

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2017.11.024

· 综述 ·

乙型肝炎病毒再激活概述

An overview of reactivation of hepatitis B virus

钟 霄(ZHONG Xiao), 周鹏程(ZHOU Peng-cheng), 范学工(FAN Xue-gong)

(中南大学湘雅医院 病毒性肝炎湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410008)

(Hunan Key Laboratory of Viral Hepatitis, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[关键词] 免疫抑制; 乙型肝炎病毒再激活; 预防抗病毒

[中图分类号] R512.6⁺2 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2017)11-1089-06

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行,但不同地区 HBV 感染的流行强度差异较大。据世界卫生组织报道,全球约 20 亿人曾感染 HBV,其中 3.5 亿人为慢性感染者,每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。其中,大部分人属于 HBV 携带者,终生未发病,但部分患者因合并肿瘤、自身免疫性疾病、器官移植等而需运用免疫抑制剂或细胞毒性药物,使其免疫功能状态改变,可能导致 HBV 再激活,从而引起肝功能受损,甚至发生暴发性肝衰竭或者死亡。1975 年,Wands 等^[1]首次描述了进行化学治疗(化疗)/免疫抑制治疗的慢性乙型肝炎患者的 HBV 再激活。美国肝病研究学会(AASLD)、欧洲肝病学会(EASL)、亚太肝病学会(APASL)等在近几年来陆续提出并更新 HBV 再激活的推荐意见,HBV 再激活得到越来越多的重视。HBV 再激活本属于感染科处理范畴,但这类患者往往最先就诊于血液科、肾病科、肿瘤科、风湿免疫科及移植科等非感染病科室,因此,HBV 再激活是一个跨学科的临床问题。在本文中,我们就 HBV 再激活的定义、特征、发生率、危险因素、防治及其管理等进行简要综述。

1 HBV 再激活的定义与特征

近年来,有学者将 HBV 再激活定义为既往非活动性或隐匿性的 HBV 感染者 HBV 复制突然增加,通常伴随肝脏损伤,表现为血清转氨酶的升高,

有时可出现黄疸^[2]。具体来说,在乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性患者中,既往未检测到乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA),但新近检测到 HBV DNA 或者既往检测到 HBV DNA 但新近检测到的 HBV DNA 水平较基线升高 10 倍或 1 log₁₀ 的患者可定义为 HBV 再激活^[3]。隐匿性 HBV 感染患者再激活定义为“逆向血清学转换(reverse seroconversion)”为 HBsAg 阳性,即乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)阳性且 HBsAg 阴性患者重新出现 HBsAg 阳性^[2]。HBV 再激活的发生发展分为三个阶段:第一阶段,HBsAg 患者 HBV DNA 复制增加或隐匿性 HBV 感染患者出现血清学转换,这个时期通常不伴随症状的发生;第二阶段,由于免疫状态的改变,再激活患者 HBV DNA 持续增加,转氨酶水平升高。这个阶段通常伴随症状发生,可出现急性肝衰竭或者死亡;第三阶段,恢复期,肝脏损伤得到修复,这与免疫系统重建(自发地或免疫抑制治疗的中止)或者抗病毒药物的应用有关。大部分 HBV 再激活患者肝炎症状在此阶段完全消退,但少部分 HBsAg 阳性患者可能会持续存在中高水平的病毒载量^[4]。HBV 再激活主要发生在接受免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗的患者中,包括癌症化疗、实体器官移植、骨髓或干细胞移植、免疫抑制治疗(如类风湿关节炎,银屑病和炎性肠病)的患者^[2]。

2 HBV 再激活的危险因素与发生率

阐明接受细胞毒性药物或免疫抑制治疗的

[收稿日期] 2017-02-18

[作者简介] 钟霄(1989-),女(汉族),湖南省衡阳市人,硕士研究生,主要从事感染病研究。

[通信作者] 范学工 E-mail:xgf@hot.com

HBV 再激活的风险因素可能有助于确定应接受抗病毒预防的患者。总体来说,与再激活相关的危险因素包括宿主因素、病毒因素和药物因素^[4]。

2.1 宿主因素 宿主因素即与宿主相关的机体特征、接受免疫抑制治疗前的转氨酶水平^[4]和基础疾病等。例如:和女性患者相比,男性患者 HBV 再激活的概率更高^[5];与其他类型的恶性肿瘤相比,淋巴瘤患者 HBV 再激活的风险更高^[5]。香港大学玛丽医院 Seto 等^[6]的一项前瞻性研究指出,隐匿性 HBV 携带者在接受异体造血干细胞移植(HSCT)后,2 年内的 HBV 累积再激活率高达 40.8%,其中年龄≥50 岁或患有慢性移植抗宿主病的患者更易发生 HBV 再激活。

2.2 病毒因素 HBV 再激活的发生与患者血清病毒学状态密切相关。HBV DNA 处于高水平的患者最有可能发生 HBV 再激活,HBsAg 阳性患者比 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者发生 HBV 再激活的概率高达 8 倍^[3,7]。在应用免疫抑制或细胞毒性药物治疗后,HBsAg 阳性患者 HBV 再激活的发生率约为 24%~88%,隐匿性 HBV 感染患者 HBV 再激活的发生率约为 3%~25%^[8-11]。在前利妥昔单抗时代,100 例接受多种化疗方案的非霍奇金淋巴瘤患者中,HBsAg 阳性患者、抗-HBc 阳性患者和无 HBV 感染证据者的 HBV 再激活发生率分别为 48%、4%和 0,再激活相关肝衰竭的发生率分别为

7%、2%和 0,HBV 再激活患者的总病死率达 20%^[12]。在 HBsAg 阳性患者中,乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性患者比 HBeAg 阴性患者 HBV 再激活的可能性更高^[3]。HBV 基因型也是 HBV 再激活的危险因素,HBV 基因型 C 和 B(在东亚流行,但在白种人中罕见)与 HBV 再激活相关^[3,11]。在最近意大利的一项对 93 例慢性乙型肝炎患者 HBsAg 遗传特征的分析研究中发现,发生 HBV 再激活的患者中 76%出现 HBsAg 免疫活性区域的 HBsAg 突变,而未发生 HBV 再激活的对照组中仅为 3.1%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)^[13]。

2.3 药物因素 不同免疫抑制治疗的药物对 HBV 再激活发生率的影响差异很大。化疗方案中含皮质类固醇、某些单克隆抗体及蒽环类抗生素可增加 HBV 的再激活率。标准细胞毒化疗(无皮质类固醇)和含皮质类固醇的细胞毒化疗的 HBV 再激活发生率分别为 38%和 73%^[5]。抗肿瘤坏死因子(TNF)制剂治疗的 HBsAg 阳性患者和抗 TNF 制剂治疗的隐匿性 HBV 感染患者 HBV 再激活的发生率分别为 15%~35%和 3%^[14]。利妥昔单抗治疗的 HBsAg 阳性患者 HBV 再激活的发生率为 40%~59%^[15-16]。不同免疫抑制药物引起 HBsAg 阳性患者及 HBV 隐性感染者 HBV 再激活的风险^[3,5]见表 1。

表 1 免疫抑制药物和相应 HBV 再激活风险

药物分类	药物	HBsAg 阳性患者 HBV 再激活风险	HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者 HBV 再激活风险
B 细胞耗竭剂	利妥昔单抗	高(30%~60%)	高(>10%)
	奥法木单抗		
蒽环衍生物	阿霉素	高(15%~30%)	高(>10%)
	表柔比星		
TNF-α 抑制剂	英夫利昔单抗	中等(1%~10%)	中等(1%)
	依那西普		
	阿达木单抗		
细胞因子抑制剂和整合素抑制剂	阿巴西普	中等(1%~10%)	中等(1%)
	优特克单抗		
	那他珠单抗		
	维多珠单抗		
酪氨酸激酶抑制剂	伊马替尼	中等(1%~10%)	中等(1%)
	尼罗替尼		
类固醇	高剂量	高(>10%)	/
	中等剂量	中等(1%~10%)	中等(1%~10%)
	低剂量	低(<1%)	低(<1%)
	关节内皮质类固醇	低(<1%)	低(<1%)
传统免疫抑制剂	硫唑嘌呤	低(<1%)	低(<1%)
	6-巯基嘌呤		
	甲氨蝶呤		

3 HBV 再激活的发病机制

大多数乙型肝炎的康复并不代表 HBV 的完全消除。即使在 HBsAg(-)/抗-HBc(+)患者中, HBV 还可以在大部分肝脏或外周血单核细胞中复制。HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)的长期存在,意味着一旦感染 HBV 就可能持续一生。尽管 HBV 再激活发生的确切机制尚不清楚,但普遍认为起始因素是机体失去对病毒复制的免疫控制。当给予免疫抑制剂或化疗药物时,淋巴细胞功能被抑制,细胞因子(如 IFN- γ 和 TNF- α)产生减少^[12]。由此, HBV 复制增加,感染的肝细胞表面病毒蛋白表达增加。细胞毒性 T 细胞识别表达病毒蛋白的肝细胞,并引起不同程度的肝细胞损伤和坏死^[17],发生 HBV 再激活。而在癌症化疗停止后或给药周期期间,淋巴细胞功能改善,免疫系统重建。

4 HBV 再激活的临床表现和危害

HBV 再激活可对人体造成不同程度的危害,临床表现差异较大,轻者无症状,部分出现典型的肝炎症状,包括疲乏、黄疸、腹腔积液、肝性脑病和凝血功能紊乱,重者可出现暴发性肝衰竭,甚至死亡^[18]。2013 年举行的 HBV 再激活主题会议提出将 HBV 再激活按程度分为五级(5-point grading system)^[19]:(1)无丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平增加;(2)血清 ALT 水平上升但无黄疸(轻度);(3)血清 ALT 水平上升且有黄疸(中度);(4)有黄疸和肝衰竭临床表现(重度);(5)致命。其中,(1)为 HBV 隐性再激活,2~5 级为 HBV 显性再激活。大多数 HBV 再激活发生在免疫抑制治疗后,高病毒载量的 HBsAg 阳性患者也可以发生在免疫抑制治疗期间。HBV 再激活不仅可导致肝脏的不良后果,并可使进一步的化疗中断,影响基础疾病的治疗。一项来自香港的前瞻性研究,共纳入 41 例乳腺癌患者,有 17 例(41%)发生了 HBV 再激活,其中 12 例(71%)患者治疗中断,未发生 HBV 再激活的 24 例患者只有 8 例(33%)患者治疗中断($P = 0.019$)^[20]。

5 HBV 再激活的预防与管理

预防性抗病毒可减少 HBV 再激活及其不良结局的发生。有研究^[21-25]探讨了预防性使用抗病毒药

物对免疫抑制治疗患者 HBV 再激活的影响,结果表明,预防性使用抗病毒药物组发生 HBV 再激活和肝炎的风险更低,总体风险比 RR 分别为 0.13(0.06 - 0.30)和 0.16(0.06 - 0.42)^[26]。其中,一项随机对照试验将血清学示 HBsAg(-)的 CD20 阳性淋巴瘤患者随机分配到接受化疗前 1 周恩替卡韦预防组或接受化疗但未预防用抗病毒药物的对照组(如发生 HBV 再激活再行恩替卡韦治疗)^[23],在平均 18 个月的随访期间,恩替卡韦预防组和对照组 HBV 再激活发生率分别为 2.4%和 17.9%。在另外四项随机对照研究中,均将 HBsAg(+)患者作为研究对象,结果表明拉米夫定预防组有更低的 HBV 再激活发生率和 HBV 相关肝炎发生,减少治疗的患者发生重型肝炎和死亡的可能高于预防性抗病毒治疗的患者^[27],当检测到 ALT 升高时,开始使用拉米夫定抗病毒治疗而不改变 HBV 再激活的自然进程^[21]。然而,预防 HBV 再激活的几个问题仍未得到广泛共识,包括:筛查的最佳人群,预防性用药的适用人群,最佳的特异性治疗药物,预防性用药持续时间,对预防性用药的高危人群进行监测的持续时间。

5.1 HBV 再激活的筛查 AASLD 建议患者在使用化疗药物或免疫抑制剂之前常规筛查 HBsAg 和乙型肝炎核心抗体(HBcAb)^[28]。考虑到亚太地区为 HBV 高发区域,APASL 建议常规筛查 HBsAg,准备接受生物制剂治疗如抗 CD20 利妥昔单抗或依那西昔(TNF- α 抑制剂)的患者,需要筛检抗-HBc^[29]。而从经济效益的角度来看,HBV DNA 检测不推荐作为常规的筛查项目。血清学均阴性的患者需接种乙型肝炎疫苗。由于原发病治疗的紧迫性,来不及采用常规的 0-1-6 月方案,可采用 0-7-21-360 d 方案可以获得较好的保护性。由于肿瘤患者存在免疫抑制现象或合并有 HIV 感染,接种剂量可以加倍,以增加对疫苗的应答率^[30]。自 2009 年 3 月开始,美国一大型癌症中心纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)对所有要接受免疫抑制治疗的患者进行 HBV 筛查。12 688 例患者在开始化疗前接受了 HBV 筛查:78 例患者(0.61%)呈 HBsAg 阳性,1 039 例患者(8.2%)呈抗-HBc 阳性。HBV 筛查率从强制筛选实施前的约 15%增加到目前的 90%。在实施该要求后,未观察到 HBV 再激活的病例^[2]。

5.2 HBV 再激活预防性用药的适用人群 一旦确定患者为 HBsAg 血清阳性,有证据表明在开始化疗或接受免疫抑制剂之前接受乙型肝炎的抗病毒治疗

对患者是有利的^[2]。对于 HBsAg(-)/抗-HBc(+) 患者,其所用治疗药物免疫抑制程度较低时,需对患者进行严密监测,一旦检测到 HBV DNA,立即抗病毒治疗。而接受抗 CD20 治疗和正在进行造血干细胞移植或实体器官移植的患者常规预防性抗病毒治疗。此外,由于 HBV 再激活有延迟发生的风险,应该在免疫抑制治疗停止后持续监测 6 个月,在接受造血干细胞移植或接受利妥昔单抗治疗的患者中持续监测更长时间^[2]。

5.3 抗病毒治疗药物选择 一项关于拉米夫定预防 HBsAg 阳性患者乙型肝炎再激活的荟萃分析,回顾了 14 项研究,共纳入 275 例接受拉米夫定预防抗病毒的患者和 485 例未给予拉米夫定的患者。拉米夫定预防抗病毒使 HBV 再激活和 HBV 相关肝炎发生率减少 80%~100%,且没有 HBV 相关肝衰竭发生。同时通过减少化疗延迟或中断的发生也降低了癌症相关病死率^[12]。恩替卡韦和替诺福韦酯由于强大的抗病毒作用和极低的耐药率已经作为治疗慢性乙型肝炎的一线药物,同时也是 HBV 再激活的首选抗病毒药物。一项对接受含抗 CD20 制剂化疗方案的 HBsAg 阴性,抗-HBc 阳性患者的随机对照试验发现,接受恩替卡韦预防抗病毒治疗组中 HBV 再

激活发生率为 2%,而对照组为 18%($P < 0.05$)^[2]。但中国的一项随机临床研究显示,在接受化疗开始前一一周至化疗结束后 6 个月,分别给予 HBsAg(+) 患者恩替卡韦 0.5 mg/d 或拉米夫定 100 mg/d 预防抗病毒,恩替卡韦组 HBV 再激活发生率和 HBV 相关肝炎发生率分别为 6.6% 和 0,拉米夫定组则为 30% 和 13.3%^[31]。

5.4 预防性抗病毒治疗时机和持续时间 美国、韩国、香港、台湾等地进行的一系列随机试验^[23, 32]表明,在化疗之前或同时开始预防性抗病毒治疗比当 HBV DNA 水平开始上升或临床症状出现时抗病毒治疗能更有效地预防 HBV 再激活。预防性抗病毒治疗的最佳起点,目前还未达成共识。有研究认为,最好在免疫抑制治疗前 2~3 周开始服用抗病毒治疗药物,建议不迟于免疫抑制治疗当日^[33]。对于抗病毒治疗的终点,建议化疗完成后继续抗病毒给药 6~12 个月^[34-35]。对活动性肝炎患者,可能需要长期或无限期地使用抗病毒药物。对接受实体器官移植或造血干细胞移植的患者,可能也需要长期预防性抗病毒^[2]。接受免疫抑制或细胞毒治疗的患者预防 HBV 再激活的策略流程,见图 1。

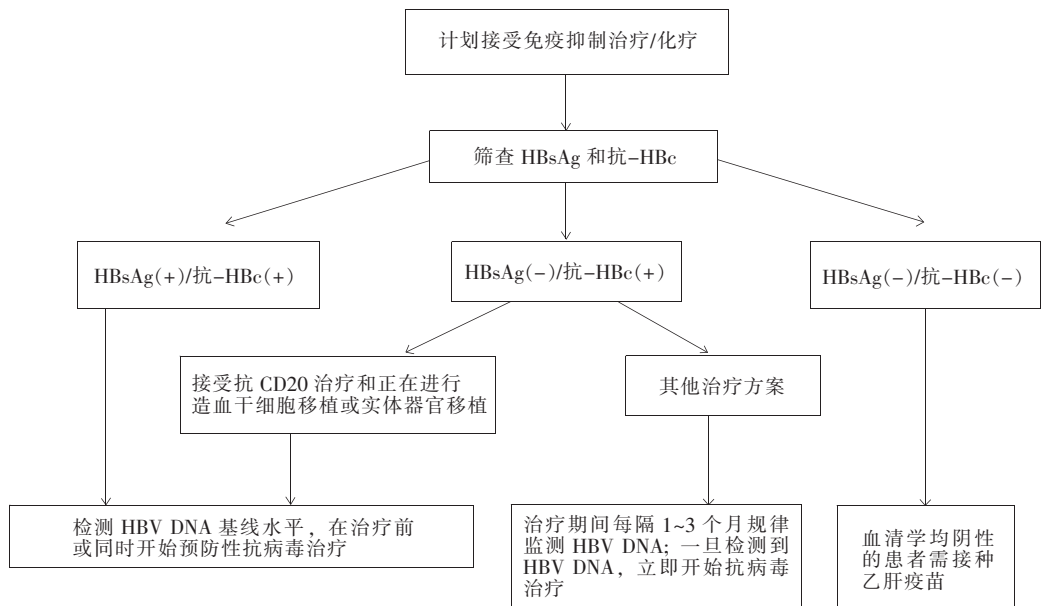


图 1 接受免疫抑制或细胞毒治疗的患者预防 HBV 再激活的策略流程图

6 小结

随着免疫抑制及细胞毒药物在临床上应用的增多,HBV 再激活已经成为慢性非活动性 HBV 感染者或隐匿性 HBV 患者面临的重要问题。HBV 再激活的预防与管理需要感染科医生与非感染科医生的跨学科合作,强调规范化处理此类临床问题,重点在于免疫抑制治疗前的严格筛选,以及在免疫抑制治疗期间和之后治疗或监测 HBV DNA 水平,即使乙型肝炎表面抗体(HBsAb)阳性者仍有可能发生 HBV 再激活。通过筛查和监测的实施,可以在很大程度上防止 HBV 再激活和其相关肝炎、肝衰竭甚至死亡的发生。目前,关于 HBV 再激活的相关研究很多,但在何时开始预防性抗病毒治疗、预防性抗病毒治疗的持续时间、对预防性用药的高危人群进行监测的持续时间上仍无统一意见,需要更多的研究工作来进一步揭示以指导临床工作。

[参考文献]

- [1] Wands JR, Chura CM, Roll FJ, et al. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders[J]. *Gastroenterology*, 1975, 68(1): 105-112.
- [2] Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? [J]. *Hepatology*, 2015, 61(2): 703-711.
- [3] Pattullo V. Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression-prevention is better than cure [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(7): 954-967.
- [4] Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: an update on current recommendations[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(8): 385-394.
- [5] Yuen MF. Need to improve awareness and management of hepatitis B reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy[J]. *Heptol Int*, 2016, 10(1): 102-105.
- [6] 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.
- [7] Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation[J]. *Semin Liver Dis*, 2013, 33(2): 167-177.
- [8] Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4): 605-611.
- [9] Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis[J]. *J Clin Virol*, 2013, 57(3): 209-214.
- [10] Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(1): 9-16.
- [11] 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.
- [12] Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study[J]. *Gastroenterology*, 1991, 100(1): 182-188.
- [13] Salpini R, Colagrossi L, Bellocchi MC, et al. Hepatitis B surface antigen genetic elements critical for immune escape correlate with hepatitis B virus reactivation upon immunosuppression[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 823-833.
- [14] Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2011, 90(6): 359-371.
- [15] Shih CA, Chen WC, Yu HC, et al. Risk of severe acute exacerbation of chronic HBV infection cancer patients who underwent chemotherapy and did not receive anti-viral prophylaxis [J]. *PloS One*, 2015, 10(8): e0132426.
- [16] Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(16): 3486-3496.
- [17] Yang PL, Althage A, Chung J, et al. Immune effectors required for hepatitis B virus clearance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(2): 798-802.
- [18] Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(6): 1407-1417.
- [19] Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B: definition and terminology. Proceedings of the emerging trends conference on HBV reactivation[C]. USA: Crystal City, VA, 2013: 17-20.
- [20] Yeo W, Chan PK, Hui P, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study[J]. *J Med Virol*, 2003, 70(4): 553-561.
- [21] Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial[J]. *Hepatology*, 2008, 47(3): 844-853.
- [22] Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(22): 2765-

2772.

- [23] Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2): 233 - 240.
- [24] Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(6): 1742 - 1749.
- [25] Long M, Jia W, Li S, et al. A single-center, prospective and randomized controlled study: can the prophylactic use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy? [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(3): 705 - 712.
- [26] Perrillo RP, GishR, 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.
- [27] Huang H, Cai Q, Lin T, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with advanced or relapsed non-Hodgkin's lymphoma single institution experience[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(15): 2399 - 2406.
- [28] Lok AS, Ward JW, Perrillo RP, et al. Reactivation of hepatitis B during immunosuppressive therapy: potentially fatal yet preventable[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(10): 743 - 745.
- [29] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3): 531 - 561.
- [30] Van Herck K, Leuridan E, Van Damme P. Schedules for hepatitis B vaccination of risk groups: balancing immunogenicity and compliance[J]. *Sex Transm Infect*, 2007, 83(6): 426 - 432.
- [31] Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(23): 2521 - 2530.
- [32] Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, et al. Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy[J]. *J Oncol Pract*, 2012, 8(4): e32 - e39.
- [33] Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2007, 136(5): 699 - 712.
- [34] Abramson JS, Chung RT. Optimal antiviral prophylaxis against hepatitis B reactivation in patients receiving rituximab-based chemotherapy for lymphoma[J]. *JAMA*, 2014, 312(23): 2505 - 2507.
- [35] Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(4): 209 - 219.

(本文编辑:曾翠、陈玉华)