

· 基层常见疾病诊疗指南 ·

慢性乙型肝炎基层诊疗指南(实践版·2020)

中华医学会 中华医学会杂志社 中华医学会全科医学分会 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会 慢性乙型肝炎基层诊疗指南编写专家组

通信作者: 贾继东, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心 100050, Email: jia_jd@ccmu.edu.cn; 侯金林, 南方医科大学深圳医院肝病中心 518110, Email: jlhoumu@163.com; 黄志威, 香港大学深圳医院全科医学科 518053, Email: wongwcw@hku.hk

【关键词】 指南; 肝炎, 乙型

Guideline for primary care of chronic hepatitis B: practice version(2020)

Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, Editorial Board of Chinese Journal of General Practitioners of Chinese Medical Association, Expert Group of Guidelines for Primary Care of Chronic Hepatitis B

Corresponding author: Jia Jidong, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China, Email: jia_jd@ccmu.edu.cn; Hou Jinlin, Hepatology Center, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518110, China, Email: jlhoumu@163.com; Huang Zhiwei, Department of General Practice, the University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, China, Email: wongwcw@hku.hk

一、概述**(一) 定义**

慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染: 指乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和/或 HBV 脱氧核糖核酸(HBV DNA)阳性 6 个月以上。

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB): 指由 HBV 持续感染 6 个月以上引起的慢性肝脏炎症性疾病。

(二) 流行病学

HBV 感染是导致肝硬化和肝癌等慢性肝病的主要原因。据估计, 目前我国全人群 HBsAg 流行率为 5%~6%, 慢性 HBV 感染者约 7 000 万例, 其中 CHB 患者 2 000 万~3 000 万例^[1]。尽管 HBV 相关疾病所致的医疗负担很重, CHB 的治疗方法也不断发展, 但大多数 HBV 感染者对自身感染状况知晓率仍较低, 导致部分患者就医时已经进展到疾病

晚期。因此 CHB 的早期筛查、诊断及后续的关怀管理是防治的关键环节。

(三) 传播

HBV 主要经母婴、血液和性接触传播。在我国实施新生儿乙型肝炎疫苗免疫规划后, 母婴传播已大幅度减少。以下人群有较高的 HBV 感染风险: 注射毒品史者、应用免疫抑制剂治疗者、既往有输血史、接受血液透析者、丙型肝炎病毒(HCV)感染者、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者、HBsAg 阳性者的家庭成员、有接触血液或体液职业危险的卫生保健人员和公共安全工作人员、多个性伴侣、男男性行为者、囚犯以及未接种乙型肝炎疫苗的糖尿病患者^[2]。

HBV 不经过呼吸道和消化道传播, 因此日常学习、工作或生活接触, 如在同一办公室工作(包括共用计算机等)、握手、拥抱、同住一宿舍、同一餐厅

DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210120-00078

收稿日期 2021-01-20 本文编辑 赵静姝 刘岚

引用本文: 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(实践版·2020)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(3): 281-289. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210120-00078.



用餐等无血液暴露的接触,不会传染 HBV。

(四)自然史和发病机制

1.HBV 感染的自然史:慢性 HBV 感染的自然史一般划分为 4 个时期,即免疫耐受期、免疫清除期、免疫控制期和再活动期^[3](见表 1)。并非所有的 HBV 感染者都经过以上 4 期,也不一定是连续的,而且此分期并不直接等同于抗病毒治疗的标准和适应证。例如,青少年或成年时期感染 HBV,多无免疫耐受期而直接进入免疫清除期。

表 1 慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染的自然史

分期	特征
免疫耐受期(慢性 HBV 携带状态)	多为围生期和婴幼儿时期,血清 HBsAg、HBeAg 和抗-HBe 同时阳性,HBV DNA 水平高(通常 HBV DNA $>2\times 10^7$ IU/ml),ALT 正常;肝组织学无明显炎症坏死和纤维化
免疫清除期(HBeAg 阳性 CHB)	HBeAg 阳性阶段,ALT 持续或反复异常及高 HBV DNA 水平(通常 HBV DNA $>2\times 10^4$ IU/ml),可出现 HBeAg 阴转,抗-HBe 阳转,ALT 持续或间歇升高;肝组织学有明显炎症坏死和/或肝纤维化,可发展成肝硬化和肝衰竭
免疫控制期(非活动性 HBsAg 携带状态)	低复制期,ALT 正常,低 HBV DNA 水平(HBV DNA $<2\times 10^3$ IU/ml)或检测不到;肝组织学无炎症或仅有轻度炎症,可有不同程度的纤维化,在发展为明显肝病之前出现 HBeAg 血清学转换的此期患者,发生肝硬化和 HCC 的风险明显减少
再活动期(HBeAg 阴性 CHB)	5%~15%的非活动期患者,可出现一次或多次肝炎发作,ALT 持续或反复异常,HBV DNA $>2\times 10^3$ IU/ml,表现为 HBeAg 阴性 CHB,可再次出现 HBeAg 阳转;肝组织学有明显炎症坏死和/或纤维化

注:HBsAg 乙型肝炎 e 抗原;CHB 慢性乙型肝炎;HBsAg 乙型肝炎表面抗原;抗-HBe 乙型肝炎核心抗体;ALT 丙氨酸转氨酶;抗-HBe 乙型肝炎 e 抗体;HCC 肝细胞癌

2.发病机制:CHB 的发病机制较为复杂,迄今尚未完全阐明。大量研究表明,HBV 不直接杀伤肝细胞,而是通过免疫应答导致肝细胞损伤及炎症坏死,而炎症坏死的持续存在或反复出现,

是慢性 HBV 感染者进展为肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的重要因素。

二、检测

(一)检测对象

建议在不涉及入托、入学、入职的健康体格检查或医疗活动中,在保护隐私的前提下,对未进行乙型肝炎免疫的儿童以及 18 岁以上成人积极进行 HBsAg 和乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)检测,以达到早期诊断、早期治疗、降低疾病危害的目的^[1]。

(二)检测方法

1. HBV 血清学检测:目前为 HBV 感染的首选检测方法。HBV 血清学标志物包括 HBsAg、抗-HBs、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎 e 抗体(抗-HBe)、乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)和抗-HBc IgM。临床意义见表 2、3^[4]。

2. HBV DNA 定量检测:主要用于判断 HBV 复

表 2 乙型肝炎病毒(HBV)血清学标志物的临床意义

标志物	临床意义
HBsAg	阳性表示存在 HBV 感染;如果 HBsAg 在窗口期未被检测出,可检验出 HBV DNA;HBsAg 定量检测可用于预测疾病进展、抗病毒疗效和预后等
抗-HBs	为保护性抗体;阳性表示具备 HBV 免疫力,见于乙型肝炎康复期及接种乙型肝炎疫苗者
HBeAg	阳性表示 HBV DNA 水平高,传染性强
抗-HBe	预示 HBV DNA 复制水平下降,仍具有传染性
抗-HBc	主要是 IgG 抗体,只要感染过 HBV,无论病毒是否被清除,此抗体多为阳性
抗-HBc IgM	多见于急性乙型肝炎,可持续 6 个月;也可在 CHB 急性发作时出现
HBV DNA	在 HBV 感染早期先于 HBsAg 出现,可判断 HBV 感染病毒复制水平,预测疾病发展,并用于抗病毒治疗适应证的选择和疗效判断等

注:HBsAg 乙型肝炎表面抗原;抗-HBs 乙型肝炎表面抗体;HBeAg 乙型肝炎 e 抗原;抗-HBe 乙型肝炎 e 抗体;抗-HBc 乙型肝炎核心抗体;CHB 慢性乙型肝炎

表 3 乙型肝炎病毒(HBV)血清学标志物临床意义组合分析^[4]

HBsAg	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc	抗-HBc IgM	HBV DNA	临床意义
-	-	-	-	-	-	-	从未感染过 HBV
-	+	-	-	-	-	-	接种乙肝疫苗或注射乙肝免疫球蛋白后产生免疫
-	-	-	+/-	+	-	+	隐匿性乙肝感染,少见,但对于免疫抑制或放化疗患者的监测有意义
+	-	+/-	+/-	+	+	+	急性感染或慢性感染急性发作
+	-	+/-	+/-	+	-	+/-	慢性感染
-	+	-	+/-	+	-	-	既往感染已恢复,有免疫力

注:HBsAg 乙型肝炎表面抗原;抗-HBs 乙型肝炎表面抗体;HBeAg 乙型肝炎 e 抗原;抗-HBe 乙型肝炎 e 抗体;抗-HBc 乙型肝炎核心抗体;- 阴性;+ 阳性

制水平,用于抗病毒治疗适应证的选择和疗效判断。HBV DNA 定量多采用实时定量聚合酶链反应法,其检测下限值因不同生产厂商的试剂而异。

3. 生物化学检查^[5]:包括丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)、血清胆红素、外周血常规检测、甲胎蛋白(AFP)等。

4. 肝纤维化无创性诊断检查:主要介绍3种方法,AST和血小板比率指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)、肝纤维化4因子指数(fibrosis 4 score, FIB-4)和瞬时弹性成像(transient elastography, TE),其中APRI评分、FIB-4简单易行,可在社区开展并用于肝纤维化的评估,TE因受到设备限制,适合大型医院进行检查。

(1)APRI评分:APRI评分可用于肝硬化的评估,APRI计算公式为:[AST/正常值上限(upper limit of normal, ULN)×100]/血小板计数(×10⁹/L)。成人中APRI评分≥2提示患者存在肝硬化,APRI<1则排除肝硬化;该指数用于评估HBV相关肝纤维化程度的准确性较低。

(2)FIB-4:FIB-4基于ALT、AST、血小板和患者年龄来计算,可用于CHB患者肝纤维化的诊断和分期。FIB-4计算公式为:年龄(岁)×AST(IU/L)/[血小板计数(×10⁹/L)×√ALT(IU/L)]。慢性HBV感染者以FIB-4≥3.25判断Metavir评分≥F3(肝活检提示汇管区纤维扩大伴大量间隔,结构紊乱,伴或不伴肝硬化)的特异度为97%,>30岁人群中FIB-4≤0.70排除乙型肝炎肝硬化的阴性预测值高达96%。

(3)TE:TE作为一种较为成熟的无创检查,其优势为操作简便、可重复性好,能够比较准确地识别轻度肝纤维化和进展性肝纤维化或早期肝硬化;但其测定成功率受肥胖、肋间隙大小以及操作者的经验等因素影响,其测定值受肝脏炎症坏死、胆汁淤积以及重度脂肪变等多种因素影响。TE的临床应用指导参见《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)》^[6]。

5. 影像学检查:主要目的是监测慢性HBV感染的临床疾病进展,包括了解有无肝硬化及门脉高压征象、发现肝占位病变并鉴别其性质,尤其是监测和诊断HCC^[6],肝癌首次确诊时的大小和预后密切相关,定期复查腹部超声是最为有效筛查早期肝癌的手段。建议没有肝硬化的CHB人群每6个月

复查1次,有肝硬化的CHB患者每3个月1次。超声造影能更好地鉴别占位性质。

(三)检测策略

建议对未进行乙型肝炎免疫的儿童以及既往未进行HBV相关检查的18岁以上人群在健康体检或临床就诊时进行HBsAg和抗-HBs检测,如HBsAg阳性,提示存在HBV感染,再进一步检查HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗-HBc IgM、HBV DNA、肝功能和腹部超声。检测策略见图1。

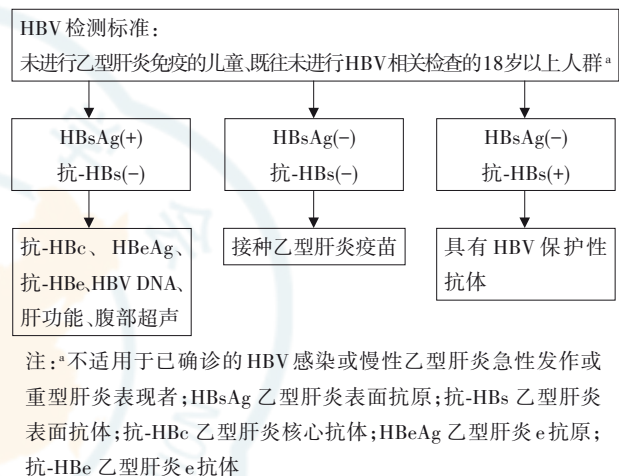


图1 乙型肝炎病毒(HBV)检测策略

三、诊断与转诊

(一)诊断

根据HBV感染者的血清学、病毒学、生物化学试验及其他临床和辅助检查结果,临床上可将慢性HBV感染分为以下几种:

1. 慢性HBV携带状态:又称HBeAg阳性慢性HBV感染^[7-8]。多为年龄较轻的处于免疫耐受期的HBsAg、HBeAg和HBV DNA阳性者,1年内连续随访3次,每次至少间隔3个月,均显示血清ALT和AST在正常范围,HBV DNA通常处于高水平(>2×10⁷ IU/ml),血清HBsAg较高(通常>1×10⁴ IU/ml),肝组织学检查无明显炎症坏死或纤维化。

2. HBeAg阳性CHB:患者处于免疫清除期。血清HBsAg阳性,HBeAg阳性,HBV DNA阳性(通常>2×10⁴ IU/ml),ALT持续或反复异常,或肝组织学检查有明显炎症坏死和/或纤维化。

3. 非活动性HBsAg携带状态^[9]:又称HBeAg阴性慢性HBV感染。为免疫控制期,血清HBsAg阳性、HBeAg阴性、抗-HBe阳性或阴性,HBV DNA<2×10³ IU/ml,HBsAg<1×10³ IU/ml,1年内连续随访3次以上,每次至少间隔3个月,ALT和AST均在正常

范围。影像检查无肝硬化征象,肝组织学检查显示组织学活动指数(HAI)评分<4或根据其他的半定量计分系统判定病变轻微^[10-11]。

4.HBeAg 阴性 CHB:为再活动期。血清 HBsAg 阳性,HBeAg 持续阴性,HBV DNA 阳性(通常 $\geq 2 \times 10^3$ IU/ml),ALT 持续或反复异常,或肝组织学有肝炎病变。

5. 隐匿性 HBV 感染(occult hepatitis B virus infection, OBI)^[12]:其定义为血清 HBsAg 阴性,但血清和/或肝组织中 HBV DNA 阳性。除 HBV DNA 阳性外,80% 患者可有血清抗-HBs、抗-HBe 和/或抗-HBc 阳性,称为血清学阳性 OBI;1%~20% 的 OBI 患者的血清学标志物均为阴性,称为血清学阴性 OBI。诊断主要通过 HBV DNA 检测,尤其对抗-HBe 持续阳性者。其发生机制尚不完全明确。

6. 乙型肝炎肝硬化^[13]:乙型肝炎肝硬化的诊断符合下列(1)和(2)者为病理学诊断,符合(1)和(3)者为临床诊断。

(1)病史及血液检查有 HBV 现症感染(HBsAg 阳性),或有明确的慢性 HBV 感染史(既往 HBsAg 阳性>6 个月,目前 HBsAg 阴性、抗-HBe 阳性)且除外其他病因者。

(2)肝脏活组织检查病理学符合肝硬化表现。

(3)符合以下 5 项中的 2 项及以上者,并排除非肝硬化性门静脉高压者:

①影像学检查显示肝硬化和/或门脉高压征象。

②内镜检查显示食管胃底静脉曲张。

③肝脏 TE 测定显示肝脏硬度符合肝硬化。

④血生物化学检查显示白蛋白水平降低(<35 g/L)和/或凝血酶原时间延长(较对照延长>3 s)。

⑤外周血常规检查显示血小板计数<100×10⁹/L 等。

临床上常根据是否曾出现腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血和肝性脑病等严重并发症,将肝硬化分为代偿期及失代偿期。代偿期肝硬化指影像学、生物化学或血液学检查有肝细胞合成功能障碍或门静脉高压症证据,或组织学符合肝硬化诊断,但无食管胃底静脉曲张破裂出血、腹水或肝性脑病等严重并发症者。失代偿期肝硬化指患者可以出现过食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水等严重并发症之一者。

(二)转诊建议

当患者出现以下情况,建议转诊。

1. 紧急转诊:当 CHB 患者出现急性发作,需要住院治疗时,应考虑及时紧急转诊。

(1)CHB 急性发作:患者有明显的腹胀、纳差、黄疸等明显的肝炎临床症状,肝功能化验明显异常,例如 ALT>5 倍 ULN,或 1 周内血清总胆红素和 ALT 急剧升高。

(2)重型肝炎(肝衰竭):加强对重症肝炎的识别,如 CHB 患者出现极度乏力、食欲明显降低、重度腹胀等症状,神经、精神症状(性格改变、烦躁不安、嗜睡、昏迷等肝性脑病表现),有明显出血、扑翼样震颤等现象时,应紧急转诊。

2. 普通转诊:

(1)初诊肝硬化、HCC 患者建议转诊专科。

(2)免疫抑制剂治疗或癌症化疗的患者。

(3)CHB 经抗病毒治疗 6 个月,ALT 仍持续异常和/或 HBV DNA 阳性患者,应转诊到专科,考虑药物治疗应答不佳,并寻找肝功能异常其他原因。

(4)肾功能不全患者。

(5)HBV 合并 HCV、HIV 感染。

(6)妊娠期女性(HBV DNA 阳性者)。

(7)青少年及儿童患者。

(8)其他:由于其他因素无法处理者。

四、治疗

(一)治疗目标

最大限度地长期抑制 HBV 复制^[2, 14-15],减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、HCC 及其他并发症的发生,从而改善生命质量和延长生存时间。

(二)抗病毒治疗的适应证

抗病毒治疗目前主要依据血清 HBV DNA、ALT 水平和肝脏疾病严重程度,同时需结合年龄、家族史和伴随疾病等因素,综合评估患者疾病进展风险,决定是否需要启动抗病毒治疗^[2, 14-15]。

1. 血清 HBV DNA 阳性的 CHB 患者:若 ALT 持续异常(>1 倍 ULN)且排除其他原因导致的 ALT 升高,均应考虑开始抗病毒治疗。

导致 ALT 升高的其他原因包括:其他病原体感染、药物性肝损伤、酒精性肝炎、脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、全身系统性疾病累及肝脏等其他因素。同时也应排除应用保肝降酶药物后 ALT 暂时性正常。

2. 肝硬化:代偿期肝硬化者,无论 ALT 和 HBeAg 状态,只要 HBV DNA 可检测到,均建议积极抗病毒治疗。对失代偿期肝硬化者,只要 HBsAg 阳

性者,均建议抗病毒治疗。

3.血清 HBV DNA 阳性、ALT 正常者有以下情形之一者,疾病进展风险较大,建议抗病毒治疗:

(1)肝组织学存在明显的肝脏炎症(G2级及以上)或肝纤维化(S2级及以上)。

(2)ALT 持续正常(每3个月检查1次,持续12个月),有肝硬化或肝癌家族史且年龄>30岁者。

(3)ALT 持续正常(每3个月检查1次,持续12个月),无肝硬化或肝癌家族史,年龄>30岁者,建议行无创肝纤维化检查或肝组织学检查,存在明显肝脏炎症或纤维化者。

(4)ALT 持续正常(每3个月检查1次,持续12个月),有 HBV 相关的肝外表现者(肾小球肾炎、血管炎、结节性多动脉炎、周围神经病变等)。

(三)治疗前对 CHB 患者的初步评估

1.对肝病严重度的评估包括病史、体格检查(是否存在肝脏肿大和脾脏肿大)和实验室检查(ALT、AST、碱性磷酸酶、白蛋白、总胆红素、全血细胞计数)和腹部超声。

2.对肝脏相关症状进行详细问诊,根据人血白蛋白水平和凝血酶原时间或国际标准化比值(INR)对肝脏的合成功能进行评估。根据 HBV DNA 定量对病毒复制水平进行评估。

3.对其他合并症的评估:包括合并 HIV、HCV 或丁型肝炎病毒(HDV)、糖耐量受损、血脂异常、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、铁过载以及药物、毒素导致的肝损伤,对所有肝硬化患者应进行 HCC 筛查,并了解 HCC 家族史和用药史。

4.考虑到国内偏远地区的检测条件及药物配备问题,如无 HBV DNA、肝纤维化无创检查等条件,对于慢性 HBV 感染患者,如肝功能持续异常,合并肝炎症状者,也可考虑核苷(酸)类似物(NAs)治疗。

(四)准备治疗之前,应给患者提供咨询建议

包括详细解释治疗收益和可能出现的不良反应、治疗过程中和停药治疗后的随访监测时间间隔和检查项目,长期治疗的必要性、治疗依从性对于疗效和降低耐药风险的重要性,以及突然停止治疗可能引起病毒及生化学反弹或慢加急性肝衰竭,以及长期治疗监测的费用等。

(五)抗病毒治疗的药物

1.NAs 药物的疗效与安全性:恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦为首选的 NAs 药物,可强效抑制病毒复制,改善肝脏炎症,安全性

较好,总体的耐药率发生较低,长期应用可显著降低肝硬化并发症和 HCC 的发生率,减低肝脏相关和全因死亡率。

NAs 总体安全性和耐受性良好,但在临床应用中确有少见、罕见严重不良反应的发生,如肾功能不全(服用阿德福韦酯或富马酸替诺福韦酯)、低磷性骨病(服用阿德福韦酯或富马酸替诺福韦酯)、肌炎或横纹肌溶解(服用替比夫定或拉米夫定)、乳酸酸中毒等(服用恩替卡韦和替比夫定),应引起关注。建议治疗前仔细询问相关病史,对肾功能进行评估,以减少风险。治疗中根据病情需要,定期检测血常规、血清肌酐和肌酸激酶(CK)等,必要时可检测血磷、乳酸和肾小管功能,若出现血肌酐、CK 或乳酸脱氢酶明显升高,并伴相应临床表现者如全身情况变差、明显肌痛、肌无力等症的患者,应及时调整抗病毒方案,并给予积极的相应治疗干预。

2.NAs 的选择:初始患者应首选强效低耐药药物(恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦)治疗。经治或正在使用其他药物治疗的患者,建议换用强效低耐药药物,以进一步降低耐药风险。应用阿德福韦酯治疗患者,建议换用恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦;应用拉米夫定或替比夫定患者,建议换用富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦或恩替卡韦;曾有拉米夫定或替比夫定耐药者,换用富马酸替诺福韦酯或富马酸丙酚替诺福韦;曾有阿德福韦酯耐药者则换用恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦;联合阿德福韦酯和拉米夫定、替比夫定患者,可以换用富马酸替诺福韦酯或富马酸丙酚替诺福韦。

3.干扰素- α 治疗:我国已批准聚乙二醇干扰素(Peg-IFN- α)和普通干扰素(IFN- α)用于治疗慢性乙型肝炎,前者仅需1周注射1次。由于干扰素的治疗较复杂,建议专科治疗和管理。

(六)停止治疗的时机

1.长期 NAs 治疗:对于 CHB 肝硬化患者,推荐长期应用恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦抗病毒治疗。

2.停止治疗:建议与专科医生共同讨论后慎重决定,并和患者制定停药后长期严密随访计划。

3.再治疗:停止应用 NAs 治疗后,可能复发,如果有再活动的迹象(HBsAg 或 HBeAg 转为阳性,ALT 水平升高或 HBV DNA 再次转为阳性),推荐再治疗。

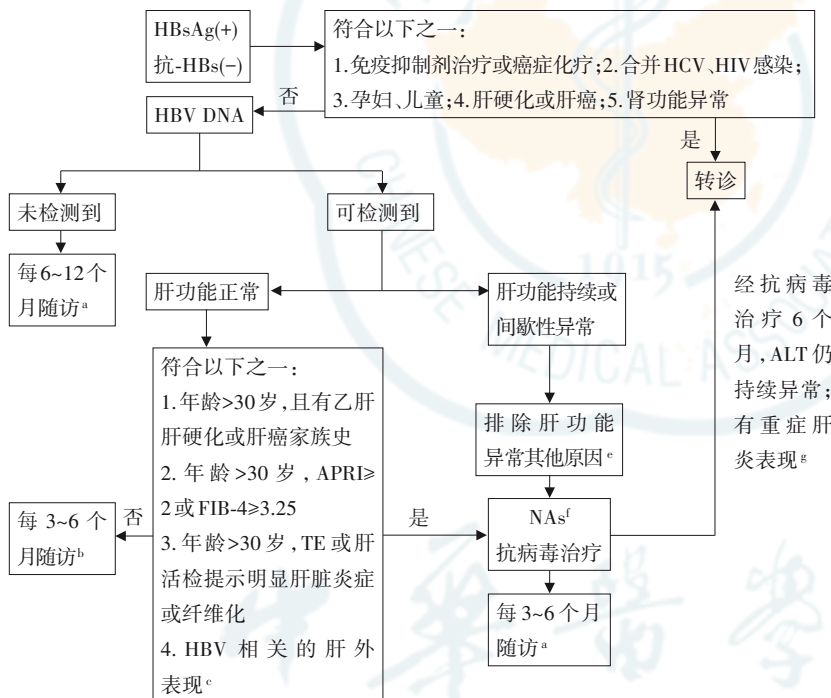
慢性 HBV 感染管理流程见图 2。

五、基层的监测随访

(一) 加强 HBV 检测, 及早发现 HBV 感染者

鼓励所有医疗机构、社区进行 HBV 检测服务, 并制定和实施有关提高 HBV 检测率和上下联动管理的策略。一旦确诊慢性 HBV 感染者, 即纳入慢性 HBV 感染分级管理, 初次评估要询问患者的肝硬化和 HCC 家族史、饮酒史以及免疫接种史, 并定期对患者评估和随访 (见表 4、5)。根据各个地区和基层的条件及能力, 扩展服务内容, 建立起主要的诊断、治疗在医院, 筛查、随访、管理在基层的上下联合管理系统。

(二) 慢性 HBV 携带状态和非活动性 HBsAg 携带状态患者的监测



注: HBsAg 乙型肝炎表面抗原; 抗-HBs 乙型肝炎表面抗体; HCV 丙型肝炎病毒; HIV 人类免疫缺陷病毒; APRI 天冬氨酸转氨酶和血小板 (PLT) 比率指数; FIB-4 肝纤维化 4 因子指数; TE 瞬时弹性成像; NAs 核苷 (酸) 类似物; ALT 丙氨酸转氨酶; ^a 随访项目 HBV DNA、HBV 血清学检测、肝功能、甲胎蛋白、血常规、腹部超声、肝脏硬度值检测; ^b NAs 抗病毒治疗期间的随访标准: 每 3 个月复查外周血常规、肝功能、HBV DNA, 每 6 个月复查腹部超声、甲胎蛋白、HBV 血清学、肝脏硬度值、肾功能、血钙和甲状腺旁腺激素; ^c HBV 相关的肝外表现: 血管炎、皮肤紫癜、结节性多动脉炎、关节痛、周围神经病变、肾小球肾炎等; ^d 持续或间歇异常可定义为 6~12 个月内任意 3 次 ALT 结果低于或高于正常上限, 或每隔 12 个月内固定间隔 3 次 ALT 结果低于或高于正常上限; ^e 肝功能异常的其他原因: 其他病原体感染、药物/毒物、酒精、自身免疫紊乱、肝脏淤血或血管性疾病、遗传代谢性肝损伤、全身系统性疾病; ^f NAs: 恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦片; ^g 重型肝炎 (肝衰竭) 表现: 极度疲乏、黄疸、严重消化道重症、神经精神症状、出血倾向等

图 2 慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染诊治和管理流程图

表 4 慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染分级管理频率

疾病分级	随访频率
非活动性 HBsAg 携带者	每 6~12 个月 1 次
慢性 HBV 携带状态	每 6~12 个月 1 次
HBsAg 阳/阴性 CHB (NAs 治疗)	每 3~6 个月 1 次
CHB 停药后 1 年内	前 3 个月每月 1 次, 之后每 3 个月 1 次
CHB 停药并稳定 1 年后	每 6 个月 1 次

注: HBsAg 乙型肝炎表面抗原; HBeAg 乙型肝炎 e 抗原; CHB 慢性乙型肝炎; NAs 核苷 (酸) 类似物

建议每 6~12 个月进行血常规、生物化学、HBV 血清学标志物、AFP、腹部超声和肝纤维化无创诊断技术等检查, 必要时进行肝活组织检查, 若符合抗病毒治疗指征, 及时启动治疗。

(三) 抗病毒治疗中的监测

定期监测治疗疗效、用药依从性, 以及耐药情况和不良反应。应用 NAs 类药物患者, 建议每 3~6 个月监测血常规、肝脏生物化学指标、HBV DNA 定量和 HBV 血清学标志物、肝脏硬度值测定; 对于无肝硬化者建议每 6 个月 1 次腹部超声检查和 AFP 等, 对于有肝硬化者则建议最好每 3 个月 1 次; 必要时做增强 CT 或增强 MRI 以早期发现 HCC。服用富马酸替诺福韦酯治疗者, 每 6~12 个月监测 1 次血磷和肾功能。

六、预防与健康教育

(一) 一级预防

接种乙型肝炎疫苗是预防 HBV 感染最有效的方法, 包括新生儿乙型肝炎疫苗接种、儿童乙型肝炎疫苗查漏补种、高危人群接种和暴露人群接种。杜绝注射毒品和无防护的高危性行为, 预防 HBV 感染。

1. 疫苗接种:

(1) 接种对象: 乙型肝炎疫苗的接种对象主要是新生儿, 其次为婴幼儿^[16]、15 岁以下未免疫的儿童和高危人群^[4]。

(2) 接种方法: 乙型肝炎疫

表5 慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染随访评估内容

随访项目	未接受抗病毒治疗的 CHB (每6个月1次)	接受抗病毒治疗的 CHB (每3~6个月1次)	乙型肝炎肝硬化 (每3个月1次)	每年均需查
症状+肝硬化体征	√	√	√	√
乙肝两对半定量	√	√	√	-
肝功能	√	√	√	√
HBV DNA 定量	√	√	√	√
血常规	√	√	√	-
服药依从性	-	√	√	-
药物不良反应	-	√	√	-
肾功能、血磷	-	√	√	√
肝纤维化无创检查(TE)	-	-	-	√
腹部超声	√	√ ^a	√	√
甲胎蛋白	√	√ ^a	√	√

注:CHB 慢性乙型肝炎;TE 瞬时弹性成像;- 不进行评估;^a 建议每6个月1次

苗全程需接种3针,按照0、1、6个月的程序,即接种第1针疫苗后,在1个月和6个月时接种第2针和第3针。新生儿应该在出生12 h内接种,接种时间越早越好。新生儿接种部位为上臂外侧三角肌或大腿前外侧中部肌肉内注射;儿童和成人为上臂三角肌中部肌肉内注射。患重症疾病的新生儿,如极低出生体重儿、严重出生缺陷、重度窒息、呼吸窘迫综合征等,应在生命体征平稳后,尽早接种第1针乙型肝炎疫苗。

(3)新生儿接种剂量:新生儿乙型肝炎疫苗的接种剂量:①重组酵母乙型肝炎疫苗每针次10 μg,不论母亲HBsAg阳性与否;②重组中国仓鼠卵巢细胞(CHO)乙型肝炎疫苗,每针次10 μg或20 μg,HBsAg阴性母亲的新生儿接种10 μg;HBsAg阳性母亲的新生儿接种20 μg。对于HBsAg阳性母亲的新生儿,建议在接种乙型肝炎疫苗的同时尽早在12 h内不同部位注射100 IU乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG),越早越好,可显著提高母婴传播的阻断成功率,根据原国家卫计委2016年更新的儿童免疫程序,在接种第3针乙肝疫苗1~2个月后进行HBsAg和抗HBs检测,若发现HBsAg阴性、抗HBs<10 mIU/ml,再接种3剂乙肝疫苗。

(4)成人接种剂量:对成人建议接种3针20 μg重组酵母乙型肝炎疫苗或20 μg重组CHO细胞乙型肝炎疫苗。对免疫功能低下或无应答者,应增加疫苗的接种剂量(如60 μg)和针次;对0、1、6个月免疫程序无应答者可再接种1针60 μg的乙型肝炎疫苗,并于第2次接种乙型肝炎疫苗后1~2个月时检测血清抗HBs,如仍无应答,可再接种1针60 μg重组酵母乙型肝炎疫苗。

接种乙型肝炎疫苗后有抗体应答者的保护效果一般至少可持续30年^[17],因此,一般人群不需要进行抗-HBs监测或加强免疫,但对高危人群或免疫功能低下者等可进行抗-HBs监测,如抗-HBs<10 mIU/ml,可再次接种1针乙型肝炎疫苗^[4]。未感染过HBV的妇女在怀孕期间接种乙肝疫苗是安全的^[18],除按照常规程序接种外,加速免疫程序(0、1、2个月程序)已被证明是可行和有效的^[19]。

(5)母婴阻断:对感染HBV的妇女进行母婴阻断,最主要的干预措施是新生儿及时和完整接种3针乙型肝炎疫苗及1针HBIG,有证据表明对高病毒载量的孕妇在孕中晚期进行口服抗病毒药物干预会进一步减少乙肝母婴传播。在孕期发现乙型肝炎活动的相关症状或转氨酶异常,应尽快接受感染科(或肝病科)及妇产科专科治疗。

2. 意外暴露后预防:意外暴露者是指其皮肤或黏膜接触HBsAg阳性或HBsAg不详患者的血液或体液,或被其污染的针头刺伤者。当发生意外暴露后可按以下方法处理:

(1)在伤口周围从近心端至远心端轻轻挤压,排出伤口中的血液,再用生理盐水对伤口进行冲洗,然后用碘伏或酒精等消毒液消毒。

(2)应立即检测HBV DNA、HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc和肝功能,同时检测抗-HIV、梅毒抗体、抗-HCV,并在3个月和6个月复查。

(3)主动和被动免疫:已接种过乙型肝炎疫苗,且已知抗-HBs阳性(抗-HBs>10 mIU/ml)者,可不进行特殊处理。如未接种过乙型肝炎疫苗或虽接种过,但抗-HBs<10 mIU/ml或抗-HBs水平不详者,应

立即注射 HBIG 200~400 IU,并同时在不同部位接种 1 针乙型肝炎疫苗 20 μg ,于 1 和 6 个月分别接种第 2 和第 3 针各 20 μg 。

(二)二级预防

在乙型肝炎的疾病前期,主动就诊、主动筛查及高危人群筛查和管理,做好早期发现、早期诊断、早期治疗的“三早”预防措施。

1. 社区及医院通过加强对人群的 HBV 筛查和病例的发现,并及时给予诊断或转诊,教育患者主动及早就诊,避免乙型肝炎进一步发展。

2. 乙型肝炎患者及携带者的管理:对首次确诊的 HBsAg 阳性者,如符合传染病报告标准的,应按规定向当地疾病预防控制中心报告,并建议其家庭成员进行血清 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 检测,其中易感者(血清标志物均阴性)接种乙型肝炎疫苗。对乙型肝炎患者及携带者进行随访。

3. 教育患者关于 HBV 感染的临床知识,加强患者疾病自我管理。同时加强家庭支持、注意心理调整、正确面对社会对乙型肝炎的歧视等。

4. 提高患者治疗依从性。

5. 教育患者了解赴医院就诊的时机。

(三)三级预防

对于肝炎、肝硬化患者通过定期检查、规范治疗,预防或减少肝硬化、肝硬化失代偿及和肝癌等并发症,促进功能康复、减少疾病痛苦,延长寿命、降低病死率,提高患者的生命质量。教育患者戒酒、戒烟、减肥、合理使用其他药物(包括保健药、保肝药等)、良好的生活习惯、合理营养、适当活动等。对 HBV 感染患者进行甲型肝炎抗体、戊型肝炎抗体筛查,如无免疫,建议接受适当的免疫接种,特别是甲型肝炎疫苗接种,预防其他肝炎病毒也是三级预防的重要内容。

1. 建议严格戒酒^[20]:饮酒与与肝炎之间存在交互作用,与肝癌风险之间存在显著剂量反应关系,因此建议慢性 HBV 感染者完全戒酒。

2. 戒烟:建议吸烟者戒烟,包括心理辅导、尼古丁替代疗法、口服戒烟药物等。

3. 提倡健康生活方式保持良好心态:合理的饮食和适量的运动有利于 CHB 患者^[21]。

4. 减少危险因素的接触:慎用肝毒性药物(苯他西泮、甲氨蝶呤、胺碘酮、异烟肼、非甾体类抗炎药、酮康唑等),避免盲目使用草药制品及膳食补充剂。对乙酰氨基酚、他汀类大剂量的使用所致肝功

能损害,也应该重视。如患者因其他疾病必须应用包括上述在内的肝毒性药物,需在专科医生指导下用药,详细了解药物作用及代谢途径,并加强监测。避免进食被黄曲霉菌污染的食物^[20]。

《基层医疗卫生机构常见疾病诊疗指南》项目组织委员会:

主任委员:饶克勤(中华医学会)

副主任委员:于晓松(中国医科大学附属第一医院);祝塔珠(复旦大学附属中山医院)

委员(按姓氏拼音排序):迟春花(北京大学第一医院);杜雪平(首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心);龚涛(北京医院);顾媛(首都医科大学);何仲(北京协和医学院);胡大一(北京大学人民医院);江孙芳(复旦大学附属中山医院);姜永茂(中华医学会);施榕(上海中医药大学);王爽(中国医科大学附属第一医院);魏均民(中华医学杂志社);吴浩(北京市丰台区方庄社区卫生服务中心);曾学军(北京协和医院);周亚夫(南京医科大学)

秘书长:刘岚(中华医学杂志社);郝秀原(中华医学杂志社)

慢性乙型肝炎基层诊疗指南编写专家组:

组长:贾继东 侯金林

副组长:黄志威

学术指导:庄辉

专家组成员(按姓氏拼音排序):白浪(四川大学华西医院);陈仲丹(中国 WHO 办公室);程丹丹(香港大学深圳医院);丁洋(中国医科大学盛京医院);董建琴(首都医科大学附属复兴医院月坛社区卫生服务中心);段雪飞(首都医科大学附属北京地坛医院);冯玫(山西白求恩医院);黄志威(香港大学深圳医院);侯金林(南方医科大学深圳医院);刘晓清(北京协和医院);刘智泓(南方医科大学);贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院);马岩(北京市朝阳区潘家园第二社区卫生服务中心);邵凌云(复旦大学附属华山医院);司徒伟基(香港大学深圳医院);王晨(首都医科大学附属北京天坛医院);吴浩(北京市丰台区方庄社区卫生服务中心);张跃红(北京市西城区展览路社区卫生服务中心);赵光斌(四川省人民医院);郑素军(首都医科大学附属北京佑安医院);周宝桐(北京协和医院);庄辉(北京大学医学部)

本指南执笔专家:黄志威 程丹丹 审校专家:庄辉 贾继东 侯金林

志谢(按姓氏拼音排序) 陈海英(上海市奉贤区西渡社区卫生服务中心);崔明(上海市杨浦区殷行社区卫生服务中心);何能清(深圳市龙华区中心医院库坑社区健康服务中心)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liu J, Liang WN, Jing WZ, 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] 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.
- [3] Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase[J]. Hepatology, 2007, 46(2):395-401. DOI: 10.1002/hep.21724.
- [4] Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices[J]. MMWR Recomm Rep, 2018, 67(1):1-31. DOI: 10.15585/mmwr.rr6701a1.
- [5] Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(1): 18-35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517.
- [6] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.
Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control, Chinese Society of Infectious Disease and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Liver Disease Committee of Chinese Research Hospital Association[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.
- [7] Elsayes KM, Kielar AZ, Chernyak V, et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2019, 6:49-69. DOI: 10.2147/JHC.S186239.
- [8] Wong GL. Management of chronic hepatitis B patients in immunetolerant phase: what latest guidelines recommend[J]. Clin Mol Hepatol, 2018, 24(2): 108-113. DOI: 10.3350/cmh.2017.0068.
- [9] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen and DNA Can Predict Inactive Carriers With Low Risk of Disease Progression[J]. Hepatology, 2016, 64(2):381-389. DOI: 10.1002/hep.28552.
- [10] Martin P. Immune-Tolerant Hepatitis B: Maybe a Misnomer but Still Hard to Treat[J]. Hepatology, 2019, 69(6):2315-2317. DOI: 10.1002/hep.30654.
- [11] Maimone S, Caccamo G, Squadrito G, et al. A combination of different diagnostic tools allows identification of inactive hepatitis B virus carriers at a single time point evaluation[J]. Liver Int, 2017, 37(3): 362-368. DOI: 10.1111/liv.13246.
- [12] 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.
- [13] Wu X, Zhou J, Xie W, et al. Entecavir monotherapy versus de novo combination of lamivudine and adefovir for compensated hepatitis B virus-related cirrhosis: a real-world prospective multicenter cohort study[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 745-757. DOI: 10.2147/IDR.S185120.
- [14] D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis[J]. Hepatol Int, 2018, 12 Suppl 1 : 34-43. DOI: 10.1007/s12072-017-9808-z.
- [15] 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.
- [16] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (12): 938-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007.
Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(12): 938-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007.
- [17] Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, et al. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose [J]. J Infect Dis, 2016, 214(1):16-22. DOI: 10.1093/infdis/jiv748.
- [18] Moro PL, Zheteyeva Y, Barash F, et al. Assessing the safety of hepatitis B vaccination during pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2016[J]. Vaccine, 2018, 36(1): 50-54. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.039.
- [19] Sheffield JS, Hickman A, Tang J, et al. Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2011, 117(5): 1130-1135. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182148efe.
- [20] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 酒精性肝病基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(11): 990-996. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200812-00898.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of Gastroenterology. Guideline for primary care of alcoholic liver disease (2019) [J]. Chin J Gen Pract, 2020, 19(11):990-996. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200812-00898.
- [21] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 261-283. DOI: 10.1002/hep.28156.