

# 世界卫生组织《慢性乙型肝炎预防、诊断、关怀及治疗指南（2024年版）》解读

张雨 杨松

**【摘要】**为了更好地实现2030年消除病毒性肝炎危害的目标，2024年3月30日世界卫生组织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、关怀及治疗指南》，新版指南更新的核心为扩大检测和治疗范围并简化管理策略。WHO结合全球范围特别是低收入和中等收入国家的现实情况，对2015版指南进行了更新。本文对该指南的推荐意见进行摘译并做初步解读。

**【关键词】**肝炎，乙型，慢性；世界卫生组织；指南

**Interpretation of 2024 World Health Organization guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection** Zhang Yu, Yang Song. Division 3 of Department of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China  
Corresponding author: Yang Song, Email: sdnyangsong@163.com

**【Abstract】**In order to better achieve the goal of eliminating viral hepatitis by 2030, the World Health Organization (WHO) released the latest version of the guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment of chronic hepatitis B patients at the Asia-Pacific Association for the Study of the Liver annual meeting on March 30th, 2024. The core of the new guidelines is to expand the scope of testing and treatment and simplify the management strategy. WHO updated the 2015 guidelines according to the reality of the world, especially in low- and middle-income countries. This article makes an excerpt and preliminary interpretation of the recommendations of the guidelines.

**【Key words】**Chronic hepatitis B; World Health Organization; Guidelines

乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染仍然是全球重大的公共卫生问题。2019年HBV感染导致全球范围内约82万人死亡<sup>[1]</sup>。2019年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）估计有2.96亿人患慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）<sup>[2]</sup>，而HBV感染者的确诊率仅为10%，且仅约2%感染者接受治疗。这一现状距离WHO制定的2030年消除病毒性肝炎危害的目标相去甚远。为了更好地实现2030年消除病毒性肝炎危害的目标，亟需扩大CHB检测与治疗范围，简化管理策略。为此，结合近年来CHB诊治进展，WHO发布了2024年版《慢性乙型肝炎预防、诊断、照护及治疗指南》（以下简称指南）<sup>[3]</sup>。为帮助国内相关领域同仁了解该指南，现对该指南的推荐意见进行摘译并做初

步解读。需要说明的是，WHO制定此CHB指南是基于全球范围内不同国家地区CHB管理的现实情况，综合考虑了全球各地的HBV感染流行病学、医疗服务的可及性以及卫生经济学等诸多情况。不建议将WHO指南简单地套用到我国CHB患者管理中，仅作为了解WHO关于CHB管理策略参考。

与WHO其他指南类似，该指南采用了GRADE系统来进行证据等级划分与推荐强度划分，证据确定性等级分为高度、中度、低度与极低度；推荐级别分为强烈推荐与有条件地推荐<sup>[4]</sup>。

一、治疗基线与随访过程中肝脏病情的无创评估

显著纤维化（ $\geq F2$ ）的无创检测标准为天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate amino transferase, AST）与血小板比值（AST to platelet ratio index, APRI）评分 $> 0.5$ 或瞬时弹性值 $> 7.0$  kPa。肝硬化（F4）的无创评估标准应基于临床标准（如出现腹水、食管胃底破裂出血或肝性脑病等门脉高压表现及黄疸等肝功能失代偿表现等）或APRI评分 $> 1.0$ 或瞬时弹

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.03.001

基金项目：国家重点研发项目（No. 2021YFC2301800）；首都医科大学附属北京地坛医院育苗计划（No. DTYM-202402）

作者单位：100015 北京，首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科

通信作者：杨松，Email: sdnyangsong@163.com

性值  $> 12.5$  kPa (成年人: 强烈推荐, 中度确定性证据; 青少年: 强烈推荐, 低确定性证据)。

从HBV感染自然史而言, 显著纤维化与患者预后相关。这条指南提示临床对于显著纤维化患者的识别和早期干预。WHO指南推荐采用APRI评分作为纤维化评价标准应与全球范围内肝脏弹性检测普及情况参差不齐有关。相反, 我国肝脏弹性检测已广泛推广且价格较低, 很多医疗机构已对CHB患者通过肝脏弹性检测来监测纤维化情况作为临床常规, 可能对于我国乙型肝炎患者纤维化评价提供更多参考。此外, 需要注意的是上述瞬时弹性检测评价纤维化等级的Cut-off值是基于FibroScan®的检测方法, 其他瞬时弹性检测方法可能需要酌情调整。

## 二、应该接受抗病毒治疗的成年人与青少年CHB患者

符合以下条件之一的青少年( $\geq 12$ 岁)与成年人(包括育龄期与妊娠期女性)均应接受抗病毒治疗(图1)。

符合上述显著纤维化( $\geq F2$ )或肝硬化( $F4$ )诊断标准, 无论HBV DNA与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平如何, 均建议启动抗病毒治疗(成人: 强烈建议, 中度确定性证据; 青少年: 强烈建议, 低确定性证据)。

HBV DNA  $> 2\ 000$  IU/ml且ALT高于正常上限(ULN)的患者。需要注意的是本指南采用的ALT ULN为男性  $> 30$  U/L, 女性  $> 19$  U/L; 6~12个月期间至少出现两次ALT超出正常范围(成人: 强烈推荐, 高度确定性证据; 青少年: 有条件推荐, 低确定性证据)。

存在合并感染、免疫抑制状态、合并其他疾病或存在肝外表现: 对于所有合并感染[如人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、丙型肝炎病毒感染]、有肝细胞癌或肝硬化家族史、免疫抑制(如长期使用类固醇、实体器官或干细胞移植)、合并疾病(如糖尿病或代谢相关脂肪肝病); 或有肝外表现(如肾小球肾炎或血管炎), 无论HBV DNA或ALT水平如何, 均建议启动抗HBV治疗(成人: 强烈建议, 中等确定性证据; 青少年: 有条件推荐, 低确定性证据)。

存在肝功能检测持续异常(如果无法检测HBV DNA): 因客观因素无法完成HBV DNA针对性检测时, 若出现持续性ALT水平超出正常范围(6~12个月内), 可考虑进行抗病毒治疗(成人

及青少年: 均有条件推荐, 低确定性证据)。

WHO指南将ALT ULN定义为男性和男孩  $< 30$  U/L, 女性和女孩  $< 19$  U/L。ALT升高的女性在孕期ALT水平可能会恢复正常, 因此不应采用ALT水平决定患者孕期是否需长期治疗, 应在分娩后重新评估孕妇ALT水平。ALT水平会随着CHB的发展而波动, 需长期监测。

WHO新版指南的核心是推动尽可能多的CHB患者接受抗病毒治疗, 而我国2022年版指南覆盖的抗病毒治疗人群远高于WHO指南的人群。但WHO指南强调了合并糖尿病或代谢相关脂肪性肝病的患者应接受抗病毒治疗, 这对我国CHB患者管理还是有所启发<sup>[5]</sup>。合并脂肪肝或糖尿病的确对于患者疾病进展有促进作用, 从尽可能改善患者结局的角度来说这样的推荐是合理的。

## 三、CHB一线抗病毒药物治疗方案

新版指南延续了2015年<sup>[6]</sup>指南中替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil, TDF)或恩替卡韦(entecavir, ETV)作为首选一线治疗方案的建议。同时强调低耐药性屏障的核苷(酸)类似物(如拉米夫定、阿德福韦酯或替比夫定)可能导致耐药, 不建议使用(强烈推荐, 中度确定性证据)。

新版指南更新建议: 对于所有需要抗HBV治疗的成人、青少年和两岁或以上的儿童, 优先建议选用高耐药屏障的核苷(苷)类似物(推荐首选TDF或ETV)。在TDF单药无法获取的情况下, 替代方案建议使用TDF + 拉米夫定(lamivudine, 3TC)或TDF + 恩曲他滨(emtricitabine, FTC)(强烈推荐, 中度确定性证据)。针对已确诊存在肾功能不全或骨质疏松风险的群体和有抗病毒指征的儿童推荐使用富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)。其中, ETV适用于2岁以上儿童, TAF适用于12岁以上青少年。

WHO新版指南推荐抗病毒药物一线推荐意见与我国最新CHB相关指南<sup>[7-8]</sup>的区别: 首先, WHO指南未推荐口服核苷酸类似物TAF与艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF)作为一线抗病毒治疗方案, 这并非出于这两种药物疗效与安全性的考虑, 而是基于TAF与TMF在全球范围内的可及性与卫生经济学的考量。另外聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PegIFN)用于部分乙型肝炎患者治疗以追求临床治愈在我国已获得大量证据<sup>[9]</sup>, 但PegIFN治疗本身可能需要甄选患者并进行



注：ALT：丙氨酸氨基转移酶，APRI：天门冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数，TE：瞬时弹性成像，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

图1 慢性HBV感染者筛查、治疗和监测流程

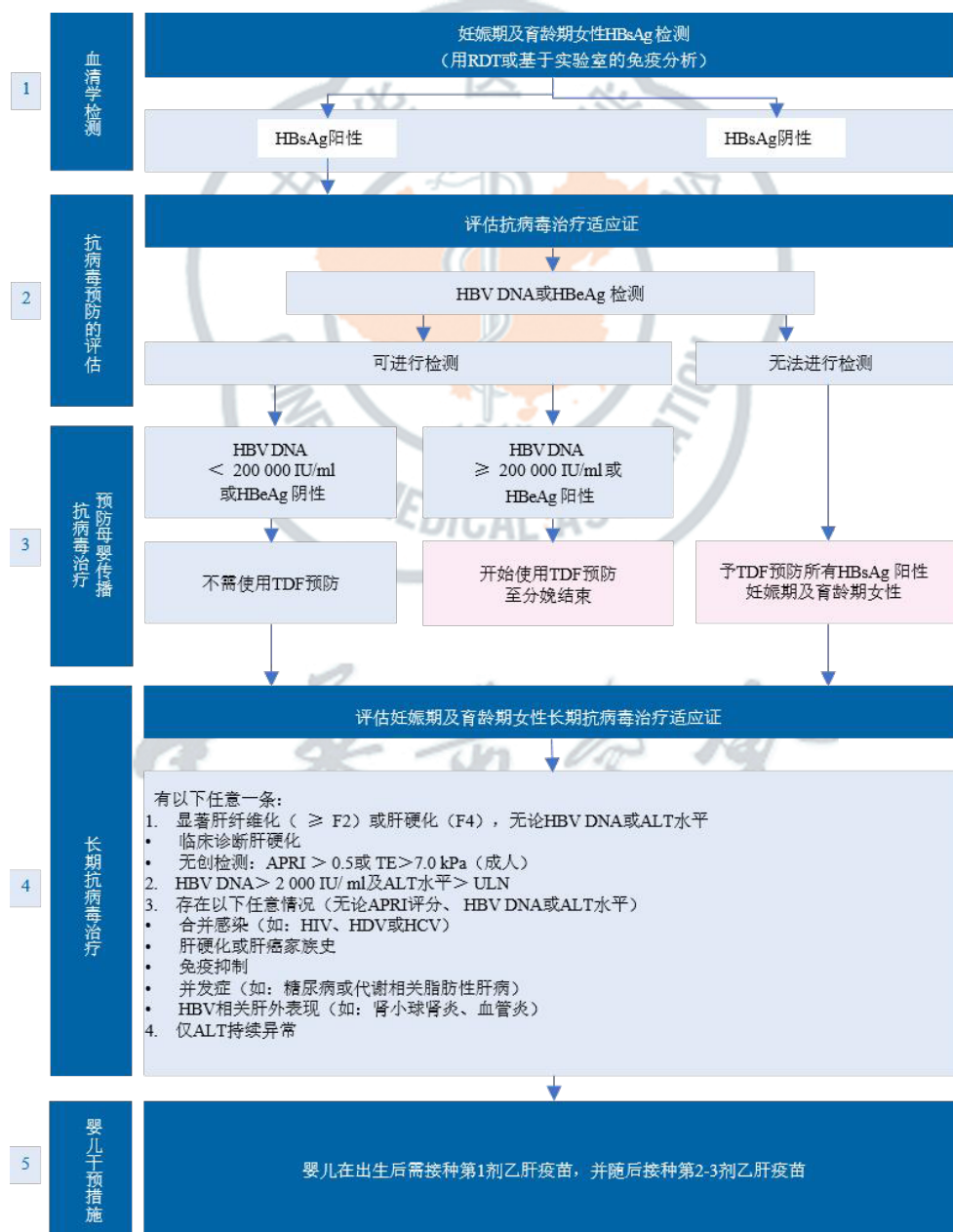


更为严密的不良反应观察,这在卫生条件不发达的非洲等地区很难实现,故而WHO指南中也未涉及PegIFN治疗方案的推荐。

#### 四、HBV感染母婴传播的预防及其抗病毒治疗

母婴传播仍然是全球慢性HBV感染的主要驱动因素,WHO新指南增加了乙型肝炎母婴阻断的内容。为预防HBV的母婴传播,在具备HBV DNA或HBeAg检测条件时,对于HBV DNA  $\geq 200\ 000$  IU/ml或HBeAg阳性的乙型肝炎病毒表面

抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性孕妇,建议启动TDF抗病毒治疗。治疗疗程建议从妊娠中期开始至分娩结束或婴儿乙肝疫苗接种完成后(强烈推荐,中度确定性证据)。在HBV DNA和HBeAg均无法检测的地区,可考虑对所有HBsAg阳性的孕妇启动TDF抗HBV治疗,建议治疗从妊娠中期开始至分娩或婴儿乙肝疫苗全程接种完成(条件性推荐,低确定性证据)。此外,应保证婴儿完成至少3剂乙肝疫苗接种(包括出生后即刻注射的第1剂乙肝疫苗)(图2)。



注: RDT, 快速诊断检测

图2 妊娠期及育龄期女性评估制定抗病毒治疗策略

WHO新指南建议育龄期且有计划再次妊娠的妇女可根据个人选择,自分娩后及后续妊娠期间持续使用TDF进行抗HBV治疗。对此,我国2022年CHB防治指南中对于HBeAg阳性慢性HBV感染者(免疫耐受期)母亲如在妊娠期前未抗病毒治疗,仅在妊娠期间为实施母婴阻断而应用了抗病毒药物,建议在产后可考虑即刻或1~3个月停用母婴阻断药物。考虑到乙型肝炎产妇分娩后肝炎活动风险<sup>[10]</sup>,以及我国扩大CHB治疗适应证的大趋势,对于这部分免疫耐受期患者也可建议其根据其个人意愿继续抗病毒治疗。

#### 五、乙型肝炎青少年和儿童患者的抗病毒治疗

WHO新指南对于≥12岁的青少年建议的抗病毒指征和药物与成人类似。对于年龄<12岁的青少年患者,鉴于现有证据尚不充分,并未给出统一的推荐意见,建议根据患儿具体情况采取个体化治疗措施。

#### 六、HBV DNA检测

WHO新版指南建议在有条件的情况下,对所有HBsAg阳性患者接续进行HBV DNA检测以便于后续治疗与照护,即触发检测(条件性推荐,低确定性证据)。鉴于全球范围内HBV DNA检测的可及性差异,WHO新指南推荐可以采用基于实验室的HBV DNA检测方法来评估患者治疗指征与抗病毒治疗应答,同时可以用床旁HBV DNA检测作为实验室HBV DNA检测的替代(条件性推荐,低确定性证据)。

床旁HBV DNA检测的灵敏度与高灵敏度的实验室HBV DNA检测尚存在一定差距。WHO新指南对于采用床旁HBV DNA检测作为抗病毒治疗应答评价的推荐是基于临床诊治与卫生资源可及性的综合考量。我国HBV DNA实验室检测手段已广泛普及,CHB防治指南建议对于HBsAg阳性的患者(包括已接受抗HBV治疗的CHB患者)建议尽可能采用高灵敏度的HBV DNA检测方法(定量下线10~20 IU/ml),更有助于规范抗病毒治疗指征并保证抗病毒治疗效果。

#### 七、丁型肝炎的检测

丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)是一种缺陷病毒,需借助HBsAg完成生命周期以维持其感染性<sup>[11]</sup>。WHO推荐对所有CHB患者进行抗-HDV检测。在实验室条件或其他资源有限的地区,如无法对所有CHB患者进行抗-HDV检测,建议重点关

注特定高危人群,包括在HDV流行国家或地区出生的人群;有HDV感染高风险人群(如血液透析患者、HIV感染者、HCV感染者、吸毒人群、性工作者和男性同性恋者等);HDV感染人群子女和家庭成員;有终末期肝病,正在接受抗HBV治疗或提示有HDV感染证据(如HBV DNA低水平但ALT高水平)的患者(条件推荐,非常低确定性证据);如抗-HDV阳性建议进行HDV RNA检测(条件推荐,低确定性证据)。

强调对于CHB患者进行HDV筛查非常必要。

虽然我国HDV感染流行情况存在地区差异,笔者还是建议对于首次确诊或既往虽确诊但未进行过抗-HDV检测的CHB患者进行抗-HDV检测。鉴于现有核苷(酸)类似物对于HDV无抑制作用,对于HBV/HDV合并感染者可考虑PegIFN治疗或建议参与其他抗HDV治疗药物的临床研究。

#### 八、抗病毒疗效与HCC监测

1. 抗病毒应答监测:对于正在接受抗病毒治疗的人群,WHO新指南延续了既往指南意见,建议至少每年监测以下内容:①采用APRI指数或瞬时弹性成像评价肝病阶段及纤维化或肝硬化的进展程度;②ALT、AST(计算APRI)、HBsAg和HBeAg/抗-HBe和HBV DNA;③随访中对治疗依从性进行评价。

出现以下情况时建议增加监测频率:存在肝硬化(代偿性及失代偿性);治疗第一年(因需要评价抗HBV应答情况和治疗依从性);怀疑治疗依从性不佳时;合并HIV共感染的人群;合并肾功能不全的人群(条件性推荐,非常低确定性证据)。

对于目前不符合抗病毒治疗标准或要求推迟抗病毒治疗的人群,建议每年监测肝纤维化进展、ALT及HBV DNA水平(在HBV DNA可检测地区)(条件推荐,低确定性证据)。

核苷(酸)类似物的安全性监测:在开始抗病毒治疗之前,建议进行肾功能评估。对于长期接受TDF治疗的患者建议每年监测肾功能,用药儿童还应监测其生长发育(条件推荐,非常低确定性证据)。

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)监测:以下人群推荐每6个月进行腹部超声检查和甲胎蛋白检测:①所有代偿性、失代偿性肝硬化患者(强烈推荐,中度确定性证据);②存在肝癌家族

史患者（强烈推荐，中度确定性证据）；③年龄超过40岁（根据HCC不同地区发生率酌情调整年龄下线）且HBV DNA > 20 000 IU/ml（在HBV DNA可检测地区）（条件推荐，低确定性证据）。

WHO乙型肝炎新指南提出对于不同国家和地区应采用不同HCC筛查方案。我国作为HCC疾病负担最重的国家，建议参照我国CHB防治指南进行肝癌筛查，即所有慢性HBV感染者建议每6个月进行甲胎蛋白检测和腹部超声检查对HCC进行筛查，对于高风险人群推荐至少每3~6个月筛查1次，必要时进行增强CT或增强MRI等影像学检查。

4. 何时停止和重新开始抗病毒治疗：（1）所有乙型肝炎肝硬化患者（基于临床证据或APRI或瞬时弹性成像评分结果）应终身接受核苷（酸）类似物治疗（强烈推荐，中度确定性证据）。

（2）一般建议CHB患者终生抗病毒治疗，如CHB同时满足以下4项条件时可考虑尝试停药：

①现有证据提示未进展至肝硬化阶段；②患者停药后可以长期密切监测HBV再激活情况；③初始HBeAg阳性的患者在实现HBeAg血清学转换后，并继续进行巩固治疗1年以上；④ALT持续正常，且HBV DNA持续低于检测下限（在HBV DNA可检测地区）（条件推荐，低确定性证据）。对于无法进行HBV DNA检测地区的患者：无论治疗前HBeAg是否阳性，建议继续治疗至HBsAg阴转后，继续进行巩固治疗至少1年者，可考虑停用核苷（酸）类似物（条件性推荐，低确定性证据）。

（3）关于停药复发后的再治疗：出现以下证据则提示HBV再激活：HBsAg再次阳性、HBeAg再次阳性、ALT持续升高或HBV DNA再次阳性。对于HBV再激活患者，建议再次启动抗HBV治疗（强烈推荐，低确定性证据）。

就CHB患者口服抗病毒治疗药物的停药问题，我国CHB指南与WHO新指南对于HBeAg阳性患者停药标准有所差别，我国CHB指南较WHO新指南更为严格，包括要求的巩固治疗时间更长且对于停药时的HBsAb水平有要求。但我国CHB指南与WHO新指南总体原则一致，即不建议抗病毒治

疗患者停药。

## 九、小结

总之，WHO按照简化诊疗途径与扩大治疗适应证的思路，结合全球范围特别是低收入和中等收入国家的现实情况，更新了其乙型肝炎指南。与全球欠发达国家地区相比，我国大部分地区已具备了更好的诊断评估体系与药物可及性，感染病与肝病专科医师对于乙型肝炎治疗的理念也不断更新。但我国CHB患者人群基数大，WHO新指南在推荐乙型肝炎合并脂肪肝、糖尿病患者抗病毒治疗等方面对于我国CHB患者扩大适应证带来一定启发，有助于2030年消除病毒性肝炎危害目标的实现。

## 参 考 文 献

- [1] Manne V, Gochanour E, Kowdley KV. Current perspectives into the evaluation and management of hepatitis B: a review[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8(4):361-369.
- [2] Walker SJ, Shrestha LB, Lloyd AR, et al. Barriers and advocacy needs for hepatitis C services in prisons: Informing the prisons hepatitis C advocacy toolkit[J]. *Int J Drug Policy*, 2024, 126:104386.
- [3] Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization[S]. 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/376353>.
- [4] Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction[J]. *J Evid Based Med*, 2013, 6(1):50-54.
- [5] Wong YJ, Nguyen VH, Yang HI, et al. Impact of fatty liver on long-term outcomes in chronic hepatitis B: a systematic review and matched analysis of individual patient data meta-analysis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(3):705-720.
- [6] Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization[S]. 2015. <https://iris.who.int/handle/10665/154590>.
- [7] 中国医师协会感染科医师分会, 国家感染性疾病临床医学研究中心. 乙型病毒性肝炎全人群管理专家共识(2023)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2024, 17(1):1-13.
- [8] 中华医学会肝病学会, 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):后插1-后插22.
- [9] Wong LH, Gane E, Lok ASF. How to achieve functional cure of HBV: Stopping NUCs, adding interferon or new drug development?[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6):1249-1262.
- [10] Sirilert S, Tongsong T. Hepatitis B virus infection in pregnancy: immunological response, natural course and pregnancy outcomes[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13):2926.
- [11] Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A review[J]. *JAMA*, 2023, 330(24):2376-2387.

（收稿日期：2024-04-26）

（本文编辑：孙荣华）