

儿童慢性乙型肝炎防治专家共识2024

儿童感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 后, 可发展为急性乙型肝炎 (acute hepatitis B, AHB) 或慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB)。儿童感染 HBV 的慢性化率远高于成人, 且慢性化率与儿童感染时年龄密切相关。国内外慢性乙型肝炎诊疗指南已明确推荐肝炎活动期的患儿应进行抗病毒治疗, 而对乙型肝炎e抗原 (hepatitis Be antigen, HBeAg) 阳性慢性 HBV 感染 (免疫耐受期) 儿童的治疗态度较为保守。然而, 近年多项临床研究证据显示, HBV 感染儿童启动抗病毒治疗越早, 疗效越好。例如 HBeAg 阳性的 CHB 儿童接受抗病毒治疗后, 临床治愈率随着年龄增高显著下降, 提示启动治疗的年龄是影响儿童临床治愈 (定义见附录1) 的重要因素。

虽然包括乙型肝炎疫苗接种在内的母婴阻断等措施显著降低了儿童 HBV 感染率, 但在经济不发达的国家和地区, 阻断母婴传播和预防接种等措施难以普及, 导致 HBV 感染儿童数量较多。为实现世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 决议的“2030年消除病毒性肝炎公共卫生危害”目标, 建议儿童 HBV 感染者尽早接受抗病毒治疗, 有助于延缓患儿疾病进展, 对减轻我国肝病负担具有重要意义。为帮助临床医师做出合理的治疗决策提供更多的参考和依据, 助力儿童 HBV 感染者尽早获益, 共识撰写团队基于国内外慢性乙型肝炎防治指南, 结合近年来儿童乙型肝炎抗病毒治疗的临床研究进展, 制定本共识, 对儿童乙型肝炎的防治意见进

一步补充和明确。

本共识由中华医学会感染病学分会、肝病学会、儿科学分会感染学组和国家感染性疾病临床医学研究中心有关专家，联合统计学、药理学、伦理学和法学等多学科专家共同制定。

共识起草过程中参考了PICO(participant,intervention,comparison, outcome) 原则和国际通用的共识制定流程。证据质量和推荐强度评估的方法学基于卫生系统中证据推荐分级的评估、制定与评价 (grading of recommendations assessment,development and evaluation, GRADE) 系统。证据质量分为高质量、中质量、低质量和极低质量，即 A、B、C、D四个等级；推荐等级分为强推荐、弱推荐。共识水平由审阅和讨论专家等相关专家共同投票确定，投票设置“完全同意”“基本同意”“不明确意见”“不同意，有较小保留意见”“完全不同意”5个选项。每条推荐意见获得75%专家同意(包括完全同意、基本同意)属于达成共识。“共识水平”以完全同意、基本同意占比之和表示。本共识适用的目标群体可能涉及临床医生、患者或政策制定者等，影响评级的因素及其说明见表1。由方法学专家进行证据质量评价和推荐等级评估。本共识提及的“儿童”

一、临床流行病学与自然史

(一) 临床流行病学

HBV 感染目前仍是危害全球人类健康的重大公共卫生问题之一，每年新发HBV 感染人数约150万。截至2019年，全球儿童和青少年 HBV 相关慢性肝脏疾病患病人数约4650万例。Polaris Observatory Collaborators 推算数据显示，2022年全球5岁以下儿童乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen,HBsAg) 流行率为0.7%，患儿数约为560万例。

我国自1992年在全国范围内推行新生儿乙型肝炎疫苗接种以来，儿童HBV感染率显著下降。2014年我国疾病预防控制中心调查结果显示，1~4岁儿童HBsAg 流行率为0.32%，5~14岁儿童为0.94%，育龄期女性HBsAg 流行率为6%~8%。虽然在全国范围内广泛施行了规范的母婴阻断措施，但由于地区发展不平衡及个体差异等原因，乙型肝炎母婴阻断失败情况仍然存在。2024年报道的全国多中心、观察性队列数据显示，HBV 母婴传播率为0.23%。同时，我国人口基数大，HBV 感染者存量仍较多，育龄期女性的HBsAg 流行率仍较高，儿童乙型肝炎防治任务仍然严峻。

(二)自然史

与成人不同，儿童HBV 感染后疾病慢性化风险较高，围产期和婴儿期感染慢性化风险高达90%，1~5岁儿童为20%~30%，而成人HBV 感染后慢性化率仅约为5%。目前，成人慢性HBV 感染自然史研究较多，但

对于儿童，尤其是12岁以下儿童慢性HBV感染自然史研究数据仍匮乏。

因此，儿童慢性 HBV 感染自然史划分参考成人指南，即：HBeAg 阳性慢性 HBV 感染(免疫耐受期、慢性HBV 携带状态)、HBeAg 阳性CHB (免疫清除期、免疫活动期)、HBeAg 阴性慢性HBV 感染(非活动期、免疫控制期、非活动性 HBsAg 携带状态)和 HBeAg 阴性CHB (再活动期)。部分 HBV 感染儿童，根据其 HBV DNA、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase,ALT) 水平和肝脏组织学等情况均难以归于以上4个时期，被称为“不确定期”。

与成人 HBV 感染者相对明确的4个自然史分期有所不同，儿童感染多处于HBeAg 阳性慢性HBV 感染期和HBeAg 阳性CHB 期。但关于儿童慢性 HBV 感染自然史不同分期的人数构成比，尚不完全清楚。我国一项回顾性研究显示，儿童HBeAg 阳性慢性 HBV 感染、HBeAg 阳性CHB、HBeAg阴性慢性HBV 感染和HBeAg 阴性CHB 分别占40.5%、16.3%、10.5%和3.5%，不确定期占29.2%。

研究显示，儿童慢性HBV 感染者HBeAg 年自发清除率低于5%，HBsAg 年自发清除率不到1%。荟萃分析结果提示，儿童 HBV 感染年龄、基线 ALT水平等因素与HBeAg 自发清除相关。尽管大多数慢性 HBV 感染儿童的肝脏损伤相对较轻，但仍有少数可发展为肝硬化、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma,HCC) 等终末期肝病。一项纳入278例 CHB 儿童的肝组织检查研究显示，分别有32.7%、47.5%和8.3%的患儿存在轻度纤维化、中度纤维化和肝硬化；有0.01%~0.03%的患儿在儿

童时期罹患HCC，年发生率为0.32%。

二、预防及健康教育

我国儿童 HBV 主要传播途径为母婴传播，预防 HBV 感染的方法包括对高病毒载量孕妇进行抗病毒治疗、新生儿出生后接种乙型肝炎疫苗、对 HBsAg 阳性母亲的新生儿同时注射乙型肝炎免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIG) 等特异性措施，以及开展血清学筛查和健康教育等一般性措施。

(一) 出生前预防

我国孕产妇 HBsAg 阳性率约为6.3%。对孕妇普遍筛查 HBsAg、抗-HBs 是实施 HBV 母婴阻断的首要环节。HBsAg 阳性孕妇应进一步检测 HBeAg、乙型肝炎 e 抗体 (抗-HBe)、HBV DNA 和 ALT 水平，综合考虑是否开始抗病毒治疗；已经接受抗病毒治疗的妊娠女性，建议在整个孕期继续使用富马酸替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 或富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF) 治疗。

目前孕妇抗病毒治疗的阈值一般为 HBV DNA $\geq 2 \times 10^5$ IU/ml; 由于 HBeAg 阳性与高水平 HBV DNA 相关性良好, 在 HBV DNA 定量检测不可及的地区, HBeAg 阳性可作为高 HBV DNA 载量的替代指标。建议在

与患者充分沟通并取得知情同意的基础上，于妊娠第24~28周开始抗病毒干预。TDF 因具有高耐药屏障和较好的新生儿安全性，且不影响母乳喂养，成为妊娠期进行母婴阻断首选的抗病毒药物。此外，有证据初步证实TAF 用于母婴阻断有效且安全性良好。

推荐意见1:对于 HBV DNA定量 $\geq 2 \times 10^5$ IU/ml 或 HBeAg 阳性(无条件检测HBV DNA定量的情况下)的孕妇，建议于妊娠第24~28周开始抗病毒治疗，推荐使用TDF；对于不适用TDF 者，可考虑TAF。(共识水平：98.08%)

(二) 出生后预防

新生儿接种乙型肝炎疫苗是预防HBV 感染最有效的措施，且接种越早、效果越好。一般新生儿全程接种3剂疫苗后，抗体阳转率为97%~100%，疫苗保护期限可达30年以上。

1. 接种剂量和免疫程序:

目前使用的疫苗主要有重组酵母乙型肝炎疫苗、重组[中国仓鼠卵巢(Chinese hamster ovary,CHO)细胞]乙型肝炎疫苗。重组酵母乙型肝炎疫苗：每剂次 $10\mu\text{g}$ ；重组CHO细胞乙型肝炎疫苗：HBsAg阴性母亲的新生儿每剂次 $10\mu\text{g}$,HBsAg阳性母亲的新生儿每剂次 $20\mu\text{g}$,均按

“0-1-6月”免疫程序接种3剂次。

需注意的是，即使接受乙型肝炎疫苗和 HBIG 接种，仍有约5%~10% HBeAg 阳性且HBV DNA 高水平母亲所产新生儿发生HBV 感染。为促进儿童 HBV 感染的早发现、早治疗，本共识鼓励对于 HBsAg 阳性或 HBsAg 检测结果不明确的母亲所产新生儿，在完成第2剂疫苗接种后1~2个月进行 HBV 血清学标志物检测。

2.HBsAg 阳性母亲的新生儿：

正常出生体质量儿应在出生后12 h 内尽早注射100 IU HBIG,同时在不同部位接种乙型肝炎疫苗，在1月龄和6月龄时各接种1剂乙型肝炎疫苗；出生体质量<2000 g 的新生儿(无论早产儿还是足月小样儿)应在出生后12 h 内尽早注射100 IU HBIG,同时在不同部位接种1剂次乙型肝炎疫苗，在满1月龄、2月龄、7月龄时按程序再分别完成1剂次乙型肝炎疫苗接种。HBsAg 检测结果不明确的母亲所生的新生儿，建议按照HBsAg 阳性处理，同时尽快明确母亲HBsAg 情况，规范完成全程免疫接种。

3.HBsAg 阴性母亲的新生儿：

正常出生体质量儿应在出生后24 h 内尽早接种首剂乙型肝炎疫苗，在1月龄和6月龄时分别接种第2剂和第3剂；体质量<2000 g 的新生儿尽

可能在出生12 h 内完成首剂疫苗的接种，也可待体质量达到2000g 后接种首剂(若直至出院体质量仍未达到2000 g, 可在出院前接种第1剂)，满1月龄后再按“0-1-6月”免疫程序接种3剂次。

4. 特殊情况疫苗接种：

(1)危重症新生儿：如极低出生体质量儿(<1500 g)、出生时严重缺陷、重度窒息、呼吸窘迫综合征等，应在生命体征平稳后尽早接种首剂乙型肝炎疫苗。

(2)应用化学疗法(化疗)或免疫抑制药物治疗的儿童：应根据儿童的免疫状态及血清学抗体检测结果，权衡疫苗接种的利弊，综合决定化疗后乙型肝炎疫苗接种时机。目前尚无统一的化疗后乙型肝炎疫苗接种方案，美国感染病学会推荐在化疗结束后3个月接种。所有需要接受免疫抑制治疗的儿童在开始治疗前应常规筛查 HBsAg、抗-HBs 及抗-HBc，如果上述指标阴性，应接种乙型肝炎疫苗。接受利妥昔单抗治疗的儿童，在治疗结束6个月后可以接种包括乙型肝炎疫苗在内的灭活疫苗。接受其他免疫抑制剂治疗的儿童在疾病稳定状态时可以接种包括乙型肝炎疫苗在内的灭活疫苗。

(3) 实体器官移植儿童：移植前接种疫苗能够较好地保护受者避免感染 **HBV**, 建议抗-**HBs** 阴性者应在移植前尽早常规接种乙型肝炎疫苗, 在移

植前2周及以上可以实施接种。若准备接受器官移植的儿童未常规行免疫接种且一般情况较好，可考虑按“0-1-2月”，“0-7-21/30 d”等模式进行快速接种，但抗-HBs 转阳率较低。

(4) 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染母亲所生儿童：可按正常免疫程序接种乙型肝炎疫苗。

(5) 疫苗延迟接种：新生儿乙型肝炎免疫接种建议严格遵循“0-1-6月”免疫程序，若出现首剂的延迟接种，需按“0-1-6月”免疫程序尽早补种。对于错过第2或第3剂乙型肝炎疫苗接种的儿童，应尽早补接种错过的剂次，但无需重新开始接种程序。应注意第2剂与第1剂间隔应 ≥ 28 d，第3剂与第2剂间隔应 ≥ 60 d，第3剂与第1剂间隔不小于4个月。

推荐意见2: HBsAg 阳性母亲的新生儿，应在出生后12 h 内尽早完成首剂乙型肝炎疫苗的接种，并注射100 IU HBIG, 在1月龄和6月龄时再分别完成第2剂、第3剂乙型肝炎疫苗接种。(共识水平：100%)

(三) 加强儿童HBV 筛查

儿童**HBV** 感染筛查有助于疾病的早发现、早治疗，同时可用于指导后续的治疗、疫苗接种、筛查计划等，因此应加大对儿童 **HBV** 感染的筛查力度，如：(1)有**AHB**、**CHB**症状或体征的儿童；(2)有乙型肝炎家族史、

与乙型肝炎患者密切接触史或出生在 HBV 感染高风险地区的婴儿及儿童；

(3) 存在高暴露风险(如移植、血液透析)的儿童；(4) 因自身免疫性或炎症性疾病、器官移植后使用糖皮质激素、环孢素等免疫抑制剂以及利妥昔单抗等生物制剂的儿童；(5) 因贫血/再生障碍性贫血等血液病反复输血的儿童；(6) 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 或 HIV 感染患儿未规范接种疫苗者；(7) HBsAg 阳性或检测结果不明确母亲的儿童完成第2剂乙型肝炎疫苗接种后1~2个月；(8) 不论母亲是否感染 HBV, 完成全程疫苗接种后1~2个月；(9) 免疫接种无应答儿童补种后1~2个月；(10) 有主动筛查意愿者。

筛查项目包括HBsAg、抗-HBs、抗-HBc；对于HBsAg 阳性儿童，需进一步评估肝功能、HBV DNA和 HBeAg 情况。

对于有乙型肝炎家族史或与乙型肝炎患者密切接触的婴儿，以及 HBsAg 阳性母亲分娩的婴儿应进行常规 HBV 感染筛查；在条件许可情况下，也可在3月龄左右(接种第2剂疫苗1~2个月后)进行HBsAg 和/或HBeAg 指标检测，如任何一项指标阳性，应进行 HBV DNA检测，这样能更早明确是否发生HBV 感染及其感染状态。

(四) 健康教育

由于公众对于儿童**CHB** 的危害及防治必要性认识还存在不足，亟需加强

全民健康教育以提高对疾病的就诊意识。通过加强对普通公众尤其是**HBV**感染儿童的父母或监护人的健康教育，树立乙型肝炎早筛查、早诊断、早治疗的意识。

三、临床表现与诊断

(一) 临床表现

儿童感染**HBV** 后的临床表现较成人更加隐匿，多无其他明显临床症状和体征，通常表现为检查发现肝功能异常，少数可出现发热、乏力、食欲不振、腹部不适等，极少数 **CHB** 儿童会进展为 **HBV** 相关肝硬化、肝衰竭或**HCC**。在新生儿中，黄疸可能是**HBV** 感染的唯一体征。

(二) 实验室检查

1. **HBV** 血清学检测：

常规**HBV** 血清学标志物包括**HBsAg**、抗-**HBs**、**HBeAg**、抗-**HBe**、抗-**HBc**

等。

儿童是否感染HBV 可通过检测血清HBsAg 确定，首检阳性6个月后复查HBsAg， 同时结合病毒学检测结果，以确认是否为慢性 HBV 感染。抗

-HBs 为保护性抗体，见于乙型肝炎康复期及接种乙型肝炎疫苗者。HBeAg 阳性通常提示病毒复制活跃，HBeAg 转阴而抗-HBe 出现称为HBeAg 血清学转换。感染 HBV 后，无论是否获得病毒清除，抗-HBc 通常为阳性。

另外，部分母亲的乙型肝炎血清学标志物可通过胎盘传给胎儿，检测阳性不代表已经感染HBV。例如HBeAg 阳性母亲可将HBeAg 传给新生儿，但阳性通常不超过3个月；抗-HBs、抗-HBe 和抗-HBc 均可通过胎盘屏障，但抗-HBe 阳性通常不超过1岁，抗-HBc 阳性不超过2岁。

2. HBV 病毒学检测：

我国HBV 感染者基因型多为B 和 C 型。血清 HBV DNA定量主要用于评估HBV 感染者的病毒复制水平，是决定是否抗病毒治疗和疗效判断的重要指标。分娩过程中可发生微量的血液传播，新生儿血清 HBV DNA出现低滴度阳性，但不代表HBV 感染。高灵敏度的HBV DNA定量检测可用于低病毒载量的HBV 感染者的诊断和治疗监测。

3. 血清生物化学检测：

(1)ALT 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase,AST): 国内

一项入组了2054例CHB儿童和8149例健康儿童的研究结果提示，1~18岁男童ALT正常值范围为<30 U/L，女童ALT<24 U/L。目前国内

外儿童ALT 正常范围尚不一致，根据我国《儿童临床常用生化检验项目参考区间》行业标准（见附录3），儿童ALT 参考区间：2~<13岁为7~30 U/L。

(2)总胆红素：儿童感染 HBV 后出现总胆红素升高的主要原因是肝细胞损伤，以直接胆红素为主。发生肝衰竭时血清总胆红素常 $>171 \mu\text{mol/L}$ ，早期每日上升幅度多 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ 。应注意鉴别其他原因所致的胆红素异常，如肝内外胆管阻塞、胆红素代谢异常和溶血。

(3)血清白蛋白：反映肝脏合成功能，受营养状况等因素的影响。肝硬化和肝衰竭患者可出现血清白蛋白水平下降。

(4)凝血酶原时间、凝血酶原活动度及国际标准化比值：反映肝脏凝血因子合成功能，对判断疾病进展及预后具有重要价值。

(5)甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体L3 及异常凝血酶原：是诊断HCC 的重要指标。

(三)病理学检查

HBV 感染儿童肝组织病理学检查的主要目的是评估肝脏炎症坏死程度、纤维化程度，可用于监测疾病进展、判断预后及是否启动治疗。**HBeAg**

阳性慢性 HBV 感染患儿肝小叶内易见HBsAg 过表达的磨玻璃样肝细胞，无或轻度炎症坏死；HBeAg 阳性CHB 可同时出现炎症坏死与磨玻璃样肝细胞；少数患儿可呈现进展期肝纤维化、甚至肝硬化表现，对ALT 正常的患儿必要时可进行肝组织检查。我国常采用的评分系统为炎症分级(GO~4)、纤维化分期 (S0~4) 系统。若肝组织检查证实存在活动性病变或明显纤维化，建议对儿童进行抗病毒治疗。

(四)肝纤维化无创检查

由于肝组织病理学检查需要操作者严格遵循操作要求并熟练掌握操作技术，且为有创性检查，因此，可考虑采用对儿童肝脏炎症、纤维化程度评估的其他非侵入性诊断手段，部分可替代肝组织病理学检查，有助于指导治疗。

1. 血清学标志物：

血清学标志物在成人 CHB 中较为实用，但其动态变化不能全面反映其与抗病毒治疗后纤维化逆转及临床结局的必然相关性，在 HBV 感染儿童中经验尚少。

2. 肝脏硬度值测定 (liver stiffness measurements,LSM):

LSM 主要包括基于超声技术的瞬时弹性成像 (transient elastography,

TE)、点剪切波弹性成像和二维剪切波弹性成像，以及磁共振弹性成像。LSM 随年龄增长而上升，女童LSM 可能较男童低。TE 的诊断和预后价值在儿童乙型肝炎中研究较少，有研究表明CHB 儿童FibroScan 检测值LSM与肝纤维化程度呈显著正相关，或可以作为进展期肝纤维化的无创诊断指标。

3. 影像学检查：

主要包括腹部超声检查、电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)。

怀疑儿童肝脏恶性肿瘤时考虑行 CT、MRI 检查。考虑到CT 辐射对儿童的影响，条件允许时优选MRI 检查。

总之，评估HBV 感染儿童的病情，通常包括HBV 相关指标 (HBV DNA 定量、HBsAg、HBeAg、抗-HBe、抗-HBs、抗-HBc)、血常规、凝血功能、肝功能、肾功能、甲胎蛋白、肝脏影像学检查、肝组织病理学检查等，并结合儿童年龄、乙型肝炎及肝硬化和/或 HCC 的家族史和其他伴随疾病等。

推荐意见3: HBsAg 阳性和/或 HBV DNA 阳性, 表明已经发生 HBV 感染; 对于ALT 正常[≤正常值上限 (upper limit of normal,ULN)] 的慢性HBV 感染儿童, 可考虑肝组织病理学评估(尤其年龄>7岁)。(共识水平: 94.23%)

(五)临床诊断

诊断儿童感染HBV 往往依赖实验室检查。HBsAg 阳性表示 HBV 感染。对于1岁以上儿童，HBsAg 阳性且超过6个月即可诊断慢性HBV 感染。当前，对于儿童感染 HBV 的疾病分期和临床诊断多参考成人指南，临床诊断标准如下：

1.HBeAg 阳性慢性 HBV 感染：

血清HBsAg 阳性 \geq 6个月，血清HBeAg 阳性，成人HBsAg 定量 $>10^4$ IU/ml,HBV DNA $>2\times 10^7$ IU/ml; 通常儿童 HBsAg $>2.5\times 10^4$ IU/ml,HBV DNA $>10^8$ IU/ml,ALT持续正常，肝组织病理学检查或无创检查结果显示肝脏无明显炎症或纤维化等级较低(G0~1 或 S0~1)。

2.HBeAg 阳性CHB:

血清HBsAg 阳性 \geq 6个月，血清HBeAg 阳性，血清HBV DNA阳性，ALT持续或反复异常或肝组织病理学检查结果显示炎症坏死($>G1$)，伴或不伴纤维化。

3.HBeAg 阴性慢性HBV 感染:

血清HBsAg 阳性 \geq 6个月, 血清 HBsAg $<$ 1000 IU/ml,血清 HBeAg

阴性，血清HBV DNA阴性，ALT持续正常(1年内连续随访3次以上，每次至少间隔3个月)，肝组织病理学检查或无创检查结果显示无或仅有轻度炎症或纤维化(G0~1 或 S0~1)。

4.HBeAg 阴性CHB:

血清HBsAg 阳性 \geq 6个月，血清HBeAg 持续阴性，血清HBV DNA阳性，ALT持续或反复异常或肝组织病理学检查显示炎症坏死和/或纤维化(>G1或>S1)。

部分患者根据其HBV DNA、ALT水平和肝脏组织学难以归于以上4个时期，归为“不定期”。不定期的成人患者中，有较高比例存在显著肝脏病理学改变，抗病毒治疗可显著降低HCC 发病率；而此期的儿童疾病特征尚不明确，有待进一步研究。此外，还有部分儿童属于隐匿性HBV 感染：血清 HBsAg 阴性，但血清和/或肝组织中HBV DNA阳性。

四、抗病毒治疗

(一) 治疗目标

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。
。如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/348054013077006103>