有直接抑制病毒的作用。

干扰素的基础研究和临床应用已有 50 年的历史,干扰素治疗慢性乙型肝炎也走过了 30 年的历程,积累了丰富的经验。以往的研究已经证实,干扰素治疗慢性乙型肝炎在确定疗程内达到治疗终点的患者比例较高、结束治疗后具有较高持续应答率和后续效应。干扰素的治疗应答可提高患者的生存质量,延长患者生存期,改善预后,能减少肝硬化和肝癌的发生。

近年来干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究又有了新的进展,聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 的临床研究设计严谨、疗效评价方法敏感、疗程长、样本数大、且以亚裔患者为主,提供了更为科学的循证医学证据和临床应用的价值。结果显示,聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎比普通干扰素有更高的 HBeAg 血清转换率<sup>[3]</sup>,比普通干扰素抑制病毒更持久,且使用方便。聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 单药或联合拉米夫定治疗 HBeAg 阳性和阴性患者 48 周、随访 24 周比拉米夫定单药治疗的持续应答率更高,在患者中有一定比例的 HBsAg 消失或血清转换<sup>[4, 5]</sup>。专家们认为,干扰素治疗慢性乙型肝炎是基于恢复免疫清除功能的治疗,追求的治疗目标更高,即有望在确定的疗程内不仅达到 HBV DNA 明显下降的“现实”目标,还可争取实现 HBeAg 消失或血清转换的“可行”目标或在少数患者中最终可实现 HBsAg 消失或血清转换的“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,当某种治疗效果不明显、甚至无效时改用另一种治疗方法可能仍然有效。对于先行选择干扰素治疗的患者,经一段时间治疗后尚无应答,可再改用另一种治疗方法,序贯或联合使用核苷(酸)类似物治疗并不会影响后续治疗的疗效,

通信作者:万谟彬,200433 上海,第二军医大学长海医院感染科 Email: mobinwan@yahoo.com.cn;翁心华,200040 上海,复旦大学附属华山医院感染科 Email: xinhua\_weng2002@yahoo.com.cn

因为基础免疫状态的改变可能会提高对核苷(酸)类似物治疗的应答。

关于在治疗慢性乙型肝炎选择用药方面,见本文小结中的专家建议 1。

## 二、个体化治疗问题

我国《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、肝细胞肝癌(HCC)及其并发症的发生,从而改善生活质量和延长存活时间。慢性乙型肝炎治疗中抗病毒治疗是关键,只要有适应证,且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗。抗病毒治疗的一般适应证包括:①HBV DNA  $\geq 1 \times 10^5$  拷贝/mL(HBeAg 阴性者为  $\geq 1 \times 10^4$  拷贝/mL);②ALT  $\geq 2 \times$  正常值上限(ULN);如用干扰素治疗,ALT 应  $\leq 10 \times$  ULN,血总胆红素水平应  $< 2 \times$  ULN;③如 ALT  $< 2 \times$  ULN,但肝组织学显示 Knodell 肝炎活动指数(HAI)  $\geq 4$ ,或  $\geq G2$  炎症坏死。具有以上①并有②或③的患者应进行抗病毒治疗;对未达到上述治疗标准者,应监测病情变化,如持续 HBV DNA 阳性,且 ALT 异常,也应考虑抗病毒治疗。在确定抗病毒治疗的适应证时,应注意排除由药物、酒精和其他因素所致的 ALT 升高,也应排除由于应用降酶药物后 ALT 暂时性正常。在一些特殊病例如肝硬化,其 AST 水平可高于 ALT,对此类患者可参考 AST 水平。

《指南》还对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治疗的禁忌证等都有明确阐述,是指导临床医师合理应用干扰素的规范和基本原则。由于感染途径、性别、年龄、遗传背景、病程长短、肝脏病变程度、治疗药物敏感度、药物不良反应耐受力、病毒基因型等诸多不同因素,患者的免疫清除功能也不相同,按同样方案治疗后是否出现应答和出现应答的时间也不尽一致。因此,在规范治疗的过程中根据患者的具体情况实施个体化治疗对取得更好疗效显得非常重要,尤其对基于恢复免疫清除功能的干扰素治疗更为突出。专家们指出,与其他抗病毒治疗药物相比,患者对干扰素治疗反应的个体差异更大、疗效影响因素更加复杂,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,见本文小结中的专家建议 2。

## 三、治疗对象的选择

关于干扰素治疗慢性乙型肝炎的对象和适应证,我国和国际上的指南或共识都有明确的界定。美国肝病研究学会的指南等还明确指出,考虑到慢性乙型肝炎抗病毒治疗的长期性和为了规避长期治疗中发生耐药的风险,推荐聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 作为优先选择的药物之一<sup>[2]</sup>。专家在研讨会上强调,对于年龄较轻的患者、近年内希望生育的患者和期望在较短时间内完成治疗的患者,应优先推荐确定疗程的治疗方法。聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的临床研究结果显示,在 48 周治疗结束后随访 24 周时 HBeAg 血清转换率,ALT  $> 5 \times$  ULN 的患者达 41%、HBV DNA  $\leq 9.07 \log_{10}$  拷贝/mL 的患者达 53%。治疗结束后随访 1 年,实现了 HBeAg 血清转换的患者中继续维持 HBeAg 血清转换者达 86%、HBV DNA  $< 1 \times 10^5$  拷贝/mL 的患者达 80%<sup>[6]</sup>。聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 或联合拉米夫定治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 48 周后停药随访 3 年,HBsAg 消失者达 8%<sup>[7]</sup>。HBeAg 或 HBsAg 血清转换是患者接受治疗后发生免疫应答的结果,是目前公认的治疗终点,是较高的抗病毒治疗目标。这些可能通过干扰素治疗达到较高治疗目标的患者应当是优先选择的治疗对象。

关于优先选择干扰素的治疗对象,见本文小结中的专家建议 3。

## 四、治疗时机的把握

目前公认,慢性 HBV 感染的免疫清除期是适合抗病毒治疗的时期。免疫清除期患者由于机体对病毒的反复清除,HBV DNA 水平有一定程度下降或在一定水平上波动,同时伴有 ALT 水平升高和肝脏炎症坏死。一般认为,血清 HBV DNA 较低水平( $< 1 \times 10^6$  拷贝/mL)、ALT 水平较高(如  $2 \times$  ULN,甚至  $5 \times$  ULN)、肝组织炎症坏死程度呈中度或中度以上(如 G2 以上)的患者经过抗病毒治疗后的持续应答率更高。但如果患者免疫清除反应过于强烈,干扰素治疗时由于免疫清除反应增强,可能导致较为严重的肝脏细胞炎症坏死。因此,我国和国际上相关专业学会的治疗指

南中都指出,ALT 水平升高( $2\sim 10$ ) $\times$ ULN 是干扰素治疗的适当时机。但对 ALT 水平正常或轻度升高( $<2\times$ ULN)的患者可能免疫反应较弱,干扰素治疗的应答率较低;而 ALT 明显升高( $>10\times$ ULN)的患者免疫反应较强,又可能存在治疗后免疫清除反应过度的风险,应如何面对这些患者实施干扰素治疗,是一个值得重视的问题。

根据患者 ALT 水平来把握干扰素治疗时机非常重要。免疫清除期患者的 ALT 水平随着免疫状态不同,呈现“升高、下降、复常”周期性动态变化。ALT 水平较高患者的免疫清除能力较强,ALT 较低患者的免疫清除能力则相对较弱,ALT 正常时可能处于免疫耐受状态。免疫耐受状态不是抗病毒治疗合适时机。免疫清除期患者 ALT 升高时是合适的治疗时机。因此,动态监测 ALT 变化有助于把握干扰素治疗的最佳时机。但也有患者免疫清除反应和 ALT 水平不完全一致,尽管免疫清除反应长时间反复、持续发生,却不出现 ALT 水平明显升高,或仅在( $1\sim 2$ ) $\times$ ULN 之间,甚至正常。对于这些患者,进行肝脏组织学检查则相对更为重要。已有研究证实,ALT 长期轻度升高、甚至正常的患者经肝组织活检显示有较明显的炎症坏死,或伴有明显的肝纤维化,也应当及时实施包括使用干扰素的抗病毒治疗,而不能单纯依靠血清 ALT 水平来推断免疫清除状态和治疗时机。

另外,有的患者在经历免疫清除时反应强烈,ALT 水平较高( $>10\times$ ULN),但并不一定就提示不适合干扰素治疗,如果把握得当或经过适当处理后同样可以实施干扰素治疗,有的患者可能取得较好的疗效。专家们指出,目前根据 ALT 水平确定的干扰素治疗指征,是根据干扰素治疗慢性乙型肝炎的临床试验和针对大部分包括基层医院的临床医师制定的,留有足够的安全空间。部分专家在研讨会上还交流了对免疫反应较强,如血清 ALT $>10\times$ ULN,甚至伴有轻度胆红素升高患者的治疗经验,指出如果医患配合良好,病情观察、处理及时,干扰素治疗同样安全、有效。

关于 ALT ( $1\sim 2$ ) $\times$ ULN 或 ALT $>10\times$ ULN 患者考虑干扰素治疗时,见本文小结中的专家建议 4。

#### 五、基本剂量和疗程及个体化调整

我国《指南》和国际上专业学会的指南或共识对

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  $\alpha$ -2a 的推荐治疗剂量是 180  $\mu$ g,每周 1 次皮下注射,疗程 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。由于临床实践中治疗的患者和临床试验中入选患者的基本情况以及对药物的反应和耐受性不一定相同,因此针对不同患者进行个体化剂量和疗程调整是有必要和有根据的。专家们在研讨会上介绍了干扰素个体化剂量调整的经验,指出主要应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,可在短时间内下调剂量或者适当延长注射间隔时间。对于不良反应严重患者也可暂停用药。同时加强随访观察(每周 1 次)和对症治疗,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。

干扰素治疗时间或总剂量与患者是否发生应答有关,对已有治疗应答的患者维持治疗时间的长短与持续应答率的高低有关。聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者的推荐疗程都是 1 年。专家们认为对于治疗后已出现应答的患者,适当延长维持治疗时间有助于提高持续应答率,减少复发概率。对于部分应答患者,如 HBV DNA 明显下降或已降低到检测水平之下,但 HBeAg 不消失;或 HBV DNA 明显下降、HBeAg 阴转,但未出现抗-HBe 血清转换的患者,继续治疗或延长疗程有助于提高 HBeAg 血清转换率。专家们还指出,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者,可在未完成基本疗程前考虑改变治疗方案,如联合或改用其他药物治疗。专家们强调在考虑改变治疗策略之前,应当进行综合分析和评价,如治疗时间和药物剂量是否足够、是否曾下调过剂量或延长过注射间隔时间、患者依从性是否良好等。由于患者的起始应答时间各不相同,有的患者起始应答时间可能较晚(可在治疗后 6 个月以上),因此不宜过早改变治疗方案。

关于干扰素的基本剂量和疗程的个体化调整,见本文小结中的专家建议 5。

#### 六、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,在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起始应答时间、药物不良反应的发生、药物耐受情况等有许多不同,故在干扰素治疗过程中进行密切监测和随访更为重要。目前临床上对下述情况尚不够重视:①治疗前的基线检测;②治疗过程中的定期监测和随访;③根据不良反应的监测结果进行及时、正确的处理;④根据患者治疗应答的具体情况适当调整治疗方案;⑤结合治疗中 HBV DNA 和 HBeAg 的动态变化来认识和处理 ALT 的变化等。

针对这些临床常见问题,专家们指出,在实施干扰素治疗之前,应对患者进行包括一般状况在内的整体病情程度评估,要作治疗前的基线指标测定,这些基线指标对于临床判断治疗中不良反应的严重程度及治疗应答有着重要意义。治疗过程中监测包括不良反应和疗效的指标,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 或 HBeAg,应特别关注动态变化。ALT 水平明显升高时应密切观察,或进行必要的处理,基本正常后可延长监测的间隔时间。治疗初期出现的 ALT 水平升高,要结合 HBV DNA 水平的变化来分析判断,要与患者及时沟通、合理处置。免疫清除相关的 ALT 升高是治疗应答中正常反应,不宜轻易单纯“降酶”治疗,以免影响疗效观察。有治疗应答的患者一般先出现 HBV DNA 下降,或 HBeAg 定量水平的下降。因此,HBV DNA 和 HBeAg 半定量是疗效监测中的重要指标,应当密切监测,明显下降后再延长监测间隔。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,多数应答出现在治疗后 6 个月,甚至 6 个月以上。对于未出现早期应答的患者在继续治疗的过程中更要密切观察,关注 HBV DNA 和 HBeAg 的动态变化,以及是否可能发生延迟应答。对于达到治疗终点后结束治疗的患者,应密切随访,6 个月内未复发者可逐渐延长随访问隔时间。随访中发现的复发患者,应根据具体情况选择再治疗或其他适当的治疗方法。

关于干扰素治疗中的监测、随访和处理,见本文小结中的专家建议 6。

#### 七、疗效预测及指标和时间节点

目前公认,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疗效至关重要,这是目前关注的焦点。近年来慢性丙型肝炎和慢性乙型肝炎的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一段时间后的 HBV DNA 水平变化,有的研究也涉及到 HBeAg 定量变化。预测时间节点主要是治疗后 6 个月、也有 3 个月或 6 个月以上时间的研究。预测内容主要是治疗 1 年或 2 年时的病毒学应答率、持续应答率、核苷(酸)类似物的耐药发生率。

初步研究结果表明,治疗一段时间后的 HBV DNA 下降程度对远期病毒学应答率或耐药发生率有一定预测作用<sup>[8]</sup>,预测时间节点以治疗后 6 个月比较适合,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。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预测准确性高,特别是对持续应答率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,如聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎患者的早期病毒学应答率较低,不能用于长期疗效预测。有的专家认为,治疗中进行 HBeAg 的定量动态检测,如滴度有逐步和进行性下降对判断是否出现 HBeAg 血清转换有较重要意义。

关于聚乙二醇干扰素治疗患者的疗效预测,见本文小结中的专家建议 7。

#### 八、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,有的患者甚至较严重,是患者能否接受和完成治疗的重要影响因素,也是临床实践中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在我国《指南》中有明确阐述,具有重要的指导和参考作用。迄今临床医师在治疗患者的过程中已积累了包括处理不良反应在内的丰富经验。聚乙二醇干扰素的不良反应和普通干扰素类似,主要是流感样症状和一过性外周血细胞的减少。对流感样症状,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。由于持续时间相对较短,主要出现在治疗初期,且随治疗时间延长会逐渐

减轻或消失,一般很少会因此而中断治疗。通常认为,这种全身不良反应是正常的药物反应,也可能与患者出现治疗应答有关。治疗过程中出现的外周血 WBC (中性粒细胞) 和 PLT 减少,常是不能坚持治疗的主要原因,其发生机制尚待深入探讨。随着治疗的继续或对方案的适当调整常逐渐好转,治疗结束后可恢复正常。关于处理方法,我国《指南》明确指出,“如中性粒细胞绝对计数  $\leq 1.0 \times 10^9/L$ , PLT  $< 50 \times 10^9/L$ , 应降低 IFN  $\alpha$  剂量; 1~2 周后复查,如恢复,则逐渐增加至原量。如中性粒细胞绝对计数  $\leq 0.75 \times 10^9/L$ , PLT  $< 30 \times 10^9/L$ , 则应停药。对中性粒细胞明显降低者,可试用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) 治疗(Ⅲ)”。

专家们指出,干扰素治疗过程中要关注中性粒细胞或 PLT 下降的速度和幅度,下降速度较快的患者应更加密切监测,及时处理。PLT 减少患者,还要关注是否伴有出血倾向,对下降速度快、伴有凝血功能障碍的患者应高度重视。有的专家经骨髓穿刺研究发现,干扰素治疗中出现外周血细胞或 PLT 计数减少的患者不一定是骨髓抑制所致,有的患者可能有骨髓增生活跃。另有文献报道,干扰素治疗后外周血中性粒细胞减少患者并没有增加继发性感染的风险。

对于干扰素可能相关的其他不良反应,如精神异常、产生自身免疫抗体等,以及干扰素治疗禁忌证,《指南》中已有明确阐述,临床医师应参照执行。女性患者在干扰素治疗过程中应严格采取避孕措施,对意外发生、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<sup>[9]</sup>。

关于干扰素的不良反应处理,见本文小结中的专家建议 8。

#### 九、专家建议

《慢性乙型肝炎防治指南》是我国临床医师防治慢性乙型肝炎的基本原则和规范,《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议》(《专家建议》)是在遵循《指南》原则的前提下,对于干扰素临床应用中常见相关问题具体操作的建议。现将专家建议归纳如下。

建议 1: 在治疗慢性乙型肝炎时,应当首先考虑追求更高的治疗目标,优先考虑选择持续应答率较高的药物。对于确定选择干扰素治疗的患者,可以首先推荐选择聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a。

建议 2: 在选择干扰素治疗时应重视个体化治疗,可以根据患者对药物的耐受情况、发生应答与否或发生应答的时间等具体情况,在《指南》基本治疗方案的基础上适当调整药物剂量、疗程、监测和随访时间,必要时可调整治疗方案。

建议 3: 在有抗病毒指征的患者中,对年龄较轻的患者(包括青少年患者)、近年内希望生育的患者、期望短时间内完成治疗的患者和机体免疫清除反应较强的患者(如病毒载量较低、ALT 水平较高、肝脏炎症程度较重),应优先考虑推荐干扰素治疗。

建议 4: 关于 ALT (1~2)  $\times$  ULN 或 ALT  $> 10 \times$  ULN 患者考虑干扰素治疗时,建议: ① 长期轻度 ALT 水平升高 [(1~2)  $\times$  ULN] 或正常患者,如果患者年龄较大、有慢性乙型肝炎或肝癌家族史、HBeAg 阴性、B 型超声或 FibroScan 检查提示肝脏有慢性病变,建议进行肝组织活检。如果活检显示有明显肝脏病理改变,应及时使用包括干扰素在内的抗病毒治疗; ② ALT 水平明显升高 ( $> 10 \times$  ULN)、考虑选择干扰素治疗的患者,应先密切观察病情变化,特别是 ALT 和胆红素水平的动态变化,同时可以适当给予护肝药物等对症和支持治疗。一旦 ALT 水平开始下降,或降低到  $10 \times$  ULN 以下,就可以开始启动干扰素治疗。可根据患者情况按推荐剂量或先从小剂量开始; ③ ALT 水平明显升高 ( $> 10 \times$  ULN) 患者,如果考虑选择干扰素治疗,必须由具有丰富干扰素临床治疗经验的专家实施或指导下实施。治疗过程中应密切观察病情变化,必要时调整治疗方案。

建议 5: 关于干扰素的基本剂量和疗程及个体化调整,建议: ① 治疗中外周血 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  $\leq 50 \times 10^9/L$  的患者,应下调聚乙二醇干扰素剂量至  $135 \mu g$  继续治疗,或延长注射间隔时间,并加强监测。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  $\leq 2.5 \times 10^9/L$  的患者,应当暂停使用,待以上指标回升后再从小剂量开始治疗。② 治疗后达到我国《指南》中定义的“完全应答”标准患者,应维持治疗 6 个月以上,必要时可适当延长疗程;“部分应答”患者应当继续治疗,直至达到“完全应答”,再继续维持治疗,可视具体情况延长疗程。③ 如果治疗 6 个月仍

未出现治疗应答,应当加强与患者的沟通,根据患者意愿和配合程度来决定下一步治疗策略。如果患者的 HBV DNA,尤其是 HBeAg 定量呈现逐步和进行性下降时,判断可能出现 HBeAg 血清转换有较重要的意义,已经有一定程度下降,建议继续观察治疗 3 个月(总疗程至少 12 个月),再根据患者应答情况决定是否调整治疗方案。

建议 6:关于干扰素治疗中的监测、随访和处理,建议:①治疗前应测定基线指标,包括 HBeAg、HBV DNA 定量、ALT/AST、TBil/DBil、血常规、B 型超声或 CT 检查等,以及空腹血糖、甲状腺功能(总三碘甲状腺氨酸、总甲状腺素、甲状腺刺激激素)测定。②开始治疗后每周监测 1 次血常规,并根据变化适当处理(见专家建议 5)。指标稳定或改善后可逐渐延长间隔时间,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,明显下降后可延长监测间隔时间,直至每 3 个月 1 次,同时监测 HBeAg/抗-HBe。④对达到治疗终点后结束治疗的患者,应当密切随访,起初每月 1 次,3 个月后逐渐延长随访间隔时间,病情稳定的患者可每 3~6 个月随访 1 次。

建议 7:对聚乙二醇干扰素治疗患者作疗效预测时,建议:①不应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疗效。②在预测或判断聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎是否出现持续应答时,观察时间不宜过短,应当在治疗后 6 个月后,根据 HBV DNA 和 HBeAg 定量和定性检测的动态变化进行综合判断。

建议 8:关于干扰素的不良反应处理,建议:①对于治疗中发生外周血改变的患者按专家建议 5 ①方法处理。对中性粒细胞明显降低者,可试用 G-CSF 或 GM-CSF 治疗。②治疗过程中发生甲状腺功能相关的指标(如总三碘甲状腺氨酸、总甲状腺素、甲状腺刺激激素)升高或下降时,应与内分泌专科医师共同诊治,必要时可暂停干扰素治疗。

在干扰素治疗慢性乙型肝炎的临床实践中,我们已有许多问题达成共识,也有些问题尚在进一步研究和探讨之中。在以上提到的两次会议上,与会专家都提出了许多临床关注的问题,不少

意见和看法具有普遍或共性的意义,有的属于个人见解和认识,是个人经验。本《专家建议》中主要收集得到多数专家认可的意见。另外有些意见在取得了更进一步的研究结果支持后,将会在《专家建议》更新时再作补充。对有的问题可能还需要进一步深入研究,如干扰素和核苷(酸)类似物的联合治疗,包括同步联合治疗或前后序贯联合治疗。有的研究如聚乙二醇干扰素联合拉米夫定治疗 48 周显示对 HBV DNA 有比单药治疗更强的抑制作用,但停药随访 24 周后的差异不明显。有的初步研究发现,聚乙二醇干扰素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎,患者的肝组织中 cccDNA 水平下降,且与 HBsAg 滴度下降有关。但因病例样本数较少,还需进一步研究。许多专家关注聚乙二醇干扰素治疗过程中 HBeAg 或 HBsAg 滴度的动态变化,认为这种量的变化往往是抗原消失或血清转换的前提,具有疗效预测作用。对于治疗过程中 HBeAg 和 HBsAg 滴度明显下降的患者应鼓励继续治疗,以争取获得更好的疗效。关于这些问题,还需要有进一步研究来加以阐明。

《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议》审阅专家名单:(按姓氏笔画)万谟彬、王宇明、王江滨、王峰、王豪、丛书英、李兰娟、李树臣、庄辉、刘克洲、江家骥、朱理珉、陆志檬、巫善明、张鸿飞、张树林、陈小革、陈新月、陈士俊、尚佳、罗端德、赵连三、侯金林、施光峰、骆抗先、翁心华、徐道振、贾继东、贾辅忠、高志良、唐小平、斯崇文、谢青、窦晓光、缪晓辉  
特邀专家:罗邦尧(内分泌科)

编后语 时至今日,干扰素问世已有 50 年,作为抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎也已 30 年。我国传染病科和肝病科医师在临床应用普通干扰素和聚乙二醇化干扰素方面也积累了一定的经验,为了有助于临床医师更科学、合理地应用干扰素,《中华传染病杂志》编辑部在总编辑翁心华教授的主持下,邀请全国感染病和肝病领域的部分临床专家举行了干扰素治疗慢性乙型肝炎的专题研讨会,就干扰素临床应用中常见的有关问题进行较为深入的研讨,并先后请窦晓光教授、万谟彬教授对讨论内容进行初步整理,最后由万谟彬教授根据专家意见撰写成文,形成初稿。为了慎重起见,编辑部再次举行讨论会对初稿逐条进行讨论,会后又多次征求专家意见,最终形成“干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议”以供临床医师参考,今后根据临床应用过程中遇到的新问题,此专家建议还会不断进行修订。

中华传染病杂志编辑部

## 参 考 文 献

- 1 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.
- 2 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45:507-539.
- 3 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 Hepat*, 2003, 10: 298-305.
- 4 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005, 352:2682-2695.
- 5 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.
- 6 Lau GK, 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-S24
- 7 Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Virological and biochemical response in patients with HBeAg-negative CHB treated with peginterferon alfa-2a(40 kD) ± lamivudine: 3-year follow-up results. *J Hepatology*, 2007, 46 Suppl 1:S25-S26.
- 8 Di Bisceglie AM, Lai CL, Gane E, et al. Telbivudine Globe Trial: Maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. *Hepatology*, 2006, 44(Suppl):230A-231A.
- 9 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:2007-08-20)

(本文编辑:李欣)

## • 病例报告 •

## 单核细胞增多性李斯特菌脑膜炎——例

付素芬 潘陈为 周光耀

患者,男,39岁,因发热、头痛4d入院。否认既往基础疾病史,否认长期使用免疫抑制剂史,平素生活规律。体格检查:体温 37.2℃,BP 128/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),神志清,两侧瞳孔对称 0.3 mm,对光反射灵敏,双眼外展无受限,颈强直,四肢肌力、肌张力正常,双侧巴氏征、布氏征、克氏征均阴性,心肺腹部无阳性体征。入院时血常规 WBC 计数  $14.3 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 0.701, Hb 158 g/L, PLT  $229 \times 10^9/L$ ;脑脊液常规无色混浊,潘氏试验阳性, WBC 计数  $610 \times 10^6/L$ ,中性粒细胞 0.58,淋巴细胞 0.42, RBC 计数  $20 \times 10^6/L$ ,蛋白定量 53 mg/L;头颅 CT 未见异常;入院次日查脑脊液混浊,压力 280 mm H<sub>2</sub>O,潘氏试验阳性, WBC 计数  $890 \times 10^6/L$ ,中性粒细胞 0.56,淋巴细胞 0.44, RBC 计数  $45 \times 10^6/L$ ,脑脊液涂片见大量中性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞,少数细胞变性,未见真菌、隐球菌及抗酸杆菌生长。入院后予头孢噻肟、氟罗沙星抗感染,脱水降颅压及对症支持治疗,患者体温进行性升高达 40℃,头痛无缓解,并出现恶心、呕吐、复视、视物模糊、双眼球外展受限,于入院第 4 天复查血常规: WBC 计数  $20.20 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 0.813, PLT  $274 \times 10^9/L$ ;复查脑脊液常规及生化:混浊,压力 300 mm H<sub>2</sub>O, WBC 计数  $1\ 080 \times 10^6/L$ ,中性粒细胞 0.28,淋巴细胞 0.72, RBC 计数  $50 \times 10^6/L$ ,潘氏试验阳性,蛋白定量

83 mg/L,氯化物 117.30 mmol/L,糖半定量 0.55 mmol/L,脑脊液培养:产单核细胞李斯特菌生长,对氨苄西林、利福平、复方磺胺甲噁唑、氯霉素敏感,对头孢噻肟耐药;停头孢噻肟及氟罗沙星,改为大剂量青霉素 2 400 万 U/d 加复方磺胺甲噁唑 4 mL/d 抗感染,经上述治疗 3 d 后患者病情好转,体温降至正常,头痛、恶心、呕吐、复视、视物模糊缓解,双眼球外展略受限,加用甲钴胺针营养神经,继续上述药物抗感染治疗,30 d 后复查血常规及脑脊液常规与生化正常,脑脊液培养阴性,脑神经阴性,痊愈停抗菌药物出院。出院 1 个月后随访无临床症状复发,脑脊液常规及生化复查正常,培养无细菌生长。

**讨论** 本例除脑膜刺激征阴性外临床表现均符合脑膜炎表现,脑脊液培养示产单核细胞李斯特菌生长,诊断产单核细胞李斯特菌脑膜炎明确。通过本例患者的诊治经过,我们体会到:①李斯特菌病(LD)临床症状复杂,脑膜炎患者要与结核性脑膜炎、隐球菌脑膜炎、非特异性感染所致脑膜炎鉴别,需要脑脊液细菌培养 LM 阳性才能确诊;②LD 是以食物传播为主的传染病,应加强乳制品、肉制品的食品卫生管理;③LD 起病急骤,病情凶险,尽早确诊和使用敏感抗菌药物是治疗成功的关键,治疗首选青霉素或氨苄西林,可与氨基糖苷类或复方磺胺甲噁唑联合使用,警惕耐药菌株;④LD 常好发于免疫缺损患者,但本例患者系无免疫缺损成人,需引起临床医师重视。

(收稿日期:2007-01-16)

(本文编辑:李欣)

作者单位:325000 温州医学院附属第二医院感染内科