



世界卫生组织



2015年3月

慢性乙型肝炎病毒感染 预防、关怀和治疗指南

政策简报

华东公共卫生
www.ecphf.cn



世界卫生组织

2015年3月

慢性乙型肝炎病毒感染 预防、关怀和治疗指南

政策简报

华东公共卫生
www.ecphf.cn

政策简报：慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南

2015年3月

WHO/HIV/2015.5

© 世界卫生组织2015年

世界卫生组织出版物可从世卫组织网站 (www.who.int) 获得，或者自世卫组织出版办公室（地址：WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland；电话：+41 22 791 3264；传真：+41 22 791 4857；电子邮件：bookorders@who.int）购买。

要获得复制或翻译世卫组织出版物的许可 – 无论是为了出售或非商业性分发，均应通过世卫组织网站 (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html) 向世界卫生组织出版办公室提出申请。

世界卫生组织已采取一切合理的预防措施来核实本出版物中包含的信息。但是，世界卫生组织并不对这些内容做任何明确或含蓄的保证。解释和使用这些材料的责任由读者自负。世界卫生组织对于因使用这些材料而造成的损失一概不承担责任。

封面图片© Getty Images

版面设计：Blossoming.it

背景

乙肝是由一种包膜DNA病毒-乙肝病毒（HBV）感染肝脏引起的肝细胞坏死和炎症。慢性乙肝（CHB）的定义为乙肝表面抗原持续阳性6个月或以上，它是一个重要的公共卫生问题，目前全球约有2.4亿慢性感染者，尤其在中低收入国家（LMIC）。慢性乙肝的主要并发症为肝硬化和肝细胞癌（HCC）。大约20%到30%的慢性感染者会出现这些并发症，每年

约有65万人死于慢性乙肝。大部分患者并未意识到自己感染了乙肝病毒，因此就诊时病情可能已至进展期。针对婴儿的乙肝疫苗普遍接种项目，包括在出生时接种第一针，已经有效地降低了许多乙肝流行国家的乙肝发病率和患病率。但这些项目只能在开展数十年后才能影响乙肝病毒感染相关死亡。

关于本指南

本指南为首个针对慢性乙肝患者进行预防、关怀和治疗的世卫组织指南。

指南建议是按照慢性乙肝患者连续一体关怀体系的结构编写，从初始对疾病分期和治疗指征的评估，开始一线抗病毒治疗，对疾病进展、药物毒性及肝细胞癌发生的监测，到治疗失败时改用二线药物。建议涵盖各年龄段及各种族成人患者。

指南建议，应用简单的非侵入性诊断方法评估肝病分期及治疗指征；优先治疗进展期肝病和存在高死亡风险的患者；推荐首选高耐药屏障核苷（酸）类似物替诺福韦和恩替卡韦（2-11岁儿童使用恩替卡韦）作为一线和二线治疗。指南推荐对肝硬化患者予以终生治疗，同时定期监测疾病进展、药物毒性和肝细胞癌的发生。此外，指南还强调了对特殊人群的管理，包括合并感染艾滋病毒（HIV）、丙肝病

毒（HCV）和丁肝病毒（HDV）的患者，儿童和青少年，以及孕妇。

指南强调了世卫组织关于预防乙肝病毒传播的既有建议，特别是通过婴儿乙肝疫苗接种项目来预防围产期和幼儿期乙肝感染的相关建议。

指南中的建议为拯救生命、改善慢性乙肝患者临床结局、减少乙肝发病和传播、减少对患者的歧视，提供了机会，但它们同时也对中低收入国家的政策制定者和项目执行者提出了实际的挑战。指南中还有一章内容是如何在医疗系统中将核心建议应用于国家项目，强调了在考虑乙肝流行情况、卫生系统服务能力、实验室检测服务、药物及其它用品的供应系统、可用资金情况、伦理和人权等因素的基础上，建立肝炎治疗项目所必需的决策和计划过程。

慢性乙肝病毒感染者的建议汇总

在基线及随访过程中以非侵入性诊断评估肝脏疾病分期

	<ul style="list-style-type: none"> • 推荐APRI（天冬氨酸氨基转移酶[AST]-血小板比值指数）作为资源有限地区评估成人是否存在肝硬化（APRI评分>2分）的首选非侵入诊断方法。瞬时弹性成像（如FibroScan）或肝纤维化检测可在有此设备和经济条件允许的地区作为首选非侵入性诊断方法。（条件性推荐，低质量证据）
--	---

慢性乙肝患者中需治疗与不需治疗的人群

需治疗人群	<p>需要优先治疗者：存在代偿期或失代偿期肝硬化证据（或成人患者APRI评分>2分）的所有成人、青少年和儿童慢性乙肝患者，无论其丙氨酸氨基转移酶水平、乙肝e抗原状态或乙肝病毒DNA水平如何，均需治疗。（强烈推荐，中等质量证据）</p> <ul style="list-style-type: none"> • 对于无肝硬化证据（或成人患者APRI评分≤2分）的成人慢性乙肝患者，若年龄大于30岁，同时丙氨酸氨基转移酶持续性升高，且存在乙肝病毒活跃复制证据（乙肝病毒DNA >20 000IU/mL），无论其乙肝e抗原如何，均推荐接受治疗。（强烈推荐，中等质量证据） <ul style="list-style-type: none"> » 若无法检测乙肝病毒DNA：无论乙肝e抗原状态如何，只要有丙氨酸氨基转移酶持续升高也可考虑治疗。（条件性推荐，低质量证据）
针对乙肝/艾滋病合并感染患者的现行建议 ¹ ：	<ul style="list-style-type: none"> • 对于乙肝/艾滋病合并感染者：所有存在严重慢性肝病证据者无论其CD4细胞计数多少均需开始抗病毒治疗；而所有CD4细胞计数≤500个/mm³者，无论其肝病分期如何，均需开始抗病毒治疗。（强烈推荐，低质量证据） <p>¹ 《使用抗逆转录病毒药物治疗和预防艾滋病感染的综合指南：公共卫生方法建议》（Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.）本指南即将在2015年更新。</p>
不需要治疗，但需继续监测者	<ul style="list-style-type: none"> • 对于无肝硬化临床证据（或成人患者APRI评分≤2分）、丙氨酸氨基转移酶持续正常、且乙肝病毒低水平复制（乙肝病毒DNA< 2000 IU/mL）的患者，无论其乙肝e抗原状态如何或年龄大小，均不需立即治疗。（强烈推荐，低质量等级） <ul style="list-style-type: none"> » 若无法检测乙肝病毒DNA：小于30岁且丙氨酸氨基转移酶持续正常的乙肝e抗原阳性患者可推迟治疗（条件性推荐，低质量证据） • 所有慢性乙肝患者均需要持续监测，尤其是当前不符合上述治疗指征或无需治疗标准的患者更需要监测，以决定未来是否需要行抗病毒治疗以防止进展性肝病的发生。包括： <ul style="list-style-type: none"> • 小于30岁且不存在肝硬化、乙肝病毒DNA水平>20 000 IU/mL且丙氨酸氨基转移酶持续正常的患者； • 乙肝e抗原阴性、小于30岁、不存在肝硬化、乙肝病毒DNA水平波动在2000到20,000 IU/mL之间或丙氨酸氨基转移酶间断升高的患者； » 若无法检测乙肝病毒DNA：无论乙肝e抗原状态如何，小于30岁且不存在肝硬化、丙氨酸氨基转移酶持续正常的患者。

慢性乙肝一线抗病毒治疗

	<ul style="list-style-type: none"> 对于有抗病毒治疗指征的所有成人、青少年以及大于12岁的儿童慢性乙肝患者，推荐使用具有高耐药屏障的核苷（酸）类似物替诺福韦或恩替卡韦。2-11岁儿童推荐使用恩替卡韦。（强烈推荐，中等质量证据） 低耐药屏障的核苷类似物（拉米夫定、阿德福韦、替比夫定）会引起药物耐药，因此不推荐使用（强烈推荐，中等质量证据）
针对乙肝/艾滋病合并感染患者的现行建议 ¹	<ul style="list-style-type: none"> 对于成人、青少年和3岁及以上儿童乙肝/艾滋病合并感染患者，推荐替诺福韦+拉米夫定（或恩曲他滨）+依非韦仑固定剂量组合作为起始抗病毒治疗方案（强烈推荐，中等质量证据） <p>¹《使用抗逆转录病毒药物治疗和预防艾滋病感染的综合指南：公共卫生方法建议》（Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.）本指南即将在2015年更新。</p>

治疗失败时的二线抗病毒药物

	<ul style="list-style-type: none"> 对于确诊或怀疑对拉米夫定、恩替卡韦或替比夫定耐药（如有既往用药史或原发无应答）患者，推荐改用替诺福韦。（强烈推荐，低质量证据）
--	---

何时停止治疗

终生核苷类似物治疗	<ul style="list-style-type: none"> 所有基于临床证据的肝硬化患者（或成人患者ARPI评分>2分）需要终生服用核苷（酸）类似物治疗，由于存在复发风险，且一旦复发可引起严重慢加急性肝损伤，因此不可停药。（强烈推荐，低质量证据）
停药	<ul style="list-style-type: none"> 仅可在以下特殊情况时考虑停止核苷类似物治疗： <ul style="list-style-type: none"> 不存在肝硬化临床证据的患者（或成人患者APRI评分≤2分） 且能够进行长期严密随访以监测是否有活动性疾病； 且出现乙肝e抗原转阴及血清学转换为乙肝e抗体（初始乙肝e抗原阳性患者）后至少再巩固治疗1年； 且同时存在丙氨酸氨基转移酶持续正常及乙肝病毒DNA持续性低于检测限（若可以检测乙肝病毒DNA水平） » 若无法检测乙肝病毒DNA：出现乙肝表面抗原持续转阴且至少巩固治疗1年的患者可以考虑停止核苷类似物治疗，无论其治疗前乙肝e抗原状态如何（条件性推荐，低质量证据）
再次治疗	<ul style="list-style-type: none"> 停止核苷类似物后可能出现复发。如果有证据提示病毒再次活跃（乙肝表面抗原或乙肝e抗原转阳，丙氨酸氨基转移酶水平升高，或乙肝病毒DNA可再次检出（若可以检测乙肝病毒DNA），建议再次进行治疗。（强烈推荐，低质量证据）

监测

监测慢性乙肝患者治疗前、后及治疗时的病情进展和治疗应答情况

	<ul style="list-style-type: none"> 以下几项至少每年监测一次： <ul style="list-style-type: none"> 丙氨酸氨基转移酶水平（和天冬氨酸氨基转移酶，以计算APRI）、乙肝表面抗原、乙肝e抗原以及乙肝病毒DNA水平（若可进行乙肝病毒DNA检测） 非侵入性检查（APRI评分或FibroScan）以评估基线无肝硬化的患者是否存在肝硬化 如果正接受治疗，应该定期监测患者依从性，且每次复诊时均监测（强烈推荐，中等质量证据）
--	---

更频繁的监测	<ul style="list-style-type: none"> • 尚未达到抗病毒治疗标准的患者：以下患者需要更频繁地监测病情进展：丙氨酸氨基转移酶水平间断升高、乙肝病毒 DNA水平波动于2000 IU/mL – 20 000 IU/mL之间（若可检测乙肝病毒 DNA），以及艾滋病合并感染患者（条件性推荐，低质量证据） • 治疗中的患者或中断治疗后患者：以下患者需要更频繁的治疗监测（治疗第一年，至少每3个月监测一次）：病情较重（代偿期或失代偿期肝硬化）；第一年治疗，需要评估治疗应答情况和患者依从性；对依从性有疑虑者；艾滋病合并感染；中断治疗者。（条件性推荐，极低质量证据）
监测替诺福韦和恩替卡韦的毒性	
	<ul style="list-style-type: none"> • 所有患者开始抗病毒治疗前，应该检测基线肾功能并评估肾功能损害的基线风险。 • 长期服用替诺福韦或恩替卡韦治疗的患者，应该每年监测肾功能；儿童患者还应该监测其生长发育状况。（条件性推荐，非常低质量证据）
监测有无肝细胞癌	
	<ul style="list-style-type: none"> • 建议以下患者每6个月常规腹部超声和甲胎蛋白检查，以监测肝细胞癌的发生： <ul style="list-style-type: none"> - 有肝硬化者，无论年龄和其他风险因素如何（强烈推荐，低质量证据） - 有肝细胞癌家族史（强烈推荐，低质量证据） - 年龄40岁以上（根据当地肝细胞癌发病率，也可设定较低年龄）、没有肝硬化临床证据（或APRI评分\leq2分），但乙肝病毒 DNA 水平$>$ 2000 IU/mL者（若可检测乙肝病毒 DNA）。（条件性推荐，低质量证据）

预防

婴儿和新生儿乙肝疫苗接种

关于婴儿和新生儿的现行建议¹

- 所有婴儿出生后应该尽快注射第一针乙肝疫苗，24小时内注射最好，以后再接种两到三剂次。

¹乙肝疫苗，世界卫生组织每周流行病学建议（WHO. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:405-20.）

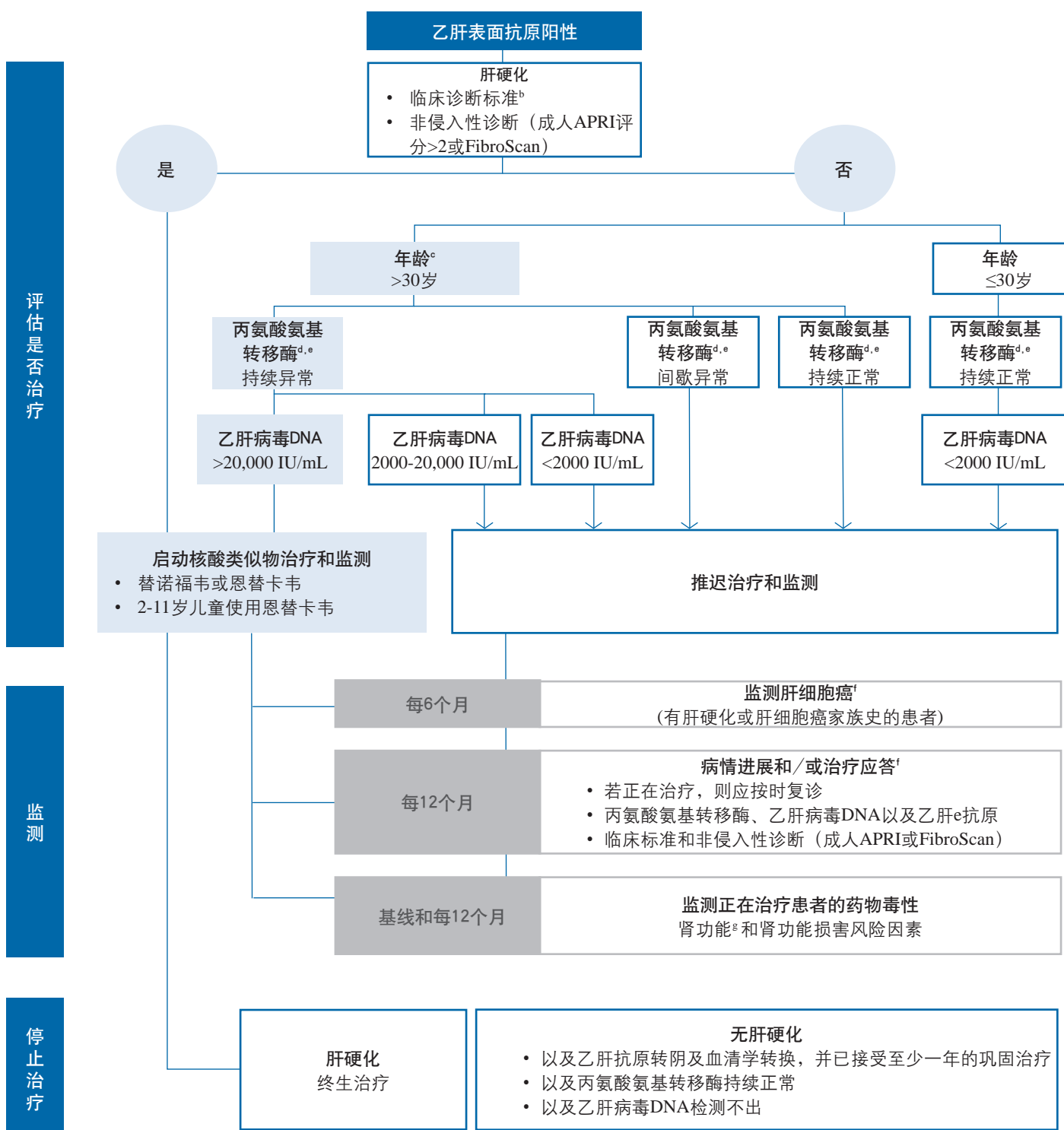
抗病毒治疗以预防母婴传播

关于感染艾滋病的孕妇和哺乳期妇女的现行建议²

- 对于感染艾滋病的孕妇和哺乳期妇女，包括处于孕早期的孕妇及育龄期妇女，推荐每日服用一次替诺福韦+拉米夫定（或恩替卡韦）+依非韦仑固定合剂作为一线的抗逆转录病毒治疗。该建议适用于终生治疗者以及为了预防母婴传播而开始抗病毒治疗然后停药者。（强烈推荐，低-中等质量证据）

²《使用抗逆转录病毒药物治疗和预防艾滋病感染的综合指南：公共卫生方法建议》（Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.）本指南即将在2015年更新。

世界卫生组织推荐的慢性乙肝患者管理流程图^a



NIT: 非侵入性检查; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; APRI: 天冬氨酸转氨酶/血小板比值

^a 定义为乙肝表面抗原阳性持续6个月及以上。本流程图并未涵盖所有可能的情况，但治疗与监测的主要策略都包含在内。相关章节介绍了无法检测乙肝病毒DNA情况下的建议。

^b 失代偿期肝硬化的临床特征: 门脉高压(腹水、静脉曲张出血以及肝性脑病)、凝血障碍或肝功能不全(黄疸)。进展期肝病/肝硬化的其他临床特征包括: 肝肿大、脾大、瘙痒、乏力、关节痛、手掌红斑以及水肿。

^c 年龄的临界值并非一定是大于30岁, 有些慢性乙肝患者尽管年龄小于30岁, 但可能也满足抗病毒治疗标准。

^d 慢性乙肝患者丙氨酸氨基转移酶水平会有波动, 需要长期纵向监测以明确其变化趋势。丙氨酸氨基转移酶正常上限定义为男性低于30U/L; 女性低于19U/L, 但应参考当地实验室的正常范围。持续正常/异常可定义为6-12个月内任意三次丙氨酸氨基转移酶结果低于或大于正常上限, 或12个月内固定间隔三次丙氨酸氨基转移酶结果低于或大于正常上限。

^e 如果无法检测乙肝病毒DNA, 治疗可基于持续异常的丙氨酸氨基转移酶水平, 但应该排除其它丙氨酸氨基转移酶持续升高的常见病因, 如糖耐量受损、脂质代谢紊乱, 以及脂肪肝。

^f 所有慢性乙肝患者皆需规律监测病情活动/进展情况以及肝细胞癌的发生, 而且停止治疗后, 应监测病情有无复发。以下患者需要更频繁的监测: 进展期肝病患者; 第一年治疗者; 对依从性有疑虑者; 丙氨酸氨基转移酶异常及乙肝病毒DNA水平>2000 IU/mL, 仍未治疗者。

^g 患者治疗前, 应该评估其肾功能(血肌酐水平、估算肾小球滤过率、尿液试纸检测蛋白尿和糖尿病)和肾功能损害的危险因素(失代偿期肝硬化、肌酐清除率<50mL/min、血压控制较差、蛋白尿、未控制的糖尿病、活动性肾小球肾炎、肾毒性药物、实质性器官移植、年龄较大、BMI<18.5 kg/m²(或体重<50kg)、使用肾毒性药物、艾滋病患者的蛋白酶抑制剂(PI)使用量增加)。肾功能损害风险高者应该更频繁地监测。

世卫组织艾滋病司
全球肝炎项目

20, avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland

电子信箱: hepatitis@who.int

<http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>