

世界胃肠病组织全球指南

乙型病毒性肝炎

2015 年 2 月

赵冬冬 阳乔 方家追 译 吕芳芳 审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科 (310016)



评审组

主席

J. Feld (加拿大) 和 H.L.A. Janssen (加拿大/荷兰)

Z. Abbas (巴基斯坦), A. Elewaut (比利时), P. Ferenci (奥地利)

V. Isakov (俄罗斯), A.G. Khan (巴基斯坦), S.G. Lim (新加坡)

S. Locarnini (澳大利亚), S.K. Ono (巴西), J. Sollano (菲律宾)

C.W. Spearman (南非), C.T. Yeh (台湾), M.F. Yuen (香港), A.W. LeMair (荷兰)

目录

1	引言	4
1.1	WGO 分级流程	4
1.2	乙型肝炎的流行病学和传播	4
2	HBV 感染的临床过程	6
2.1	自然史	6
2.2	慢性 HBV 感染	6
2.3	CHB 的疾病阶段	7
2.4	CHB 的进展	8
3	乙型肝炎的诊断与监测	9
3.1	分级流程—急性乙型肝炎	9
3.2	HBV 感染恢复	10
3.3	慢性 HBV 感染	10
3.4	慢性 HBV 感染患者的初始评估	11
3.5	隐匿性 HBV	12
3.6	HBV 再激活	13
3.7	HCC 的筛查	14
4	CHB 的治疗	14
4.1	CHB 的分级流程—一种资源依赖性方法	17
4.2	CHB 的治疗	20
4.3	合并感染	23
4.4	妊娠	24
5	乙型肝炎疫苗接种	24
5.1	乙型肝炎疫苗的主动免疫	25
5.2	乙型肝炎免疫球蛋白的被动免疫	25
5.3	暴露前预防	25
5.4	疫苗接种计划	25
5.5	暴露后预防	26
5.6	妊娠与乙型肝炎疫苗接种	26
6	附录	26
6.1	缩写	26
6.2	引文	28

分级流程—资源依赖性方法

分级流程 1	急性乙型肝炎的诊断性检查	9
分级流程 2	免疫耐受期的监测（未治疗）	17
分级流程 3	免疫活动期的监测（治疗停止）	17
分级流程 4	HBeAg 阴性免疫控制期的监测（治疗停止）	17
分级流程 5	HBeAg 阴性再活动期的监测（治疗停止）	18
分级流程 6	HBeAg 阳性免疫活动期的监测（IFN 为基础的治疗）	18
分级流程 7	HBeAg 阳性免疫活动期的监测（NA 治疗）	19
分级流程 8	HBeAg 阴性再活动的监测（NA 治疗）	19

表格

- 表 1 HBV 基因型及亚型的地理分布 5
- 表 2 原发感染的年龄与慢性化的相关性 7
- 表 3 慢性乙型病毒感染疾病转归的影响因素 8
- 表 4 CHB 感染的不同阶段 11
- 表 5 与慢性乙型肝炎进展相关的宿主和病毒的危险因素 12
- 表 6 已上市的慢性乙型肝炎药物 20
- 表 7 HBeAg 阴性和 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的治疗 20

图

- 图 1 全球 HBV 基因型的地理分布 4
- 图 2 急性乙型肝炎病毒感染血清标志物出现的顺序 7
- 图 3 慢性乙型病毒感染病毒感染的标志物与自然史 8
- 图 4 乙肝相关肝硬化进展的风险 9
- 图 5 APASL 指南对的所有拟化疗患者的规范化管理 14
- 图 6 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的管理 16
- 图 7 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者的管理 16

1 引言

乙型肝炎病毒（HBV）能引起急性和慢性肝脏疾病，在全球很多地区均有流行。病毒通过接触感染者的血液或其他体液而传播。

- 婴幼儿通过垂直传播（母婴之间）或水平传播（如玩耍、日常接触等）的感染通常转为慢性。
- 相反，青少年或成人之间的传播，通常是通过性接触、污染的针头利器、少数情况下因使用血制品而造成感染，这种感染常常会自愈，除非被感染者处于免疫功能低下的状态（如 HIV 感染）。
- 避免高危行为的教育在乙肝的预防中发挥了重要的作用。
- HBV 是医务人员重要的职业危害因素
- 自 1982 年，出现了安全有效的乙肝疫苗，对新感染的预防率达 95%。

任何慢性 HBV 感染患者均可能成为下一个患者的传染源，所以，非常有必要就疾病自身风险及传播风险对慢性 HBV 感染的患者进行长期的宣教。

- 乙肝疫苗非常有效，最好在幼年进行普种，在高流行国家推荐出生时接种。
- 至少应该对所有感染高危人群进行接种。
- 孕妇在产前必须进行乙肝筛查，这样可以避免下一代被慢性感染。

虽然多数慢性 HBV 感染者不会出现肝脏并发症，但是所有感染者进展为肝纤维化、肝硬化、甚至肝脏失代偿或肝细胞癌的风险大大增加。所幸的是，有效的治疗可以降低乙肝相关并发症的风险。

1.1 WGO 分级流程

基于资源依赖性观念，WGO 指南对乙型肝炎的诊断和管理提供了一组分级流程。这些 WGO 分级流程旨在对 EASL、AASLD、APASL 和 NICE 等“金标准”指南进行“全球性”补充，而非代替之[1-4]。

1.2 乙型肝炎流行病学和传播

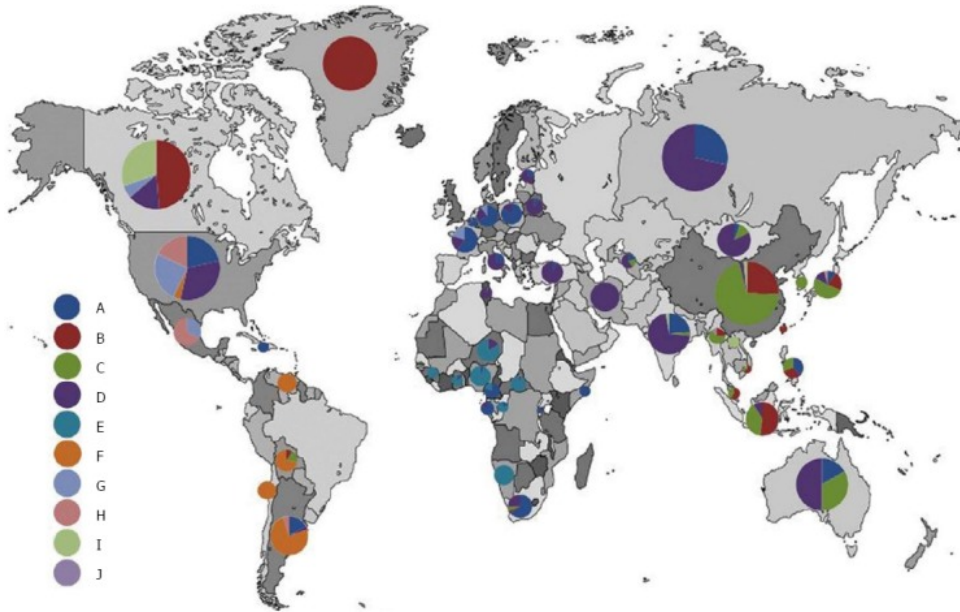
许多病毒可引起人类疾病，但 HBV 感染更具有全球化的意义[5]。

- 全球超过 20 亿人口血清学检测提示既往或现症 HBV 感染。
- 2 亿 5 千万人为慢性感染并有发展为 HBV 相关肝脏疾病的风险[6]。
- 15%-40%的慢性感染患者在可能进展为肝硬化，甚至肝衰竭和/或肝细胞肝癌。
- 每年有超过 4 百万例急性乙型肝炎发生。
- 每年因慢性 HBV 感染及其并发症（肝硬化或原发性肝癌）死亡人口约 1 百万[7]。
- HBV 相关疾病死亡患者约 786,000 人/年[2010][8]。

全球不同地区乙肝患病率的差异很大(图 1)。文献中通常分为高、中、低和极低流行地区。

- 在高流行地区[5]，大约 70%-90%人群在 40 岁前感染过 HBV，8%-20%人群有持续病毒携带的慢性感染[9]。
- 慢性感染率各地区差异很大，东南亚、中国、亚马逊地区以及撒哈拉以南的非洲国家超过 10%，而西欧和北美地区则不到 1%。
- 总体而言，全球大约 45%的人口生活在高流行地区。由于全球化的发展，很多乙肝患者迁移至 HBV 感染率本来很低的地区，而这种情况可能未能引起足够的重视。

图.1 全球乙型肝炎病毒基因型的地理分布(摘自文献 10, 11)。伴随着移民，HBV 基因型分布可能会迅速改变，这在西方国家尤其明显。



注：最近发表的文献 12, 13 阐明了俄罗斯基因型分布：85%为基因 D 型，10.7%为基因 A 型，3.2%为基因 C 型，其余基因型占 1.1%。在委内瑞拉，HBV 基因 F 型是一般人群中最常见的（如哥伦比亚，秘鲁）[14]；城市人群基因 F 型流行率约为 80%，美洲印第安人几乎 100%[16]。

慢性 HBV 感染率差异如此之大主要与初次感染时的年龄相关。

- 急性感染转变为慢性感染的机率在围产期感染（垂直传播）是 70%-90%，幼儿期感染（小于 5 岁，水平传播）是 20%-50%。
- 免疫功能正常的成人感染 HBV 后慢性化的机率为 1%-3%，而免疫抑制状态的人群慢性化机率较高。
- 已确认有 8 种基因型[17]（A-H，可能多至 10 种）。不同基因型的地理分布情况和疾病临床结局不一样（表 1）。目前，不同地区 HBV 基因型流行情况与移民模式密切相关。

表 1 乙型肝炎病毒基因型及亚型的地理分布[10]

国家	基因型	亚型
中非共和国	A, D, E	A1, D4
埃及	D	D1
冈比亚，尼日利亚，海地，刚果，卢旺达，喀麦隆	A	A4, A5, A6, A7
摩洛哥	D, A	D1, D7, A2
南非	A [18-20], D	A1, A2
苏丹	D, E [21]	—
突尼斯	D, F	—
意大利	D	—
蒙古	D	—
俄罗斯	D, A, C	D1, D2, D3, A2, C1
西班牙	A, D, F	—
土耳其	D	D2, D1, D3
加拿大	C, B, A, D	—

国家	基因型	亚型
墨西哥	H, G	–
阿根廷	F	F1, F2, F4
巴西	A, F	A1, F2a, A2, F4
委内瑞拉	F	F3, F2 [14,16,22]
澳大利亚	C, D	C4, D4
中国	B, C	B2, C1, C2
香港	C, B	–
印度	A, C, D	–
印度尼西亚	C, B	C1, B3, B7, C10, B9, C8
婆罗洲	J	–
伊朗	D	D1
日本	A, C	C1, C2, C3
巴基斯坦	D	D1 [23]
菲律宾	A, B, C	A1, B5, C5
沙特阿拉伯	D, E	D1
韩国	C	–
台湾	B	B2, B5
泰国	C, B	C1-5
越南	B, C, I	B2–5, C5–16

越来越多的慢性乙肝感染患者发生 HBV 变异，导致不表达或表达极低量的乙肝 e 抗原（HBeAg）。这种 HBeAg 阴性慢乙肝患者需要长期治疗以降低肝病进展以及停药后复发的可能。前核心区(precore)突变与核心启动子区（basal core promoter, BCP）突变是不一样的。前者导致前核心区发生终止突变，使 HBeAg 停止表达。后者主要影响该区的启动子结构，使 HBeAg 产生减少而非停止表达。前核心区突变在地中海国家最多见且多见于基因 D 型，而核心启动子区突变在远东和东南亚的基因 C 型多见。

2 HBV 感染的临床过程

HBV 感染的结局很大程度上取决于宿主与病毒之间相互作用，主要由获得性免疫应答介导。病毒特异性 T 淋巴细胞反应是 HBV 感染发病机制中的关键因素之一。病毒变异会影响病程和结局。在疾病进展过程中，宿主因素所起的作用仍未清楚。仅在极少的情况下（发生严重的免疫抑制）HBV 也可直接引起细胞损伤。

2.1 自然史

HBV 感染后的临床过程是多种多样的，包括急性（自限性）感染，暴发性肝衰竭，非活动性病原携带状态以及慢性肝炎，最终可进展为肝硬化和肝细胞癌[24,25]。

2.2 慢性 HBV 感染

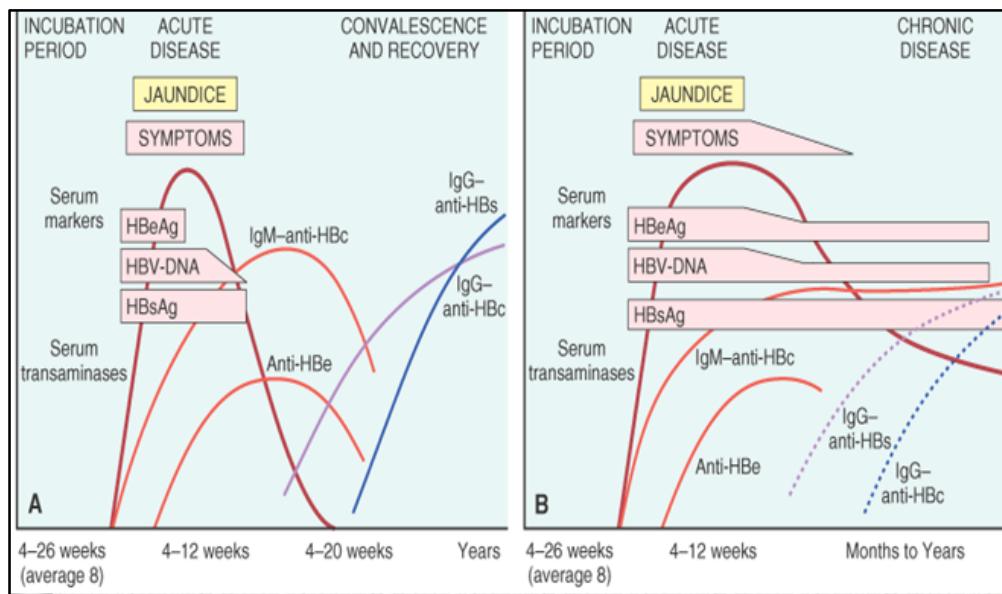
急性 HBV 感染的慢性化风险与初始感染时的年龄相关。幼年感染者 15%-25%死于 HBV 相

关的肝硬化或肝癌，而且男性的风险要明显高于女性[26]。

表 2 原发感染的年龄和慢性化的相关性

结局	新生儿	儿童	成人
慢性感染	90%	30%	1–5%
痊愈	10%	70%	95–99%

图 2. 急性 HBV 感染血清学标志物出现的时相（摘自文献[27]）。图 A，急性感染后恢复；图 B，进展为慢性感染。



2.3 慢性 HBV 感染的病程阶段

慢性 HBV 感染是一种可随时间波动的疾病，这个过程大多数与病毒和宿主免疫系统之间相互作用有关。慢性 HBV 感染大致可分为以下 5 个阶段，各阶段不一定按顺序出现。

- **免疫耐受期**
 - 主要特征为较高载量的 HBV DNA，HBeAg 阳性，ALT 多正常，无肝脏坏死性炎症。
 - 这一阶段的感染者疾病进展很轻微的 [28]。
 - 这一阶段的患者传染性强
- **免疫活动期（HBeAg 阳性的 CHB）**
 - 患者进入此阶段的时程长短不一，这与 HBV 感染时的年龄有关。
 - 免疫系统变得活跃，受感染的肝细胞受免疫攻击。
 - 临床表现波动性大，但 HBeAg 阳性的 CHB 患者此阶段会出现 HBV-DNA 载量进行性下降，ALT 升高以及肝细胞炎症坏死。
 - 持续的免疫活动期伴随着 ALT 反复波动，最终发生进展性肝纤维化，导致肝硬化
- **免疫控制期（包括非活动性病毒携带状态）**
 - 从免疫活动期转变为免疫控制期的标志为 HBeAg 向 HBeAb 阳性的血清学转换。
 - 临床特征为 HBV DNA 低于 2000 IU/mL 或检测不到，ALT 在正常范围内，肝活检无明显的炎症坏死（包括非活动性病毒携带状态）。
- **再活动期（HBeAg 阴性 CHB）**
 - 虽然 HBeAg 血清学转换，由于 HBeAg-缺陷的 HBV 突变体的筛选可能出现 HBV 复制再激活。

—临床特征为抗 HBe 抗体阳性，HBV DNA 和 ALT 水平波动，进展为严重肝纤维化风险非常高。

—若使用药物干预使间歇性升高的 ALT 降到正常，会使 HBeAg 阴性的 CHB 与非活动携带状态难以区分，因此对于低病毒载量而 ALT 正常的乙肝患者需长期随访以确定是否非活动性携带者。

—越来越多证据表明，尤其基因 D 型者，若 HBV DNA 滴度 < 2000 IU/mL 且

HBsAg < 1000 IU/mL 可判断为非活动性携带者[29]。

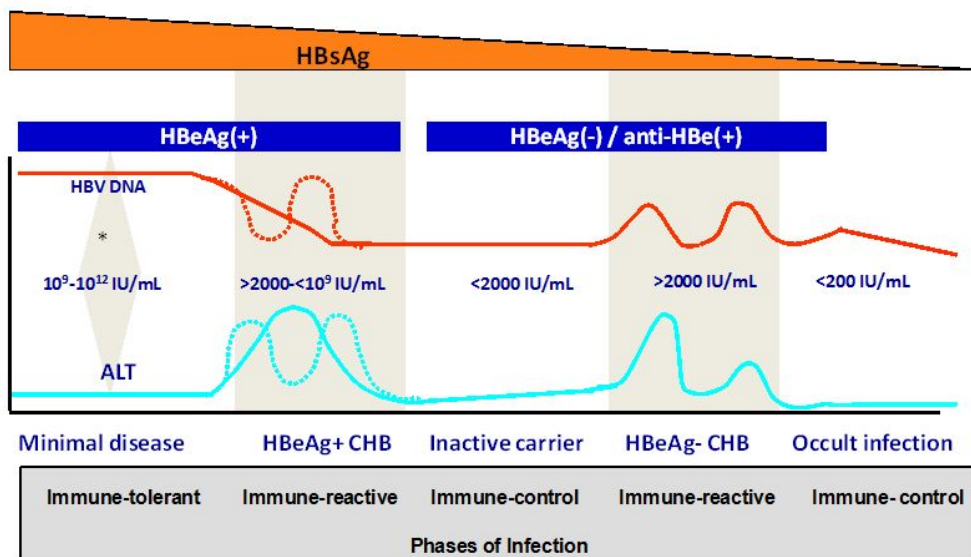
● HBsAg 阴性阶段

—在 HBsAg 消失后，低水平 HBV 复制仍可能存在，肝组织中可检测到 HBV DNA，外周血中则较为少见[30]。

—“隐匿性”HBV 感染者体内有持续而有效的 HBV 免疫控制效应[31]。

—显著免疫抑制可能会导致 HBV 再激活，HBsAg 再次出现，此时称为“血清学转换的逆转”

图 3. 慢性乙型肝炎病毒感染的标志物与自然史[引自文献 27]。



2.4 慢性 HBV 感染的进展

慢性 HBV 感染后临床表现多种多样，从无症状亚临床感染、持续肝炎活动伴随进展型肝纤维化、肝硬化到肝衰竭和/或肝细胞癌等。整个疾病结局的决定因素仍未完全清楚，但病毒、宿主和环境三者之间相互作用是慢性 HBV 进展的关键因素（表 3）。病毒因素对病程的影响因疾病阶段而异。例如，血清 HBV DNA 滴度在免疫耐受期最高，但此时期不存在肝脏炎症或进展型纤维化。相反，HBeAg 阴性的慢乙肝患者，HBV DNA 滴度越高，疾病进展以及发生肝细胞癌的风险越高。进展为肝硬化和肝细胞癌的比率及相关的死亡率见图 4。

表 3 慢性乙型病毒感染疾病转归的影响因素

病毒因素	宿主因素	环境因素
HBV 基因型	年龄	黄曲霉素
HBV DNA 滴度（随病程而改变）	感染时年龄	酒精史
HBeAg 状态	性别	病毒共感染（HIV,HCV,HDV）
前核心区或 BCP 区变异	种族	肥胖

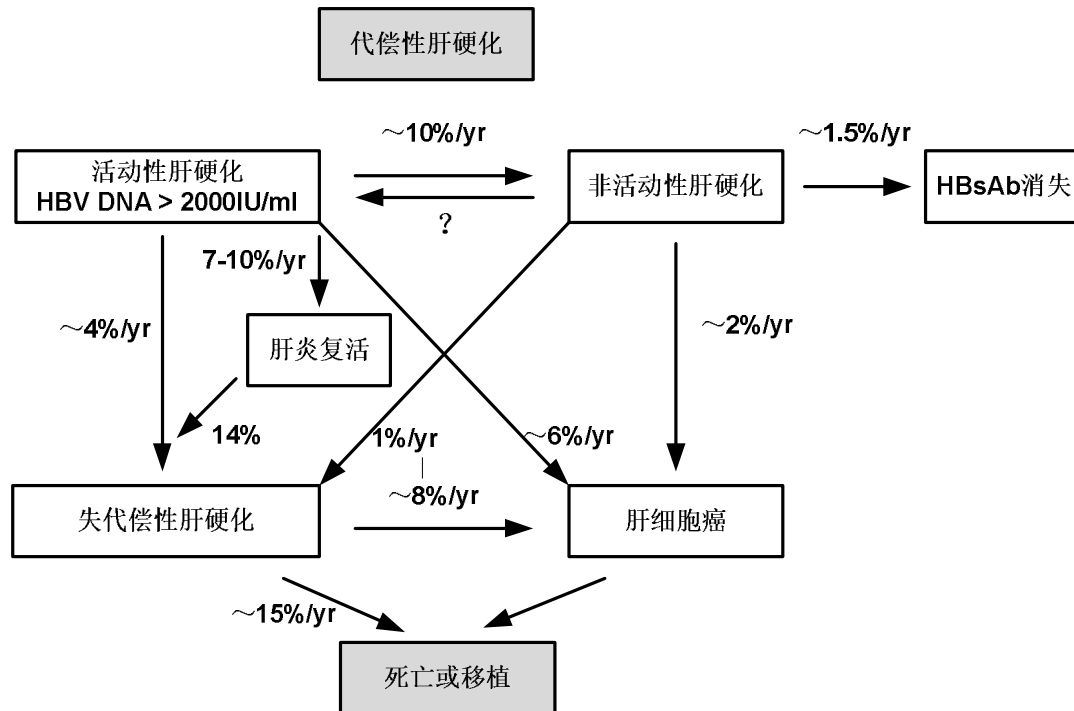
前 S1 变异

HCC 家族史

铁超载

BCP, 核心启动子区; HBeAg, 乙型肝炎 e 抗原; HBV, 乙型肝炎病毒; HCC, 肝细胞癌; HCV, 丙型肝炎病毒; HDV, 丁型肝炎病毒; HIV, 人免疫缺陷病毒。

图 4. 乙肝相关肝硬化的进展风险。引自文献 32, Peng et al. (2012), 其中详细讨论和 HBV 相关肝硬化和肝细胞癌的自然史。



3 乙型肝炎的诊断和监测

3.1 分级流程——急性乙型肝炎

- 急性乙型肝炎的诊断依赖于血清中检测到乙肝表面抗原 (HBsAg) 和抗核心抗体 (HBcIgM)。
- 在感染的早期, HBV 病毒复制的标志——HBeAg 和 HBV DNA 同时存在。
- 疾病的恢复伴随着 HBV DNA 的消失, 同时 HBeAg 发生血清学转化, 随后 HBsAg 向抗-HBs 发生血清学转化, 以及抗-HBc (IgG) 的出现。
- 诊断急性乙型肝炎时其病程必须小于 3 个月, 而慢性 HBV 感染的特征是血清 HBsAg 持续存在超过 6 个月。

在极少数情况下, 患者处于 HBsAg 已经转阴而抗-HBs 尚未出现的窗口期, 这种情况多见于暴发型乙型肝炎, 病毒的清除更为迅速, 因此抗-HBc IgM 是急性病毒感染的唯一标志。

分级流程 1 急性乙型肝炎的实验室检查

资源等级

检测指标

高	HBsAg Anti-HBc (IgM) 和 anti-HBs HBV DNA ALT Bilirubin INR
中	Anti-HBc (IgM) HBsAg ALT Bilirubin INR
低	Anti-HBc (IgM) HBsAg ALT Bilirubin INR

HBsAg 阳性的急性肝炎的鉴别诊断包括 CHB 急性加重，这在任何时间，任何慢性乙肝病毒感染的患者身上都可能发生（在这种情况下，抗-HBc IgM 可能重新出现）。急性肝炎可能发生在停用免疫抑制治疗之后，或者慢性 HBV 感染者重叠感染了 HCV 和/或 HDV，或 HAV 的患者。既往“沉默”的 CHB 感染的患者因药物或其他毒物引起的重叠型急性肝炎也可表现为急性肝炎。易感因素通常不能被识别。

3.2 HBV 感染的恢复

既往 HBV 感染的特点是存在抗-HBs 和抗 HBc IgG。抗-HBs 有时在多年以后会检测不到。（如在非洲撒哈拉以南地区，儿童时期感染的 HBV，其抗-HBs 通常不能被检测到）。值得注意的是，尽管这些个体被认为已恢复，但是极少量的 HBV DNA 可能在他们的肝脏中保持数年甚至终生存在。免疫系统能阻止病毒的复制，但也意味着一旦伴有严重的免疫抑制状态（如 HIV 感染，骨髓移植，使用利妥昔单抗等），HBsAg 可以重新出现（血清学转换的逆转），甚至在血清 HBV DNA 没有出现的情况下在肝脏中检测到病毒的复制。接种乙肝疫苗后，对 HBV 的免疫力表现为仅仅存在抗-HBs。

3.3 慢性 HBV 感染

- 慢性 HBV 感染定义为 HBsAg 持续存在超过 6 个月。
- 需先确认患者是 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性（表 4）。
- 同时也应该检测其他有关 HBV 复制的指标，如 HBeAg，血清 HBV-DNA。
- 这将部分决定患者是否需要进行治疗。
- HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的患者，即使血清 ALT 正常（女性 < 20 IU/L 和男性 < 30 IU/L）和/或未检测到 HBV-DNA，均需要终生随访，因为虽然无症状，病情会进展。
- 在慢性 HBsAg 感染的患者中，血清 ALT 增高者需要更密切地随访，最好同时进行连续的 HBV DNA 检测。
- 明确 HBV DNA 检测下限很重要，如果 DNA 载量持续 ≥ 2000 IU/mL 就需要考虑抗病毒治疗。
- 开始抗病毒治疗时需要考虑诸多因素（比如，并非仅仅是 HBV DNA 和/或 ALT）。如果肝脏疾病在进展（通过肝活检或瞬时弹性成像等非侵入性指标判定炎症和纤维化），就

需要考虑抗病毒治疗。

- 同时也需要进行丙型肝炎和丁型肝炎的检查，以排除其他类型肝炎病毒的重叠感染，尤其是对于 ALT 升高但 HBV DNA 水平较低或检测不到的患者。
- 其他需要考虑的因素包括药物诱导的肝损伤（保健品），非酒精性脂肪肝（NASH），铁超负荷。

表 4 慢性乙型肝炎感染的不同阶段的鉴别

HB _s Ag (≥ 6 months)	ALT*	HB _e Ag	Anti-HBe	HBV DNA LLD < 6–12 IU/mL
HB _e Ag 阳性 免疫耐受期	正常	阳性	阴性	$> 1 \times 10^{9-12}$ IU/mL
HB _e Ag 阳性 慢性乙型肝炎	升高	阳性	阴性	> 2000 IU/mL
慢性乙型肝炎 免疫控制期	正常	阴性	阳性	< 2000 IU/mL
HB _e Ag 阴性 慢性乙型肝炎	升高（持续或反复）	阴性	阳性	> 2000 IU/mL
丁型肝炎	升高	+/-	+/-	阴性/低
合并丙型肝炎感染	升高/正常	+/-	+/-	阴性/低 (HCV RNA-阳性)
合并 HIV 感染	升高/正常	+/-	+/-	高**

CHB, 慢性乙型肝炎; HB_eAg, 乙型 e 抗原; HB_sAg, 乙型表面抗原; HBV, 乙型肝炎病毒; HIV, 人免疫缺陷病毒; LLD, 低于检测限。

*正常范围: 女性 <20 IU/L, 男性 <30 IU/L,

**可能是可变的, 依赖于 HBV 感染和 HIV/HBV 合并感染的模式和年龄, 以及 CD4 细胞数。

不同水平的 HBV DNA 被用来指导 HB_eAg 阳性和 HB_eAg 阴性慢乙肝的起始治疗, 同时需要根据不同地区基因型的流行情况。通常 (因为对所有病人进行基因分型是不可行的), EASL 的标准适用于高加索人种: 2×10^3 IU/mL (年龄 >30 岁), 而 APASL/AASLD 的标准适用于亚洲人: 2×10^4 IU/mL (年龄 >40 岁)。

3.4 慢性 HBV 感染患者的初始评估

对于新近检测到慢性 HBV 感染的患者需认识到, 即使无症状, 也需要通过一系列的临床和实验室检查长期监测慢性肝炎、肝硬化和肝细胞肝癌的发展。确定慢性乙肝 (CHB) 的分期并决定复查的频率很重要。

- 慢性 HBV 感染不一定伴随着需要抗病毒治疗的进展性肝脏疾病;

对所有 HBsAg 阳性的携带者都需要精确评估，从而明确[33]:

—感染的阶段

—肝脏炎症的分期

—肝脏纤维化分级

—引起肝脏疾病的并存因素

—是否需要治疗

—存在其他能增加肝硬化或肝细胞性肝癌的因素：合并感染 HDV，HCV，HIV；合并症包括酗酒，自身免疫性疾病，或者代谢性肝脏疾病等

最初的检查应该包括：

- 病史和体格检查，包括皮肤和腹部检查。
- HBV 感染的指标，包括 HBeAg/anti-HBe 和 HBV DNA 以区分慢性乙肝感染的分期；如果考虑使用干扰素抗病毒治疗则需要检测 HBV 基因型。
- 其他病毒感染的指标，包括 HCV 和 HDV，尤其当 ALT 升高而 HBV DNA 水平较低或无法检测到的时候。
- 在开始口服抗病毒治疗之前，所有患者需行 HIV 的筛查。
- 全套肝功能检测（ALT/AST 以确定活动性炎症，以及胆红素、凝血酶原时间和白蛋白以明确肝脏合成功能）。
- 全血细胞计数，特别是血小板计数是门脉高压的替代指标。
- 腹部 B 超，初筛肝细胞肝癌——在 HBV 高度流行，或对于分化较差的肝细胞性肝癌，或没有高质量超声的地区，可以使用甲胎蛋白作为评估的指标。
- 通过血清学检查，FibroScan（瞬时弹性成像）或肝穿活检评估肝脏的纤维化程度。

表 5 慢性乙型肝炎进展相关的宿主和病毒因素

因素	宿主	病毒
不可控	男性	HBeAg 始终阳性的肝炎
	老年	血清 HBV DNA 持续升高
	HCC 家族史	血清 ALT 持续升高
	宿主基因多态性 [34]	HBV 基因型 C 和 D
可控	过量酒精摄入	合并感染 HIV
	肥胖/NAFLD	合并感染 HCV 和 HDV
	药物 (免疫抑制 / 肝脏毒性)	
	黄曲霉毒素暴露	

ALT, 丙氨酸氨基转移酶; HBeAg, 乙肝 e 抗原; HBV, 乙型肝炎病毒; HCC, 肝细胞性肝癌; HDV, 丁型肝炎病毒; HIV, 人免疫缺陷病毒; NAFLD, 非酒精性脂肪性肝病。

3.5 隐性 HBV 感染

隐性 HBV 感染指患者的肝组织中（在某些情况下可以是血清中）持续存在 HBV DNA，但血中未检测到乙肝表面抗原（HBsAg），通常伴有抗 HBe 阳性。

隐性 HBV 感染可见于世界各地，但其患病率与该地区的显性 HBV 感染率相关。隐性 HBV 可以通过输血和器官移植传播。

- 血液制品需要筛查 HBsAg 和抗 HBc，最好也筛查 HBV DNA。
- 抗 HBc 和/或抗 HBs 阳性供者的器官最好只用于抗-HBs 或 HBsAg 阳性的受者。
- 尽管隐性 HBV 感染的确切意义不明，但可能是抗 HCV 抗体阳性患者和 HIV 感染的患者并发肝细胞肝癌的一个附加危险因素。它也可能与其他非 HBV 导致的慢性肝脏疾病进展相关。

3.6 HBV 再激活

宿主的免疫系统控制着 HBV 的复制。任何原因引起的免疫抑制可以导致免疫控制的丧失，引起 HBV 的再激活，从而导致一系列的后果，从亚临床的 HBV DNA 增加到黄疸甚至引起暴发型和/或致死性的肝衰竭。HBV 再激活最常见于肿瘤化疗，也可发生于其他免疫抑制或免疫调节治疗（比如，靶向免疫治疗）。除吸入性激素外，使用系统性类固醇激素会增加 HBV 再激活的风险，特别是长期或大剂量使用的时候[35]。

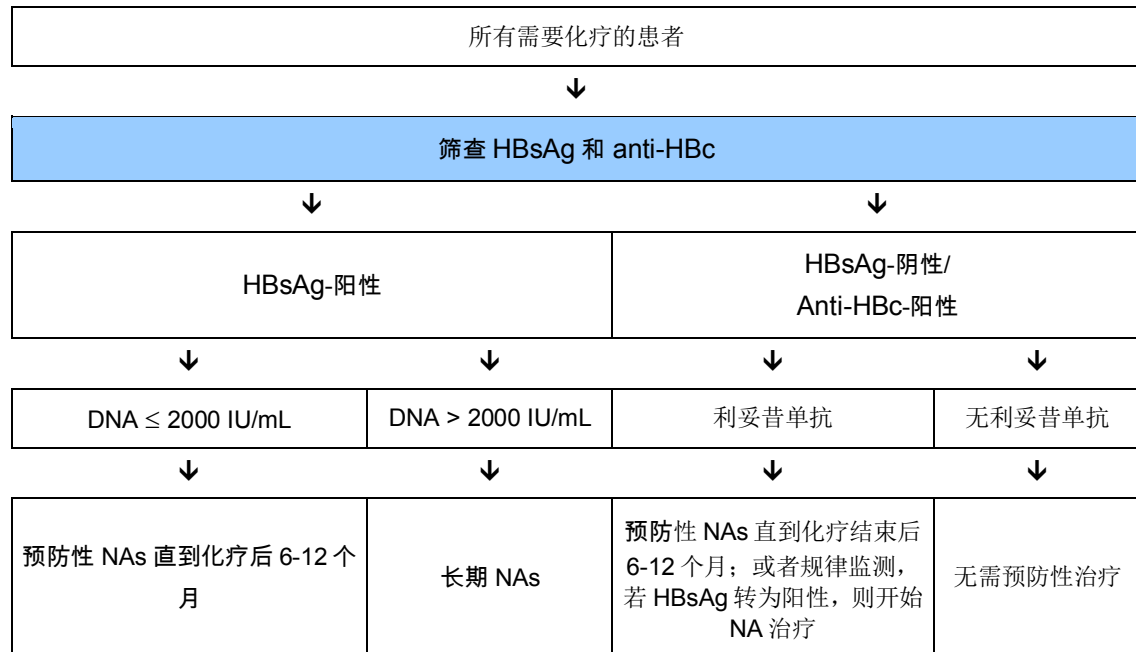
对于准备接受抗肿瘤或免疫抑制药物治疗的 HBsAg 阳性的患者，推荐使用核苷/核苷酸类似物进行预防治疗。预防治疗必须贯穿整个免疫抑制的过程，并且在免疫抑制治疗停止后继续维持 6-12 个月，并在抗病毒治疗结束后对患者进行长期的随访和监测以确保没有肝炎的活动。

HBV 的再激活也可发生于 HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性的患者（伴或不伴隐性 HBV DNA），但这种情况需要更大程度的免疫抑制。HBsAg 的再出现被称为血清转换的逆转。利妥昔单抗或其他抗-CD20 为基础的化疗能增加这种再激活的风险，可能是由于 B 细胞的长期消耗所致。HBV DNA 甚至在 HBsAg 出现之前就开始升高。核苷/核苷酸类似物的预防性治疗可以降低 HBV 再激活的风险，但并非所有的患者都需要治疗[36]。未行预防治疗的患者必须监测 HBsAg，ALT，最好同时监测 HBV DNA，如果检测到 HBsAg 转阳或者 HBV DNA 升高，则应及时进行抗病毒治疗。

总结：

- 在开始化疗、免疫抑制或免疫调节治疗之前，需要筛查 HBsAg 和抗 HBc。
- HBsAg 阳性的患者必须接受预防性抗病毒治疗，疗程贯穿整个化疗的过程，并且在化疗停止后继续维持 6-12 个月。
- 目前，对隐性 HBV 重新激活的预防性治疗的获益尚不清楚。
- 有 HBV 感染证据的患者，即抗 HBc 阳性，伴或不伴抗-HBs 阳性者，推荐在化疗和免疫抑制治疗中及治疗后进行定期的 HBV 相关指标检测。
- 对于接受化疗或免疫抑制治疗的患者必须遵循美国肝脏病协会（AASLD）和亚太肝病病协会（APASL）的指南（图 5）。

图 5 亚太肝脏病学会对所有化疗患者预防性抗病毒治疗的推荐流程。NA，核苷类似物。资料来源：亚太肝脏病学会（APASL）。



3.7 肝细胞肝癌（HCC）的筛查

筛查的目的是发现直径小于 3cm，特别是小于 2cm 的肿瘤，以提供根治的可能。推荐对所有肝硬化患者进行 HCC 筛查，因为他们是发生 HCC 的最高危人群。但是，在非洲和东南亚，HBV 多在早年感染，HCC 可发生于无肝硬化的肝脏。

AASLD 推荐对下列慢性乙肝患者进行 HCC 监测：

- 亚洲男性年龄超过 40 岁，亚洲女性超过 50 岁
- 所有肝硬化患者，无论年龄大小
- 有 HCC 家族史的患者，无论年龄大小
- 非洲人年龄超过 20 岁
- 任何 HBV/HIV 同时感染的患者
- Singal 等指出，在真实的临床背景下，超声联合甲胎蛋白是早期检出 HCC 最有效的策略，其敏感性达 90%，特异性稍低为 83%，单独的 AFP 检测可能优于单独的超声检查，因为超声的可信度往往依赖于操作者的水平和经验。
- 对于此处未包括在内的乙肝携带者，发生 HCC 的风险取决于肝脏疾病的严重程度和目前及既往肝脏炎症活动程度。那些高滴度 HBV DNA 和持续肝脏炎症活动（ALT 升高）的患者属 HCC 高危人群，这些人群必须进行 HCC 的监测。基因型 C 及 BCP 和 pre-S1 突变也能增加 HCC 的风险[37]。

4 慢性乙型肝炎病毒感染的治疗

在开始任何 HBV 治疗之前，最好是在患者第一次就诊时，即向患者提供有关慢性乙肝及其治疗的相关信息。重要的信息包括：

- HBV 感染的动态临床过程
- 大多数感染，即使是在疾病严重时也可能是完全无症状的
- 需要终生进行定期的监测

- 接触传播的可能——家人和接触者需要接受 HBV 的筛查，对 HBV 无免疫的接触者需接种乙肝疫苗，对 HBsAg 阳性的接触者需进行医疗评估
- 开始治疗的时机
- 对长期治疗绝对依从的必要性
- 无论在治疗中还是治疗结束后对复查方案绝对依从的必要性
- 必须强调戒酒的重要性，对处于进展性的肝脏疾病的患者，必须谨慎使用肝脏毒性的药物（如 NSAIDs）
- 对甲型肝炎无免疫力的人群，必须间隔 6-18 个月接种两次甲型肝炎疫苗

以上这些信息应向患者解释并与其探讨。对于育龄期女性，应仅使用对妊娠安全的药物，因为一旦开始使用核苷类或核苷酸类似物，就不能在 HBeAg 仍然阳性时停药。应向患者解释清楚即使没有肝硬化，中断治疗也可能诱发急性肝衰竭。

慢性乙型肝炎的分期依据血清学和病毒学的指标，每一种类型都有特定的自然病程、预后及治疗指征[1,2,38]。

1 免疫耐受的携带者：

- 无治疗指征
- 恰当的长期随访是极其重要的
- 每 3-6 月评估 ALT

2 非活动期携带者：

- 无治疗指征
- 恰当的长期随访是极其重要的
- 第一年每 3 个月评估 ALT 和 HBV DNA 水平，之后每 6 个月评估一次
- 如果 HBV DNA < 2000 IU/mL 同时 HBsAg < 1000 IU/mL，疾病再活动的机率较小，可以适当降低检测的频率

3 活动性慢性乙型肝炎：

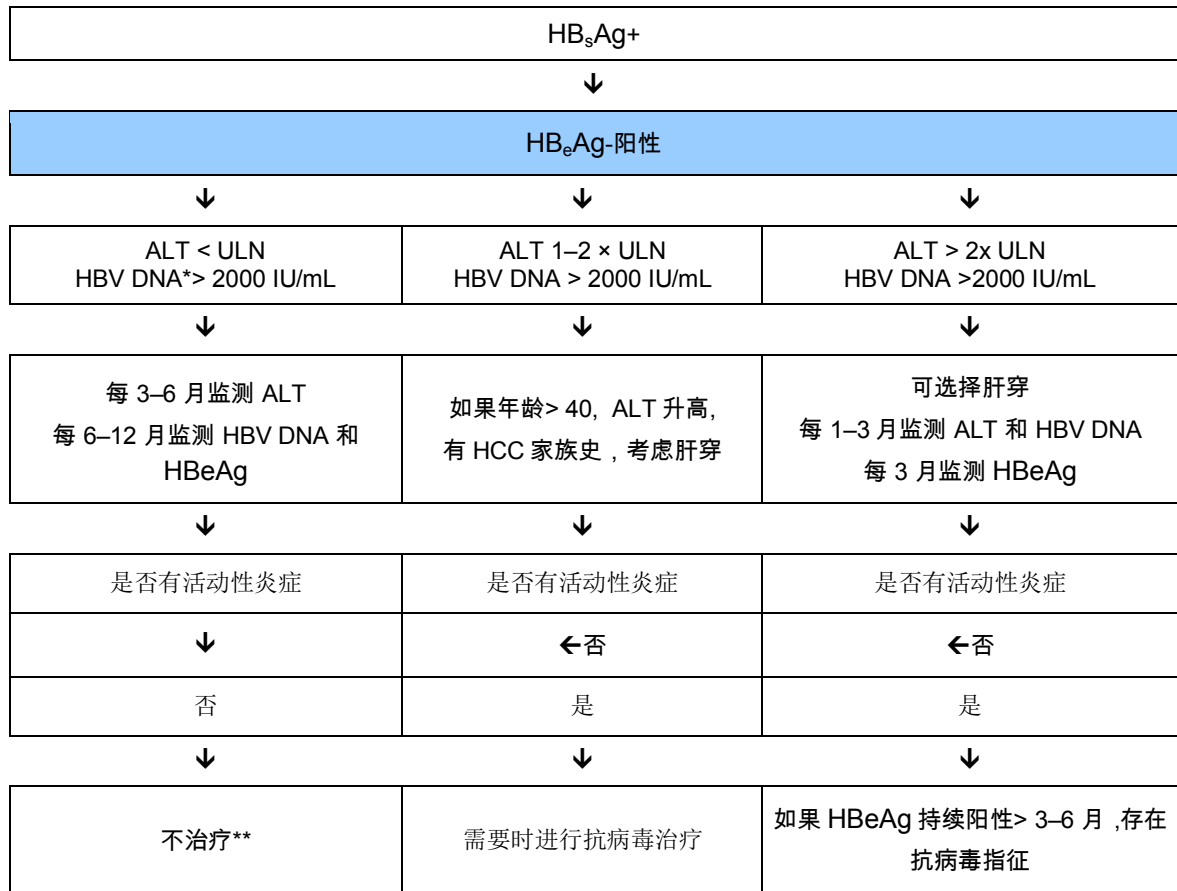
- HBeAg 阳性慢性乙型肝炎
- HBeAg 阴性慢性乙型肝炎

慢乙肝的预后和管理，很大程度上依赖于疾病的分期和肝脏纤维化的程度，以及肝硬化的进展风险。对 HBsAg 携带者的随访包括：

- 持续的诊断性检查
- 评估肝脏疾病的严重程度
 - 实验室检查：炎症（ALT），肝脏功能（胆红素，白蛋白，凝血因子）及病毒载量（HBV DNA）
 - 肝脏超声检查
 - 非侵入性方法评估纤维化程度（血清学指标，瞬时弹性成像）
 - 肝脏活检，决定坏死性炎症的分级和纤维化分期
 - 肝脏活检，帮助排除其他可能同时存在的引起肝脏疾病的原因，在 ALT 和 HBV DNA 水平不一致的时候明确诊断

目前对慢乙肝治疗的标准如图 6 和图 7 所示。同时也包括了分级流程以反映不同资源条件下的选择。

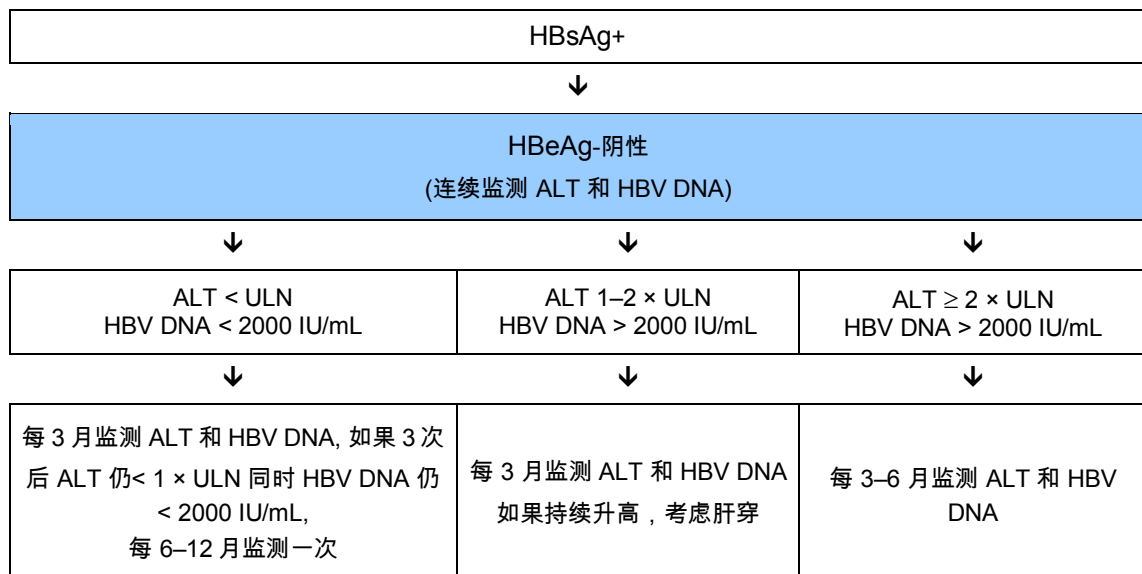
图 6 慢性 HBeAg 阳性患者的管理。如有指征，应该进行肝细胞肝癌监测（取决于年龄，性别，肝脏疾病严重程度，和家族史）。（摘自 Lok, McMahon 2007) [39]。



*对于亚裔的患者，经常会检测到很高的 HBV DNA 水平——大部分见于围产期传播的患者。该类病人是否需要核苷类药物的抗病毒治疗仍不明确。HBV DNA 的水平和 HCC 的风险相关，但是病毒的抑制是否降低这种风险仍不明确。

**对于有肝硬化且能检测到 HBV DNA 的患者，无论其 ALT 和 DNA 水平如何，都需要抗病毒治疗。

图 7 慢性 HBeAg 阴性患者的管理



↓	↓	↓
无需治疗	如果 ALT 持续升高，可考虑抗病毒治疗，可选择肝穿	存在抗病毒指征

注：如有指征，应该进行肝细胞肝癌监测（取决于年龄，性别，肝脏疾病严重程度，和家族史）。

谷丙转氨酶（ALT）的正常上限在女性中是 20 IU/L，在男性是 30 IU/L

对 ALT 在正常上限的 1-2 倍的患者每 3 月监测 HBV DNA 是很昂贵的，在经济条件有限时是不可行的。其他解决方法请参考下列流程。

4.1 CHB 管理的分级流程——资源依赖性的方法

所谓标准的方案，只有当所有诊断手段和治疗方案可及的时候才存在可行性。而这样的资源在全球范围内并非广泛存在。依据不同地区的诊断和治疗分级，世界胃肠病组织的指南提供了一种资源依赖性的方案。

- 推荐任何资源水平地区在进行任何治疗前均评估基线 HBV-DNA 水平，HDV 和 HIV。
- 如有条件，所有患者均应通过超声检查进行初始 HCC 评估。在资源匮乏地区，虽然存在高 HBV 流行率，低分化 HCC，高质量超声不普及，但 AFP 检测仍占有一席之地。

分级流程 2 免疫耐受期检测（不治疗）

资源可及级别	检测
高	每年 HBeAg 和 HBV DNA 每半年 ALT
中	每年 HBeAg 每半年 ALT
低	每半年 ALT

分级流程 3 免疫活动期监测（治疗停止后）

资源可及级别	检测
高	每 3 月 ALT 和 HBV DNA 每半年 HBeAg 和 CBC 在进行任何治疗之前，检测 HIV
中	每 3 月 ALT 每半年 HBeAg，HBV DNA 和 CBC 在进行任何治疗之前，检测 HIV
低	每 3 月 ALT 每半年 HBeAg 和 CBC 在进行任何治疗之前，检测 HIV

分级流程 4 HBeAg 阴性的免疫控制期监测（治疗停止后）

资源可及级别	检测
--------	----

高	每年 HBsAg 和 anti-HBeAg 每半年 ALT, HBV DNA 和 CBC (如果 2-3 年稳定, 可适当延长监测间隔)
中	每年 HBsAg 每半年 ALT, HBV DNA 和 CBC (如果 2-3 年稳定, 可适当延长监测间隔)
低	每半年 ALT 和 CBC (如果 2-3 年稳定, 可适当延长监测间隔)

分级流程 5 HBeAg 阴性再活动期监测 (治疗停止后)

资源可及级别	检测
高	每 3 月 ALT 和 HBV DNA 每半年 CBC
中	每半年 ALT 和 HBV DNA 每半年 CBC
低	每半年 ALT 每半年 CBC

分级流程 6 免疫活动期监测, HBeAg 阳性 (基于干扰素的治疗)

资源可及级别	检测
高	每月 ALT, CBC, 肌酐, 胆红素 每 3 月 HBeAg, HBV DNA 和 HBsAg 滴度* 治疗前和治疗后: HBV DNA 和 HBsAg
中	每月 ALT, CBC, 肌酐, 胆红素 每 3 月 HBsAg 滴度 每半年 HBeAg, HBV DNA 治疗前和治疗后: HBV DNA 和 HBsAg
低	每月 ALT, CBC, 肌酐, 胆红素 每 3 月 HBsAg 滴度, HBeAg 治疗前和治疗后: HBV DNA 和 HBsAg 滴度

* 第 12 周 HBsAg 滴度—“12 周干扰素停止原则”

分级流程 7 HBeAg 阳性的免疫活动期监测 (使用核苷/核苷酸类似物治疗)

资源可及级别	检测
高	第 3 月和第 6 月 ALT, CBC, 肌酐, HBV DNA 此后, 每半年 ALT, HBV DNA, CBC, 肌酐*, 磷** 如有肝硬化: 每 3 月 HBV DNA 直至检测为阴性后每半年 1 次 每半年 HBeAg
中	第 3 月和第 6 月 ALT, CBC, 肌酐, HBV DNA 然后每半年 ALT, CBC, creatinine 每年 HBV DNA, HBeAg
低	第 3 月和第 6 月 ALT, CBC, 肌酐 每半年 ALT 和肌酐 每年 HBeAg

* 在任何级别: 如果患者使用替诺福韦, 需依据肾功能来决定肌酐的监测频率

** 只有使用替诺福韦的患者才需要监测磷

分级流程 8 HBeAg 阴性的再活动期监测 (使用核苷/核苷酸类似物治疗)

资源可及级别	检测
高	3 月时 ALT 和 HBV DNA 此后每半年 CBC, 肌酐*, 磷**每年 (如有肝硬化则每 3 月监测) 每年 HBsAg 滴度
中	3 月时 ALT 和 HBV DNA 然后每半年 ALT, CBC, 肌酐* 每年 HBV DNA 每年 HBsAg 滴度
低	每 3 月 ALT, CBC 每半年肌酐* 每年 HBsAg 滴度

* 如果患者使用替诺福韦, 需依据肾功能来决定肌酐的监测频率

** 只有使用替诺福韦的患者才需要监测磷

4.2 CHB 的治疗

已批准的药物

表格 6 已批准治疗 CHB 的药物

类别/药物名称	状态[40]	全球获取性: 国家基本药物清单的比例 *
干扰素 (IFNs)—免疫调节剂		
激活大量抗病毒, 抗增殖, 免疫刺激的基因		
Interferon alfa-2b	FDA 批准 1991	54.0%
Peginterferon alfa-2a	FDA 批准 2005	50.8%
Peginterferon alfa-2b	FDA 批准 2011	—
核苷/核苷酸类似物 (NAs)		
抑制 HBVDNA 聚合酶从而阻断其复制		
拉米夫定	FDA 批准 1998	66.7%
阿德福韦酯	FDA 批准 2002	34.1%
恩替卡韦	FDA 批准 2005	34.9%
替比夫定	FDA 批准 2006	23.8%
替诺福韦	FDA 批准 2008	48.4%

* 报道的 WHO 成员国家的国家基本药物清单或由政府补助药物中治疗乙肝的药物比例[41].

表格 7 展示了关于 HBeAg 阳性和阴性慢性乙型肝炎完成 PEG-IFN12 月 (48 周) 治疗及 12 月 (48 周或 52 周) NA 治疗后 6 个月的主要研究的治疗结果

表格 7 关于 HBeAg 阴性和阳性慢性乙型肝炎治疗的研究结果

	PEG-IFN		核苷类似物			核苷酸类似物	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	拉米夫定	替比夫定	恩替卡韦	阿德福韦	替诺福韦
HBeAg 阴性 CHB 的治疗							
剂量 *	180 µg	—	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	300 mg
HBV DNA < 60–80 IU/mL (%)	19	—	72–73	88	90	51–63	93
ALT 正常化(%) **	59	—	71–79	74	78	72–77	76
HBsAg 清除(%)	4	—	0	0	0	0	0
HBeAg 阳性 CHB 的治疗							
剂量*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
抗 HBe 血清转换 (%)	32	29	16–18	22	21	12–18	21
HBV DNA < 60–80 IU/mL (%)	14	7	36–44	60	67	13–21	76

	PEG-IFN		核苷类似物			核苷酸类似物	
ALT 正常化 (%) **	41	32	41–72	77	68	48–54	68
HBsAg 清除(%)	3	7	0–1	0.5	2	0	3

ALT, alanine aminotransferase 谷丙转氨酶; HBV, hepatitis B virus 乙型肝炎病毒; HBsAg, hepatitis B surface antigen 乙型肝炎病毒表面抗原; PEG-IFN, peg-interferon 聚乙二醇干扰素。源自 2012 EASL 指南[2]; 相关引文可进一步查询。

* PEG-IFN 的给药方式: 经皮注射每周一次; 核苷/核苷酸类似物: 每天口服片剂。

** 不同的临床试验关于 ALT 正常化有不同的定义 (例如, 恩替卡韦临床指南中, ALT 下降到正常上限 1.25 倍; 而在替比夫定临床试验中, ALT 下降到正常上限 1.3 倍)。

关于 CHB 治疗的金标准, 详见 2012 年 EASL 指南[2] (www.easl.eu)。

耐药

如果存在无应答或病毒学突破, 定义为 HBV DNA 水平与治疗过程中最低值相比增加 1 log₁₀ IU/mL 以上且不存在患者依从性问题, 则需换用或加用另一种耐药发生率更低的药物, 如替诺福韦或者恩替卡韦。

下述策略可用于防止耐药的出现

- 一线治疗, 选择一种高效的和/或低耐药风险 (高基因屏障) 的抗病毒药物, 如恩替卡韦, 替诺福韦。
- 向患者强调绝对的治疗依从性的重要性。
- 当使用高耐药风险的药物时, 需经常监测 HBV DNA 水平 (每 3-6 个月)。并且当有病毒学突破或病毒抑制不理想时进行耐药检测 (基因分型), 从而在临床后果发生前明确耐药基因型。
- 目前无干扰素耐药的报道, 但部分患者可存在无应答, 在这些病例中应停药。有条件的, 可进行 HBsAg 滴度测定来指导干扰素的治疗 (见下)。

HBeAg 阳性肝炎

推荐: HBeAg 阳性患者, 持续 ALT $\geq 2 \times$ 正常上限, 且 HBV DNA ≥ 2000 IU/mL, 应考虑治疗。

- 在治疗前, 必须检测是否有 HIV 共感染, 因为所有已获批的核苷/核苷酸类似物都有抗 HIV 的作用, 如果单药治疗会快速引起 HIV 耐药。
- 在丁型肝炎高流行的国家 (罗马尼亚, 摩尔达维亚, 前苏联中亚共和国, 俄罗斯) 必须进行 HDV 的检测。
- 如已进行了肝脏活检, 对于中度至重度炎症或者显著的纤维化 ($\geq F2$) 患者开始治疗。
- 如患者存在肝硬化, 并且 HBV DNA 阳性, 即使是低水平的阳性, 也需开始治疗无论 ALT 正常与否。
- 任何已获批的治疗方案都可以作为选择, 当然需通过评估有效性, 安全性和耐药基因屏障来决定使用何种药物。为了避免耐药, 在核苷/核苷酸类似物治疗中优先选择恩替卡韦和替诺福韦。为了避免突然停药这样危险的事件发生, 在治疗前需确保患者有稳定的支持来长期购买药物。
- 患者在治疗期间需接受每 3-6 个月一次规律的监测, 包括有效性, 安全性和耐药的早期证据 (对于核苷/核苷酸类似物); 如使用基于干扰素的治疗, 则需缩短间隔时间。
- 理想状态下, 患者需监测的指标包括 ALT, HBeAg, 抗 HBe 和 HBV DNA。但是在有些国家由于检测本身不可获得或者价格过高而无法满足要求, 然而 ALT 的检测需保证。
- 病毒学突破: 在持续的治疗中, 病毒学应答后出现 HBV DNA 升高 $> 1 \log$ 的最低值 (对

于核苷/核苷酸类似物而言)。当然,在评估是否有耐药之前,需充分了解患者的依从性。在依从性良好的患者中,HBV DNA 滴度的持续升高说明了耐药的出现。

- 在出现耐药的患者中,应考虑使用无交叉耐药谱的核苷/核苷酸类似物进行挽救治疗。(拉米夫定,替比夫定和恩替卡韦有交叉耐药谱,因此,更倾向于更换为替诺福韦,而在替诺福韦不可得时,则采取加用阿德福韦的方式)。
- 在 HBeAg 阳性肝炎患者中,口服药物需持续至 HBeAg 发生血清转化后至少 12 个月,并且因为停药后再活动风险高,推荐继续使用药物直至发生 HBsAg 的清除。因为存在治疗停止后突然加重的风险,推荐在停止口服药物后紧密监测。
- 聚乙二醇干扰素为基础的治疗方案,优势在于治疗疗程固定。HBeAg 的血清转化可以发生在干扰素治疗停止后的 6 个月。与核苷/核苷酸类似物相比,干扰素治疗后的 HBeAg 清除及血清转换似乎更加持久。干扰素对基因 A 型病毒感染的患者最有效,而对于基因 D 和 C 型效果最差。
- 如果 HBsAg 滴度有条件检测,可用于指导干扰素为基础的治疗。如果在治疗的第 24 周,患者 HBsAg > 20,000 IU/mL,建议无论何种 HBV 基因型均停用干扰素[42]。或者,在第 12 周仍然没有 HBsAg 滴度的下降,也建议终止治疗。这种“终止规则”提高了聚乙二醇干扰素治疗的成本效益[43]。

HBeAg 阴性肝炎

HBeAg 阴性 CHB 代表了慢性 HBV 感染病程中的一个后期状态。

- 如果患者 HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL 且血清 ALT $> 2 \times$ ULN, 建议考虑治疗;
- 肝穿刺或者其他纤维化评估方案应考虑在以下患者中执行:
- — HBV DNA $\geq 20,000$ IU/mL 且血清 ALT $< 2 \times$ ULN
- — HBV DNA ≥ 2000 IU/mL 和/或血清 ALT $> ULN$
- — 如果肝穿刺显示中度至重度坏死性炎症或者显著的纤维化 ($\geq F2$) 患者则推荐实施治疗。
- 任何存在肝硬化且 HBV DNA 阳性的患者都应接受治疗。

推荐治疗

- 在治疗前,必须检测 HIV,因为所有已上市的核苷/核苷酸类似物都有抗 HIV 的作用,如果单用会快速引起 HIV 耐药。
- 治疗方案包括普通干扰素,聚乙二醇干扰素 α 或者核苷/核苷酸类似物。干扰素的治疗应避免用于肝功能衰竭的患者。
- 如患者有干扰素使用的禁忌证,如失代偿性肝硬化或者自身免疫性疾病,则推荐使用口服核苷/核苷酸类似物。
- 干扰素或者聚乙二醇干扰素疗程为 1 年。如果在治疗的第 12 周,HBsAg 仍未下降且 HBV DNA 水平下降小于 2 log,考虑到应答的概率较低而应停用干扰素[42,44]。
- 关于口服抗病毒治疗,更推荐低耐药率的药物如恩替卡韦或者替诺福韦,尤其是在肝硬化患者中。然而,某些地区由于经济条件限制,初始治疗可选择拉米夫定(或替比夫定),当检测到耐药或在治疗 24 周 HBV DNA 持续 ≥ 2000 IU/mL,需早期加用阿德福韦或更换为替诺福韦。
- HBeAg 阴性 CHB 抗病毒的最佳疗程并不清楚,但是推荐长疗程,可能需要终生或者 HBsAg 的清除。
- 为了评估治疗的应答和早期发现耐药,推荐每 3-6 月进行生化和 HBV DNA 的检测。
- 当发生耐药时,应加用无重叠耐药谱的药物(当拉米夫定耐药时加用阿德福韦)。
- 如果 ALT 升高而 HBV DNA 水平低 (< 2000 IU/mL),需排除其他引起炎症的原因(脂肪肝,药物,合并 HDV 或 HCV 感染)。HDV 抑制 HBV 的复制,因此合并 HDV 感染的患者常常为 HBeAg 阴性,HBV DNA 水平较低甚至检测不到而 ALT 水平持续增高,并常有进展期纤维化/肝硬化的证据。

4.3 合并感染

丁型肝炎病毒

丁型肝炎病毒是一种缺陷病毒，拥有一个环形 RNA 基因组和单个结构蛋白，也就是肝炎 δ 抗原。丁肝病毒需要 HBV 表面抗原作为其 δ 抗原的包膜。此种 HBV 的辅助功能是 HDV 装配和传播所必需的。

- 全球人口中近 5% 为 HBV 感染者，而这些 HBV 慢性感染的患者中大概 5% 同时有 HDV 的感染。
- 然而，在一些发展中国家的流行地区感染率更高（非洲之角，东欧，亚马逊盆地）。HDV 可与 HBV 同时感染或在慢性 HBV 感染患者中重叠感染。
- 合并感染的患者只有 2% 发展为慢性，但更容易发生暴发性急性感染，而重叠感染导致了超过 80% 的病例疾病进展或发生肝硬化。
- 与单纯慢性 HBV 感染相比，患者发生肝硬化的年龄更小。

推荐

- 实行全球 HBV 疫苗接种以预防社区中 HDV 感染，从而减少其患病率。
- 对于 HBsAg 阳性患者，需评估并排除 HDV 感染，尤其当 HBV 病毒复制较少或没有（低 HBV DNA）而存在肝炎表现时，或者患者来自于一个 HDV 流行区域，或患者是通过静脉毒品注射感染 HBV。
- 可以通过多聚酶链式反应（PCR）来检测血清中 HDV RNA 直接诊断，或者检测抗丁型肝炎抗原的 IgG 和 IgM 抗体（anti-HDV）来间接诊断 HDV 感染。
- 慢性丁型肝炎应该使用干扰素（最好是聚乙二醇干扰素）治疗至少 12 个月，但治疗效果不甚理想。有 HBV 活跃复制的患者，尽管有合并 HDV 感染，可以从核苷/核苷酸类似物联合聚乙二醇干扰素治疗中获益。

HBV-HCV

乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒可同时感染，因两者有相似的危险因素和一些共同的传播途径。在两种病毒高流行的区域以及因静脉注射毒品途径感染的个体中合并感染最常见，因为与 HBV 不同，HCV 不容易通过性行为或垂直传播。同样的原因，在高风险的人群中，可观察到 HBV 和 HCV 合并感染，甚至 HBV，HCV 和 HIV 的三重感染，以及潜在四重感染（加上 HDV）。

- 干扰素（包括聚乙二醇干扰素）是治疗 HBV 和 HCV 的成熟药物，也成为合并感染患者的治疗选择（无 HIV 感染）。
- 当 HCV 为主要感染时（HCV RNA 可测，而 HBV DNA 很低或不可测），针对 HCV 的治疗（进展很快）将作为优先。如果为了同时控制 HBV，基于干扰素的治疗方案将优先考虑，但这样的方案至今没有足够的资料。针对 HCV 的新型无干扰素方案十分有效，应成为 HBV/HCV 合并感染患者的治疗选择。此人群的最佳方案仍在评估中。
- 当 HBV 为主要感染时（HBV DNA 水平高），丙型肝炎病毒常常已被清除（HCV RNA 不可测）。在这样的病例中，关于 HBV 的治疗方案的选择不应受既往 HCV 感染的影响。
- 在治疗中及治疗后，有必要规律随访 ALT，HCV RNA 和 HBV DNA，因为抗病毒治疗抑制优势病毒后可能导致原先非优势病毒的再活动。

HBV-HIV

估计全球有三千六百万人受 HIV 感染。因 HIV 与 HBV 存在共同的传播途径，也就是静脉、垂直、性行为等方式，因此可存在合并 HBV 的慢性感染。

- 与背景人群相比，HIV 感染人群中 CHB 患病率可高至 10 倍及以上。
- 在西欧及美国，HIV 感染人群有 5%-10% 同时有慢性 HBV 感染[45]。

- 与单纯 CHB 患者相比，合并感染 HIV 的患者更快速发展为肝硬化，终末期肝病和/或肝细胞肝癌[46]。

由于缺乏对照的临床试验，并且一些药物的双重作用使得 CHB 患者合并 HIV 的管理治疗复杂化。治疗方案取决于 HBV 和 HIV 两者的临床状态。

- 很多已获批的具有抗 HBV 活性的核苷/核苷酸类似物同时能抑制 HIV，因此应避免单药应用任何已上市的 HBV 口服药物进行治疗，因为这样会快速导致 HIV 耐药或者可能的 HBV 耐药。当有治疗指征时，优先选择基于替诺福韦，并联合用其他高效抗 HIV 药物的方案。
- 因此，在抗病毒治疗开始前，所有患者均应检测 HIV 的合并感染。

抗 HBV 治疗的主要目标是中止或延缓肝脏疾病的进展，从而预防肝硬化及肝细胞肝癌的发生。

- HBV 复制的持续抑制可获得组织学改善，转氨酶的显著下降或正常，并且能预防进展为肝硬化和终末期肝病。
- 持续的病毒控制需要长期的维持治疗。
- 特别是治疗中止可能与 HBV 再活动和 ALT 升高相关。
- 长期治疗的弊端在于存在 HBV 耐药的风险。为了减少耐药，大多数合并感染的患者需联合治疗。

4.4 妊娠

以下的推荐也基于 2012 年的 EASL 指南[2]：

- 所有孕妇都应筛查 HBsAg。
- 在 HBV 治疗开始前，应关于妊娠期对胎儿的风险及患者家庭的计划进行讨论。
- 干扰素（包括聚乙二醇干扰素）在妊娠期间是禁止使用的。
- 替诺福韦耐药率比替比夫定低，并且在妊娠、HBV 阳性的妇女中有更多安全数据（两者均为妊娠分级 B 级：动物研究无风险，但人类中不明确）[47]。来自 HIV 阳性孕妇的数据提示拉米夫定，恩曲他滨和替诺福韦的使用都是安全的[48,49]。
- 围产期 HBV 的传染主要发生在分娩时，其预防的重点在被动（乙型肝炎免疫球蛋白，HBIg）和主动（HBV 疫苗接种）免疫，两者均应在出生后 12 小时内使用。
- 在一项关于对新生儿注射 HBIg 来预防母婴传播（mother-to-child transmission, MTCT）的荟萃分析，HBIg 和 HBV 血浆来源疫苗共同使用与单用血浆疫苗相比将传染率从 20% 下降到 10%（RR 0.49; 95% CI, 0.32 to 0.74）。使用 HBIg 和重组 HBV 疫苗，使得传染率从 30.8% 下降到 18.9%（RR 0.61; 95% CI, 0.41 to 0.92）[50]。
- 尽管有合适的疫苗接种，如果母体 HBV DNA 滴度较高（血清 HBV DNA > 10⁶⁻⁷ IU/mL，并且几乎为 HBeAg 阳性），母婴传播的机率仍然较高。因此，除了被动和主动的疫苗接种，也应考虑在妊娠的后 3 月给予拉米夫定，替比夫定或者替诺福韦行抗病毒治疗。
- 在一项随机对照临床试验（RCT）的荟萃分析中，妊娠后期给予拉米夫定与安慰剂相比将 HBV 的传染率从 25.4% 下降到 12%。而与接受 HBIg 的患者对比，拉米夫定使传染率从 20.4% 下降到 6.3% [51]。在一项妊娠期替比夫定治疗的荟萃分析中，得出的结果与拉米夫定的相似，但此分析只包含两项 RCT 和 3 项非 RCT[52]。
- 如果核苷/核苷酸类似物只是为了预防围生期的传染，可在产后 3 个月终止使用。
- HBV 感染的妇女需在产后紧密监测，因为存在突然发作的可能[53]。

5 乙肝疫苗

全球新生儿疫苗接种计划是有效控制 HBV 感染的关节步骤。HBV 疫苗接种已被证实有极高的成本效益。疫苗接种能预防 HBV 的感染，从而减少慢性肝炎，肝硬化和肝细胞肝癌的发

生，并能通过限制易感人群来减少传播。

5.1 乙型肝炎疫苗的主动免疫

HBsAg 是作为乙型肝炎病毒疫苗的抗原。它通过重组 DNA 技术改造酵母菌而生产获得。乙肝疫苗可作为单一药品或与其他疫苗联合存在。

5.2 乙型肝炎免疫球蛋白的被动免疫

乙型肝炎免疫球蛋白 (HBIg) 由高抗 HBs 浓度的个体血浆中提取得来。HBIg 的标准剂量在成人中均为 0.06mL/kg 或者婴儿中为 200IU。应用标准剂量，可提供暂时性的针对 HBV 感染的保护 (大约 3-6 个月)。HBIg 通过肌肉注射给药，优选三角肌或臀肌。如果和乙肝疫苗一起给予，需选择不同的注射部位。

5.3 暴露前预防

为了消除 HBV 的传染，一个综合对策是进行暴露前疫苗接种计划。包括：

- 全球所有婴儿在出生时接受疫苗接种，尤其当母亲乙肝表面抗原阳性时。
- 当母亲 HBsAg 状态不详时，其子女进行暴露后免疫预防。
- 对所有未接种的儿童和青少年进行补救疫苗接种。
- 对未接种的成人，当暴露有 HBV 感染风险时，进行疫苗接种（然而，典型的“高风险”个人常常不寻求医疗保健或者告知医疗保健部门。因此需要全球婴儿疫苗接种）。
- 对存在更大严重感染风险的个体进行疫苗接种，如慢性肝脏疾病的患者。

5.4 疫苗接种计划

根据流行率，传播途径和病毒学因素的综合分析提示疫苗接种的策略——接种风险人群，婴儿和青少年。

成人疫苗接种通过三角肌（而非臀肌）的肌肉注射，在新生儿中注射部位为大腿前外侧。

- 研究表明在高、中流行率的国家，全面新生儿接种疫苗是符合成本效益的。
- 欧洲，北美等发病率很低的地区执行常规的婴儿疫苗接种，或者针对母亲筛查乙肝表面抗原阳性的新生儿接种。
- 在某些国家，推荐常规青少年 10 岁时进行疫苗接种，以及存在风险的成年人（很难确定或者接触那些存在风险的人群）进行补救接种，但这种措施对慢性化的机率影响并不大。

疫苗推荐：

- 基础疫苗接种，包括 3 次或以上的乙肝疫苗肌肉注射，分别在 0，1，6 月。在 40 岁及以下的人群中，首次注射后可有 30%-55% 的阳性抗体反应，第二剂后升至 75%，第三剂后大于 90%。反应率随着接种人群年龄的增长而下降（如大于 40 岁的人群中反应率小于 90%，而在 60 岁以上者为 75%）。
- 其他可推荐的疫苗接种计划（如 0，1，4 月或者 0，2，4 月或者 0，1，2 月）能够产生剂量依赖的保护率，且最终保护率与常规的 0，1，6 月方案相似，并且在新生儿中可行性更高。
- 成人暴露后采取加速疫苗接种计划常可保证疫苗接种完成的依从性。
- HBsAg 阳性母亲的孩子应在出生后 12 小时内接受第一剂疫苗注射。
- 宿主因素（如吸烟、肥胖、肝硬化、遗传因素、免疫抑制、肾功能衰竭等）可导致疫苗反应的减弱。
- 如个体在基础疫苗接种计划完成后未产生足量抗-HBs (< 10 mIU/mL)，应该接受重复三剂疫苗 (0，1，2 月)。这将使 44%-100% 个体达到保护级抗体水平。如个体在接受再次接种后仍未能产生保护级抗体水平，应考虑采用标准剂量的双倍进行重复疫苗接种

(0, 1, 2 月, 以及 6 月的加强剂量)。

- 对于年龄 ≥ 18 岁且不生活在甲型肝炎流行地区的人群, 可使用甲肝-乙肝联合疫苗 (Twinrix)。

5.5 暴露后预防

对于有近期暴露 (静脉或性行为) 于血液或体液的个人, 如果条件允许, 需要进行及时的暴露后预防。

- 在接种疫苗前需要评估感染源的 HBsAg 状态和暴露者的 anti-HBs 状态。
- 在 HBV 高度流行的国家, 需检测暴露者的 HBsAg 水平。
- 既往无疫苗接种史者需要在暴露后及早接受 HBIg 和乙肝疫苗 (最好在 24 小时内)。与 HBIg 同时接种时, 乙肝疫苗必须注射于另一部位。
- 再次说明, 乙肝疫苗接种需在第 0, 1, 6 月或者 0, 1, 2 月完成。

正在接种过程中的被暴露者 (还没有完成整个疫苗接种过程) 应该接受适当剂量的 HBIg, 同时建议其完成整个乙肝疫苗接种方案。

疫苗反应阳性者可维持具有保护级的抗 HBs 水平一段时间 (个体间存在差异)。对乙肝疫苗有反应的个体可以被保护至少 20 年 (可能会终生), 即使被接种者在近期感染时没有检测到抗-HBs。如果有疫苗反应的人群出现抗-HBs 水平的减低, 可出现无症状的急性乙型肝炎病毒感染, 但这通常是自限性的。已认识到一些疫苗接种者存在隐性乙型肝炎病毒感染, 但其临床意义仍不明了[54]。

所以, 免疫功能正常的人群, 如其对乙肝疫苗反应后抗-HBs 浓度 ≥ 10 mIU/mL, 在 HBV 暴露后不需要额外进行被动或主动免疫。而且, 他们不需要进一步定期监测 anti-HBs 浓度。然而, 如果先前的抗 HBs 浓度未知 (非常规检测) 或者 < 10 mIU/mL, 那么需要使用 HBIg 和乙肝疫苗。如果被暴露者为无反应者, 需要给予加倍剂量的 HBIg (间隔 1 月)。

对于免疫功能正常的人群, 无论是在婴儿期, 青少年期或成人期接种疫苗, 都不推荐使用加强剂量。同样的, 在任何年龄的人群中都不推荐血清检测抗体浓度, 除非是个体存在高感染风险如与感染患者存在家庭接触或卫生保健工作者, 当 anti-HBs 水平 < 10 mIU/mL 时需要使用加强剂量。对一些有确切且持续存在 HBV 感染风险的个体 (如, 当性伴侣是 HBsAg 阳性或医护人员时), 推荐加强剂量是谨慎的做法。

5.6 怀孕和乙肝疫苗接种

孕妇接种乙肝病毒疫苗不会对胎儿有致畸或其他风险。怀孕妇女或哺乳妇女无使用乙肝疫苗或乙肝免疫球蛋白的禁忌。

6 附录

6.1 缩写

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases 美国肝脏病研究协会
AFP	Alpha fetoprotein 甲胎蛋白
ALT	Alanine aminotransferase 谷丙转氨酶
AST	Aspartate aminotransferase 谷草转氨酶
APASL	Asian-Pacific Association for the Study of the Liver 亚太肝病学会
BCP	Basal core promoter 基本核心启动子

CBC	Complete blood count 全血细胞计数
CHB	Chronic hepatitis B 慢性乙型肝炎
CI	Confidence interval(s) 置信区间
EASL	European Association for the Study of the Liver 欧洲肝病学会
FDA	Food and Drug Administration (United States) 美国食品药品监督管理局
HBc	Hepatitis B core (antigen) 乙型肝炎核心 (抗原)
HBeAg	Hepatitis B extracellular antigen 乙型肝炎细胞外抗原
HBIG	Hepatitis B immunoglobulin 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 人免疫缺陷病毒
IFN	Interferon 干扰素
IgG	Immunoglobulin G 免疫球蛋白 G
IgM	Immunoglobulin M 免疫球蛋白 M
INR	International normalized ratio 国际标准化比值
IU/mL	International units per milliliter 国际单位每毫升 (WHO 推荐 HBV DNA 滴度标准)
LLD	Lower limit of detection 低于检测限
MTCT	Mother-to-child transmission 母婴传播
NA	Nucleoside analogue 核苷类似物
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease 非酒精性脂肪性肝病
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis 非酒精性脂肪性肝炎
NICE	National Institute for Care and Health Excellence 国家护理与健康研究所
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug 非甾体类抗炎药
PCR	Polymerase chain reaction 聚合酶链式反应
PEG-IFN	Peginterferon 聚乙二醇干扰素
RCT	Randomized controlled trial 随机对照试验
RR	Relative risk 相对危险度
SCS	Systemic corticosteroids 系统性皮质类激素
ULN	Upper limit of normal 正常上限
WGO	World Gastroenterology Organisation 世界胃肠病组织
WHO	World Health Organization 世界卫生组织

对于常用术语的定义，可以参照 2012 APASL 指南的 533 页[4].

6.2 参考文献

1. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661–2.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–85.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [Internet]. London: NICE; 2013. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/guidance-hepatitis-b-chronic-pdf>
4. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian–Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531–61.
5. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR): Hepatitis [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2015 Mar 31]. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/en/>.
6. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212–9.
7. Hepatitis B Foundation. Hepatitis B Foundation [Internet]. Doylestown, PA. Available from: <http://www.hepb.org/>.
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095–128.
9. Hollinger F, Liang T. Hepatitis B virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields' virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2971–3036.
10. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol* 2014;20:5427.
11. Shi W, Zhang Z, Ling C, Zheng W, Zhu C, Carr MJ, et al. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infect Genet Evol* 2013;16:355–61.
12. Chulanov V, Neverov A, Karandashova I, Dolgin V, Mikhailovskaya G, Lebedeva E, et al. Molecular epidemiology of HBV in Russia [abstract C.222]. Abstracts of the 14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. China, Shanghai, 2012.
13. Deterding K, Constantinescu I, Nedelcu FD, Gervain J, Nemecek V, Srtunecky O, et al. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe. *J Med Virol* 2008;80:1707–11.
14. Devesa M, Loureiro CL, Rivas Y, Monsalve F, Cardona N, Duarte MC, et al. Subgenotype diversity of hepatitis B virus American genotype F in Amerindians from Venezuela and the general population of Colombia. *J Med Virol* 2008;80:20–6.
15. Blitz L, Pujol FH, Swenson PD, Porto L, Atencio R, Araujo M, et al. Antigenic diversity of hepatitis B virus strains of genotype F in Amerindians and other population groups from Venezuela. *J Clin Microbiol* 1998;36:648–51.
16. Cardona NE, Loureiro CL, Garzaro DJ, Duarte MC, García DM, Pacheco MC, et al. Unusual presentation of hepatitis B serological markers in an Amerindian community of Venezuela with a majority of occult cases. *Virol J* 2011;8:527.
17. Pujol FH, Navas MC, Hainaut P, Chemin I. Worldwide genetic diversity of HBV genotypes and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2009;286:80–8.
18. Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005;23:2409–23.
19. Kimbi GC, Kramvis A, Kew MC. Distinctive sequence characteristics of subgenotype A1 isolates of hepatitis B virus from South Africa. *J Gen Virol* 2004;85:1211–20.
20. Kramvis A, Kew MC. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical

- associations of genotypes. *Hepatology* 2007;37(s1):S9–S19.
21. Yousif M, Mudawi H, Bakhiet S, Glebe D, Kramvis A. Molecular characterization of hepatitis B virus in liver disease patients and asymptomatic carriers of the virus in Sudan. *BMC Infect Dis* 2013;13:328.
 22. Devesa M, Pujol FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res* 2007;127:177–84.
 23. Ahmed CS, Wang Z, Bin Z, Chen J, Kamal M, Hou J. Hepatitis B virus genotypes, subgenotypes, precore, and basal core promoter mutations in the two largest provinces of Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:569–73.
 24. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S3–25.
 25. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25 Suppl 1:3–8.
 26. World Health Organization. Hepatitis B. WHO fact sheet no. 204 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
 27. Santantonio T, Fasano M. Current concepts on management of chronic hepatitis B. In: Serviddio G, editor. *Practical management of chronic viral hepatitis* [Internet]. InTech; 2013 [cited 2015 Mar 31]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/practical-management-of-chronic-viral-hepatitis/current-concepts-on-management-of-chronic-hepatitis-b>.
 28. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395–401.
 29. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483–90.
 30. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652–7.
 31. Zerbini A, Pilli M, Boni C, Fiscicaro P, Penna A, Di Vincenzo P, et al. The characteristics of the cell-mediated immune response identify different profiles of occult hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2008;134:1470–81.
 32. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol* 2012;57:442–50.
 33. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335–52.
 34. Lee IC, Lin CH, Huang YH, Huo TI, Su CW, Hou MC, et al. IL28B polymorphism correlates with active hepatitis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *PloS One* 2013;8:e58071.
 35. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, Kim KM, Kim SH, Kim W, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 2010;15:1092–7.
 36. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013;31:2765–72.
 37. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2012;21:793–9.

38. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008;2:263–83.
39. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–39.
40. Hepatitis B Foundation. HBF drug watch: compounds in development for chronic hepatitis B. Updated December 15, 2014 [Internet]. Available from: http://www.hepb.org/professionals/hbf_drug_watch.htm
41. World Health Organization. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO member states [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/global_report/en/
42. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013;58:872–80.
43. Lo AOS, Wong VWS, Wong GLH, Chan HLY, Dan YY. Cost effectiveness of response-guided therapy with peginterferon in the treatment of chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:377–85.
44. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CAB, Hansen BE, Janssen HLA. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251–7.
45. Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, Moorman AC, Brooks JT, HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection among patients in the HIV Outpatient Study, 1996–2007. *J Viral Hepat* 2010;17:879–86.
46. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921–6.
47. Borgia G, Carleo MA, Gaeta GB, Gentile I. Hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2012;18:4677–83.
48. Terrault NA, Jacobson IM. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Semin Liver Dis* 2007;27 Suppl 1:18–24.
49. Chotiayaputta W, Lok AS. Role of antiviral therapy in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2009;16:91–3.
50. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2006;332:328–36.
51. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011;17:4321–33.
52. Deng M, Zhou X, Gao S, Yang SG, Wang B, Chen HZ, et al. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Virol J* 2012;9:185.
53. Ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HLA. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37–41.
54. Lai MW, Lin TY, Tsao KC, Huang CG, Hsiao MJ, Liang KH, et al. Increased seroprevalence of HBV DNA with mutations in the s gene among individuals greater than 18 years old after complete vaccination. *Gastroenterology* 2012;143:400–7.