

DOI: 10.19538/j.nk2017120121

2018年美国《慢性乙型肝炎指导意见》介绍： 慢性乙型肝炎筛查 咨询和预防

陈 炎¹, 陈亚蓓¹, 陶荣芳²

关键词: 美国肝病研究学会; 指导意见; 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 抗病毒治疗

中图分类号: R575.7 文献标识码: A

Introduction of 2018 AASLD chronic hepatitis B guidance: screening, counselling, and prevention of hepatitis B Part 1. CHEN

Yan*, CHEN Ya-bei, TAO Rong-fang. *Department of Internal Medicine, Mingguang Hospital of TCM, Mingguang 239400, China

Keywords: AASLD; guidance; chronic hepatitis B; hepatitis B virus; antiviral therapy

2018-02-05 美国 Hepatology 杂志发表了美国肝病研究学会 (AASLD) 于 2017-12-04 批准通过的《慢性乙型肝炎预防、诊断、和治疗更新: AASLD 2018 乙型肝炎指导意见》(以下简称指导意见)。指导意见旨在补充 2016 年 AASLD 的慢性乙型肝炎 (CHB) 治疗实践指南^[1], 并更新 2009 年以来的乙型肝炎病毒 (HBV) 指南^[2-3]。与以往发表的指南不同的是前者未进行系统评价, 亦未应用 GRADE 分级系统评价证据质量级别 (LOE) 和推荐强度 (COR), 而是基于以下几方面由专家组共识发展而来。本文介绍该文的“CHB 筛查、咨询和预防”部分。

1 CHB 筛查的指导意见

筛查人群包括: (1) 出生在血清乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性率 $\geq 2\%$ 的国家的所有人; (2) 父母出生于 HBV 高流行地区 ($\geq 8\%$) 且在婴儿时期未接种过疫苗的美国出生人群; (3) 孕妇; (4) 需要接受免疫抑制剂治疗的人群; (5) 其他高危人群。筛查应同时检测 HBsAg 和抗 HBs。通常不推荐常规筛查抗 HBc 来判断既往感染, 但对 HIV 感染者, 将接受抗 HCV 治疗、抗癌治疗、免疫抑制剂治疗及透析的患者和献血 (或器官捐献) 人群筛查抗 HBc 至关重要; 筛查的人群中, 抗 HBs 阴性者应接种疫苗。

2 HBsAg 阳性人群咨询服务的指导意见

(1) 需告知 HBsAg 阳性人群避免将 HBV 传播给

作者单位: 1. 安徽明光市中医院内科, 安徽 明光 239400; 2 安徽明光市医院内科, 安徽 明光 239400

电子信箱: mgye2394@163.com

他人的相关知识^[4]。(2) 针对 HBsAg 阳性的医护人员及学生: ①不能因患有乙型肝炎而被排除在培训和执业之外; ②仅当 HBsAg 阳性的医护人员和学生的操作具有暴露倾向, 才推荐他们向所在单位的专家组寻求咨询和建议。若其血清 HBV DNA > 10000 U/mL, 则不应从事具有暴露倾向的操作; 但若血清 HBV DNA 降低并维持在 10000 U/mL 以下, 则可进行具有暴露倾向的操作。(3) 除在日托中心、学校、体育俱乐部和露营地采取综合常规预防措施外, 社区感染 HBV 的儿童无需给予特殊安排; (4) HBV 感染者应禁止或限制饮酒。(5) 建议控制体重并治疗代谢相关并发症 (包括控制血糖及血脂异常), 以预防并发代谢综合征和脂肪肝^[5]。

3 HBsAg 阴性、抗 HBc 阳性 (伴或不伴抗 HBs 阳性) 人群的咨询服务指导意见

(1) 除 HIV 感染者, 将接受抗 HCV 治疗和免疫抑制剂治疗的人群外, 不推荐常规筛查抗 HBc^[6]。(2) 抗 HBc 阳性、HBsAg 阴性人群通过性接触或亲密接触途径均无传播 HBV 的风险; (3) 单纯抗 HBc 阳性者和来自 HBV 低流行地区且无 HBV 感染危险因素者应接种全系列的乙肝疫苗。(4) 单纯抗 HBc 阳性且有感染乙型肝炎危险因素者不推荐接种疫苗, 除非他们合并 HIV 感染或免疫不全。

4 孕妇咨询服务的指导意见

(1) 妊娠期接种乙肝疫苗是安全的, 无 HBV 免疫或未感染 HBV 的孕妇应接种疫苗。(2) HBsAg 阳

性孕妇应补充检查(如 ALT、HBV DNA),如有指征行影像学筛查 HCC 并确定是否需抗病毒治疗。(3)符合标准抗病毒治疗指征的妇女应接受治疗。不符合标准治疗指征但孕中期 HBV DNA >200 U/mL 的孕妇应考虑抗病毒治疗,以阻断母婴传播。(4)未接受抗病毒治疗以及分娩时或产后早期停止抗病毒药物的 HBV 感染孕妇,应在产后 6 个月内密切监测肝炎复发和血清学转换情况。应坚持长期随访以评估未来是否需要治疗。(5)高病毒载量的 HBsAg 阳性孕妇行羊水穿刺术有潜在的母婴传播 HBV 风险,应权衡利弊。(6)HBV 相关性肝硬化的孕妇应纳入高危产科实践管理范畴,需接受富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)治疗,以预防肝硬化失代偿。(7)需评估 HBV 感染孕妇性伴侣的 HBV 感染或免疫情况,适时接种乙肝疫苗。(8)不禁止母乳喂养。

5 阻断 CHB 患者传播乙型肝炎的指导意见

(1)接种乙肝疫苗安全性极高,采取“0、1、6”的三针接种方案,即第一针接种后 1 个月和 6 个月分别接种第二针和第三针(同步或不同步接种甲肝疫苗)。亦可对成人应用甲型乙型肝炎联合疫苗(Twinrix®)行四针接种方案,在第一针接种后 7 d、21~30 d 以及 12 个月分别接种第二针、第三针和第四针。最新用于成人的两针接种方案(0 月和 1 月各 1 针)的乙肝疫苗(HEPLISAV-B®)已获批上市。(2)HBV 感染者的性伴侣和家庭亲密接触者为 HBsAg 和抗 HBc 阴性时,应接种乙肝疫苗。(3)若新生儿的母亲感染 HBV,则新生儿应在分娩后注射乙肝免疫球蛋白(HBIG)和接种乙肝疫苗并完成后续疫苗接种。HBsAg 阳性母亲的婴幼儿,应在婴幼儿 9~15 个月龄时行疫苗接种后的检测。(4)医护人员、慢性 HBV 感染者的性伴侣、长期血液透析者及免疫功能不全者(包括 HIV 感染者)应在接种最后 1 针疫苗后 1~2 个月检测疫苗应答情况;(5)对初次系列疫苗接种无应答者,推荐再次行 3 针方案的疫苗接种,并对免疫功能不全者(包括合并肝硬化的),给予疫苗加倍剂量接种。(6)推荐每年对长期血液透析患者中的疫苗应答者进行随访检测。(7)除免疫功能不全人群外,不推荐接种加强疫苗。

6 血清学与病毒学检测方法选用的指导意见

6.1 定量 HBV DNA 检测 对指导治疗决策至关重要,包括启动治疗及评估患者对抗病毒治疗的应答

情况。

6.2 HBsAg 定量检测 有助于管理接受聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)治疗的患者,但其不推荐用于 CHB 患者的常规检测或随访。

6.3 HBV 基因型检测 对于那些考虑应用 Peg-IFN 治疗的患者是有益的。这是因为基因 A 型和 B 型患者的 HBeAg 和(或)HBsAg 消失率高于基因 C 型和 D 型。然而 HBV 基因型检测不推荐用于 CHB 患者的常规检测或随访。

6.4 病毒耐药检测 不推荐对抗病毒初治患者行病毒耐药检测。但其对抗病毒经治患者、经核苷(酸)类似物治疗仍有持续病毒血症或治疗过程中发生病毒学突破的患者是有用的。

7 尚未接受治疗的 CHB 监测的指导意见

(1)CHB 是一种动态性疾病。未接受治疗者应定期检测,以及时发现治疗指征。(2)ALT 持续正常的 HBeAg 阳性者应每隔 3~6 个月检测 1 次 ALT。若 ALT 水平高于正常值上限,则应加强 ALT 和 HBV DNA 检测的频率。应每隔 6~12 个月检测 1 次 HBeAg。(3)HBV DNA >20000 U/mL 且 ALT <2 倍正常值上限(女性 <50 U/L,男性 <70 U/L)的 HBeAg 阳性者,尤其是年龄 >40 岁且年轻时已感染 HBV(即感染时间长)者,应行肝活检,以评估肝脏组织学病变的严重程度:①肝活检提供评估纤维化和炎症的惟一手段。如果活检标本显示中度或严重炎症(A2 或 A3)或显著纤维化(\geq F2),建议进行治疗;②评估纤维化的替代方法是弹性成像(首选)和肝脏纤维化生物标志物(例如 FIB-4 或 FibroTestR)。如果这些非侵入性测试表明显著纤维化(\geq F2),建议进行治疗。(4)HBV DNA >2000 U/mL 且 ALT 在 1~2 倍正常值上限的 HBeAg 阴性者,尤其年龄 >40 岁且年轻时即感染 HBV(感染时间长)者,应行肝活检,以评估肝脏组织学病变的严重程度。(5)HBV DNA <2000 U/mL 且 ALT 正常(女性 ≤ 25 U/L,男性 ≤ 35 U/L)的 HBeAg 阴性者,应在发现后的第 1 年内每隔 3 个月检测 1 次 ALT 和 HBV DNA,以确定是否为非活动性 CHB,建议此后每隔 6~12 个月检测 1 次 ALT 和 HBV DNA。如果考虑经济因素,可仅检测 ALT;当 ALT 超过正常值上限,应缩短 ALT 和 HBV DNA 监测间隔至每隔 3~6 个月 1 次。(6)对于 HBV DNA <2000 U/mL 但 ALT 升高者,建议检查其他原因导致的肝脏疾病,包括但不限于

HCV、HDV、药物毒性、非酒精性脂肪肝、酒精或自身免疫性肝病等。(7)非活动期 CHB 患者应每年评估 HBsAg 消失情况。(8) HBsAg 持续转阴者不再需常规监测 ALT 及 HBV DNA。下列患者应监测 HCC : ①肝硬化患者 ; ②直系亲属有 HCC 病史者 ; 或③感染 HBV 时间较长者 (年轻时即感染 HBV 的女性 >40 岁、男性 >50 岁)。

8 HBsAg 阳性人群 HCC 筛查的指导意见

(1) 所有 HBsAg 阳性的肝硬化患者应每隔 6 个月联合或不联合检测甲胎蛋白进行 1 次肝脏超声检查。(2) 下列患者应每隔 6 个月联合或不联合检测甲胎蛋白进行一次肝脏超声检查 : ①有 HCC 高危风险的成年 HBsAg 阳性者 (包括 40 岁以上的亚裔或非裔美国男性, 50 岁以上亚裔女性) ; ②一级亲属有 HCC 病史者 ; 或③感染 HDV 者。(3) 尚无充分数据确认儿童 HCC 高危人群。下列患者应每隔 6 个月联合或不联合检测甲胎蛋白进行 1 次肝脏超声检查 : ①重度肝纤维化 (F3) 或肝硬化的 HBsAg 阳性儿童或青年人 ; 和②一级亲属有 HCC 病史的 HBsAg 阳性儿童或青年人。(4) HBsAg 阳性 HCC 高

危人群如居住地区无超声检查设备应每隔 6 个月检测 1 次甲胎蛋白筛查。

参考文献

- [1] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016, 63: 261-283.
- [2] Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2016, 63: 284-306.
- [3] Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2016, 63: 307-318.
- [4] Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016;63:319-333.
- [5] Agarwal K, Fung S, Seto WK, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B: efficacy and safety results at week 96[J]. J Hepatol, 2017, 66 (suppl 1): S478.
- [6] Brunetto M, Lim YS, Gane E, et al. A Phase 3 Study Comparing Tenofovir Alafenamide (TAF) to Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Patients With HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B (CHB): Efficacy and Safety Results at Week 96[J]. J Hepatol, 2017, 152 (suppl 1): S1086.

(上接第 26 页)

甚至可以以此设计消化道再出血试剂盒。该比值法中核心指标为 BUN、INR、HR、ALB、SBP、Hb、PLT 7 项。有研究发现 BUN、Hb 联合 Blatchford 评分对急性非静脉曲张性上消化道出血患者首次内镜介入治疗后再出血发生率有较高的预测价值^[1]。陈笑英等^[2]观测了 Hb 与血小板的比值在预测消化道再出血中的敏感度及特异度均高于单纯的 Hb 和 PLT。有研究发现休克指数可较为正确的估计病人出血量的多少, 早期识别老年患者急性消化道出血^[3-4]。

虽然既往曾有赖晓波等对四种非静脉曲张上消化道出血危险性评分系统进行了对比分析^[5], 但本研究将三大评分系统中有统计学意义的各项客观指标进行归纳, 将正相关因素作为分子 (BUN、INR、HR), 将负相关因素作为分母 (ALB、SBP、Hb、PLT), 所得比值与三大评分系统得分相比较灵敏度与特异度均高于三大评分系统, 但在计算中发现所得比值结果大多小于 1 的 10000 倍, 为方便表达遂乘以常数 10000, 并重新验算曲线下面积、灵敏度、特异度与之前的比值无差别, 遂得出结论, 即

$BUN \times INR \times HR \times 10000 / ALB \times SBP \times Hb \times PLT$ 比值预测消化道出血后再出血优于三大评分系统。

本研究也存在一定的局限性, 首先是由于患者因素的影响, 并非所有患者均进行了内镜检查, 无法将所有患者确诊出血类型, 并进一步的进行 Rockall 评分, 其次某些研究发现 PT、PT% 的预测再出血价值高于 INR, 在今后的工作中或许可以进一步的完善上述公式比值, 最后样本量有限, 若要得到广大同行的认同, 需要进行大样本量的检测。

参考文献

- [1] 张建新, 牛丽丹, 杨亚勤, 等. 实验室指标联合 Blatchford 评分对急性上消化道出血内镜介入治疗后再出血的预测价值 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(3): 379-382.
- [2] 陈笑英. 血红蛋白与血小板比值预测急诊消化道出血的灵敏度及特异度 [J]. 分子影像学杂志, 2016, 39(3): 245-247.
- [3] 张梅. 上消化道出血患者休克指数变化的临床意义 [J]. 职业与健康, 2010, 26(18): 2154-2155.
- [4] 蓝秋华. 不同年龄组患者休克指数在急性消化道出血中的应用观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(3): 477, 479.
- [5] 赖晓波, 聂玉强, 李瑜元, 等. 四种非静脉曲张上消化道出血危险性评分系统的对比分析 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2010, 15(5): 277-280, 287.