

重视风湿病患者免疫抑制治疗相关乙肝病毒再激活

中山大学孙逸仙纪念医院 莫颖倩 戴冽*, 广州 510120

关键词 风湿病; 乙肝筛查; 免疫抑制治疗; 乙肝病毒再激活

中图分类号 R593.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180203

临床上风湿病十分常见,我国类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的患病率为 0.32% ~ 0.36%,强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)的患病率约 0.25%,干燥综合征和系统性红斑狼疮的患病率分别为 0.29% ~ 0.77% 和 0.07% ~ 0.1%。风湿病不仅累及关节,而且常有多器官、多系统损害,病程大多慢性迁延,常有“5D”危害,即 Discomfort(痛苦)、Disability(残疾)、Death(死亡)、Drug toxicity(药物毒性)及 Dollar lost(经济损失)。风湿病发病与免疫紊乱相关,需使用免疫抑制剂治疗。目前临床常用的抗风湿免疫抑制治疗包括糖皮质激素、细胞毒类免疫抑制剂、生物制剂及小分子靶向药等。免疫抑制治疗可有效地控制风湿病的症状及病情,但长期免疫抑制治疗需关注感染等副作用,在我国尤其需关注结核病和乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染。

HBV 感染的发病率和死亡率很高^[1],HBV 表面抗原(HBsAg)持续阳性超过 6 个月称为慢性 HBV 感染。免疫抑制治疗导致 HBV 再激活(reactivation)可能加促肝衰竭、肝癌或肝硬化的发生,甚至导致死亡。

风湿病患者乙肝筛查不容忽视

由于缺乏大规模的流行病学调查,目前我国不同风湿病合并慢性 HBV 感染的发生率数据主要来自单中心报道:RA 为 11.2%^[2],AS 高达 23.9%^[3],系统性红斑狼疮相对较低(2.33%)^[4]。慢性 HBV 携带者多无临床症状,尤其是新生儿期感染者,故自身 HBV 感染知晓率低。美国仅 35% 的患者知晓自身为慢性 HBV 感染者,而欧洲患者知晓率则低至 10%^[5]。我国某地 3000 位 25 ~ 35 岁的育龄妇女 HBV 筛查,仅 35% 的慢性 HBV 感染者在筛查前知晓自身 HBV 感染^[6]。因此,询问患者肝炎病史并不能取代常规 HBV 血清学标记物筛查。

美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)曾在 2010 年美国风湿科医生临床实践中对患者免疫抑制治疗前乙肝筛查进行网络调查,仅 69% 的风湿科医生表示有常规筛查 HBV^[7]。我们曾对全国 150 名有 RA 诊治经验的临床医生进行问卷调查,结果显示 30.5% 的医生未对门诊 RA 患者常规筛查乙肝,而进行筛查的医生中一半仅询问患者肝炎病史而未检测 HBV 血清学标记物,提示国内风湿科医生在 RA 患者免疫抑制治疗前常规筛查乙肝的意识及措施方面仍有欠缺^[8]。

国内外慢性乙肝感染管理意见均建议,接受免疫抑制治疗的患者应筛查 HBsAg 和抗 HBV 核心抗体(anti-HBc);生物制剂或靶向药治疗前应增加筛查抗 HBsAg 抗体(anti-HBs);如果存在 HBV 感染的证据,则应加测 HBV DNA 载量^[9-13]。根据 2008 年 ACR 关于 RA 的治疗推荐,接受甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)及来氟米特(Leflunomide, LEF)治疗的 RA 患者亦应筛查上述 3 种血清学标记物,即 HBsAg、anti-HBc 和 anti-HBs^[14]。根据乙肝筛查结果,患者可分为慢性 HBV 感染(HBsAg 和/或 HBV DNA 阳性 6 个月以上)、既往 HBV 感染(既往有急性或慢性乙型肝炎病史,HBsAg 阴性,anti-HBs 阳性或阴性,anti-HBc 阳性,HBV DNA 低于最低检测限,丙氨酸转氨酶 ALT 在正常范围)和无 HBV 感染(HBsAg、HBV DNA 及 anti-HBc 均阴性)。其中,慢性 HBV 感染又可分为慢性乙型肝炎(HBsAg 阳性,且 ALT 持续或反复升高)和乙肝携带者(肝功能正常、无自觉症状、仅有血清 HBsAg 阳性)。如果确定是慢性 HBV 感染,则应加测 ALT、总胆红素和 HBV 的 e 抗原(HBeAg)。Anti-HBs 阴性的无 HBV 感染者,推荐接种 HBV 疫苗^[10],并建议生物制剂或靶向药治疗前完成疫苗接种。正在接受免疫抑制治疗的患者可能需要更高的疫苗效价或重复接种,以达到 anti-HBs 反应^[10]。

HBV 再激活的定义及临床结局

HBV 再激活可发生在既往 HBV 感染者和慢性

* 通信作者:戴冽, E-mail: dailie@mail.sysu.edu.cn

HBV感染者(尤指乙肝携带者)。既往HBV感染者发生HBV再激活表现为HBsAg由阴性转为阳性和/或HBV DNA由阴性转为阳性,而慢性HBV感染者的HBV再激活尚无统一定义。以往使用较多的是血清HBV DNA载量较基线升高 $>1 \log_{10} \text{IU/mL}$ (适用于基线血清HBV DNA阳性者)或由阴性转为阳性,或HBeAg由阴性转为阳性^[15]。参照2013年美国肝病研究协会关于“HBV再激活”新趋势会议内容^[5],2015年中国慢性乙型肝炎防治指南^[9]纳入了新的HBV再激活定义:①HBV DNA载量较基线升高由 $>1 \log_{10} \text{IU/mL}$ 增加为 $\geq 2 \log_{10} \text{IU/mL}$,这种改动可能是为了排除HBV DNA波动而致的误判;②对于基线血清HBV DNA阴性者,除由阴性转为阳性外,还增加了限制,即 $\geq 100 \text{IU/mL}$ 。③提出了缺乏基线HBV DNA者HBV再激活的定义,但标准并不统一:美国是HBV DNA $\geq 100,000 \text{IU/mL}$ ^[5],而中国指南是HBV DNA $\geq 20,000 \text{IU/mL}$ ^[9]。可见,这次更新统一和细化了HBV再激活的标准,有助于提升关于HBV再激活风险及结局研究的一致性。

HBV再激活除HBV DNA升高外,尚有转氨酶(尤其是ALT)升高和肝脏炎症坏死,严重者可出现黄疸性肝炎、肝衰竭。临床有5种结局可能:①治愈:HBsAg转阴性;②缓解:回复到基线状态;③持续:HBV DNA更高,或HBsAg阴性患者再激活后HBsAg持续阳性 ≥ 6 个月;④肝移植;⑤死亡^[5]。以往有关免疫干预治疗相关HBV再激活的临床经验主要来自肿瘤化疗患者。24%~88%(平均50%)的合并慢性HBV感染的肿瘤患者在接受免疫干预化疗期间发生HBV再激活^[16],其中82%~88%伴肝炎活动,25%~36%为黄疸性肝炎^[17],12%死亡^[17]。细胞毒类免疫抑制剂^[18,19]及生物制剂如肿瘤坏死因子(TNF)- α 拮抗剂^[20,21]、托珠单抗^[22]均可致HBV再激活。近年我们曾报道36例合并慢性HBV感染的RA患者,随访12~70个月,结果13例(36%)治疗(15 ± 8)个月发生HBV再激活,其中6例转氨酶升高超过2倍,3例出现黄疸性肝炎,1例发生失代偿肝硬化^[18]。

风湿病患者免疫抑制治疗的HBV再激活风险

国际风湿病权威指南较少涉及关于合并慢性HBV感染的风湿病患者免疫抑制治疗建议,仅RA和生物制剂领域提到相关内容。2008年《ACR关于非生物和生物DMARDs治疗RA建议》指出羟氯喹、TNF- α 拮抗剂、阿巴西普和利妥昔单抗可用于未

经抗病毒治疗的肝功能分级Child-Pugh A级的合并慢性HBV感染的RA患者;柳氮磺吡啶需在抗病毒治疗的基础上使用;不建议使用MTX或LEF(不论肝功能分级或是否加用抗病毒药物)^[14]。随着生物制剂使用的经验积累和较多的生物制剂导致HBV再激活的文献报道,2012年ACR指南更新了有关生物制剂的治疗推荐:对于正在治疗但肝功能分级Child-Pugh B级及以上或未经治疗的慢性HBV感染者,均不推荐使用生物制剂^[23]。也就是说,强调了上述生物制剂也需在抗病毒治疗的基础上使用。另一方面,2015年ACR关于RA治疗指南指出,正在接受/已接受有效抗病毒治疗的RA伴慢性HBV感染患者与无此合并证推荐一致,这就意味着,在接受有效的抗病毒治疗的前提下可以使用MTX^[24]。从ACR指南的演变过程中可以看出,对于合并慢性HBV感染的RA患者,生物制剂的使用逐渐严格,而非生物免疫抑制剂的使用限制则逐渐放宽。2015年亚太风湿病学会关于RA治疗的推荐^[25]指出,活动期或未治疗的慢性HBV感染者应避免使用生物制剂。该推荐还附地区性的特殊评论,即抗病毒药费及定期检测费(包括HBV DNA等)将进一步降低亚太地区很多RA患者使用生物制剂治疗的承受能力。该推荐未说明非生物制剂的免疫抑制治疗应如何处理。欧洲风湿病学会^[26~28]及国内RA诊治指南^[29]均无关于该特殊人群的治疗建议。

2015年中国慢性乙型肝炎防治指南^[9]及2015年美国胃肠病学会发布的免疫抑制治疗患者发生乙肝再激活的防治指南^[11],根据预期HBV再激活风险对免疫抑制剂进行分组,即高危组($>10\%$)、中危组($1\% \sim 10\%$)和低危组($<1\%$)。指南中提及的免疫抑制剂中,用于治疗风湿病的包括利妥昔单抗(高危组),TNF- α 拮抗剂和阿巴西普(中危组),MTX和硫唑嘌呤(低危组)。对于糖皮质激素 $\geq 10 \text{mg/d}$ 泼尼松相当量 ≥ 4 周属高危组, $<10 \text{mg/d}$ 泼尼松相当量 ≥ 4 周属中危组,疗程 ≤ 1 周或关节腔内注射激素属低危组。然而,由于缺乏临床数据仍有较多的治疗风湿病的常用免疫抑制剂尚未能进行分类。我们前期临床观察发现LEF是导致合并慢性HBV感染的RA患者发生HBV再激活的独立危险因素^[18],并且LEF可抑制体内CYP2C9酶的活性从而导致药物性肝损害,甚至急性药物性肝炎,故不建议用于合并HBV感染的患者,尤其是与MTX联用。托珠单抗是一种靶向拮抗白介素-6受体的生物制剂,2013年11月在中国上市,目前用于治疗

RA、幼年特发性关节炎、成人斯蒂尔病、系统性血管炎等风湿病。我们前期研究发现合并慢性 HBV 感染的 RA 患者无预防性抗病毒治疗时短期使用托珠单抗可发生 HBV 再激活^[22]。

如何防治风湿病患者免疫抑制治疗相关 HBV 再激活

肝病领域临床指南对合并慢性 HBV 感染的患者强调一律应在免疫抑制治疗开始前/同时启动预防性抗病毒治疗^[9~13]。这一推荐的证据支持主要来源于肿瘤化疗领域,但抗风湿治疗与肿瘤化疗相差甚远。肿瘤化疗所使用的免疫抑制治疗剂量远高于抗风湿治疗,且肿瘤化疗有具体明确的疗程;而风湿病患者多需长期甚至终身使用免疫抑制治疗,这就意味着一旦开始预防性抗病毒,可能要终身用药,这导致风湿病患者预防性抗病毒治疗困难重重。

首先,抗病毒药物的费用较高,直接导致部分患者不愿接受或无法坚持长期预防性抗病毒。我们前期报道 95% 的医生表示曾遇到患者自行停用抗病毒药物,其中 98% 的停药原因与患者经济因素或依从性差有关^[8]。其次,一旦开始抗病毒药物治疗则不能擅自停用,否则可能更容易出现 HBV 再激活。目前用于预防性抗病毒药物主要是核苷(酸)类似物,其抗病毒机制在于抑制 HBV DNA 复制而非杀灭病毒,一旦停药可能出现病毒复制反弹。我们前期一项纳入 36 例合并慢性 HBV 感染的 RA 患者的临床随访观察,虽然医生对每位患者均建议预防性抗病毒治疗,但仅 18 例(50%)患者同意使用,且最终只有 11 例(31%)患者能够坚持;7 例自行停药的患者中 5 例在停用抗病毒治疗 3~21 个月后发生 HBV 再激活^[18]。自行停用抗病毒治疗的患者发生 HBV 再激活早于无预防性抗病毒的患者,自行停用抗病毒治疗是导致合并慢性 HBV 感染的 RA 患者发生 HBV 再激活的独立危险因素^[18]。

2015 年美国胃肠病学会发布的免疫抑制治疗患者发生乙肝再激活的防治指南^[11],首次改变了“一刀切”的预防性抗病毒推荐,而是结合患者 HBV 感染状态和免疫抑制剂的预期 HBV 再激活风险两个方面,确定是否需要预防性抗病毒,即慢性或既往 HBV 感染患者如使用高危组或中危组药物,则建议预防性抗病毒;对于使用中危组药物的患者(尤其是既往 HBV 感染者),如患者十分介意抗病毒药物的疗程及费用而不看重 HBV 再激活风险,可选择监测,暂不预防性抗病毒;使用低危组药物(如 MTX、

硫唑嘌呤、关节腔内注射糖皮质激素)则不建议常规预防性抗病毒。建议应至少每 3 个月监测肝功能和 HBV DNA 载量,一旦发现 HBV DNA 升高(如 $> 1 \log_{10} \text{IU/mL}$),及时启动抢先治疗,以免出现严重的临床结局。

目前强调使用生物制剂或靶向药等中高危组药物时给予预防性抗病毒治疗,可根据疗程选用预防性抗病毒药物,如疗程 < 12 个月,拉米夫定可作为首选^[30]。然而,拉米夫定存在耐药率高的问题,其治疗 6~9 个月后即可出现耐药,5 年耐药率可高达 70%。因此,如长期使用生物制剂或靶向药(≥ 12 个月),则建议选用耐药率较低的药物,如恩替卡韦、替比夫定或替诺福韦酯^[9~13]。2010 年版中国慢性乙型肝炎防治指南曾推荐阿德福韦酯^[31],但在 2015 年更新时,由替诺福韦酯取而代之^[9]。停用生物制剂或靶向药后,预防性抗病毒应持续使用至少 12 个月(对于利妥昔单抗方案,需 18 个月)^[10],并满足抗病毒药物的停药指征,经感染科专家评估后方能停用预防性抗病毒治疗。使用预防性抗病毒治疗期间至停用后至少 12 个月内,每 3~6 个月应检测肝功能和 HBV DNA 载量^[10]。值得注意的是,风湿病患者(如 RA)即使停用生物制剂或靶向药,往往仍然需要继续长期免疫抑制治疗(如 MTX)维持,此时仍应继续监测肝功能和 HBV DNA 载量。

综上所述,风湿病患者免疫抑制治疗相关 HBV 再激活有较多的特殊性,值得临床风湿科和感染科医生的共同重视与合作,其防治重点首先是强调乙肝筛查,筛选出高危患者(即慢性 HBV 感染者),然后根据风湿病病情和预期 HBV 再激活风险选择免疫抑制治疗方案,并结合 HBV 感染状态和免疫抑制剂的预期 HBV 再激活风险,选择相应的预防性抗病毒治疗或监测处理。风湿病患者的预防性抗病毒治疗应特别注意其指征、药物种类和疗程的特殊性。

参考文献

- 1 Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2009, 27(47): 6550-6557.
- 2 Zou CJ, Zhu LJ, Li YH, et al. The association between hepatitis B virus infection and disease activity, synovitis or joint destruction in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32(6): 787-795.
- 3 Zheng B, Li T, Lin Q, et al. Prevalence of hepatitis B surface antigen in patients with ankylosing spondylitis and its association with HLA-B27: a retrospective study from south China [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(7): 2011-2016.
- 4 Zhao J, Qiu M, Li M, et al. Low prevalence of hepatitis B virus infec-

- tion in patients with systemic lupus erythematosus in southern China [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30(12): 1565-1570.
- 5 Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(4): 209-219.
 - 6 王彦, 廉兴增, 刘红梅. 德州市 25 岁~35 岁已婚育龄妇女乙肝表面抗原阳性的自我知晓情况统计分析[J]. *实用医技杂志*, 2004(11): 1427-1428.
 - 7 Stine JG, Khokhar OS, Charalambopoulos J, et al. Rheumatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection prior to initiating immunomodulatory therapy [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(5): 704-711.
 - 8 梁安琪, 莫颖倩, 郑东辉, 等. 类风湿关节炎患者乙型肝炎病毒筛查及管理现状调查[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(1): 26-31.
 - 9 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 最新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888-905.
 - 10 European association for the study of the liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
 - 11 Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 215-219, e16-e17.
 - 12 Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 261-283.
 - 13 Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepatol Int*, 2012, 6(3): 531-561.
 - 14 Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. The 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(6): 762-784.
 - 15 Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S156-S165.
 - 16 Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(7): 519-528.
 - 17 Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred pre-emptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6): 1742-1749.
 - 18 Mo YQ, Liang AQ, Ma JD, et al. Discontinuation of antiviral prophylaxis correlates with high prevalence of hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatoid arthritis patients with HBV carrier state; a real-world clinical practice [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15: 449.
 - 19 戴冽, 莫颖倩, 郑东辉, 等. 类风湿关节炎患者非生物改善病情抗风湿药相关乙型肝炎病毒再激活的临床分析[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(24): 8324-8327.
 - 20 莫颖倩, 戴冽, 郑东辉, 等. 合并慢性乙型肝炎病毒感染的炎性关节病患者使用肿瘤坏死因子- α 拮抗剂的肝脏安全性前瞻性观察[J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, 16(5): 317-321.
 - 21 李艳华, 莫颖倩, 梁锦坚, 等. 重组人 II 型 TNF- α 受体-抗体融合蛋白对不同 HBV 感染状态下脊柱关节炎患者肝功能的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(43): 3490-3495.
 - 22 Chen LF, Mo YQ, Jing J, et al. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(7): 859-869.
 - 23 Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(5): 625-639.
 - 24 Singh JA, Saag KG, Bridges SJ, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(1): 1-25.
 - 25 Lau CS, Chia F, Harrison A, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(7): 685-713.
 - 26 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3): 492-450.
 - 27 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 964-975.
 - 28 Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 960-977.
 - 29 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(4): 265-270.
 - 30 Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update [J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 1-98.
 - 31 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1): 66-82.

(2018-02-27 收稿)