

肾脏移植受者乙型肝炎病毒感染临床诊疗指南(2023 版)

中华医学会器官移植学分会

通信作者: 苗芸, 南方医科大学南方医院器官移植科, 广州 510515, Email: miaoyunecho@126.com

【摘要】 乙型肝炎病毒(HBV)是一种嗜肝双链环状 DNA 病毒。我国一般人群中乙型肝炎表面抗原(HBsAg)流行率约为 6.1%, HBV 感染者基数较大, 血液透析患者群体中的 HBV 感染率明显高于一般人群。肾脏移植受者处于免疫抑制状态, 是 HBV 的易感人群, 且既往 HBV 感染可能发生再激活, 影响受者和移植肾长期存活。为进一步规范肾脏移植术后 HBV 感染的诊断和治疗, 中华医学会器官移植学分会组织国内有关专家, 从流行病学、肾脏移植受者 HBV 感染途径、HBV 感染者肾脏移植适应证、肾脏移植受者 HBV 感染的诊断、预防和治疗等方面制订本指南, 以帮助肾脏移植工作者规范和优化 HBV 感染的管理。

【关键词】 肾移植; 乙型肝炎病毒; 治疗; 预防; 指南

基金项目: 国家自然科学基金(82270784、82070770); 广东省基础与应用基础研究基金(2023A1515012276、2024A1515012700)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN835)

Clinical guidelines for hepatitis B virus infection in kidney transplant recipients (2023 edition)

The Branch of Transplantation of the Chinese Medical Association

Corresponding author: Miao Yun, Department of Organ Transplantation Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China, Email: miaoyunecho@126.com

【Abstract】 The hepatitis B virus (HBV) is a liver-loving, double-stranded, circular DNA virus. The prevalence of hepatitis B surface antigen(HBsAg) in the general population of China is approximately 6.1%, indicating a large base of HBV-infected individuals. The infection rate of HBV in the blood dialysis patient population is significantly higher than that in the general population. Kidney transplant recipients, being in an immunosuppressed state, are susceptible to HBV infection, and previous HBV infections may reactivate, affecting the long-term survival of the recipient and the transplanted kidney. To further standardize the diagnosis and treatment of HBV infection after kidney transplantation, the Transplantation Branch of the Chinese Medical Association has organized domestic experts to develop this guideline from aspects such as epidemiology, routes of HBV infection in kidney transplant recipients, indications for kidney transplantation in HBV-infected individuals, and the diagnosis, prevention, and treatment of HBV infection in kidney transplant recipients, in order to help kidney transplant professionals standardize and optimize the management of HBV infection.

【Key words】 Kidney transplantation; Hepatitis B virus; Therapeutics; Prevention; Guideline

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240410-00838

收稿日期 2024-04-10 本文编辑 陈新石

引用本文: 中华医学会器官移植学分会. 肾脏移植受者乙型肝炎病毒感染临床诊疗指南(2023 版)[J].

中华医学杂志, 2024, 104(32): 2984-2994. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240410-00838.



Fund program: National Natural Science Foundation of China (82270784, 82070770), Guangdong Basic and Applied Basic Research (2023A1515012276, 2024A1515012700)

Practice guideline registration: International Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2023CN835)

据世界卫生组织报道,2019 年全球一般人群中乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染率为 3.8%,大约有 2.96 亿慢性 HBV 感染者,约 150 万新发 HBV 感染者;其中西太平洋地区为 HBV 流行区域,2019 年一般人群中 HBV 感染率为 5.9%,约 1.16 亿慢性 HBV 感染者,约 14 万新发 HBV 感染者^[1]。根据推算,2016 年我国一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)流行率约为 6.1%,慢性 HBV 感染者为 8 600 万例^[2]。血液透析患者的 HBV 感染率明显高于普通人群,这与终末期肾病患者自身免疫力低下以及多次输血和常年透析有关^[3]。报道显示全球透析患者中 HBV 感染率为 7.3%,亚洲地区为 7.4%^[4]。在我国,肾脏移植受者中 HBV 多为术前感染。有关报道显示,因终末期肾病而规律透析者合并 HBV 感染率为 11.9%^[3]。HBV 可通过移植器官传播,肾脏移植术后当患者处于免疫抑制状态时,HBV 也可能发生再激活,再激活率为 2.0%~9.6%,增加了移植肾损伤、慢性肝炎进展和肝细胞癌发生的风险,影响移植肾和受者的长期存活^[5-8]。因此,为更好地规范肾脏移植受者 HBV 感染的诊断和治疗,中华医学会器官移植学分会组织国内有关专家,在总结肾脏移植受者 HBV 感染的相关研究成果及临床实践的基础上,经多次认真讨论,最终制订了本指南,以帮助临床医师更好地预防、诊断和治疗与肾脏移植术相关的 HBV 感染。

一、指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(International Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE)上以中英双语注册(注册号:PREPARE-2023CN835)。

1. 临床问题的遴选及确定:工作组对国内外该领域发表的指南和共识进行对比,针对既往指南中没有涉及和有研究进展的内容及临床医师重点关注的内容,经过问卷调查和专家组会议讨论,最终形成本指南覆盖的 16 个临床问题,主要涉及肾脏移植供受者 HBV 筛查、匹配、预防和治疗等方面。

2. 证据检索与筛选:按照人群、干预、对照、结局(population, intervention, comparison, outcome,

PICO)的原则对纳入的临床问题进行检索,检索 MEDLINE(PubMed)、Web of Science、万方知识数据服务平台和中国知网数据库,纳入指南、共识、规范、系统评价和荟萃分析,随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、非 RCT 队列研究和病例对照研究等类型的证据;检索词包括:HBV、肾脏移植、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌等。所有类型文献检索时间为 1978 年 1 月至 2023 年 7 月,主要为近 5 年文献,发表语言限定中文或英文。完成证据检索后,每个临床问题均由共识专家组成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选文献,确定纳入符合具体临床问题的文献,完成筛选后两人进行核对,如存在分歧,则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

3. 证据分级和推荐强度分级:本指南采用 2009 年牛津大学证据等级分级体系对推荐意见的支持证据体进行评级,对部分无证据支持的临床问题,则依据专家临床经验,形成基于专家共识的推荐意见(表 1)。

表 1 本指南采用证据质量与推荐强度分级

推荐强度	证据等级	具体描述
A	1a	随机对照研究的系统评价
	1b	结果可信区间小的随机对照研究
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
C	3b	单个病例对照研究
	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见

4. 推荐意见的形成:综合考虑证据以及我国肾脏移植和 HBV 感染现状等因素后,指南工作组提出了我国肾脏移植受者 HBV 感染诊疗方案的 19 条推荐意见。推荐意见达成共识后,工作组完成初稿的撰写,经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两轮会议集体讨论,根据其反馈意见对初稿进行修改,最终形成指南终稿。



二、HBV 的病毒结构和感染途径

HBV 是一种嗜肝双链环状 DNA 病毒。在电镜下, HBV 感染者的血清中可见三种不同形态的病毒颗粒, 分别为大球形颗粒、小球形颗粒和管形颗粒。其中仅大球形颗粒具有感染性, 是完整的 HBV 颗粒, 也称为 Dane 颗粒, 直径为 42 nm, 由包膜与核心两部分构成。包膜由脂质双层和病毒编码的包膜蛋白组成, 其中包膜蛋白包括 HBsAg; 病毒核心包括核心表面的衣壳蛋白 HBV 核心抗原 (hepatitis B core antigen, HBcAg) 和 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg), 以及核心内部的双链 DNA 和 DNA 多聚酶等。

在我国, 肾脏移植受者 HBV 多为术前感染。HBV 经母婴、血液 (包括皮肤和黏膜微小创伤) 和性接触传播。成人主要经血液和性接触传播, 包括输注未经严格筛查和检测的血液及血制品、不规范的医源性有创操作和无防护的性行为等。

肾脏移植术后 HBV 再激活的潜在危险因素^[9]包括: (1) 免疫诱导使用抗 CD20 单克隆抗体 (利妥昔单抗) 或抗胸腺细胞球蛋白; (2) 抗-HBs 阴性状态; (3) 急性排斥反应史; (4) ABO 血型不相容移植等。HBV 的新发感染主要与供肾携带 HBV、输血或血液制品存在病毒感染有关^[10]。

三、肾脏移植受者 HBV 感染的诊断

临床问题 1: 如何筛查肾脏移植等待者和肾脏移植受者的 HBV 感染情况?

推荐意见 1: 推荐对肾脏移植等待者和肾脏移植受者进行 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc 筛查, 除单纯抗-HBs 阳性者外应进一步检测 HBV-DNA。(推荐强度 A, 证据等级 1a)

HBV 病毒学标志物对诊断 HBV 感染有重要价值, 包括: HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 和 HBV-DNA。

HBV 的感染状态可分为: 慢性 HBV 携带状态、HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 (活动性慢性乙型肝炎)、非活动性 HBsAg 携带状态、HBeAg 阴性慢性乙型肝炎、隐匿性 HBV 感染、肝硬化代偿期、再代偿期等, 诊断标准和分类依据参见《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》^[11]。

血清 HBsAg 大量存在于感染者的血液中, 是机体感染 HBV 后最先出现的血清学指标, 可见于急性肝炎、慢性肝炎或无症状携带者。抗-HBs 是 HBV 的特异性中和抗体, 表示机体对 HBV 具有免疫力, 见于乙型肝炎恢复期、既往 HBV 感染或接种

HBV 疫苗后。

HBeAg 是由前 C 蛋白翻译加工后分泌至细胞外, 其消长与病毒颗粒以及病毒 DNA 多聚酶的消长基本一致, 因此 HBeAg 阳性提示 HBV 在体内复制活跃, 有强传染性, 当其转阴时, 则提示病毒复制减弱或停止。抗-HBe 阳性表示机体已获得一定的免疫力, HBV 复制能力减弱、传染性降低。

抗-HBc 是 HBcAg 的特异性抗体。HBcAg 是 HBV 的衣壳蛋白, 存在于 Dane 颗粒核心部位表面, 为 HBsAg 所覆盖, 一般不游离于血液循环中, 不易在血清中检出, 故不作常规监测; 而抗-HBc 产生早, 滴度高, 持续时间长。抗-HBc IgM 阳性通常出现在感染早期, 提示 HBV 处于复制阶段, 具有较强的感染性, 而抗-HBc IgG 阳性提示既往 HBV 感染, 通常终身阳性。

HBV-DNA 可早期在感染者血清中出现, 而慢性感染者可持续阳性, 一般可以通过聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 或实时荧光定量 PCR (real-time quantitative PCR, qPCR) 法检测, 检出 HBV-DNA 阳性是 HBV 复制和传染性最可靠的指标。虽然 HBsAg 检测可以筛查出绝大多数 HBV 感染者, 但隐匿性感染者 (HBsAg 阴性但 HBV-DNA 阳性) 仍需要高灵敏度 HBV-DNA 进行检测。另外, 对于筛查出的 HBsAg 阳性患者采用高灵敏的 qPCR 方法进行 HBV-DNA 检测有助于检出低病毒载量的患者, 以便及时开始抗病毒治疗或调整方案。

未来 10 年内实施的针对 18~70 岁人群 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc 的全民筛查策略, 是中国最具成本-效益比的 HBV 筛查策略^[12]。

四、HBV 感染者肾脏移植适应证

临床问题 2: HBV 感染者或乙型肝炎患者是否可以接受肾脏移植?

推荐意见 2: 推荐 HBsAg 和 (或) HBV-DNA 阳性的等待者在肝硬化失代偿期前且抗病毒治疗稳定的情况下接受肾脏移植。(推荐强度 A, 证据等级 1b)

慢性乙型肝炎稳定期患者可以安全地接受肾脏移植。随着核苷 (酸) 类似物 (nucleoside analogues, NAs) 的广泛应用, 目前认为慢性 HBV 感染不会影响移植肾和受者的 10 年生存率^[13]。若等待者 HBsAg 和 (或) HBV-DNA 阳性, 在决定肾脏移植后应立即开始服用强效、低耐药 NAs [恩替卡韦 (entecavir, ETV) 或富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF)], 定期监测



HBV-DNA 定量和 HBV 血清病毒学标志物。同时应定期评估患者的慢性肝病,行肝脏超声或腹部 CT 以排除肝细胞癌。

HBV 感染活动期(HBsAg 阳性,伴 HBeAg 阳性或 HBV-DNA 阳性)病毒复制活跃,传染性强,在这种情况下,应咨询肝病专家以确定移植前的抗病毒治疗,待病毒复制降低且肝功能稳定后再择期行肾脏移植^[14]。

终末期肾病合并 HBV 相关终末期肝病的患者,在仔细评估风险和获益后,可考虑进行肝肾联合移植。

五、肾脏移植术后 HBV 感染的预防

(一)供者 HBV 感染的评估和 HBsAg 阳性供肾的利用

临床问题 3: 如何对供者的 HBV 感染情况进行筛查?

推荐意见 3: 推荐供者进行血清 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 检测,除单纯抗-HBs 阳性者外应进行 HBV-DNA 检测以评估 HBV 感染情况。(推荐强度 A,证据等级 1a)

肾脏移植术前应进行 HBV 病毒学检测并明确供者 HBV 感染状态,为供者评估提供依据。HBV 血清病毒学标志物和 HBV-DNA 是评估供者 HBV 感染状态的主要指标。当上述指标全阴性或仅抗-HBs 阳性时,供肾传播 HBV 的可能性极低,其他情况下则存在不同程度的传播风险^[15-16]。针对 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc 的检测是最具成本-效益比的 HBV 筛查策略^[12]。

临床问题 4: HBsAg 和(或)HBV-DNA 阳性肾脏是否存在 HBV 传播风险? 是否可以利用此类供肾?

推荐意见 4: HBsAg 和(或)HBV-DNA 阳性肾脏存在一定的 HBV 传播风险,建议综合评估供受者情况,充分告知,慎重选择。(推荐强度 B,证据等级 2c)

推荐意见 5: 推荐在充分评估风险和获益并获得等待者知情同意后,考虑使用 HBsAg 和(或)HBV-DNA 阳性的供肾,受者术后需长期使用 ETV 或 TAF,HBsAg 阴性等待者术后早期推荐加用 HBV 免疫球蛋白(hepatitis B immune globulin, HBIG)。(推荐强度 B,证据等级 2c)

HBsAg 阳性供肾有一定的 HBV 传播风险,通常此类供肾主要分配给 HBsAg 阳性等待者,很少移植给 HBsAg 阴性的受者^[15]。然而,在充分知情同意

和恰当的预防策略下[应用 HBIG 和(或)抗病毒药物],HBsAg 阴性等待者接受 HBsAg 阳性供肾也能获得良好结果。对于抗-HBs 滴度<100 U/L 的等待者,美国移植协会和加拿大移植学会建议至少在移植术后前 6~12 个月内使用强效 NAs 并考虑应用 HBIG^[10]。

国内一项大样本单中心研究显示^[17]: 83 例 HBsAg 阴性患者接受了 HBsAg 阳性的活体供肾,预防措施根据供体移植前 HBsAg 和 HBV-DNA 水平以及受者移植前抗-HBs 滴度水平来决定;HBIG 在移植前单次给予 2 000 U,抗病毒药物在术后第 1 天开始使用。在中位随访 36 个月后,只有 2 例(2.41%)受者 HBsAg 阳性(HBV-DNA 阴性),这 2 例受者术前抗-HBs 阴性。

另一项研究显示,65 例接受 HBsAg 阳性供肾的抗-HBs 阴性受者,在手术当天和术后 1 个月给予 HBIG,其中 7 例接受 HBV-DNA 阳性供肾的受者每周给予 HBIG,维持 3 个月,同时维持拉米夫定(lamivudine, LAM)口服 6 个月;平均随访 30 个月后,只有 1 例受者 HBsAg 转阳,但没有肝损伤或检测到 HBV-DNA^[18]。尽管应用 HBIG 和抗病毒预防在肾脏移植受者中取得令人满意的结果^[17-19],但最佳预防方案仍然有待探讨。

临床问题 5: HBsAg 阴性等待者是否可以接受抗 HBc 阳性但 HBsAg 阴性的供肾?

推荐意见 6: 抗-HBc 阳性且 HBsAg 阴性供肾发生 HBV 传播的风险较低,推荐在对风险和获益进行个体化评估并获得等待者知情同意后,考虑为 HBsAg 阴性成年受者移植。(推荐强度 B,证据等级 2a);可考虑最长 1 年的 ETV 或 TAF 预防性用药,抗-HBs 滴度<10 U/L 者建议在术后早期应用 HBIG。(推荐强度 C,证据等级 4)

若供者血清抗-HBc 阳性而 HBsAg 阴性,可能代表供者既往感染 HBV 并已康复,或是隐匿性 HBV 感染,或者是假阳性,此类供者器官传播 HBV 的风险较低。一篇包含 9 项既往研究的系统综述^[16]显示,在 1 385 例接受抗-HBc 阳性供肾的 HBsAg 阴性移植受者中,仅 45 例(3.2%)受者出现新的 HBV 血清病毒学标志物。尽管该研究没有探讨受者抗-HBs 状态和预防措施的影响,但 HBsAg 阳转率只有 0.29%,且不伴有肝炎的临床表现。在 HBsAg 转阳的受者中,移植物和受者的临床结局并无显著恶化。一项大型单中心研究显示^[20],与接受抗-HBc 阴性供肾的受者相比,接受抗-HBc 阳性供



肾受者的抗-HBc 血清学转换发生率更高 ($P < 0.002$), 但两组受者的 HBsAg 阳转率相似。虽然预防性抗病毒用药的最佳持续时间目前仍不清楚, 但传播和再激活风险主要集中在移植后早期 (12 个月内), ETV 和 TAF 等强效 NAs 已在一些中心被应用于临床实践^[21]。目前关于接受抗-HBc 阳性供肾的受者应用 HBIG 的数据有限, 尚不清楚对已有抗-HBs 的受者是否有益, 特别是在供体 HBsAg 阴性和 HBV-DNA 阴性的情况下^[11, 18, 22-24]。由于我国属 HBV 中高风险流行区, HBV 感染者基数大, 血清抗-HBc 阳性率较高^[3, 25-26], 存在一定的隐匿性 HBV 传播风险。因此, 应用 HBIG 可能使未接受抗病毒预防且对 HBV 未产生免疫的 HBsAg 阴性肾脏移植受者获益^[22-23]。

(二) 肾脏移植受者术后 HBV 新发感染/再激活的预防方案

临床问题 6: HBsAg 阴性受者如何进行主动 HBV 免疫?

推荐意见 7: 推荐抗-HBs 阴性和 HBsAg 阴性的肾脏移植等待者在术前接种 HBV 疫苗; 接种后定期检测抗-HBs 滴度, 如果发生疫苗应答不佳或抗体滴度衰减 (滴度 < 10 U/L), 则重复接种/加强接种以将滴度提高至 ≥ 100 U/L。(推荐强度 B, 证据等级 2b)

肾脏移植术后 HBV 感染的预防策略需根据受者 HBV 血清学情况制定。如果患者抗-HBs 阴性和 HBsAg 阴性, 应尽可能在术前完成 HBV 疫苗接种^[27-29]。术后使用免疫抑制剂会导致疫苗应答率降低和抗-HBs 滴度峰值下降。疫苗常规方案接种后, 只有约 50% 的血液透析患者和不到 20% 的肾脏移植受者出现保护性抗-HBs 反应 (> 10 U/L)^[29-30], 因此建议使用 $40 \mu\text{g}$ 接种剂量, 在 0、1 和 6 个月 3 个时间点加强给药^[31-32], 完成 HBV 疫苗接种 4~6 周后检测抗-HBs 滴度。此后也应定期监测抗-HBs 滴度, 因为抗体滴度可能随着时间推移而下降。若抗体滴度 ≤ 10 U/L, 可以重复接种 HBV 疫苗。尽管通常认为抗-HBs 滴度 > 10 U/L 是具有保护性的, 但免疫功能低下的肾脏移植受者的免疫记忆衰退会加快, 当抗-HBs 滴度 < 100 U/L 时, 肾脏移植受者的抗体滴度往往会迅速下降, 因此, 欧洲 HBV 免疫共识小组建议在抗-HBs 滴度低于 100 U/L 时即进行加强接种^[33]。

临床问题 7: 接受全阴性或仅抗-HBs 阳性供肾的抗-HBc 阳性且 HBsAg/HBV-DNA 阴性等待者术

后是否存在 HBV 再激活风险?

推荐意见 8: 抗-HBc 阳性且 HBsAg/HBV-DNA 阴性等待者肾脏移植术后病毒再激活风险较低, 一般可不接受抗病毒预防用药, 但至少在术后 1 年内监测 HBsAg 和 HBV-DNA。(推荐强度 B, 证据等级 3b)

肾脏移植术后 HBV 新发感染指除抗-HBs 外其余血清病毒学标志物阴性且 HBV-DNA 阴性患者在肾脏移植术后 HBV-DNA 由阴性转为阳性, 或 HBsAg 由阴性转为阳性。肾脏移植术后 HBV 再激活指 HBsAg 阴性且抗-HBc 阳性患者在肾脏移植术后 HBV-DNA 较基线升高 $\geq 10^2$ IU/ml, 或基线 HBV-DNA 阴性者转为阳性, 或 HBsAg 由阴性转为阳性^[11]。

抗-HBc 阳性且 HBsAg 阴性可能是既往感染的证据。回顾性研究显示, 单独抗-HBc 阳性的患者 (伴或不伴抗-HBV 预防治疗) 肾脏移植后病毒再激活风险较低 ($< 5\%$)^[34-35], 可以安全接受肾脏移植, 一般可不接受抗病毒预防用药, 但建议肾脏移植术后定期监测 HBsAg 和 HBV-DNA, 直至移植后 1 年^[10]。

临床问题 8: HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性受者接受免疫抑制治疗是否会增加 HBV 再激活的风险?

推荐意见 9: HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性受者接受抗 CD20 单克隆抗体、持续大剂量糖皮质激素、抗胸腺细胞球蛋白等治疗会显著增加 HBV 再激活的风险。(推荐强度 A, 证据等级 1a)

推荐意见 10: 既往 HBV 感染患者在接受上述治疗时应同时予以抗 HBV 治疗, 在上述免疫抑制治疗结束后应继续维持抗 HBV 治疗至少 6 个月, 其中应用抗 CD20 单克隆抗体者应维持抗 HBV 治疗至少 12 个月, 抗病毒治疗期间每 3 个月检测一次肝功能、HBV 血清病毒学标记物和 HBV-DNA。(推荐强度 A, 证据等级 1b)

抗 CD20 单克隆抗体、持续中高剂量糖皮质激素 (中剂量为等效剂量泼尼松 > 10 mg/d, 持续时间 ≥ 4 周; 高剂量为等效剂量泼尼松 > 20 mg/d, 持续时间 ≥ 4 周) 和抗胸腺细胞球蛋白等均会显著增加 HBV 再激活的风险并不利于活动性病毒感染的控制^[9, 36-39]。抢先或同时使用 NAs 治疗能显著降低 HBV 再激活的发生率, 在接受抗 CD20 单克隆抗体、持续大剂量糖皮质激素、抗胸腺细胞球蛋白等免疫抑制治疗结束后应继续维持抗病毒治疗至少 6 个月, 其中使用抗 CD20 单克隆抗体者则应维持至少 12 个月, 期间每 3 个月检测肝功能、HBV 血清



病毒学标记物和 HBV-DNA^[40-43]。

六、肾脏移植术后 HBV 感染的管理

(一) 肾脏移植术后 HBV 新发感染/再激活的监测和治疗

临床问题 9: 如何监测肾脏移植术后 HBV 的再激活或新发感染?

推荐意见 11: 建议所有受者在移植后 1 年内每 3 个月检测 1 次 HBsAg 和 HBV-DNA, 此后每 6 个月检测 1 次。(推荐强度 D, 证据等级 5)

HBV 感染增加了肾脏移植受者死亡的风险, 最常见的原因是肝脏疾病和移植肾失功。肾脏移植术后定期检测 HBV 的再激活或新发感染状况, 及时启动抗病毒治疗, 可以有效抑制 HBV 复制, 减轻肝细胞炎性坏死和肝纤维化, 延缓和减少肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌以及其他并发症的发生, 从而改善肾脏移植受者的生活质量并延长其生存时间。

临床问题 10: HBsAg 和 (或) HBV-DNA 阳性肾脏移植受者抗 HBV 治疗的持续时间?

推荐意见 12: 推荐 HBsAg 和 (或) HBV-DNA 阳性肾脏移植受者长期抗病毒治疗。(推荐强度 A, 证据等级 1a)

一项在一般人群中开展的系统综述纳入了中位随访时间 ≥ 12 个月的慢性乙型肝炎患者, 他们均于 HBeAg 转阴后停用 NAs, 荟萃分析显示慢性乙型肝炎的病毒学复发和临床复发的累积发生率分别为 6 个月时的 44% 和 17% 和 12 个月时的 63% 和 35%^[44]。肾脏移植受者因长期处于免疫抑制状态, 合并 HBsAg 和 (或) HBV-DNA 阳性患者术后需长期使用 NAs 以维持 HBV 的清除状态并防止慢性乙型肝炎的进展。

临床问题 11: 肾脏移植受者发生 HBV 新发感染/再激活应如何调整免疫抑制药物?

推荐意见 13: 建议在保证移植肾功能的前提下尽可能降低免疫抑制强度以及减少糖皮质激素的用量, 在 HBV 活动性感染期间避免使用抗 CD20 单克隆抗体、持续中高剂量糖皮质激素和抗胸腺细胞球蛋白等。(推荐强度 C, 证据等级 4)

常用的免疫抑制维持药物钙调神经磷酸酶抑制剂、抗细胞增殖类药物、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂和维持剂量的糖皮质激素等均可应用于 HBV 感染的肾脏移植受者, 由于 HBV 复制取决于免疫抑制的总体程度而不是单个药物, 因此应在不影响移植结果的情况下尽可能减少免疫抑制药物的剂量, 其中包括使用低剂量的糖皮质激素^[43-45]。

临床问题 12: HBsAg 和 (或) HBV-DNA 阳性的肾脏移植受者如何选择抗病毒药物?

推荐意见 14: 推荐 HBsAg 和 (或) HBV-DNA 阳性的肾脏移植等待者尽早应用 ETV 或 TAF 进行抗病毒治疗; 推荐肾脏移植术后 HBV 再感染或新发感染患者应用 ETV 或 TAF 抗病毒治疗, 避免使用干扰素和 LAM。(推荐强度 A, 证据等级 1b)

推荐意见 15: 已应用阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV) 或富马酸替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 抗病毒治疗的患者, 当发生肾功能减退或骨骼疾病, 或存在其他高危风险时, 建议改用 ETV 或 TAF。(推荐强度 B, 证据等级 2b)

HBV 感染等待者的治疗遵循一般人群的 HBV 管理指南^[11]。HBsAg 阳性 (无论 HBV-DNA 水平高低) 等待者在决定行肾脏移植时就开始进行抗病毒治疗, 建议使用强效、低耐药 NAs, 如 ETV 和 TAF。在肾功能不全患者中, ETV 和 TAF 优于 TDF^[46-47]。

目前, 推荐 HBsAg 阳性肾脏移植受者使用强效、低耐药的 NAs (如 ETV 和 TAF) 进行治疗, 其结局显著改善, 生存率与 HBsAg 阴性受者相似^[21]。

ETV 可强效抑制病毒复制, 改善肝脏炎症。在初治慢性乙型肝炎患者中, ETV 5 年累计耐药发生率为 1.2%^[48]。ETV 安全性较好, 在随访 10 年的全球多中心队列研究中, 仅 0.2% 应用 ETV 的患者出现严重不良反应^[49]。一项研究以 ETV 治疗 8 例对 ADV 和 LAM 耐药的肾脏移植受者, 平均随访时间 16.5 个月, HBV-DNA 病毒载量显著降低, 无明显不良反应^[50]。另一项研究报道了以 ETV 治疗 30 例初治和对 LAM 耐药的 HBsAg 阳性肾脏移植受者的长期疗效, 平均随访时间 63.2 个月, 结果显示两组患者 HBV-DNA 病毒载量均显著降低, 但初治患者组的 HBV-DNA 清除率更高, 达到 HBV-DNA 清除的时间更短^[51]。

TDF 也是一种强效 NAs。双盲、Ⅲ期临床试验显示, TDF 在非慢性肾脏病 (chronic kidney diseases, CKD) 患者中实现 HBV 病毒血症和肝脏组织学评分的缓解方面优于 ADV, 并且治疗 48 周后未产生耐药性^[52]。TDF 在伴有慢性 HBV 的透析和肾脏移植受者中也显示出较好的疗效和安全性^[53]。病例报告显示, 1 例对 ETV 耐药的 HBV 感染肾脏移植受者, 先 TDF 联合 ETV 治疗 3 个月, 随后单用 TDF 治疗 13 个月, 实现了病毒复制完全缓解^[54]。但 CKD 患者、肾功能不全或接受肾脏替代



治疗的患者不建议应用 TDF, TDF 会增加 CKD 进展的风险^[55-56], 估算肾小球滤过率 $\leq 50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时应根据说明书调整剂量。

TAF 可强效抑制病毒复制。与 TDF 相比, 长期应用 TAF 的病毒学应答率相似, 而生物化学应答率更优^[46, 57-58]。在非移植人群中的数据显示, TAF 抗病毒活性不劣于 TDF, 并且展示出更好的骨代谢和肾脏安全性^[46, 59-60]。几项来自肝移植的数据也显示^[61-64], 单独使用 TAF 或从 TDF 转换成 TAF 来预防和治疗 HBV 感染的患者, 在随访期间肾功能受影响程度最小, 具有更好的肾脏安全性, 但可能有影响脂质代谢的风险^[57]。TAF 用于估算肾小球滤过率 $\geq 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 且不合并 HIV 感染的患者时不需要调整剂量。

干扰素治疗肾脏移植受者 HBV 感染与排斥反应导致的移植肾丢失率升高相关。在一项包含 31 例 HBsAg 阳性肾脏移植受者的临床试验中^[65], 使用重组干扰素- α (300 万 U) 每周 3 次, 治疗 6 个月, 47% 患者的丙氨酸氨基转移酶长期正常化, 13% 患者 HBeAg 清除。然而, 17 例患者中有 5 例在治疗期间发生移植肾丢失, 另有 4 例患者在治疗完成后发生移植肾失功。因此, 不推荐肾脏移植受者使用干扰素治疗乙型肝炎^[66]。

LAM 的使用受到其高耐药率的限制。肾脏移植和透析患者在中位治疗时间 16.5 (4~31) 个月后观察到 LAM 耐药^[67]。以 LAM 作为初治方案的肾脏移植受者, 4 年耐药率达到 62%, 并且 LAM 耐药还与慢性肝炎的高发病率相关^[68]。因此, 不推荐肾脏移植受者使用 LAM 治疗乙型肝炎。

长期使用 ADV 可能导致近端肾小管功能障碍 (范可尼综合征) 和钙磷代谢异常, 诱发骨痛、骨软化、骨质疏松等骨骼疾病^[69-71]。

(二) 抗 HBV 疗效监测

临床问题 13: 如何监测抗 HBV 治疗的效果?

推荐意见 16: HBsAg 和 (或) HBV-DNA 阳性受者活动性 HBV 感染治疗期间, 建议每 3~6 个月检测 1 次 HBV 血清病毒学标志物和 HBV-DNA 评估抗病毒疗效。(推荐强度 C, 证据等级 4)

肾脏移植术后 HBV 感染治疗期间应进行定期随访, 其目的是为了监测抗病毒治疗的疗效、用药依从性、耐药情况和不良反应, 以及肝硬化和肝细胞癌发生。治疗前应检测相关指标的基线值, 包括: 血常规、肝功能、肾功能、HBV-DNA 和 HBV 血清学标志物, 以及肝脏超声等。治疗过程中应密切

关注患者依从性问题, 包括: 用药剂量、使用方法、是否有漏服/错服药物或自行停药等情况, 确保患者已经了解随意停药可能导致的风险, 提高患者依从性。使用 NAs 抗病毒的患者, 应每 3~6 个月随访 1 次, 随访内容包括血常规、肝功能、肾功能、HBV-DNA 和 HBV 血清学标志物, 应尽可能采用高灵敏且检测线性范围大的 HBV-DNA 检测方法 (定量下限为 10~20 U/ml); 腹部超声检查和甲胎蛋白检测等, 无肝硬化患者每 6 个月 1 次, 肝硬化患者每 3 个月 1 次, 必要时做增强 CT 或增强磁共振以早期发现肝细胞癌^[21]。

临床问题 14: 何时应进行 HBV 耐药性监测?

推荐意见 17: 当出现对抗病毒药物应答不佳、病毒学突破或持续低病毒血症时, 推荐进行 HBV 耐药性检测, 并尽早予以挽救性治疗。(推荐强度 A, 证据等级 1b)

治疗过程中若出现对抗病毒药物应答不佳 (治疗 48 周以上, HBV-DNA $> 2\,000 \text{ U/ml}$)、病毒学突破 (HBV-DNA 定量较治疗中最低值升高 $> 1\,000 \text{ U/ml}$) 或持续低病毒血症 (治疗 48 周以上, HBV-DNA 阳性, 但低于 $2\,000 \text{ U/ml}$), 复查确认并排除依从性问题后, 需及时给予挽救治疗, 并进行耐药性检测。

目前本指南推荐的药物耐药率较低, 但仍应定期监测 HBV-DNA 定量, 以便及时发现病毒学突破、低病毒血症及应答不佳者, 并及时检测 HBV 耐药基因, 根据患者 HBV 耐药情况针对性选择肾脏移植术前抗后抗病毒药物^[72-73]。耐药基因的筛查分型主要依赖于 DNA 测序或杂交, 包括焦磷酸测序、小 DNA 片段质谱分析和 DNA 芯片技术等^[74]。

挽救性治疗指当前核苷 (酸) 类似物发生耐药时更换或加用其他有效的抗病毒药物。出现 NAs 耐药时要尽早给予挽救性治疗: LAM 耐药者可换用 TAF, ADV 耐药者可换用 ETV (之前未使用过 LAM) 或 TAF (同时对 LAM 耐药), ETV 耐药者可换用 TAF 或者 ETV 联合 TAF^[11]。

(三) 肾脏移植受者 HBV 感染相关并发症的管理

临床问题 15: 存在 HBV 感染的肾脏移植受者如何保护肝功能?

推荐意见 18: 在抗病毒治疗的基础上, 伴有明显肝纤维化和肝功能异常的肾脏移植受者建议在专科指导下进行管理, 辅以抗炎、抗氧化、保肝和抗纤维化等治疗, 避免使用具有明显肝毒性和肾毒性的药物。(推荐强度 C, 证据等级 4)



慢性 HBV 感染可导致肝硬化和肝细胞癌。HBV 感染后导致肝细胞炎症坏死是疾病进展的重要病理生理过程。根据《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》推荐:甘草酸制剂、水飞蓟素制剂、多不饱和卵磷脂制剂和双环醇等具有抗炎、抗氧化和保护肝细胞等作用,有望减轻肝脏炎症损伤。对肝组织炎症明显或丙氨酸氨基转移酶水平明显升高的患者,可以酌情使用,但不宜多种联合;多个抗纤维化中药方剂如安络化纤丸、复方鳖甲软肝片、扶正化瘀片等,在动物实验和临床研究中均显示一定的抗纤维化作用,对明显纤维化或肝硬化患者可以酌情选用^[11]。肾脏移植受者应避免使用具有明显肝毒性和肾毒性的药物。

临床问题 16: HBV 相关性肾炎有何种临床表现?

推荐意见 19: HBV 相关性肾炎通常表现为蛋白尿和肾病综合征,存在慢性 HBV 感染的肾脏移植受者出现不明原因的蛋白尿时推荐进行移植肾穿刺病理活检,病理提示肾小球结构中沉积的 HBV 抗原抗体复合物可以协助诊断 HBV 相关性肾炎。(推荐强度 B, 证据等级 3b)

HBV 感染引起的肾脏疾病有膜性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎、结节性多动脉炎、系膜增生性肾小球肾炎、IgA 肾病和淀粉样变性等,多表现为蛋白尿和肾病综合征^[75]。据推测,由于分子量较小,HBsAg 能穿过肾小球基底膜,从而形成上皮下免疫沉积物^[76]。患者体内活跃的 HBV 复制和移植肾活检中的 HBV 抗原抗体复合物可以协助诊断 HBV 相关性肾炎^[77]。

HBV 相关性肾炎治疗的数据有限,主要基于小样本病例系列和非 RCT。抗病毒治疗是首选的治疗方式,糖皮质激素或细胞毒药物的免疫抑制治疗以及血浆置换术的疗效尚不确定^[77-79]。

其他可能的 HBV 肝外并发症包括系统性血管炎、皮肤异常、血液系统恶性肿瘤和神经系统疾病等^[80],应按照现有指南进行管理。

七、小结

我国的 HBV 的流行率高于全球平均水平,而肾脏移植受者是 HBV 的易感人群。一方面,肾脏移植术后可能发生供者源性或外源性的新发 HBV 感染;另一方面,也存在既往 HBV 感染再激活的可能,增加了移植肾损伤、慢性肝炎进展和肝细胞癌发生的风险,影响移植肾和受者的长期存活。本指南基于我国肾脏移植的临床实践,结合国内外文献

报道,针对目前肾脏移植受者 HBV 感染的筛查、预防、诊断、供受者匹配和治疗等方面形成推荐意见和推荐意见说明,并对重要临床问题进行分级推荐,旨在对临床实践予以指导、规范肾脏移植受者 HBV 感染的管理和改善受者的生存质量与长期存活。

本指南编写专家组名单

执笔作者: 苗芸(南方医科大学南方医院器官移植科);徐健(南方医科大学南方医院器官移植科);王於尘(南方医科大学南方医院器官移植科);樊蓉(南方医科大学南方医院感染内科);陈征(南方医科大学公共卫生学院生物统计学系)

参编作者(按姓氏笔划排序): 王彦峰(武汉大学中南医院移植中心);陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所);寿张飞[树兰(杭州)医院肾脏病科];张雷(海军军医大学第一附属医院器官移植科);金海龙(解放军总医院第三医学中心器官移植科);郑瑾(西安交通大学第一附属医院肾脏病医院肾移植科);宫念樵(华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所);黄刚(中山大学附属第一医院器官移植中心);黄洪锋(浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心)

主审专家: 薛武军(西安交通大学第一附属医院肾脏病医院肾移植科);门同义(内蒙古医科大学附属医院泌尿外科);朱有华(海军军医大学第一附属医院器官移植科);陈刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植研究所)

审稿专家(按姓氏笔划排序): 丁小明(西安交通大学第一附属医院肾脏病医院肾移植科);丰贵文(郑州大学第一附属医院肾移植科);王祥慧(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾移植中心);王强(北京大学人民医院泌尿外科);孙启全(南方医科大学附属广东省人民医院肾移植科);戎瑞明(复旦大学附属中山医院泌尿外科);宋文利(天津市第一中心医院器官移植中心);寿张飞[树兰(杭州)医院肾脏病科];李新长(江西省人民医院器官移植科);陈劲松(解放军东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心);张雷(海军军医大学第一附属医院器官移植科);周洪澜(吉林大学白求恩第一医院泌尿外科);金海龙(解放军总医院第三医学中心器官移植科);曾力(海军军医大学第一附属医院器官移植科)

利益冲突 所有作者声明不存在益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections [OB/OL], 2021. World Health Organization, (2021-07-21) [2024-04-12]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>. Accessed 31 Dec 2023.
- [2] Polaris Observatory Collaborator. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,



- 2018, 3(6): 383-403. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
- [3] Wang C, Sun J, Zhu B, et al. Hepatitis B virus infection and related factors in hemodialysis patients in China-systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2010, 32(10): 1255-1264. DOI: 10.3109/0886022X.2010.517354.
 - [4] Khalesi Z, Razizadeh MH, Javadi M, et al. Global epidemiology of HBV infection among hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Microb Pathog*, 2023, 179: 106080. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106080.
 - [5] Tsai HJ, Wu MJ, Chen CH, et al. Risk stratification for hepatitis B virus reactivation in kidney transplant recipients with resolved HBV infection[J]. *Transpl Int*, 2023, 36:11122.DOI: 10.3389/ti.2023.11122.
 - [6] Khemichian S, Kahn J, Terrault NA. Use of hepatitis B virus-positive organs in organ transplantation[J]. *Clin Liver Dis*, 2021, 25(4): 841-857. DOI: 10.1016/j.cld.2021.06.009.
 - [7] Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1297-1309.DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.009.
 - [8] Pipili CL, Papatheodoridis GV, Cholongitas EC. Treatment of hepatitis B in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(5): 880-885. DOI: 10.1038/ki.2013.249.
 - [9] Yin S, Zhang F, Wu J, et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of HBV reactivation in non-liver solid organ transplant recipients with resolved HBV infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2023, 20(3): e1004196. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004196.
 - [10] Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(5): 1162-1172. DOI: 10.1111/ajt.13187.
 - [11] 中华医学学会肝病学会, 中华医学学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023(01): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607.
 - [12] Su S, Wong WC, Zou Z, et al. Cost-effectiveness of universal screening for chronic hepatitis B virus infection in China: an economic evaluation[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(2): e278-e287. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00517-9.
 - [13] Fontaine H, Alric L, Labreuche J, et al. Control of replication of hepatitis B and C virus improves patient and graft survival in kidney transplantation[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5):831-838.DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.036.
 - [14] EASL 2017 Clinical Practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2):370-398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
 - [15] Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors[J]. *Transplantation*, 1995, 59(2): 230-234.
 - [16] Mahboobi N, Tabatabaei SV, Blum HE, et al. Renal grafts from anti-hepatitis B core-positive donors: a quantitative review of the literature[J]. *Transpl Infect Dis*, 2012, 14(5): 445-451.DOI: 10.1111/j.1399-3062.2012.00782.x.
 - [17] Wang XD, Liu JP, Song TR, et al. Kidney transplantation from hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive living donors to HBsAg-negative recipients: clinical outcomes at a high-volume center in China[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(6):1016-1023.DOI: 10.1093/cid/ciaa178.
 - [18] Jiang H, Wu J, Zhang X, et al. Kidney transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors into hepatitis B surface antibody positive recipients: a prospective nonrandomized controlled study from a single center[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(8): 1853-1858. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02707.x.
 - [19] Chancharoenthana W, Townamchai N, Pongpirul K, et al. The outcomes of kidney transplantation in hepatitis B surface antigen (HBsAg)-negative recipients receiving graft from HBsAg-positive donors: a retrospective, propensity score-matched study[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(12):2814-2820.DOI: 10.1111/ajt.12921.
 - [20] Fong TL, Bunnapradist S, Jordan SC, et al. Impact of hepatitis B core antibody status on outcomes of cadaveric renal transplantation: analysis of United network of organ sharing database between 1994 and 1999[J]. *Transplantation*, 2002, 73(1): 85-89. DOI: 10.1097/00007890-200201150-00016.
 - [21] Te H, Doucette K. Viral hepatitis: guidelines by the American society of transplantation infectious disease community of practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13514.DOI: 10.1111/ctr.13514.
 - [22] Veroux M, Corona D, Ekser B, et al. Kidney transplantation from hepatitis B virus core antibody-positive donors: prophylaxis with hepatitis B immunoglobulin[J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(4): 967-970. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.155.
 - [23] Veroux M, Puliatti C, Gagliano M, et al. Use of hepatitis B core antibody-positive donor kidneys in hepatitis B surface antibody-positive and-negative recipients[J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(6):2574-2575.DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.06.068.
 - [24] Chung RT, Feng S, Delmonico FL. Approach to the management of allograft recipients following the detection of hepatitis B virus in the prospective organ donor[J]. *Am J Transplant*, 2001, 1(2):185-191.
 - [25] Wang H, Men P, Xiao Y, et al. Hepatitis B infection in the general population of China: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 811. DOI: 10.1186/s12879-019-4428-y.
 - [26] Ye X, Zhao Y, Li R, et al. High frequency occult hepatitis B virus infection detected in non-resolved donations suggests the requirement of anti-HBc test in blood donors in southern China[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 699217. DOI: 10.3389/fimmu.2021.699217.
 - [27] Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13 Suppl 4: 311-317.DOI: 10.1111/ajt.12122.
 - [28] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(3): 309-318.DOI: 10.1093/cid/cit816.
 - [29] Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B vaccine



- in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy[J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(8): 496-501. DOI: 10.1056/NEJM198408233110803.
- [30] Jacobson IM, Jaffers G, Dienstag JL, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 1985, 39(4): 393-395. DOI: 10.1097/00007890-198504000-00011.
- [31] Chow KM, Lo SH, Szeto CC, et al. Extra-high-dose hepatitis B vaccination does not confer longer serological protection in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(7): 2303-2309. DOI: 10.1093/ndt/gfq094.
- [32] Potsangbam G, Yadav A, Chandel N, et al. Challenges in containing the burden of hepatitis B infection in dialysis and transplant patients in India[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16(4): 383-388. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2010.01429.x.
- [33] European Consensus Group On Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity[J]. *Lancet*, 2000, 355(9203):561-565.
- [34] Knöll A, Pietrzyk M, Loss M, et al. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation[J]. *Transplantation*, 2005, 79(11):1631-1633. DOI: 10.1097/01.tp.0000163468.80223.74.
- [35] Querido S, Weigert A, Adragão T, et al. Risk of hepatitis B reactivation in hepatitis B surface antigen seronegative and core antibody seropositive kidney transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(1):e13009. DOI: 10.1111/tid.13009.
- [36] Paul S, Dickstein A, Saxena A, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: a meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 379-388. DOI: 10.1002/hep.29082.
- [37] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(5):1170-1180. DOI: 10.1093/annonc/mdq583.
- [38] Wong GL, Wong VW, Yuen BW, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after corticosteroid treatment in patients with previous hepatitis B virus exposure[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1):57-66. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.023.
- [39] Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma[J]. *Hepatology*, 2003, 37(6): 1320-1328. DOI: 10.1053/jhep.2003.50220.
- [40] Buti M, Manzano ML, Morillas RM, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: the Preblin study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e184550. DOI: 10.1371/journal.pone.0184550.
- [41] 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. DOI: 10.1001/jama.2014.15704.
- [42] Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(5): 1031-1048. DOI: 10.1007/s12072-021-10239-x.
- [43] 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, quiz e16-quize17. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.039.
- [44] Hall S, Vogrin S, Wawryk O, et al. Discontinuation of nucleot(s)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2022, 71(8): 1629-1641. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323979.
- [45] KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 Suppl 3: S1-S155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [46] Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 672-681. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.039.
- [47] Grossi G, Loglio A, Facchetti F, et al. Tenofovir alafenamide as a rescue therapy in a patient with HBV-cirrhosis with a history of Fanconi syndrome and multidrug resistance[J]. *J Hepatol*, 2017. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.020.
- [48] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1503-1514. DOI: 10.1002/hep.22841.
- [49] Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(2): 457-467. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.010.
- [50] Kamar N, Milioto O, Alric L, et al. Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients[J]. *Transplantation*, 2008, 86(4):611-614. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181806c8c.
- [51] Yap D, Tang C, Fung J, et al. Long-term data on entecavir treatment for treatment-naïve or lamivudine-resistant chronic hepatitis B infection in kidney transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2019, 21(5):e13143. DOI: 10.1111/tid.13143.
- [52] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 2442-2455. DOI: 10.1056/NEJMoa0802878.
- [53] Akyüz F, Çavuş B, Nizam N, et al. Evaluation of safety and efficacy of tenofovir disoproxil in hemodialysis and renal transplant patients mono-infected with hepatitis B virus based on real life data[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2022, 8(1): 7-13. DOI: 10.5114/ceh.2022.114153.
- [54] Battaglia Y, Cojocaru E, Forcellini S, et al. Tenofovir and kidney transplantation: case report[J]. *Clin Nephrol Case Stud*, 2016, 4:18-23. DOI: 10.5414/CNCS108929.
- [55] Hong H, Cho M, Lim C, et al. Longitudinal changes in renal



- function in patients with chronic hepatitis B on antiviral treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 59(4): 515-525. DOI: 10.1111/apt.17819.
- [56] 管昊晨, 袁伟杰. 核苷(酸)类似物长期治疗对慢性乙型肝炎患者肾脏的影响及其机制探讨[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(35): 2797-2800. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200408-01119.
- [57] Byun KS, Choi J, Kim JH, et al. Tenofovir alafenamide for drug-resistant hepatitis B: a randomized trial for switching from tenofovir disoproxil fumarate[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(2): 427-437. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.045.
- [58] Ogawa E, Nakamuta M, Koyanagi T, et al. Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multi-centre cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(4): 713-722. DOI: 10.1111/apt.17107.
- [59] Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 185-195. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30024-3.
- [60] Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 196-206. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30107-8.
- [61] Liu JK, Vutien P, Huang DQ, et al. Renal outcomes with tenofovir alafenamide in liver transplant recipients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(2): 538-540. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.035.
- [62] Rashidi-Alavijeh J, Straub K, Achterfeld A, et al. Safety and efficacy of tenofovir alafenamide in liver transplant recipients: a single center experience[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(3): e13522. DOI: 10.1111/tid.13522.
- [63] Sripongpun P, Mannalithara A, Kwo PY, et al. Potential benefits of switching liver transplant recipients to tenofovir alafenamide prophylaxis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 747-749. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.057.
- [64] Saab S, Song D, Challita Y P, et al. Long-term outcomes with oral therapy in liver transplant recipients with hepatitis B[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(12): e13740. DOI: 10.1111/ctr.13740.
- [65] Durlak M, Gaciong Z, Rowińska D, et al. Long-term results of treatment of chronic hepatitis B, C and D with interferon-alpha in renal allograft recipients[J]. *Transpl Int*, 1998, 11 Suppl 1: S135-S139. DOI: 10.1007/s001470050445.
- [66] Barclay S, Pol S, Mutimer D, et al. Erratum to "The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting" [J]. *J Clin Virol*, 2008, 42(1): 104-115. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.03.021.
- [67] Fontaine H, Thiers V, Chrétien Y, et al. HBV genotypic resistance to lamivudine in kidney recipients and hemodialyzed patients[J]. *Transplantation*, 2000, 69(10): 2090-2094. DOI: 10.1097/00007890-200005270-00020.
- [68] Yap DY, Tang CS, Yung S, et al. Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments[J]. *Transplantation*, 2010, 90(3): 325-330. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e5b811.
- [69] Kim DH, Sung DH, Min YK. Hypophosphatemic osteomalacia induced by low-dose adefovir therapy: focus on manifestations in the skeletal system and literature review[J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31(2): 240-246. DOI: 10.1007/s00774-012-0384-y.
- [70] Cho J, Cheung PP. Osteomalacia due to drug-Induced Fanconi Syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(7): 1168. DOI: 10.1002/art.40492.
- [71] 边赛男, 刘晓清, 侍效春, 等. 核苷酸类抗乙肝病毒药物致范可尼综合征[J]. *中华医学杂志*, 2014(47): 3790-3792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.47.024.
- [72] Shirvani-Dastgerdi E, Winer BY, Celià-Terrassa T, et al. Selection of the highly replicative and partially multidrug resistant rtS78T HBV polymerase mutation during TDF-ETV combination therapy[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 246-254. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.027.
- [73] Shao J, Liu Y, Liu LM, et al. Multiple drug-resistant HBV mutation may contribute to poor response of adefovir+ entecavir in entecavir-resistant patients[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2021, 15(1): 131-140. DOI: 10.3855/jidc.12643.
- [74] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1593-1608. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.063.
- [75] Lai KN, Li PK, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(21): 1457-1463. DOI: 10.1056/NEJM199105233242103.
- [76] Chan TM. Hepatitis B and renal disease[J]. *Curr Hepat Rep*, 2010, 9(2): 99-105. DOI: 10.1007/s11901-010-0042-6.
- [77] Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement[J]. *Liver Int*, 2018, 38(1): 23-32. DOI: 10.1111/liv.13498.
- [78] Zheng XY, Wei RB, Tang L, et al. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(8): 821-832. DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.821.
- [79] Zhang Y, Zhou JH, Yin XL, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(6): 770-777. DOI: 10.3748/wjg.v16.i6.770.
- [80] Cacoub P, Asselah T. Hepatitis B virus infection and extra-hepatic manifestations: a systemic disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(2): 253-263. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001575.

