

# 儿童慢性乙型肝炎：抗病毒治疗越早，疗效越好

● 本报记者 张思玮

乙型肝炎病毒(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。相关推算数据显示,2022年全球5岁以下儿童乙型肝炎表面抗原(HBsAg)流行率为0.7%,患儿数约为560万例。

儿童感染HBV后,可发展为急性乙型肝炎(AHB)或慢性乙型肝炎(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(HBeAg)阳性慢性HBV感染(免疫耐受期)儿童的治疗较为保守。

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。

为帮助临床医师做出合理的治疗决策提供更多的参考依据,助力儿童HBV感染者尽早获益,近日,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《儿童慢性乙型肝炎防治专家共识》(以下简称《共识》),刊发于《中华肝脏病学杂志》。

## 主要传播途径为母婴传播

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。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,儿童乙型肝炎防治形势仍然严峻。

当前,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



图片来源:视觉中国

疗,新生儿出生后接种乙型肝炎疫苗,对母亲为HBsAg阳性的新生儿采取注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)等特异性措施,以及血清学筛查和健康教育等一般性措施。

《共识》指出,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和丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,综合考虑是否开展抗病毒治疗;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(TDF)或富马酸丙酚替诺福韦(TAF)治疗。

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。

《共识》鼓励对于HBsAg阳性或HBsAg检测结果不明确的孕妇所产新生儿,在完成第二剂疫苗接种后1~2个月进行HBV血清学标志物检测。

此外,《共识》还对母亲为HBsAg阳性的新生儿、母亲为HBsAg阴性的新生儿以及危重症新生儿、应用化学疗法(化疗)或免疫抑制药物治疗的儿童、实体器官移植儿童等特殊情况下疫苗接种方案进行了详细说明。

## 起始抗病毒治疗的年龄是关键

《共识》强调了儿童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。具体的筛查项目包括

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。

而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阳性孕妇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(接种第二剂疫苗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感染或为感染状态。

在诊断方面,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。

目前用于儿童的抗病毒治疗药物包括NAs和干扰素 $\alpha$ 两大类。

研究显示,起始抗病毒治疗的年龄是影响儿童临床治愈的主要因素之一,年龄越小,治愈率越高。因此对于1~7岁的HBV感染儿童,应追求有限疗程抗病毒治疗后的临床治愈;对于7岁以上HBV感染儿童,如无法达到临床治愈,应获得持续的病毒学抑制、ALT复常,其中HBeAg阳性儿童应尽量获得HBeAg血清学转换。

此外,《共识》还建议慢性HBV感染未治疗状态的儿童,每6个月进行肝功能、乙型肝炎血清学标志物、病毒学、甲胎蛋白、腹部超声和/或肝纤维化无创检查等,必要时进行肝组织检查,若符合抗病毒治疗指征,及时启动治疗。

对治疗结束后停药的HBV感染

儿童应进行随访,评估抗病毒治疗的长期疗效。如果患儿获得临床治愈,停药后1年内每3~6个月监测1次肝脏生物化学指标、HBV血清学标志物和HBV DNA定量,1年后每12个月检测1次;腹部超声检查每6~12个月1次。在随访过程中若监测到病毒复发,应重新评估患儿病情,权衡再治疗的获益,决定是否再治疗。

如果患儿抗病毒治疗未获得HBsAg转阴时停药,则应在停药后3个月内每月检测1次肝脏生物化学指标,之后每3个月检测1次肝脏生物化学指标、HBV血清学标志物和HBV DNA定量,1年后每6个月检测1次,建议随访至少3年。

## 需要继续深入研究

《共识》还指出了一些尚待研究和解决的问题。第一,对HBV高暴露风险的婴幼儿,进一步完善和优化HBV感染的早筛早诊、规范治疗的管理策略,降低疾病进展风险。

第二,亟待开展多中心队列研究,阐明儿童HBV感染自然史和临床分期特点,为儿童CHB的诊治提供更高质量的循证医学证据。

第三,仍需完善和优化12岁以下儿童HBV感染抗病毒治疗方案,明确其长期安全性和有效性。探索现有抗病毒药物用于2岁以下HBV感染婴幼儿治疗的安全性和有效性。

第四,探索用于判定HBV感染儿童肝组织炎症和纤维化的无创检测方法,并发现适用于诊断、疗效监测和临床转归的新型标志物。

第五,开展儿童HBV感染者的抗病毒治疗应答过程中免疫学、病毒学变化特点及其机制研究,助力新型抗病毒药物、治疗性疫苗、免疫疗法的研发,提高CHB儿童的临床治愈率。

第六,加强对患儿父母或监护人的健康宣教,加强对儿科、感染肝病科医护人员的培训,进一步提高临床防治的能力及水平;探索在各级诊疗体系中进行全病程管理模式,提高治疗和监测的规范性和依从性。