

DOI:10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20217810

· 综述 ·

# 异基因造血干细胞移植后乙型病毒性肝炎防治新进展

靳雪莲,董 天,陈心传  
(四川大学华西医院血液内科,四川 成都 610041)

[摘 要] 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治愈恶性血液病的有效手段,但移植患者因接受感染乙型肝炎病毒(HBV)的移植物、免疫功能严重受损等原因,术后并发乙型病毒性肝炎的风险增加。恩替卡韦和替诺福韦是目前公认用于预防 allo-HSCT 后乙型病毒性肝炎的有效药物,显著减少移植后患者的肝损伤。移植后患者的免疫重建时间长且重建规律存在异质性,导致术后监测和预防性抗 HBV 治疗的最佳持续时间尚未能明确。本文对 allo-HSCT 后 HBV 再激活的发生机制、乙型病毒性肝炎的特点及防治的最新研究进展进行综述。

[关 键 词] 异基因造血干细胞移植;乙型肝炎病毒再激活;乙型肝炎病毒;预防及治疗

[中图分类号] R512.6+2

## Advance in prevention and treatment of hepatitis B after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

JIN Xue-lian, DONG Tian, CHEN Xin-chuan (Division of Hematology, Department of Internal Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) is an effective therapy to cure hematological malignancies. However, recipient's risk of developing hepatitis B after transplantation is increasing due to receiving graft infected with hepatitis B virus (HBV) and seriously impaired immune function. Entecavir and tenofovir are currently recognized as effective drugs for the prevention and treatment of hepatitis B in recipient, significantly reducing liver damage after transplantation. The immune reconstitution of recipient takes a long time and has heterogeneity, so the best duration of post-operative monitoring and antiviral prophylaxis is not clear. This article reviews the mechanism of hepatitis B virus reactivation, the characteristics of hepatitis B and the recent advance in prevention and treatment of hepatitis B after allo-HSCT.

[Key words] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; HBV reactivation; hepatitis B; prevention and treatment

乙型肝炎病毒再激活(HBV reactivation, HB-Vr)在异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)接受者中并不罕见,研究报道发生率为14%~78%,而未进行抗病毒预防患者的病死率为5%~22%<sup>[1]</sup>。中国是肝炎大国,据世界卫生组织(WHO)报道,我国人群乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)流行率为5%~6%<sup>[2]</sup>。因此,无论是异体移植的供者还是受者,都有可能既往感染过乙型肝炎病毒(HBV)。移植后,受者因基础疾病状态、高强度的放射及化学治疗、复杂用药、移植并发症等造成潜在的肝功能损害。而术后使用免疫抑制剂以及移植后免疫重建延迟又使机体对病毒的先天和适应性免疫反应效率低下,导致包括肝炎病毒在内的多种病毒再激活。病毒突变产生具有免疫逃逸能力或耐抗病毒药物的毒株也很常见。在造血干细胞移植(HSCT)免疫重建之后,T细胞活化攻击被感染的肝细胞,导致肝细胞大量坏死,可能表现为HBV相关肝炎,甚至暴发性

[收稿日期] 2021-06-20  
[作者简介] 靳雪莲(1996-),女(汉族),四川省资阳市人,医师,主要从事造血干细胞移植基础理论与临床实践研究。  
[通信作者] 陈心传 E-mail: xinchuan\_chen@163.com

肝衰竭<sup>[3]</sup>。所以,临床医生应该关注此特殊人群。既往由于没能建立 HBVr 的标准化定义,相关研究的异质性限制了研究之间结果比较的可能,确定哪类患者需要预防性抗病毒治疗及预防治疗持续的时间一直存在争议。本文通过总结近几年国内外的最新研究、临床经验报道以及相关指南,对 allo-HSCT 后并发乙型病毒性肝炎(简称乙型肝炎)患者的早期筛查、监测及防治等问题综述如下。

## 1 HBVr 的机制

HBV 诱导的肝细胞损伤被认为是宿主的 HBV、肝细胞和免疫细胞之间复杂相互作用的结果。HBV 通过与牛磺胆酸钠共转运多肽相互作用进入肝细胞,导入细胞核,以病毒基因组的共价闭环状 DNA(cccDNA)形式转化 DNA<sup>[4]</sup>。cccDNA 与宿主和其他细胞蛋白的组蛋白复合,形成一个微型染色体,作为病毒转录的模板,受表观遗传修饰和转录因子调控<sup>[5]</sup>。cccDNA 在受感染的细胞中稳定,可以作为 HBVr 的贮藏库而持续存在<sup>[6]</sup>。即使接受长达 10 年以上的核苷(酸)类似物(NAs)抗病毒治疗,且血清中乙型肝炎病毒核酸(HBV DNA)水平持续低于检测下限,但肝组织中仍可检测到 cccDNA<sup>[4]</sup>,此成为 HBVr 的基础。而宿主免疫系统与 HBV 再激活及肝细胞损伤风险密切相关。因为 HBV 不能被模式识别受体检测到,可以逃避先天免疫的识别,这种效应被称为 HBV 的隐身特性<sup>[7]</sup>。在具有免疫能力的机体中,HBV 清除涉及诱导强烈的多克隆、多特异性适应性 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应,以及诱导 B 细胞反应产生中和抗体<sup>[8]</sup>。有效的免疫反应导致 HBV 的血清学清除,但 cccDNA 仍然存在<sup>[9]</sup>。HBV 持续存在与 T 细胞控制失败有关,而免疫监视功能的丧失可引起 HBV 重新激活。

## 2 HSCT 受者 HBV 感染的特点

HSCT 受者因 HBVr 或新发感染所导致的临床表现在发生频率、程度和预后方面存在异质性,可表现为亚临床或自发缓解,也可能表现为明显的急性肝炎,严重者可能演变为急性肝衰竭甚至死亡<sup>[10-11]</sup>。大多数 HSCT 受者在移植后 1 年内出现肝功能紊乱。中位随访 7 年后,长期并发症(如肝硬化)的发生频率约为 10%<sup>[12]</sup>。应注意,移植后还有诸多 HBV 以外导致肝损伤的其他原因,包括药

物性肝损伤、其他嗜肝和非嗜肝病毒(Epstein-Barr 病毒、巨细胞病毒或单纯疱疹病毒)、移植物抗宿主病(GVHD)、肝静脉闭塞病(VOD)、自身免疫性肝炎等<sup>[13-14]</sup>。

如前所述,病毒性肝炎、肝细胞损伤是 HBV 和宿主免疫系统相互作用的结果。从病毒因素看,在移植前存在高拷贝 HBV DNA,以及既往诊断慢性乙型肝炎的患者有更高风险。乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb)高滴度可能与 HBV 的肝储备有关。HBV 基因型与 HBVr 关联的明确作用仍然未知,一些 HBV 突变可能与 HBVr 相关<sup>[15]</sup>。从受者的因素看,除了基础疾病、药物毒性等因素,在移植过程中免疫功能被摧毁后的重建可能改变宿主对 HBV 的免疫反应与病毒复制程度之间的动态平衡。移植前预处理摧毁受者的免疫系统,接受异体移植的受者使用免疫抑制剂防治 GVHD,进一步影响免疫重建。亲环蛋白抑制剂如环孢菌素抑制 T 细胞活性,大剂量类固醇抑制与 T 细胞和 B 细胞增殖相关的白介素产生,抗 CD52 单克隆抗体诱导严重外周血淋巴细胞消耗<sup>[16]</sup>。GVHD 一旦发生,免疫系统重建将延迟 12~18 个月<sup>[17]</sup>。移植后,受者丧失移植前对 HBV 的免疫力,如果干细胞捐赠者的乙型肝炎表面抗体(HBsAb)水平低,随干细胞过继输注的抗 HBV 记忆性 B 细胞也少,而受者 B 细胞重建更慢,将较长时间不能获得体液免疫保护。虽然在免疫低下阶段 HBV 复制增加,但约有 25% 发生 HBVr 的病例并未显示转氨酶水平升高,很多时候肝炎是轻微和无症状的。25% 具有中度持久的转氨酶异常患者,即使没有抗病毒治疗,也可完全恢复和血清转化为 HBsAg 阴性状态<sup>[18]</sup>。一些患者随着免疫功能的恢复,由于供者来源的活化 T 细胞攻击被感染的肝细胞,反而出现肝病的急性加重,严重者出现暴发性肝炎、肝衰竭等。这种在免疫功能恢复过程中出现的调节异常,引起机体对致病原产生的过度炎性反应被称为免疫重建炎性综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)<sup>[19]</sup>。

最常见的情况是受者原有的慢性/非活动性乙型肝炎移植后加重,以及乙型肝炎康复(HBcAb 阳性和 HBsAg 阴性)患者潜伏的 HBV 被激活。接受 allo-HSCT 的患者发生 HBVr 的风险非常高,由于不同研究中定义 HBVr 的标准不同,导致结果差异很大,范围为 14%~78%<sup>[1]</sup>。美国肝病研究协会(ASSLD)对 HBVr 的认定包括以下参数<sup>[20]</sup>: ①HBsAg 阳性患者,HBV DNA 水平与基线相比

上升 $\geq 2 \log(100 \text{ 倍})$ ;②血清转氨酶水平升高,“肝炎发作”定义为丙氨酸氨基转移酶(ALT)达到基线水平的 3 倍及以上且 $>100 \text{ U/L}$ (其他肝损伤表现如黄疸、腹腔积液、凝血病和脑病等,是否纳入存在争议);③HBsAg 阴性/HBcAb 阳性/HBV DNA 阴性的患者中观察到血清 HBsAg 转阳,HBV DNA 高于检测下限。HBsAg 阳性的患者比 HBsAg 阴性和 HBcAb 阳性的患者更可能发生再激活。allo-HSCT 后发生 HBVr 的中位时间为 440 d,在 allo-HSCT 后 1、3 和 5 年 HBVr 发生率分别为 11.2%、32.1%和 43.0%<sup>[21]</sup>。由于部分受者免疫重建延迟,HBVr 甚至可以在移植后 5 年内发生。

HSCT 受者新发 HBV 感染风险较高,由于移植后免疫重建时间长,部分患者需长期接受免疫抑制剂治疗,在发生 HBV 暴露(如输血、外伤、手术、婚外性生活及不洁注射等)后感染 HBV 的概率大大增加。供者感染过 HBV,病毒通过采集的移植物传播给受者风险最大。但现有的监测手段和抗病毒治疗措施使得 HSCT 后发生乙型肝炎得到有效控制,供受体感染 HBV 早已不再列为移植的禁忌。

HSCT 后 HBV 感染的长期后遗症通常表现为轻至中度肝病,没有因慢性乙型肝炎引起肝硬化的系统报道。注意其他也可导致肝功能损害的原因,如 GVHD、铁超负荷和其他感染,无法鉴别时应考虑进行肝活检。

### 3 Allo-HSCT 后 HBV 感染防治原则

**3.1 术前筛查和术后监测** 开始 HSCT 之前,所有供受者都需常规行 HBV 筛查,特别是 HBV 流行地区。关于筛查的指标,尚无统一标准,大多数指南推荐 HBV 血清标记物——HBsAg、HBsAb 和 HBcAb<sup>[22-23]</sup>。根据血清学结果,建议对特定风险人群采用定量的 HBV DNA 进行评估,并将其用作随访的基线。意大利指南建议对 HBsAg 阳性 + HBcAb 阳性,或 HBsAg 阴性 + HBcAb 阳性伴或不伴 HBsAb 阳性的患者行 HBV DNA 定量检测<sup>[24]</sup>。若条件允许,最好采用 HBV DNA 高精度定量检测(即下限为 $<20 \text{ IU/mL}$ )。术后监测包括常规血清标志物(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 和抗-HBc IgM)和 HBV DNA 定量。循环 HBV RNA 可反映肝细胞内 cccDNA 浓度和转录活性,当停止 NAs 治疗时,血清 HBV RNA 的水平可以预测病毒的反弹<sup>[25-26]</sup>。HBcrAg 是一种包含 HB-

cAg、HBeAg、p22 蛋白质的复合标志物,其与肝内 cccDNA 及其转录活性有很好的相关性。在血清 HBV DNA 水平已经检测不到的情况下,HBcrAg 的存在表明 cccDNA 继续转录。研究<sup>[27-29]</sup>表明,HBV RNA 和 HBcrAg 可以预测自发或 NAs 治疗诱导的 HBeAg 血清转换后的临床复发。

目前,对 allo-HSCT 后预防 HBV 感染的监测时间间隔尚缺乏证据基础,监测时间持续的长短和监测指标也无统一标准,仍需要大量的临床观察和研究提供更多的证据。但从理论上来说,停用预防性抗病毒药物后,监测的时间间隔应该缩短。大多数研究和指南显示,无论是否已使用抗病毒药物治疗,对于接受 HBV 感染移植、既往感染已治愈以及呈慢性感染的所有 HSCT 受者,均应每 1~3 个月检测一次 HBsAg、ALT、HBV DNA,维持到免疫抑制结束后或停用抗病毒药物后至少 6 个月,接受抗 CD20 药物治疗者则监测到治疗停止后至少 12 个月<sup>[1, 24, 30-31]</sup>。

**3.2 供体的选择和准备** 对 HBV 阴性的受者,尽可能选择无乙型肝炎的供者。如果不得不选择 HBV 感染供者,特别是 HBsAg、HBV DNA 阳性的供者应立即进行抗病毒治疗,最好在 HBV DNA 监测阴性时采集造血干细胞(HSC)。HBsAg 阳性或 HBV S 基因变异、HBV PreC 区变异、HBV 基本核心启动子(BCP)变异的供者是高危供者<sup>[32]</sup>。干细胞供体是 HBsAg 阳性,则优选骨髓干细胞而不是外周血干细胞,因为后者理论上会带来更高的病毒载量和更高的 GVHD 风险。预处理前,应对 HBV 阴性的 allo-HSCT 受者进行 HBV 疫苗接种,但作用不持久,50%的 HSCT 受者在移植后的 6 个月内失去血清保护作用<sup>[33]</sup>。一项关于 445 例接受 allo-HSCT 的乙型肝炎康复(resolved hepatitis B virus, rHBV)患者的大型回顾性研究显示,供者 HBsAb 缺乏且广泛存在慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease, cGVHD)的受者发生 HBVr 的风险最高,5 年发病率为 24.2%<sup>[34]</sup>。由于 allo-HSCT 受者在免疫功能重建前主要依赖供者的免疫过继转移控制 HBV 感染,建议对供者进行主动免疫。供者在进行“强化”免疫一周后,抗 HBV 免疫将达到高峰,此时收集 HSC 最有希望实现 HBV 特异性免疫转移,从而对受体达到预防作用。

**3.3 移植前 HBV 阴性受者乙型肝炎的防治** 通过使用抗 HBV 免疫球蛋白,疫苗接种和抗病毒药物,可能保护 HSCT 受者免受 HBV 相关肝炎侵害。

3.3.1 接种乙肝疫苗 allo-HSCT 术后 B 细胞重建缓慢,通常其数量在 HSCT 后 12 个月内恢复正常,功能恢复可能需要 2~5 年<sup>[17]</sup>。在 HSCT 后早期,受者对疫苗的反应通常低于同龄健康个体,但在移植 3 个月后,仍有相当高比例的患者出现免疫反应。所以,还是建议从移植 3 个月后开始接种灭活疫苗。意大利指南建议,所有 HSCT 受者均应采用标准方案(0、4 和 6 个月)接种 HBV 疫苗,并应定期监测其 HBsAb 滴度<sup>[24]</sup>。2013 年美国感染病学会临床实践指南建议,应该在 HSCT 后 6~12 个月接种三剂 HBV 疫苗<sup>[23]</sup>。通常,加速接种疫苗(第 0、10 和 21 天)可以在免疫正常人群引起 70% 的反应率,allo-HSCT 23 个月后受者经过三剂 HBV 疫苗,反应率仍可达 64%,而高龄、cGVHD 或利妥昔单抗的使用可能影响反应率<sup>[33]</sup>。故而第七届欧洲白血病感染会议(ECIL 7)推荐在移植后 6 个月和接种后 1~2 个月评估 HBsAb 滴度,无反应者(HBsAb <10 mIU/mL)可考虑重复系列疫苗接种<sup>[35]</sup>。

3.3.2 多价免疫球蛋白及特异性抗 HBV 免疫球蛋白 接受 HBsAg 或者 HBcAb 阳性供者 HSC 的受者,可以考虑给予抗 HBs 免疫球蛋白。尽管这种措施没有明显并发症,但也未明确证实其实预防 HBV 传播的功效。一项关于 40 例接受 HBsAg 阳性捐献者干细胞 allo-HSCT 患者的病例对照研究显示,在移植前对供者进行抗病毒治疗,并对 HSCT 后 0 个月、1 个月和 2 个月的 HBsAg 阴性受者进行乙肝免疫球蛋白(HBIG)免疫,HBV 相关性肝炎 5 年累计发病率为 8.5%(95%CI: -0.9%~17.9%),而另外 40 例接受 HBsAg 阴性移植物的患者为 7.9%(95%CI: -0.9%~16.7%)<sup>[36]</sup>。目前尚无被广泛接受的特异性抗 HBV 免疫球蛋白 IgG 的给药方案。

3.3.3 抗病毒治疗 如果移植后受者出现血清转换(从 HBV DNA 阴性到 HBV DNA 阳性和/或 HBsAg 阴性到 HBsAg 阳性),建议使用 NAs 治疗。ECIL 7 建议对 HBV(-)而供者 HBcAb(+)的受者都应预防性使用 NAs,但最佳的治疗疗程尚未确定。

3.4 慢性或既往 HBV 感染患者 allo-HSCT 术后 HBVr 的防治 HBsAg 阳性的 allo-HSCT 受者发生 HBVr 的风险很高,未进行抗病毒预防的患者中 HBsAg 的再激活率高达 45%,而单靠疫苗接种不足以完全预防 HBVr。Nishikawa 等<sup>[37]</sup>在一项对 50 例 rHBV 并接受 HSCT 患者的前瞻性研究中,发现 HSCT 后接种疫苗,尽管血清 HBsAb 持续超过保护性水平,仍可发生 HBVr。大多数指南,如

ASSLD、欧洲肝脏研究协会、亚太肝病研究协会以及意大利指南都建议 HBsAg 阳性患者,无论 HBV DNA 水平如何,都应预防性使用 NAs<sup>[38-39]</sup>。但对于 HBsAg 阴性、HBcAb 阳性的受者是否普遍使用抗病毒药物进行预防,仍然存在争议。Zhang 等<sup>[40]</sup>报道,对于 HBcAb(+)受者中 HBsAb(-)组 HBVr 的风险高于 HBsAb(+)组,提出对 HSCT 后血清学为 HBsAg(-)+HBcAb(+) + HBsAb(+)的患者可能不强制预防性抗 HBV 治疗。一系列回顾性研究显示 HBsAg 阴性 + HBcAb 阳性并接受 allo-HSCT 的患者,发生 HBVr 的风险为 2.6%~42.9%<sup>[1]</sup>;在亚洲前瞻性研究中,HBVr 的累积发生率为 40.8%<sup>[11]</sup>。对于 HBsAg 阳性患者,以及 HBsAg 阴性 + HBcAb 阳性患者,预防性抗病毒治疗比监测到 HBV 活化后再采取治疗更有效。因此,建议对于以下情况应预防性抗病毒治疗:①HBsAg 阳性患者,无论 HBV DNA 的水平如何;②HBsAg 阴性 + HBcAb 阳性患者;③HBsAg 阴性而供者 HBsAg/HBcAb 阳性的受体。使用利妥昔单抗、蒽环类药物、高剂量糖皮质激素、免疫重建延迟等患者更应积极预防治疗。

多种核苷类抗病毒药物都可以高效地抑制 HBV 复制,降低病毒载量。但从作用机制上,NAs 不能直接作用于 cccDNA,突然停药有急性再激活风险,可能再次出现病毒血症,甚至出现肝炎复发,故而需要长期服药。而长期用药后又可能出现 HBV DNA 聚合酶突变体,从而导致耐药。NAs 选择需平衡预期益处与临床过程出现耐药增加,安全性及患者依从性下降等问题,并兼顾成本效益。恩替卡韦(ETV)与拉米夫定(LMV)是应用最广泛的一线 NAs,皆为有效且安全的抗病毒治疗药物。但 LMV 在长期使用过程中产生耐药性可能性大<sup>[41-42]</sup>。ETV、替诺福韦(TDF)则是具有高遗传阻力的抗病毒药物,耐药株产生少且能更快降低病毒载量,特别适用于基线 HBV 病毒载量高且需要长期抗病毒治疗的患者<sup>[31]</sup>。在以前接受过 LMV 治疗并出现耐药的患者中,TDF 优于 ETV,但肾损伤是 TDF 的剂量限制性毒性<sup>[24]</sup>。研究<sup>[43]</sup>显示,HBsAg 阳性 allo-HSCT 受者在移植后 6、12 和 24 个月的 HBVr 累积发生率,LMV 组分别为 3%、7%和 24%(25 例患者发生了耐药性突变),而 ETV 组分别为 0、0 和 2%(1 例患者发生了耐药性突变)。TDF、替比夫定或阿德福韦预防 HBVr 的研究很少,有效性和新的耐药威胁需要进一步的临床试验来证实和探索。

关于 allo-HSCT 后预防性抗病毒的最佳疗程,

目前尚缺乏令人信服的研究数据。在不同的使用 LMV 或 ETV 预防 HBVr 的研究中,预防持续时间范围为 6 个月~30 个月<sup>[44]</sup>。各个指南尚无统一标准,通常建议在 HSCT 预处理程序前至少一周开始使用 NAs,用药持续到免疫抑制剂停用以后 6~12 个月或更长时间。根据现有数据,很多研究建议使用高遗传屏障药物<sup>[24]</sup>,并且至少有一年或更长时间等待 HSCT 受者的免疫重建。中国 2019 年慢性乙型肝炎防治指南也推荐对应用 B 细胞单克隆抗体或进行 HSCT 者,在免疫抑制治疗结束至少 18 个月后方可考虑停用 NAs,停止预防后应密切监测(每 1~3 个月)病毒性反弹和血清逆转<sup>[45]</sup>。即便如此,也有报道显示在坚持预防治疗两年以上停药的患者仍发生 HBVr。因为 allo-HSCT 术后受者免疫功能重建过程是完全异质的,HSCT 患者的免疫恢复时间不易确定,导致预防性抗 HBV 的最佳持续时间无法定义。而且,部分患者由于免疫重建的长期延迟,造成 HSCT 中 HBVr 的风险在移植后可持续数年,对于一些高危患者,考虑终生抗病毒治疗都是合理的。

临床上需要更好的 HBVr 风险分层,避免预防不足或过度延长预防时间。理想情况下,抗病毒药物预防的持续时间应基于抗 HBV 免疫重建状况,但目前尚缺乏可靠的免疫恢复生物标志。患者即使接受长达 10 年以上的 NAs 抗病毒治疗,且血清中 HBV DNA 水平持续低于检测下限,但其肝组织中仍可检测到 cccDNA。临床上还需要更好地反映 HBV 复制动态,特别是反映肝细胞 cccDNA 池动态变化的生物学标记。

抗病毒预防和治疗需维持的时间,还需进一步的临床实践和研究确定。目前中国抗 HBV 治疗成本大大降低,维持治疗时间可适当延长。笔者建议,应该至少在启动化学治疗前 1 周开始预防,并持续至免疫抑制治疗完成后至 18 个月。当然,需要考虑抗 HBV 药物所产生的药物副作用以及长期使用 NAs 引起的耐药等问题,还应进一步的研究,努力找到可以可靠反映 HBV 免疫重建和 HBV 复制状态的标志物,决定预防性抗病毒和治疗的准确时间。

#### 4 结论

Allo-HSCT 后发生的乙型肝炎严重影响到移植的疗效及移植后患者的总体生存率,此并发症通过目前的防治手段已得到有效控制。HSCT 的供

受者都必须接受 HBV 筛查。根据患者免疫状态和供受者 HBV 感染情况进行预防性抗病毒治疗以及移植后的密切监测,以避免乙型肝炎的发生。目前耐抗病毒药物突变株的产生,也给监测乙型肝炎带来了新挑战,仍需进一步的研究以确定监测 HBV 的标记物、监测的时间间隔、预防性抗病毒和治疗的维持时间。

#### [参 考 文 献]

- [1] Gentile G, Antonelli G. HBV reactivation in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a narrative review [J]. *Viruses*, 2019, 11(11): 1049.
- [2] Cui FQ, Shen LP, Li L, et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(5): 765–772.
- [3] 丁坤, 王贵强. 异基因造血干细胞移植后乙型肝炎病毒再激活的临床研究进展 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(9): 746–748.
- [4] Hu JM, Protzer U, Siddiqui A. Revisiting hepatitis B virus: challenges of curative therapies [J]. *J Virol*, 2019, 93(20): e01032–19.
- [5] Pollicino T, Belloni L, Raffa G, et al. Hepatitis B virus replication is regulated by the acetylation status of hepatitis B virus cccDNA-bound H3 and H4 histones [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(3): 823–837.
- [6] Revill PA, Chisari FV, Block JM, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(7): 545–558.
- [7] Wieland SF, Chisari FV. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses [J]. *J Virol*, 2005, 79(15): 9369–9380.
- [8] Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2006, 1: 23–61.
- [9] Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response [J]. *Nat Med*, 1996, 2(10): 1104–1108.
- [10] Varma A, Biritxinaga L, Saliba RM, et al. Impact of hepatitis B core antibody seropositivity on the outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(4): 581–587.
- [11] Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study [J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1451–1461.
- [12] Hui CK, Lie A, Au WY, et al. A long-term follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2005, 106(2): 464–469.
- [13] Jacobsohn DA, Kurland BF, Pidala J, et al. Correlation be-

- tween NIH composite skin score, patient-reported skin score, and outcome; results from the Chronic GVHD Consortium [J]. *Blood*, 2012, 120(13): 2545 – 2552.
- [14] McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on [J]. *Hepatology*, 2010, 51(4): 1450 – 1460.
- [15] Colson P, Borentain P, Coso D, et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative patients is associated with emergence of viral strains with mutated HBsAg and reverse transcriptase [J]. *Virology*, 2015, 484: 354 – 363.
- [16] Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(Suppl 2): S71 – S82.
- [17] Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 507.
- [18] Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 221 – 244. e3.
- [19] Kocak Uygun DF, Uygun V, Daloglu H, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome after DLI in a SCID patient after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(3): e179 – e181.
- [20] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B; AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560 – 1599.
- [21] Bae SK, Gushima T, Saito N, et al. HBV reactivation after hematopoietic stem cell transplantation and rituximab-containing chemotherapy; a 12-year experience at a single center [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(4): 629 – 631.
- [22] 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.
- [23] Hwang JP, Artz AS, Somerfield MR. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy; American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update [J]. *J Oncol Pract*, 2015, 11(4): e487 – e489.
- [24] Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation-a position paper [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(12): 935 – 940.
- [25] Liu YY, Jiang M, Xue JY, et al. Serum HBV RNA quantification; useful for monitoring natural history of chronic hepatitis B infection [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 53.
- [26] Wang J, Shen T, Huang XB, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 700 – 710.
- [27] Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4): 615 – 625.
- [28] Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, et al. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B-report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference [J]. *Hepatology*, 2020, 71(3): 1070 – 1092.
- [29] Carey I, Gersch J, Bruce M, et al. FRI-159-Can HBcrAg and pre-genomic HBV RNA predict the risk of ALT flares after nucleoside analogue therapy withdrawal; delineating the clinical utility of new biomarkers? [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(S1): E458.
- [30] Choi J, Lim YS. Characteristics, prevention, and management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-infected patients who require immunosuppressive therapy [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(suppl\_8): S778 – S784.
- [31] Pattullo V. Prevention of hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(2): 219 – 237.
- [32] Inuzuka T, Ueda Y, Arasawa S, et al. Expansion of viral variants associated with immune escape and impaired virion secretion in patients with HBV reactivation after resolved infection [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 18070.
- [33] Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants [J]. *Blood*, 2006, 108(7): 2470 – 2475.
- [34] Liu JH, Liao XW, Chen CH, et al. Adoptive donor immunity protects against resolved hepatitis B virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in the world's largest retrospective cohort study [J]. *Br J Haematol*, 2019, 186(1): 72 – 85.
- [35] Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(6): e200 – e212.
- [36] Wu YB, Shi JM, Tan YM, et al. A novel strategy for the prevention of hepatitis B virus-related hepatitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from hepatitis B Surface antigen-positive donors [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(9): 1719 – 1728.
- [37] Nishikawa K, Kimura K, Kanda Y, et al. A prospective trial of vaccine to prevent hepatitis B virus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(7): 1388 – 1398.

[38] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology, 2009, 50(3): 661 – 662.

[39] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Erratum to: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. Hepatol Int, 2012, 6(4): 809 – 810.

[40] Zhang AB, Wu YB, Tan YM, et al. Determining whether prophylactic antiviral treatment is necessary in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(5): 956 – 964.

[41] Cerva C, Colagrossi L, Maffongelli G, et al. Persistent risk of HBV reactivation despite extensive lamivudine prophylaxis in haematopoietic stem cell transplant recipients who are anti-HBc-positive or HBV-negative recipients with an anti-HBc-positive donor[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(11): 946. e1 – 946. e8.

[42] Cerva C, Maffongelli G, Svicher V, et al. Hepatitis B reactivation characterized by HBsAg negativity and anti-HbsAg antibodies persistence in haematopoietic stem cell transplanted patient after lamivudine withdrawal [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 566.

[43] Shang J, Wang H, Sun J, et al. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-institutional experience[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(4): 581 – 586.

[44] Siyahian A, Malik SU, Mushtaq A, et al. Prophylaxis for hepatitis B virus reactivation after allogeneic stem cell transplantation in the era of drug resistance and newer antivirals: a systematic review and Meta-analysis[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(7): 1483 – 1489.

[45] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 后插 9 – 后插 32.

(本文编辑:左双燕)

**本文引用格式:**靳雪莲,董天,陈心传. 异基因造血干细胞移植后乙型病毒性肝炎防治新进展[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(11): 1062 – 1068. DOI:10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20217810.

**Cite this article as:** JIN Xue-lian, DONG Tian, CHEN Xin-chuan. Advance in prevention and treatment of hepatitis B after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(11): 1062 – 1068. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 – 9638. 20217810.