·标准与讨论·

# 异基因造血干细胞移植后防治乙型肝炎病毒再激活中国专家共识(2023年版)

中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组
通信作者:吴德沛,苏州大学附属第一医院血液科,江苏省血液研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,苏州 215006,Email:drwudepei@163.com;黄晓军,北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,北京市造血干细胞移植重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044,Email:huangxiaojun@bjmu.edu.cn;张晓辉,北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,北京市造血干细胞移植重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044,Email:zhangxh100@sina.com;黄河,浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心,浙江大学医学中心良渚实验室,浙江大学血液学研究所,干细胞与免疫治疗浙江省工程实验室,杭州 311121,Email:huanghe@zju.edu.cn
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.06.001

**Chinese expert consensus on prevention of hepatitis B virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(2023)**

*Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association*
*Corresponding author: Wu Depei, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Suzhou 215006, China, Email: wudepei@suda.edu.cn; Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China, Email: xjhrm@medmail.com.cn; Zhang Xiaohui, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China, Email: zhangxh100@sina.com; Huang He, Bone Marrow Transplantation Center, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Liangzhu Laboratory, Zhejiang University Medical Center, Institute of Hematology, Zhejiang University, Zhejiang Province Engineering Laboratory for Stem Cell and Immunity Therapy, Hangzhou 311121, China, Email: huanghe@zju.edu.cn*

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治疗血液系统恶性疾病的主要方法,allo-HSCT数量在全球范围内逐年增长。中国是乙型肝炎病毒(HBV)的中度流行地区,流行病学数据显示,我国一般人群的乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带率为5%~6%[1]。2017年至2020年,乙型肝炎在我国的年发病率为1%左右[2]。HBsAg阳性或既往感染HBV的患者在接受强免疫抑制治疗、化疗、单克隆抗体靶向治疗(尤其是抗CD20单克隆抗体)时存在HBV再激活的风险[3-5]。而接受allo-HSCT治疗的血液病患者HBV再激活发生风险较其他患者更高[6-13]。目前国内仍缺乏allo-HSCT后防治HBV再激活的规范化临床共识或标准。为此,中华医学会血液学分会干细胞应用学组组织有关专家进行了讨论,在回顾大量国内外文献的基础上,结合中国的实际情况,就血液病患者allo-HSCT后防治HBV再激活达

成共识，旨在为血液科、造血干细胞移植亚专科及相关医师提供临床指导。

一、定义和流行病学

慢性HBV感染：HBsAg（或）HBV-DNA阳性6个月以上。

既往HBV感染：HBsAg阴性且乙型肝炎核心抗体（HBcAb）阳性[14]。

隐匿性HBV感染（OBI）：肝脏/外周血中存在HBV-DNA而HBsAg阴性。根据HBsAb/ HBcAb的状况可分为血清阳性OBI（HBsAb/ HBcAb阳性）和血清阴性OBI（所有血清学指标均阴性）[15]。

HBV再激活：慢性HBV感染或既往HBV感染患者在allo-HSCT后出现HBV再次复制，HBV-DNA水平与基线相比显著上升或HBsAg由阴性转为阳性[8]。

HBV再激活的风险依据患者的HBV血清学状况而不同。HBsAg阳性患者接受allo-HSCT具有较高的HBV再激活风险[16-17]。在未接受预防性抗病毒治疗的HBsAg阳性患者中，移植后HBV再激活的发生率高达45%～81%[16, 18-19]。在未接受预防性抗病毒治疗的既往HBV感染患者中，移植后HBV再激活的发生率为4.3%～40.8%[13, 20-24]。HBV还可通过HBsAg阳性供者的造血干细胞传输给allo-HSCT受者[25]。在未行干预情况下，以HBsAg阳性供者进行allo-HSCT，移植后患者HBV相关肝炎的发生率高达48%～55.5%[26-27]。调查发现15.3%的HBsAg阴性造血干细胞移植供者存在OBI，其中73.7%的OBI供者同时存在HBsAb阳性[28]。目前没有接受OBI供者allo-HSCT后患者HBV相关肝炎发生率的报道，但已证实OBI患者在接受抗肿瘤化疗或者其他免疫抑制治疗时存在HBV再激活的风险。

二、HBV再激活的发生机制

HBV经母婴、血液和性接触传播进入人体，在体内复制并通过肝脏特异性受体进入肝细胞内，HBV的核酸进入到肝细胞细胞核中，转变成共价闭合环状脱氧核糖核酸（cccDNA）[29-30]。HBV感染人体后，机体分别经历免疫耐受期（HBV-DNA在体内复制），免疫清除期（免疫系统清除HBV-DNA和识别杀伤感染HBV的肝细胞）和免疫控制期（血清清除HBV-DNA，cccDNA存在于肝细胞中）[31-32]。尽管血清中清除了HBV，HBV的少量cccDNA仍稳定并持续存在于肝细胞核内[33-34]。当机体处于免疫抑制状态时，HBV特异性T细胞的细胞毒作用降低，B细胞产生的HBsAb减少，HBV-DNA在体内再次复制[35-39]。当机体免疫功能恢复时，病毒引起的免疫应答导致肝细胞损伤和炎性坏死[40]。

三、HBV再激活的诊断和临床评估

（一）诊断标准

HBsAg阳性患者：①HBV-DNA较基线升高≥2 log；②移植前血清未检测到HBV-DNA，移植后HBV-DNA≥2 log（100）IU/ml；③如果移植前HBV-DNA的基线水平未知，移植后HBV-DNA≥4 log（10 000）IU/ml。

既往HBV感染（HBsAg阴性、HBcAb阳性）患者：①移植前HBsAg阴性，移植后HBsAg转为阳性；②移植前血清未检测到HBV-DNA，移植后检测到HBV-DNA[4, 41-43]。

肝炎发作（hepatitis flare）定义为丙氨酸转氨酶≥3倍基线水平且＞100 U/L。HBV相关肝炎定义为同时存在HBV再激活和肝炎发作。

（二）临床评估

HBV再激活在临床上既可表现为无症状肝炎，也可表现为严重的肝功能衰竭，导致原计划的免疫抑制治疗中断或者延迟，对原发病的治疗产生负面影响[10]。临床需要在一致的HBV再激活定义下根据HBV-DNA病毒载量改变、肝酶和凝血酶原时间国际标准化比值变化、肝炎相关死亡率、对免疫抑制剂减量（或中断）的影响等来评估HBV再激活的严重程度[44]。HBV再激活是一个复杂的临床问题，建议积极与肝病科、消化科、病理科、综合监护室、输血科等开展多学科讨论共同制定临床决策。

（三）鉴别诊断

1. 肝脏移植物抗宿主病（GVHD）：肝脏急、慢性GVHD是移植后常见并发症，临床表现为淤胆性肝损伤为主，胆红素升高伴或不伴肝酶的上升，通常以谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶升高为主。急性肝脏GVHD发生于移植后早期，多伴有皮疹、墨绿色水样便等其他器官的急性GVHD症状；慢性肝脏GVHD发生于移植后晚期，多伴有干眼、口腔溃疡、腹泻、皮疹、关节僵硬等其他器官的慢性GVHD症状；必要时进行肝脏活检，病理可见大量异源性T淋巴细胞浸润伴肝内小胆管的损伤和肝细胞的损伤。

2. 药物性肝损伤：需要根据病史和临床表现，排除肝损害的其他原因后，评估可疑药物应用与肝损害的因果关系。目前常用的是RUCAM量表因果关系评分标准[45]。停用可疑药物或清除体内药物及其代谢产物后肝损害可恢复[46]。移植后应用钙调蛋白抑制剂、三唑类抗真菌药等可能引起肝损

伤,需特别关注。

3. 肝窦阻塞综合征(SOS)/肝小静脉闭塞综合征(VOD):造血干细胞移植后SOS多发生于移植后21 d内,主要由预处理相关肝毒性导致。表现为痛性肝肿大、黄疸、腹水、体重增加(≥5%)、水肿等,实验室检查可见高胆红素血症(总胆红素>34.2 mmol/L或2 mg/dl)、转氨酶升高、难以解释的血小板减少,其诊断主要依赖于临床表现,肝脏超声、CT和MRI等影像学检查可辅助诊断,必要时需行经颈静脉测量肝静脉压力梯度及肝穿刺活检。

4. 移植相关血栓性微血管病(TA-TMA):TA-TMA是一类以微血管性溶血性贫血、血小板减少、微血栓形成和多器官功能障碍为主要临床表现的HSCT后严重并发症。可依据乳酸脱氢酶(LDH)升高、蛋白尿、高血压、新发的血小板减少(血小板计数<$50\times10^9$/L或较基线水平下降≥50%)、新发的贫血、溶血、微血管病变证据、终末补体活化(血浆sC5b-9高于正常上限)证据来鉴别。TA-TMA主要累及肾脏,肝脏受累少见。

此外,还需要与细菌或真菌感染、其他病毒性肝炎、非嗜肝病毒感染、毛细血管渗漏综合征等进行鉴别。

## 四、造血干细胞移植后HBV再激活防治策略

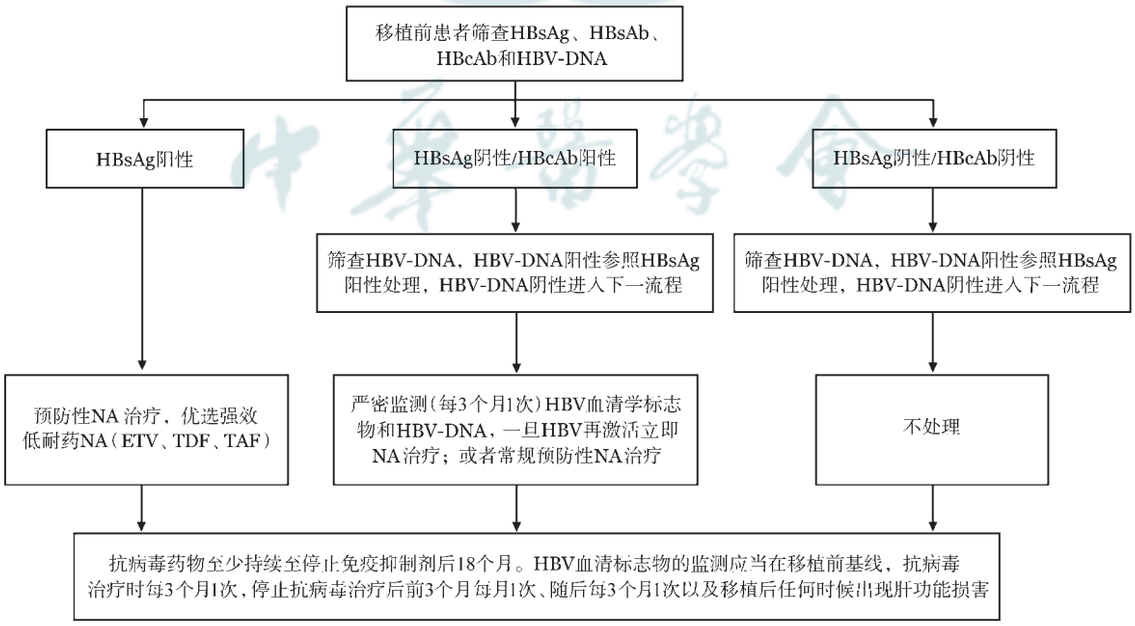
建议移植前所有患者和供者筛查HBV血清学标志物(HBsAg、HBsAb、HBcAb)和HBV-DNA。

### (一)造血干细胞移植受者的处理建议

1. 慢性HBV感染患者:移植前至少1周开始接受预防性核苷(酸)类似物(NA)治疗,应选用恩替卡韦(ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)和富马酸丙酚替诺福韦(TAF)等强效、低耐药药物。抗病毒药物至少持续至免疫抑制剂停药后18个月。移植后HBsAg清除且HBsAb持续阳性的患者,可优先考虑停止抗病毒治疗(建议肝病专科会诊)。HBV血清学标志物和HBV-DNA监测:①抗病毒治疗期间每3个月1次;②停止抗病毒治疗后前3个月每月1次、以后每3个月1次;③任何时间出现肝功能损害时(图1)。可优选HBsAb阳性供者。

预防性拉米夫定(LAM)或ETV治疗均能有效降低HBsAg阳性患者allo-HSCT后HBV再激活的发生率[12, 18, 47-50]。在接受allo-HSCT的HBsAg阳性患者中,ETV组较LAM组具有更低的HBV再激活发生率[51]。以往慢性乙型肝炎药物治疗方面的研究显示长期使用LAM易发生耐药[6, 52],且Meta分析显示ETV和TAF对预防慢性HBV感染者免疫抑制治疗后HBV再激活最有效[53]。免疫抑制剂治疗相关指南/共识建议慢性HBV感染患者抗病毒治疗持续至免疫抑制剂停药后6~18个月[41, 52, 54-57]。

HBsAb阳性allo-HSCT供者对患者HBV再激活




**注** HBsAg:乙型肝炎表面抗原;HBsAb:乙型肝炎表面抗体;HBsAb:乙型肝炎核心抗体;NA:核苷(酸)类似物;ETV:恩替长韦;TDF:富马酸替诺福韦二吡呋酯;TAF:富马酸丙酚替诺福韦;HBIG:异型肝炎免疫球蛋白

**图1** 针对异基因造血干细胞移植患者预防乙型肝炎病毒再激活管理流程

具有保护性作用，供者的HBsAb可降低allo-HSCT患者HBV再激活的风险[12, 58]。HBsAb阳性、阴性供者allo-HSCT患者移植后5年HBV再激活率分别为8.4%、16.3%[23]。此外，HBsAb阳性供者有利于HBsAg阳性患者allo-HSCT后血清HBsAg清除[12, 50, 59-60]。

2. 既往HBV感染患者：移植后每3个月1次监测HBV血清学标志物和HBV-DNA，HBV再激活后立即启动NA治疗，或者在移植前常规预防性NA治疗。NA应使用ETV、TDF、TAF。抗病毒药物至少持续至免疫抑制剂停药后18个月。对于移植后HBsAg清除且HBsAb持续阳性患者可优先考虑停止抗病毒治疗（建议肝病专科会诊）。HBV血清学标志物和HBV-DNA监测：①抗病毒期间每3个月1次；②停止抗病毒治疗后前3个月每月1次、后续每3个月1次；③任何时间出现肝功能损害时（图1）。

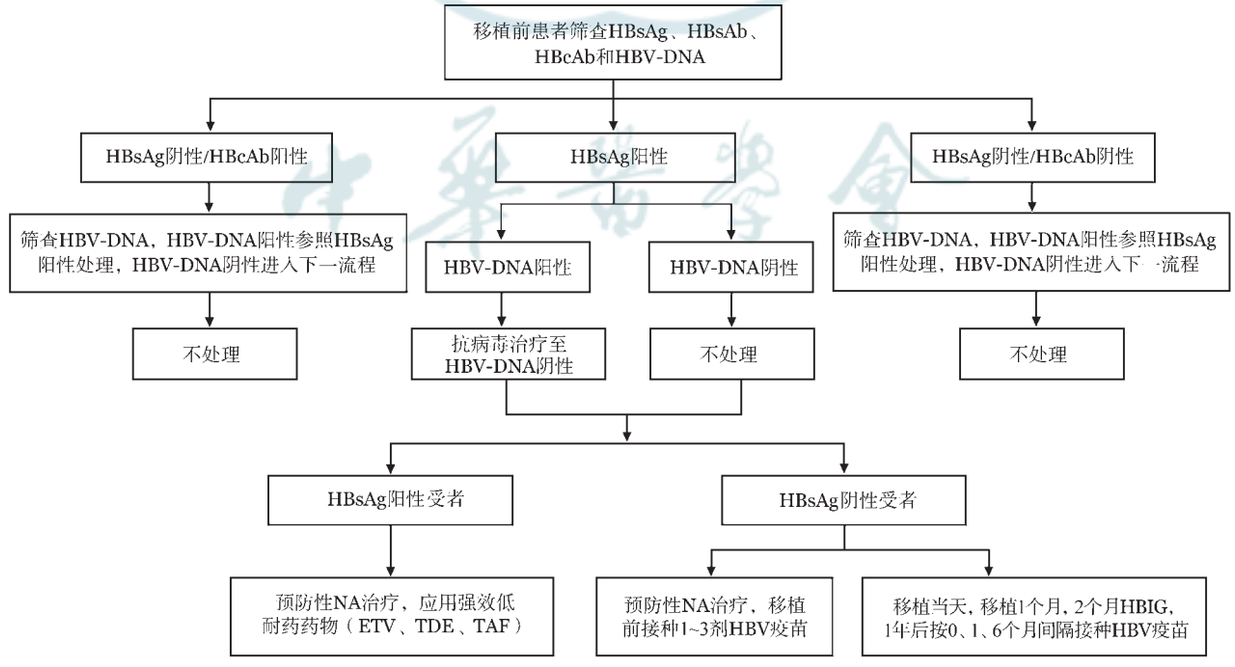
既往HBV感染患者在接受allo-HSCT时否需要进行预防性抗病毒治疗仍存争议[41-43, 52, 54, 56-57, 61]。既往研究显示预防性LAM能显著降低HBV感染患者allo-HSCT后HBV再激活发生率[62-64]。然而研究显示早期预防性抗病毒治疗不能有效阻止allo-HSCT后晚期HBV再激活[65-66]。国内报道HBV再激活为allo-HSCT后晚期并发症，HBV既往感染患者在不进行预防性抗病毒治疗情况下，allo-HSCT后HBV再激活的发生率为4.3%～4.9%[13, 20]。

3. OBI：预防措施同HBsAg阳性者。OBI受者接受包含抗CD20单克隆抗体治疗时，HBV再激活发生率较高（＞10%）[15, 67-68]。鉴于供者OBI的可能性[28]，输入OBI供者移植物可能会造成受者allo-HSCT后HBV再激活，allo-HSCT供者均应在移植前筛查HBV-DNA。若HBV-DNA阳性，则参照HBsAg阳性供者处理。

4. 患者HBsAg和HBV-DNA阴性，供者HBsAg和（或）HBV-DNA阳性：以下两种综合处理策略均可采用：①患者在移植前1周开始预防性NA治疗；HBsAb阴性患者移植前可接种1～3剂乙肝疫苗；HBsAb阳性（≥10 IU/L）患者移植前可接种1剂乙肝疫苗。②患者以乙型肝炎免疫球蛋白进行被动免疫（移植当天、移植后1个月、移植后2个月），移植后12个月起按照0、1、6个月时间间隔接种3剂乙肝疫苗（图2）。

5. 患者HBsAg和HBV-DNA阴性，供者HBsAg阴性、HBcAb阳性：患者移植前可接种乙肝疫苗，移植后密切监测HBV指标。

第五届欧洲白血病感染会议指出，供者为HBsAg和（或）HBV-DNA阳性时，供者和患者均进行抗病毒治疗，同时HBsAg阴性患者进行乙肝疫苗接种可有效阻断HBV传输、减少HBV相关肝炎的




**注**　HBsAg：乙型肝炎表面抗原；HBsAb：乙型肝炎表面抗体；HBsAb：乙型肝炎核心抗体；NA：核苷（酸）类似物；ETV：恩替卡韦；TDF：富马酸替诺福韦二吡呋酯；TAF：富马酸丙酚替诺福韦；HBIG：异型肝炎免疫球蛋白

**图2**　针对异基因造血干细胞移植供者预防乙型肝炎病毒（HBV）再激活管理流程

发生[26, 69]。国内对检测到HBV-DNA的供者给予抗病毒治疗至HBV-DNA转为阴性；HBsAg阴性患者行乙型肝炎免疫球蛋白被动免疫可达到与HBsAg阴性供者移植相似的移植后HBV相关肝炎发生率[70]。因此，应用接受HBsAg阳性供者的整体处理策略可使HBsAg阳性人群成为allo-HSCT的供者，有助于allo-HSCT在HBV流行地区的开展。

（二）造血干细胞移植供者的处理建议

1. 供者HBV阳性：使用NA治疗至HBV-DNA转为阴性再行造血干细胞采集。

2. 供者HBsAg阳性、HBV-DNA阴性：可直接采集干细胞而无需进行抗病毒治疗。

（三）乙肝疫苗接种的建议

1. 移植前供者、受者HBV血清学标志物均阴性：患者在移植后6个月起可按照0、1、6个月时间间隔接种3剂乙肝疫苗。

2. 患者移植前接种过乙肝疫苗，移植后HBsAb转阴：移植后丢失保护性抗体的患者，可在移植后6～12个月起按照0、1、6个月时间间隔接种3剂乙肝疫苗。

3. 移植后HBsAb未转阳或低滴度阳性：既往HBV感染的患者，移植后常规监测HBsAb滴度，低于保护性作用时可接种乙肝疫苗。如果3剂乙肝疫苗后HBsAb滴度＜10 mIU/ml，1～2个月后可追加1剂乙肝疫苗。

乙肝疫苗在移植后患者中有三种作用：①获得对HBV的保护性作用；②使接受HBcAb阳性移植物的患者不发生HBV感染；③在既往HBV感染患者中减低HBV再激活风险[71]。尽管移植前接种了乙肝疫苗，近半数患者在移植后6个月内丢失了对HBV的血清保护作用[72-73]，移植后5年超过90%的患者丢失HBsAb的保护性作用[74]。HBsAg阴性患者移植后接种3剂及以上乙肝疫苗，82%～87%的患者能获得保护性HBsAb[75-77]，且既往HBV感染患者移植后接种乙肝疫苗能有效降低HBV再激活的发生率[78-79]。因此，所有HBsAg阴性患者需在移植后6个月检测HBsAb滴度，必要时重新接种乙肝疫苗。

五、其他需要关注的问题

近年来，细胞免疫治疗和靶向药物得到广泛应用，allo-HSCT患者发生HBV再激活的风险也随之增加[80-81]。接受CAR-T治疗慢性HBV感染或既往感染患者的管理可参照《靶向B细胞和浆细增加胞的CAR-T细胞治疗中防治乙型肝炎病毒再激活的中国专家共识》[81]。

（执笔：罗依、张晓辉、张曦、姜尔烈、唐晓文）

**参与共识制定和讨论的专家**（按姓氏汉语拼音排序）：陈静（上海儿童医学中心）；陈文明（首都医科大学附属北京朝阳医院）；陈协群（西北大学医学院）；陈心传（四川大学华西医院）；程翼飞（北京大学人民医院）；崔丽娟（宁夏医科大学总医院）；段明辉（北京协和医院）；符粤文（河南省肿瘤医院）；高峰（华北理工大学附属医院）；高素君（吉林大学第一医院）；郭梅（解放军总医院第五医学中心）；侯明（山东大学齐鲁医院）；胡炯（上海交通大学附属瑞金医院）；胡亮钉（军事医学科学院附属医院第五医学中心）；黄河（浙江大学医学院附属第一医院）；黄晓兵（四川省人民医院）；黄晓军（北京大学人民医院）；江明（新疆医科大学附属第一医院）；姜尔烈（中国医学科学院血液病医院）；姜杰玲（上海市交通大学医学院附属瑞金医院）；姜中兴（郑州大学第一附属医院）；金华（南方医科大学南方医院）；赖永榕（广西医科大学附属第一医院）；李春富（南方医科大学南方医院）；李菲（南昌大学附属第一医院）；李丽敏（南方科技大学医院）；李乃农（福建医科大学附属协和医院）；李文倩（青海省人民医院）；李昕（中南大学湘雅三医院）；李渊（北京大学第一医院）；刘传方（山东大学齐鲁医院）；刘代红（解放军总医院第一医学中心）；刘利（空军军医大学第二附属医院）；刘林（重庆医科大学附属第一医院）；刘启发（南方医科大学南方医院）；刘卓刚（中国医科大学附属盛京医院）；娄世锋（重庆医科大学附属第二医院）；卢岳（河北燕达医院陆道培血液肿瘤中心）；罗依（浙江大学医学院附属第一医院）；吕奔（中南大学湘雅三院）；马梁明（山西医科大学白求恩医院）；马亮亮（大连医科大学附属第一医院）；农卫霞（新疆医科大学石河子医院）；宋献民（上海市第一人民医院）；苏丽萍（山西医科大学附属肿瘤医院）；孙于谦（北京大学人民医院）；孙自敏（安徽省立医院）；唐晓文（苏州大学附属第一医院）；万鼎铭（郑州大学第一附属医院）；王峰蓉（北京大学人民医院）；王豪（北京大学人民医院）；王三斌（云南军区总医院）；王茨（苏州大学附属第一医院）；王昱（北京大学人民医院）；王志国（哈尔滨市第一医院哈尔滨血液病肿瘤研究所）；吴秉毅（南方医科大学珠江医院）；吴德沛（苏州大学附属第一医院）；夏凌辉（华中科技大学同济医学院附属协和医院）；徐开林（徐州医科大学附属医院）；徐雅靖（中南大学湘雅医院）；许多荣（中山大学附属第一医院）；许兰平（北京大学人民医院）；宣丽（南方医科大学南方医院）；杨建民（海军军医大学附属长海医院）；杨婷（福建医科大学附属协和医院）；杨同华（云南省第一人民医院）；杨益大（浙江大学医学院附属第一医院）；叶宝东（浙江中医药大学附属第一医院）；袁海龙（新疆医科大学第一附属医院）；张建华（山西医科大学第二医院）；张梅（西安交通大学第一附属医院）；张曦（陆军军医大学第二附属医院）；张晓辉（北京大学人民医院）；张义成（华中科技大学同济医学院附属同济医院）；赵明威（北京大学人民医院）；朱小玉（中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院）

**秘书组**（按姓氏汉语拼音排序）：曹易耕（中国医学科学院血液病医院）；付海霞（北京大学人民医院）；刘竞（北京大学人民医院）；马云菊（苏州大学附属第一医院）；王颂（北京大学人民医院）；王筱琪（陆军军医大学附属新桥医院）；吴一波（浙江大学医学院附属第一医院）；朱丹苹（北京大学人民医院）

## 参考文献

[1] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238. DOI: 10.2471/BLT.18.219469.

［2］ 国家卫生健康委员会. 中国卫生健康统计年鉴(2021)[M]. 中国协和医科大学出版社, 北京, 2021.

［3］ Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation[J]. Liver Int, 2011, 31 Suppl 1: 104-110. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02396.x.

［4］ Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B virus reactivation in the setting of cancer chemotherapy and other immunosuppressive drug therapy[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62 Suppl 4(Suppl 4): S306-313. DOI: 10.1093/cid/ciw043.

［5］ Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Monitoring of hepatitis B virus (HBV) DNA and risk of HBV reactivation in B-cell lymphoma: a prospective observational study[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(5): 719-729. DOI: 10.1093/cid/civ344.

［6］ Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression[J]. Clin Mol Hepatol, 2016, 22(2): 219-237. DOI: 10.3350/cmh.2016.0024.

［7］ Cholongitas E, Haidich A-B, Apostolidou-Kiouti F, et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review[J]. Ann Gastroenterol, 2018, 31(4): 480-490. DOI: 10.20524/aog.2018.0266.

［8］ Wu Y, Huang H, Luo Y. Management of hepatitis B virus in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Front Immunol, 2021, 11: 610500. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610500.

［9］ Pompili M, Basso M, Hohaus S, et al. Prospective study of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies[J]. Ann Hepatol, 2015, 14(2):168-174.

［10］钮婧歆, 徐杨, 吴德沛. 造血干细胞移植相关乙型肝炎病毒再激活研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(4): 348-352. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.016.

［11］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.

［12］Sun X, Fu H, Wang C, et al. Predicting the loss of hepatitis B surface antigen following haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic HBV infection[J]. Bone Marrow Transplant, 2023, 58(3): 265-272. DOI: 10.1038/s41409-022-01880-7.

［13］Yu CZ, Sun YQ, Xu LP, et al. Hepatitis B seropositive status in recipients or donors is not related to worse outcomes after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(8): 668.e1-668. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.05.015.

［14］Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy[J]. Blood, 2019, 133(2): 137-146. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848044.

［15］Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis b virus infection[J]. J Hepatol, 2019, 71(2): 397-408. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.034.

［16］陈瑶, 许兰平, 刘开彦, 等. HBsAg阳性患者异基因造血干细胞移植后的临床研究[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(4): 316-318. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.04.016.

［17］梁晨, 姜尔烈, 黄勇, 等. 供受者乙型肝炎病毒感染对造血干细胞移植后受者临床影响的研究[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(7): 456-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.07.006.

［18］Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Hepatology, 200, 36(3): 702-709. DOI: 10.1053/jhep.2002.35068.

［19］Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino E, et al. Italian Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 31(4): 295-300. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703826.

［20］Zhang A, Wu Y, Tan Y, 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.01.006.

［21］Wu T, Wu N, Ma Y-X, et al. Role of hepatitis B antibody in predicting reactivation of resolved hepatitis B virus infection in leukemia patients[J]. Antiviral Res, 2020, 177: 104765. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104765.

［22］Seto W-K, Chan TS-Y, Hwang Y-Y, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A prospective study[J]. Hepatology, 2017, 65(5): 1451-1461. DOI: 10.1002/hep.29022

［23］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. DOI: 10.1111/bjh.15884.

［24］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. DOI: 10.1038/s41409-018-0355-6.

［25］Locasciulli A, Alberti A, Bandini G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation from HBsAg+ donors: a multicenter study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)[J]. Blood, 1995, 86(8): 3236-3240.

［26］Hui Ck, Lie A, Au Wy, et al. Effectiveness of prophylactic anti-HBV therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with HBsAg positive donors[J]. Am J Transplant, 2005, 5(6): 1437-1445. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00887.x.

［27］Lau GK, Lie AK, Kwong YL, et al. A case-controlled study on the use of HbsAg positive donors for allogeneic bone marrow transplantation[J]. Blood, 2000, 96(2): 452-458.

［28］Hui C, Sun J, Au W, et al. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area[J]. J Hepatol, 2005, 42(6): 813-819. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.01.018.

［29］Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus[J]. Elife, 2012, 1: e00049. DOI: 10.7554/eLife.00049.

［30］Hu J, Protzer U, Siddiqui A. Revisiting hepatitis B virus: challenges of curative therapies[J]. J Virol, 2019, 93(20): e01032-19. DOI: 10.1128/JVI.01032-19.

［31］World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection[DB/OL]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305553/.

[32] Gentile G, Antonelli G. HBV reactivation in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a narrative review[J]. Viruses, 2019, 11(11): 1049. DOI: 10.3390/v11111049.
[33] 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. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30119-0.
[34] 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. DOI: 10.1038/nm1096-1104.
[35] Moriyama T, Guilhot S, Klopchin K, et al. Immunobiology and pathogenesis of hepatocellular injury in hepatitis B virus transgenic mice[J]. Science, 1990, 248(4953): 361-364. DOI: 10.1126/science.1691527.
[36] Kakimi K, Lane T, Wieland S, et al. Blocking chemokine responsive to gamma-2/interferon (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity in vivo reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes[J]. J Exp Med, 2001, 194(12): 1755-1766. DOI: 10.1084/jem.194.12.1755.
[37] Galbraith RM, Williams R, Eddleston ALWF, et al. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy[J]. Lancet,1975, 306(7934): 528-530. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)90897-1.
[38] Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease[J]. Gastroenterology, 2001, 120(4): 1009-1022. DOI: 10.1053/gast.2001.22461.
[39] Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer[J]. Virology, 1988, 167(2): 630-633.
[40] Brugger SA, Oesterreicher C, Hofmann H, et al. Hepatitis B virus clearance by transplantation of bone marrow from hepatitis B immunised donor[J]. Lancet, 1997, 349(9057): 996-997. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)62893-0.
[41] Terrault NA, Lok AS, 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. DOI: 10.1002/hep.29800.
[42] Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update[J]. JJ Clin Oncol, 2020, 38(31): 3698-3715. DOI: 10.1200/JCO.20.01757.
[43] Arora A, Anand AC, Kumar A, et al. INASL Guidelines on Management of Hepatitis B Virus Infection in Patients receiving Chemotherapy, Biologicals, Immunosupressants, or Corticosteroids[J]. J Clin Exp Hepatol, 2018, 8(4): 403-431. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.06.010.
[44] Visram A, Feld JJ. Defining and grading HBV reactivation[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2015, 5(2): 35-38. DOI: 10.1002/cld.426.
[45] Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of drug induced liver injury[J]. Hepatology, 2022, 76(1): 18-31. DOI: 10.1002/hep.32327.
[46] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
[47] Liao Y-P, Jiang J-L, Zou W-Y, et al. Prophylactic antiviral therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hepatitis B virus patients[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(14): 4284-4292. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4284.
[48] Aoki J, Kimura K, Kakihana K, et al. Efficacy and tolerability of Entecavir for hepatitis B virus infection after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Springerplus, 2014, 3: 450. DOI: 10.1186/2193-1801-3-450.
[49] Tsuji M, Ota H, Nishida A, et al. Entecavir is safe and effective as prophylaxis for reactivation of hepatitis b virus in allogeneic stem cell transplant recipients with chronic or resolved viral hepatitis B infection[J]. Blood, 2012, 120(21): 4144. DOI: 10.1182/blood.V120.21.4144.4144.
[50] Wu Y, Chen Y, Zhu P, et al. Effectiveness of prophylactic antiviral therapy in reducing HBV reactivation for HBsAg-positive recipients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multi-institutional experience from an HBV endemic area[J]. Ann Hematol, 2022, 101(3): 631-641. DOI: 10.1007/s00277-021-04730-6.
[51] 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. DOI: 10.1038/bmt.2015.328.
[52] European Association for the Study of the Liver, 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
[53] Zhang MY, Zhu GQ, Zheng JN, et al. Nucleos(t)ide analogues for preventing HBV reactivation in immunosuppressed patients with hematological malignancies: a network meta-analysis[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(5): 503-513. DOI: 10.1080/14787210.2017.1309291.
[54] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.039.
[55] Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(19): 2212-2220. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.3745.
[56] Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of Hepatitis B virus reactivation in patients with haematological malignancies and patients who underwent haematological stem cell transplantation - a position paper[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(12): 935-940. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.06.023.
[57] 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): S9-S32. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2020.01.044.
[58] Mikulska M, Nicolini L, Signori A, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(10): O694-701. DOI: 10.1111/

1469-0691.12611.

[59] Lindemann M, Koldehoff M, Fiedler M, et al. Control of hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell recipients after receiving grafts from vaccinated donors [J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(3): 428-431. DOI: 10.1038/bmt.2015.253.

[60] Chiang LT, Yao M, Ko BS, et al. Development of immunity against hepatitis B virus after donor lymphocyte infusion in a peripheral blood stem cell transplantation recipient with chronic hepatitis B[J]. Infection, 2011, 39(4): 363-365. DOI: 10.1007/s15010-011-0120-x.

[61] 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.

[62] Zappulo E, Nicolini LA, Grazia CD, et al. Efficacy of lamivudine prophylaxis in preventing hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection undergoing allogeneic SCT and receiving rituximab [J]. Infection, 2019, 47(1): 59-65. DOI: 10.1007/s15010-018-1214-5.

[63] 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. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.07.021.

[64] Gupta A, Punatar S, Gawande J, et al. Hepatitis B-related serological events in hematopoietic stem cell transplant patients and efficacy of lamivudine prophylaxis against reactivation[J]. Hematol Oncol, 2016, 34(3): 140-146. DOI: 10.1002/hon.2195.

[65] Yoo J-J, Cho EJ, Cho YY, et al. Efficacy of antiviral prophylaxis in HBsAg-negative, anti-HBc positive patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. Liver Int, 2015, 35(12): 2530-2536. DOI: 10.1111/liv.12882.

[66] Lee HL, Jang JW, Han JW, et al. Early hepatitis B surface antigen seroclearance following antiviral treatment in patients with reactivation of resolved hepatitis B[J].-7 Dig Dis Sci, 2019, 64(10): 2992-3000. DOI: 10.1007/s10620-019-05614-6.

[67] Seto W-K, Chan T, Hwang Y-Y, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(33): 3736-3743. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.7081.

[68] Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study[J]. Hepatology, 2014, 59(6): 2092-2100. DOI: 10.1002/hep.26718.

[69] Mallet V, Bömmel Fv, Doerig C, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5)[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(5): 606-617. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00118-3.

[70] Wu Y, Shi J, Tan Y, 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.05.004.

[71] Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic 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. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5.

[72] 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) transplan[J]. Blood, 2006, 108(7): 2470-2475. DOI: 10.1182/blood-2006-04-006981.

[73] Piekarska A, Wisniewski P, Lewandowski K, et al. Immune status against hepatitis B in patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation-factors affecting early and long-lasting maintenance of protective anti-HBs titers[J]. Front Immunol, 2020, 11: 86523. DOI: 10.3389/fimmu.2020.586523.

[74] Kaloyannidis P, Batsis I, Yannaki E, et al. Allografted recipients immunized against hepatitis B virus are at high risk of gradual surface antibody (HbsAb) disappearance post transplant, regardless of adoptive immunity transfer[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13(9): 1049-1056. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.05.009.

[75] Chaichotjinda K, Anurathapan U, Boonsathorn S, et al. Immune responses to hepatitis B vaccination after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric and young adult patients[J]. Clin Transplant, 2020, 34(10): e14024. DOI: 10.1111/ctr.14024.

[76] Conrad A, Perry M, Langlois M-E, et al. Efficacy and safety of revaccination against tetanus, diphtheria, haemophilus influenzae type b and hepatitis B virus in a prospective cohort of adult recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(9): 1729-1737. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.05.006.

[77] Haynes AS, Curtis DJ, Campbell K, et al. An immune recovery-based revaccination protocol for pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients: revaccination outcomes following pediatric HSCT[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(4): 317-326. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.01.017.

[78] Takahata M, Hashino S, Onozawa M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection[J]. Transpl Infect Dis, 2014, 16(5): 797-801. DOI: 10.1111/tid.12283.

[79] Hammond SP, Ho VT, Marty FM. Hepatitis B virus vaccination after allogeneic hematopoietic cell transplantation prevents post-transplantation hepatitis b virus reactivation[J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(7): 402.e1-402. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.04.004.

[80] 中华医学会血液学分会感染学组, 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组, 中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟. 血液肿瘤免疫及靶向药物治疗相关性感染预防及诊治中国专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9): 717-727. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.002.

[81] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会. 靶向B细胞和浆细胞的CAR-T细胞治疗中防治乙型肝炎病毒再激活的中国专家共识(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(6): 441-446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.06.001.

（收稿日期：2023-05-01）
（本文编辑：徐茂强）