

· 指南解读 ·

DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.06.006

《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》修订过程中关于慢性HBV感染自然史的讨论

庄 辉

北京大学医学部病原生物学系和感染病中心,北京 100191

通信作者:庄辉, zhuanghuibmu@163.com (ORCID:0000-0001-9119-6325)

摘要:本文介绍了《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》修订过程中关于慢性HBV感染自然史的讨论,包括命名和定义;HBV感染;免疫耐受期患者的HBV DNA阈值;不确定期与自然史;临床诊断与自然史;非活动期患者的HBV DNA阈值。

关键词:乙型肝炎,慢性;乙型肝炎病毒;感染;自然史;不确定期

Debates on the natural history of chronic hepatitis B virus infection during the update of Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (2022 Version)

ZHUANG Hui. (Department of Microbiology and Center of Infectious Diseases, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

Corresponding author: ZHUANG Hui, zhuanghuibmu@163.com (ORCID:0000-0001-9119-6325)

Abstract: This article introduces the debates on the natural history of chronic hepatitis B virus (HBV) infection during the update of Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (2022 Version), including nomenclature and definition, HBV infection, HBV DNA threshold for patients in the immune-tolerant phase, indeterminate phase and natural history, clinical diagnosis and natural history, and HBV DNA threshold for patients in the inactive phase.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Hepatitis B virus; Infections; Natural History; Indeterminate Phase

2022年12月,中华医学会肝病学会和感染病学分会联合发布了《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》(以下简称“指南”),该《指南》的亮点之一:对慢性HBV感染自然史分期的命名和定义进行了修订。本文仅就该《指南》修订过程中关于慢性HBV感染自然史的讨论要点简述如下。

1 是沿用2019年版指南还是与国际接轨新的自然史分期?

直至2022年10月,本《指南》仍沿用2019年版指南对慢性HBV感染自然史分期的命名和定义^[1]。但2019年版指南对自然史的分期和命名存在如下问题:(1)目前国内外大多数指南、共识和专家意见均

已将慢性HBV感染自然史分为HBeAg阳性慢性HBV感染、HBeAg阳性慢性乙型肝炎、HBeAg阴性慢性HBV感染和HBeAg阴性慢性乙型肝炎等4个期^[2-7],因多项研究^[8-13]表明,所谓免疫耐受期或非活动期HBV感染均存在HBV特异性T淋巴细胞免疫;有HBV DNA整合,肝细胞癌发生已经启动;有疾病进展,而非良性期;(2)2019年版指南表2的题目为“慢性HBV感染自然病程分期”欠妥,各国指南均称自然史(natural history),国内也习惯称“自然史”,不应称自然病程分期;(3)该表2中右侧第一列抗-HBs、抗-HBe和抗-HBc是多余的,各国指南只列对慢性HBV感染自然史分期有用的HBsAg、HBeAg、HBV DNA、ALT和肝脏病理学等5项^[1](表

1);(3) 将所谓免疫清除期和再活动期的 HBV DNA 水平分别定为 $>10^4$ IU/mL 和 10^3 IU/mL, 与该指南推荐意见 6:“血清 HBV DNA 阳性、ALT 持续异常(大于正常值上限)且排除其他原因所致者, 建议抗病毒治疗”相矛盾。

2 将原免疫耐受期和非活动期分别称 HBeAg 阳性和阴性“慢性 HBV 感染”是否合适?

有专家认为, 将原免疫耐受期和非活动期分别称 HBeAg 阳性和阴性“慢性 HBV 感染”不合适, 建议将“免疫耐受期”称为“HBeAg 阳性慢性 HBV 携带者”, 将“非活动期”称为“非活动性 HBsAg 携带者”。但传染病学对“感染”和“疾病”是有不同定义的。例如: (1) HIV RNA 阳性, 但无任何临床症状和体征, 称为“HIV 感染”; 如 HIV RNA 阳性, 并有临床症状和体征, 则称为“艾滋病”^[14-15]。(2) 如粪便脊髓灰质炎病毒检测阳性, 但无任何临床症状和体征, 称“脊髓灰质炎病毒感染”; 如粪便脊髓灰质炎病毒检测阳性, 并有临床症状和体征, 则称为“脊髓灰质炎患者”。(3) 如新冠病毒核酸或抗原阳性, 但无任何症状和体征, 称为“新冠病毒感染”; 如新冠病毒核酸或抗原阳性, 并有临床症状和体征, 则称为“新冠病 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19)”。

3 免疫耐受期 HBV DNA 水平是 10^8 IU/mL 还是 10^7 IU/mL?

有专家根据参考文献^[16]提出, 将所谓免疫耐受期患者的 HBV DNA 水平定为 10^8 IU/mL。经查, 该文 HBV DNA 水平的单位是拷贝/mL, 且其免疫耐受期患者

的入组标准为 10^7 拷贝/mL。大部分指南界定的“免疫耐受期”HBV DNA 水平为 $>10^7$ IU/mL^[2-3, 17-23](表 2)。

表 2 各国指南界定的“免疫耐受期”HBV DNA 水平
Table 2 HBV DNA thresholds for the immune tolerant phase recommended by international guidelines

指南	HBV DNA 水平
美国临床胃肠肝病学会 2015	高水平 ($>20\ 000$ IU/mL)
美国肝病学会 2018	很高(典型 $>10^6$ IU/mL)
欧洲肝病学会 2017	$>10^7$ IU/mL
亚太肝病学会 2015	2×10^7 IU/mL
瑞典抗病毒治疗专家组 2020	高水平 ($>10^7$ IU/mL)
印度肝病学会 2018	$>10^7$ IU/mL
中国台湾肝病学会 2019	无数据
沙特肝病和移植学会 2021	高水平 ($>10^7$ IU/mL)
韩国肝病学会 2022	一般 $\geq 10^7$ IU/mL

4 有无不定期? 自然史 4 个期是否序贯的?

不定期是指初治慢性 HBV 感染者随访 1 年, 其 HBV DNA、ALT、HBsAg 水平及组织学不符合自然史的 4 期, 称为“不定期”患者, 占慢性 HBV 感染者的 28% ~ 55%^[24-26]。

由于本《指南》将 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(免疫清除期、免疫活动期)和 HBeAg 阴性乙型肝炎定义为 HBV DNA 阳性、ALT 异常、肝脏有显著炎症坏死和/或纤维化, 该 2 期一般无不定期。因此, 不定期主要是 HBeAg 阳性和阴性慢性 HBV 感染。因其疾病进展的风险较高, 可能需要抗病毒治疗^[24, 27]。

表 1 慢性 HBV 感染自然病程分期^[1]

Table 1 Phases of the natural course of chronic HBV infection^[1]

项目	免疫耐受期 (慢性 HBV 携带状态)	免疫清除期 (HBeAg 阳性 CHB)	免疫控制期(非活动性 HBsAg 携带状态)	再活动期 (HBeAg 阴性 CHB)
HBV 血清学标志物				
HBsAg (IU/mL)	$>1 \times 10^4$	+	$<1 \times 10^3$	+
抗-HBs	-	-	-	-
HBeAg	+	+	-	+/-
抗-HBe	-	-	+	+/-
抗-HBc	+	+	+	+
HBV DNA (IU/mL)	$>2 \times 10^7$	$>2 \times 10^4$	$<2 \times 10^3$	$\geq 2 \times 10^3$
ALT	正常	持续或反复升高	正常	持续或反复升高
肝脏病理学	无明显炎症坏死 和纤维化	有明显炎症坏死 和/或纤维化	无或仅有轻度炎症, 可 有不同程度的纤维化	有明显炎症坏死 和/或纤维化

为正确理解慢性HBV感染自然史的4个期与免疫和疾病进程的关系,经讨论,本《指南》特别作了2点说明:(1) 尽管自然史分期曾采用免疫学概念来描述,但尚缺乏直接的免疫学证据支持和免疫学指标界定,目前所采用的病毒学、生物化学和组织学指标也难以对所有感染者进行明确分期;(2) 慢性HBV感染自然史4个期不是序贯的,并非所有HBV感染者都会序贯出现这个4期。青少年或成年时期感染HBV,多无“免疫耐受期”,而直接进入“免疫清除期”;HBeAg阴性慢性乙型肝炎可以从HBeAg阳性慢性乙型肝炎直接发展而来,而并不一定要经过“非活动期”。但抗病毒治疗的HBeAg阳性慢性乙型肝炎,可由非活动期发展为HBeAg阴性慢性乙型肝炎^[28]。

5 慢性HBV自然史分期与临床诊断是否一致?

2019年版指南中,慢性HBV感染的自然史分期与临床诊断和慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的推荐意见不一致,但本《指南》两者已基本一致,仅HBeAg阳性慢性HBV感染临床诊断为“慢性HBV携带状态”;HBeAg阴性慢性HBV感染临床诊断为“非活动HBsAg携带状态”,但其诊断标准两者完全一致^[28]。

6 HBeAg阴性慢性HBV感染(非活动期、免疫控制期)的HBV DNA水平是否定为阴性?

本《指南》将HBeAg阴性慢性HBV感染(非活动期、免疫控制期)的HBV DNA水平定为阴性似欠合适:(1) 缺乏循证医学证据;(2) 与国际指南不一致,已发表的国际指南或专家意见均将HBeAg阴性慢性HBV感染(非活动期、免疫控制期)的HBV DNA水平定为 $<2\ 000\ \text{IU/mL}$ ^[2-4,6,18-21,23](表3);(3) 本指南将该期HBV感染者的HBsAg定为 $<1\ 000\ \text{IU/mL}$,一般HBsAg初治HBV感染者的HBV DNA很少为阴性。

7 小结

慢性HBV感染自然史可分为HBeAg阳性慢性HBV感染、HBeAg阳性慢性乙型肝炎、HBeAg阴性慢性HBV感染和HBeAg阴性慢性乙型肝炎;慢性HBV感染自然史的4个期不是序贯的,并非所有HBV感染者都会序贯出现这个4期;HBeAg阴性慢性乙型肝炎可以从HBeAg阳性慢性乙型肝炎直接发展而来,不一定要经过“非活动期”;但经抗病毒治疗的HBeAg

表3 各国指南建议HBeAg阴性慢性HBV感染(非活动期、免疫控制期)的HBV DNA水平

Table 3 HBV DNA thresholds for the HBeAg negative chronic HBV infection (inactive or immune control phase) recommended by international guidelines

指南	HBV DNA 水平
亚太肝病学会 2015	$<2\ 000\ \text{IU/mL}$
欧洲肝病学会 2017	$<2\ 000\ \text{IU/mL}$
美国肝病学会 2018	$<2\ 000\ \text{IU/mL}$
印度肝病学会 2018	$<2\ 000\ \text{IU/mL}$
瑞典肝病学会 2020	$<2\ 000\ \text{IU/mL}$
沙特肝病和移植学会 2020	$<2\ 000\ \text{IU/mL}$
美国临床胃肠肝病学会 2021	$<2\ 000\ \text{IU/mL}$
韩国肝病学会 2022	$<2\ 000\ \text{IU/mL}$
Dusheiko G 2023	$<2\ 000\ \text{IU/mL}$

阳性慢性乙型肝炎可经“非活动期”发展为HBeAg阴性慢性乙型肝炎(再活动期);不符合慢性HBV感染自然史4个期的患者,称为不定期,在慢性HBV感染者中占28%~55%,应引起重视;HBeAg阴性慢性HBV感染(非活动期、免疫控制期)的HBV DNA水平建议修改为 $<2\ 000\ \text{IU/mL}$,以便与国际指南一致。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

参考文献:

- [1] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2019) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(12): 2648-2669. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [3] ABAALKHAIL FA, AL-HAMOUDI WK, KHATHLAN A, et al. SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update [J]. Saudi J Gastroenterol, 2021, 27(3): 115-126. DOI: 10.4103/sjg.sjg_539_20.
- [4] MARTIN P, NGUYEN MH, DIETERICH DT, et al. Treatment algorithm for managing chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2021 Update [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(8): 1766-1775. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.036.
- [5] HOWELL J, HELLARD M. Making child's play of tolerance: Defining the immune-viral interplay during combination entecavir and pegylated interferon therapy for immune-

- tolerant hepatitis B infection [J]. *Hepatology*, 2022, 76(3): 554–557. DOI: 10.1002/hep.32450.
- [6] DUSHEIKO G, AGARWAL K, MAINI MK. New Approaches to chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 55–69. DOI: 10.1056/NEJMra2211764.
- [7] JENG WJ, PAPTAEODORIDIS GV, LOK A. Hepatitis B [J]. *Lancet*, 2023, 401(10381): 1039–1052. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01468-4.
- [8] BERTOLETTI A, KENNEDY PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(3): 258–263. DOI: 10.1038/cmi.2014.79.
- [9] MASON WS, GILL US, LITWIN S, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 986–998. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.012.
- [10] RUAN P, DAI X, SUN J, et al. Different types of viral–host junction found in HBV integration breakpoints in HBV–infected patients [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 1410–1416. DOI: 10.3892/mmr.2018.9709.
- [11] KOFFAS A, KUMAR M, GILL US, et al. Chronic hepatitis B: the demise of the ‘inactive carrier’ phase [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2): 290–300. DOI: 10.1007/s12072-021-10137-2.
- [12] NGUYEN MH, GARCIA RT, TRINH HN, et al. Histological disease in Asian–Americans with chronic hepatitis B, high hepatitis B virus DNA, and normal alanine aminotransferase levels [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(9): 2206–2213. DOI: 10.1038/ajg.2009.248.
- [13] GONG X, YANG J, TANG J, et al. A mechanistic assessment of the discordance between normal serum alanine aminotransferase levels and altered liver histology in chronic hepatitis B [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134532. DOI: 10.1371/journal.pone.0134532.
- [14] National Health Commission of the People’s Republic of China. Diagnosis for HIV/AIDS [S]. 2019–01–02. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断 [S]. 2019–01–02.
- [15] CASTRO KG, WARD JW, SLUTSKER L, et al. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults [J]. *MMWR Recomm Rep*, 1992, 41(RR-17): 1–19.
- [16] HUI CK, LEUNG N, YUEN ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune–tolerant phase [J]. *Hepatology*, 2007, 46(2): 395–401. DOI: 10.1002/hep.21724.
- [17] MARTIN P, LAU DT, NGUYEN MH, et al. A Treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2015 Update [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(12): 2071–2087. e16. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.007.
- [18] TERRAULT NA, LOK A, MCMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
- [19] SARIN SK, KUMAR M, LAU GK, et al. Asian–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update [J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 1–98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
- [20] WESTIN J, ALEMAN S, CASTEDAL M, et al. Management of hepatitis B virus infection, updated Swedish guidelines [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2020, 52(1): 1–22. DOI: 10.1080/23744235.2019.1675903.
- [21] ARORA A, SINGH SP, KUMAR A, et al. INASL position statements on prevention, diagnosis and management of hepatitis B virus infection in India: The Andaman Statements [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2018, 8(1): 58–80. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.12.001.
- [22] CHIEN RN, KAO JH, PENG CY, et al. Taiwan consensus statement on the management of chronic hepatitis B [J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(1 Pt 1): 7–38. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.11.008.
- [23] Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(2): 276–331. DOI: 10.3350/cmh.2021.0178.
- [24] HUANG DQ, LI X, LE MH, et al. Natural history and hepatocellular carcinoma risk in untreated chronic hepatitis B patients with indeterminate phase [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(8): 1803–1812. e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.019.
- [25] YAO K, LIU J, WANG J, et al. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone [J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(7): 1025–1033. DOI: 10.1111/jvh.13511.
- [26] ZHUANG H. Should chronic hepatitis B in the indeterminate phase be treated? [J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(9): 2033–2036. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.007. 庄辉. 不确定慢性乙型肝炎是否治疗? [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(9): 2033–2036. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.007.
- [27] SPRADLING PR, XING J, RUPP LB, et al. Distribution of disease phase, treatment prescription and severe liver disease among 1598 patients with chronic hepatitis B in the Chronic Hepatitis Cohort Study, 2006–2013 [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(10): 1080–1089. DOI: 10.1111/apt.13802.
- [28] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 version) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2023, 41(1): 3–28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050. 中华医学会肝病学分会, 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]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 3–28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.

收稿日期:2023-04-17; 录用日期:2023-05-01

本文编辑:王亚南

引证本文: ZHUANG H. Debate on the natural history of chronic hepatitis B virus infection during the update of Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (2022 Version) [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(6): 1295–1298.

庄辉. 《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》修订过程中关于慢性HBV感染自然史的讨论 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1295–1298.