

## · 特别报道 ·

## 儿童慢性乙型肝炎防治专家共识

中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会,  
中华医学会儿科学分会感染学组, 国家感染性疾病临床医学研究中心

**[摘要]** 为了规范儿童慢性乙型肝炎的预防、诊断和抗病毒治疗, 实现世界卫生组织提出的“2030年消除病毒性肝炎公共卫生危害”目标, 由中华医学会感染病学分会、肝病学分会、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组织有关专家, 以国内外慢性乙型肝炎防治指南及近年来儿童乙型肝炎抗病毒治疗的临床研究进展为依据, 结合我国诊疗实际情况及经验, 制定了《儿童慢性乙型肝炎防治专家共识》。以期临床医师做出合理的治疗决策提供更多的参考和依据。

**[关键词]** 慢性乙型肝炎; 儿童; 治疗; 预防; 共识

**[中国图书资料分类号]** R725.1; R512.62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2024)02-0097-16

**DOI:** 10.3969/j.issn.1007-8134.2024.02.001

## Expert consensus on the prevention and treatment of chronic hepatitis B in children

Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Group of Infectious diseases, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association; National Clinical Research Center for Infectious Diseases (Beijing)

Corresponding authors: WANG Fusheng, Chinese People's Liberation Army (PLA) General Hospital, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Beijing 100039, China. E-mail: fswang302@163.com; ZHU Shishu, the Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China. E-mail: 302zss@sina.com; XU Xiaoyuan, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China. E-mail: xiaoyuanxu6@163.com

**[Abstract]** The aim of this consensus is to standardize the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B in children and to achieve the goal of “eliminating viral hepatitis as a major public health threat by 2030” issued by the World Health Organization. Formulated by organized experts of the Chinese Society of Infectious Diseases and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Group of Infectious Diseases, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association, and National Clinical Research Center for Infectious Diseases (Beijing), the consensus provides the latest evidence and recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B in children.

**[Key words]** chronic hepatitis B; children; treatment; prevention; consensus

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2023YFC2308100); National Natural Science Foundation of China (82130019)

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<sup>[1]</sup>。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 B e 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<sup>[2-3]</sup>, 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<sup>[4-5]</sup>, 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 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、肝病学分会、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

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目 (2023YFC2308100); 国家自然科学基金重点课题 (82130019)

**[通信作者]** 王福生, E-mail: fswang302@163.com; 朱世殊, E-mail: 302zss@sina.com; 徐小元, E-mail: xiaoyuanxu6@163.com

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”, 各阶段年龄范围具体见附录 2。

表 1 影响评级的因素及其说明

因素	说明
利弊平衡	利弊间的差别越大, 越适合做出强推荐; 差别越小, 越适合做出弱推荐
证据质量	证据质量越高, 越适合做出强推荐
价值观和意愿	价值观和意愿差异越大, 或不确定性越大, 越适合做出弱推荐
成本 (资源配置)	一项干预措施的花费越高, 即消耗的资源越多, 越不适合做出强推荐

## 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<sup>[6]</sup>。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 4 650 万例<sup>[7]</sup>。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%<sup>[8]</sup>, 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%<sup>[9]</sup>。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%<sup>[10]</sup>。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<sup>[11-12]</sup>。

### (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%<sup>[1]</sup>, 1~5 岁儿童为 20%~30%, 而成人 HBV 感染后慢性化率仅约为 5%<sup>[13]</sup>。目前, 成人慢性 HBV 感染自然史研究较多<sup>[14-17]</sup>, 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<sup>[18]</sup>, 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”<sup>[19]</sup>。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%<sup>[19]</sup>。

研究显示, 儿童慢性 HBV 感染者 HBeAg 年自发清除率低于 5%<sup>[19-20]</sup>, HBsAg 年自发清除率不到 1%<sup>[20-22]</sup>。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<sup>[23]</sup>。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<sup>[24]</sup>; 有 0.01%~0.03% 的患儿在儿童时期罹患 HCC, 年发生率为 0.32%<sup>[1]</sup>。

## 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%<sup>[25]</sup>。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<sup>[26-27]</sup>。

目前孕妇抗病毒治疗的阈值一般为 HBV DNA  $\geq 2 \times 10^5$  IU/ml<sup>[14, 18, 28-29]</sup>；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<sup>[30-31]</sup>。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<sup>[18]</sup>。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<sup>[32-36]</sup>。此外，有证据初步证实 TAF 用于母婴阻断有效且安全性良好<sup>[37-39]</sup>。

**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<sup>[40]</sup>。一般新生儿全程接种 3 剂疫苗后，抗体阳转率为 97%~100%<sup>[41]</sup>，疫苗保护期限可达 30 年以上<sup>[42-44]</sup>。

**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<sup>[41, 45]</sup>。重组酵母乙型肝炎疫苗：每剂次

10  $\mu\text{g}$ <sup>[41]</sup>；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  $\mu\text{g}$ <sup>[45]</sup>，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<sup>[4, 30]</sup>。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<sup>[46]</sup>，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<sup>[28, 33]</sup>。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<sup>[28, 33]</sup>。

**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<sup>[47]</sup>，也可待体质量达到 2000 g 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<sup>[28, 45]</sup>。

### 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<sup>[33]</sup>。

**(2) 应用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<sup>[48]</sup>。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<sup>[49]</sup>。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<sup>[48]</sup>。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<sup>[48]</sup>。

(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<sup>[50]</sup>。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<sup>[51]</sup>。

(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 $\geq 28$  d，第3剂与第2剂间隔应 $\geq 60$  d，第3剂与第1剂间隔不小于4个月<sup>[45]</sup>。

**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<sup>[29, 52-53]</sup>，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<sup>[54]</sup>，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<sup>[55-57]</sup>。在新生儿中，黄疸可能是HBV感染的唯一体征<sup>[49]</sup>。

### （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<sup>[1, 58]</sup>，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<sup>[59]</sup>，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<sup>[60]</sup>。

**2. HBV病毒学检测**：我国HBV感染者基因

型多为 B 和 C 型<sup>[18]</sup>。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<sup>[59]</sup>。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 (AST): 国内一项入组了 2 054 例 CHB 儿童和 8 149 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<sup>[19]</sup>。目前国内外儿童 ALT 正常范围尚不一致<sup>[29, 61]</sup>,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 μmol/L,早期每日上升幅度多 ≥ 17.1 μmol/L<sup>[18]</sup>。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<sup>[18, 62]</sup>。

(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<sup>[49, 63]</sup>。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<sup>[64-65]</sup>。我国常采用的评分系统为炎症分级(G0~4)、纤维化分期(S0~4)系统<sup>[18]</sup>。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<sup>[18]</sup>,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<sup>[66]</sup>。TE 的诊断和预后价值在儿童乙型肝炎中研究较少<sup>[67]</sup>,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<sup>[68]</sup>。

**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 ≥ 6 个月,血清 HBeAg 阳性,成人 HBsAg 定量 > 10<sup>4</sup> IU/ml, HBV DNA > 2×10<sup>7</sup> IU/ml; 通常儿童 HBsAg > 2.5×10<sup>4</sup> IU/ml, HBV DNA > 10<sup>8</sup> 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“不确定期”。 不确定期的成人患者中, 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<sup>[69-70]</sup>; 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

总体目标: 通过对儿童 HBV 感染者及时进 行抗病毒治疗, 最大限度地抑制病毒复制 (HBV DNA 低于检测下限), 促进 HBeAg 血清学转换, 消除或减轻肝细胞炎症坏死和肝组织纤维化, 进 而追求临床治愈, 从而阻断或降低进展为成年期 慢性肝病和失代偿期肝硬化、肝衰竭、HCC 等终 末期肝病的风险<sup>[14, 18, 29, 71-72]</sup>。

研究显示起始抗病毒治疗的年龄是影响儿童 临床治愈的最主要因素之一, 年龄越小, 治愈率 越高<sup>[2]</sup>。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。

### (二) 治疗适应证

在启动抗病毒治疗前, 依据 HBV 感染儿童 的 ALT 水平、血清 HBV DNA、HBsAg 定量、 HBeAg 水平、肝脾 B 超和 / 或肝脏组织学情况, 以及年龄、家族史和伴随疾病等综合评估病情,

明确是否抗病毒治疗并制定抗病毒治疗的方案。

现有指南推荐对于 HBeAg 阳性 CHB 儿童及 时进行抗病毒治疗。1 ~ 7 岁组治愈率可达 40% 以上, 1 ~ 3 岁组治愈率高达 60%<sup>[2, 73]</sup>, 因此, 低龄儿童尽早开展抗病毒治疗有利于临床治愈。 HBeAg 阳性 CHB 儿童可选用有限疗程的干扰素  $\alpha$  或聚乙二醇干扰素  $\alpha$  (pegylated-interferon-alpha, PEG-IFN $\alpha$ ) 治疗以追求临床治愈, 也可选用核苷 (酸) 类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 治疗。 对于干扰素  $\alpha$  或 PEG-IFN $\alpha$  治疗未实现 HBeAg 血 清学转换的儿童, 可序贯联合 NAs 治疗<sup>[72]</sup>。对于 HBeAg 阴性 CHB 儿童, 治疗建议同 HBeAg 阳性 CHB 儿童<sup>[74]</sup>。

针对 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染儿童的抗病 毒治疗, 近年研究表明, 尽管此阶段儿童 ALT 水 平正常, 但有 89.4% 的患儿肝组织检查结果存在 一定程度的炎症或纤维化<sup>[65]</sup>。一些研究显示: HBeAg 阳性慢性 HBV 感染儿童抗病毒治疗安全 性好, HBeAg 血清学转换率在 22% 以上, HBsAg 转阴率在 17% 以上<sup>[75-77]</sup>, 提示低龄 (1 ~ 7 岁) 是影响治愈的主要因素<sup>[78-79]</sup>。

对于未获得临床治愈的儿童, 需考虑长期治 疗的安全性及耐药性问题<sup>[14, 50, 80]</sup>。抗病毒治疗药 物适用年龄和用法、用量在依据相关药物说明书 的基础上, 参照成人慢性乙型肝炎防治指南的推 荐意见, 并结合临床实践适当调整 (见附录 4 儿 童 HBV 感染者抗病毒药物推荐)<sup>[18, 29]</sup>。

**推荐意见 4:** 对于 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的 CHB 儿童, 无论年龄大小, 均应抗病毒治疗。(共 识水平: 92.31%)

**推荐意见 5:** 对于 HBeAg 阳性的慢性 HBV 感染儿童, 若年龄为 1 ~ 7 岁, 在与监护人充分 沟通且获取知情同意的前提下, 应考虑积极抗病 毒治疗; 对于 7 岁以上的儿童, 在与监护人充 分沟通且同意的情况下, 建议进行肝组织病理学 检查, 如肝组织炎症坏死分级  $G \geq 1$  或纤维化 分期  $S \geq 1$ , 应积极抗病毒治疗。(共识水平: 92.31%)

### (三) 儿童抗病毒治疗药物

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 (见附录 4 儿童 HBV 感染者抗病 毒药物推荐)。

#### 1. NAs 治疗

目前常用的 NAs 主要包括恩替卡韦 (entecavir,

ETV)、TDF、TAF和拉米夫定(lamivudine, LAM)。NAs类药物使用方便,耐受性好,具有强效抗病毒活性,被广泛用于CHB患者的治疗。

(1) NAs的疗效和安全性:

① ETV: 目前ETV被批准用于2岁及以上儿童,剂量为 $0.015\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,体质量大于30 kg者按 $0.5\text{ mg/d}$ 。ETV治疗HBeAg阳性初治儿童的III期临床试验数据显示<sup>[81]</sup>,ETV治疗48周后,与对照组相比,治疗组实现HBV DNA转阴和HBeAg血清学转换的比例显著升高(49.2%对比3.3%,24.2%对比3.3%, $P < 0.05$ ),而治疗组在96周时HBV DNA转阴率和HBeAg血清学转换率分别提高至64.2%和35.8%,治疗1年与2年的耐药性分别为0.6%和2.6%。

② TDF: 《慢性乙型肝炎防治指南(2022版)》推荐TDF用于治疗2岁或以上(体质量 $\geq 10\text{ kg}$ )儿童<sup>[18]</sup>,按体质量给药( $10\sim 35\text{ kg}$ ,  $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ;  $> 35\text{ kg}$ ,  $300\text{ mg/d}$ )。一项2~12岁组儿童采用TDF治疗48周的研究表明<sup>[82]</sup>,TDF治疗组的病毒抑制(HBV DNA  $< 69\text{ IU/ml}$ )率更高(治疗组77%对比对照组7%, $P < 0.001$ ),但HBeAg血清转换率差异无统计学意义(治疗组25%对比对照组24%)。另一项用于12~18岁CHB儿童的研究结果显示<sup>[83]</sup>,治疗72周时,治疗组和对照组HBV DNA  $< 400$ 拷贝/ml者分别占89%、0( $P < 0.001$ )。以上2项研究中,TDF治疗组肾小球滤过率的下降比对照组明显,骨密度的增加比安慰剂组减少。此外,2项临床研究均未出现耐药。

③ TAF: 《慢性乙型肝炎防治指南(2022版)》推荐TAF用于治疗12岁以上、体质量超过35 kg的儿童患者,剂量为 $25\text{ mg/d}$ <sup>[18]</sup>。TAF治疗6岁以上CHB儿童的III期临床试验显示,治疗安全且有效<sup>[84]</sup>,2024年3月美国食品和药品监督管理局更新了TAF用于治疗慢性乙型肝炎的适应证,将患者人群扩大至体质量至少25 kg的6岁及以上儿童。对于6~<12岁且体质量 $\geq 25\text{ kg}$ 者,可选用TAF治疗,推荐剂量为 $25\text{ mg/d}$ 。与TDF相比,TAF在成人CHB中应用引起的肾损害及骨密度降低的发生率显著减少,未来仍需儿童大样本研究数据以进一步明确安全性和有效性。

④ LAM: 因新生儿及婴幼儿HIV感染者接受包括LAM( $4\text{ mg/kg}$ , 2次/d)在内的三联药物抗逆转录病毒治疗有良好的安全性<sup>[85]</sup>,2岁以下且需要接受抗HBV治疗的儿童通常选择LAM治疗<sup>[3]</sup>,剂量为 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。值得注意的是,2岁以上儿童患者研究数据显示LAM治疗1年、2年、3年

的耐药率分别为19%、49%、64%<sup>[86-87]</sup>,因此采用LAM治疗时,需严格监测耐药的发生。

(2) NAs不良反应的预防、监测和处理:

① NAs病毒学突破和耐药的预防和处理: 在年龄准许情况下首选强效低耐药的一线药物(ETV、TDF、TAF)治疗,2岁以下CHB儿童使用LAM抗病毒治疗。LAM耐药者,1岁以上可加用干扰素 $\alpha$ ;对于ETV耐药者,可根据年龄联用或换用TDF/TAF(见附录5核苷(酸)类似物耐药挽救治疗推荐),或加用干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 。

② 少见不良反应的预防和处理: NAs安全性和耐受性较好,少见不良反应包括ETV引起的乳酸酸中毒、TDF所致骨密度增加的减缓和肾损伤。因此建议治疗前询问相关病史,治疗中出现血肌酐、血乳酸明显升高,血钙、血磷的明显下降,骨痛等症状的患者,应及时明确原因,考虑停药并改用其他药物,同时积极给予其他干预措施。

患者肌酐清除率 $< 50\text{ ml/min}$ 时,ETV和TDF均需调整剂量;患儿(年龄 $\geq 12$ 岁且体质量 $\geq 35\text{ kg}$ )使用TAF:肌酐清除率 $\geq 15\text{ ml/min}$ 或肌酐清除率 $< 15\text{ ml/min}$ 且正在接受血液透析的患儿无需调整TAF剂量,对于肌酐清除率 $< 15\text{ ml/min}$ 且未接受血液透析的患儿,尚无给药剂量推荐。

对于长期服用NAs的儿童及其监护人应多给予科普宣传教育,进一步提高儿童服药和监测的依从性。

(3) NAs的疗程: 目前关于NAs治疗CHB儿童的疗程并不明确。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022版)》提出:对于HBeAg阳性CHB患者,HBV DNA低于检测下限、HBeAg血清学转换后,若达到HBsAg  $< 100\text{ IU/ml}$ 时停药可降低停药后复发风险。对于HBeAg阴性CHB儿童可能需要更长期的治疗,NAs治疗持续至HBsAg转阴或不伴抗-HBs出现,随后继续巩固治疗至少6个月后可考虑停药。

2. 干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 治疗

(1) 干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 治疗的方案及疗效:

① 干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 单药治疗: 干扰素 $\alpha$ 已被推荐用于1岁以上CHB儿童的临床治疗,推荐剂量为隔日1次,每次按体表面积 $300\text{万}\sim 600\text{万}\text{ U/m}^2$ ,最大剂量不超过 $1000\text{万}\text{ U/m}^2$ <sup>[18, 29]</sup>。我国2017年的《聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 治疗慢性乙型肝炎专家共识》已推荐PEG-IFN $\alpha$ 治疗3岁以上儿童CHB患者,PEG-IFN $\alpha$ 推荐剂量为每周1次,基于体表面积选择用药剂量: $10^4\text{ }\mu\text{g/m}^2$ (详见附录4儿童HBV感染者抗病毒药物推荐)<sup>[88]</sup>,同时注意需综合考虑儿童的年龄、体质量以及对干扰素 $\alpha$

PEG-IFN $\alpha$  的耐受性以及及时调整。

② 干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  的疗程: CHB 儿童接受干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  治疗疗程一般建议为 48 周, 增加疗程可进一步提高治疗疗效, 但需充分评估延长疗程的利弊, HBsAg 转阴 (同时 HBeAg 转阴或不伴抗-HBe 出现) 的患儿根据抗-HBs 水平进行干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  巩固治疗, 12 ~ 24 周后停药, 但总疗程通常不超过 96 周。HBeAg 阳性 CHB 儿童未实现 HBsAg 转阴者, 治疗持续至 HBeAg 血清学转换后, 巩固治疗 12 ~ 24 周可考虑停药。

③ 干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  与 NAs 联合治疗: 目前临床实践发现 7 岁以下 CHB 儿童单用干扰素  $\alpha$  治疗可实现 48.8% 的 HBsAg 清除率<sup>[89]</sup>, 7 岁以上儿童采用单一的抗病毒治疗方案临床获益欠佳<sup>[2]</sup>。联用不同作用机制的抗病毒药物 (如 NAs 联合干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ ) 的策略正在积极的临床探索中<sup>[64, 90-91]</sup>。荟萃分析表明干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  和 NAs 联合治疗比干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  单药治疗的 HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 血清转换率、ALT 复常率更高, HBsAg 转阴 / 转换率方面未见显著差异<sup>[92]</sup>。

有研究表明, 1 ~ 7 岁 HBeAg 阳性 CHB 儿童单用 IFN- $\alpha$  和单用 NAs 治疗的 HBsAg 转阴率分别为 48.8% 和 22.2%<sup>[81, 89]</sup>。结合专家经验, 建议 1 ~ 7 岁 HBeAg 阳性 CHB 儿童可优先考虑采用起始 IFN- $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  单药治疗, 若患儿基线 HBV DNA > 10<sup>8</sup> IU/ml 或家长拒绝起始 IFN- $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  治疗可采用 NAs 起始治疗, 治疗期间根据临床应答适当调整方案。对于 7 岁以上的 HBeAg 阳性 CHB 儿童, 可采用起始 IFN- $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  联合 NAs 治疗以追求最大治疗获益。HBeAg 阳性慢性 HBV 感染儿童若考虑抗病毒治疗, 推荐采用起始 IFN- $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  联合 NAs 治疗。

(2) 干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  治疗的不良反应及禁忌证:

① 干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  的不良反应主要包括流感样症候群、外周血细胞减少、短暂性的生长延迟、神经精神异常、自身免疫现象等, 其主要特点及处理方式如下:

(i) 流感样症候群: 表现为发热、头痛、肌痛和乏力等<sup>[93-94]</sup>, 发热一般为中低热, 儿童出现发热 (> 38 °C) 或疼痛不适症状可以服用布洛芬或者对乙酰氨基酚解热镇痛对症治疗<sup>[95]</sup>。值得注意的是 2 ~ 6 岁儿童可出现高热惊厥, 治疗前应了解儿童既往是否有高热惊厥史, 治疗时干扰素

$\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  采用小剂量递增, 发热及时或者预先给予对症治疗, 一般不影响干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  继续治疗。少数患者有脱发, 出现皮疹, 个别儿童有一过性耳鸣等。(ii) 外周血细胞减少: 主要引起白细胞、中性粒细胞绝对计数和血小板降低, 如中性粒细胞绝对计数  $\leq 0.75 \times 10^9/L$  和 / 或血小板  $< 50 \times 10^9/L$ , 应降低干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  剂量; 1 ~ 2 周后复查, 如恢复, 则逐渐增加至原量。中性粒细胞绝对计数  $\leq 0.5 \times 10^9/L$  和 / 或血小板计数  $< 25 \times 10^9/L$ , 则应暂停使用干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 。对中性粒细胞明显降低者, 可试用口服升白细胞药物或粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 治疗。(iii) 短暂性生长延迟: 在干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  治疗期间部分儿童会发生体质量、生长指数改变, 但个体差异明显, 且停药后大部分可出现追赶性生长<sup>[96]</sup>。研究证明, 48 周的干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  治疗对儿童的身高、体质量无明显影响<sup>[97-99]</sup>, 但延长疗程至 96 周时可能有影响<sup>[97]</sup>。(iv) 神经精神异常: 可出现注意力不集中、睡眠异常, 青少年患者极少数可表现为不同程度的焦虑、抑郁和妄想等精神症状。应同精神心理方面的专科医师进一步诊治, 对症状严重者, 应及时停用干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 。

(v) 自身免疫现象: 一些患者可出现自身抗体, 少部分患者出现甲状腺疾病、血小板减少、银屑病、白斑、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮样综合征等<sup>[100]</sup>, 应请相关科室医师共同诊治, 轻者可以密切观察继续治疗, 严重者应停药。(vi) 其他少见的不良反应: 包括肾脏损害 (应除外合并急性肾小球肾炎) 和视网膜病变等, 应停止干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  治疗。

② 干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  治疗的禁忌证包括:

(i) 绝对禁忌证: 婴儿、自身免疫性疾病、未能控制的精神疾病、无法控制的癫痫发作、失代偿性肝硬化、严重的血细胞减少症、严重的感染、视网膜疾病和严重的心肺疾病。(ii) 相对禁忌证: 甲状腺疾病、既往抑郁症病史、未控制的糖尿病、高血压、心脏病。

推荐意见 6: 关于抗病毒治疗药物选择, 1 岁及以上儿童可考虑选用普通干扰素  $\alpha$  治疗, 2 岁及以上儿童可选用 ETV 或 TDF 治疗, 3 岁及以上儿童可选用 PEG-IFN $\alpha$ , 6 岁及以上儿童可选用 TAF 治疗 (1 岁以下婴儿治疗药物选择见推荐意见 11)。(共识水平: 100%)

推荐意见 7: 对于 1 ~ 7 岁的 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性 CHB 儿童, 在获得监护人知情同意基



基础上,可采用干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 或NAs单药治疗,治疗过程中根据儿童应答情况考虑是否联合治疗;对于7岁以上的HBeAg阳性或HBeAg阴性CHB儿童,充分考虑利弊后,可起始干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 联合NAs治疗。(共识水平:96.15%)

**推荐意见 8:** 儿童接受干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 治疗疗程一般建议为48周,延长疗程可进一步提高疗效,但需充分评估延长疗程的利弊,连续治疗总疗程不应超过96周。在干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 治疗期间应密切观察其对儿童生长的影响。(共识水平:94.23%)

**推荐意见 9:** NAs停药标准,对于HBeAg阳性CHB儿童,HBV DNA转阴、HBeAg血清学转换后,若达到HBsAg < 100 IU/ml时停药可降低停药后复发风险;对于HBeAg阴性CHB儿童,NAs治疗持续至HBsAg转阴伴或不伴抗-HBs出现,随后继续巩固治疗至少6个月后可考虑停药。(共识水平:92.31%)

**推荐意见 10:** 干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 停药标准,HBeAg阳性CHB儿童治疗持续至HBeAg转阴伴或不伴抗-HBe出现、HBsAg转阴伴或不伴抗-HBs出现后,巩固治疗12~24周可停药;未实现HBsAg转阴者,治疗持续至HBeAg血清学转换后,巩固治疗12~24周可考虑停药,总疗程通常不超过96周。(共识水平:92.31%)

#### (四) 慢性HBV感染儿童的监测和随访管理

**1. 慢性HBV感染儿童未治疗状态的管理** 慢性HBV感染未治疗状态的儿童,建议每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。

**2. 慢性HBV感染儿童抗病毒治疗过程中的监测** 抗病毒治疗过程中的定期监测是为了评估抗病毒治疗的疗效、监测耐药情况和不良反应,进一步提高用药依从性。

**(1) 应用PEG-IFN $\alpha$ 和干扰素 $\alpha$ 的儿童:** 血常规、肝功能检查,在治疗第1个月每1~2周检查1次,稳定后1~3个月检查1次;肾功能、甲状腺功能、自身抗体检测、HBV DNA、HBsAg定量、HBeAg和抗-HBe检测,每3个月1次;甲胎蛋白检测、腹部超声和/或肝脏硬度值测定等,无肝硬化者每6~12个月1次,肝硬化者每3~6

个月1次,必要时做增强CT或增强MRI以早期发现HCC;身高、体质量需每3~6个月测量1次,以评估生长发育情况。

**(2) 应用NAs类药物的儿童:** 每3~6个月检测1次肝功能、肾功能、HBV DNA定量和HBV血清学标志物等;甲胎蛋白检测、腹部超声检查和/或肝脏硬度值测定,无肝硬化者每6~12个月1次,肝硬化者每3~6个月1次;肝硬化患者必要时做增强CT或增强MRI以早期发现HCC。TDF治疗者,每6个月检测1次血磷、血钙水平,有条件者可监测肾小管早期损伤指标和骨密度。

**3. HBV感染儿童抗病毒治疗结束后的随访** 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学复发,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。

#### (五) 特殊情况

**1. 婴儿HBV感染者** 高暴露风险的婴儿,鼓励尽早行HBV血清学标志物和HBV DNA定量检测,若HBsAg、HBV DNA 1~3个月内持续阳性,则判定为已建立HBV感染。

**(1) 抗病毒治疗适应证:** 对于1岁以下HBV感染儿童,HBsAg、HBV DNA在1~3个月内持续阳性,且排除其他原因所致ALT持续异常(连续2次间隔2周以上检测ALT > ULN),考虑尽早应用LAM抗病毒治疗;若ALT持续正常,可结合监护人意愿综合考虑是否抗病毒治疗。

**(2) LAM抗病毒治疗方案及其疗效:** 临床上用于婴儿治疗的剂量为4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,若满1岁仍未实现临床治愈,可根据临床应答情况且在获取监护人知情同意的情况下加用干扰素 $\alpha$ ,具体治疗建议参考前述。

研究显示18例婴儿接受LAM抗病毒治疗12个月时,HBsAg累积转阴率为83%,治疗20个月,治愈率达100%<sup>[3]</sup>。另一项病例报告对4月龄

时确诊 HBV 感染的婴儿 (HBsAg、HBeAg 阳性; HBV DNA > 10<sup>9</sup> IU/ml) 进行 LAM 抗病毒治疗, 在治疗 19 个月后即实现临床治愈<sup>[101]</sup>。以上结果显示 LAM 治疗婴儿安全性良好, 均无严重不良反应。

(3) LAM 耐药的处理: 若出现 LAM 耐药, 在监护人知情同意情况下, 满 1 岁的患儿, 可选择加用干扰素  $\alpha$  治疗; 2 岁以上可考虑换用 TDF, 1~2 岁需充分沟通后决定是否谨慎换用 ETV 或 TDF。

(4) 监测和随访管理: 婴儿一旦有 HBV 感染, 在开始抗病毒治疗后每 3~6 个月检测 1 次肝功能、肾功能、HBV DNA 定量和 HBV 血清学标志物等, 以便及时发现应答不佳者, 满 1 岁或 2 岁后及时调整治疗方案以便提高疗效。

**推荐意见 11:** 1 岁以下确诊的 HBV 感染者, 若 ALT 持续 > ULN 且除外其他原因, 建议抗病毒治疗; 若 ALT 正常, 在取得监护人知情同意后考虑抗病毒治疗。药物选用 LAM (4 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 满 1 岁仍未实现临床治愈, 可加用干扰素  $\alpha$ 。(共识水平: 80.77%)

**2. 应答不佳及低病毒血症儿童** 成人 CHB 研究中, 接受 ETV、TDF 等且依从性好的 CHB 患者, 治疗 48 周及以上, 若 HBV DNA > 2 000 IU/ml 者定义为应答不佳; 若仍可检测到 HBV DNA, 但 < 2 000 IU/ml 者定义为低病毒血症<sup>[102]</sup>。以上标准儿童可参考。

**推荐意见 12:** 如 NAs 单药治疗 48 周及以上抗病毒治疗应答不佳或出现低病毒血症的儿童, 可选择序贯联合干扰素  $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$  治疗或考虑换用 / 加用其他符合年龄的 NAs 治疗。(共识水平: 98.08%)

**3. 肝硬化儿童** 如果 CHB 儿童出现肝硬化、肝脏功能急剧恶化或肝功能衰竭等危急情况, 需立即采取抗病毒治疗。肝功能、肾功能、HBV DNA 定量和 HBV 血清学标志物检查, 建议代偿期肝硬化儿童每 3~6 个月监测 1 次, 失代偿期肝硬化儿童每 3 个月监测 1 次; 肝硬化儿童应每 6 个月检测 1 次甲胎蛋白、腹部超声检查和 / 或肝脏硬度值; 必要时进行增强 CT 或增强 MRI 检查以早期发现 HCC, 行胃镜检查观察食管胃底静脉曲张情况。

**推荐意见 13:** 对出现肝硬化、肝脏功能急剧恶化和肝功能衰竭等的儿童需尽快抗病毒治疗。代偿期乙型肝炎相关肝硬化患儿, 可以选择符合

年龄的 ETV、TDF 的口服抗病毒药物治疗, 在密切监测下可以加用干扰素  $\alpha$  或 PEG-IFN $\alpha$  抗病毒治疗; 失代偿期乙型肝炎相关肝硬化患儿首选符合年龄的 ETV、TDF 口服, 禁用干扰素  $\alpha$  或 PEG-IFN $\alpha$  抗病毒治疗。(共识水平: 100%)

#### 4. HBV 合并其他病毒感染儿童

(1) HBV/HCV 共感染者: 所有 HBsAg 阳性者建议筛查抗-HCV, 如抗-HCV 阳性, 则需进一步行 HCV RNA 定量检测, 3 岁以上共感染的儿童 HCV RNA 定量检测阳性者, 建议同时接受抗 HCV 治疗<sup>[103]</sup>。

(2) HBV/HIV 共感染者: 在 HBV/HIV 共感染的成人患者中, 无论 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数如何, 若存在 HIV 疾病进展的情况, 建议立即启动抗逆转录病毒治疗。HBV/HIV 共感染者应同时治疗两种疾病, 根据患者年龄选用 TDF 或 TAF 联合 LAM 或依曲西他滨治疗。为避免诱导 HBV 对 NAs 耐药性的产生, 不推荐仅含有 1 种对 HBV 有活性的 NAs (TDF、TAF、LAM、ETV) 方案治疗乙型肝炎<sup>[18]</sup>。治疗过程中需对 HBV DNA、肝功能、肝脏影像学指标等进行监测。

**推荐意见 14:** 根据共感染的类型, 建议参照慢性丙肝和艾滋病诊疗指南分别进行抗病毒治疗。(共识水平: 100%)

**5. AHB 儿童** AHB 儿童症状多较轻, 早期可有恶心、无力等症状, 查体可见皮肤巩膜黄染、肝肿大等。实验室检查多为 HBsAg 阳性伴抗-HBc IgM 阳性; 肝功能检查显示 ALT 明显增高, 可伴或不伴有黄疸。抗病毒治疗可以促进儿童患者的临床治愈、减少慢性化风险<sup>[104-105]</sup>。临床治疗通常包括一般治疗和保肝降酶等药物治疗, 在充分遵循监护人意愿下选择是否抗病毒治疗。

**推荐意见 15:** 确诊的 AHB 儿童在发病过程中, 可根据年龄选用合适的药物进行抗病毒治疗, 促进患儿临床治愈、减少慢性化风险; 在 HBV DNA 转阴、HBeAg 血清学转换且 HBsAg 血清学转换后 1 个月可考虑停止抗病毒治疗。(共识水平: 96.15%)

**6. 器官移植 (肝脏移植) 儿童** 因 HBV 相关疾病 (包括肝衰竭、HCC) 进行肝脏移植时, 应合理选用抗 HBV 方案, 减少移植肝再感染 HBV 的风险。若需要移植的受者为 HBsAg 阳性, 术前需按年龄选择 NAs 口服抗病毒治疗<sup>[49, 106]</sup>。若无 HBV 感染的儿童受者接受抗-HBc 阳性捐献者的肝

脏移植时, 建议受者检测血清标志物、HBV DNA和抗-HBc滴度, 进行有效的乙型肝炎疫苗接种和HBIG注射, 并根据年龄预防性选用ETV或TDF治疗<sup>[49, 106]</sup>。

**7. 应用化疗或免疫抑制剂药物治疗的儿童** 因器官移植等原因接受免疫抑制治疗或细胞毒性化疗的HBV感染儿童, 采取抗病毒治疗有助于延缓儿童HBV相关的疾病进展<sup>[49, 107]</sup>。HBV感染的儿童需要长期或多周期免疫抑制治疗时, 应首选高耐药基因屏障的NAs(ETV或TDF)。HBsAg阴性、抗-HBc阳性的儿童, 若由于血液系统恶性肿瘤, 进行骨髓及干细胞移植、接受利妥昔单抗或联合治疗方案时, 应预防性给予NAs治疗<sup>[108-111]</sup>。

**推荐意见 16:** 对于因器官移植或其他原因接受免疫抑制治疗或细胞毒性化疗的HBV感染儿童应予以预防性NAs口服抗病毒治疗, 以防HBV再激活。(共识水平: 100%)

**8. HBV相关肾小球肾炎** 乙型肝炎病毒相关性肾炎(HBV-associated glomerulonephritis, HBV-GN)的发生与HBV感染密切相关, 儿童的HBV-GN发病率高于成人, 但近期也从13%以上降至5%以下<sup>[112]</sup>, 目前HBV-GN的确诊仍依赖肾活检<sup>[113]</sup>。对于诊断明确的HBV-GN, 应及时采取抗病毒治疗, 首选肾脏安全性良好的NAs或干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 抗病毒治疗<sup>[114-115]</sup>。

**推荐意见 17:** 对于HBV相关肾小球肾炎儿童首选符合年龄且肾脏安全性良好的NAs治疗, 也可酌情采用干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 抗病毒治疗。(共识水平: 98.08%)

**9. HBV相关HCC儿童** 儿童进展为HCC多合并肝硬化, 但肝脏储备功能较好<sup>[116]</sup>。因此对于CHB儿童需定期检测, 综合评价病情, 警惕HCC隐匿进展, 如发现有活动性肝炎或肝纤维化进展表现需积极抗病毒治疗。HBV相关性HCC患者根治术后应用干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 可降低HCC复发率, 有助于提高患者生存率。

**推荐意见 18:** HBV相关HCC儿童, 若HBsAg阳性, 建议根据儿童年龄、耐受性综合考虑选用NAs进行抗病毒治疗, 可酌情采用干扰素 $\alpha$ /PEG-IFN $\alpha$ 治疗。(共识水平: 100%)

## 五、尚待研究和解决的问题

1. 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。

2. 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。

3. 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。

4. 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。

5. 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。

6. 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。

**利益冲突声明** 本共识的制定由国家重点研发计划项目“婴儿及1~12岁儿童与成人慢性乙肝临床治愈和相关机制的研究”(2023YFC2308100)、国家自然科学基金重点课题“儿童慢性乙肝临床治愈和免疫学应答机制的研究”(82130019)资助。在共识制定过程中, 所有相关参与者均声明无利益冲突

## 主要执笔专家:

王福生(解放军总医院第五医学中心)

朱世殊(解放军总医院第五医学中心)

张敏(解放军总医院第五医学中心)

王建设(复旦大学附属儿科医院)

李双杰(湖南省儿童医院)

福军亮(解放军总医院第五医学中心)

李元元(解放军总医院第五医学中心)

郭玉明(解放军总医院第五医学中心)

李静(解放军总医院第五医学中心)

许红梅(重庆医科大学附属儿童医院)

欧阳文献(湖南省儿童医院)

南月敏(河北医科大学第三医院)

舒赛男(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

党双锁(西安交通大学第二附属医院)

徐小元(北京大学第一医院)

李太生(中国医学科学院北京协和医院)

侯金林 (南方医科大学南方医院)

**审阅和讨论专家**(按姓氏拼音排序, 排名不分先后):

白欣立 (河北医科大学第二医院)  
曹艳林 (中国医学科学院医学信息研究所)  
陈新月 (首都医科大学附属北京佑安医院)  
崔富强 (北京大学公共卫生学院)  
董漪 (解放军总医院第五医学中心)  
窦晓光 (中国医科大学附属盛京医院)  
胡鹏 (重庆医科大学附属第二医院)  
贾继东 (首都医科大学附属北京友谊医院)  
李伯安 (解放军总医院第五医学中心)  
李家斌 (安徽医科大学第一附属医院)  
李杰 (北京大学医学部)  
李永纲 (解放军总医院第五医学中心)  
林路平 (广州医科大学附属广州市第八人民医院)  
刘小乖 (西安市儿童医院)  
毛小荣 (兰州大学第一医院)  
潘启安 (美国纽约大学医学院)  
庞琳 (首都医科大学附属北京地坛医院)  
祁正红 (杭州市儿童医院)  
单庆文 (广西医科大学第一附属医院)  
尚佳 (河南省人民医院)  
唐红 (四川大学华西医院)  
王爱玲 (中国疾病预防控制中心妇幼保健中心)  
王方 (深圳市第三人民医院)  
王贵强 (北京大学第一医院)  
王晓玲 (北京儿童医院)  
魏来 (清华大学附属北京清华长庚医院)  
谢青 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)  
徐翼 (广州市妇女儿童医疗中心)  
尤红 (首都医科大学附属北京友谊医院)  
曾玫 (复旦大学附属儿科医院)  
张鸿 (成都市公共卫生临床医疗中心)  
赵景民 (解放军总医院第五医学中心)  
赵英仁 (西安交通大学第一附属医院)  
郑素军 (首都医科大学附属北京佑安医院)  
朱渝 (四川大学华西第二医院)  
庄辉 (北京大学医学部)

**方法学专家:**

姚晨 (北京大学临床研究所)  
阎小妍 (北京大学临床研究所)  
董冲亚 (北京大学临床研究所)

**【参考文献】**

[1] Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, *et al.* Hepatitis B virus infection in children and adolescents [J]. *Lancet*

*Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(6):466–476. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1.

- [2] Zhang M, Li J, Xu Z, *et al.* Functional cure is associated with younger age in children undergoing antiviral treatment for active chronic hepatitis B [J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(2):435–448. DOI: 10.1007/s12072-023-10631-9.
- [3] Zhu S, Dong Y, Wang L, *et al.* Early initiation of antiviral therapy contributes to a rapid and significant loss of serum HBsAg in infantile-onset hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(5): 871–875. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.009.
- [4] Zou H, Chen Y, Duan Z, *et al.* Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers [J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(2):e18–25. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x.
- [5] Wen WH, Chang MH, Zhao LL, *et al.* Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1):24–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.015.
- [6] Cui F, Blach S, Manzengo Mingiedi C, *et al.* Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(4):332–342. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7.
- [7] Huang C, Wu Y, Zhang C, *et al.* The burden of cirrhosis and other chronic liver diseases due to hepatitis B in children and adolescents: results from global burden of disease study 2019 [J]. *Front Public Health*, 2023, 11:1315392. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1315392.
- [8] Polaris Observatory C. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(10):879–907. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00197-8.
- [9] Cui F, Shen L, Li L, *et al.* Prevention of Chronic Hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(5):765–772. DOI: 10.3201/eid2305.161477.
- [10] Yin X, Wang W, Chen H, *et al.* Real-world implementation of a multilevel interventions program to prevent mother-to-child transmission of HBV in China [J]. *Nat Med*, 2024, 30(2):455–462. DOI: 10.1038/s41591-023-02782-x.
- [11] Li R, Shen M, Ong JJ, *et al.* Blueprint to hepatitis B elimination in China: A modelling analysis of clinical strategies [J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(10):100833. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100833.
- [12] Liu W, Zhuang T, Xia R, *et al.* Modelling the prevalence of hepatitis B towards eliminating it as a major public health threat in China [J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1):1179. DOI: 10.1186/s12889-022-13594-y.
- [13] Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics [J]. *Rev Med Virol*, 2016, 26(4):285–303. DOI: 10.1002/rmv.1885.
- [14] 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.
- [15] Barone M, Iannone A, Mezzapesa M, *et al.* Natural history and hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) spontaneous seroclearance in hepatitis B virus e-antigen (HBeAg)-negative patients with inactive chronic infection: a multicenter regional study from South Italy [J]. *Pathogens*, 2023, 12(10):1198. DOI: 10.3390/pathogens12101198.
- [16] Rodgers MA, Shah PA, Anderson M, *et al.* Characterization of HBV surface antigen isoforms in the natural history and treatment of HBV infection [J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(4):e0027. DOI: 10.1097/HC9.000000000000027.
- [17] Chua HH, Chen YH, Wu LL, *et al.* Antagonism between gut ruminococcus gnavus and akkermansia muciniphila modulates the

- progression of chronic hepatitis B [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(3):361–381. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.12.003.
- [18] You H, Wang FS, Li T, *et al.* Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (Version2022) [J]. *Infect Dis Immun*, 2023, 3(4):145–162. DOI: 10.1097/ID9.000000000000098.
- [19] Pan XB, Lu YQ, Lin SZ, *et al.* An assessment of upper limits of normal for ALT and the impact on evaluating natural course of chronic hepatitis B virus infection in Chinese Children [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(11):1660–1668. DOI: 10.1038/s41395-018-0248-8.
- [20] Hsu HY, Chang MH, Ni YH, *et al.* Long-term follow-up of children with postnatal immunoprophylaxis failure who were infected with hepatitis B virus surface antigen gene mutant [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(7):1047–1057. DOI: 10.1093/infdis/jis943.
- [21] Chiu YC, Liao SF, Wu JF, *et al.* Factors affecting the natural decay of hepatitis B surface antigen in children with chronic hepatitis B virus infection during long-term follow-up [J]. *J Pediatr*, 2014, 165(4):767–772. e761. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.059.
- [22] Wu JF, Su YR, Chen CH, *et al.* Predictive effect of serial serum alanine aminotransferase levels on spontaneous HBeAg seroconversion in chronic genotype B and C HBV-infected children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(1):97–100. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31822a033e.
- [23] Yang Y, Huang A, Zhao Y. Spontaneous loss of chronic HBV infection markers in treatment-naïve children: a systematic review and pooled meta-analyses [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19(5):649–660. DOI: 10.1080/14787210.2021.1845652.
- [24] Hu Y, Wu X, Ye Y, *et al.* Liver histology of treatment-naïve children with chronic hepatitis B virus infection in Shanghai China [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 123:112–118. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.08.017.
- [25] Cui F, Woodring J, Chan P, *et al.* Considerations of antiviral treatment to interrupt mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China [J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(5):1529–1537. DOI: 10.1093/ije/dyy077.
- [26] Pan X, Chen J, Zhou L, *et al.* Efficacy and safety of continuous antiviral therapy from preconception to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):13631. DOI: 10.1038/s41598-020-70644-4.
- [27] Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry interim report for 1 January 1989 through 31 July 2023 [EB/OL]. (2023-07-31) [2024-03-16]. <https://www.APRRegistry.com>.
- [28] 中华医学会儿科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会. 乙型肝炎病毒母婴传播预防临床指南 (2020) [J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(5):291–299. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200213-00101.
- [29] Terrault NA, Lok ASF, 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.
- [30] Lu Y, Zhu FC, Liu JX, *et al.* The maternal viral threshold for antiviral prophylaxis of perinatal hepatitis B virus transmission in settings with limited resources: a large prospective cohort study in China [J]. *Vaccine*, 2017, 35(48 Pt B):6627–6633. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.10.032.
- [31] Lu Y, Song Y, Zhai X, *et al.* Maternal hepatitis B e antigen can be an indicator for antiviral prophylaxis of perinatal transmission of hepatitis B virus [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1):555–564. DOI: 10.1080/22221751.2021.1899055.
- [32] Kumar M, Abbas Z, Azami M, *et al.* Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy [J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(2):211–253. DOI: 10.1007/s12072-021-10285-5.
- [33] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程 (2021年) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(4):313–318. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210206-00073.
- [34] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee [R]. In: *Prevention of Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus: Guidelines on Antiviral Prophylaxis in Pregnancy*. Geneva: World Health Organization © World Health Organization 2020, 2020.
- [35] Pan CQ, Duan Z, Dai E, *et al.* Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(24):2324–2334. DOI: 10.1056/NEJMoa1508660.
- [36] Funk AL, Lu Y, Yoshida K, *et al.* Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(1):70–84. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30586-7.
- [37] Ding Y, Cao L, Zhu L, *et al.* Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a national cohort study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(8):1377–1386. DOI: 10.1111/apt.16043.
- [38] Zeng QL, Zhang HX, Zhang JY, *et al.* Tenofovir alafenamide for pregnant Chinese women with active chronic hepatitis B: a multicenter prospective study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(12):2826–2837. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.012.
- [39] Chen R, Zou J, Long L, *et al.* Safety and efficacy of tenofovir alafenamide fumarate in early-middle pregnancy for mothers with chronic hepatitis B [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8:796901. DOI: 10.3389/fmed.2021.796901.
- [40] Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(3):37. DOI: 10.21037/atm.2016.11.52.
- [41] Wei KP, Zhu FC, Liu JX, *et al.* The efficacy of two different dosages of hepatitis B immunoglobulin combined with hepatitis B vaccine in preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a prospective cohort study [J]. *Vaccine*, 2018, 36(2):256–263. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.037.
- [42] Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, *et al.* Protection and antibody levels 35 years after primary series with hepatitis B vaccine and response to a booster dose [J]. *Hepatology*, 2022, 76(4):1180–1189. DOI: 10.1002/hep.32474.
- [43] Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, *et al.* Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose [J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(1):16–22. DOI: 10.1093/infdis/jiv748.
- [44] Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, *et al.* Hepatitis B vaccines [J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(12 Suppl 2):S343–S351. DOI: 10.1093/infdis/jiaa668.
- [45] National Health Commission Of The People's Republic Of China. Childhood Immunization Schedule for National Immunization Program Vaccines – China (Version 2021) [J]. *China CDC Wkly*, 2021, 3(52):1101–1108. DOI: 10.46234/ccdcw2021.270.
- [46] 中华医学会肝病学会. 感染乙型肝炎病毒的育龄女性临床管理共识 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3):204–208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.009.
- [47] World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017– Recommendations [J]. *Vaccine*, 2019, 37(2):223–225. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.046.
- [48] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, *et al.* 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(3):e44–100. DOI: 10.1093/cid/cit684.
- [49] Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, *et al.* Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines:

- consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4):814–829. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.016.
- [50] 郭翔. 特殊健康状况儿童预防接种专家共识之二十四——实体器官移植与预防接种 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(7):540–541. DOI: 10.19538/j.ek2019070603.
- [51] 张家旭, 封明轩, 邱必军, 等. 儿童肝移植受者疫苗接种的研究进展 [J]. *中华器官移植杂志*, 2021, 42(5):312–316. DOI: 10.3760/cma.j.cn421203-20201106-00379.
- [52] Haber BA, Block JM, Jonas MM, *et al.* Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B [J]. *Pediatrics*, 2009, 124(5):e1007–1013. DOI: 10.1542/peds.2009-0567.
- [53] Connors EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, *et al.* Screening and testing for hepatitis B virus infection: CDC recommendations – United States, 2023 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2023, 72(1):1–25. DOI: 10.15585/mmwr.r7201a1.
- [54] Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, *et al.* Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(8):943–949. DOI: 10.1086/521864.
- [55] Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, *et al.* Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study [J]. *Hepatology*, 2006, 43(3):556–562. DOI: 10.1002/hep.21077.
- [56] Devictor D, Tissieres P, Durand P, *et al.* Acute liver failure in neonates, infants and children [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 5(6):717–729. DOI: 10.1586/egh.11.57.
- [57] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2018年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(1):18–26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.01.006.
- [58] World Health Organization. WHO guidelines on hepatitis B and C testing [EB/OL]. (2017-02-16) [2024-03-16]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>.
- [59] Zhang L, Gui XE, Wang B, *et al.* Serological positive markers of hepatitis B virus in femoral venous blood or umbilical cord blood should not be evidence of in-utero infection among neonates [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1):408. DOI: 10.1186/s12879-016-1754-1.
- [60] Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(23):3582–3585. DOI: 10.3748/wjg.v11.i23.3582.
- [61] Bussler S, Vogel M, Pietzner D, *et al.* New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage [J]. *Hepatology*, 2018, 68(4):1319–1330. DOI: 10.1002/hep.29542.
- [62] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11):846–865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008.
- [63] Dezsőfi A, Baumann U, Dhawan A, *et al.* Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(3):408–420. DOI: 10.1097/mpg.0000000000000632.
- [64] Pan J, Wang H, Yao T, *et al.* Clinical predictors of functional cure in children 1–6 years-old with chronic hepatitis B [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(3):405–411. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00142.
- [65] 张鸿飞, 朱世殊, 杨晓晋, 等. 小儿乙、丙型肝炎临床与病理研究 [J]. *传染病信息*, 2006, 19(3):130–131, 141. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2006.03.016.
- [66] Tokuhara D, Cho Y, Shintaku H. Transient elastography-based liver stiffness age-dependently increases in children [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166683. DOI: 10.1371/journal.pone.0166683.
- [67] McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, *et al.* Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus [J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135(9):759–768. DOI: 10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00006.
- [68] Xu Z, Zhao J, Liu J, *et al.* Assessment of liver fibrosis by transient elastography in young children with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(3):602–610. DOI: 10.1007/s12072-021-10194-7.
- [69] 庄辉. 不确定慢性乙型肝炎抗病毒治疗再探讨 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(10):2273–2276. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.001.
- [70] 中华医学会肝病学分会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2):131–136. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220209-00060.
- [71] Lai MW, Chang MH. Updates in the management of hepatitis B in children [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(11):1065–1076. DOI: 10.1080/17474124.2019.1686975.
- [72] 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.
- [73] Wu X, Yao Z, Lai X, *et al.* Age at treatment initiation predicts response in children with chronic hepatitis B [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 58(9):866–873. DOI: 10.1111/apt.17667.
- [74] 朱世殊, 董漪, 王丽旻, 等. 1~7岁儿童E抗原阴性慢性乙型肝炎肝脏病理特征及抗病毒治疗效果 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(8):587–591. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.006.
- [75] Zhu S, Zhang H, Dong Y, *et al.* Antiviral therapy in hepatitis B virus-infected children with immune-tolerant characteristics: a pilot open-label randomized study [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6):1123–1128. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.037.
- [76] D'Antiga L, Aw M, Atkins M, *et al.* Combined lamivudine/interferon-alpha treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study [J]. *J Pediatr*, 2006, 148(2):228–233. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.09.020.
- [77] Poddar U, Yachha SK, Agarwal J, *et al.* Cure for immune-tolerant hepatitis B in children: is it an achievable target with sequential combo therapy with lamivudine and interferon? [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(5):311–316. DOI: 10.1111/jvh.12007.
- [78] Li J, Fan P, Xu Z, *et al.* Functional cure of chronic hepatitis B with antiviral treatment in children having high-level viremia and normal or mildly elevated serum aminotransferase [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(5):1011–1022. DOI: 10.14218/jcth.2023.00014.
- [79] 朱世殊, 董漪, 张鸿飞, 等. 慢性乙型肝炎儿童免疫耐受期随机对照干扰素序贯联合拉米夫定抗病毒治疗的疗效影响因素研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(8):604–609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.004.
- [80] Wong GL, Seto WK, Wong VW, *et al.* Review article: long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(6):730–737. DOI: 10.1111/apt.14497.
- [81] Jonas MM, Chang MH, Sokal E, *et al.* Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2016, 63(2):377–387. DOI: 10.1002/hep.28015.
- [82] Chang MH, Park JH, Bezerra JA, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in children with chronic hepatitis B (CHB) [J]. *Hepatology*, 2018, 68(S1):49A. DOI: 10.1002/hep.30256.
- [83] Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with

- chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2012, 56(6):2018–2026. DOI: 10.1002/hep.25818.
- [84] Schwarz KB, Bezerra JA, Choe BH, *et al.* Efficacy and safety of tenofovir alafenamide(TAF) at 2 year in children and adolescents with chronic hepatitis B(CHB) [J]. *Hepatology*, 2023, 78(S1):S515–S517. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000580.
- [85] 中华医学会儿科学分会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版) [J]. *中华传染病杂志*, 2021, 39(12):715–735. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365–20211030–00378.
- [86] Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, *et al.* Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(22):1706–1713. DOI: 10.1056/NEJMoa012452.
- [87] Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, *et al.* Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2006, 43(2):225–232. DOI: 10.1002/hep.21020.
- [88] 张文宏, 张大志, 窦晓光, 等. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 治疗慢性乙型肝炎专家共识 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(9):678–686. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2017.09.007.
- [89] 朱世殊, 董漪, 徐志强, 等. 1~7岁慢性乙型肝炎HBeAg阳性儿童经抗病毒治疗HBsAg清除率的回顾性研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(10):738–743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2016.10.005.
- [90] Tajiri H, Takano T, Tanaka Y, *et al.* Suppression of hepatitis B surface antigen production by combination therapy with nucleotide analogues and interferon in children with genotype C hepatitis B virus infection [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(13):1172–1177. DOI: 10.1111/hepr.13227.
- [91] Bajin IY, Demir H, Saltik-Temizel IN, *et al.* Long term follow-up of children with chronic hepatitis B: a single center experience [J]. *Turk J Pediatr*, 2019, 61(6):846–851. DOI: 10.24953/turkjp.2019.06.004.
- [92] Li M, Li Q, Qu J, *et al.* The effectiveness of combination therapy with interferon and nucleoside analogs in pediatric patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(1):52–62. DOI: 10.1007/s12072–022–10415–7.
- [93] Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, *et al.* Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(5):988–995. DOI: 10.1016/s0016–5085(98)70318–x.
- [94] Vajro P, Tedesco M, Fontanella A, *et al.* Prolonged and high dose recombinant interferon alpha-2b alone or after prednisone priming accelerates termination of active viral replication in children with chronic hepatitis B infection [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1996, 15(3):223–231. DOI: 10.1097/00006454–199603000–00010.
- [95] 张鸿飞, 杨晓晋, 朱世殊.  $\alpha$ 干扰素治疗小儿慢性肝炎副作用的长期观察 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2000, 14(4):376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003–9279.2000.04.021.
- [96] 张敏, 朱世殊. 儿童慢性乙型肝炎的诊治现状及进展 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(3):231–236. DOI: 10.3969/j.issn.1007–8134.2018.03.008.
- [97] 王丽旻, 张鸿飞, 董漪, 等.  $\alpha$ 干扰素治疗慢性乙型肝炎儿童对身高及体质量的影响 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(1):11–14. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000–6680.2017.01.003.
- [98] Comanor L, Minor J, Conjeevaram HS, *et al.* Impact of chronic hepatitis B and interferon- $\alpha$  therapy on growth of children [J]. *J Viral Hepat*, 2001, 8(2):139–147. DOI: 10.1046/j.1365–2893.2001.00262.x.
- [99] Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, *et al.* Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial [J]. *Hepatology*, 2012, 56(2):523–531. DOI: 10.1002/hep.25690.
- [100] 王丽旻, 张鸿飞, 董漪, 等.  $\alpha$ 干扰素治疗慢性乙型肝炎儿童诱发甲状腺功能紊乱的临床研究 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(24):4383–4386. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674–0785.2014.24.015.
- [101] Zhang YT, Liu J, Pan XB, *et al.* Successful treatment of infantile hepatitis B with lamivudine: a case report [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(14):3442–3448. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i14.3442.
- [102] 鲁凤民, 封波, 郑素军, 等. 核苷(酸)类似物经治的慢性乙型肝炎患者低病毒血症的研究现状 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(6):1268–1274. DOI: 10.3969/j.issn.1001–5256.2021.06.007.
- [103] 中华医学会儿科学分会, 中华医学会儿科学分会. 丙型肝炎防治指南(2022年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(12):1332–1348. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113–20221220–00605.
- [104] Wang FS, Li J, Zhang C. Why is the functional cure rate of young children with chronic hepatitis B receiving antiviral therapy considerably high? [J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(1):296–298. DOI: 10.1007/s12072–023–10597–8.
- [105] 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.
- [106] Perrillo R. Hepatitis B virus prevention strategies for antibody to hepatitis B core antigen-positive liver donation: a survey of North American, European, and Asian-Pacific transplant programs [J]. *Liver Transpl*, 2009, 15(2):223–232. DOI: 10.1002/lt.21675.
- [107] Jonas MM, Block JM, Haber BA, *et al.* Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options [J]. *Hepatology*, 2010, 52(6):2192–2205. DOI: 10.1002/hep.23934.
- [108] Looma R, Rowley A, Wesley R, *et al.* Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy [J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(7):519–528. DOI: 10.7326/0003–4819–148–7–200804010–00008.
- [109] Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, *et al.* A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial [J]. *Hepatology*, 2008, 47(3):844–853. DOI: 10.1002/hep.22106.
- [110] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, *et al.* Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(5):1170–1180. DOI: 10.1093/annonc/mdq583.
- [111] Viganò M, Vener C, Lampertico P, *et al.* Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(1):125–131. DOI: 10.1038/bmt.2010.70.
- [112] Xu H, Sun L, Zhou LJ, *et al.* The effect of hepatitis B vaccination on the incidence of childhood HBV-associated nephritis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2003, 18(12):1216–1219. DOI: 10.1007/s00467–003–1277–z.
- [113] Li X, Huang A, Zhou P, *et al.* Differences in tissue expression of HBV markers in children with HBV-associated glomerulonephritis [J]. *Ren Fail*, 2011, 33(9):885–891. DOI: 10.3109/0886022X.2011.605979.
- [114] 詹欣宇, 肖琳, 银皓, 等. 乙型肝炎病毒相关性肾炎药物治疗的Meta分析 [J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2014, 6(1):38–45. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7380.2014.01.009.
- [115] Fu B, Ji Y, Hu S, *et al.* Efficacy and safety of anti-viral therapy for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis

[J]. PLoS One, 2020, 15(1):e0227532. DOI: 10.1371/journal.pone.0227532.

[116] 孙文博, 杜春海. 儿童和青少年肝细胞癌的临床病理特征和预后分析 [J]. 肝脏, 2022, 27(6):634-636, 643. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.06.002.

## 附录

### 附录 1 术语的定义

**临床治愈:** 停止抗病毒治疗后, 随访 12 周以上, 仍保持 HBV DNA 检测不到, ALT 复常, HBeAg 阴性, HBsAg 阴性伴或不伴抗-HBs 出现。

**病毒学突破:** 核苷(酸)类似物(NAs)治疗依从性良好的患者, 在未更改治疗的情况下, HBV DNA 水平比治疗中最低值升高  $> 1 \log_{10}$  IU/ml, 或转阴性后又转为阳性, 并在 1 个月后以相同试剂重复检测确证, 可有或无 ALT 升高。

**病毒学复发:** 获得病毒学应答的患者停药后, 间隔 1 个月 2 次检测 HBV DNA 均  $> 2 \times 10^3$  IU/ml。

**临床复发:** 病毒学复发并且 ALT  $> 2 \times$  ULN, 但应排除其他因素引起的 ALT 增高。

**耐药:** 在抗病毒治疗过程中, 检测到与 HBV 耐药相关的基因突变, 称为基因型耐药; 体外实验显示, 抗病毒药物敏感性降低, 并与基因耐药相关, 称为表型耐药。

### 附录 2 儿童各阶段年龄范围定义

本共识采用的年龄界定参考《儿科学》(第九版), 规定为:

- (1) 新生儿期: 自胎儿娩出脐带结扎时开始至 28 d 之前, 此期实际包含在婴儿期内;
- (2) 婴儿期: 自出生到 1 周岁之前;
- (3) 幼儿期: 自 1 岁至满 3 周岁之前;

- (4) 学龄前期: 自 3 周岁至 6~7 岁入小学前;
- (5) 学龄期: 自入小学始(6~7 岁)至青春前期;
- (6) 青春期: 年龄范围一般从 10~20 岁。

### 附录 3 中国《儿童临床常用生化检验项目参考区间》各年龄段 ALT 参考区间 (U/L)

年龄	28 天~<1 岁	1 岁~<2 岁	2 岁~<13 岁	13 岁~18 岁
男	8~71 U/L	8~42 U/L	7~30 U/L	7~43 U/L
女				6~29 U/L

### 附录 4 儿童 HBV 感染者抗病毒药物推荐

药物名称	用药年龄	用法和用量
IFN- $\alpha$	$\geq 1$ 岁	每次 300 万~600 万 U/m <sup>2</sup> 体表面积, 最大剂量不超过 1 000 万 U/m <sup>2</sup> , 隔日 1 次
Peg-IFN- $\alpha$	$\geq 3$ 岁	每周 1 次, 按体表面积给药: 0.51~0.53 m <sup>2</sup> , 45 $\mu$ g/周; 0.54~0.74 m <sup>2</sup> , 65 $\mu$ g/周; 0.75~1.08 m <sup>2</sup> , 90 $\mu$ g/周; 1.09~1.51 m <sup>2</sup> , 135 $\mu$ g/周; $> 1.51$ m <sup>2</sup> , 180 $\mu$ g/周
LAM	$\geq 0$ 岁	$< 2$ 岁, 4 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ; $\geq 2$ 岁, 3 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ; 最大剂量为 100 mg/d, 每日 1 次
ETV	$\geq 2$ 岁	10~30 kg 按体重给药 0.015 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ; $> 30$ kg, 0.5 mg/d
TDF	$\geq 2$ 岁	10~35 kg 按体重给药 8 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> ; $> 35$ kg, 300 mg/d
TAF	$\geq 6$ 岁	25 mg/d (体重 $\geq 25$ kg)

注: IFN $\alpha$ : 干扰素  $\alpha$ ; PEG-IFN $\alpha$ : 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ ; LAM: 拉米夫定; ETV: 恩替卡韦; TDF: 富马酸替诺福韦酯; TAF: 富马酸丙酚替诺福韦

### 附录 5 核苷(酸)类似物(NAs)耐药挽救治疗推荐

耐药种类	推荐药物
LAM 耐药	换用 TDF 或 TAF
ETV 耐药	ETV 联合 TDF, 或 ETV 联合 TAF, 或换用 TDF 或 TAF

注: LAM: 拉米夫定; ETV: 恩替卡韦; TDF: 富马酸替诺福韦酯; TAF: 富马酸丙酚替诺福韦

编后语 编辑部对所刊载内容未作编辑加工