

· 指南与规范 ·

DOI: 10.12449/JCH240510

《2024年世界卫生组织慢性乙型肝炎患者的预防、诊断、关怀和治疗指南》推荐意见要点

艾小委, 张梦阳, 孙亚滕, 尤 红

首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心, 北京 100050

通信作者: 尤红, yuhong30@sina.com (ORCID: 0000-0001-9409-1158)

摘要: 2024年3月世界卫生组织(WHO)发布了最新版《慢性乙型肝炎患者的预防、诊断、关怀和治疗指南》。该指南在以下方面进行了更新:扩大并简化慢性乙型肝炎治疗适应证,增加可选的抗病毒治疗方案,扩大抗病毒治疗预防母婴传播的适应证,提高乙型肝炎病毒诊断,增加合并丁型肝炎病毒的检测等。本文对指南中的推荐意见进行归纳及摘译。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 预防; 诊断; 治疗学; 世界卫生组织; 诊疗准则

Key recommendations in guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection released by the World Health Organization in 2024

AI Xiaowei, ZHANG Mengyang, SUN Yameng, YOU Hong. (Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Corresponding author: YOU Hong, yuhong30@sina.com (ORCID: 0000-0001-9409-1158)

Abstract: In March 2024, the World Health Organization released the latest version of guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. The guidelines were updated in several aspects, including expanding and simplifying the indications for chronic hepatitis B treatment, adding alternative antiviral treatment regimens, broadening the indications for antiviral therapy to prevent mother-to-child transmission, improving the diagnosis of hepatitis B virus, and adding hepatitis D virus (HDV) testing. This article summarizes and gives an excerpt of the recommendations in the guidelines.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Prevention; Diagnosis; Therapeutics; World Health Organization; Practice Guideline

近年来,慢性乙型肝炎(CHB)在预防、诊断、治疗等方面取得重要进展。2024年3月30日世界卫生组织(WHO)在亚太肝病学会年会上发布了最新版《慢性乙型肝炎患者的预防、诊断、关怀和治疗指南》(Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection)(以下简称“指南”)^[1]。该指南根据最新的循证医学证据更新了推荐意见,包括扩大并简化青少年在内的CHB患者治疗标准;增加对骨质疏松或肾功能损伤患者的可选的治疗方案;扩大抗病毒治疗预防母婴传播的适应证;使用现场HBV DNA检测及HBV DNA触发检测以提高HBV诊断;以及增加对

合并丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)感染的检测。同时,指南对以下内容维持了2015年版指南的推荐意见,但更新了研究背景,补充了最新研究证据,包括抗病毒二线治疗方案、停药及再次治疗时机、CHB患者治疗前和治疗中及停药后监测等。

2024年指南采用GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)分级系统评估循证医学证据、制定推荐意见强度。其中推荐意见等级分强烈推荐、条件性推荐,证据质量等级分高、中等、低、极低级别证据等级。本文对指南中的推荐意见及重要图表进行摘译,以供读者参考。

1 扩大抗病毒治疗

1.1 明确肝纤维化及肝硬化无创评估方法及诊断界值 推荐意见:

(1)在资源有限的地区,推荐AST和PLT比率指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)作为评估是否存在显著纤维化或肝硬化的首选无创诊断方法。在条件允许的地区,推荐基于FibroScan®的瞬时弹性成像(transient elastography, TE)作为首选无创诊断方法。(强烈推荐,中等级别证据)

(2)显著肝纤维化($\geq F2$)的诊断标准为APRI评分 >0.5 或TE >7.0 kPa。肝硬化(F4)的诊断基于临床证据或无创指标(APRI评分 >1.0 或TE >12.5 kPa)。(成人:强烈推荐,中等级别证据;青少年:强烈推荐,低级别证据)

1.2 扩大抗病毒治疗人群(图1)

推荐意见:

所有成人及青少年(年龄 ≥ 12 岁)CHB患者,包括妊娠期及育龄期妇女,满足以下任意一条即可抗病毒治疗。

(1)无创诊断为显著纤维化($\geq F2$)(即APRI评分 >0.5 或TE >7.0 kPa)或有肝硬化(F4)临床证据(或APRI评分 >1.0 或TE >12.5 kPa),无论HBV DNA或ALT水平。(成人:强烈推荐,中等级别证据;青少年:强烈推荐,低级别证据)

(2)HBV DNA $>2\,000$ IU/mL及ALT $>$ 正常值上限(ULN)(ULN的定义为男性30 U/L,女性19 U/L)。对于青少年,应于6~12个月内至少有两次ALT $>$ ULN。[成人:强烈推荐,高级别证据(HBV DNA $>20\,000$ IU/mL),低级别证据(HBV DNA 2 000~20 000 IU/mL);青少年:条件性推荐,低级别证据]

(3)存在以下任意情况,无论APRI评分或HBV DNA或ALT水平:①合并感染(如:HIV、HDV或HCV);②肝硬化或肝癌家族史;③免疫抑制(如:长期使用类固醇、实质器官或干细胞移植);④合并症(如:糖尿病或代谢相关脂肪性肝病);⑤HBV相关肝外表现(如:肾小球肾炎或血管炎)。(成人:强烈推荐,中等级别证据;青少年:条件性推荐,低级别证据)

(4)若无法进行HBV DNA检测,无论APRI评分,只要有ALT持续异常(定义为6~12个月内,任意时间间隔内两次ALT值高于ULN)。(成人及青少年:条件性推荐,极低级别证据)

1.3 一线抗病毒治疗方案中增加对骨质疏松或肾功能损伤患者的可选的治疗方案(表1)

推荐意见:

(1)低耐药屏障的核苷类似物,如3TC、阿德福韦(ADV)、替比夫定(LTD)会引起耐药,因此不推荐使用。(强烈推荐,中等级别证据)

(2)对有抗病毒治疗指征的所有成人、青少年和儿童(≥ 2 岁)CHB患者,推荐高耐药屏障的核苷(酸)类似物TDF或ETV作为首选药物。若无法获取TDF单药时,可选择TDF+3TC或TDF+FTC复方制剂作为替代方案。(强烈推荐,中等级别证据)

(3)推荐有骨质疏松或肾功能损伤的CHB患者使用ETV或TAF,如果肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) <15 mL/min不推荐使用TAF。其中,年龄 ≥ 2 岁儿童,推荐使用ETV;年龄 ≥ 12 岁青少年,可使用TAF作为替代方案。(强烈推荐,中等级别证据)

1.4 抗病毒治疗预防HBV母婴传播(图2)

推荐意见:

(1)婴儿乙型肝炎疫苗接种

①所有婴儿在出生后应尽快(最好在24 h内)接种第1剂乙型肝炎疫苗。

②在出生后24 h内接种乙型肝炎疫苗应作为免疫规划的绩效指标。同时,应加强上报及监测体系,以提高出生后第1剂疫苗接种的数据质量。

③出生后接种第1剂疫苗后,应再接种2剂或3剂疫苗,以完成乙型肝炎疫苗的全程接种。

(2)对妊娠期及育龄期妇女进行HBsAg检测

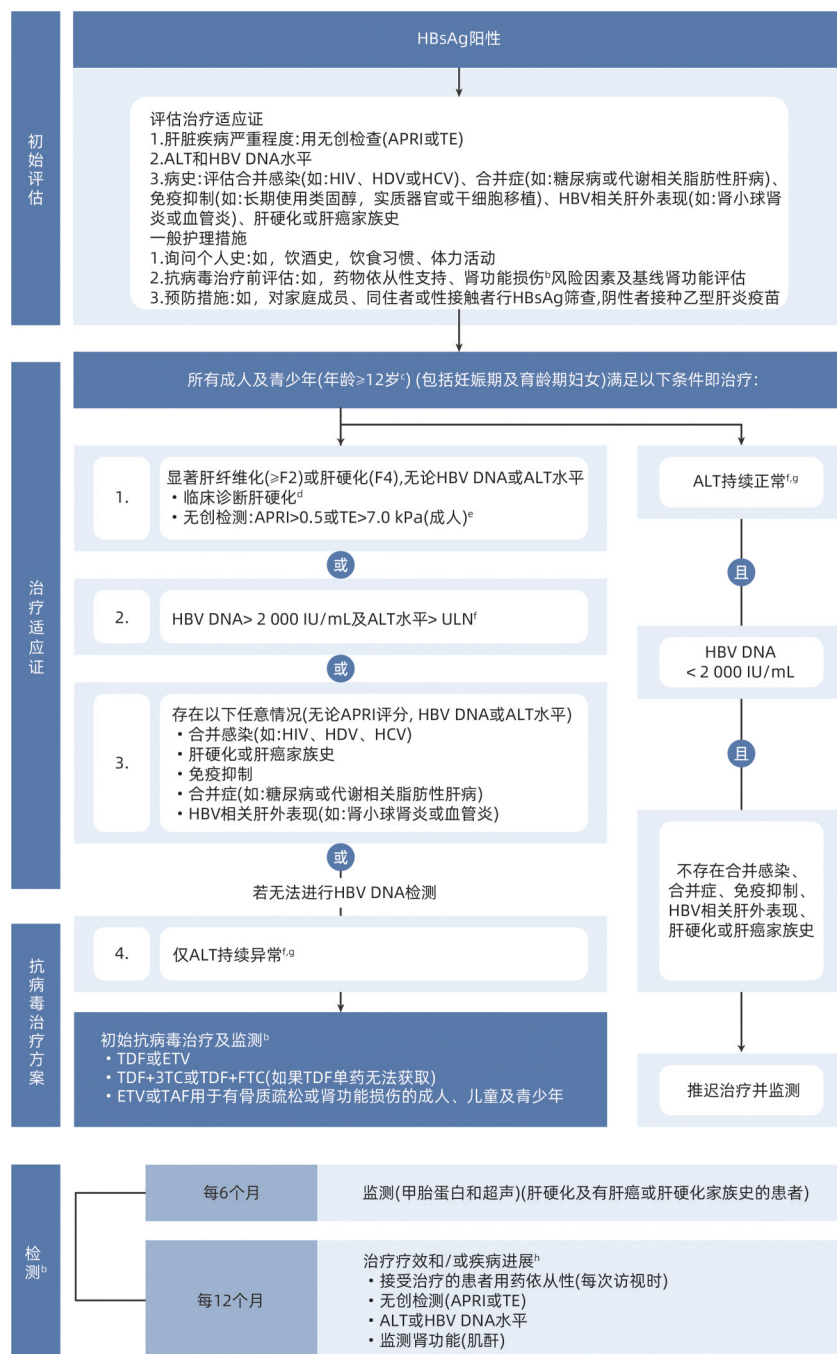
所有孕妇在妊娠期间应至少检测一次HIV、梅毒及HBsAg,并应尽早检测。(强烈推荐,低级别证据)

(3)抗病毒治疗预防HBV母婴传播

在有条件进行HBV DNA或HBeAg检测的地区,为阻断HBV母婴传播,对所有HBsAg阳性且HBV $\geq 200\,000$ IU/mL或HBeAg阳性的孕妇使用TDF进行抗病毒治疗(最好从妊娠中期开始使用,直至分娩或婴儿完成乙型肝炎疫苗全程接种)。(强烈推荐,中等级别证据)

在HBV DNA和HBeAg均无法进行检测的地区,为预防HBV母婴传播,可考虑对所有HBsAg阳性的孕妇使用TDF进行抗病毒治疗(最好从妊娠中期开始使用,直至分娩或婴儿完成乙型肝炎疫苗全程接种)。(条件性推荐,低级别证据)

同时,应保证婴儿完成至少3剂乙型肝炎疫苗接种(包括出生后即刻注射的第1剂在内)。



注: TDF, 富马酸替诺福韦酯; 3TC, 拉米夫定; ETV, 恩替卡韦; FTC, 恩曲他滨; TAF, 富马酸丙酚替诺福韦。a, 慢性HBV感染者定义为成人HBsAg阳性, 青少年或儿童HBsAg持续阳性6个月及以上; b, 在治疗开始前, 应考虑评估肾功能(如血清肌酐水平、肾小球滤过率、尿蛋白、尿糖)及肾功能损伤的高风险因素[包括失代偿期肝硬化、肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl) <50 mL/min, 年龄 >60 岁, BMI <18.5 kg/m²(体质量 <50 kg)、控制不佳的高血压、蛋白尿、控制不佳的糖尿病、活动性肾小球肾炎、同时使用肾毒性药物或HIV增强型蛋白酶抑制剂和实体器官移植]; 对于有肾功能损伤高风险的人群应更频繁监测; c, 年龄分组: 本指南中成人定义为 ≥ 18 岁, 青少年定义为12~17岁(包括17岁), 儿童定义为 ≥ 11 岁。各国法律对年龄段定义可能不同; d, 失代偿期肝硬化的临床特征有: 门静脉高压, 表现为腹水、静脉曲张出血和肝性脑病; 凝血功能障碍; 肝功能不全(黄疸)。其他晚期肝病或肝硬化的临床特征有: 肝大、脾大、皮肤瘙痒、乏力、关节痛、肝掌和水肿; e, APRI和TE等无创纤维化检测尚未在儿童及青少年中验证; f, ALT ULN定义为男性30 U/L, 女性19 U/L。ALT持续正常或异常可定义为6~12个月内任意时间间隔内两次ALT都低于或高于ULN。CHB患者ALT水平常波动, 需要长期监测其变化趋势; g, ALT升高是妊娠期妇女正常表现, 不适合作为该人群长期抗病毒治疗的指征。妊娠期妇女应在分娩后重新检测ALT; h, 所有CHB患者应定期监测疾病活动度及进展情况、肝细胞癌(HCC)和停止治疗后HBV再激活; 应更频繁地监测那些处于晚期肝病阶段的患者, 抗病毒治疗第1年内患者以及怀疑治疗依从性不佳的患者。

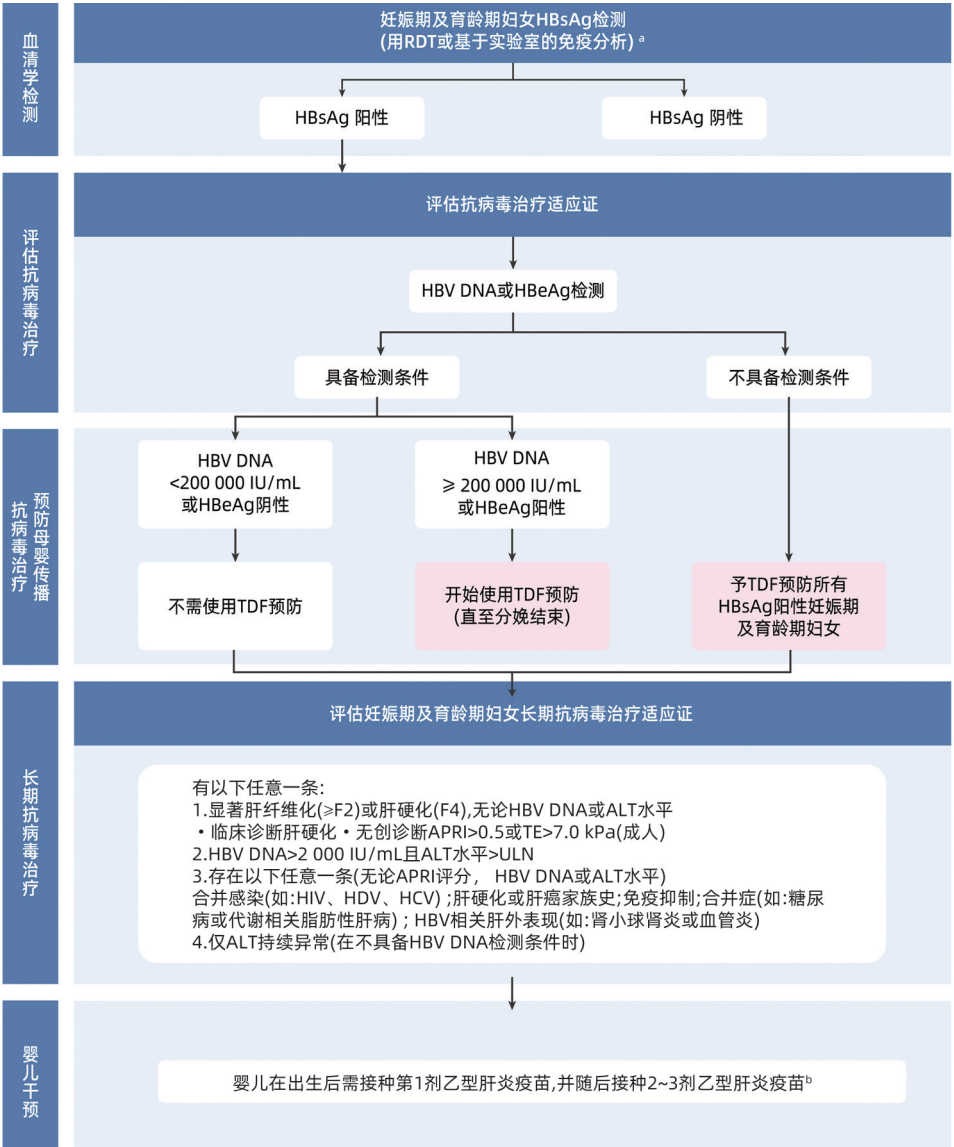
图1 慢性HBV感染者筛查、治疗、监测流程图^a

Figure 1 Algorithm for assessment, treatment and monitoring of people with chronic hepatitis B infection^a

表 1 首选及替代一线抗病毒治疗方案汇总
Table 1 Summary of preferred and alternative first-line antiviral regimens

人群	首选一线方案	替代一线方案	特殊情况
成人	TDF ETV	TDF+3TC TDF+FTC (当TDF单药无法获得时)	ETV TAF (对有骨质疏松和/或肾功能损伤患者)
青少年 (12~17岁)	TDF ETV	TDF+3TC TDF+FTC (当TDF单药无法获得时)	
儿童 (2~11岁)	TDF ¹⁾ ETV	TAF	

注:1)TDF低剂量制剂可能无法广泛获取。



注:RDT,快速诊断检测;a,所有孕妇在妊娠期间应至少检测一次HIV、梅毒及HBsAg,并应尽早检测;b,无论孕妇HBsAg状态,婴儿出生后应立即(24 h内)接种乙型肝炎疫苗并随后接种2~3剂乙型肝炎疫苗。在高收入地区,对HBsAg阳性(尤其是HBV DNA高水平)母亲所生的婴儿,也需要注射乙型肝炎免疫球蛋白。

图 2 妊娠期及育龄期妇女以预防母婴传播和管理其自身健康为目的评估制定抗病毒治疗策略
Figure 2 Algorithm on use of antiviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission in pregnant women and adolescent girls with CHB and assessment of treatment eligibility for their own health

需注意,所有孕妇及育龄期妇女在接受长期抗病毒治疗前,应先评估治疗适应证;育龄期且有计划再次妊娠的妇女可根据个人选择在分娩后及后续妊娠期间持续使用TDF进行抗病毒治疗。

1.5 青少年及儿童抗病毒治疗

推荐意见:

(1)治疗适应证参见1.2,治疗方案参见1.3。

1.6 二线抗病毒治疗方案

推荐意见:

(1)确诊或怀疑对3TC、ETV、ADF或LTD耐药(如既往用药史或原发无应答)而导致治疗失败的CHB患者,推荐换用TDF治疗。有条件可考虑TAF作为替代方案。(强烈推荐,低级别证据)

2 提高HBV DNA检测可及性,促进HBsAg阳性者检测HBV DNA

2.1 实验室及现场HBV DNA检测

推荐意见:

(1)实验室HBV DNA检测:血清学检测HBsAg结果为阳性后直接进行HBV DNA检测。推荐首选定量或定性HBV DNA核酸检测技术(nucleic acid testing, NAT)评估病毒载量,以确定治疗指征及监测治疗应答情况。同时,检测方法需满足质量、安全及技术标准的最低要求。(强烈推荐,中等级别证据)

(2)现场HBV DNA检测:现场HBV DNA检测技术可作为实验室HBV DNA检测技术的替代方法,用于评估HBV DNA水平以确定治疗指征及监测治疗应答情况。(条件性推荐,低级别证据)

2.2 HBV DNA触发检测 HBV DNA触发检测是指对所有HBsAg初筛为阳性的患者随后快速进行HBV DNA检测。HBV DNA触发检测有两种方式:一种是基于实验室的触发检测,另一种是基于临床的触发检测。

基于实验室的触发检测仅需一次采血并在实验室进行HBsAg初筛,若结果为阳性,则现有样本将自动用于随后的实验室HBV DNA检测。

基于临床的触发检测仅需一次临床访视并进行HBsAg快速诊断检测(rapid diagnostic test, RDT)。该方式先采集指血进行HBsAg RDT,若结果为阳性(通常在等待15 min后),则立即行第二次采血(可以是静脉血或指血)用于随后的实验室或现场HBV DNA检测。

推荐意见:

(1)在有条件的情况下,推荐对所有HBsAg阳性患

者行HBV DNA触发检测,以促进照护和治疗相衔接。(条件性推荐,低级别证据)

3 HDV检测

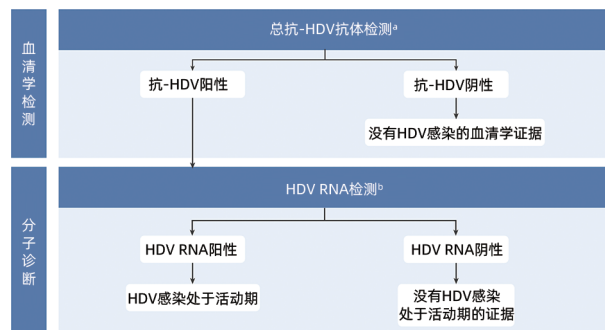
3.1 HDV检测人群

推荐意见:

(1)对所有HBsAg阳性CHB患者进行抗-HDV抗体血清学检测,这是扩大HDV诊断并促进与关怀衔接的首选方法。(条件性推荐,极低级别证据)

(2)在实验室条件或其他资源有限的地区,由于无法全面进行抗-HDV抗体检测,可优先考虑在特定HBsAg阳性个体中进行抗-HDV检测,包括以下人群:①出生于HDV流行国家、地区和区域的患者;②有晚期肝病,正在接受HBV治疗或提示有HDV感染特征(如HBV DNA低水平且ALT高水平)的患者;③有HDV感染高风险的患者,包括血液透析患者、HCV或HIV感染者、吸毒者、性工作者和男同性恋者等。(条件性推荐,极低级别证据)

3.2 HDV感染检测策略(图3)



注:a,HBsAg检测为阳性的样本可进行抗-HDV触发检测;b,抗-HDV检测为阳性的样本可考虑进行HDV RNA触发检测。

图3 HBsAg阳性患者HDV感染的检测策略

Figure 3 Testing strategy for diagnosing HDV infection among individuals who are HBsAg positive

推荐意见:

(1)对HBsAg阳性CHB患者,为诊断HDV感染,推荐进行总抗-HDV血清学检测,对抗-HDV阳性患者进一步用NAT检测HDV RNA。若HDV RNA阳性,表明HDV复制活跃。检测方法需满足最低的质量、安全性及性能标准。(条件性推荐,低级别证据)

3.3 基于实验室的HDV触发检测

推荐意见:

(1)为促进HDV诊断,另一种基于实验室的HDV检测策略为,在HBsAg检测结果呈阳性后,进行抗-HDV抗体的触发检测。若抗-HDV抗体阳性,则可进一步行

HDV RNA 触发检测(若有条件进行检测)。(条件性推荐,低级别证据)

4 抗病毒疗效和HCC的监测

4.1 监测CHB患者治疗应答情况

推荐意见:

(1)监测接受治疗的患者:推荐对接受抗病毒治疗的患者,以下项目至少每年监测一次:①无创检查(APRI评分或TE)评估疾病阶段及纤维化进展或肝硬化;②ALT水平(和AST水平,以计算APRI)、HBV DNA水平、HBsAg和HBeAg/抗-HBe;③每次复诊时均应监测患者的治疗依从性。(强烈推荐,中等级别证据)

对有以下情况的患者应更频繁地监测(治疗第1年,每3~6个月监测一次):代偿期或失代偿期肝硬化;抗病毒治疗第1年需要评估治疗应答情况和患者依从性;怀疑治疗依从性不佳;合并HIV感染;肾功能受损。(条件性推荐,极低级别证据)

(2)监测尚未治疗的患者:对目前不符合抗病毒治疗适应证的患者(血清ALT持续正常,HBV DNA<2 000 IU/mL)或要求推迟治疗的患者,可以每年监测疾病进展情况、ALT和HBV DNA水平。(条件性推荐,极低级别证据)

4.2 核苷(酸)类似物安全性监测

推荐意见:

(1)在开始抗病毒治疗前,所有患者应评估肾功能损伤的基线风险及检测基线肾功能。基线肾功能包括血清肌酐水平和使用Cockcroft-Gault(CG)或肾脏病膳食改良试验(modification of diet in renal disease,MDRD)公式计算的CrCl/eGFR。

长期接受TDF治疗的患者,应每年监测肾功能。对于儿童患者还应监测生长发育状况。(条件性推荐,极低级别证据)

4.3 HCC监测

推荐意见:

(1)推荐以下患者每6个月进行常规腹部超声及甲胎蛋白检查,以监测HCC的发生。①有肝硬化,无论年龄及其他风险因素(强烈推荐,中等级别证据);②有HCC家族史(强烈推荐,中等级别证据);③如果没有HCC家族史或肝硬化证据,年龄>40岁(可根据不同区域HCC发生率下调年龄界限)以及HBV DNA>20 000 IU/mL

(若HBV DNA检测可及)(条件性推荐,低级别证据)。

4.4 停药及重启抗病毒治疗时机

推荐意见:

(1)终生核苷(酸)类似物治疗:考虑到再激活可导致急性肝炎发作,所有存在肝硬化临床证据(或APRI评分>1.0或TE>12.5 kPa)的患者均需终生服用核苷(酸)类似物治疗。

(2)停止核苷(酸)类似物治疗:抗病毒治疗应是终生的,仅在同时满足以下4项条件的特殊情况下,可考虑停止核苷(酸)类似物治疗:①无肝硬化临床证据(或APRI或TE未提示显著纤维化);②能够进行长期严密随访以监测再激活;③初始HBeAg阳性患者发生HBeAg血清学转换后,继续巩固治疗至少1年;④ALT持续正常,且HBV DNA持续检测不到(若HBV DNA检测可及)。

若无法进行HBV DNA检测:无论治疗前HBeAg状态如何,出现HBsAg持续阴转且继续巩固治疗至少1年者,考虑停用核苷(酸)类似物。(条件性推荐,低级别证据)

(3)停药后再次治疗:停用核苷(酸)类似物后易出现复发。如果有证据提示HBV再激活:HBsAg或HBeAg由阴性转为阳性,ALT水平升高或HBV DNA再次检出,则建议再次抗病毒治疗。(强烈推荐,低级别证据)

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 艾小委负责文章翻译;张梦阳、孙亚朦负责文章修订;尤红负责文章终审。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection[R]. Geneva: World Health Organization, 2024.

收稿日期: 2024-04-20; 录用日期: 2024-04-28

本文编辑: 王莹

引证本文: AI XW, ZHANG MY, SUN YM, et al. Key recommendations in guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection released by the World Health Organization in 2024 [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 928-933.
艾小委, 张梦阳, 孙亚朦, 等.《2024年世界卫生组织慢性乙型肝炎患者的预防、诊断、关怀和治疗指南》推荐意见要点[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 928-933.