



世界卫生组织

慢性乙型肝炎病毒感染 预防、关怀和治疗指南

GUIDELINES FOR THE PREVENTION,
CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

主 译 贾继东

副主译 魏 来 侯金林



人民卫生出版社

慢性乙型肝炎病毒感染 预防、关怀和治疗指南

Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of
Persons with Chronic Hepatitis B Infection

主 译 贾继东

副主译 魏 来 侯金林

人民卫生出版社

Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection

《慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南》

英文版由世界卫生组织 2015 年出版

©世界卫生组织, 2016 年

世界卫生组织总干事授予人民卫生出版社翻译和出版本书中文版的权利, 中文版由人民卫生出版社全权负责。

图书在版编目(CIP)数据

慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南/瑞士世界卫生组织主编;贾继东主译. —北京:人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22969-2

I. ①慢… II. ①瑞… ②贾… III. ①乙型肝炎-防治-指南
IV. ①R512.6-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 176714 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南

主 译: 贾继东

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/32 印张: 7

字 数: 146 千字

版 次: 2016 年 8 月第 1 版 2016 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22969-2/R · 22970

定 价: 28.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

译者

孙亚滕	首都医科大学附属北京友谊医院
崔祥华	首都医科大学附属北京友谊医院
郝瑞瑞	首都医科大学附属北京友谊医院
张伟	首都医科大学附属北京友谊医院
汤雯	首都医科大学附属北京友谊医院
鲁沛	首都医科大学附属北京友谊医院
武楠	北京大学人民医院肝病研究所
高莹卉	北京大学人民医院肝病研究所
杨明	北京大学人民医院肝病研究所
黄睿	北京大学人民医院肝病研究所
孙剑	南方医科大学附属南方医院
胡晓云	南方医科大学附属南方医院
刘智泓	南方医科大学附属南方医院
申笙	南方医科大学附属南方医院
徐莹	南方医科大学附属南方医院
葛军	南方医科大学附属南方医院
高雪萍	南方医科大学附属南方医院
王卫彬	南方医科大学附属南方医院
宁玲	南方医科大学附属南方医院
吴耀波	南方医科大学附属南方医院
刘宇	南方医科大学附属南方医院
朱小莹	南方医科大学附属南方医院

致 谢

许多不同背景与专业的专家均对本指南的制订做出了贡献。世界卫生组织衷心地感谢他们付出的时间及支持。

指南制订专家组

指南制订专家组主席是 Olufunmilayo Lesi(拉格斯大学/拉格斯大学教学医院,尼日利亚)与 Brian McMahon(阿拉斯加本土部落健康协会,美国)。Nandi Siegfried(南非 Cochrane 中心,南非医学委员会)是制订本指南的方法学专家。

以下为指南制订专家组成员:

Priya Abraham(基督教医学院及医院,印度);Avelin F Aghokeng(CREMER/IMPM/IRD 病毒实验室,喀麦隆);Isabelle Andrieux-Meyer(无国界医师组织,瑞士);Joan Block(乙型肝炎基金会,美国);Milagros Davalos Moscol(埃德加多雷巴格利亚蒂医院,秘鲁);Manal Hamdy El-Sayed(艾因夏姆斯大学,埃及);Charles Gore(世界肝炎联盟,瑞士);Kwang Hyub Han(延世大学,韩国);贾继东(首都医科大学,中国);Ahmed Khatib(卫生部,坦桑尼亚);Giten Khwairakpam(TREAT Asia/amfAR,亚洲艾滋治疗组织,泰国);Karine Lacombe(圣安东尼医院,巴黎大学,法国);Nancy Leung(香港亚洲肝炎联盟,香港);Anna Lok(密歇根大学,美国肝病学会,美国);Ponsiano Ocama(马凯雷雷大学医学系,乌干达);Huma Qureshi(巴基斯坦医学研究会,巴基斯坦);Lewis

Roberts(梅奥医院,美国);Edna Strauss(圣保罗大学,巴西);Ali Sulaiman(印度尼西亚大学医学院,印度尼西亚);Mark Thursz(帝国理工学院医学系);Cihan Yurdaydin(安卡拉医科大学,土耳其)。

外部同行评议组

我们感谢下列专家审阅了最终的指南文件,并提出了宝贵意见。

Adele Benzaken(卫生部,巴西),Nikoloz Chkhartishvili(传染病艾滋病临床免疫研究中心,格鲁吉亚),Serge Eholie(Trichville 医院,科特迪瓦),Shaffiq Essajee(克林顿健康倡议组织,美国),Silvia Franceschi(国际癌症研究机构,法国),Nina Grundmann(国际药品制造商协会联合会,瑞士),Margaret Hellard(伯纳特研究所,澳大利亚),Karen Kyuregyan(卫生部,俄国),Seng Gee Lim(新加坡国立大学,新加坡),David Muljono(艾克曼分子生物研究所,印度尼西亚),Samuel So(斯坦福大学,美国),George Siberry(美国国立卫生院,美国),Mark Sonderup(开普敦大学格罗特舒尔医院,南非);Vincent Soriano(拉巴斯自治大学医院,西班牙),Mihai Voiculescu(巴尔干肝炎学会,罗马尼亚),Gilles Wandeler(伯尔尼大学,瑞士)。

系统性评价的参与者

我们感谢以下研究者进行了系统评价、文献收集及GRADE分析:Ivan Solà, David Rigau Comas(Iberoamerica Cochrane 中心,西班牙);Victoria Wakefield, Charlotta Karner(英国医学杂志技术评估团队,伦敦,英国);Emmanouil Tsochatz(Royal Free Sheila Sherlock 肝病中心/伦

敦大学学院肝脏消化健康研究所,伦敦大学学院/皇家自由医院,英国)。

我们感谢 Grammati Sarri 与 Jill Parnham(国家临床指南中心[NCGC],皇家内科学院,英国)所做的贡献,他们提供了技术支持,并与指南制订专家组分享了网络荟萃分析。

总协调人

Philippa Easterbrook(全球肝炎项目)负责协调本指南制订过程。

指导委员会

以下世界卫生组织人员组成了指南指导委员会:

Philippa Easterbrook, Stefan Wiktor, Tatsuya Yamashita(全球肝炎项目, HIV 部); Marco Vitoria, Nathan Shaffer, Jessica Markby, Annette Verster (HIV 部); Anita Sands, Ana Padilla(基本药物与健康产品); Neelam Dhingra-Kumar(血液安全); Ana Maria Henao Restrepo(免疫,疫苗及生物制剂); Benedetta Allegranzi, Selma Khamassi(注射安全); Ying-Ru Lo(艾滋病/性传播疾病,世界卫生组织西太平洋地区办公室)。

本指南由 Geoffrey Dusheiko(伦敦大学学院肝脏与消化健康研究所, Royal Free Hospital, 英国)与 Philippa Easterbrook(全球肝炎项目, WHO)起草。Emmanouil Tsochatzis (Royal Free Sheila Sherlock 肝病中心/伦敦大学学院肝脏与消化健康研究所, 伦敦大学学院/皇家自由医院, 英国)、Huma Qureshi(巴基斯坦医学研究会, 巴基斯坦)、Karine Lacombe(圣安东尼医院, 巴黎大学, 法国)也对指南起草做出了贡献。指南制订专家组、同行评议人员、世界卫生组织秘书

处人员均审阅了指南草案并提出了修改意见。Bandana Malhotra 编辑了本指南。

我们也由衷地感谢以下顾问和实习生对指导委员会与指南订定专家组所给予的大力支持:Loannis Hodges-Mametzis, Sarah Hess, and Zainab Hussain。我们也感谢作为本指南同行评议的其他 WHO 工作人员:Karen Hennesey(扩大免疫规划), Selma Khamassi(注射安全), Jessica Markby, Vincent Habiya mbere, Francoise Renaud, Oyuntungalag Namjilsuren(艾滋病部), Annabel Baddeley, Haileyesus Getahun(结核部), Anita Sands(基本药物与健康产品), Vason Pinyowiwat(世界卫生组织东南亚办公室), Masaya Kato, Amitabh Suthar(世界卫生组织越南办公室), Nick Walsh(世界卫生组织西太平洋区办公室)。

资金

制订指南的资金来源于美国疾病控制与预防中心。

目 录

缩写和缩略词	1
术语表	5
概述	11
对慢性乙型肝炎病毒感染者的建议汇总	15
WHO 建议的慢性乙型肝炎感染者管理流程图	21
基于一体化连续关怀服务的指南框架	24
1. 引言	25
1.1 目标	25
1.2 相关的 WHO 资料和指南	26
1.3 目标受众	27
1.4 指导原则	27
2. 制订指南的方法学及流程	30
2.1 WHO 指南制订流程	30
2.2 角色	34
2.3 利益冲突的管理	34
2.4 指南的发布和监测实施	35

3. 背景	36
3.1 流行病学与疾病负担	36
3.2 病毒学	40
3.3 传播途径	40
3.4 慢性乙型肝炎的自然史	41
3.5 诊断与分期	45
3.6 筛查	48
3.7 通过疫苗接种预防感染	49
3.8 抗病毒治疗	49
3.9 特殊人群	52
4. 推荐:基线及随访中应用非侵入性诊断评估肝脏疾病分期	56
4.1 背景	56
4.2 证据总结	60
4.3 推荐理由	65
5. 推荐:慢性乙型肝炎中需治疗与不需治疗的人群	71
5.1 背景	75
5.2 证据总结	77
5.3 推荐理由	82
6. 推荐:慢性乙型肝炎抗病毒治疗的一线药物	88
6.1 背景	90
6.2 证据总结	91
6.3 推荐理由	95

7. 推荐:治疗失败后的二线抗病毒治疗	104
7.1 背景	105
7.2 证据总结	106
7.3 推荐理由	107
8. 推荐:何时停止治疗	112
8.1 背景	113
8.2 证据总结	114
8.3 推荐理由	116
9. 建议:监测	120
9.1 对慢性乙型病毒性肝炎患者治疗前、治疗中和 治疗后疾病进展和治疗应答的监测	120
9.1.1 背景	122
9.1.2 证据总结	123
9.1.3 推荐理由	124
9.2 替诺福韦和恩替卡韦毒性的监测	128
9.2.1 背景	131
9.2.2 证据总结	132
9.2.3 推荐理由	134
9.3 肝细胞癌(HCC)的监测	137
9.3.1 背景	137
9.3.2 证据总结	138
9.3.3 推荐理由	142
10. 基于现有 WHO 指南的推荐意见:预防	145

10.1	婴儿及新生儿乙肝疫苗接种	145
10.2	使用抗病毒治疗预防 HBV 母婴传播	148
10.2.1	背景	149
10.2.2	证据总结	150
10.2.3	推荐理由	152
10.3	预防乙型肝炎的传播和减缓慢性乙型肝炎患者 疾病进展的措施	155
10.4	预防乙型和丙型肝炎在卫生保健机构中的传播 ...	157
10.5	预防注射毒品人群中的 HBV、HCV 和其他性 传播疾病的发生	158
11.	特殊人群的管理	161
11.1	合并感染	161
11.1.1	HBV/HIV 合并感染	162
11.1.2	HBV/HDV 合并感染	168
11.1.3	HBV/HCV 双重感染	169
11.1.4	HBV/结核合并感染	169
11.2	失代偿期肝硬化和终末期肝病	170
11.3	肝外表现	171
11.4	急性乙型肝炎	172
11.5	儿童和青少年	172
11.6	孕妇	173
11.7	注射毒品人群	174
11.8	血液透析及肾移植患者	174
11.9	卫生保健工作者	175

11.10 原住民	175
12. 国家项目实施注意事项	177
12.1 介绍	177
12.2 主要原则	177
12.3 国家规划及决策制定的核心事项	178
参考文献	186

缩写和缩略词

AFP	alpha-fetoprotein	甲胎蛋白
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	获得性免疫缺陷综合征
ALP	alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
ALT	alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
APRI	aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index	天门冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数
ART	antiretroviral therapy	抗反转录病毒治疗
ARV	antiretroviral	抗反转录病毒药物
AST	aspartate aminotransferase	天门冬氨酸氨基转移酶
anti-HBc	hepatitis B core antibody	乙型肝炎核心抗体
anti-HBe	antibody to hepatitis B e antigen	乙型肝炎 e 抗体
anti-HBs	antibody to hepatitis B surface antigen	乙型肝炎表面抗体
ARFI	acoustic radiation force impulse	声辐射力脉冲成像技术
BMI	body mass index	体质量指数
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	持续非卧床腹膜透析
cccDNA	covalently closed circular DNA	共价闭合环状 DNA
CG	Cockcroft-Gault	公式
CHB	chronic hepatitis B	慢性乙型肝炎
CI	confidence interval	置信区间
CrCl	creatinine clearance	肌酐清除率
DART	Development of Anti-Retroviral Therapy in Africa(trial)	非洲抗反转录病毒治疗发展项目

缩写和缩略词

DTP	diphtheria-tetanus-pertussis (vaccination)	白喉-破伤风-百日咳三 联疫苗
eGFR	estimated glomerular filtration rate	估算的肾小球滤过率
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酶联免疫吸附试验
FDA	(US) Food and Drug Admini- stration	(美国) 食品药品监督管理局
FIB-4	fibrosis-4 score	纤维化-4 评分
GAVI Alliance	The Vaccine Alliance(former- ly the Global Alliance for Vaccines and Immunization)	疫苗联盟(前身是全球 疫苗免疫联盟)
GFR	glomerular filtration rate	肾小球滤过率
γ GT	gamma glutamyl transpeptidase	γ -谷氨酰转肽酶
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	推荐分级的评估、制订 与评价
HBcAg	hepatitis B core antigen	乙型肝炎核心抗原
HBeAg	hepatitis B e antigen	乙型肝炎 e 抗原
HBIG	hepatitis B immune globulin	乙型肝炎免疫球蛋白
HBsAg	hepatitis B surface antigen	乙型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
HCC	hepatocellular carcinoma	肝细胞癌
HCV	hepatitis C virus	丙型肝炎病毒
HDV	hepatitis D virus	丁型肝炎病毒
HIV	human immunodeficiency virus	人类免疫缺陷病毒
HR	hazard ratio	风险比
IFN	interferon	干扰素
INR	international normalized ratio	国际标准化比值

缩写和缩略词

IVD	in-vitro diagnostic devices	体外诊断设备
LMICs	low-and middle-income countries	中低收入国家
MDRD	modification of diet in renal disease	肾脏病饮食改良研究
MRD	multidrug resistance-associated protein	多重耐药相关蛋白
NA	nucleos(t)ide analogue	核苷(酸)类似物
NAT	nucleic acid testing	核酸检测
NICE	National Institute of Health and Care Excellence	英国国家健康和医疗质量标准机构
NIT	non-invasive test	非侵入性检测
NMA	network meta-analysis	网络荟萃分析
OAT	organic anion transporter	有机阴离子转运体
OR	odds ratio	机会比
ORF	open reading frame	开放读码框
PCR	polymerase chain reaction	聚合酶链反应
PEG-IFN	pegylated interferon	聚乙二醇化干扰素
PI	protease inhibitor	蛋白酶抑制剂
PICO	population, intervention, comparison, outcomes	人群, 干预, 比较, 结果
PICOT	population, intervention, comparison, outcomes, time	人群, 干预, 比较, 结果, 时间
PWID	people who inject drugs	注射毒品人群
RNA	ribonucleic acid	核糖核酸
RCT	randomized controlled trial	随机对照试验
RR	relative risk	相对风险
RUP	reuse prevention	防止重复使用
SAGE	(WHO) Strategic Advisory Group of Experts(WHO)	战略咨询专家组

缩写和缩略词

SIGN	Safe Injection Global Network	安全注射全球网络
SIP	sharp injury prevention	预防锐器伤害
siRNA	short-interfering RNA	小干扰 RNA
STD	sexually transmitted disease	性传播疾病
ULN	upper limit of normal	正常值上限
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS	联合国艾滋病规划署
UNODC	United Nations Office on Drugs and Crime	联合国毒品与犯罪办公室
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
WHO ASSIST	Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test	世界卫生组织酒精、吸烟及精神活性物质筛查量表

抗病毒药物名称及缩略词

3TC	lamivudine	拉米夫定
ADV	adefovir	阿德福韦
EFV	efavirenz	依非韦伦
ETV	entecavir	恩替卡韦
FTC	emtricitabine	恩曲他滨
TAF	tenofovir alafenamide fumarate	替诺福韦艾拉酚胺富马酸酯
TBV	telbivudine	替比夫定
TDF	tenofovir disoproxil fumarate	富马酸替诺福韦酯