

世界胃肠组织临床指南

# 乙型病毒性肝炎

2008年9月

杜颖 译 丛衍群 戴宁 审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科 (310016)



## 评审组

J. Heathcote (主席, 加拿大),

Z. Abbas (巴基斯坦), A. Alberti (意大利), Y. Benhamou (法国),

C. Chen (台湾), A. Elewaut (比利时), P. Ferenci (奥地利),

C. Hui (香港), V. Isakov (俄罗斯), H. Janssen (荷兰),

G. Lau (香港), S. Lim (新加坡), T. Okanoue (日本),

S. Ono-Nita (巴西), T. Pirasivuth (泰国), M. Rizzetto (意大利),

I. Sollano (菲律宾), W. Spearman (南非),

M. Yuen (香港), J. Krabshuis (法国)

---

## 目录

- 1 引言
- 2 流行病学和乙型肝炎的传播
- 3 发病机制和自然病程
- 4 乙型肝炎的实验室诊断
- 5 慢性乙型肝炎的长期监测和筛查
- 6 慢性乙型肝炎的治疗
- 7 乙型肝炎疫苗接种
- 8 自动检索，指南，参考文献和网站
- 9 问题和反馈

---

## 1 引言

乙型肝炎是由于乙型肝炎病毒(HBV)感染所引起的疾病。HBV 在全球各地均有流行。它藏匿于急性或者慢性感染者的所有体液内。当病毒垂直传播(母婴之间)或者儿童之间水平传播时，感染通常会转变为慢性。相反的，青少年或成人之间的传播，通常是通过性接触、污染的针头、少数情况下因使用血液制品而造成感染，这种感染常常会自愈，除非被感染者处于免疫抑制状态(如 HIV 感染)。提供避免高危行为的教育在预防乙肝中发挥了重要的作用。

因为针刺感染的风险，医疗工作者属于高危人群。故而所有医护人员在参加工作前都应接种疫苗。

慢性 HBV 感染的患者发生肝硬化的风险增高，并会进展至失代偿期和肝细胞肝癌(HCC)。虽然大多数慢性 HBV 感染患者并未发生肝脏并发症，但具有潜在发生严重疾病的风险，尤其是男性患者。

每一个慢性 HBV 感染患者都需要预防疾病恶化。花时间就疾病和感染对患者自身及他人所构成的危险进行宣教很重要。

乙肝疫苗非常有效，而且最好在幼年进行普种。至少应该对所有的感染高危人群进行接种。孕妇在产前必须进行乙肝筛查，因为这样可以避免下一代被慢性感染。

指南必须考虑到实际的资源情况。所以，该指南提供了 6 个乙肝预防和指南的级联化流程，供在不同的资源条件下选用。

## 2 流行病学和乙肝的传播

全球 20 亿人口血清学检测提示既往或现症的 HBV 感染，而 3 亿 5 千万人口患慢性感染并且有发展为 HBV 相关性肝脏疾病的风险。15–40% 的慢性感染患者发展为肝硬化，并进展至肝衰竭和/或肝细胞肝癌。HBV 感染每年导致 500,000–1,200,000 患者死亡。

全球不同地区乙肝患病率的差异很大(图. 1)。文献中通常区分为高、中、低流行地区，而最近还出现了“极低流行地区”的概念。慢性感染的患病率各地区差异也很大，东南亚，中国，亚马逊地区，撒哈拉以南的非洲约为 10%，而西欧和北美地区则不到 1%。总体而言，全球大约 45% 的人口生活在高流行地区。由于迁移到慢性 HBV 感染率很低地区的乙肝患者通常难以被发现，而将可能导致 HBV 感染的“全球化”。



图. 1 全球不同地区乙型肝炎携带者患病率(摘自 Dawson AJ, Lancet Inf Dis 2005;5:120–5).  
High incidence of liver cancer: 高肝癌发病率

慢性 HBV 感染率差异如此之大主要与感染的年龄相关。急性感染转变为慢性感染的机率在围产期感染（垂直传播）是 70–90%，幼儿感染（小于 5 岁，

水平传播)是20–50%。成人感染HBV后发展为慢性的概率是1%-3%(除非患者处于免疫抑制状态)。已确认HBV有7种基因型,它们的地理分布情况也已明确(表1)。

表1 不同基因型的HBV感染

| 基因型 | 地理位置  | 主要传播方式                    | 慢性感染(%) | HB <sub>e</sub> 转换的年龄中位数 |
|-----|-------|---------------------------|---------|--------------------------|
| A   | 西欧    | 性传播,<br>静脉用药              | < 1     | 20                       |
|     | 北美    |                           |         |                          |
|     | 南非    |                           |         |                          |
| B   | 远东    | 垂直传播                      | 1–12    | 40                       |
|     | 东南亚   |                           |         |                          |
| C   | 远东    | 垂直传播                      | 1–10    | 30                       |
|     | 东南亚   |                           |         |                          |
| D   | 印度    | 垂直传播/“针刺”<br>性传播,<br>院内感染 | < 1–5   | 20                       |
|     | 中东    |                           |         |                          |
|     | 南欧    |                           |         |                          |
| E   | 非洲    | 水平传播,<br>院内感染             | 3–25    | < 10                     |
| F   | 南美    | 性传播,<br>垂直传播?             | 1       | ?                        |
|     | 波利尼西亚 |                           |         |                          |

摘自 Allain JP. Epidemiology of Hepatitis B virus and genotype. J Clin Virol 2006;36 Suppl 1:S12–7.

越来越多的慢性乙肝感染患者发生HBV变异(由于核心基因的突变导致),变异型的HBV不表达或表达极低量的乙肝e抗原(HB<sub>e</sub>Ag);这种HB<sub>e</sub>Ag-阴性乙肝需要长期治疗以降低肝病进展以及停药后复发的可能。前核心突变( precore mutation )和核心启动子突变是不同的。前核心突变率在地中海国家最高且多见于基因型D,而核心启动子突变则多发生于基因型C(在远东和东南亚)。但是,两者的临床表现相同。

患病率,传播途径和病毒因素决定了疫苗接种的策略 - 高危人群接种、婴儿接种或者青少年接种。研究提示在高和中等患病率国家中,新生儿普遍接种具有高的效价比,而在发病率低的欧洲和北美地区,则实行常规婴儿接种或者对母亲

乙肝表面抗原阳性(HB<sub>s</sub>Ag)的新生儿进行接种。在一些国家推荐在 10 岁时进行常规青少年接种和对高危成人进行补充接种（但很难确定和/或接触到“危险”人群），但是这对慢性感染率的影响甚微。

---

### 3 发病机制和自然病程

#### 发病机制

HBV 相关的肝脏损伤主要经免疫介导机制，通过细胞毒性 T 淋巴细胞对感染肝细胞的溶解导致。直到最近才明确 HBV 相关性急性和慢性坏死炎症性肝脏疾病的发病机制和决定疾病严重程度的病毒和/或宿主因素。宿主对 HBV 相关抗原的免疫反应是决定急性 HBV 感染转归的重要因素。宿主免疫反应的强度对清除病毒很重要，但是同时也导致肝脏损伤（比如，一种类型“肝炎”的表现是在病毒被清除前转氨酶升高）。那些转变为慢性感染的患者无法维持对 HBV 的免疫反应，所以反复地发生肝细胞损伤（肝炎）。

大多数 HBV 感染的研究起始于症状出现之后，所以病毒感染早期的关键事件反而被忽视。最近的一项研究连续地观察了病毒入侵，扩散和清除过程中基因组的改变，发现在感染早期 HBV 并不诱导任何干扰素调控基因。另外，在感染滞后期或病毒扩散期没有发现基因的上调或下调。这提示 HBV 可能并不引发肝内固有免疫反应。所以，HBV 在早期可能是一个“秘密”病毒。

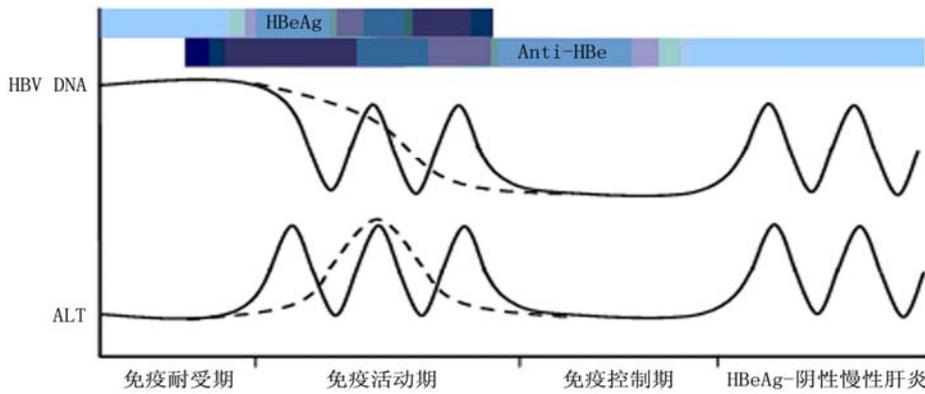
当母亲 HB<sub>e</sub>Ag 阳性且在分娩时感染新生儿时，由于 HB<sub>e</sub>Ag 是一种可溶性的病毒蛋白，可通过胎盘进入子宫，因此，可导致新生儿对其免疫耐受。这种免疫耐受期可以持续数年至数十年。母亲 HB<sub>e</sub>Ag 阴性但病毒持续复制的儿童更可能在新生儿期发生急性肝炎，在婴儿期病毒被清除。但是，许多 HB<sub>e</sub>Ag 阴性母亲的病毒传染性通常很低，将乙肝传染给孩子的几率仅为 20%。

综上所述，HBV 感染的结局主要取决于免疫反应介导的宿主-病毒相互作用。病毒特异性 T 细胞反应是 HBV 感染发病机制的关键因素之一。病毒变异将影响疾病的发展进程以及转归。宿主因素对疾病进展的影响尚不清楚。仅在极少的情况下（当发生严重的免疫抑制）HBV 是直接细胞毒性的。

自然病程 (表 2)

表 2 急性 HBV 感染：转变为慢性的风险与原发感染时的年龄相关

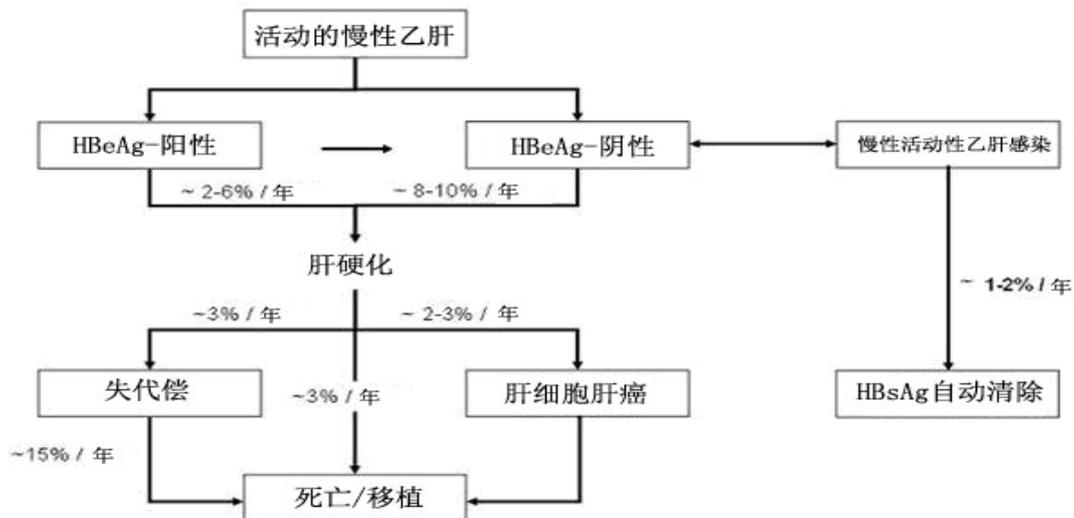
| 结局   | 新生儿 | 儿童  | 成人  |
|------|-----|-----|-----|
| 慢性感染 | 90% | 30% | 1%  |
| 痊愈   | 10% | 70% | 99% |



Buster, Neth J Med 2006

图 2 慢性 HBV 感染：感染时相 (摘自 Buster EH, Janssen HL, Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection—immune modulation or viral suppression? Neth J Med 2006;64: 175–85)。

大多数的慢性乙肝患者在病毒重新激活期HBeAg阴性，但是有少数患者可能HBeAg阳性 (图.2)。进展为肝硬化和肝细胞肝癌的比率及相关的死亡率见图.3。



摘自：De Franchis, J Hepatol 2003

图. 3 进展为肝硬化和肝细胞肝癌的比率及相关死亡率 (摘自 de Franchis et al., EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version), J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S3–25)。

## 4 乙型肝炎的实验室诊断

### 实验室诊断

急性乙型病毒性肝炎的诊断基于HB<sub>s</sub>Ag和anti-HB<sub>c</sub> (IgM)的检出。感染早期即可检出HBV复制的指标-HBeAg和HBV DNA。恢复期的特征是HBV-DNA消失，血清HB<sub>e</sub>Ag转换为anti-HB<sub>e</sub>，随后HB<sub>s</sub>Ag被清除，在血清中转换为anti-HB<sub>s</sub>并产生anti-HB<sub>c</sub> (IgG)。所有以上过程都应发生在诊断后3个月内。

少数情况下，患者会出现窗口期，即HB<sub>s</sub>Ag已经转阴，但是anti-HB<sub>s</sub>尚未出现。这多见于暴发型乙型肝炎，他们的病毒清除更迅速。在这种情况下anti-HB<sub>c</sub> IgM是HBV急性感染的唯一标志。

级联化流程 1 急性乙型肝炎的实验室诊断

|       |   |
|-------|---|
| 第 1 级 | HB <sub>s</sub> Ag, anti-HB <sub>c</sub> (IgM) 和 anti-HB <sub>s</sub><br>ALT,胆红素, 和 INR |
| 第 2 级 | HB <sub>s</sub> Ag, anti-HB <sub>s</sub> , ALT  |
| 第 3 级 | HB <sub>s</sub> Ag, ALT   |

ALT, 谷丙转氨酶; HB<sub>c</sub>, 乙肝核心 (抗原); HB<sub>s</sub>Ag, 乙肝表面抗原; IgM, 免疫球蛋白 M; INR, 国际标准化比值。

HB<sub>s</sub>Ag-阳性急性肝炎的鉴别诊断包括慢性乙型肝炎的恶化，它可发生于任一慢性感染患者的任何时间（这时可能会重新出现anti-HB<sub>c</sub> IgM）。急性肝炎可能发生在免疫抑制治疗撤药之后，或慢性乙肝患者重复感染丙型和/或丁型肝炎病毒。在“沉默”的慢性乙肝患者中因药物和其他毒素的使用造成的重叠的急性肝损也可能表现为急性肝炎。有些时候可能无法发现诱发因素。

**既往HBV感染。**既往HBV感染的特征是检测到anti-HB<sub>s</sub>和anti-HB<sub>c</sub> IgG（有时在感染多年之后无法检测到anti-HB<sub>s</sub>）。在接种疫苗之后对HBV免疫以仅有anti-HB<sub>s</sub>阳性为特征。

**慢性HBV感染。**慢性HBV感染定义为HB<sub>s</sub>Ag持续存在超过6个月。需要确认患者是在HB<sub>e</sub>Ag-阳性期还是HB<sub>e</sub>Ag-阴性期(表3)。同时也应该检测其他有关HBV复制的指标 - 例如, HB<sub>e</sub>Ag, 连续检测血清HBV-DNA, 以及谷丙转氨酶(ALT)。这将部分决定患者是否需要进行治疗。HB<sub>e</sub>Ag-阳性和HB<sub>e</sub>Ag-阴性的患者, 即使血清ALT正常(女性<20 IU/L和男性<30 IU/L)和/或未检测到HBV-DNA, 均需要终生随访, 因为虽然无症状, 病情仍可能随时变化。在慢性HB<sub>s</sub>Ag感染的患者中, 血清ALT增高者需要更密切地随访, 最好同时进行连续的HBV DNA检测。知道HBV DNA检测方法的下限很重要, 因为如果DNA含量持续 $\geq 10^3$  IU/mL就需要考虑抗病毒治疗。开始抗病毒治疗时需要考虑很多因素(比如, 并非仅仅是HBV DNA和/或ALT)。如果肝脏疾病在进展(通过肝活检或炎症和纤维化的非侵入性指标判定), 就需要考虑抗病毒治疗。同时也需要进行丙型肝炎和丁型肝炎的检查, 以排除其他类型肝炎病毒的重叠感染, 特别是对于ALT升高但未检测到HBV DNA的患者。

表3 慢性乙型肝炎感染的鉴别诊断

| HB <sub>s</sub> Ag<br>(≥6月)        | ALT<br>(正常范围:<br>女性<20 IU/L,<br>男性<30 IU/L) | HB <sub>e</sub> Ag | Anti-HB <sub>e</sub> | HBV-DNA LLD<br><6–12 IU/mL                      |
|------------------------------------|---|--------------------|----------------------|---|
| HB <sub>e</sub> Ag-阳性,<br>免疫耐受期    | 正常  | 阳性                 | 阴性                   | >10 <sup>8</sup> c/mL<br>>10 <sup>7</sup> IU/mL |
| HB <sub>e</sub> Ag-阳性<br>慢性乙型肝炎    | 升高  | 阳性                 | 阴性                   | >10 <sup>5</sup> c/mL<br>>10 <sup>4</sup> IU/mL |
| 慢性乙型肝炎<br>免疫控制期                    | 正常  | 阴性                 | 阳性                   | <10 <sup>4</sup> c/mL<br><10 <sup>3</sup> IU/mL |
| Anti-HB <sub>e</sub> -阳性<br>慢性乙型肝炎 | 升高<br>(持续的或反复的)                             | 阴性                 | 阳性                   | >10 <sup>4</sup> c/mL<br>>10 <sup>3</sup> IU/mL |
| 丁型肝炎                               | 升高  | +/-                | +/-                  | 阴性/低  |
| 合并感染丙型肝炎                           | 升高  | +/-                | +/-                  | 阴性/低  |

(HCV RNA-阳性)

ALT, 谷丙转氨酶; c/mL, 每毫升拷贝数; HB<sub>e</sub>, HB<sub>e</sub>Ag, 乙肝e抗原; HB<sub>s</sub>Ag, 乙肝表面抗原; LLD, 检测下限.

*声明:* 1 IU/mL  $\approx$  5 copies/mL. 但是, 病毒载量的实验误差 $\approx$  3-fold, 或 0.51 g. 所以为了简化指南, 1 IU/mL  $\approx$  10 copies/mL.

### 隐性 HBV 感染和 HBV 再激活

隐性HBV感染可以被定义为患者的肝组织中 (在某些情况下可以是血清中) 持续存在HBV DNA, 但血中未检测到乙肝表面抗原(HB<sub>s</sub>Ag)伴或不伴anti-HB<sub>c</sub>。

隐性 HBV 感染可见于世界各地, 但其患病率与该地区的显性 HBV 感染率相关。隐性 HBV 可以通过输血和器官移植传播。

- 血液制品需要筛查HB<sub>s</sub>Ag和anti-HB<sub>c</sub>, 最好也筛查 HBV DNA。
- anti-HB<sub>c</sub> 和/或 anti-HB<sub>s</sub>阳性供者的器官最好是用于anti-HB<sub>s</sub> 或HB<sub>s</sub>Ag阳性的受者。

隐性 HBV 感染可能是 anti-HCV 抗体阳性患者并发肝细胞肝癌的一个附加危险因素。它也可能与其他非 HBV 导致的慢性肝脏疾病进展相关。

*HBV 再激活:* 慢性 HBV 病毒活性通常可被肿瘤化疗和其他免疫抑制或免疫调节治疗 (比如, 靶向免疫治疗) 再次激活, 并可能导致亚临床肝炎, 黄疸性肝炎, 甚至致命的慢性肝炎急性发作。

对于HB<sub>s</sub>Ag-阳性的准备接受抗癌或免疫抑制药物治疗的患者推荐使用核苷/核苷酸类似物进行预防治疗。

在长期肿瘤化疗和免疫抑制治疗中, 隐性感染的HBV可能被再次激活, 转变为显性的HBV感染。不需要进行预防治疗, 但是这些患者需要在免疫抑制治疗期间监测ALT和HB<sub>s</sub>Ag水平。总结如下:

- 目前, 对隐性 HBV 重新激活的预防性治疗的优越性尚不清楚。
- 在开始化疗、免疫抑制或免疫调节治疗之前, 需要筛查HB<sub>s</sub>Ag和anti-HB<sub>c</sub> 抗体。
- 有HBV感染证据的患者, 即anti-HB<sub>c</sub> 抗体阳性伴或不伴anti-HB<sub>s</sub>抗体阳性者, 推荐在化疗和免疫抑制治疗中及治疗后进行定期的HBV相关指标检测。

化疗或免疫抑制治疗患者的治疗应该参照美国肝病学会(AASLD)和亚太肝病学会(APASL)的指南(图. 4)。

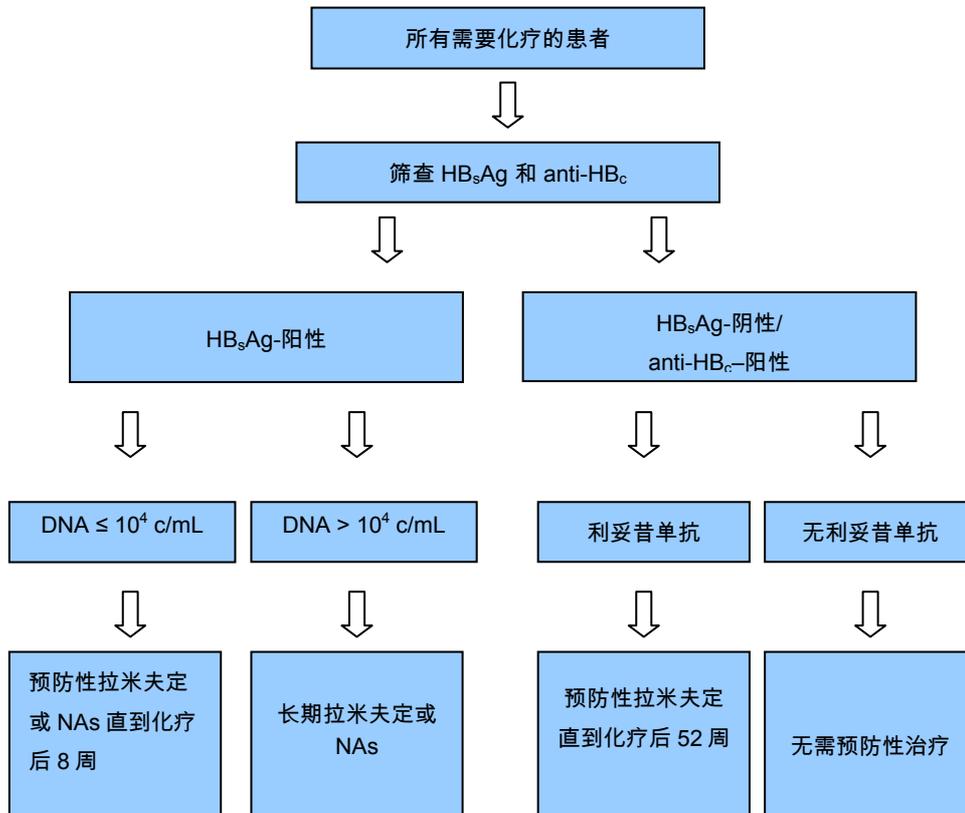


Fig. 4 亚太肝病学会对所有化疗患者预防性抗病毒治疗推荐流程。c/mL, 拷贝/mL; NA, 核苷类似物。

## 5 慢性乙型肝炎的长期监测和筛查

### 治疗停止后的监测(表 4)

**慢性 HBV 感染患者的初始评估.** 对于新近检测到慢性 HBV 感染的患者，即使无症状，也需要通过一系列的临床和实验室检查长期监测慢性肝炎、肝硬化和肝细胞肝癌的发展。确定慢性乙肝 ( CHB ) 的分期并决定复查的频率很重要。最初的检查应该包括：

- 病史和体格检查，特别是皮肤和腹部检查。
- HBV感染的指标，包括HB<sub>e</sub>Ag/anti-HB<sub>e</sub>和HBV DNA以区分慢性乙肝感染的分期；如果考虑使用干扰素抗病毒治疗则需要检测HBV基因型

- 全套肝功能检测(ALT/AST 以确定活动性炎症, 以及胆红素, 凝血酶原时间, 和白蛋白以明确肝脏合成功能, 判断是否存在肝功能衰竭)。
- 全血细胞计数, 特别是血小板计数是门脉高压的替代指标。
- 腹部 B 超, 初筛肝细胞肝癌。
- 其他病毒感染指标, 包括丙型和丁型肝炎病毒, 特别是对于 ALT 升高但 HBV DNA 含量低或未检测到的患者。
- 在开始口服抗病毒治疗之前, 所有患者都应该检测人免疫缺陷病毒 (HIV)。
- 如果需要, 行肝穿活检。

表 4 与慢性乙型肝炎进展相关的危险因素

|                  |
|------------------|
| 男性               |
| 老年               |
| 持续性血清 HBeAg-阳性肝炎 |
| 血清 HBV DNA 持续升高  |
| 血清 ALT 的持续升高     |
| 合并感染 HIV         |
| HBV 基因型 C 和 D    |
| 合并感染 HCV 和 HDV   |
| 吸烟               |
| 过度饮酒             |
| HCC 家族史          |
| 宿主遗传多态性          |
| 接触黄曲霉素           |

ALT, 谷丙转氨酶; HBeAg, 乙肝 e 抗原; HBV, 乙型肝炎病毒; HCC, 肝细胞肝癌; HCV, 丙肝病毒; HDV, 丁肝病毒; HIV, 人类免疫缺陷病毒。

**慢性乙肝患者的长期监测。**慢性乙肝监测的目的是评估肝病的进展和明确治疗的指征。在评估对治疗的反应时, 复查的频率和实验室检查的类型取决于慢性乙肝的分期, 严重程度和治疗方案。

## 肝细胞肝癌 ( HCC ) 筛查

筛查的目的是发现直径小于 3cm，特别是小于 2cm 的肿瘤，以提供根治的可能。推荐对所有肝硬化患者进行 HCC 筛查，因为他们是发生 HCC 的最高危人群。但是，在非洲和东南亚，HBV 多在早年感染，HCC 可能发生于无肝硬化的肝脏中。

AASLD 推荐对下列慢性乙肝患者用 B 超进行 HCC 筛查：

- 亚洲男性年龄超过 40 岁，和亚洲女性超过 50 岁
- 所有肝硬化患者，无论年龄大小
- 有 HCC 家族史的患者，无论年龄大小
- 非洲人年龄超过 20 岁
- 任何 HBV/HIV 同时感染的患者

对于其他未包括在内的乙肝携带者，发生 HCC 的风险取决于肝脏疾病的严重程度和目前及既往肝脏炎症活动程度。那些高浓度 HBV DNA 和持续肝脏炎症活动 ( ALT 升高 ) 的患者属 HCC 高危人群。

---

## 6 慢性乙型肝炎的治疗

### 引言

在开始任何 HBV 治疗之前，最好是在患者第一次就诊时，即向患者就慢性乙肝的自然病程进行宣教，告知患者大多数感染，即使是在疾病严重时也可能是完全无症状的，所以需要终生进行定期的监测，并且有必要和患者共同探讨这些问题。需要向患者解释接触传播的可能，开始治疗的时机，以及无论在治疗中还是治疗结束后对复查方案绝对依从的必要性。对于育龄期女性，应仅使用对妊娠安全的药物；因为一旦开始使用核苷类或核苷酸类药物，就不能够在 HB<sub>e</sub>Ag 仍然阳性时突然停药。应向患者解释清楚即使没有肝硬化，中断治疗也可能诱发急性肝衰竭。

## 金标准和级联化的流程

目前的金标准见下列表 5 和 6。表 5 提供了目前已认可的慢性乙肝治疗方法，表 6 列举了推荐治疗方法。同时也包括了级联化的治疗流程以反映不同资源条件下的选择。

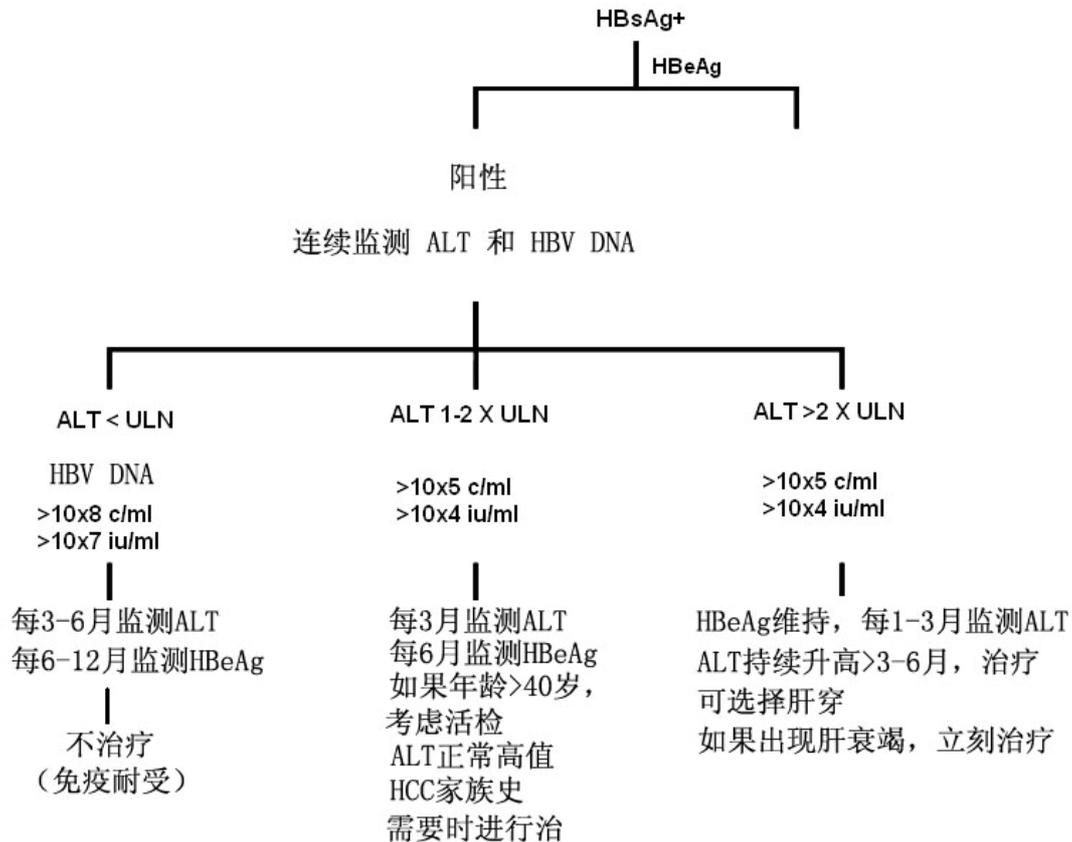


Fig. 5 慢性 HB<sub>e</sub>Ag-阳性患者的处理。如有指征，应该进行肝细胞肝癌监测（取决于年龄，性别，肝脏疾病严重程度，和家族史）。（摘自Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B, Hepatology 2007;45:507–39.) ALT, 谷丙转氨酶; HCC, 肝细胞肝癌; ULN, 正常值上限。

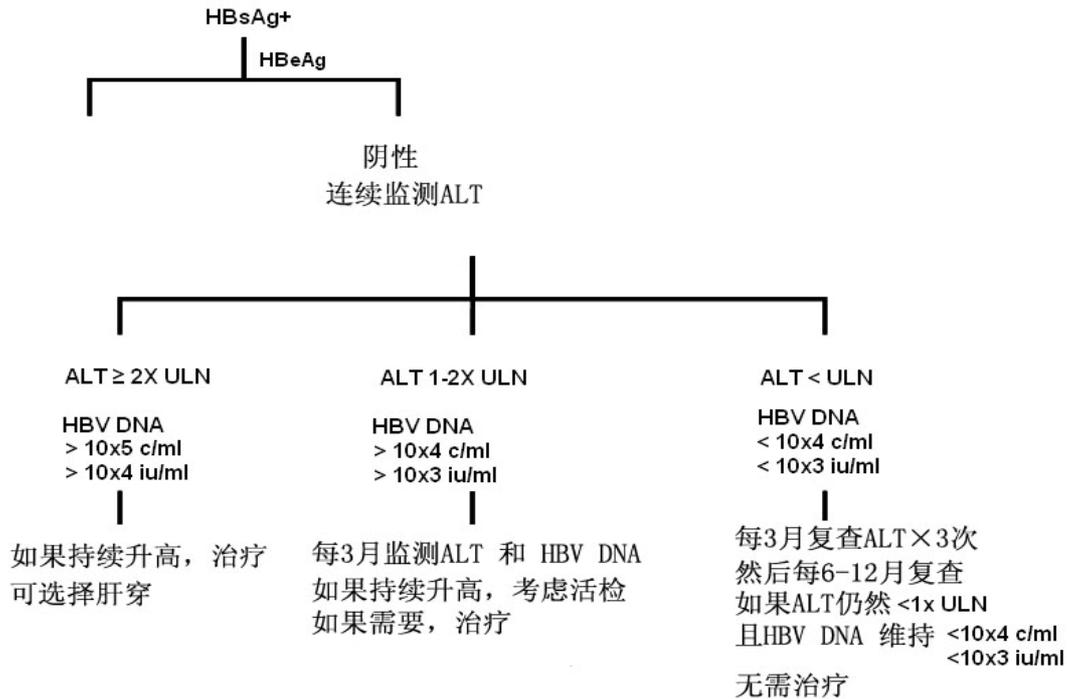


Fig. 6 慢性 HBeAg-阴性患者的处理. 如有指征, 应该进行肝细胞肝癌监测 (取决于年龄, 性别, 肝脏疾病严重程度, 和家族史。) (摘自Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B, Hepatology 2007;45:507-39.) ALT, 谷丙转氨酶; ULN, 正常值上限。

注: 谷丙转氨酶(ALT)的正常上限在女性中是 19 IU/L, 在男性是 30 IU/L。对 ALT 为正常上限的 1 或者 2 倍的患者每 3 月复查 HBV DNA 是很昂贵的, 在经济条件有限时是不可行的。其他解决方法请参考下列流程。

#### 级联化流程 2a 免疫耐受期 (无治疗)

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| 第 1 级 | 每年检测 HBeAg 和 HBV DNA<br>每 6 个月检测 ALT |
| 第 2 级 | 每年检测 HBeAg<br>每 6 个月检测 ALT           |
| 第 3 级 | 每 6 个月检测 ALT                         |

#### 级联化流程 2b 免疫活动期的监测 (治疗停止后)

|       |   |
|-------|---|
| 第 1 级 | 每 3 个月检测 ALT 和 HBV DNA<br>每 6 个月检测 HBeAg 和 CBC<br>任何治疗前, 检测 HIV |
|-------|---|

|       |   |
|-------|---|
| 第 2 级 | 每 3 个月检测 ALT                                |
|       | 每 6 个月检测 HB <sub>e</sub> Ag, HBV DNA, 和 CBC |
|       | 任何治疗前, 检测 HIV                               |
| 第 3 级 | 每 3 个月检测 ALT                                |
|       | 每 6 个月重复检测 HB <sub>e</sub> Ag 和 CBC         |
|       | 任何治疗前, 检测 HIV                               |

**级联化流程 2c 免疫控制期的监测 (治疗停止后)**

|       |   |
|-------|---|
| 第 1 级 | 每年检测 HB <sub>s</sub> Ag 和 anti-HB <sub>e</sub> Ag |
|       | 每 6 个月检测 ALT, HBV DNA, 和 CBC                      |
| 第 2 级 | 每 6 个月检测 ALT, HBV DNA, 和 CBC                      |
| 第 3 级 | 每 6 个月检测 ALT 和 CBC                                |
| 第 4 级 | 每年检测 ALT 和 CBC                                    |

**级联化流程 2d 再激活期, HB<sub>e</sub>Ag-阴性 (治疗停止后)**

|       |                        |
|-------|------------------------|
| 第 1 级 | 每 3 个月检测 ALT 和 HBV DNA |
|       | 每 6 个月检测 CBC           |
|       | 任何治疗前, 检测 HIV          |
| 第 2 级 | 每 6 个月检测 ALT 和 HBV DNA |
|       | 每 6 个月检测 CBC           |
|       | 任何治疗前, 检测 HIV          |
| 第 3 级 | 每 6 个月检测 ALT           |
|       | 每 6 个月检测 CBC           |
|       | 任何治疗前, 检测 HIV          |

ALT, 谷丙转氨酶; CBC: 全血细胞计数; HIV, 人类免疫缺陷病毒。

表 5 已获批准的几种慢性乙型肝炎治疗方法的比较

|                                 | IFN 或<br>聚乙二醇干<br>扰素 $\alpha$ | 拉米夫定<br>(LAM)                             | 阿德福韦<br>(ADF)                             | 恩替卡韦<br>(ETV)                             | 替比夫定<br>(LdT)                                | 泰诺福韦<br>(TDF)                             |
|---------------------------------|-------------------------------|---|---|---|--|---|
| HB <sub>e</sub> Ag+, 正<br>常 ALT | 不治疗                           | 不治疗                                       | 不治疗                                       | 不治疗                                       | 不治疗  | 不治疗                                       |
| HB <sub>e</sub> Ag-阳性<br>慢性肝炎   | 有治疗指征                         | 有治疗指征<br>*                                | 有治疗指征                                     | 有治疗指征                                     | 有治疗指征 *                                      | 有治疗指征                                     |
| HB <sub>e</sub> Ag-阴性<br>慢性肝炎   | 有治疗指征                         | 有治疗指征<br>*                                | 有治疗指征                                     | 有治疗指征                                     | 有治疗指征 *                                      | 有治疗指征                                     |
| <i>治疗持续时间</i>                   |                               |   |   |   |  |   |
| HB <sub>e</sub> Ag-阳性<br>慢性肝炎   | 4–12 月 <sup>†</sup>           | 直到 HB <sub>e</sub> Ab-<br>阳性 <sup>‡</sup> | 直到 HB <sub>e</sub> Ab-阳<br>性 <sup>‡</sup> | 直到 HB <sub>e</sub> Ab-<br>阳性 <sup>‡</sup> | 直到 HB <sub>e</sub> Ab-阳<br>性 <sup>‡</sup>    | 直到 HB <sub>e</sub> Ab-阳<br>性 <sup>‡</sup> |
| HB <sub>e</sub> Ag-阴性<br>慢性肝炎   | 1–2 年                         | 未知;<br>? 直到<br>HB <sub>s</sub> Ag 消失      | 未知;<br>? 直到 HB <sub>s</sub> Ag<br>消失      | 未知;<br>? 直到<br>HB <sub>s</sub> Ag 消失      | 未知;<br>? 直到 HB <sub>s</sub> Ag<br>消失         | 未知;<br>? 直到 HB <sub>s</sub> Ag<br>消失      |
| 给药途径                            | 皮下                            | 口服  | 口服  | 口服  | 口服   | 口服  |
| 副作用                             | 很多                            | 可忽略                                       | 潜在肾毒性                                     | 可忽略                                       | 可忽略  | 可忽略                                       |
| 药物抵抗                            | 无                             | 1 年 $\approx$ 20%,<br>5 年 $\approx$ 70%   | 1 年, 无<br>5 年, 29%                        | 1 年 $<$ 1%<br>? 如果<br>LAM-R 30%           | 1 年 2–5%;<br>2 年 8–22%;<br>如果 LAM-R,<br>不要给药 | 1 年, 无                                    |
| 费用                              | 开始时高<br>(但是维持治<br>疗时间有限)      | 最低  | 较高, 特别是<br>需要长期治疗                         | 很高, 特别<br>是需要长期<br>治疗                     | 较高, 特别是<br>需要长期治疗                            | 较高, 特别是<br>需要长期治疗                         |

ALT, 谷丙转氨酶; IFN, 干扰素; LAM-R, 拉米夫定耐药。

\* 耐药的发生率高, 特别是在基础的病毒量 $\geq 10^4$  IU/mL,  $\geq 10^5$  c/mL的患者中

<sup>†</sup> 聚乙二醇干扰素已被批准使用 12 个月。

<sup>‡</sup> 只要患者 HB<sub>e</sub>Ag-阳性, 就持续治疗, 血清转换为 anti-HBe 抗体后治疗持续至少 6 个月

表 6 慢性乙型肝炎的推荐治疗方案

|                           | HBV DNA (PCR)                                     | ALT       | 治疗方案   |
|---------------------------|---|-----------|--|
| HB <sub>e</sub> Ag-<br>阳性 | ≥ 10 <sup>4</sup> IU/mL<br>≥ 10 <sup>5</sup> c/mL | ≤ 2 × ULN | 目前的治疗疗效差<br><br>—观察；ALT 更高时考虑治疗<br><br>—>40 岁，ALT 持续大于 ULN 的 2 倍，或者有 HCC 家族史的患者考虑活检<br><br>—如果 HBV DNA ≥ 10 <sup>4</sup> IU/mL, ≥ 10 <sup>5</sup> c/mL 而且活检提示中度/重度炎症或明显的纤维化，进行治疗   |
|                           | ≥ 10 <sup>4</sup> IU/mL<br>≥ 10 <sup>5</sup> c/mL | > 2 × ULN | —观察 3-6 月，如果 HB <sub>e</sub> Ag 没有自发消失，考虑治疗。如果治疗前没有肝衰竭，考虑肝活检。<br><br>—如果出现黄疸或临床失代偿，立刻治疗。<br><br>—IFN-α/PEG-IFN-α, LAM, ADV, ETC, LdT, 或 TDF 可用于初始治疗 ( IFN 不能用于失代偿肝病患者 )<br><br>—因为高耐药率，不提倡 LAM 和 LdT<br><br>—治疗终点：血清 HB <sub>e</sub> Ag 转换为 anti-HB <sub>e</sub><br><br>—治疗持续时间：<br><br>• IFN-α: 16–24 周；如果没有抗病毒反应，停止；如果 HBV DNA 无法检测到，足够<br><br>• PEG-IFN-α: 24–48 周；如果没有抗病毒反应，停止；如果 HBV DNA 无法检测到，足够<br><br>• LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: 至少 1 年，HB <sub>e</sub> Ag 转阴后至少持续 6 月；除非转阴，否则不能停药 (注：在某些地区，TDF 没有被批准用于乙型肝炎单一感染) |
| HB <sub>e</sub> Ag-<br>阴性 | ≥ 10 <sup>4</sup> IU/mL<br>≥ 10 <sup>5</sup> c/mL | > 2 × ULN | —治疗的结束时机没有确定<br><br>—最好在治疗开始前进行肝穿以评估纤维化的严重程度<br><br>治疗持续时间: *<br><br>• IFN-α/PEG-IFN-α: 1 年或更长   |

|                           | HBV DNA (PCR)   | ALT       | 治疗方案  |
|---------------------------|---|-----------|---|
| HB <sub>e</sub> Ag-<br>阴性 | ≥ 10 <sup>3</sup> IU/mL<br>≥ 10 <sup>4</sup> c/mL         | 1–2 × ULN | <ul style="list-style-type: none"> <li>LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: 直到HB<sub>e</sub>Ag消失</li> </ul> 如果肝活检显示中度/重度坏死性炎症, 考虑治疗 |
| HB <sub>e</sub> Ag-<br>阴性 | ≥ 10 <sup>3</sup> IU/mL<br>≥ 10 <sup>4</sup> c/mL         | ≤ ULN     | 观察; 如果 HBV DNA 或 ALT 更高, 治疗   |
|                           | 可检测到<br>< 10 <sup>3</sup> IU/mL<br>< 10 <sup>4</sup> c/mL | ≤ ULN     | 代偿期肝硬化: 如果 ALT < ULN, 不治疗   |
| HB <sub>e</sub> Ag-<br>阴性 | < 10 <sup>3</sup> IU/mL<br>< 10 <sup>4</sup> c/mL         | ≤ ULN     | 失代偿期肝硬化: 与移植中心协调治疗方案。<br>HBV DNA 处于这种水平时, 任何核苷/核苷酸类药物都是可接受的(仔细监测肾功能)  |
| HB <sub>e</sub> Ag-<br>阴性 | 无法检测到   | ≤ ULN     | 代偿期肝硬化: 观察  |
|                           | 无法检测到   | ≤ ULN     | 代偿期肝硬化: 转至肝移植中心   |

ADV 阿德福韦; ALT, 谷丙转氨酶; ETV, 恩替卡韦; HCC, 肝细胞肝癌; IFN- $\alpha$ , 干扰素 alfa; LAM, 拉米夫定; LdT, 替比夫定; PCR, 多聚酶链反应; PEG-IFN- $\alpha$ , 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ ; TDF, 泰诺福韦 (没有被批准用于乙型肝炎病毒单一感染); ULN, 正常值上限。

\* 注: 目前没有强烈证据支持使用治疗中 HBV DNA 水平作为干扰素或聚乙二醇干扰素治疗停止的标准。

#### 级联化流程 3a 免疫活动期: HB<sub>e</sub>Ag-阳性—患者治疗时进行监测

|       |   |
|-------|---|
| 第 1 级 | 在第 3 和第 6 个月时查 ALT 和 HBV DNA<br>之后每 6 个月复查一次 ( 除非有肝硬化; 每 3 个月查 HBV DNA )<br>每 6 个月复查 HB <sub>e</sub> Ag<br>每年复查 CBC 和肌酐 |
| 第 2 级 | 每 3 个月复查 ALT<br>进入治疗后第 3 个月和第 6 个月复查 HBV DNA<br>然后每 6 个月复查一次<br>每年复查 HB <sub>e</sub> Ag<br>每年复查 CBC 和肌酐                 |
| 第 3 级 | 每 3 个月复查 ALT<br>每年复查 HB <sub>e</sub> Ag<br>每年复查 CBC 和肌酐   |

级联化流程 3b 再激活期: HB<sub>e</sub>Ag-阴性肝炎—治疗中的患者监测

|       |   |
|-------|---|
| 第 1 级 | 3 个月时复查 ALT 和 HBV DNA<br>然后每 6 个月 1 次<br>( 除非有肝硬化 ; 每 3 个月复查 )<br>每年复查 HB <sub>e</sub> Ag<br>每年复查 CBC 和肌酐 |
| 第 2 级 | 3 个月时复查 ALT 和 HBV DNA<br>然后每 6 个月复查 ALT<br>每年复查 HBV DNA<br>每年复查 HB <sub>e</sub> Ag, CBC 和肌酐               |
| 第 3 级 | 每 3 个月复查 ALT<br>每年复查 HB <sub>e</sub> Ag, CBC 和肌酐  |

ALT, 谷丙转氨酶; CBC, 全血细胞计数;

HB<sub>e</sub>Ag-阳性肝炎(表 7, 8)

**推荐** 基本原则是, HB<sub>e</sub>Ag-阳性伴持续 ALT  $\geq$  正常上限 2 倍和 HBV DNA  $\geq 10^4$  IU/mL 或  $\geq 10^5$  c/mL 的患者应该考虑治疗。

- 对于已经进行肝穿的患者, 肝穿显示中度至重度炎症或严重纤维化的患者需要开始治疗。
- 有肝硬化和经历过一次乙肝发作的患者应开始治疗。
- 可以选择任何经过批准的治疗方案, 治疗方案的确定应该包括对于有效性, 安全性和遗传屏障 ( 低耐药率 ) 的评估。
- 治疗中每 3–6 月对患者进行监测, 如果使用干扰素治疗, 复查应更频繁。监测内容包括治疗方案的有效性, 安全性, 和耐药性的早期证据 ( 仅在患者使用核苷/核苷酸类似物时 )。
- 理想的监测指标包括 ALT, HB<sub>e</sub>Ag, anti-HB<sub>e</sub> 和 HBV DNA。但在一些国家中没有这些检查, 或者很昂贵, 所以监测 ALT 就足够了。
- **病毒性突破**: 在持续的治疗 ( 使用核苷/核苷酸类似物 ) 中出现病毒应答反应后 HBV DNA 升高大于最低值 1 log 以上。
- **生化性突破**: 在持续的治疗中 ALT 在正常后再次高出正常范围的上限。

- 发生耐药的患者应该考虑使用无交叉耐药性的核苷/核苷类似物( LAM, LdT, ETV 耐药谱相同)进行挽救治疗
- HB<sub>e</sub>Ag-阳性患者在HB<sub>e</sub>Ag 血清转换后应该持续使用口服药治疗 6 个月。
- 以干扰素为基础疗法的优点是疗程固定，而不依赖于HB<sub>e</sub>Ag 血清转换的发生，因为HB<sub>e</sub>Ag 血清转换可能发生于干扰素治疗停止后 6 个月。干扰素的优点是可以突然停药，不用担心复发(某些患者，如育龄期的妇女，应警惕一些口服抗病毒药物可能比另一些更安全)。
- 口服治疗停止或撤药后应密切监测。
- 治疗前建议检查 HIV 重复感染。

**表 7** 经美国食品和药品管理局(FDA)批准用于HB<sub>e</sub>Ag-阳性慢性乙肝患者的口服抗病毒治疗的疗效。

|                         | 拉米夫定<br>100 mg/天<br>48–52 周 | 阿德福韦<br>10 mg/天<br>48 周 | 恩替卡韦<br>0.5 mg/天<br>48 周 | 替比夫定<br>600 mg/天<br>52 周 | 安慰剂       |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| 血清 HBV DNA 的消失*         | 44%                         | 21%                     | 67%                      | 60%                      | 0–16%     |
| 血清 HBV DNA 从基线值下降       | 5 log                       | 4 log                   | 7 log                    | 6 log                    | 0–0.6 log |
| 血清 ALT 正常               | 41–75%                      | 48%                     | 68%                      | 77%                      | 7–24%     |
| 组织学改善                   | 49–56%                      | 53%                     | 72%                      | 65%                      | 25%       |
| HB <sub>e</sub> Ag消失    | 17–32%                      | 24%                     | 22%                      | 26%                      | 6–11%     |
| HB <sub>e</sub> Ag 血清转换 | 16–21%                      | 12%                     | 21%                      | 22%                      | 7%        |

\* 拉米夫定的百分率由支链杂交检测决定，阿德福韦和替比夫定的百分率由多聚酶链反应检测决定。

表 8 HB<sub>e</sub>Ag-阳性慢性乙肝患者使用聚乙二醇干扰素α单药治疗或联合治疗( 加拉米夫定 ) 结束后的反应

|                         | 聚乙二醇干扰素<br>α-2a 48 周 | 聚乙二醇干扰素<br>α-2b 52 周 | 聚乙二醇干扰素 α-2b<br>加拉米夫定 |
|-------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| 血清 HBV DNA 消失           | 25%                  | NA                   | 33%                   |
| 血清 HBV DNA 从基线水平下降      | 4 log                | 2 log                | 5 log                 |
| 血清 ALT 转正常              | 32–44%               | 46%/44%*             | 51%/35%*              |
| 组织学改善                   | 38%                  | 53%                  | 33%                   |
| HB <sub>e</sub> Ag 消失   | 30%/34%*             | 40%/49%*             | 44%/35%*              |
| HB <sub>e</sub> Ag 血清转换 | 27%/32%*             | 30%/39%*             | 25%/29%*              |

\* 治疗结束/随访结束 (治疗结束后 24 周) 的反应。

## HB<sub>e</sub>Ag-阴性肝炎

HB<sub>e</sub>Ag-阴性的慢性乙型肝炎表示慢性HBV感染过程中一个较晚的阶段。

### 慢性乙型肝炎病毒治疗推荐

HBV DNA  $\geq 10^4$  IU/mL 或  $\geq 10^5$  c/mL 和血清 ALT  $> 2 \times$  ULN

- HBV DNA  $\geq 10^4$  IU/mL 或  $\geq 10^5$  c/mL 而血清 ALT  $< 2 \times$  ULN ,或者HBV DNA  $\geq 10^3$  IU/mL 或  $\geq 10^4$  c/mL 而血清 ALT  $> ULN$  的患者考虑肝穿活检；若果肝穿活检提示中度/重度坏死性炎症或显著的纤维化，进行治疗。
  - 代偿期肝硬化患者HBV DNA  $\geq 10^3$  IU/mL 或  $\geq 10^4$  c/mL
  - 失代偿期肝硬化患者可检测到 HBV DNA
- 1 治疗方案可以是传统的干扰素（无肝衰竭），聚乙二醇干扰素 α, 或核苷/核苷酸类似物。
  - 2 有干扰素使用禁忌的患者，如失代偿期肝硬化或者自身免疫性疾病，推荐使用口服核苷/核苷酸类似物。
  - 3 干扰素或聚乙二醇干扰素治疗的持续时间是 1 年。
  - 4 抗病毒治疗中，特别是对于肝硬化的患者，推荐使用低耐药率的药物，如阿德福韦，恩替卡韦或替诺福韦。但是，在经济条件有限时，开始治疗时可以

使用拉米夫定（或替比夫定），如果发现耐药或HBV DNA在治疗后 24 周仍维持在 $\geq 10^4$  IU/mL 或  $\geq 10^5$  c/mL时，需尽早加用阿德福韦。

- 5 HB<sub>e</sub>Ag-阴性慢性乙型肝炎抗病毒治疗的最佳持续时间尚不清楚，但是要求超过 1 年的长期治疗—甚至可能要维持终生或直到HB<sub>s</sub>Ag 消失。
- 6 推荐每 3-6 个月监测生化指标和 HBV DNA，以评估治疗的反应，并早期发现耐药。
- 7 一旦发现耐药，应该加用或换用一种不耐药的药物。最好是使用增药疗法，特别是进展期纤维化或者HBV DNA  $\geq 10^5$  IU/mL 或  $\geq 10^6$  c/mL的患者。
- 8 在开始核苷/核苷酸类似物治疗前，患者需检测 HIV。

## 耐药性

下列策略可用于预防耐药：

- 对于一线疗法，选择一种强的抗病毒药物和/或一种低耐药率（高遗传屏障）的药物。
- 治疗中应该经常监测病毒量（每 3–6 月），而如果出现病毒突破或者病毒抑制情况不理想，应该检测耐药性（基因型检测），以便在出现临床后果前发现基因型的耐药。
- 如果HBV DNA  $> 10^5$  IU/mL 或  $\geq 10^6$  c/mL 和/或在第一次发现耐药现象时 ALT已经升高，则加用一种抗病毒药物比转换到另一种抗病毒药物更好。（对干扰素的耐药尚未报道，虽然有部分患者使用后HBV DNA没有任何下降，出现这种情况应该停药。）

## 重复感染

**HBV-HDV.**丁型肝炎病毒(HDV)是一种缺陷病毒，包括一个环状 RNA 基因组和一个单结构蛋白-肝炎 delta 抗原。丁肝病毒需要HBV的表面抗原包被其 delta 抗原。HBV的辅助功能对于 HDV 的组合和繁殖很重要。全球约 5%的人口被 HBV 感染，而在 HBV 慢性感染者中大约 5% 的患者同时被 HDV 感染。但是，在发展中国家的一些流行地区感染率可能更高。HDV 可以与 HBV 同时感染，或在一些乙肝慢性感染者中重叠感染。同时感染的患者中仅 2%转变为慢性，而重叠感染在超过 80%的患者中导致进展性肝病和肝硬化。比 HBV 单独感染患者相比，肝硬化发生于更为年轻的患者中。

### 推荐意见

- 应该实行普遍的 HBV 疫苗接种以在社区中预防 HDV 感染,从而降低其发病率。
- 应该对HB<sub>s</sub>Ag-阳性患者进行评估以排除HDV感染,特别是在很少或者没有HBV复制的情况(如,低HBV病毒载量)下仍出现肝炎。
- HDV 感染的直接诊断方法是在血清中用 PCR 方法检测到 HDV RNA,间接诊断方法是检测到 IgG 和 IgM 的 HDV 抗体(anti-HD)。
- 慢性丁型肝炎应该使用干扰素(最好是聚乙二醇干扰素)治疗至少 12 个月。

**HBV-HCV.** HBV 和丙肝病毒(HCV) 可能发生同时感染,因为两者有着相似的危险因素和传播方式。因此,经常发生两种病毒的同时感染,特别是在两种病毒均高度流行的地区。由于同样的原因,HBV 和 HCV 的同时感染,甚至 HBV, HCV 和 HIV 的三重感染以及潜在的四重感染(加上 HDV)也可能发生于高危人群中。

干扰素(和聚乙二醇干扰素)治疗 HBV 和 HCV 感染疗效确切,是治疗两者同时感染(无 HIV 感染)的药物。当 HCV 感染为主时(可检测到 HCV-RNA,HBV DNA 无法检测到或水平很低),推荐聚乙二醇干扰素和利巴韦林联合治疗。当 HBV 感染为主时(HBV DNA 水平高),丙肝病毒通常已被清除(如,HCV-RNA 检测不到)。推荐聚乙二醇干扰素单药治疗。存在干扰素为基础治疗方案的禁忌症时,如果 HBV 复制活跃,可口服核苷/核苷酸类药物抗 HBV。治疗中需要定期监测 ALT, HCV RNA 和 HBV DNA,因为抗病毒治疗抑制了主要病毒后可能导致既往被抑制病毒的重新激活。

**HBV-HIV.** 全球估计有 4 千万的人口感染 HIV。由于相同的病毒传播途径——胃肠外传播,垂直传播和性传播,可以同时存在 HBV 的慢性感染。

在 HIV 感染人群中,慢性乙肝的发病率是非 HIV 感染人群的十倍或更多。在西欧和美国,共 6-14% 的 HIV 感染人群患有慢性 HBV 感染。在高危人群中,异性恋的感染率为 4-6%,男同性恋者感染率为 9-17%,注射药物使用者的感染率为 7-10%。

由于缺乏对照试验和某些药物的双重活性,使得 HIV 患者同时感染慢性乙肝的处理变得更为复杂。治疗方案取决与 HIV 和 HBV 的临床状态,但是要避免单独使用一种同时对抗 HIV 和 HBV 的药物,否则会很快发生对 HIV 和 HBV 的耐药。所有慢性乙肝患者应该在治疗开始前检查是否同时存在 HIV 感染。

抗 HBV 治疗(图 7,8)的目标是中止或降低肝脏疾病的进展,以及预防肝硬化和肝细胞肝癌。在 HIV 同时感染患者中,血清转换为 anti-HBe 并非一个现实的目标。长期抑制 HBV 复制可以改善组织学,显著降低转氨酶或使转氨酶正常化,从而避免进展至肝硬化和终末期肝病。

持续抑制病毒需要长期的维持治疗。治疗的中断尤其可能导致 HBV 的重新激活以及 ALT 升高。长期治疗方案的缺陷是存在发生 HBV 耐药的风险。为了降低耐药,大多数同时感染的患者需要对 HBV 进行联合治疗。

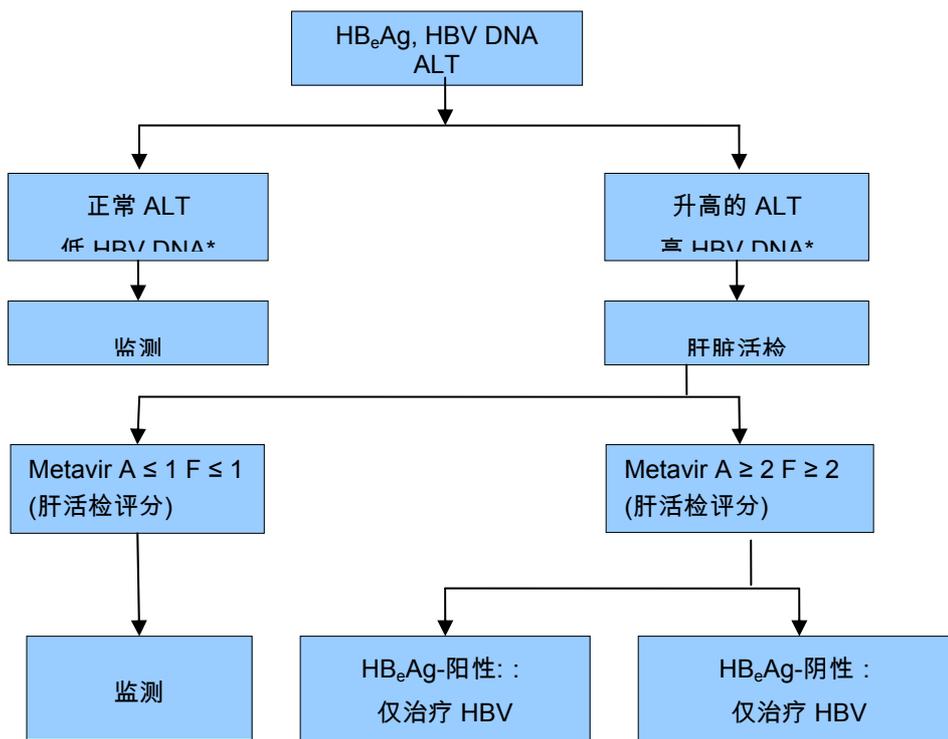


图. 7 慢性乙型肝炎患者同时感染人免疫缺陷病毒 ( HIV ) 的治疗选择。无抗 HIV 治疗指征的患者。ALT, 谷丙转氨酶; FTC, 恩曲他滨 ( emtricitabine ); HB<sub>e</sub>Ag, 乙肝 e 抗原; HBV, 乙型肝炎病毒; 3TC, 拉米夫定 ( lamivudine ); TDF, 泰诺福韦 ( tenofovir )。

\* HBV DNA: 在 HB<sub>e</sub>Ag-阳性或 HB<sub>e</sub>Ag-阴性患者中  $\geq 10^4$  IU/mL (或  $> 10^5$  c/mL)。

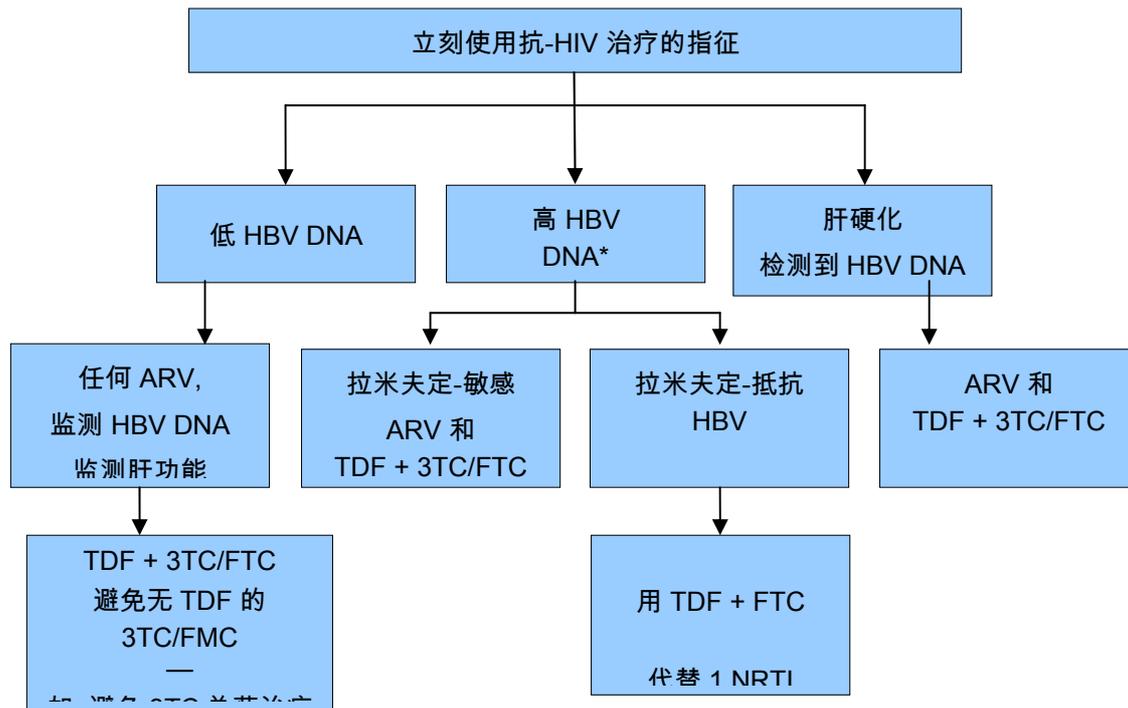


Fig. 8 立刻抗-HIV 治疗指征。ARV, 抗逆转录病毒药物; FTC, 恩曲他滨 ( emtricitabine ); HBV, 乙型肝炎病毒; HIV, 人免疫缺陷病毒; 3TC, 拉米夫定 ( lamivudine ); TDF, 泰诺福韦 ( tenofovir )。

\* HBV DNA: 在HB<sub>e</sub>Ag-阳性或HB<sub>e</sub>Ag-阴性患者中 $\geq 10^4$  IU/mL (或 $> 10^5$  c/mL)。

## 7 HBV 疫苗接种

### 引言

对所有新生儿普种 HBV 疫苗是在全球有效控制 HBV 感染的关键步骤。HBV 疫苗接种具有高效价比，因为它可以避免 HBV 感染，从而在接种人群中降低慢性肝炎，肝硬化和肝细胞肝癌的发病率。

### 乙肝疫苗主动免疫

HB<sub>s</sub>Ag 是乙肝疫苗的抗原。它通过重组 DNA 技术在酵母中产生。可制成单药制剂或与其他疫苗制成混合制剂使用。

## 乙肝免疫球蛋白(HBIg)被动免疫

HBIg 由高浓度anti-HB<sub>s</sub>患者的血浆中制成。对于成人，HBIg标准剂量是0.06 mL/kg。标准剂量的HBIg可暂时保护HBV感染(大约3–6月)。HBIg需肌肉内注射，最好注射入三角肌或臀肌。如果与乙肝疫苗同时给药，最好在另一部位注射HBIg。

## 暴露前预防

阻断 HBV 传播的完整方案应起始于暴露前预防接种计划。这应该包括对下列人群进行普遍免疫接种：

- 所有出生时的婴儿，特别是母亲被筛查出乙肝表面抗原阳性。
- 对于母亲的HB<sub>s</sub>Ag状态未知的儿童进行暴露后免疫预防。
- 对于所有未进行疫苗接种的儿童和青少年进行补充免疫接种
- 对暴露于 HBV 感染风险的未接种成年人进行免疫接种(但是，典型的“高危”人群通常很少去健康机构就诊或咨询；所以需要普遍的儿童免疫接种)。

## 免疫接种方案

- 基础的免疫接种，包括分别在第0，1，6个月三次或更多次肌肉注射乙肝疫苗，在年龄小于40岁的成人中，在第一次接种后出现阳性抗体反应的比率是30–55%，第二次接种后是75%，第三次接种后是>90%。如果接种对象是年龄更大的人群，阳性反应率会下降(如，在>40岁人群中为<90%，>60岁人群中为75%)。
- 其他新的免疫接种方案(如，在第0，1，4个月或第0，2，4个月)也可以产生剂量特异性反应，最后的保护率与第0，1，6个月的方案相似，而且对于新生儿可能更为容易操作。
- 宿主因素(如，吸烟，肥胖，肝硬化，遗传因素，免疫抑制，肾衰竭，等等)可导致免疫反应的下降。
- 对于≥18岁且不居住在甲型肝炎流行区的人群，可使用甲肝-乙肝联合疫苗。

## 暴露后预防

对于有近期暴露(非胃肠道途径或性传播)于血液或体液的个体，如果条件允许，需要进行及时的暴露后预防。在接种疫苗前需要评估感染源的乙肝表面抗原状态和被暴露者的anti-HB<sub>s</sub>状态。既往无疫苗接种史者需要在暴露后及早接种

HBIg和乙肝疫苗（最好在 24 小时内）。与HBIg同时接种时，乙肝疫苗必须注射于另一部位。乙肝疫苗需在第 0，1，6 个月接种。

正在免疫接种过程中者（还没有完成整个免疫方案）应该接受适当剂量的HBIg，同时建议完成整个乙肝疫苗接种方案。

对疫苗反应阳性者，具有保护性的anti-HB<sub>s</sub>通常可维持很长一段时间。即使被接种者在近期感染时没有检测到anti-HB<sub>s</sub>对乙肝疫苗有反应的个人也可以被保护至少 20 年（可能会终生）。

所以，免疫功能正常的人群对乙肝疫苗起反应后anti-HB<sub>s</sub> 浓度 $\geq$  10 mIU/mL（最好更高），他们在暴露HBV后不需要额外进行被动或主动免疫。而且，他们不需要进一步定期监测anti-HB<sub>s</sub>浓度。

对于免疫功能正常的人群，无论是在婴儿期，青少年期或成人期接种疫苗，都不推荐使用*加强剂量*。同样的，在任何年龄的人群中都不推荐检测血清抗体浓度，除非是一些特殊的情况—如，当anti-HB<sub>s</sub> 水平 < 10 mIU/mL时需要使用加强剂量。对一些有确切持续存在HBV感染风险的个人（如，当性伴侣是HB<sub>s</sub>Ag-阳性或医护人员时），需慎重推荐加强剂量。

## 怀孕

怀孕妇女接种乙肝疫苗对胎儿无致畸性或其他风险。怀孕妇女或哺乳妇女使用乙肝疫苗或 HBIg 注射无禁忌症。

---

## 8 自动检索，指南，参考文献和网站（见原文）