

造血干细胞移植相关乙型肝炎病毒再激活研究进展

钮婧歆 徐杨 吴德沛

苏州大学附属第一医院血液科, 苏州大学医学部, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 江苏省血液研究所, 苏州大学造血干细胞移植研究所, 苏州 215006

通信作者: 吴德沛, Email: wudepei@suda.edu.cn

基金项目: 国家科技重大专项课题(2017ZX09304021); 国家重点研发计划(2019YFC0840604、2017YFA0104502); 江苏省重点研发计划(BE2019798); 江苏省医学杰出人才项目(JCRCA2016002); 江苏省科教强卫工程-临床医学中心(YXZX2016002)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.016

Progress in the research of HBV reactivation in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation

Niu Jingxin, Xu Yang, Wu Depei

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Medical College of Soochow University, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, Institute of Blood and Marrow Transplantation, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Wu Depei, Email: wudepei@suda.edu.cn

乙型肝炎病毒再激活(HBVr)是造血干细胞移植(HSCT)的常见并发症^[1]。接受异基因HSCT(allo-HSCT)的患者HBVr发生率很高(14%~78%),其中未接受预防性抗病毒治疗的患者死亡率为5%~22%^[2]。接受自体HSCT(auto-HSCT)的患者HBVr发生率相对较低,但同样是HBVr的高危因素^[3]。中国是乙型肝炎流行地区,60岁以下人群中7.18%为乙肝表面抗原(HBsAg)携带者^[4]。这也导致国内HSCT供者和受者常为HBV慢性携带者^[5]。多年来,HSCT安全性提高,适应证和供者来源扩大,有望成为恶性血液病患者的主要治疗手段^[3,5]。本文我们就HSCT相关HBVr的表现、高危因素和防治综述如下。

一、HBVr的定义及临床表现

HBVr表现为开始免疫抑制治疗后慢性乙型肝炎的恶化或已缓解的HBV感染重新激活^[6-7]。为建立标准化定义,公认需满足的条件有:①HBV DNA水平与基线相比急剧上升(若缺少基线水平,则采用HBV DNA绝对值);②血清ALT水平升高;③血清逆转(HBsAg转阳)^[3]。最新的美国肝病研究协会(ASLD)^[8]和亚太肝病研究协会(APASL)指南^[9]提供了更完善的定义(表1)。

HBVr在临床上既可表现为无症状肝炎,又可能导致严重肝炎伴肝功能障碍^[6],可能中断或停止原计划的免疫抑制治疗,对疾病治疗产生负面影响^[10]。通过测定HBV DNA和血清ALT可将HBVr分为3个阶段^[6](表2)。

二、HSCT相关HBVr的病因及危险因素

HBV病毒基因组的共价闭环环状DNA(cccDNA)是病毒在肝细胞核内转录和复制的稳定模板,HBV的终身储存库^[3]。免疫抑制剂可恢复肝细胞内HBV病毒复制,使之成为细胞毒性T细胞靶点,导致临床肝炎。

预防HBVr的关键是在免疫抑制治疗前进行风险分层以便及时开始抗病毒治疗^[7]。可将危险因素分为病毒学因素、免疫抑制因素和其他宿主因素^[6]。

(一)病毒学因素

HBsAg阳性供者并非HSCT禁忌证^[3,11-12],但可造成病原体向受者传播,显著增加HBVr风险^[5]。相反,供者过继免疫清除受者血清中的HBsAg可降低HBVr风险。回顾性研究显示,抗-HBs阳性供者对抗-HBc阳性HSCT受者有保护作用^[11,13]。供者缺乏抗-HBs时,HSCT受者更易发生HBVr^[1]。这也为预防HBVr提供了一个很好的方向。

移植受者中HBsAg阳性者HBVr风险最高,HBsAg阴性、抗-HBc阳性者次之。研究表明HBsAg再现是预测HBVr的最重要依据,高抗-HBc滴度为HBVr的危险因素,抗-HBc是目前检测cccDNA持续存在最好的标志物^[14]。患者血清HBV DNA水平与HBVr风险正相关^[7]。在HBsAg阴性、抗-HBc阳性受者中,低抗-HBs水平患者HBVr风险增加^[3,7]。

近年一项回顾性研究显示,有5.4%的多发性骨髓瘤和淋巴瘤患者在HSCT前化疗期间抗-HBc转阴,此类患者仍存

表 1 乙型肝炎病毒再激活(HBVr)和肝炎再燃的定义

制定者	HBVr定义	肝炎再燃定义
AASLD	1. 对于 HBsAg 阳性的患者,满足以下条件之一:①相对于基线水平,HBV DNA 升高 $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml;②基线水平为 0,HBV DNA 升高 $\geq 3 \log_{10}$ IU/ml;③基线水平检测不到,HBV DNA 升高 $\geq 4 \log_{10}$ IU/ml 2. 对于 HBcAb 阳性和 HBsAg 阴性的患者,满足以下至少一条:①检测到 HBV DNA;②HBsAg 转阳(血清逆转)	ALT 升高至 ≥ 3 倍基线水平,且 >100 U/L
APASL	1. 相对于基线水平,HBV DNA 升高 $> 2 \log_{10}$ IU/ml 2. 先前 HBV DNA 水平稳定或检测不到的患者,新出现的 HBV DNA ≥ 100 IU/ml 3. 基线水平为 0,HBV DNA $\geq 20\ 000$ IU/ml	ALT 间歇升高至 > 5 倍正常值上限,且 > 2 倍基线水平

注:AASLD:美国肝病研究协会;APASL:亚太肝病研究协会;HBsAg:乙肝表面抗原;HBcAb:乙肝核心抗体;HBV:乙型肝炎病毒

表 2 乙型肝炎病毒再激活的实验室检查表现

乙型肝炎病毒再激活临床阶段	ALT 水平	病毒载量
阶段 1	正常	增加
阶段 2	升高,偶尔正常	减少
阶段 3	正常	减少至基线水平

注:ALT:丙氨酸氨基转移酶

在 HBVr 风险,提示我们需要全面回顾 HBV 感染史^[15]。

HBVr 与受者的 S 基因免疫逃逸突变和供者的前核心/核心启动子突变相关^[6],HBV 基因型与 HBVr 之间的关联值得进一步研究。HBV 与其他病毒如丙型肝炎病毒(HCV)、巨细胞病毒(CMV)等的合并感染也可能增加 HBVr 风险^[6]。

(二)免疫抑制因素

HSCT 及抗 CD20 药物(如利妥昔单抗)治疗为 HBVr 的高风险因素^[10]。最近一项历时 11 年的回顾性研究首次将三个治疗组(allo-HSCT、auto-HSCT、含利妥昔单抗的化疗)的 HBV 再激活率进行比较,allo-HSCT 组最高,auto-HSCT 组次之。auto-HSCT 受者相比 allo-HSCT 受者细胞免疫抑制较弱,时间较短,但同样是 HBVr 的独立危险因素。日本一项全国性回顾性研究表明,HBV 感染已缓解的患者经 auto-HSCT 移植后 2 年和 5 年的 HBVr 累积发生率分别为 16% 和 30.6%^[16]。

(三)其他宿主因素

近年中国香港一项前瞻性研究表明受者慢性移植物抗宿主病(cGVHD)是 HBVr 的高危因素^[17],且 HBVr 风险随免疫抑制持续时间延长而增加。此外,多项研究表明高龄^[17]和男性^[6-7,18]为 HSCT 受者 HBVr 的独立危险因素。宿主因素还包括需要免疫抑制治疗的其他基础疾病(如乳腺癌、类风湿关节炎等)^[6-7]。

三、HSCT 相关 HBVr 的防治

(一)疫苗接种

获得性免疫在控制 HBV 感染方面具有临床意义,建议所有抗-HBs 阴性的供者和受者在移植前接种乙肝疫苗^[19-20]。在移植后 6 个月和接种疫苗后 1~2 个月都应定期评估抗-

HBs 滴度,建议抗-HBs 滴度 < 10 IU/L 的患者考虑第二轮疫苗接种^[3,12]。

(二)供者感染 HBV 对受者的影响及预防原则

HBV 感染并非 HSCT 供者的禁忌证,但供者血清 HBV DNA 阳性反映的 HBV 复制活跃和病毒载量高是造成移植后 HBV 感染的主要因素^[21]。既往研究表明,HSCT 受者 HBVr 的高发生率与 HBV 感染(HBsAg 阳性,特别是抗-HBe 阳性)供者的骨髓输注有关。最近,国内 Wu 等^[5]的一项队列研究表明,在 HSCT 期间,HBV 病原体可通过干细胞从 HBsAg 阳性供者传播至受者,显著增加 HBVr 风险。HSCT 受者接受 HBsAg 阳性供者的干细胞后,HBVr 的发生率为 48%~55.5%。但同时,国内 HSCT 供者常为 HBV 慢性携带者^[4-5],可能是患者唯一的选择,因此预防供者导致的受者感染意义重大,目前的预防策略进展如下:

1. 若 HSCT 供者为 HBsAg 阳性:中国香港的研究小组率先对 HBsAg 阳性供者和受者行抗病毒治疗,HBsAg 阴性受者接种 HBV 疫苗,成功将 HSCT 后 HBVr 发生率降至 6.9%^[22]。ECIL-5^[20]的建议与其一致。近年来,乙肝免疫球蛋白(HBIG)在预防乙肝母婴传播^[23]、HBcAb 阳性供者肝移植后 HBVr 中的作用得到逐步验证^[24]。国内一项队列研究^[5]基于此改进了方案:对 HBV DNA 阳性供者行抗病毒治疗直至 HBV DNA 转阴方可移植,对 HBsAg 阳性受者行预防性抗病毒治疗至少 12 个月,HBsAg 阴性受者移植后 0、1 和 2 个月用 HBIG 被动免疫,移植后一年 HBsAg 仍为阴性的受者接种 HBV 疫苗。该策略下 HBVr 与供者 HBsAg 阴性组相似且具有成本效益,还可减少预防性抗病毒药物引发的耐药,有望增加 HBV 流行地区 HSCT 的供者来源。

2. 若 HSCT 供者抗-HBc 阳性,HBsAg 和抗-HBs 均为阴性:结合 Tomblyn 等^[12]提出的方案对供者进行 HBV DNA 检测,HBV DNA 阳性则参见 HBsAg 阳性供者的处理情形。HBV DNA 阴性,则重复检测,若 HBV DNA 仍为阴性,则无需对供者采取进一步预防措施。Liu 等^[1]的研究表明对于有 HBV 暴露的受者,抗-HBs 阳性供者在同等条件下比失去保护性免疫的供者更优,患者的防治方案根据受者血清学状况而定,分类见后。但对抗-HBc 阳性供者移植的 HBV 阴性受

者, ECIL-5 和意大利指南都建议即便供者 HBV DNA 为阴性, 也应进行预防性抗病毒治疗^[19,20]。

三、防治 HSCT 受者 HBVr

目前对于 HSCT 移植受者的干预措施可分为三类^[7]: 预防性抗病毒治疗、抢先抗病毒治疗和治疗性抗病毒治疗。其中治疗性抗病毒疗效较差^[25]。三项随机对照研究表明, 对 HSCT 移植受者, 预防性抗病毒治疗在防治 HBVr 方面比抢先抗病毒治疗更有效, 抢先抗病毒治疗的局限在于其依赖对 HBV DNA 水平的密切监测, 难以及时开始抗病毒治疗。

(一) HBsAg 阳性受者

根据现有指南, HBsAg 阳性的 HSCT 受者, 无论 HBV DNA 是否为阳性, 都应进行预防性抗病毒治疗, 应在移植前至少一周开始, 并持续至少 1 年^[8,26]。近期一项大型回顾性研究表明 HBV DNA 和 HBsAg 消失伴抗-HBs 出现是感染消退的标志, 此时允许暂停抗病毒治疗^[18]。但也有研究指出在此类患者中考虑终生抗病毒治疗是合理的^[19]。此类患者总死亡率高, 目前关于抗病毒治疗最佳持续时间的研究有限, 需要更多研究验证停药安全性^[18]。

早年对接受免疫抑制治疗的 HBsAg 阳性患者预防性使用拉米夫定后, 患者无肝炎生存率明显高于未接受治疗患者 (94.1% 对 54.3%)^[27], 且具有安全性。但近年来, HBV 多聚酶基因 YMDD 突变导致 HBV 对拉米夫定耐药突变株出现^[28], 拉米夫定的预防性抗病毒疗效下降, 尤其在长期给药的情况下^[10]。

一项回顾性研究比较了拉米夫定与恩替卡韦在 216 例 HBsAg 阳性 allo-HSCT 受者中的疗效, 恩替卡韦组 HBVr 累积发病率更低, 只有 1 例发生耐药性突变^[29]。两项大型前瞻性研究^[30-31]也表明, 恩替卡韦对慢性 HBV 感染患者在组织学改善、病毒学应答和 ALT 水平正常化方面比拉米夫定更有效。

第二、三代核苷类似物 (NA) 已投入临床使用。近年国内一项网状 Meta 分析评价了 5 种口服核苷类似物 (恩替卡韦、阿德福韦、替比夫定、替诺福韦和拉米夫定) 对接受 HSCT 的慢性乙型肝炎患者预防 HBVr 的疗效。结果表明, 第三代抗病毒药物替诺福韦和恩替卡韦对预防 HBVr 最有效^[32]。因二者具有更强大的抗病毒活性和更高的耐药遗传屏障, 在 HBVr 的高危患者治疗中得到意大利指南、美国临床肿瘤学会 (ASCO) 和美国传染病学会 (IDSA) 最新指南的一致推荐^[19,33]。此外, 二者安全性高, 无骨髓抑制, 药物相互作用少。对于严重肾损害患者, 恩替卡韦引起近端肾小管功能障碍和肾功能不全的风险更低。而对于曾接受拉米夫定治疗的患者, HBV 可能产生耐药性, 更推荐替诺福韦^[19]。

目前, 恩替卡韦和替诺福韦可作为预防 HBVr 的首选药物, 尤其是针对 HBV DNA 水平较高或需要长期治疗的患者^[6]。但由于拉米夫定广泛可得且价格低廉, Sasadeusz 等^[34]认为医疗资源紧张的地区仍可考虑使用。

(二) HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性受者

最新的 EASL^[26]、AASLD^[8] 和意大利指南^[2,19] 推荐在抗-

HBc 阳性的 HSCT 受者中预防性使用核苷类似物。Meta 分析显示, 此类患者中抗-HBs 阳性者 HBVr 风险较低, 抗-HBs 阴性者应预防性抗病毒^[35]。

针对 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性的 HSCT 受者, 若选用拉米夫定, 短期使用不足以在移植后防治 HBVr, 长期使用有效^[10]。EASL^[26] 和意大利指南^[19] 也建议此类患者若使用拉米夫定预防性治疗至少持续 18 个月。AASLD^[8] 和 EASL^[26] 在最新指南中推荐使用恩替卡韦、替诺福韦酯 (TDF) 或富马酸丙酚 (TAF)。一项前瞻性研究认为, HBVr 患者一旦获得抗-HBs, 可安全停用恩替卡韦^[36], 但国内 Wang 等^[37] 指出该结论可能是样本有限、疾病类型多样、临床条件不同和随访时间过短所致, 认为即使已经获得保护性免疫, 为预防 HBVr, 延长抗病毒治疗是必需的。对于 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性的 HSCT 受者, 选用拉米夫定还是恩替卡韦或替诺福韦仍存在争议^[10]。抗病毒治疗的最佳治疗时间和治疗终点有待进一步研究。

Liao 等^[4] 的前瞻性研究表明移植前抗病毒治疗是安全的。Lok 等^[25] 认为, 对此类患者预防性抗病毒治疗最优^[25]。但在抗-HBc 阳性率高的地区, 普遍的预防性抗病毒治疗可能占用大量医疗资源。APASL^[9] 的建议是, 在免疫抑制治疗期间和治疗后至少 12 个月, 密切监测患者 HBV DNA, 一旦阳性就开始抗病毒治疗。过去几年中, Seto 等^[17] 首次提出根据患者的年龄和 GVHD 的发生情况分类: 对于年龄 ≥ 50 岁的患者, 无论是否发生 cGVHD, 行预防性抗病毒; 对于 < 50 岁且无 cGVHD 的患者, 定期监测 HBV DNA, 该策略的临床疗效还需要前瞻性研究进一步验证。

值得注意的是, 除非患者血清 HBV DNA 基线水平较高 (如 $> 4 \log_{10}$ IU/ml), 不主张推迟免疫抑制治疗, 必须权衡防治 HBVr 的收益与潜在疾病进展的风险^[7]。

四、监测

HSCT 后 HBVr 的治疗面临病毒载量高、受者免疫抑制状态和并发症多等挑战^[4], 因而 HBVr 发生时间晚, 治疗时间长。allo-HSCT 后 HBVr 的中位发生时间为 10~48 个月, auto-HSCT 后 HBVr 的中位发生时间为 16 个月, 尤其是接受 allo-HSCT 的 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性患者, 移植后 HBVr 的发生时间可延迟至数年^[3]。一项回顾性研究中, HBsAg 血清逆转的累积发生率从第 1 年末的 9% 上升至第 4 年末的 43%^[7]。近期 Seto 等^[17] 的前瞻性研究中, 对 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性的 allo-HSCT 受者进行 HBV DNA 监测, 每月 1 次直至移植后 104 周, 然后每 3 个月 1 次。一旦患者 HBV DNA $> 10\ 000$ IU/L 即接受恩替卡韦治疗, 该策略下无 HBVr 发生, 体现了 HBV DNA 监测的意义。目前普遍认为患者在停止预防性抗病毒治疗后必须定期进行乙肝血清学检查和 HBV DNA 监测, 其中 HBV DNA 监测比血清学检测更敏感。

对 HBsAg 阳性的 HSCT 受者, 应在抗病毒预防前、后定期进行病毒学和血清学监测, 最好在抗病毒预防期间也进行监测, 尤其在停止治疗后需密切监测 (每 1~3 个月 1 次)^[2]。对 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性的 HSCT 受者, ECIL-5 建议每

3个月进行1次HBV DNA监测^[20]。APASL^[9]和EASL^[26]最新指南都建议在免疫抑制治疗期间和治疗后密切监测HBV DNA至少12个月。最佳的监测方案需要更多前瞻性研究验证^[1]。在无法进行定期HBV DNA监测的中心,应对患者进行预防性抗病毒治疗。

五、小结

HSCT后HBVr定义的标准化,对其病因和危险因素的充分认识有助于该并发症的防治和管理。防治移植供者导致的受者感染,有针对性地对供者和受者进行疫苗接种,对移植受者采取预防性抗病毒治疗和定期监测,可有效降低患者HBVr发生率。期待未来更多的前瞻性研究,使移植受者的治疗和监测方案更精准,以降低HSCT后HBVr的发生率和死亡率。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Gentile G, Andreoni M, Antonelli G, et al. Screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy for hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation: a systematic review [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(12): 916-923. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.06.024.
- [3] Gentile G, Antonelli G. HBV Reactivation in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Narrative Review [J]. *Viruses*, 2019, 11(11). DOI: 10.3390/v11111049.
- [4] Liao YP, Jiang JL, Zou WY, 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.
- [5] 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.
- [6] Smalls DJ, Kiger RE, Norris LB, et al. Hepatitis B Virus Reactivation: Risk Factors and Current Management Strategies [J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(12):1190- 1203. DOI: 10.1002/phar.2340.
- [7] Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(4):209- 219. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.216.
- [8] Terrault NA, Lok A, 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.
- [9] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian- Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update [J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 1- 98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
- [10] Zappulo E, Nicolini LA, Di Grazia C, 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.
- [11] 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.
- [12] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(10): 1143- 1238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Park H, Kim DY, Kim SJ, et al. HBsAg-Negative, Anti-HBc-Negative Patients Still Have a Risk of Hepatitis B Virus-Related Hepatitis after Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma or Malignant Lymphoma [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(4):1121-1129. DOI: 10.4143/crt.2017.329.
- [16] Tsukune Y, Sasaki M, Odajima T, et al. Incidence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma in an era with novel agents: a nationwide retrospective study in Japan [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(12): 631. DOI: 10.1038/s41408-017-0002-2.
- [17] 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. DOI: 10.1002/hep.29022.
- [18] 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]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(10): 2992- 3000. DOI: 10.1007/s10620- 019- 05614-6.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.06.023.
- [20] Mallet V, van Bömmel F, 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.
- [21] Lau GK, Lie AK, Kwong YL, et al. A case-controlled study on the use of HBsAg-positive donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2000, 96(2):452-458.
- [22] 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.
- [23] Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2006, 332(7537): 328-336. DOI: 10.1136/bmj.38719.435833.7C.
- [24] Shin M, Chang SH. De Novo Hepatitis B Infection From Hepatitis B Core Antibody-Positive Donors During Hepatitis B Immunoglobulin Prophylaxis [J]. *Exp Clin Transplant*, 2016, 14(1): 106-108. DOI: 10.6002/ect.2015.0136.
- [25] 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. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00013.
- [26] Idilman R. Management of special patient groups with hepatitis B virus infection: The EASL 2017 Clinical Practice Guidelines [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28(6):518-521. DOI: 10.5152/tjg.2017.171017.
- [27] Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Hepatology*, 2002, 36(3):702-709. DOI: 10.1053/jhep.2002.35068.
- [28] Hsu C, Hsiung CA, Su JJ, 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. DOI: 10.1002/hep.22106.
- [29] 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.
- [30] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(10):1011-1020. DOI: 10.1056/NEJMoa051287.
- [31] Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(10):1001-1010. DOI: 10.1056/NEJMoa051285.
- [32] 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.
- [33] Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(30): 3043-3054. DOI: 10.1200/JCO.18.00374.
- [34] Sasadeusz J, Grigg A, Hughes PD, et al. Screening and Prophylaxis to Prevent Hepatitis B Reactivation: Introduction and Immunology [J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23(3):487-492. DOI: 10.1016/j.cld.2019.04.009.
- [35] 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.
- [36] Tamori A, Hino M, Kawamura E, et al. Prospective long-term study of hepatitis B virus reactivation in patients with hematologic malignancy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(9): 1715-1721. DOI: 10.1111/jgh.12604.
- [37] Wang Q, Xu ZQ, Fu JJ, et al. Hepatitis B virus reactivation recurred after the cessation of entecavir in an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patient [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2017, 41(4):e48-e50. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.05.012.

(收稿日期:2020-09-07)

(本文编辑:刘爽)