

· 指南与规范 ·

DOI: 10.12449/JCH240807

成人乙型肝炎病毒感染筛查、检测及管理专家建议

中华预防医学会感染性疾病防控分会, 中华预防医学会促进消除病毒性肝炎工作委员会

通信作者: 林炳亮, 中山大学附属第三医院感染性疾病科, 广东 广州 510630, E-mail: linbingl@mail.sysu.edu.cn; 崔富强, 北京大学公共卫生学院卫生检验学系, 北京 100191, E-mail: cui fuq@126.com; 高志良, 中山大学附属第三医院感染性疾病科, 广东 广州 510630, E-mail: gaozhl@mail.sysu.edu.cn

摘要: 乙型肝炎(乙肝)流行是重要的公共卫生问题,其疾病负担重。在我国,乙型肝炎的诊断率和治疗率与世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出的2030年消除病毒性肝炎公共卫生危害的目标仍有较大差距。为实现WHO和“2030健康中国”规划纲要目标,中华预防医学会组织国内临床、公共卫生和检验等领域专家,在全面回顾国内外相关文献的基础上,经过多轮讨论形成本建议,以实现成人进行普遍筛查,对乙型肝炎病毒感染者进行评估、治疗和长期随访管理,对未感染者进行乙肝疫苗接种,消除乙型肝炎危害的目标。

关键词: 乙型肝炎病毒; 筛查; 检测; 管理

Expert recommendations on screening, testing and management for hepatitis B virus infection in adults

Society of Prevention and Control of Infectious Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Working Committee of Promoting the Elimination of Viral Hepatitis of Chinese Preventive Medicine Association

Corresponding authors: LIN Bingliang, Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China, E-mail: linbingl@mail.sysu.edu.cn; CUI Fuqiang, Department of Laboratorial Science and Technology, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China, E-mail: cui fuq@126.com; GAO Zhiliang, Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China, E-mail: gaozhl@mail.sysu.edu.cn

Abstract: The prevalence of hepatitis B represents a significant public health concern with a heavy disease burden. In China, there is still a big gap between the current diagnosis and treatment rates of hepatitis B and the goal of eliminating viral hepatitis as a public health threat by 2030 set by the World Health Organization (WHO). In order to achieve the WHO goal and the goal of 2030 Healthy China Outline, the Chinese Preventive Medicine Association organized domestic experts in the fields of clinical medicine, public health and clinical laboratory medicine to develop the Expert Recommendations on Screening, Testing and Management for Hepatitis B Virus Infection in Adults after several rounds of discussion based on comprehensive review of relevant domestic and international guidelines and literatures, the purpose is to facilitate universal screening of hepatitis B virus (HBV) infection in adults and provide practical guidance on disease assessment, treatment and long-term follow-up management of people infected with HBV and vaccination for people susceptible to HBV infection, thus promoting the elimination of the threat of hepatitis B.

Key words: Hepatitis B Virus; Screening; Testing; Management

我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染流行率高,估计慢性HBV感染者约7 500万。慢性HBV感染可导致肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌等严重后果,带来巨大的社会经济负担,成为我国和全球主要的公共卫生

问题之一。2016年5月,第69届世界卫生大会发布了2030年消除病毒性肝炎公共卫生危害的全球策略,其核心目标是基于2015年的基线数据,到2030年HBV新发感染率减少90%,相关死亡率减少65%,乙型肝炎(乙

肝)诊断率和治疗率分别达到90%和80%。但是我国目前的乙肝诊断率和治疗率仅分别为24%和15%^[1]。如果不尽快采取措施,HBV感染者的终生医疗费用将达到1 305亿美元,1 080万人将死于HBV相关肝病。如果及时改变策略,到2030年将治疗率提高到80%的目标,则可节省4 720亿美元,并避免约330万人死于HBV相关疾病^[2]。要达到这个目标,最快捷、最有效的方法是进行人群的普遍筛查,对HBsAg阳性者进行疾病评估、治疗和随访管理。基于此,中华预防医学会组织国内临床、公共卫生和临床检验医学等领域专家,经过多轮讨论形成本专家建议,旨在为各级医疗机构、疾病预防控制中心及政府相关部门在进行HBV感染筛查、检测和管理时提供参考。相关机构和单位可结合本地区的流行病学数据、医疗资源和财政状况制定适宜的方案,共同推动消除病毒性肝炎公共卫生危害目标的早日实现。

1 病毒学特征

HBV属于肝DNA病毒科(*Hepadnaviridae*),是一种双链DNA病毒,其基因组是一个具有约3.2 kb的部分双链环状DNA分子。HBV的基因组包含4个重叠编码区域:S(表面抗原)、C(核心蛋白)、P(聚合酶)和X(转录调控蛋白X),编码全部已知的HBV蛋白质,包括表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、核心抗原(hepatitis B virus core antigen, HBcAg)、e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)、病毒聚合酶和HBx蛋白。共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)是HBV基因组的特征之一,存在于感染的肝细胞内,有高度的稳定性,在肝细胞核内可以持续存在。cccDNA在HBV的复制过程中起着重要的作用,用于转录为HBV pgRNA和mRNA。此外,cccDNA还能维持HBV的慢性感染状态,因为它在细胞内难以被清除,使HBV能够长期存在并持续感染,与HBsAg持续表达和原发性肝细胞癌的发生密切相关^[3-4]。

HBV至少有9种基因型(A~I基因型)和1种未定基因型(J基因型),每个基因型又可以进一步细分为多个基因亚型。我国以B、C基因型为主^[5]。这些基因型之间存在一定的序列差异和生物学特性的差异,如表型、致病性、病程等。了解HBV的基因型和亚型有助于确定不同地区和人群中HBV的特点,指导疫苗研发策略、诊断方法和治疗方案的选择。

HBV主要有3种抗原,包括HBsAg、HBcAg和HBeAg。HBsAg大量存在于感染者血液中,是HBV现症感染的标志,可诱导机体产生特异保护性抗-HBs。HBcAg是HBV

核心颗粒的结构蛋白,不易在血液中检出,具有强免疫原性,可诱导很强的体液免疫和细胞免疫,刺激机体产生抗-HBe。HBeAg为可溶性蛋白质,游离存在于血液中,如果HBeAg转阴,出现抗-HBe,且生化学指标正常,HBV DNA检测不到,提示病毒得到一定的免疫控制。

2 HBV感染的流行病学特点

HBV感染呈世界性流行,但不同地区HBV感染的流行强度差异很大。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报道,全球约有2.54亿人为慢性HBV感染者,估计2022年有110万人死于HBV相关疾病^[6]。如果不采取有效措施,到2034年HBV相关的死亡将达到114万^[7]。

在乙肝防控方面,我国已经取得举世瞩目的成绩。2014年的全国乙肝血清流行病学调查显示,中国1~29岁人群HBsAg阳性率由1992年的10.1%下降为2.6%;15岁以下儿童的HBsAg阳性率由1992年的10.5%降至0.8%^[8]。2022年我国一般人群HBsAg流行率为5.6%,但是我国人口基数大,HBV感染导致的疾病负担仍然很重^[1]。母婴传播是乙型肝炎病毒感染的主要方式,HBV感染的育龄期女性及孕妇是预防HBV传染给儿童的关键人群。虽然我国孕妇的HBsAg阳性率从2015年的7.30%下降至2020年的5.44%^[9],取得一定的成绩,但仍是需要重点关注的人群。

3 HBV感染疾病负担

HBV感染给社会和家庭带来沉重的经济负担。有报道显示,2001年我国由于HBV感染而造成的经济损失高达568亿~1 078亿元,其主要原因是诊断率和治疗率低^[10]。在我国,HBV感染是导致肝硬化和原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的主要原因。慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)疾病进展率高,肝硬化年发生率为2.1%~6%,进展为肝硬化后,其发生肝功能失代偿和并发HCC的概率分别高达4.4%和3%^[11],据统计,我国每年有90万乙肝患者发展为肝硬化,30万患者发展为HCC^[12]。

4 HBV感染的筛查和检测

国际指南建议对HBV流行率为2%或更高的地区人群进行HBV的普遍筛查具有成本效益^[13-14]。美国一项有关乙肝的经济学研究表明,在流行率为0.24%的普通人群中,对18~69岁的成年人进行HBsAg筛查可节省医疗成本。与常规筛查策略比较,普遍筛查可使每10万

人医疗成本节省 26.3 万美元^[15]。2023 年美国疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 建议普通人群一生至少筛查 1 次 HBV, 包括 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc 3 项, 且具有成本效益。澳大利亚卫生部 2017 年制定国家乙肝防治规划和目标, 到 2022 年已确诊的 CHB 患者比例将达到 71%, 到 2030 年将达到 81%, 治疗率到 2022 年将上升 11.2%, 2030 年上升 12.9%, 死亡人数从 2015 年到 2030 年减少 5.7%^[16]。德国政府规定, 自 2021 年 10 月起, 所有 35 岁及以上拥有法定医疗保险的人均可在普通体检中接受 1 次乙肝和丙型肝炎检测^[17]。WHO 最新发布的《慢性乙型肝炎预防、诊断、护理和治疗指南》建议, HBsAg 阳性率超过 2% 以上的地区, 应将所有成人纳入到普遍筛查的范围^[18]。我国流行病学调查数据显示, 儿童 HBsAg 阳性率不到 0.5%, 筛查人群应重点关注成人。

HBV 感染的普遍筛查意义在于: (1) 通过筛查提高 HBV 感染的诊断率、治疗率, 降低 CHB 发病率和死亡率; (2) 对 HBV 感染者进行管理, 预防 HBV 感染传播; (3) 识别和管理感染 HBV 的孕妇, 降低母婴传播的风险; (4) 识别有 HBV 感染再活动风险的人, 尽早进行预防性治疗, 防止乙肝再活动; (5) 通过筛查确定乙肝易感人群, 接种乙肝疫苗, 预防 HBV 感染。

HBsAg 阳性是 HBV 现症感染的指标, 是 HBV 感染筛查不可或缺的项目。HBsAg/抗-HBs 2 项检测, 是普通人群筛查基本的要求。多个国家 CDC 建议普通人群筛查还包括抗-HBc, 以免漏检血清 HBsAg 阴性的隐匿性 HBV 感染者, 抗-HBc 阳性患者在接受免疫抑制剂等治疗前, 应评价其再活动的风险, 决定是否需要预防性抗病毒治疗^[19-20]。本建议推荐普遍筛查 HBsAg、抗-HBs、抗-HBc 3 项 (简称 HBV 3 项)。如果筛查 HBsAg 阳性者, 可进一步检测 HBV DNA 和血清 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc (简称 HBV 5 项)。

HBV 3 项筛查结果解释和处理意见分别见表 1、2。

HBV 感染的血清学标志物检测方法较多, 胶体金法、酶联免疫吸附试验、化学发光免疫试验是常用方法, 在不同场景可以选择不同的检测方法。

在社区筛查时可以选择胶体金法检测 HBV 3 项, 其优点是简便、快捷、经济, 采指尖血即可, 20 min 内可出结果, 缺点是灵敏度相对较低, 特别是抗-HBs 和抗-HBc。在医疗机构内筛查或检测, 可使用酶联免疫吸附试验或化学发光法, 采集静脉血, 查 HBV 3 项, 优点是灵敏度和特异度高, 缺点是耗时多, 需要采集静脉血, 费用相对较胶体金法高, 不适合基层广大人群筛查。

表 1 HBV 3 项筛查结果解释和处理意见

Table 1 Result interpretation of three HBV screening items and treatment recommendations

筛查结果			结果解释	处理意见
HBsAg	抗-HBs	抗-HBc		
-	-	-	易感, 未感染过	建议接种乙肝疫苗
-	+	-	有免疫 (接种过乙肝疫苗)	确认全程接种乙肝疫苗, 如未全程, 建议补种
+	-	+	急性或慢性感染	联系诊治
-	+	+	感染后康复	评价再活动风险
-	-	+	单项抗-HBc 阳性	处理见表 2

注:“-”表示筛查结果是阴性;“+”表示筛查结果是阳性。

表 2 单项抗-HBc 阳性结果解释和处理意见

Table 2 Result interpretation of anti-HBc positivity and treatment recommendations

单项抗-HBc 阳性结果解释	处理意见
既往感染, 但抗-HBs 消失	评价再活动风险
隐匿性乙肝	可抗病毒治疗
HBsAg 突变株感染, 所用试剂检测不到 HBsAg	可抗病毒治疗
婴儿可由母亲被动输入抗-HBc	随访
抗-HBc 假阳性	随访

5 一般成人 HBV 感染筛查

既往筛查策略主要是针对重点人群和高危人群, 难以提高普通人群诊断率和治疗率。2023 年美国 CDC 提出成人普遍筛查策略, 至少一生检测 1 次, 筛查对象既包括一般人群, 也包括重点人群和高危人群^[15, 19, 21-23]。

我国于 1992 年将乙肝疫苗纳入免疫规划管理, 2002 年将乙肝疫苗纳入儿童免疫规划, 实现了疫苗免费。2005 年, 国务院颁布《疫苗流通和预防接种管理条例》, 实现了新生儿乙肝疫苗免费接种。2009—2011 年对 15 岁以下儿童进行乙肝疫苗查漏补种。在国家众多政策支持下, 我国在儿童乙肝疫苗接种方面成绩斐然, 首针及时接种率为 95.6%, 3 剂全程接种率为 99.6%。18 岁以下的儿童、青少年 HBsAg 阳性率低于 0.5%。据统计, 我国 92% HBV 感染者大于 30 岁^[24]。基于此, 建议我国乙肝筛查主要针对所有成人 (特别是 2002 年前出生的人群), 一生中至少检测 1 次。筛查流程见图 1。

6 重点人群及高危人群 HBV 检测

除了一般人群需要筛查外, 像育龄期妇女, 特别是孕妇, 以及准备实施免疫治疗或化学治疗的患者是筛查检测的重点人群, 每次妊娠或治疗前都应该检测。不明

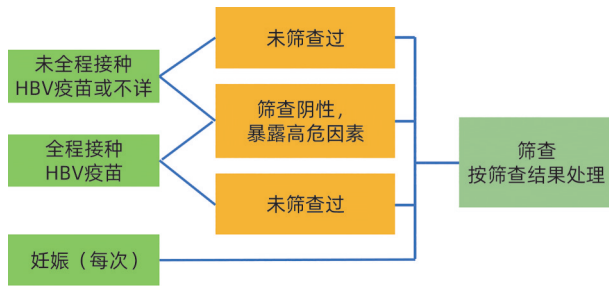


图1 无HBV感染史成人HBV感染筛查流程图

Figure 1 Flow chart for HBV infection screening in adults without the history of HBV infection

原因肝功能异常患者,应排除HBV感染。糖尿病患者感染HBV,肝脏疾病进展快,作为重点人群也应该进行检测。对于HBV感染者家人、住院或门诊侵入性诊疗的患者、HIV感染者、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者、静脉吸毒者、同性或多个性伴者,以及性传播疾病患者存在HBV感染的高危因素,属于高危人群,应定期检测HBV 3项血清学标志物。

6.1 育龄期妇女 母婴传播是我国HBV感染的最主要传播途径^[25]。我国孕产妇中HBsAg阳性率约为4.75%,每年约有43万乙肝孕妇分娩。而HBV感染慢性化与感染年龄有关,围生(产)期、婴幼儿时期、5岁后感染HBV发展为CHB的概率分别为90%、25%~30%、5%~10%^[26-27]。降低围生(产)期感染率是减少慢性HBV感染的重要措施。HBV阳性母亲在妊娠期抗病毒治疗联合出生后乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG)和乙肝疫苗接种可成功阻断母婴传播,阻断成功率高达99.7%^[28]。故而育龄期女性在每次妊娠时均应尽早检测HBV标志物。

6.2 HBV感染者的家庭成员 HBV感染存在家庭聚集性。2013年贵州地区对1 629名常住居民进行调查,发现HBV家庭聚集感染率为19.58%^[29]。绵阳市安州区调查71 418名居民,随访5年,有乙肝家族史人群的HBV累计新发感染率为3.07%,而无HBV感染家族史人群为1.58%,HBV感染家族史是HBV感染的独立危险因素($OR: 1.97, 95\%CI: 1.44 \sim 2.70, P < 0.01$)^[30]。HBV感染的家庭成员是需要筛查的重点人群。对医疗机构就诊或社区筛查发现的乙肝患者,应督促其家人进行乙肝检测。

6.3 住院患者和进行侵入性诊疗的患者 HBV主要经母婴、血液、体液等传播,住院或门诊患者在手术、注射、产前等有创诊疗前,必须对其HBV相关标志物进行检测,才能明确HBV感染现状,同时避免在诊疗过程中发生HBV院内感染事件。

6.4 免疫治疗或化学治疗患者 随着越来越多免疫抑

制剂、细胞毒性化学疗法和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)等抗肿瘤药物的临床应用,HBV再活动已成为一个严峻问题。标准细胞毒化疗(无皮质类固醇)和含皮质类固醇的细胞毒化疗的HBV再激活发生率分别为38%和73%^[31]。抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)制剂治疗的HBsAg阳性患者和隐匿性HBV感染患者,其HBV再活动的发生率分别为15%~35%和3%^[32]。韩国一项接受免疫检查点抑制剂治疗的3 465例肿瘤患者中,511例(14.7%)HBsAg阳性。经治疗后HBsAg阳性和HBsAg阴性患者的HBV再活动发生率分别为1.0%(5/511)和0(0/2 954)^[33]。再活动可导致患者相关的免疫抑制治疗延迟和肝炎活动,严重者可导致暴发性肝衰竭,甚至死亡。患者进行免疫治疗或化学治疗前,需要进行乙肝检测。

6.5 静脉药瘾者 一项荟萃分析报道,2008—2017年中国注射毒品者中,HBV感染流行率为19.6%(13.7%~25.5%)^[34],静脉药瘾者是HBV感染的高危人群,应进行HBV检测。

6.6 HIV感染者 WHO报告指出,HBV合并HIV感染者常见,是HIV感染者生存的主要威胁。Zhang等^[35]2014年发表的一项全国范围的队列研究表明,接受抗病毒治疗的HIV感染者的HBV合并感染率为8.7%(2 958/33 861)。HIV感染者需要进行HBV检测。

6.7 HCV感染者 HCV和HBV具有相同的传播途径,我国HCV患者中1.4%~4.1%合并HBsAg阳性^[36]。HCV感染者在使用直接抗病毒药物(direct antiviral agents, DAA)治疗过程中存在HBV再活动的风险。因此,接受DAA治疗的HCV感染者需要进行HBV检测。

6.8 同性或多个性伴者及性传播疾病患者 HBV可以通过性接触传播,特别是无防护的性行为更是增加了HBV传播的机会,同性或多个性伴侣者的风险更高。2014年,对北京市1 180名男男同性性行为者调查发现,HBsAg阳性率为9.0%,合计HBV标志物阳性率为26.5%^[37]。

6.9 糖尿病患者 糖尿病患者中HBV感染呈现高发病率,进展成慢性肝炎、肝硬化和HCC的风险高。一项四川绵阳的回顾性调查4 982例糖尿病患者和182 710名非糖尿病人群中,265人(5.32%)新感染HBV,非糖尿病人群中7 038人(3.85%)新感染HBV。糖尿病患者感染HBV的相对风险(relative risk, RR)比非糖尿病人群高43%($RR: 1.43, 95\%CI: 1.26 \sim 1.63$)^[38]。另一项荟萃分析表明,糖尿病患者发生HCC风险增加>25%($HR: 1.26, 95\%CI: 1.20 \sim 1.32$)^[39]。

6.10 慢性肝病、肝脏生化学指标异常不明原因者 HBV

感染是导致慢性肝病和肝脏生化学指标异常的常见原因,对于慢性肝病,特别是反复肝脏生化学指标如丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)异常者,肝硬化、HCC等患者都应该进行HBV检测。

7 筛查后管理

人群经过筛查和检测后,根据不同的筛查和检测结果进行后续的管理是消除乙肝危害的关键。对HBsAg阳

性者应到相关的医疗机构进行疾病评估、诊断和治疗,并对HBsAg阳性者进行长期随访(包括HCC监测),做到筛查-诊断-治疗-随访一体化全程管理;对HBV 3项均阴性者接种乙肝疫苗;对抗-HBc和抗-HBs双阳性或单项抗-HBc阳性者作进一步评估。筛查后管理流程见图2。

7.1 HBsAg阳性者管理

HBsAg阳性者应转介到医疗机构的感染科、肝病科等相关科室进行疾病的评估、诊断和治疗,HBsAg阳性者管理见图3。

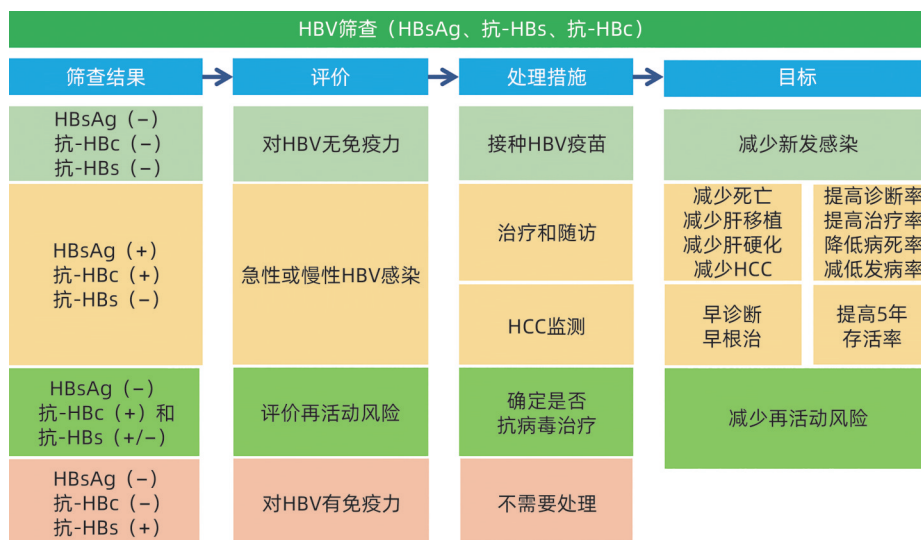


图2 HBV筛查后管理流程图

Figure 2 Flow chart for management after HBV screening

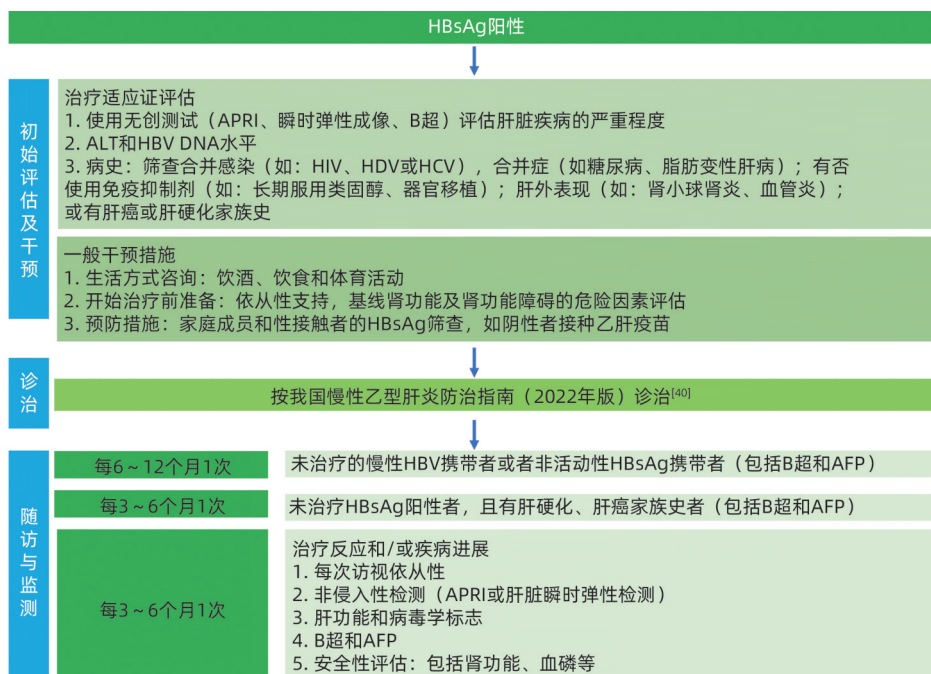


图3 HBsAg阳性者的评估、诊治及随访监测流程

Figure 3 Evaluation, diagnosis, treatment, follow-up, and monitoring processes for HBsAg-positive individuals

7.1.1 疾病评估 慢性HBV感染疾病评估应包括(1)病毒学指标:如HBV 5项、HBV DNA定量,根据我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[40]建议,应采用高灵敏的实时定量PCR试剂检测HBV DNA。(2)肝功能评估:包括血清ALT、AST,病情进展患者还需要查血清胆红素、血清白蛋白及球蛋白、血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)及国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。(3)肝脏硬度(liver stiffness measurement, LSM):通过瞬时弹性成像,包括FibroScan或FibroTouch评估肝纤维化程度。(4)HCC筛查和监测:常见的血清学标志物包括甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原(des- γ -carboxyprothrombin, DCP)、甲胎蛋白异质体(alpha fetoprotein heterogeneity, AFP-L3)等^[41-42]。AFP联合肝脏彩超是HBsAg阳性患者的常规HCC筛查策略。M2P-HCC模型用于HCC的筛查有较高的灵敏度和特异度^[43-44]。寡糖链检验(serum oligosaccharide chain, G-Test)对AFP阴性的HCC具有较高的诊断效能^[45]。(5)根据疾病需要选择电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance image, MRI)及肝组织学活检等检查。

7.1.2 疾病诊断 综合患者病史、临床表现、生化学、影像学检查结果,HBV感染者可表现为急性乙肝、慢性HBV携带状态、HBeAg阳性慢性乙肝、非活动性HBsAg携带状态、HBeAg阴性CHB、隐匿性HBV感染(occult hepatitis B virus infection, OBI)、乙肝肝硬化、乙肝相关肝衰竭、乙肝相关肝癌等疾病状态。

7.1.3 HBV感染者抗病毒治疗 HBV感染者抗病毒治疗是关键,抗病毒药物有两类:核苷(酸)类似物,一线推荐的药物包括恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)、艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF)及聚乙二醇干扰素(Peg-IFN- α)。各种抗病毒药有其优缺点,要结合患者的年龄、有无基础疾病,病毒状态等选择合适的药物,兼顾疗效和安全性。

7.1.4 HBsAg阳性者监测及随访 (1)慢性HBV携带者和非活动性HBsAg携带者的随访:慢性HBV携带者和非活动性HBsAg携带者有发展成HBeAg阴性CHB和HCC的可能,建议每6~12个月随访1次,若符合抗病毒治疗指征,应及时启动治疗。如果有肝硬化或者肝癌家族史的感染者,建议每3~6个月随访1次,包括检测AFP和腹部彩超。(2)抗病毒治疗中的监测:所有正在接受抗病毒治疗患者应根据患者的病情和疾病状态每3~

6个月定期监测,评价治疗疗效,包括ALT等生化学指标,HBV DNA、HBsAg、HBeAg等病毒学指标,AST与血小板比值指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)及肝脏硬度值等肝纤维化指标,AFP、腹部彩超、用药依从性,耐药情况及不良反应等。

7.2 HBV 3项均阴性患者管理 可参照《成人乙型肝炎疫苗接种专家建议》^[46]接种乙肝疫苗。对于一般人群,如果未接种过乙肝疫苗,且HBV 3项全部阴性,建议按0,1,6月程序,肌内注射,每次注射20 μ g。若高危人群,在接种最后1剂乙肝疫苗后1~2个月应检测抗-HBs滴度,阴性者需再接种3剂20 μ g乙肝疫苗。高危人群如持续暴露,应定期检测。

7.3 抗-HBc和抗-HBs阳性或单项抗-HBc阳性者管理 具体见表1、2。

8 专家建议

建议1:成人(特别是2002年前出生的人群)应尽早进行HBV感染筛查,一生至少筛查1次。

建议2:无论是否接种过乙肝疫苗和曾筛查过HBV感染,每次妊娠时,均应尽早检测HBV标志物。

建议3:所有高危人群不管年龄如何,均应检测HBV标志物。

建议4:对持续暴露高危因素的易感人群,应定期检测HBV标志物。

建议5:对所有愿意筛查者,可进行HBV感染筛查。

建议6:筛查时,检测HBsAg、抗-HBs、抗-HBc 3项HBV标志物。

建议7:HBsAg和抗-HBc阳性,但抗-HBs阴性者为急性或慢性HBV感染,应转诊至医疗机构专科门诊作进一步评估、诊断和治疗,并进行长期随访管理,包括HCC监测。

建议8:HBsAg、抗-HBs和抗-HBc 3项标志物均阴性者,应接种乙肝疫苗。

建议9:对医疗机构就诊或社区筛查发现的乙肝患者,应督促其家人进行HBV标志物检测。

建议10:HBsAg阴性,但抗-HBc和抗-HBs双阳性或单项抗-HBc阳性者,在接受免疫抑制剂等治疗前,应进一步评价HBV再活动风险,给予预防性抗病毒治疗。

建议11:慢性HBV感染者应长期随访管理,及早发现疾病进展及肝癌的发生。

执笔专家(按拼音排序):陈恩富(浙江省疾病预防控制中心);崔富强(北京大学公共卫生学院);党双锁(西安交通大学第二附属医院);黄燕(中南大学湘雅医院);雷学

忠(四川大学华西医院);李成忠(中国人民解放军海军军医大学第一附属医院);林炳亮(中山大学附属第三医院);刘静(中山大学附属第三医院);彭劼(南方医科大学南方医院);石荔(西藏自治区人民医院);王晖(上海交通大学医学院附属瑞金医院);吴彪(海南省公共卫生临床中心);张绍全(中山大学附属第三医院);张勇(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所);赵鸿(北京大学第一医院);朱月永(福建医科大学附属第一医院)

审定和讨论专家(按拼音排序): 窦晓光(中国医科大学附属盛京医院);段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院);冯子健(中华预防医学会);郜玉峰(安徽医科大学第一附属医院);高志良(中山大学附属第三医院);何剑峰(广东省疾病预防控制中心);何英利(西安交通大学第一附属医院);黄建荣(浙江大学第一附属医院);贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院);蒋永芳(中南大学湘雅二医院);李军(江苏省人民医院);李进(深圳市坪山中心医院);李太生(中国医学科学院北京协和医院);廖柏明(广西医科大学第一附属医院);林锋(海南省人民医院);鲁晓擘(新疆医科大学第一附属医院);毛青(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院);南月敏(河北医科大学第三医院);唐小平(广州医科大学);王福生(中国人民解放军第五医学中心);王全意(北京市疾病预防控制中心);王世文(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所);韦嘉(云南大学附属医院);魏来(清华大学附属清华长庚医院);邬小萍(南昌大学第一附属医院);夏宁邵(厦门大学公共卫生学院);徐小元(北京大学第一医院);尤红(首都医科大学附属北京友谊医院);张文宏(复旦大学附属华山医院);郑素军(首都医科大学附属北京佑安医院);庄辉(北京大学医学部病原生物学系和感染病中心)

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] COOKE GS, FLOWER B, CUNNINGHAM E, et al. Progress towards elimination of viral hepatitis: A Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission update[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(4): 346-365. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00321-7.
- [2] TOY M, HUTTON D, JIA JD, et al. Costs and health impact of delayed implementation of a national hepatitis B treatment program in China[J]. *J Glob Health*, 2022, 12: 04043. DOI: 10.7189/jogh.12.04043.
- [3] PÉNEAU C, IMBEAUD S, BELLA TL, et al. Hepatitis B virus integrations promote local and distant oncogenic driver alterations in hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2022, 71(3): 616-626. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323153.
- [4] ERKEN R, LOUKACHOV V, van DORT K, et al. Quantified integrated hepatitis B virus is related to viral activity in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2022, 76(1): 196-206. DOI: 10.1002/hep.32352.
- [5] DONG Z, LI JR, ZHAO ZX, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes in ethnic minority populations, Yunnan Province, China[J]. *Epidemiol Infect*, 2021, 150: e11. DOI: 10.1017/S0950268821002326.
- [6] SORIANO V, ALVAREZ C, EDAGWA B, et al. Ultra-long-acting (XLA) antivirals for chronic viral hepatitis[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 114: 45-50. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.10.052.
- [7] KAKALOU C, POLYCHRONIDOU E, DROSOU V, et al. RiskRadar: Development and pilot results of a technical intervention targeting combination prevention regarding HIV, viral hepatitis, sexually transmitted infections and tuberculosis[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(Suppl 2): 866. DOI: 10.1186/s12879-021-06501-0.
- [8] CUI FQ, SHEN LP, LI L, et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(5): 765-772. DOI: 10.3201/eid2305.161477.
- [9] LIU J, WANG XY, WANG Q, et al. Hepatitis B virus infection among 90 million pregnant women in 2853 Chinese Counties, 2015-2020: A national observational study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 16: 100267. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100267.
- [10] HU M, CHEN W. Assessment of total economic burden of chronic hepatitis B (CHB)-related diseases in Beijing and Guangzhou, China[J]. *Value Health*, 2009, 12(Suppl 3): S89-S92. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00636.x.
- [11] PENG CY, CHIEN RN, LIAW YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: Benefits of antiviral therapy[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2): 442-450. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.033.
- [12] FATTOVICH G, BORTOLOTTI F, DONATO F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(2): 335-352. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011.
- [13] ABARA WE, QASEEM A, SCHILLIE S, et al. Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: Best practice advice from the American college of physicians and the centers for disease control and prevention[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(11): 794-804. DOI: 10.7326/M17-1106.
- [14] TERRAULT NA, LOK ASF, 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.
- [15] TOY M, HUTTON D, HARRIS AM, et al. Cost-effectiveness of 1-time universal screening for chronic hepatitis B infection in adults in the United States[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(2): 210-217. DOI: 10.1093/cid/ciab405.
- [16] XIAO YZ, HOWELL J, van GEMERT C, et al. Enhancing the hepatitis B care cascade in Australia: A cost-effectiveness model[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(5): 526-536. DOI: 10.1111/jvh.13252.
- [17] WOLFFRAM I. A comprehensive screening for hepatitis B and C as an effective means of cancer prevention and as a prerequisite for elimination of chronic viral hepatitis-data and comments on a discussion[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2023, 148(4): 175-182. DOI: 10.1055/a-1972-4118.
- [18] World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection[EB/OL]. [2024-03-29]. <https://www.who.int/publications/item/9789240090903>.
- [19] CONNERS EE, PANAGIOTAKOPOULOS L, HOFMEISTER MG, et al. Screening and testing for hepatitis B virus infection: CDC recommendations-United States, 2023[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2023, 72(1): 1-25. DOI: 10.15585/mmwr.rr7201a1.
- [20] ALLARD NL, MACLACHLAN JH, TRAN L, et al. Time for universal hepatitis B screening for Australian adults[J]. *Med J Aust*, 2021, 215(3): 103-105. DOI: 10.5694/mja2.51114.
- [21] HARRIS AM, OSINUBI A, NELSON NP, et al. The hepatitis B care cascade using administrative claims data, 2016[J]. *Am J Manag Care*, 2020, 26(8): 331-338. DOI: 10.37765/ajmc.2020.44069.
- [22] OGAWA E, YEO YH, DANG N, et al. Diagnosis rates of chronic hepatitis B in privately insured patients in the United States[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(4): e201844. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1844.

- [23] VIJAYADEVA V, SPRADLING PR, MOORMAN AC, et al. Hepatitis B virus infection testing and prevalence among Asian and Pacific Islanders[J]. *Am J Manag Care*, 2014, 20(4): e98-e104.
- [24] CDA Foundation. <https://www.devex.com/organizations/center-for-disease-analysis-foundation-cdaf-132936>.
- [25] CHEUNG KW, LAO TT. Hepatitis B-Vertical transmission and the prevention of mother-to-child transmission[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 68: 78-88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.014.
- [26] JONAS MM. Hepatitis B and pregnancy: An underestimated issue[J]. *Liver Int*, 2009, 29(Suppl 1): 133-139. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01933.x.
- [27] CUI F, WOODRING J, CHAN P, et al. Considerations of antiviral treatment to interrupt mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(5): 1529-1537. DOI: 10.1093/ije/dyy077.
- [28] HAN GR, CAO MK, ZHAO W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1215-1221. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.032.
- [29] MIN DY, HUANG WY, YANG JY, et al. Familial aggregation of hepatitis B virus infection and its influence factors in minority areas of Guizhou Province[J]. *Chin J Public Health*, 2016, 32(2): 183-187. DOI: 10.11847/zgggws2016-32-02-15. 闵定玉, 黄文湧, 杨敬源, 等. 贵州少数民族人群HBV感染家庭聚集性及影响因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(2): 183-187. DOI: 10.11847/zgggws2016-32-02-15.
- [30] YU YK, ZHU X, CHEN ZX, et al. Status and influencing factors of new hepatitis B virus infection in anzhou district, Mianyang city[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2022, 44(6): 996-1003. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.15058. 余雨珂, 朱霞, 陈梓萱, 等. 绵阳市安州区居民乙型肝炎病毒新发感染情况及其影响因素[J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(6): 996-1003. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.15058.
- [31] YUEN MF. Need to improve awareness and management of hepatitis B reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 102-105. DOI: 10.1007/s12072-015-9694-1.
- [32] PÉREZ-ALVAREZ R, DÍAZ-LAGARES C, GARCÍA-HERNÁNDEZ F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: Analysis of 257 cases[J]. *Medicine*, 2011, 90(6): 359-371. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182380a76.
- [33] YOO S, LEE DB, SHIM JH, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunotherapy for anti-cancer treatment[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4): 898-907. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.019.
- [34] BAO YP, LARNEY S, PEACOCK A, et al. Prevalence of HIV, HCV and HBV infection and sociodemographic characteristics of people who inject drugs in China: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Drug Policy*, 2019, 70: 87-93. DOI: 10.1016/j.drugpo.2019.05.005.
- [35] ZHANG FJ, ZHU H, WU YS, et al. HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010-12: A retrospective observational cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11): 1065-1072. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70946-6.
- [36] YANG J, RAO HY. Hepatitis B reactivation associated with hepatitis C antiviral therapy[J]. *Chin Hepatol*, 2018, 23(7): 568-570. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2018.07.002. 杨甲, 饶慧瑛. 丙型肝炎抗病毒治疗相关的乙型肝炎再激活[J]. *肝脏*, 2018, 23(7): 568-570. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2018.07.002.
- [37] XU YL, YANG XS, LIU KY, et al. Prevalence of and associated factors for HIV and HBV infections among men who have sex with men in Beijing, China[J]. *J Cap Med Univ*, 2014, 35(1): 96-100. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2014.01.021. 许元龙, 杨仙珊, 刘凯燕, 等. 北京男男性接触人群性传播感染HIV/HBV现状及相关因素研究[J]. *首都医科大学学报*, 2014, 35(1): 96-100. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2014.01.021.
- [38] ZHANG X, ZHU X, JI Y, et al. Increased risk of hepatitis B virus infection amongst individuals with diabetes mellitus[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(3): BSR20181715. DOI: 10.1042/BSR20181715.
- [39] CAMPBELL C, WANG T, MCNAUGHTON AL, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis B virus (HBV) infection: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(3): 493-507. DOI: 10.1111/jvh.13452.
- [40] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. *J Pract Hepatol*, 2023, 26(3): S18-S39. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.03.040. 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): S18-S39. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.03.040.
- [41] LI D, MALLORY T, SATOMURA S. AFP-L3: A new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 313(1-2): 15-19. DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00644-1.
- [42] NGUYEN HB, LE XT, NGUYEN HH, et al. Diagnostic value of hTERT mRNA and in combination with AFP, AFP-L3%, des-γ-carboxyprothrombin for screening of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients HBV or HCV-related[J]. *Cancer Inform*, 2022, 21: 11769351221100730. DOI: 10.1177/11769351221100730.
- [43] Society of Prevention and Control of Infectious Diseases, Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on the role of hematological markers in the early clinical screening of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Viral Dis*, 2021, 11(5): 334-340. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2021.0049. 中华预防医学会感染性疾病防控分会. 血液标志物用于临床肝细胞癌早期筛查的专家共识[J]. *中国病毒病杂志*, 2021, 11(5): 334-340. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2021.0049.
- [44] LIN XJ, CHONG YT, GUO ZW, et al. A serum microRNA classifier for early detection of hepatocellular carcinoma: A multicentre, retrospective, longitudinal biomarker identification study with a nested case-control study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 804-815. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00048-0.
- [45] ZHU W, SHI P, LIANG A, et al. The combination of serum oligosaccharide chain (G-test), alpha-fetoprotein, and aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio provides the optimal diagnostic value for early detection of hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1061. DOI: 10.1186/s12885-022-10139-9.
- [46] Working Committee of Promoting the Elimination of Viral Hepatitis of Chinese Preventive Medicine Association, Society of Prevention and Control of Infectious Diseases of Chinese Preventive Medicine Association. Expert recommendations on hepatitis B vaccination in adults[J]. *Chin J Viral Dis*, 2024, 14(4): 310-316. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2024.0047. 中华预防医学会促进消除病毒性肝炎工作委员会, 中华预防医学会感染性疾病防控分会. 成人乙型肝炎疫苗接种专家建议[J]. *中国病毒病杂志*, 2024, 14(4): 310-316. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2024.0047.

收稿日期: 2024-07-22; 录用日期: 2024-08-03

本文编辑: 葛俊

引证本文: Society of Prevention and Control of Infectious Diseases of Chinese Preventive Medicine Association, Working Committee of Promoting the Elimination of Viral Hepatitis of Chinese Preventive Medicine Association. Expert recommendations on screening, testing and management for hepatitis B virus infection in adults[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(8): 1543-1550. 中华预防医学会感染性疾病防控分会, 中华预防医学会促进消除病毒性肝炎工作委员会. 成人乙型肝炎病毒感染筛查、检测及管理专家建议[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(8): 1543-1550.