

# 我国乙型肝炎防控进展、挑战及建议

庄辉<sup>1</sup> 崔富强<sup>2</sup>

1. 北京大学医学部基础医学院病原生物学系

2. 中国疾病预防控制中心免疫规划中心

## (一) 我国乙型肝炎防控进展

### 1. 防控策略进展

#### (1) 乙型肝炎疫苗免疫策略

##### 1) 新生儿乙型肝炎疫苗免疫

我国于1992年将乙型肝炎(乙肝)疫苗纳入免疫规划管理,所有新生儿于出生后24h内接种首针乙肝疫苗,并于1和6月龄时各接种1剂乙肝疫苗,但疫苗及接种费用由家长负担。2002年后,乙肝疫苗免费,但仍收取接种费。2005年卫生部出台《疫苗流通和预防接种管理条例》,新生儿乙肝疫苗免疫完全免费。目前我国新生儿乙肝疫苗于出生24h内的及时接种率已由1992年的22%提高至2014年达到95%,全程3针乙肝疫苗接种率由1992年的30%上升至2014年的99%。从2003年开始对孕妇进行人类免疫缺陷病毒(HIV)、梅毒和乙肝病毒表面(HBsAg)筛查,2015年所有孕妇均进行筛查,HBsAg阳性母亲的新生儿用乙肝免疫球蛋白(HBIG)和乙肝疫苗联合免疫,进一步提高了乙肝病毒(HBV)母婴传播的阻断率。

##### 2) 15岁儿童乙肝疫苗补种

2009~2011年,在全国范围对1994~2001年出生的15岁以下未免疫儿童进行乙肝疫苗查漏补种,共累计补种6800余万人。

##### 3) 成年高危人群乙肝疫苗接种

2010年中华预防医学会和中国疾病预防控制中心免疫规划中心发布“中国成人乙型肝炎免疫预防技术指南”,建议对成年高危人群接种乙肝疫苗。目前一些省市已开始对高危人群实施乙肝疫苗免疫策略。

#### (2) 献血员筛查与管理

我国政府从1988年起开始实施对献血员筛查HBsAg。1998年颁布《献血法》。2001年国家质量监督检验检疫总局发布《献血者健康检查要求》(GB18467-2001)。2011年国家技术质量监督检验检疫总局和国家标准化管理委员会共同发布修订版《献血者健康检查要求》(GB18467-2011),2012年7月1日起正式实施。2015年对HBsAg阴性献血员进行乙肝病毒核酸(HBV DNA)检测,大大降低了因输血和血制品引起HBV感染的风险。

#### (3) 实施规范诊疗,减少医源性传播

我国于2000年后全面推行一次性注射器,大大减少了因不安全注射而导致的HBV传播。各医院加强对诊疗、检测、消毒等方面的规范管理;加大对介入性治疗的监管;对医疗器械包括手术和牙科器械、采血针、针灸针和内镜等进行严格消毒,预防HBV医源性感染。

#### (4) 健全法制,消除乙肝歧视

2005年后,我国政府相继出台了如下法律法规:① 2005年1月17日,人事部和卫生部发布《公务员录用体检通用标准(试行)》,在通用标准的体检表中取消了HBV标志物检测。② 2007年5月18日,劳动和社会保障部和卫生部发布行政规章,保护HBV感染者的就业权利和隐私权,用人单位不得以慢性乙肝感染为理由拒绝录用或者辞退员工。③ 2009年国务院颁布《中华人民共和国食品安全法实施条例》,规定食品行业用人单位不得因HBV感染辞退员工,并要求取消针对酒店餐厅厨师和服务员的强制性乙肝检查。④ 2010年2月,人力资源和社会保障部、卫生部 and 教育部联合发布《关于进一步规范入学和就业体检项目维护乙肝表面抗原携带者入学和

就业权利的通知》，取消就业和入学时的强制性乙肝检查。⑤ 2010年《普通高等学校招生体检工作指导意见》中，也取消限制乙肝携带者专业选择的条款。⑥ 2012年发布的《公务员录用体检标准》中规定，除公安特警职位外，乙肝感染者可录用为公务员。在上述法律法规颁布后，HBV感染者在求学就业方面的境遇得到了明显改善。

### (5) 规范乙肝诊治，加强患者管理

2005 年中华医学会肝病学分会和感染病学分会共同发布《慢性乙型肝炎防治指南》（《指南》），并在 20 余省市进行解读，确立了乙肝抗病毒治疗的理念。在门诊和住院的乙肝患者中，接受抗病毒治疗的患者由《指南》发布前的 19%提高至《指南》发布后的 40%。2010 和 2015 年先后对《慢性乙型肝炎防治指南》进行了修改，更切合我国实际，并与国际上各大《指南》接轨，对规范我国乙肝诊治、加强患者管理和提高疗效具有重要的指导意义。

## 2. 防控成果进展

### (1) 我国全人群慢性 HBV 感染率已由高流行降至中流行水平

世界卫生组织（WHO）按人群 HBsAg 流行率，将全球分为高（>8%）、中（2~8%）和低（<2%）流行地区。1992 年我国乙肝血清学调查显示，一般人群 HBsAg 流行率为 9.75%，属于乙肝高流行地区。据此推算，全国约有 1.2 亿慢性 HBV 感染者。2006 年降至 7.18%，为中流行地区，全国慢性 HBV 感染人数降至 9 000 万例，减少 3 000 万例。2010~2012 年，对我国农村地区 200 万名 21~49 岁男性人群乙肝血清流行病学调查表明，该人群 HBsAg 流行率为 6%。由于男性 HBsAg 流行率高于女性，21~49 岁人群 HBsAg 流行率高于 21 岁以下人群，农村地区 HBsAg 流行率高于城市地区，因此，估计我国全人群 HBsAg 流行率已降至 6%以下，慢性 HBV 感染者约为 8 000 万例，较 1992 年减少 4 000 万例。如按每例慢性乙肝 1 年的治疗费用为 22 464 元人民币计算，则每年为国家减少约 9 000 亿人民币的经济损失。

### (2) 15 岁以下儿童慢性 HBV 感染率已降至 1%以下

我国 1992、2006 和 2014 年乙肝血清流行病学调查表明，5 岁以下儿童 HBsAg 流行率分别为 9.67%、0.96%，和 0.32%，下降 96.8%（见图 1）。自 1992 至 2014 年，约 1 亿名儿童免受 HBV 感染，提前实现了 WHO 提出的 5 岁以下儿童慢性 HBV 感染率低于 1%的目标。2014 年 2 月 24 日 WHO 西太平洋区办事处主任申英秀特向中国政府颁奖，以表彰我国在儿童乙肝防控工作中所取得的突出成就。

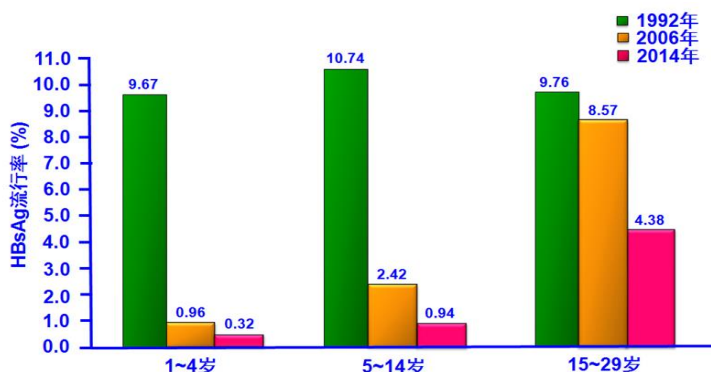


图1 1992、2006、2014年不同年龄组HBsAg流行率

### (3) 急性乙肝发病率明显下降

由于我国每年报告的乙肝病例中包括急性和慢性，因此，至今尚无全国急性乙肝发病率的确切数据。但一些地区的研究表明，近年来急性乙肝发病率明显下降。以北京市为例，2006 年急性乙肝发病率为 5.99/10 万，2012 年降至 1.63/10 万，下降 72.6%（见图 2）。上海市急性肝炎报告发病率 2000 年 83.41/10 万，2014 年为 7.11/10 万，下降 91.48%，处于历史最低水平。

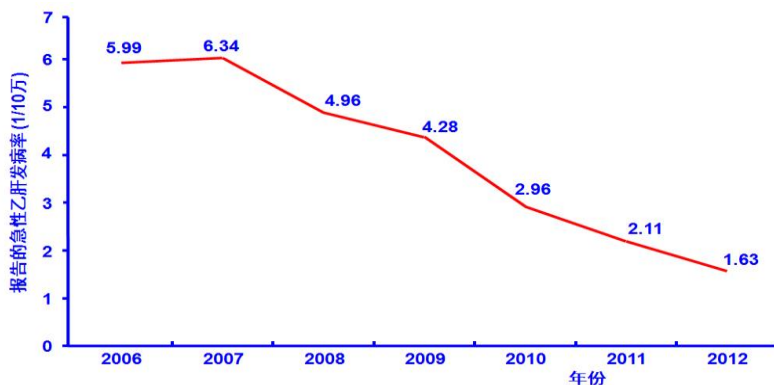


图2 北京市2006~2012年报告的急性乙肝发病率

#### (4) 肝硬化、乙肝相关并发症和肝癌的发病率下降

如前所述，根据 1992 年全国乙肝血清流行病学调查，以及 2010~2012 年对我国农村地区 200 万名 21~49 岁男性乙肝血清流行病学调查结果估计，我国慢性 HBV 感染人数减少约 4 000 万例。如按未接受抗病毒治疗的慢性 HBV 感染者约 1/4 最终将死于乙肝相关的并发症、肝硬化或肝癌计算，过去 20 年我国肝硬化和肝癌的死亡人数减少了约 750 万例。广西报道，1969~1988 年 10~19 岁儿童乙肝癌死亡率为 5.7/10 万，1996~2005 年降至 0.4/10 万（见图 3）。近年来，慢性乙肝患者接受抗病毒治疗后，肝硬化和乙肝并发症的发生率下降更为显著。

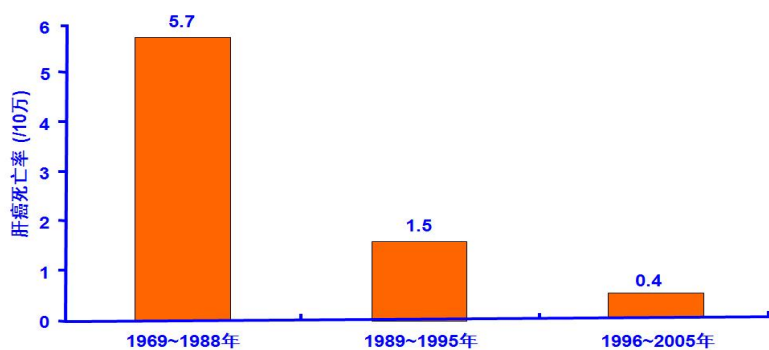


图3 广西隆安10~19岁人群肝癌死亡率

李荣成,等.中华流行病学杂志,2004,25(1):385-387

#### (5) 创立了多项慢性乙肝抗病毒治疗新方案

“十一五”和“十二五”病毒性肝炎重大研究专项课题组基于“路线图概念”治疗慢性乙肝策略，创立了多项慢性乙肝治疗新方案，并在国内 57 家医院推广应用，通过产学研合作，大大提高了抗病毒疗效，降低了医疗成本，同时使合作企业增加了利税收入，获 2015 年国家科技进步二等奖。此外，在“十二五”期间，建立了我国慢性乙肝病例登记随访系统，至 2016 年 1 月已登记 111 507 例，随访 438 189 人次，平均每例随访 4 次以上，为我国慢性乙肝防治研究建立了良好的随访队列和研究平台。

### (二) 我国乙型肝炎防控的挑战及建议

#### 1. 挑战

##### (1) 现行乙肝疫苗免疫策略不能完全阻断 HBV 母婴传播和水平传播

国内报告，应用 HBIG 和乙肝疫苗联合免疫，HBV 母婴传播阻断失败率降为 7.6% 以下，但对血清 HBV DNA 水平  $>10^6$  IU/ml 母亲的新生儿，HBV 母婴传播阻断失败率可高达 9.25%。在西部农村地区和一些边缘地区，新生儿乙肝疫苗出生 24h 内首针及时接种率和 3 针全程覆盖率较低，HBV 母婴传播阻断失败率较高。估计目前我国每年约有 5 万名新生儿因阻断失败而

感染 HBV。

2006 年和 2014 年全国乙肝血清流行病学调查均表明，儿童 HBsAg 流行率随年龄增长而升高（见图 1）。这一方面说明近年来新生儿乙肝疫苗覆盖率逐年提高，更多新生儿获得免疫保护；另一方面也与未接种乙肝疫苗的儿童随年龄增长发生 HBV 水平传播的风险升高有关。

### **(2) 高危人群 HBV 感染率高**

高危人群的 HBV 感染率显著高于一般人群。北京市报告，2012 年男同性恋者 HBsAg 流行率为 9%，明显高于全人群。性伴侣不固定、有性病史者的 HBV 感染率高于对照人群。急性乙肝患者的配偶 HBsAg 阳性率（23%）显著高于对照组（0%）；HBsAg 携带者的配偶 HBsAg 阳性率（13.21%）显著高于对照组（6.29%）；医务人员（血液透析、外科、口腔科、化验室）的 HBsAg 阳性率和急性乙肝发病率均高于一般人群。因此，高危人群是我国急性 HBV 感染的主要人群，值得引起高度重视。

### **(3) 慢性乙肝患者治疗率低，且多数用低效高耐药抗病毒药**

据估计，我国有 2 800 万例慢性乙肝患者需要抗病毒治疗，其中 740 万例需要优先治疗。但目前接受抗病毒治疗的慢性乙肝患者约 350 万例，仅占 12.5%，87.5% 慢性乙肝患者未接受抗病毒治疗，其主要原因是不能承受高昂的治疗费用。2015 年 WHO 发布的数据显示，当前我国乙肝患者每人每年需支付药物费用 22 464 元，而农村和城市居民农村地区每年人均收入分别为 10 489 元和 28 844 元，远超出 WHO 公布的人均年收入 40% 的灾难性支出（CME）的临界线。在接受核苷（酸）类似物治疗的慢性乙肝患者中，使用 WHO 推荐的一线治疗药物恩替卡韦和替诺福韦酯分别仅占 33% 和 1%，66% 应用低效高耐药抗病毒药物，而日本、韩国和欧美各国应用恩替卡韦和替诺福韦酯治疗的慢性乙肝患者比例高达 80%~90% 以上。

### **(4) 公众对乙肝认知度低，对乙肝存在社会歧视**

我国对大学生的一次乙肝认知度调查显示，23.26% 大学生对乙肝不了解，55.04% 对乙肝了解不多，34.11% 错误认为与乙肝患者共同进餐可传播乙肝。一般公众对乙肝的认知度更低。例如 2013 年 12 月由于媒体不实报道“乙肝疫苗事件”，对我国免疫规划造成严重不良影响，使乙肝疫苗的接种率下降了 30%，其他疫苗的接种率也下降 15%。虽然我国发布了多项消除乙肝歧视的法律法规，但社会上仍存在乙肝歧视。2015 年 4 月 10 日天津师范大学一名大一学生，因在献血时查出 HBsAg 阳性，在单间宿舍烧炭自杀。乙肝不仅仅是医学问题，也是社会学和法学问题，值得引起全社会的关注。

## **3. 建议**

### **(1) 建立政府统一协调的乙肝防控机制或工作平台**

乙肝防控涉及政府多个部门，例如抗乙肝药物的审批，涉及食品药品监督管理局的药品审批；发展和改革委员会的定价；专利局的专利审批；卫生计生委的基本药物目录修订和医务人员培训等；人力资源和社会保障部的报销政策等。只有建立政府各部门统一协调的工作机制或平台，才能加速推进乙肝防控工作。

### **(2) 继续加强新生儿乙肝疫苗免疫规划和儿童补种，制订并实施高危人群乙肝疫苗免疫策略**

继续保持高的新生儿乙肝疫苗出生 24h 内首针及时接种率和 3 针全程覆盖率；研究针对 HBV 高水平（ $>10^6$  IU/ml）母亲的新生儿新的免疫策略，进一步提高 HBV 母婴传播的阻断率；对新生儿时期未免疫的儿童应及时补种乙肝疫苗。

WHO 提出，除对新生和儿童接种乙肝疫苗外，还应实施对高危人群的乙肝疫苗免疫策略，并要求高危人群之一的医护人员于 2020 年乙肝疫苗覆盖率达到 50%，2030 年达到 90%。目前我国高危人群 HBV 感染率高，相当比例的急性乙肝来自该人群，因此，应早日制订并实施高危人群的乙肝疫苗免疫策略。

### **(3) 降低乙肝治疗费用，提高抗病毒治疗的可及性**

### 1) 将乙肝抗病毒药物纳入《国家基本药物目录》

目前我国尚未将乙肝抗病毒药纳入《国家基本药物目录》，仅部分省份将部分乙肝抗病毒药纳入本省的基本药物目录。乙肝抗病毒药物纳入《国家基本药物目录》后，由于流通环节减少，其价格可降低 15%~43%，因此，不会增加医疗保险基金负担，但可降低乙肝治疗费用，提高抗病毒治疗的可及性。

### 2) 将乙肝列入慢性病种，使门诊乙肝患者也可医保报销

慢性乙肝患者一般不需要住院治疗，门诊治疗即可。但由于一些地区尚未将乙肝列入慢性病种，患者为了医保报销，不得不住院治疗，既增加医疗保险费用，也给患者带来不必要的经济负担和精神压力。乙肝列入慢性病种将使更多的慢性乙肝患者得到治疗。

### 3) 政府主导，统一协调，大幅度降低抗病毒药物价格

我国新药审批、定价、准入、医保、慢病申报、国家基本药物目录更新等分散在不同部门管辖，因此，应建立政府统一协调机制或工作平台。可借鉴艾滋病和结核病防治由政府主导的经验，通过政府采购和谈判机制，大幅度降低乙肝抗病毒药物的价格。如替诺福韦酯，治疗艾滋病平均每月每例患者的费用为 125 元，但同一厂家生产的同一药物治疗乙肝，平均每月每例患者的费用为 1 470 元。此外，还可借鉴发展中国家如巴西、泰国、印度和埃及等国的经验，采取强制许可和预先赞同机制，驳回某些国外企业专利注册，指定国内厂家生产，大幅度降低乙肝抗病毒药物价格。

WHO 研究数据显示，如能大幅度降低乙肝治疗费用，使更多的乙肝患者得到抗病毒治疗，同时扩大乙肝疫苗免疫，我国乙肝相关的肝癌死亡率将明显下降（图 4）。

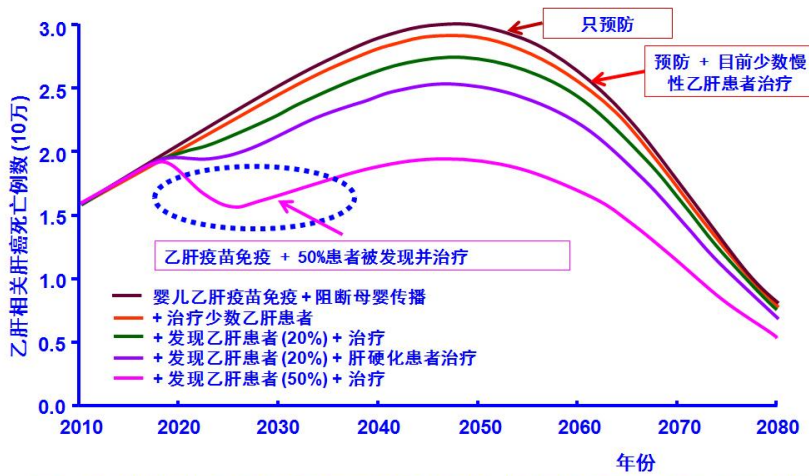


图4 数学模型预测我国采取不同防治策略所致乙肝相关肝癌死亡数  
来自世界卫生组织驻华办事处资料

## (4) 加强科研投入，提升乙肝防控水平

2008~2020 年国家设立了《艾滋病和病毒性肝炎重大传染病专项计划》，极大地推进了我国乙肝的科研和防控工作，人群乙肝感染率和发病率明显下降，并受到国际社会的高度评价，被誉为 21 世纪最重大的公共卫生成就之一。通过“十一五”和“十二五”病毒性肝炎重大传染病专项研究，建立了良好的科研随访队列和技术平台，为今后深入开展乙肝防治研究奠定了良好基础。因此，建议在“十四五”期间，继续设立《艾滋病和病毒性肝炎重大传染病专项计划》，推动我国艾滋病和病毒性肝炎的防控工作，进一步降低艾滋病和病毒性肝炎发病率和病死率，同时应加速乙肝抗病毒新药研发，力争在 10 年内研制成功安全有效并可彻底治愈乙肝的药物，造福于广大乙肝患者。

## 参考文献

1. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [M]. 2015.
2. Zhang S, Ma Q, Liang S, et al. Annual economic burden of hepatitis B virus-related diseases among hospitalized patients in twelve cities in China [J]. *J Vir Hepat*, 2016, 23(3):202-210.
3. Liu J, Zhang SK, Wang QM, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in 2 million men aged 21–49 years in rural China: a population-based, cross-sectional study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(1):80-86.
4. Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. *Hepatology*, 2014,60(6):2099-2108.
5. 戴志澄, 齐国明. 中国病毒性肝炎血清流行病学调查(上卷) [M]. 科学技术出版社, 1999:39-58.D5
6. 郝红晓, 张璐, 李明慧, 等. 影响 HBV 母婴阻断效果的相关因素研究进展 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2015, 29(1): 93-94.
6. Ni YH. Natural history of hepatitis B virus infection: pediatric perspective [J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(1):1-8.
7. Onakewhor JU, Olagbuji BN, Okpere EE. Pattern and risk factors for partner infection with hepatitis B virus in a prevention of mother-to-child transmission programme [J]. *West Afr J Med*, 2013, 32(2): 110-114.
8. 郑徽, 崔富强, 龚晓红, 等. 我国育龄期妇女乙型肝炎病毒表面抗原及 e 抗原流行现状分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2010, (6):496-499.
9. Wu Z, Cui F, Chen Y, et al. Evaluation of immunization injection safety in China, 2010: Achievements, future sustainability [J]. *Vaccine*, 2013, 31s9(12): J43-J48.
11. 庄辉. 我国乙型肝炎病毒感染与挑战 [J]. *中华传染病杂志*, 2005, 23(1): 2-6.
21. 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 (2015 更新版) [J]. *中华传染病杂志*. 2015, 33(11): 641-662.
22. 庄辉. 对现行慢性乙型肝炎治疗的评价. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(6): 402-405.
23. 李晓强, 许红霞, 樊学敏, 等. 乙肝相关疾病住院病人经济负担及影响因素分析 [J]. *现代预防医学*, 2012, 39(8): 1871-1877.
24. 于淑丽, 龚幼龙, 邵瑞太, 等. 慢性乙肝、乙肝后肝硬化和肝癌的疾病负担 [J]. *中国公共卫生*, 2003, 19(3): 280-282.
25. Yang T, Wu MC. Discrimination against hepatitis B carriers in China [J]. *Lancet*, 2011, 378(9796): 1059.
26. Kan Q, Wen J, Xue R. Discrimination against people with hepatitis B in China [J]. *Lancet*, 2015, 386(9990): 245-246.
27. Cui FQ, Wang XJ, Cao L, et al. Progress in hepatitis B prevention through universal infant immunization in China, 1997-2006 [J]. *MMWR*, 2007, 56(18): 441-445.
28. Cui F, Luo H, Wang F, et al. Evaluation of policies and practices to prevent mother to child transmission of hepatitis B virus in China: Results from China GAVI project final evaluation [J]. *Vaccine*, 2013, 31s9(12): J36-J42.
29. 中华预防医学会, 中国疾病预防控制中心免疫规划中心. 中国成人乙型肝炎免疫预防技术指南 [J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(12):1199-1203.
30. 黄平, 曾汉武. 医源性病毒性感染的防治对策 [J]. *疾病控制杂志*, 2001, 5(1): 53-56.



31. 杜敏, 马尚柱. 临床实验室医源性感染的控制与管理 [J]. 中华医院感染学杂志, 2004, 14(9): 1027-1028.
32. 陈淑贞, 蔡应木, 郑宇琼. 检验科医源性感染的控制与管理 [J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(7): 1610-1611.
33. 张评, 高国静, 邱艳, 等. 全面加强血站质量管理预防医源性医院感染 [J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(2): 169-170.
34. Wu Z, Cui F, Chen Y, et al. Evaluation of immunization injection safety in China, 2010: achievements, future sustainability [J]. *Vaccine*, 2013, 31 S9(12): J43-J48.
35. 庄辉, 李杰. 《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版)》解读: 乙型肝炎流行病学及预防 [J]. 中国病毒病杂志, 2011, 1(5): 325-328.
36. Cui F, Luo H, Wang F, , et al. Evaluation of policies and practices to prevent mother to child transmission of hepatitis B virus in China: results from China GAVI project final evaluation [J]. *Vaccine*, 2013, 31 S9(30): J36-J42.
37. Cui F, Liang X, Gong X, et al. Preventing hepatitis B through universal vaccination: reduction of inequalities through the GAVI China project [J]. *Vaccine*, 2013, 31 S9(30): J29-35.
38. Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China [J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(1): 39-47.
39. Liang X, Bi S, Yang W, wang L, Cui G, Cui F. Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China-Declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination [J]. *Vaccine*, 2009, 27: 6550-6557.
40. Kane MA, Hadler SC, Lee L, Shapiro CN, Cui F, Wang X, et al. The inception, achievements, and implications of the China: GAVI Alliance Project on Hepatitis B Immunization [J]. *Vaccine*, 2013, 31 S9(12): J15-J20.
41. 张文增, 李长青, 冀国强, 等. 北京市顺义区乙型肝炎疫苗母婴阻断效果评价 [J]. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(2): 136-139.
42. 边新玲, 邢玉兰, 沈莉等. 乙型肝炎基因工程疫苗母婴阻断及儿童免疫效果 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 1994, 8(2): 101-104.