

ICS 11.020

C59

备案号:25522—2009

WS

中华人民共和国卫生行业标准

WS 299—2008

乙型病毒性肝炎诊断标准

Diagnostic criteria for viral hepatitis B

2008-12-11 发布

2009-06-15 实施



中华人民共和国卫生部 发布

目 次

前言	III
1 范围	1
2 术语和定义	1
3 诊断原则	1
4 诊断分类	1
5 诊断	1
6 鉴别诊断	3
附录 A(规范性附录)乙型病毒性肝炎血清学检测方法、HBV 感染的标记物判定标准、 急性 HBV 感染标记物诊断标准和慢性 HBV 感染标记物诊断标准	4
附录 B(资料性附录)病原学、流行病学、临床表现、实验室检查、病理学、影像学检查以及 肝衰竭的分类和诊断	8
附录 C(资料性附录)常见导致 ALT 升高的疾病	13

前 言

根据《中华人民共和国传染病防治法》制定本标准。

按照国家质检总局、国家标准委员会公告(2005 年第 146 号),GB15990—1995《乙型病毒性肝炎的诊断标准及处理原则》自本标准实施之日起废止。

本标准的附录 A 为规范性附录,附录 B 和附录 C 为资料性附录。

本标准由卫生部传染病标准专业委员会提出。

本标准由中华人民共和国卫生部批准。

本标准起草单位:北京大学第一医院、中国疾病预防控制中心。

本标准主要起草人:王贵强、贾继东、王豪、成军、魏来、庄辉、梁晓峰、毕胜利、崔富强、李兰娟。

乙型病毒性肝炎诊断标准

1 范围

本标准规定了乙型病毒性肝炎(简称乙肝)的诊断依据、诊断原则、诊断和鉴别诊断。
本标准适用于全国各级各类医疗卫生机构及其工作人员对乙型病毒性肝炎的诊断、报告。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

2.1

乙肝病毒 hepatitis B virus, HBV

属嗜肝脱氧核糖核酸病毒科,其核酸由不完全双链 DNA 组成,约 3 200 个核苷酸,能引起人类乙型病毒性肝炎。

2.2

乙肝病毒表面抗原 hepatitis B surface antigen, HBsAg

HBV 外膜蛋白的主要成分,是感染乙肝病毒的标志之一。

2.3

乙肝病毒 e 抗原 hepatitis B e antigen, HBeAg

是 HBV 前 C 区和 C 区基因编码的分泌型蛋白,分子量约 15kD。是 HBV DNA 复制的标志之一。

2.4

乙肝病毒核心抗体 antibody to hepatitis B core antigen(HBcAg), 抗-HBc

是 HBV 感染后核心抗原(HBcAg)刺激机体产生的抗体,提示 HBV 的现症感染或既往感染,其中抗-HBc IgM 阳性表明患者为急性 HBV 感染,抗-HBc IgG 阳性,但抗-HBc IgM 阴性或低水平表示慢性或既往感染。

2.5

乙肝病毒脱氧核糖核酸 hepatitis B virus deoxyribonucleic acid, HBV DNA

是 HBV 的基因组,含有 HBV 的全部遗传信息。是反映病毒复制的指标。

2.6

丙氨酸氨基转移酶 alanine aminotransferase, ALT

主要存在于各种组织的细胞中,以肝细胞中含量最高,当肝细胞炎症、坏死或肝细胞膜通透性增加时,ALT 可释放入血,使血中该酶的活性显著升高,故此酶是反映肝细胞损伤的血清生化指标。

3 诊断原则

乙肝的诊断依据流行病学资料、临床表现、实验室检查、病理学及影像学检查等进行初步诊断,确诊须依据血清 HBV 标志和 HBV DNA 检测结果。

4 诊断分类

根据临床特点和实验室检查等将乙肝分为不同临床类型,包括急性乙肝、慢性乙肝、乙肝肝硬化、乙肝病毒相关的原发性肝细胞癌等。

5 诊断

5.1 急性乙肝

5.1.1 近期出现无其他原因可解释的乏力和消化道症状,可有尿黄、眼黄和皮肤黄疸。

5.1.2 肝脏生化检查异常,主要是血清 ALT 和 AST 升高,可有血清胆红素升高。

5.1.3 HBsAg 阳性。

5.1.4 有明确的证据表明 6 个月内曾检测血清 HBsAg 阴性。

5.1.5 抗-HBc IgM 阳性 1:1 000 以上。

5.1.6 肝组织学符合急性病毒性肝炎改变。

5.1.7 恢复期血清 HBsAg 阴转,抗 HBs 阳转。

5.1.8 疑似急性乙肝病例

符合下列任何一项可诊断:

5.1.8.1 同时符合 5.1.1 和 5.1.3。

5.1.8.2 同时符合 5.1.2 和 5.1.3。

5.1.9 确诊急性乙肝病例

符合下列任何一项可诊断:

5.1.9.1 疑似病例同时符合 5.1.4。

5.1.9.2 疑似病例同时符合 5.1.5。

5.1.9.3 疑似病例同时符合 5.1.6。

5.1.9.4 疑似病例同时符合 5.1.7。

5.2 慢性乙肝

5.2.1 急性 HBV 感染超过 6 个月仍 HBsAg 阳性或发现 HBsAg 阳性超过 6 个月(参见附录 A)。

5.2.2 HBsAg 阳性持续时间不详,抗 HBc IgM 阴性。

5.2.3 慢性肝病患者的体征如肝病面容,肝掌、蜘蛛痣和肝、脾肿大等(参见附录 B)。

5.2.4 血清 ALT 反复或持续升高,可有血浆白蛋白降低和(或)球蛋白升高,或胆红素升高(参见附录 B)。

5.2.5 肝脏病理学有慢性病毒性肝炎的特点(参见附录 B)。

5.2.6 血清 HBeAg 阳性或可检出 HBV DNA,并排除其他导致 ALT 升高的原因(见附录 C)。

5.2.7 疑似慢性乙肝病例

符合下列任何一项可诊断:

5.2.7.1 符合 5.2.1 和 5.2.3。

5.2.7.2 符合 5.2.2 和 5.2.3。

5.2.7.3 符合 5.2.2 和 5.2.4。

5.2.8 确诊慢性乙肝病例

符合下列任何一项可诊断:

5.2.8.1 同时符合 5.2.1、5.2.4 和 5.2.6。

5.2.8.2 同时符合 5.2.1、5.2.5 和 5.2.6。

5.2.8.3 同时符合 5.2.2、5.2.4 和 5.2.6。

5.2.8.4 同时符合 5.2.2、5.2.5 和 5.2.6。

5.3 乙肝肝硬化

5.3.1 血清 HBsAg 阳性,或有明确的慢性乙肝病史。

5.3.2 血清白蛋白降低,或血清 ALT 或 AST 升高,或血清胆红素升高,伴有脾功能亢进(血小板和(或)白细胞减少),或明确食管、胃底静脉曲张,或肝性脑病或腹水(参见附录 B)。

5.3.3 腹部 B 型超声、CT 或 MRI 等影像学检查有肝硬化的典型表现(参见附录 B)。

5.3.4 肝组织学表现为弥漫性纤维化及假小叶形成。

5.3.5 符合下列任何一项可诊断:

5.3.5.1 符合 5.3.1 和 5.3.2。

5.3.5.2 符合 5.3.1 和 5.3.3。

5.3.5.3 符合 5.3.1 和 5.3.4。

5.4 乙肝病毒相关的原发性肝细胞癌

5.4.1 血清 HBsAg 阳性,或有慢性乙肝病史(见附录 A)。

5.4.2 一种影像学技术(B超、CT、MRI 或血管造影)发现 $>2\text{cm}$ 的动脉性多血管性结节病灶,同时 AFP $\geq 400\mu\text{g/L}$,并能排除妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤及转移性肝癌(见附录 B)。

5.4.3 两种影像学技术(B超、CT、MRI 或血管造影)均发现 $>2\text{cm}$ 的动脉性多血管性结节病灶。

5.4.4 肝脏占位性病变的组织学检查证实为肝细胞癌。

5.4.5 符合下列任何一项可诊断:

5.4.5.1 符合 5.4.1 和 5.4.2。

5.4.5.2 符合 5.4.1 和 5.4.3。

5.4.5.3 符合 5.4.1 和 5.4.4。

6 鉴别诊断

6.1 慢性 HBV 携带者

6.1.1 血清 HBsAg 阳性史 6 个月以上。

6.1.2 1 年内连续随访 3 次或以上,血清 ALT 和 AST 均在正常范围,且无慢性肝炎的体征如肝掌、蜘蛛痣,脾大等。

6.1.3 HBeAg 阳性,血清 HBV DNA 可检出。

6.1.4 肝组织学检查无明显炎症、坏死和纤维化。

6.1.5 疑似病例:符合 6.1.1,6.1.2 和 6.1.3。

6.1.6 确诊病例:疑似病例同时符合 6.1.4。

6.2 非活动性 HBsAg 携带者

6.2.1 血清 HBsAg 阳性 6 个月以上。

6.2.2 一年内连续随访 3 次以上,血清 ALT 和 AST 均在正常范围。

6.2.3 血清 HBeAg 阴性,抗-HBe 阳性或阴性,血清 HBV DNA 检测不到。

6.2.4 肝脏组织学检查无明显炎症或炎症轻微。

6.2.5 疑似病例:符合 6.2.1,6.2.2 和 6.2.3。

6.2.6 确诊病例:疑似病例同时符合 6.2.4。

6.3 其他肝炎病毒引起的病毒性肝炎、非嗜肝病毒引起的肝炎、药物性肝炎、酒精性肝炎,自身免疫性肝炎,以及其他病因所致肝炎。

6.4 乙肝和上述其他肝炎也可合并发生。

附录 A
(规范性附录)

乙型病毒性肝炎血清学检测方法、HBV 感染的标记物判定标准、急性 HBV 感染标记物
诊断标准和慢性 HBV 感染标记物诊断标准

A.1 乙型病毒性肝炎血清学检测方法

本标准要求以 ELISA 法检测 HBV 标志物,要求使用符合质控标准的试剂盒。具体操作步骤如下:

A.1.1 检测 HBsAg

ELISA 双抗体夹心法操作步骤:

- a) 配液:将 30mL 浓缩洗涤液(20×)用蒸馏水或去离子水稀释至 600mL 备用。
- b) 编号:将样品对应微孔按序编号,每板应设阴、阳性对照各 2 孔和空白对照 1 孔(空白对照孔不加样品及酶标试剂,其余各步相同)。
- c) 加样:分别在相应孔中加入待测样品或阴、阳性对照 50 μ L。
- d) 温育:用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 60min。
- e) 洗涤:吸去板内液体,用洗涤液注满各孔,静置 1min 后吸干,重复洗涤 5 次,拍干。
- f) 加酶:每孔加入酶标试剂 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀。
- g) 温育:用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 60min。
- h) 洗涤:将孔内液体吸干,用洗涤液充分洗涤 5 次,拍干。
- i) 显色:每孔加入显色剂 A、B 液各 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 15min。
- j) 测定:每孔加入终止液 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,设定酶标仪波长于 450nm 处(建议用双波长 450/630nm 检测),用空白孔调零点后测定各孔 OD 值。

结果判断:

- a) 临界值(CUTOFF)计算:临界值=阴性对照孔 OD 均值 \times 2.1。(阴性对照孔 OD 值低于 0.05 者按 0.05 计算)
- b) 阳性判定:样品 OD 值 \geq 临界值(CUTOFF)者判阳性。
- c) 阴性判定:样品 OD 值 $<$ 临界值(CUTOFF)者判阴性。

A.1.2 检测抗-HBs

ELISA 双抗原夹心法操作步骤:

- a) 配液:将 30mL 浓缩洗涤液(20×)用蒸馏水或去离子水稀释至 600mL 备用。
- b) 编号:将样品对应微孔按序编号,每板应设阴、阳性对照各 2 孔和空白对照 1 孔(空白对照孔不加样品及酶标试剂,其余各步相同)。
- c) 加样:分别在相应孔中加入待测样品或阴、阳性对照 50 μ L。
- d) 温育:用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 60min。
- e) 洗涤:吸去板内液体,用洗涤液注满各孔,静置 1min 后吸干,重复洗涤 5 次,拍干。
- f) 加酶:每孔加入酶标试剂 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀。
- g) 温育:用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 60min。
- h) 洗涤:将孔内液体吸干,用洗涤液充分洗涤 5 次,拍干。
- i) 显色:每孔加入显色剂 A、B 液各 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 15min。
- j) 测定:每孔加入终止液 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,设定酶标仪波长于 450nm 处(建议用双波长

450/630nm 检测),用空白孔调零点后测定各孔 OD 值。

结果判断:

- a) 临界值(CUTOFF)计算:临界值=阴性对照孔 OD 均值 \times 2.1。(阴性对照孔 OD 值低于 0.05 者按 0.05 计算)
- b) 阳性判定:样品 OD 值 \geq 临界值(CUTOFF)者判阳性。
- c) 阴性判定:样品 OD 值 $<$ 临界值(CUTOFF)者判阴性。

A. 1.3 检测 HBeAg

ELISA 双抗体夹心法操作步骤:

- a) 配液:将 30mL 浓缩洗涤液(20 \times)用蒸馏水或去离子水稀释至 600mL 备用。
- b) 编号:将样品对应微孔按序编号,每板应设阴、阳性对照各 2 孔和空白对照 1 孔(空白对照孔不加样品及酶标试剂,其余各步相同)。
- c) 加样:分别在相应孔中加入待测样品或阴、阳性对照 50 μ L。
- d) 温育:用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 60min。
- e) 洗涤:吸去板内液体,用洗涤液注满各孔,静置 1min 后吸干,重复洗涤 5 次,拍干。
- f) 加酶:每孔加入酶标试剂 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀。
- g) 温育:用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 60min。
- h) 洗涤:将孔内液体吸干,用洗涤液充分洗涤 5 次,拍干。
- i) 显色:每孔加入显色剂 A、B 液各 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 15min。
- j) 测定:每孔加入终止液 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,设定酶标仪波长于 450nm 处(建议用双波长 450/630nm 检测),用空白孔调零点后测定各孔 OD 值。

结果判断:

- a) 临界值(CUTOFF)计算:临界值=阴性对照孔 OD 均值 \times 2.1。(阴性对照孔 OD 值低于 0.05 者按 0.05 计算)
- b) 阳性判定:样品 OD 值 \geq 临界值(CUTOFF)者判阳性。
- c) 阴性判定:样品 OD 值 $<$ 临界值(CUTOFF)者判阴性。

A. 1.4 检测抗-HBe

ELISA 竞争抑制法检测步骤:

- a) 配液:将 30mL 浓缩洗涤液(20 \times)用蒸馏水或去离子水稀释至 600mL 备用。
- b) 编号:将样品对应微孔按序编号,每板应设阴、阳性对照各 2 孔和空白对照 1 孔(空白对照孔不加样品及酶标试剂,其余各步相同)。
- c) 加样:分别在相应孔中加入待测样品或阴、阳性对照 50 μ L。
- d) 加酶:每孔加入酶标试剂 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀。
- e) 温育:用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 60min。
- f) 洗涤:将孔内液体吸干,用洗涤液注满各孔,静置 1min 后吸干,重复洗涤 5 次,拍干。
- g) 显色:每孔加入显色剂 A、B 液各 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 15min。
- h) 测定:每孔加入终止液 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,设定酶标仪波长于 450nm 处(建议用双波长 450/630nm 检测),用空白孔调零点后测定各孔 OD 值。

结果判断:

- a) 临界值(CUTOFF)计算:临界值=阴性对照孔 OD 均值 \times 0.5。
- b) 阳性判定:样品 OD 值 \leq 临界值(CUTOFF)者判阳性。
- c) 阴性判定:样品 OD 值 $>$ 临界值(CUTOFF)者判阴性。

A. 1.5 检测抗-HBc

ELISA 竞争抑制法检测步骤:

- a) 配液:将 30mL 浓缩洗涤液(20×)用蒸馏水或去离子水稀释至 600mL 备用。
- b) 编号:将样品对应微孔按序编号,每板应设阴、阳性对照各 2 孔和空白对照 1 孔(空白对照孔不加样品及酶标试剂,其余各步相同)。
- c) 加样:分别在相应孔中加入待测样品或阴、阳性对照 50 μ L。
- d) 加酶:每孔加入酶标试剂 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀。
- e) 温育:用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 60min。
- f) 洗涤:将孔内液体吸干,用洗涤液注满各孔,静置 1min 后吸干,重复洗涤 5 次,拍干。
- g) 显色:每孔加入显色剂 A、B 液各 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 15min。
- h) 测定:每孔加入终止液 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,设定酶标仪波长于 450nm 处(建议用双波长 450/630nm 检测),用空白孔调零点后测定各孔 OD 值。

结果判断:

- a) 临界值(CUTOFF)计算:临界值=阴性对照孔 OD 均值 \times 0.5。
- b) 阳性判定:样品 OD 值 \leq 临界值(CUTOFF)者判阳性。
- c) 阴性判定:样品 OD 值 $>$ 临界值(CUTOFF)者判阴性。

A. 1.6 检测抗-HBc IgM

ELISA 捕获法检测步骤:

- a) 配液:将待测血清用生理盐水做 1:100 稀释,浓缩洗涤液用蒸馏水稀释至 500mL(48T)或 750mL(96T)备用。
- b) 编号:将样品对应微孔按序编号,每板应设阴、阳性对照各 2 孔和空白对照 1 孔(空白对照加入 100 μ L 洗涤液)。
- c) 加样:取出已包被板,分别在相应孔中加入已稀释待测血清或阴、阳性对照 100 μ L。
- d) 温育:用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 60min。
- e) 洗涤:吸去板内液体,用洗涤液注满各孔,静置 1min 后吸干,重复洗涤 5 次,拍干。
- f) 加酶及抗原:每孔加入酶标记物及抗原各 50 μ L(空白孔不加)。
- g) 温育:振荡 1min 后,于 37 $^{\circ}$ C 温育 30min。
- h) 洗涤:温育后,吸去板内液体,同上洗涤 5 次,吸干。
- i) 显色:每孔加入显色剂 A、B 液各 50 μ L,轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 15min。
- j) 测定:每孔加入终止液 50 μ L,轻轻振荡混匀,于 450nm(建议用双波长 450/630nm 检测)测 OD 值。

结果判断:

- a) 临界值(CUTOFF)计算:临界值=阴性对照孔 OD 均值 \times 2.1。(阴性对照孔 OD 值低于 0.05 者按 0.05 计算)
- b) 阳性判定:样品 OD 值 \geq 临界值(CUTOFF)者判阳性。
- c) 阴性判定:样品 OD 值 $<$ 临界值(CUTOFF)者判阴性。

A. 1.7 检测抗-HBc IgG

ELISA 间接法检测步骤:

- a) 配液:将 50mL 浓缩洗涤液(20×)用蒸馏水或去离子水稀释至 1 000mL 备用。
- b) 编号:将样品对应微孔按序编号,每板应设阴性对照 3 孔、阳性对照 2 孔和空白对照 1 孔(空白对照孔不加样品及酶标试剂,其余各步相同)。
- c) 稀释:每孔加入 100 μ L 样品稀释液。
- d) 加样:分别在相应孔中加入待测样品或阴、阳性对照 10 μ L,轻轻振荡混匀。
- e) 温育:用封板膜封板后置 37 $^{\circ}$ C 温育 30min。
- f) 洗涤:将孔内液体吸干,用洗涤液注满各孔,静置 1min 后吸干,重复洗涤 5 次,拍干。

- g) 加酶:分别在相应孔中加入酶标试剂 100 μ L,轻轻振荡混匀。
- h) 重复步骤 e 和 f。
- i) 显色:每孔加入显色剂 A、B 液各 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 15min。
- j) 测定:每孔加入终止液 1 滴(50 μ L),轻轻振荡混匀,设定酶标仪波长于 450nm 处(建议用双波长 450/630nm 检测),用空白孔调零点后测定各孔 OD 值。

结果判断:

- a) 阴性对照的正常范围:正常情况下,阴性对照孔 OD 值 \leq 0.08(阴性对照孔 OD 值若大于 0.08 应舍弃,如果所有阴性对照孔 OD 值都大于 0.08,应重复试验。若阴性对照孔 OD 值小于 0.03,则按 0.03 计算)。
- b) 阳性对照的正常范围:正常情况下阳性对照孔 OD 值 \geq 0.50。
- c) 临界值(CUTOFF)计算:临界值=阴性对照孔 OD 均值+0.16。
- d) 阳性判定:样品 OD 值 \geq 临界值(CUTOFF)者判阳性。
- e) 阴性判定:样品 OD 值 $<$ 临界值(CUTOFF)者判阴性。

A.2 HBV 感染的标记物判定标准

- a) 血清 HBsAg 阳性。
 - b) 血清 HBV DNA 阳性。
 - c) 肝内 HBcAg 阳性和(或)HBsAg 阳性,或 HBV DNA 阳性。
- 有以上任何一项阳性者可诊断为 HBV 感染。

A.3 急性 HBV 感染标记物诊断标准

- a) 病程中 HBsAg 由阳性转为阴性,可伴有抗-HBs 阳转。
- b) 抗-HBc IgM 滴度高水平($>1:1000$),而抗-HBc IgG 阴性或低水平。

A.4 慢性 HBV 感染标记物诊断标准

抗-HBc IgM 滴度不高或阴性,但血清 HBsAg 或 HBV DNA 任何一项阳性持续半年以上。

附录 B

(资料性附录)

病原学、流行病学、临床表现、实验室检查、病理学、影像学
检查以及肝衰竭的分类和诊断

B.1 病原学

HBV 属于嗜肝 DNA 病毒科,完整病毒颗粒的直径为 42nm 的球形。基因组是双链、环形、不完全闭合 DNA。病毒最外层是病毒的外膜或称衣膜(envelope),其内层为核心部分(core),核蛋白即是核心抗原(HBcAg),不能在血清中检出。HBsAg 阳性者的血清在电子显微镜下可见 3 种颗粒,直径为 22nm 的圆形和丝状颗粒,还有较少的直径为 42nm 的球形颗粒,又称为 Dane 氏颗粒,是完整的 HBV 颗粒。

HBV 对外界环境抵抗力较强,在 30℃~32℃时可存活至少 6 个月,在-20℃时可存活 15 年。在 121℃高压 20min、100℃干烤 1h、100℃直接煮沸 10min 均可灭活 HBV。含氯制剂、环氧乙烷、戊二醛、过氧乙酸和碘伏等也有较好的灭活效果。

B.2 流行病学

据世界卫生组织报道,全球约 20 亿人曾感染过 HBV,其中 3.5 亿人为慢性 HBV 感染者,每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC)。HBV 感染在世界范围的流行变化很大,主要受到感染发生年龄的影响。乙肝表面抗原阳性的人口比例达到 8%以上的地区是乙肝流行高发区域,大部分感染发生于围产期或婴幼儿期。HBV 感染中等度流行地区的乙肝表面抗原阳性率为 2%~7%,在这些地区,婴幼儿、儿童和成年人的感染情况同时存在。HBV 感染低流行地区的乙肝表面抗原阳性率在 2%以下。在这些地区,急性乙肝的最高发病人群是青壮年,大多数新发病例是由于高危性活动和毒品注射所致。

我国属 HBV 感染中、高流行区,流行的 HBV 血清型主要是 *adrq+* 和 *adw2*,少数为 *ayw3* (主要见于新疆、西藏和内蒙古自治区);基因型主要为 C 型和 B 型。

B.2.1 传染源

包括急性、慢性感染患者和病毒携带者,其中以慢性感染者和病毒携带者最为重要。HBV 在肝细胞内复制后释放至血循环,因此在乙肝患者或 HBV 携带者的血液、精液、阴道分泌物等液体中均含有病毒颗粒,具有传染性。

B.2.2 传播途径

HBV 主要经血和血制品、母婴、破损的皮肤和黏膜及性接触传播。围产期传播是母婴传播的主要方式,多为在分娩时接触 HBV 阳性母亲的血液和体液传播。经皮肤黏膜传播主要发生于不安全注射(使用未经消毒或不合格消毒的注射或穿刺器具、重复使用一次性注射器、没有严格执行无菌操作的规定、连续注射时共用针头或换针头不换针管、操作技术不正确、注射的废弃物处理不当等)、侵入性诊疗操作和手术,以及静脉内滥用毒品等。其他如修足、纹身、扎耳环孔、医务人员工作中的意外暴露、共用剃须刀和牙刷等也可传播。与 HBV 阳性者性接触,特别是有多个性伴侣者,其感染 HBV 的危险性明显增高。

乙肝的母婴传播包括宫内传播、围生期传播和产后 HBV 传播。日常工作或生活接触,如同一办公室工作、握手、拥抱、同住一宿舍、同一餐厅用餐和共用厕所等无血液暴露的接触,一般不会传染 HBV。经吸血昆虫(蚊、臭虫等)传播未被证实。

B.2.3 易感人群

未获得有效免疫的人群对 HBV 都具有易感性。HBV 感染后个体反应的差异显著,这种差异主要与感染者的年龄、性别、文化素质、机体免疫功能和营养状况有关,还与感染者所属地区的气候、卫生状况等有关。

B.3 临床表现

B.3.1 急性乙型肝炎

乙型肝炎潜伏期长,45d~160d,平均 120d。最常见的临床表现为全身乏力,食欲减退、恶心、呕吐、厌油、腹泻及腹胀,部分患者有发热(一般不超过 38.5℃)、黄疸等症状,体检可发现肝、脾大,肝脏触痛或叩痛。实验室检查血清转氨酶(ALT)明显升高,可同时有血清胆红素升高。

B.3.2 慢性 HBV 感染

有乙型肝炎或 HBsAg 阳性史超过 6 个月,现 HBsAg 和(或)HBV DNA 仍为阳性者,可诊断为慢性 HBV 感染。根据 HBV 感染者的血清学、病毒学、生化学试验及其他临床和辅助检查结果,可将慢性 HBV 感染分为慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化和慢性 HBV 携带者。

B.3.2.1 慢性乙型肝炎

主要临床表现:乏力、食欲减退、腹胀等,体检可发现以及肝掌及蜘蛛痣、面色灰暗,脾大、肝大,肝脏触痛或叩痛等。可分为:

- a) HBeAg 阳性慢性乙型肝炎:血清 HBsAg、HBV DNA 和 HBeAg 阳性,抗-HBe 阴性,血清 ALT 持续或反复升高,或肝组织学检查有肝炎病变。
- b) HBeAg 阴性慢性乙型肝炎:血清 HBsAg 和 HBV DNA 阳性,HBeAg 持续阴性,抗-HBe 阳性或阴性,血清 ALT 持续或反复异常,或肝组织学检查有肝炎病变。

B.3.2.2 乙型肝炎肝硬化

乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎发展的结果,肝组织学表现为弥漫性纤维化及假小叶形成,两者必须同时具备才能作出肝硬化病理诊断。

B.3.2.2.1 代偿期肝硬化

一般属 Child-Pugh A 级。可有轻度乏力、食欲减退或腹胀症状,ALT 和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)可异常,但尚无明显肝功能失代偿表现。可有门静脉高压症,如脾功能亢进及轻度食管胃底静脉曲张,但无食管胃底静脉曲张破裂出血、无腹水和肝性脑病等。

B.3.2.2.2 失代偿期肝硬化

一般属 Child-Pugh B、C 级。患者可有食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水等严重并发症。多有明显的肝功能失代偿,如血清白蛋白<35g/L,胆红素>35 μ mol/L,ALT 和 AST 不同程度升高,凝血酶原活动度(PTA)<60%。

根据乙肝肝硬化患者是否有血清 ALT 升高,可将其分为活动期或静止期,但需要排除其他原因引起肝损害。

B.3.2.3 慢性 HBV 携带者

血清 HBsAg 阳性,HBV DNA 阳性,HBeAg 阳性,但 1 年内连续随访 3 次以上,血清 ALT 和 AST 均在正常范围,肝组织学检查一般无明显异常。对血清 HBV DNA 阳性者,应建议其做肝穿刺检查,以便进一步确诊和讲行相应治疗。

B.4 实验室检查

B.4.1 生化学检查

B.4.1.1 血清 ALT 和 AST

血清 ALT 和 AST 水平一般可反映肝细胞损伤程度,最为常用。

B. 4. 1. 2 胆红素

通常血清胆红素水平与肝细胞坏死程度有关,但需与肝内和肝外胆汁淤积所引起的胆红素升高,以及先天性胆红素升高相鉴别。肝衰竭患者血清胆红素常较高,呈进行性升高,每天上升 ≥ 1 倍正常值上限(ULN),且 $\geq 10 \times$ ULN;也可出现胆红素与ALT和AST分离现象。

B. 4. 1. 3 凝血酶原时间(PT)及凝血酶原活动度(PTA)

PT是反映肝脏凝血因子合成功能的重要指标,PTA是PT测定值的常用表示方法,对判断疾病进展及预后有较大价值,近期内PTA进行性降至40%以下为肝衰竭的重要诊断标准之一, $< 20\%$ 者提示预后不良。亦有用国际标准化比值(INR)来表示此项指标者,INR值的升高与PTA值的下降有同样意义。

B. 4. 1. 4 胆碱酯酶

可反映肝脏合成功能,对了解病情轻重和监测肝病发展有参考价值。

B. 4. 1. 5 血清白蛋白

反映肝脏合成功能,慢性乙型肝炎、肝硬化和肝衰竭患者的血清白蛋白下降或球蛋白升高,表现为血清白蛋白/球蛋白比值降低。

B. 4. 1. 6 甲胎蛋白(AFP)

明显升高往往提示HCC,可用于监测HCC的发生;AFP升高也可提示大量肝细胞坏死后的肝细胞再生,可能有助于判断预后。但应注意AFP升高的幅度、持续时间、动态变化及其与ALT、AST的关系,并结合患者的临床表现和B超等影像学检查结果进行综合分析。

B. 4. 2 HBV血清学标志物

HBV血清学标志包括HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc和抗-HBc IgM,目前常采用酶免疫法(EIA)、放射免疫法(RIA)、微粒子酶免分析法(MEIA)或化学发光法等检测。HBsAg阳性表示HBV感染;抗-HBs为保护性抗体,其阳性表示对HBV有免疫力,见于乙型肝炎康复及接种乙型肝炎疫苗者;HBsAg转阴而抗-HBs转阳,称为HBsAg血清学转换;HBeAg阳性可作为HBV复制和传染性高的指标;抗-HBe阳性表示HBV复制水平低(但有前C区突变者例外);HBeAg转阴而抗-HBe转阳,称为HBeAg血清学转换;抗-HBc IgM阳性提示HBV复制,多见于乙型肝炎急性期;抗-HBc总抗体主要是抗-HBc IgG,只要感染过HBV,无论病毒是否被清除,此抗体均为阳性。为了解有无HBV与丁型肝炎病毒(HDV)同时或重叠感染,可测定HDAg、抗-HDV、抗-HDV IgM和HDV RNA。

B. 4. 3 HBV DNA、基因型和变异检测

B. 4. 3. 1 HBV DNA定性和定量检测

反映病毒复制情况或水平,主要用于慢性HBV感染的诊断、血清HBV DNA及其水平的监测,以及考核抗病毒治疗效果。

B. 4. 3. 2 HBV基因分型

常用的方法有:

- a) 基因型特异性引物PCR法;
- b) 限制性片段长度多态性分析法(RFLP);
- c) 线性探针反向杂交法(INNO-LiPA);
- d) PCR微量板核酸杂交酶联免疫法;
- e) 基因序列测定法等。但目前国内尚无经国家食品药品监督管理局(SFDA)正式批准的HBV基因分型试剂盒。

B. 4. 3. 3 HBV耐药突变株检测

常用的方法有:

- a) HBV聚合酶区基因序列分析法;
- b) 限制性片段长度多态性分析法(RFLP);

- c) 荧光实时 PCR 法;
- d) 线性探针反向杂交法等。

B.5 病理学

慢性乙型肝炎的肝组织病理学特点是:明显的汇管区炎症,浸润的炎症细胞主要为淋巴细胞、少数为浆细胞和巨噬细胞;炎症细胞聚集常引起汇管区扩大,并可破坏界板引起界面肝炎(interface hepatitis),又称碎屑样坏死(piecemeal necrosis)。汇管区炎症及其界面肝炎是慢性乙型肝炎病变活动及进展的特征性病变。小叶内肝细胞变性、坏死,包括融合性坏死和桥形坏死等,随病变加重而日趋显著。肝细胞炎症坏死、汇管区及界面肝炎可导致肝内胶原过度沉积,肝纤维化及纤维间隔形成。如进一步加重,可引起肝小叶结构紊乱,形成假小叶并进展为肝硬化。

原发性肝癌:肝内出现占位性病变,可分为单纯块状型、融合块状型及多块状型。

免疫组织化学法检测可显示肝细胞中是否有 HBsAg 和 HBeAg 表达。HBsAg 胞浆弥漫型和胞膜型,以及 HBeAg 胞浆型和胞膜型表达提示 HBV 复制活跃;HBsAg 包涵体型和周边型及 HBeAg 核型表达则提示肝细胞内存在 HBV。

B.6 影像学检查

可对肝脏、胆囊、脾脏进行 B 超、电子计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)等检查。影像学检查的主要目的是鉴别诊断和监测慢性乙型肝炎的病情进展及发现肝脏的占位性病变如 HCC 等。

B.7 肝衰竭的分类和诊断

B.7.1 分类

根据病理组织学特征和病情发展速度,肝衰竭可分为四类:急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、亚急性肝衰竭(subacute liver failure, SALF)、慢加急性(亚急性)肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)和慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)。急性肝衰竭的特征是起病急,发病 2 周内出现以 II 度以上肝性脑病为特征的肝衰竭症候群;亚急性肝衰竭起病较急,发病 15d~26 周内出现肝衰竭症候群;慢加急性(亚急性)肝衰竭是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿;慢性肝衰竭是在肝硬化基础上,肝功能进行性减退导致的以腹水或门静脉高压、凝血功能障碍和肝性脑病等为主要表现的慢性肝功能失代偿。

B.7.2 临床诊断

肝衰竭的临床诊断需要依据病史、临床表现和辅助检查等综合分析而确定。

B.7.2.1 急性肝衰竭

急性起病,2 周内出现 II 度及以上肝性脑病(按 IV 度分类法划分)并有以下表现者:

- a) 极度乏力,并有明显厌食、腹胀、恶心、呕吐等严重消化道症状。
- b) 短期内黄疸进行性加深。
- c) 出血倾向明显,PTA \leq 40%,且排除其他原因。
- d) 肝脏进行性缩小。

B.7.2.2 亚急性肝衰竭

起病较急,15d~26 周出现以下表现者:

- a) 极度乏力,有明显的消化道症状。
- b) 黄疸迅速加深,血清总胆红素大于正常值上限 10 倍或每日上升 \geq 17.1 μ mol/L。
- c) 凝血酶原时间明显延长,PTA \leq 40%并排除其他原因者。

B.7.2.3 慢加急性(亚急性)肝衰竭

在慢性肝病基础上,短期内发生急性肝功能失代偿的主要临床表现。

B. 7. 2. 4 慢性肝衰竭

在肝硬化基础上,肝功能进行性减退和失代偿。诊断要点为:

- a) 有腹水或其他门静脉高压表现。
- b) 可有肝性脑病。
- c) 血清总胆红素升高,白蛋白明显降低。
- d) 有凝血功能障碍,PTA \leq 40%。

B. 7. 3 分期

根据临床表现的严重程度,亚急性肝衰竭和慢加急性(亚急性)肝衰竭可分为早期、中期和晚期。

B. 7. 3. 1 早期

- a) 极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状。
- b) 黄疸进行性加深(血清总胆红素 \geq 171 μ mol/L或每日上升 \geq 17.1 μ mol/L)。
- c) 有出血倾向,30% $<$ 凝血酶原活动度(prothrombin activity,PTA) \leq 40%。
- d) 未出现肝性脑病或明显腹水。

B. 7. 3. 2 中期

在肝衰竭早期表现基础上,病情进一步发展,出现以下两条之一者。

- a) 出现Ⅱ度以下肝性脑病和(或)明显腹水。
- b) 出血倾向明显(出血点或瘀斑),且20% $<$ PTA \leq 30%。

B. 7. 3. 3 晚期

在肝衰竭中期表现基础上,病情进一步加重,出现以下三条之一者:

- a) 有难治性并发症,例如肝肾综合征、上消化道大出血、严重感染和难以纠正的电解质紊乱等。
- b) 出现Ⅲ度以上肝性脑病。
- c) 有严重出血倾向(注射部位瘀斑等),PTA \leq 20%。

B. 7. 4 组织病理学表现

组织病理学检查在肝衰竭的诊断、分类及预后判定上具有重要价值,但由于肝衰竭患者的凝血功能严重降低,实施肝穿刺具有一定的风险,在临床工作中应特别注意。肝衰竭时(慢性肝衰竭除外),肝脏组织学可观察到广泛的肝细胞坏死,坏死的部位和范围因病因和病程不同而不同。按照坏死的范围及程度,可分为大块坏死(坏死范围超过肝实质的2/3)、亚大块坏死(约占肝实质的1/2~2/3)、融合性坏死(相邻成片的肝细胞坏死)及桥接坏死(较广泛的融合性坏死并破坏肝实质结构)。在不同病程肝衰竭肝组织中,可观察到一次性或多次性的新旧不一肝细胞坏死的病变情况。目前,肝衰竭的病因、分类和分期与肝组织学改变的关联性尚未取得共识。HBV感染所致的肝衰竭病理特点如下。

B. 7. 4. 1 急性肝衰竭

肝细胞呈一次性坏死,坏死面积 \geq 肝实质的2/3;或亚大块坏死,或桥接坏死,伴存活肝细胞严重变性,肝窦网状支架不塌陷或非完全性塌陷。

B. 7. 4. 2 亚急性肝衰竭

肝组织呈新旧不等的亚大块坏死或桥接坏死;较陈旧的坏死区网状纤维塌陷,或有胶原纤维沉积;残留肝细胞有程度不等的再生,并可见细、小胆管增生和胆汁淤积。

B. 7. 4. 3 慢加急性(亚急性)肝衰竭

在慢性肝病病理损害的基础上,发生新的程度不等的肝细胞坏死性病变。

B. 7. 4. 4 慢性肝衰竭

主要为弥漫性肝脏纤维化以及异常结节形成,可伴有分布不均的肝细胞坏死。

附 录 C
(资料性附录)

常见导致 ALT 升高的疾病

病毒性肝炎以外可导致 ALT 升高的常见病因：

- a) 遗传代谢性疾病：肝豆状核变性(Wilson 氏病)、淀粉样变性、遗传性血色病等。
 - b) 其他病毒感染：巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒、柯萨奇病毒等。
 - c) 寄生虫病：血吸虫病、华支睾吸虫病(肝吸虫病)等。
 - d) 自身免疫性肝病：自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)。
 - e) 药物和化学毒物所致的肝病。
 - f) 酒精性肝病。
 - g) 非酒精性脂肪性肝病。
-

中 华 人 民 共 和 国
卫 生 行 业 标 准
乙 型 病 毒 性 肝 炎 诊 断 标 准
WS 299—2008

*

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-67616688）
地 址：北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
邮 编：100078
网 址：<http://www.pmph.com>
E - mail：pmph@pmph.com
购书热线：010-67605754 010-65264830
印 刷：北京新丰印刷厂
经 销：新华书店
开 本：880×1230 1/16 印张：1.25
字 数：36 千字
版 次：2009 年 6 月第 1 版 2009 年 6 月第 1 版第 1 次印刷
书 号：14117·244
定 价：12.00 元

版权所有，侵权必究，打击盗版举报电话：010-87613394

（凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换）



WS 299—2008