

慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)

中华医学会肝病学分会 中华医学会感染病学分会

【摘要】 目的 为了规范和更新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 年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”目标,中华医学会肝病学分会和感染病学分会于 2022 年组织国内有关专家,以国内外慢性乙型肝炎病毒感染的基础和临床研究进展为依据,结合我国的实际情况,更新形成了《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》。以更广泛进行筛查、更积极预防和抗病毒治疗为原则,为慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗提供重要依据。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 治疗; 预防; 指南

DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2023.03.040

Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association

【Abstract】 Objective In order to update the prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B, and to achieve the goal of "eliminating viral hepatitis as a major public health threat by 2030" set by World Health Organization, Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, organized experts in 2022 to update and the guidelines for prevention and treatment of chronic hepatitis B in China (version 2022). Under the idea of more extensive screening, more active prevention and antiviral treatment, we provide latest evidence and recommendations in the prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in China.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Treatment; Prevention; Guideline

中华医学会感染病学分会和肝病学分会于 2005 年组织国内有关专家制订了《慢性乙型肝炎防治指南》,并分别于 2010 年、2015 年和 2019 年^[1]进行了更新。近 3 年来,国内外有关慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的基础、临床和新药研究都取得了重要进展。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出的“2030 年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”的目标,届时慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)新发感染率要减少 90%、死亡率减少 65%、诊断率达到 90% 和治疗率达到 80%^[2]。为更好地规范 CHB 的预防、诊断和治疗,并大幅度提高 CHB 的诊断率和治疗率(目前我国仅分别为 22% 和 15%^[3]),从而减少相关的死亡率,再次更新本指南。

本指南的修改过程遵循国内外权威学术组织制订临床指南的基本程序,主要依据已发表的临床研究证据(诊疗方法的有效性和安全性等),并结合公共卫生(疾病负担和健康危害等)以及卫生经济学(诊疗方法的价格及成本效果比等)等方面的考量。每条推荐意见所依据的证据级别和推荐强度并不完全相同,对于某些缺乏足够临床研究证据和尚未达成共

识的问题,不做具体推荐。

本指南旨在帮助临床医师在 CHB 的预防、诊断和治疗实践中做出合理决策,但并非强制性标准,也不可能包括或解决 CHB 诊治中的所有问题。因此,临床医师在面对具体患者时,应在充分了解有关本病的最佳临床研究证据、仔细考量患者病情及其意愿的基础上,根据自己的专业知识、临床经验和可利用的医疗资源,制定全面合理的诊疗方案。

本指南中的证据等级分为 A、B 和 C 3 个级别,推荐强度分为 1 和 2 两个级别,见表 1(根据 GRADE 分级修订)。

本指南涉及的相关术语,见附录表 1。

1 流行病学和预防

1. 流行病学:HBV 感染呈世界性流行。据 WHO 报道,2019 年全球一般人群 HBsAg 流行率为 3.8%,约有 150 万新发 HBV 感染者,2.96 亿慢性感染者,82 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化或肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等相关疾病^[4]。受到 HBV 感染发生年龄等因素的影响,不同地区 HBV 感染的流行强度差异较大。西太平洋地区为中流行区,2019 年一般人群 HBsAg 流行率为 5.9%,约有 14 万新发 HBV 感染者,1.16 亿慢性感染者,47 万人死于 HBV 感染相关并发症^[4]。

2014 年中国疾病预防控制中心(Center for Disease Control, CDC)调查结果显示,我国 1~29 岁人群的 HBsAg 阳

通讯作者:尤红,首都医科大学附属北京友谊医院,北京 100050, Email: youhongliver@ccmu.edu.cn; 王福生,解放军总医院第五医学中心,北京 100039, Email: fswang302@163.com; 李太生,中国医学科学院北京协和医院,北京 100730, Email: litsh@263.net

表1 推荐意见的证据等级和推荐强度

级别	详细说明
证据等级	
高质量(A)	进一步研究不大可能改变对该评估结果的信心
中等质量(B)	进一步研究有可能对该评估结果的信心产生重要影响
低质量(C)	进一步研究很有可能影响该评估结果,且该评估结果很可能改变
推荐强度	
强推荐(1)	充分考虑到证据的质量、患者可能的预后及预防、诊断和治疗效果,有较高的成本效益比
弱推荐(2)	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的意见可能会有较差的成本效益比等,更倾向于较低等级的推荐

附录表1 术语

序号	术语名词	解释
1	慢性HBV感染	HBsAg和/或HBV DNA阳性6个月以上
2	CHB	由HBV持续感染引起的肝脏慢性炎症性疾病
3	HBV再激活 (HBV reactivation)	HBsAg阴性/抗-HBc阳性患者接受免疫抑制治疗或化学治疗时,HBV DNA较基线升高 $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml,或基线HBV DNA阴性者转为阳性,或HBsAg由阴性转为阳性
4	HBeAg阴转 (HBeAg clearance)	既往HBeAg阳性的患者HBeAg消失
5	HBeAg血清学转换 (HBeAg seroconversion)	既往HBeAg阳性的患者HBeAg消失、抗-HBe出现
6	HBsAg阴转 (HBsAg clearance)	既往HBsAg阳性的患者HBsAg消失
7	HBsAg血清学转换 (HBsAg seroconversion)	既往HBsAg阳性的患者HBsAg消失、抗-HBs出现
8	病毒学突破 (virologic breakthrough)	核苷(酸)类似物(nucleoside/nucleotide analogues, 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个月以后以相同试剂重复检测确证,可有或无ALT升高
9	病毒学复发 (virologic relapse)	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
10	耐药 (drug resistance)	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(genotypic resistance);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(phenotypic resistance)
11	临床治愈 (clinical cure)	又称功能性治愈,停止治疗后HBsAg持续阴性,伴或不伴抗-HBs出现,HBV DNA低于最低检测下限,肝脏生物化学指标正常,肝细胞核内可能仍存在cccDNA
12	完全治愈 (complete cure)	又称病毒学治愈,停止治疗后HBsAg持续阴性,伴或不伴抗-HBs出现,HBV DNA低于最低检测下限,肝脏生物化学指标正常,同时肝细胞核内的cccDNA被清除

注:HBV:乙型肝炎病毒;CHB:慢性乙型肝炎;HBeAg:乙型肝炎e抗原;HBsAg:乙型肝炎s抗原;ALT:丙氨酸转氨酶;cccDNA:共价闭合环状DNA

性率为2.94%,5岁以下儿童为0.32%^[5]。根据Polaris国际流行病学合作组织推算,2016年我国一般人群HBsAg流行率为6.1%,慢性HBV感染者为8600万例^[6]。

2. 传播途径:HBV经母婴、血液(包括皮肤和黏膜微小创伤)和性接触传播。在我国以母婴传播为主,占新发感染的40%~50%^[7],多发生在围生期,通过HBV阳性母亲的血液和/或体液传播。母亲的HBV DNA水平与新生儿感染HBV风险密切相关,母亲HBeAg阳性、HBV DNA水平高者更易发生母婴传播^[8]。成人主要经血液和性接触传播,包括输注未经严格筛查和检测的血液和血制品、不规范的血液净化、不规范的有创操作(如注射、手术及口腔科诊疗操作等)和无防护的性行为等。HBV也可经破损的皮肤或黏膜传播,如职业暴露、修足、文身、扎耳环孔、共用剃须刀和牙具等^[9,10]。HBV不经呼吸道和消化道传播。因此,日常学习、工作或生活接触,如在同一办公室工作(包括共用计算机等)、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,不会传染HBV。流行病学和实验研究未发现HBV能经

吸血昆虫(蚊和臭虫等)传播^[10]。

3. 预防

(1)保护易感人群:接种乙型肝炎疫苗是预防HBV感染最有效的方法。乙型肝炎疫苗的接种对象主要是新生儿,其次为婴幼儿、15岁以下未免疫人群和成年高危人群^[11]。

乙型肝炎疫苗全程需接种3剂,按照0、1、6个月的程序,即接种第1剂疫苗后,在第1个月和第6个月时注射第2剂和第3剂。接种乙型肝炎疫苗越早越好。新生儿接种部位为上臂外侧三角肌或大腿前外侧中部肌肉内注射;儿童和成人为上臂三角肌中部肌肉内注射。新生儿乙型肝炎疫苗的接种剂量:重组酵母乙型肝炎疫苗每剂次10 μg,不论母亲HBsAg阳性与否^[12]。HBsAg阳性母亲的新生儿,应在出生后12 h内尽早注射乙型肝炎免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG),并在不同部位接种乙型肝炎疫苗^[13]。即使进行主动和被动免疫,仍有约5%~10% HBeAg阳性且HBV DNA高水平母亲所生婴儿发生HBV感染,其危险因素包括母亲HBeAg阳性、HBV DNA高载量、准种特征和HBx基因特

征^[14,15]。HBsAg 阳性母亲或 7 月龄时低抗-HBs 水平的儿童,应在 2 岁前及时加强免疫注射,而不要等到其抗-HBs 阴转再加强免疫注射^[16]。成人乙型肝炎疫苗的接种剂量:对成人建议接种 3 剂 20 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗或 20 μ g 重组中国仓鼠卵巢(Chinese hamster ovary, CHO)细胞乙型肝炎疫苗。对免疫功能低下或无应答者,应增加疫苗的接种剂量(如 60 μ g)或剂次;对 0、1、6 个月程序无应答者可再接种 1 剂 60 μ g 或 3 剂 20 μ g 乙型肝炎疫苗,并于完成第 2 次接种程序后 1~2 个月时检测血清抗-HBs。如仍无应答,可再接种 1 剂 60 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗。未感染过 HBV 的妇女在妊娠期间接种乙型肝炎疫苗是安全的^[17]。除按常规程序接种外,加速疫苗接种程序(0、1、2 个月程序)已被证明是可行和有效的^[9]。(2)管理传染源:对首次确定的 HBsAg 阳性者,如符合传染病报告标准的,应按规定向当地 CDC 报告,并建议对其家庭成员进行血清 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc 检测,对易感者接种乙型肝炎疫苗。HBV 感染者的传染性高低主要取决于血液中 HBV DNA 水平,与血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和胆红素水平无关。应该在不涉及入托、入学、入职的健康体格检查和医疗活动中,积极检测 HBV 感染标志物,以达到早期诊断、早期治疗、降低疾病危害的目的。慢性 HBV 感染者应避免与他人共用牙刷、剃须刀、注射器及取血针等,禁止献血、捐献器官和捐献精子等,并定期接受医学随访;其家庭成员或性伴侣应尽早接种乙型肝炎疫苗。(3)切断传播途径:大力推广安全注射(包括取血针和针灸针等针具),并严格遵循医院感染管理中的标准预防原则。服务行业所用的理发、刮脸、修脚、穿刺和文身等器具应严格消毒。若性伴侣为 HBsAg 阳性者,应接种乙型肝炎疫苗或采用安全套;在性伴侣的健康状况不明时,应使用安全套,以预防 HBV 和其他血源性或性传播疾病。对 HBsAg 阳性的孕妇,应尽量避免羊膜腔穿刺,以保证胎盘的完整性,减少新生儿暴露于母血的机会。

推荐意见 1:对 HBsAg 阴性母亲的新生儿,应在出生后 12 h 内尽早接种 10 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗,在 1、6 个月时分别接种第 2 和第 3 剂乙型肝炎疫苗(A1)。危重症新生儿,如超低体重儿(<1 000 g)、严重出生缺陷、重度窒息、呼吸窘迫综合征等,应在生命体征平稳后,尽早接种第 1 剂乙型肝炎疫苗(A1)。

推荐意见 2:对 HBsAg 阳性或不详母亲的新生儿,应在出生后 12 h 内尽早注射一剂次 100 IU HBIG,同时在不同部位接种 10 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗。在 1、6 个月时分别接种第 2 和第 3 剂乙型肝炎疫苗(A1)。建议对 HBsAg 阳性或不详母亲所生儿童,于接种第 3 剂乙型肝炎疫苗后 1~2 个月时进行 HBsAg 和抗-HBs 检测。若 HBsAg 阴性、抗-HBs<10 mIU/ml,可按 0、1、6 个月免疫程序再接种 3 剂乙型肝炎疫苗;若 HBsAg 阳性,为免疫失败,应定期监测(A1)。

推荐意见 3:HBsAg 阳性或不详母亲的早产儿、低体重儿(<2 500 g)也应在出生后 12 h 内尽早接种 HBIG 和第 1 剂乙型肝炎疫苗。早产儿或低体重儿满 1 月龄后,再按 0、1、6 个月程序完成 3 剂次乙型肝炎疫苗免疫(A1)。

推荐意见 4:新生儿在出生 12 h 内接种了 HBIG 和乙型肝炎疫苗后,可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳(B1)。

推荐意见 5:对于未接种或未完成全程乙型肝炎疫苗接种的儿童,应及时进行补种。第 1 剂与第 2 剂间隔时间应 $\geq$ 28 d,第 2 剂与第 3 剂间隔应 $\geq$ 60 d(A1)。

推荐意见 6:对 3 剂免疫程序无应答者,可再接种 1 剂 60 μ g 或 3 剂 20 μ g 乙型肝炎疫苗,并于完成第 2 次接种程序后 1~2 个月时检测血清抗-HBs,如仍无应答,可再接种 1 剂 60 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗(A1)。

推荐意见 7:意外暴露于 HBV 者可按照以下方法处理:

(1)在伤口周围轻轻挤压,排出伤口中的血液,再对伤口用等渗盐水冲洗,然后用消毒液处理(A1)。

(2)应立即检测 HBsAg、HBV DNA,3~6 个月后复查(A1)。

(3)如接种过乙型肝炎疫苗并有应答者,且已知抗-HBs 阳性(抗-HBs $\geq$ 10 mIU/ml)者,可不再注射 HBIG 或乙型肝炎疫苗。如未接种过乙型肝炎疫苗,或虽接种过乙型肝炎疫苗,但抗-HBs<10 mIU/ml 或抗-HBs 水平不详者,应立即注射 HBIG 200~400 IU,同时在不同部位接种 1 剂乙型肝炎疫苗(20 μ g),于 1 个月和 6 个月后分别接种第 2 剂和第 3 剂乙型肝炎疫苗(20 μ g)(A1)。

推荐意见 8:在不涉及入托、入学和入职的健康体格检查或就医时,应进行 HBsAg 筛查。对一般人群均应进行 HBsAg 筛查,特别是人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者、男男性行为者、静脉药瘾者、HBV 感染者的性伴侣和家庭接触者、接受免疫抑制剂或抗肿瘤药物、抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)药物治疗者等,以及孕妇和育龄期、备孕期女性(B1)。

I 病原学

HBV 属嗜肝 DNA 病毒科,其基因组为部分双链环状 DNA,编码 HBsAg、HBcAg、HBeAg、病毒聚合酶和 HBx 蛋白。HBV 的抵抗力较强,但 65 $^{\circ}$ C 中 10 h、煮沸 10 min 或高压蒸汽均可灭活 HBV。环氧乙烷、戊二醛、过氧乙酸和碘伏对 HBV 也有较好的灭活效果。HBV 通过肝细胞膜上的钠离子-牛磺胆酸-协同转运蛋白(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)作为受体进入肝细胞^[18]。在细胞核内以负链 DNA 为模板形成共价闭环环状 DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)。cccDNA 难以彻底清除,是导致慢性感染的重要机制之一。以 cccDNA 为模板转录而成的前基因组 RNA(pregenome RNA, pgRNA)可释放入外周血,血清 HBV RNA 被认为与肝细胞内 cccDNA 转录活性有关。HBV 可整合至宿主肝细胞基因组中,HBV 整合被认为与 HBsAg 持续表达和

HCC 发生密切相关^[19,20]。HBV 至少有 9 种(A 型至 I 型)基因型和 1 种未定基因型(J 型)^[21]。我国以 B 基因型和 C 基因型为主。HBV 基因型与疾病进展和干扰素 α 治疗应答有关。HBV 突变率较高,逆转录酶区的突变多与核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]耐药有关,前 S/S 区、基本核心启动子区、前 C/C 区的部分突变可能与发生急性肝功能衰竭和 HCC 有关^[22]。

I 自然史及发病机制

1. 自然史: HBV 感染的自然史主要取决于病毒和宿主相互作用,其中感染 HBV 时的年龄是影响慢性化的主要因素之

一。新生儿及 1 岁以下婴幼儿的 HBV 感染慢性化风险为 90%^[23],而成人 HBV 感染慢性化风险 <5%^[24]。慢性 HBV 感染自然史的划分主要依据病毒学、生物化学及组织学特征等进行综合考虑。为便于理解,一般将慢性 HBV 感染划分为 4 个期^[25,26],即 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染(也称免疫耐受期、慢性 HBV 携带状态)、HBeAg 阳性 CHB(也称免疫清除期、免疫活动期)、HBeAg 阴性慢性 HBV 感染(也称非活动期、免疫控制期、非活动性 HBsAg 携带状态)和 HBeAg 阴性 CHB(也称再活动期),见表 2。

表2 慢性HBV感染自然史分期

项目	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)	HBeAg 阴性 CHB (再活动期)
HBsAg(IU/ml)	$>1 \times 10^4$	+	$<1 \times 10^3$	+
HBeAg	+	+	-	-
HBV DNA(IU/ml)	$>2 \times 10^7$	+	-	+
ALT	<正常值上限	持续或反复升高	<正常值上限	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

注:HBV:乙型肝炎病毒;HBsAg:乙型肝炎 s 抗原;HBeAg:乙型肝炎 e 抗原;CHB:慢性乙型肝炎;ALT:丙氨酸转氨酶

但是,以下三点值得注意:一是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、生物化学及组织学指标也难以对所有的感染者进行明确分期。二是并非所有的 HBV 感染者都会序贯出现这 4 期。例如,青少年或成年时期感染 HBV,多无既往所称“免疫耐受期”,而直接进入既往所称“免疫清除期”;HBeAg 阴性 CHB 可以从 HBeAg 阳性 CHB 直接发展而来,而并不一定经过“非活动期”。三是慢性 HBV 感染的自然史分期名称与临床诊断名称、CHB 抗病毒治疗的适应证并不完全一致。HBeAg 阳性 CHB 患者可出现自发性 HBeAg 血清学转换,年发生率约为 2%~15%。年龄 <40 岁、ALT 升高、HBV 基因 A 型和 B 型者发生率较高^[27]。HBeAg 血清学转换后,每年约有 0.5%~1.0% 发生 HBsAg 清除。研究显示,HBsAg 转阴 10 年后,约 17.8% 的患者血清 HBV DNA 仍为阳性^[28]。>50 岁、或已有肝硬化、或合并 HCV 或丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)感染者,即使 HBsAg 消失,仍有发生 HCC 的可能性^[29,30]。未经抗病毒治疗 CHB 患者的肝硬化年发生率为 2%~10%,危险因素包括宿主(年龄较大、男性、发生 HBeAg 血清学转换时 >40 岁、ALT 持续升高)、病毒(HBV DNA >2 000 IU/ml、HBeAg 持续阳性、C 基因型)、合并 HCV、HDV 或 HIV 感染,以及合并其他肝损伤因素(如嗜酒或肥胖等)^[31,32]。代偿期肝硬化进展为失代偿期的年发生率为 3%~5%,失代偿期肝硬化 5 年生存率为 14%~35%^[31]。非肝硬化 HBV 感染者的 HCC 年发生率为 0.2%~1.0%^[31-33]。肝硬化患者 HCC 年发生率为 3%~6%。年龄 >40 岁、男性、肝硬化、有 HCC 家族史、HBV 高水平复制、饮酒、吸烟、合并糖尿病、肥胖、接触黄曲霉毒素等均与 HCC 高

发相关^[31,34,35]。值得注意的是,部分未经治疗的慢性 HBV 感染者随访 1 年,按其 HBV DNA、ALT 水平及组织学均难以明确归于以上 4 期,在文献中被称为“不确定期”慢性 HBV 感染者,约占 28%~55%^[36-38]。所谓“不确定期”患者,并不是指他们处于一个独立的期,而是指他们难以被明确分期。主要包括不能明确区分 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者与 HBeAg 阳性 CHB 患者,以及不能明确区分 HBeAg 阴性 HBV 感染者与 HBeAg 阴性 CHB 患者。相较于真正的慢性 HBeAg 阳性感染者(也称免疫耐受期)或 HBeAg 阴性的 HBV 感染者(也称非活动期),这部分患者疾病进展风险相对较高,因而可能也需要抗病毒治疗^[36]。本次指南修订后,对自然史划分标准更加明确,所谓“不确定期”患者的比例会大幅度减少,更有利于扩大抗病毒治疗人群。

2. 发病机制:慢性 HBV 感染的发病机制较为复杂,迄今尚未完全阐明。HBV 不直接破坏肝细胞,病毒引起的免疫应答是导致肝细胞损伤及炎症坏死的主要机制,而炎症坏死持续存在或反复出现是慢性 HBV 感染者进展为肝硬化甚至 HCC 的重要因素。非特异性(固有)免疫应答在 HBV 感染初期发挥重要作用,并启动后续特异性(适应性)免疫应答^[39,40]。HBV 可依托自身 HBeAg、HBx 等多种蛋白质成分,干扰多种信号转导途径,从而抑制非特异性免疫应答的强度。CHB 患者常表现为外周血中髓样树突状细胞(myeloid dendritic cell, mDC)和浆样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)频数降低,且 mDC 成熟障碍, pDC 产生干扰素 α 能力明显降低,从而导致机体直接清除病毒和诱导 HBV 特异性 T 淋巴细胞的能力下降,不利于病毒清除^[41]。HBV 特异性免疫应答在清除 HBV 中起主要作用^[42]。CD8⁺ 细胞毒性 T 淋

巴细胞可诱导受 HBV 感染的肝细胞凋亡,也可通过分泌干扰素 γ 抑制肝细胞内的 HBV 基因表达和复制^[43]。慢性感染时,HBV 特异性 T 淋巴细胞易凋亡,增殖能力和产生细胞因子能力均显著降低,从而形成功能耗竭,这可能是导致 HBV 持续感染的机制之一^[44]。目前认为,HBsAg 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞数量缺乏和/或功能不足,是导致慢性 HBV 感染者发生免疫耐受或免疫应答不充分的重要原因^[45]。

实验室检查

1. HBV 血清学检测:传统 HBV 血清学标志物包括 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 和抗-HBc IgM。血清 HBsAg 可由 cccDNA 转录的 mRNA 翻译产生,也可由整合入宿主基因组的 HBV DNA 序列转录翻译而来。HBsAg 阳性表示 HBV 感染。抗-HBs 为保护性抗体,其阳性表示具备 HBV 免疫力,见于乙型肝炎康复期及接种乙型肝炎疫苗者;抗-HBe IgM 阳性多见于急性乙型肝炎,而慢性 HBV 感染急性发作也可呈低水平阳性;抗-HBc 总抗体主要是抗-HBc IgG,只要感染过 HBV,不论病毒是否被清除,此抗体通常为阳性。HBsAg 定量检测已在临床中被广泛应用,其水平可反映疾病分期与疾病进展风险,也可用于指导重组人干扰素和聚乙二醇干扰素 α (peginterferon- α , Peg-IFN- α) 治疗。

2. HBV 病毒学检测:(1) HBV DNA 定量:主要用于评估 HBV 感染者病毒复制水平,是抗病毒治疗适应证选择及疗效判断的重要指标。HBV DNA 定量采用实时定量聚合酶链反应法 (polymerase chain reaction, PCR),随着检测试剂灵敏度的提高,目前定量下限可达 10~20 IU/ml 甚至更低。对筛查出的 HBsAg 阳性者,以及已经开始抗病毒治疗的 CHB 患者,采用高灵敏的实时定量 PCR 方法检测 HBV DNA,有助于检出低病毒载量的患者,以便尽早开始抗病毒治疗或及时调整治疗方案。(2) HBV 基因分型:目前,可鉴定出至少 9 种基因型和 1 种未定型,一些基因型可分数种基因亚型。检测 HBV 基因型有助于预测干扰素疗效,判断疾病预后^[46]。(3) 耐药突变株检测:HBV 可以在慢性持续性感染过程中发生自然变异,也可因抗病毒药物治疗诱导而产生病毒变异,均可导致对抗病毒药物敏感性下降^[47]。

推荐意见 9:对 HBsAg 阳性者,包括正在接受抗病毒治疗的 CHB 患者,应尽可能采用高灵敏且检测线性范围大的 HBV DNA 检测方法(定量下限为 10~20 IU/ml) (A1)。

3. HBV 新型标志物检测(1) HBV RNA 定量:被认为与肝细胞内 cccDNA 转录活性有关。有研究探讨了其与 HBV DNA 或乙型肝炎核心相关抗原 (hepatitis B core-related antigen, HBcrAg) 联合在预测 NAs 停药后复发风险的应用;是否可以作为替代指标反映 NAs 治疗中(病毒学抑制)或 HBsAg 消失后肝内病毒的转录活性仍有待探索^[48-54]。(2) HBcrAg:是一种包含 HBcAg、HBeAg、p22 蛋白质的复合标志物,与肝细胞内 cccDNA 转录活性有关。有研究探讨了其在区分疾病分期及预测 Peg-IFN- α 抗病毒疗效、NAs 停药后复

发和 HBsAg 消失、HCC 发生风险等方面的应用^[49,55-59]。(3) 抗-HBc 定量:有研究显示,在未经治疗慢性 HBV 感染的患者中,ALT 正常或<80 IU/L 者肝组织炎症程度和抗-HBc 定量水平呈显著正相关;治疗后抗-HBc 定量水平的下降与肝组织炎症程度减轻同步变化^[60,61]。抗-HBc 定量水平和肝组织纤维化程度正相关^[62]。此外,有研究讨论了其在区分疾病分期、预测 Peg-IFN- α 和 NAs 抗病毒疗效、停药后复发、预测慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 临床预后等方面的应用^[63-69]。

4. 血清生物化学检测(1) ALT 和 AST:可在一定程度上反映肝细胞损伤程度。对于长期病毒抑制但仍有 ALT 升高者,应进一步分析其原因。(2) 总胆红素:与胆红素生成、摄取、代谢和排泄有关,升高的主要原因包括肝细胞损伤、肝内外胆管阻塞、胆红素代谢异常和溶血。肝衰竭患者总胆红素可>171 $\mu\text{mol/L}$,或每日上升>17.1 $\mu\text{mol/L}$ 。应注意鉴别其他原因所致胆红素异常,特别是 Gilbert 综合征引起的非结合胆红素升高和 Dubin-Johnson 综合征引起的结合胆红素升高。

(3) 血清白蛋白:反映肝脏合成功能,肝硬化和肝衰竭患者可有血清白蛋白水平下降。白蛋白水平同时也受到营养状况等因素的影响。此外,还应注意鉴别蛋白丢失所致的白蛋白水平降低,如肾病综合征和蛋白丢失性肠病。(4) 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA) 及国际标准化比值 (international normalized ratio, INR):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) 血清 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyl transferase, GGT):正常人血清中 GGT 主要来自肝脏,酒精性肝病、药物性肝病、胆管炎并肝内外胆汁淤积时可显著升高。(6) 血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP):缺乏肝脏特异性,胆汁淤积刺激 ALP 合成,其升高是否为肝源性需参考 GGT 或 ALP 同工酶水平升高加以确认。(7) 甲胎蛋白及其异质体 L3:是诊断 HCC 的重要指标。应注意甲胎蛋白升高的幅度、动态变化,以及其与 ALT 和 AST 的消长关系,并结合临床表现和肝脏影像学检查结果进行综合分析^[70]。(8) 维生素 K 缺乏或拮抗剂-II 诱导蛋白 (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II):又名脱 γ 羧基凝血酶原 (des- γ -carboxy prothrombin, DCP),是诊断 HCC 的另一个重要指标,可与甲胎蛋白互为补充^[71,72]。

肝纤维化无创检查技术

1. 血清学标志物(1) AST 和血小板比率指数 (aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI) 评分:APRI 是基于慢性 HCV 感染者数据研发的用于评估 HCV 相关肝纤维化程度的指标。计算公式:APRI=[AST 水平/AST 正常值上限 (upper limit of normal, ULN) $\times 100$]/血小板计数 ($\times 10^9/\text{L}$),成人 APRI ≥ 2 提示存在肝硬化,APRI<1 则排除肝硬化。APRI 临床较易获取,具有简单、实用等优点,但研究提示,该指数用于评估 HBV 相关肝纤维化程度的准确性较低^[73,74]。

APRI 结果的动态变化尚不能准确反应 CHB 患者抗病毒治疗后的肝纤维化逆转以及临床结局^[74]。(2) 肝纤维化 4 因子指数 (fibrosis 4 score, FIB-4): FIB-4 是基于慢性 HCV 感染者数据研发的, 用于评估 HCV 相关肝纤维化程度的指标。计算公式: $FIB-4 = \text{年龄 (岁)} \times AST (U/L) / [\text{血小板计数} (\times 10^9/L) \times ALT (U/L)^{1/2}]$, $FIB-4 \geq 3.25$ 可诊断肝纤维化和 Metavir 评分 $\geq F3$, $FIB-4 < 1.45$ 排除 Metavir 评分 $\geq F3$ ^[75]。FIB-4 同样具有简单、实用等优点, 但其动态变化不能准确反应 CHB 患者抗病毒治疗后的肝纤维化逆转情况以及临床结局^[73]。(3) 其他指标: 细胞外基质成分如透明质酸、Ⅲ型前胶原肽、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白等均可反映肝纤维化发生情况; GGT-血小板比值、红细胞体积分布宽度-血小板比值均由常规检测指标组成^[76,77]; 血清高尔基体蛋白 73 (golgi glycoprotein, GP73) 联合 AST 及 GGT 可反映中、重度肝脏炎症^[78]。血清壳多糖酶 3 样蛋白 1 (chitinase 3-like 1, CHI3L1 或 YKL-40) 可预测 ALT 正常或轻度升高患者的中、重度肝脏纤维化^[79-81], 但以上指标均缺乏可供临床应用的统一诊断界值。

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 (point shear wave elastography, p-SWE) 和二维剪切波弹性成像 (2D shear wave elastography, 2D-SWE), 以及磁共振弹性成像 (magnetic resonance elastography, MRE)。MRE 可更全面地评估肝纤维化程度, 但由于其需要特殊人员、设备, 价格较高, 临床未常规开展。TE 应用最为广泛, 能够比较准确地识别进展期肝纤维化和早期肝硬化, 但测定值受肝脏炎症坏死、胆汁淤积和重度脂肪变等多种因素影响, TE 结果判读需结合患者 ALT 及胆红素水平等指标。TE 用于 CHB 肝纤维化分期诊断可参考《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识 (2018 年更新版)》^[82]。我国多项临床研究表明, CHB 患者抗病毒治疗 26 周 TE 显著下降, 可能是由纤维化逆转和炎症消退的共同作用, TE 结果的动态变化能否反映 CHB 患者抗病毒治疗后的纤维化逆转和临床结局仍需更多研究证实^[83-85]。此外, 抗病毒治疗后 TE 的诊断界值与治疗前有所不同, 目前尚缺乏统一标准。

近年来, TE 测定的脾脏硬度值 (spleen stiffness measurements, SSM) 被认为可以用来除外 (< 21 kPa) 或诊断 (> 50 kPa) 临床显著门静脉高压^[86], 还可作为辅助手段进一步识别有高风险食管静脉曲张的患者。有研究发现, 在达到病毒学抑制的乙型肝炎肝硬化患者中, $LSM < 20$ kPa、血小板计数 $> 150 \times 10^9/L$ 且 $SSM \leq 46$ kPa 可除外高风险食管静脉曲张, 免去胃镜筛查^[87]。

影像学检查

影像学检查的主要目的是监测慢性 HBV 感染的临床疾病进展, 包括了解有无肝硬化及门静脉高压征象, 发现占位性病变并鉴别其性质, 通过动态监测及时发现和诊

断 HCC^[88,89]。

1. 腹部超声检查: 腹部超声检查的特点是无创、价廉、实时显像, 便于反复进行, 为最常用的肝脏影像学检查方法。可以观察肝脏和脾脏的大小、外形、实质回声, 并能测定门静脉、脾静脉和肝静脉内径及血流情况, 以及有无腹水及其严重程度, 从而判断有无肝硬化及门静脉高压; 能有效发现肝内占位性病变, 对于监测和发现早期 HCC 至关重要。超声造影能更好地鉴别占位病变的性质。其局限性是图像质量和检查结果易受设备性能、患者胃肠道内气体和操作者技术水平等因素影响。

2. 电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT): CT 主要用于观察肝脏形态, 了解有无肝硬化, 发现占位性病变并鉴别其性质; 动态增强多期 CT 扫描对 HCC 的诊断具有较高的灵敏度和特异度。

3. 磁共振成像 (magnetic resonance image, MRI): MRI 无放射性辐射, 组织分辨率高, 多方位、多序列成像, 是非常有效的肝脏影像学检查。一般认为, 动态增强多期 MRI 扫描及肝脏细胞特异性增强剂显像对鉴别良、恶性肝内占位性病变的能力优于增强 CT。

病理学检查

慢性 HBV 感染者肝组织检查的主要目的是评价肝脏炎症坏死及纤维化程度, 明确有无肝硬化并排除其他肝脏疾病, 从而为确定诊断、判断预后、启动治疗和监测疗效提供客观依据。CHB 的主要病理学特点是肝脏汇管区及其周围不同程度的炎症坏死和纤维化。汇管区浸润的炎症细胞以淋巴细胞为主, 也可有少数浆细胞和巨噬细胞等; 炎症细胞聚集常引起界面破坏而形成界面炎 (旧称碎屑样坏死)。小叶内有肝细胞变性、坏死 (点灶状、桥接、融合性坏死) 和凋亡, 可见磨玻璃样肝细胞及凋亡小体, 且随炎症病变活动而愈加显著。慢性肝脏炎症坏死可引起弥漫性细胞外基质的过度沉积即纤维化, 表现为不同程度的汇管区纤维性扩大、纤维间隔形成, Masson 染色及网状纤维染色有助于判断肝纤维化程度及肝小叶结构紊乱。在肝纤维化的基础上, 出现肝细胞结节性再生 (假小叶结构), 伴不同程度血管改建, 即肝硬化形成。免疫组织化学染色可检测肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 的表达; 核酸原位杂交法或 PCR 法可检测组织内 HBV DNA 或 cccDNA。

对于慢性 HBV 感染者的肝组织炎症坏死分级和纤维化分期, 国际上常采用基于 Knodell、Scheuer 评分系统基础上细化的 Metavir 或 Ishak 评分系统^[90-93], 见附录表 2 和附录表 3。其中 $\geq F2$ 为显著 (significant) 肝纤维化, $\geq F3$ 为进展期 (advanced) 肝纤维化; 我国沿用的评分系统为慢性肝炎分级 (G 0 ~ 4)、分期 (S 0 ~ 4) 系统^[94]。Laennec 肝硬化分期根据再生结节大小和纤维间隔宽度及疏密情况, 将肝硬化 (Metavir F4) 细分为 4A、4B 和 4C 三期^[95]。

用计算机图像分析可以测定肝组织胶原染色切片的胶原

附录表2 国内外常用慢性肝炎组织学活动度评分对照表

中国慢性肝炎分级分期系统			Ishak 评分系统					Metavir 评分系统		
评分	汇管区及周围	小叶内	评分	汇管区炎	界面炎	点/灶状坏死、凋亡或灶性炎	融合坏死	评分	界面炎	小叶内炎症坏死
G0	无炎症	无炎症	0	无	无	无	无	0	无界面炎/PN	无或轻度小叶内炎症坏死
G1	汇管区炎症	肝细胞变性及少数点、灶状坏死	1	轻度,累及部分或全部汇管区	轻度(局灶性,仅累及少数汇管区周围)	每10倍镜视野下≤1个	局部融合坏死	1	轻度界面炎/PN	中度小叶内炎症坏死
G2	轻度PN/界面炎	变性,点、灶状坏死或嗜酸/凋亡小体	2	中度,累及部分或全部汇管区	轻中度(局灶性,累及多数汇管区周围)	每10倍镜视野下2~4个	部分肝腺泡3带坏死	2	中度界面炎/PN	重度小叶内炎症坏死
G3	中度PN/界面炎	变性,融合坏死或见BN	3	中、重度,累及全部汇管区	中度(炎症范围<50%汇管区或纤维间隔周围)	每10倍镜视野下5~10个	多数3带坏死	3	重度界面炎/PN	
G4	重度PN/界面炎	BN范围广,累及多个小叶(多小叶坏死)	4	重度,累及全部汇管区	重度(炎症范围>50%汇管区或纤维间隔周围)	每10倍视野下>10个	3带坏死+偶见汇管区-中央区桥接坏死	PN=0 LN=0—A=0 LN=1—A=1 LN=2—A=2		
			5	—	—	—	3带坏死+多个汇管区-中央区桥接坏死	PN=1 LN=0,1—A=1 LN=2—A=2		
			6	—	—	—	全腺泡或多腺泡坏死	PN=2 LN=0,1—A=2 LN=2—A=3 PN=3—LN=0,1,2—A=3		

组织学活动指数 HAI 总分=18 分

注:PN:界面炎/碎屑样坏死;BN:桥接坏死;LN:小叶坏死;—:无内容

附录表3 国内、外肝纤维化组织学评分对照表

分期	中国慢性肝炎分级分期系统	Metavir 评分系统	Ishak 评分系统
S0	无肝纤维化	0分 无肝纤维化	0分 无肝纤维化
S1	汇管区纤维性扩大	1分 汇管区纤维性扩大,但无纤维间隔	1分 部分汇管区纤维性扩大,伴或不伴短纤维间隔
S2	汇管区周围纤维化,纤维隔形成,但小叶结构保留	2分 汇管区纤维性扩大+少数纤维间隔	2分 多数汇管区纤维性扩大,伴或不伴短纤维间隔
S3	纤维间隔伴小叶结构紊乱,但无肝硬化形成	3分 较多纤维间隔,伴小叶结构紊乱,但无肝硬化形成	3分 多数汇管区纤维性扩大,偶见汇管区-汇管区(P-P)纤维间隔
S4	早期肝硬化	4分 肝硬化	4分 汇管区纤维性扩大,伴显著的P-P或汇管区-中央静脉(P-C)纤维间隔
代偿期	肝硬化		5分 显著的P-P或P-C纤维间隔,偶见硬化结节(非完全肝硬化)
失代偿期	肝硬化		6分 可能或肯定的肝硬化

面积比(collagen proportional area,CPA)。基于双光子二次谐波技术的纤维化定量技术(qFibrosis)可以在未经染色的肝组织切片中对胶原面积及其形态特征进行自动化定量分析^[96]。我国学者提出的肝纤维化P-I-R分类,将Ishak F3期以上肝纤维化分为进展为主型(P)、中间型(I)和逆转为主型(R),有助于判断肝纤维化的组织学变化趋势^[97]。

临床诊断

1. 慢性HBV携带状态:患者多处于免疫耐受期,年龄较轻,HBV DNA定量水平(通常 $>2 \times 10^7$ IU/ml)较高,血清HBsAg水平(通常 $>1 \times 10^4$ IU/ml)较高、HBeAg阳性,但血清ALT和AST持续正常(1年内连续随访3次,每次至少间隔3个月),肝脏组织病理学检查无明显炎症坏死或纤维化。在未行组织病理学检查的情况下,应结合年龄、病毒水平、HBsAg水平、肝纤维化无创检查和影像学检查等综合判定。

2. HBeAg阳性CHB:患者血清HBsAg阳性、HBeAg阳性、HBV DNA阳性,伴有ALT持续或反复异常或肝组织学检

查有明显炎症坏死,或肝组织学/无创指标提示有明显纤维化($\geq F2$)。

3. 非活动性HBsAg携带状态:患者血清HBsAg阳性、HBeAg阴性、抗-HBe阳性,HBV DNA阴性(未检出),HBsAg <1000 IU/ml,ALT和AST持续正常(1年内连续随访3次以上,每次至少间隔3个月);影像学检查无肝硬化征象,肝组织学检查显示组织活动指数(histological activity index,HAI)评分 <4 或根据其他半定量计分系统判定病变轻微。

4. HBeAg阴性CHB:患者血清HBsAg阳性、HBeAg持续阴性,多同时伴有抗-HBe阳性,HBV DNA阳性,伴有ALT持续或反复异常或肝组织学检查有明显炎症坏死,或肝组织学/无创指标提示有明显纤维化($\geq F2$)。

5. 隐匿性HBV感染(occult hepatitis B virus infection,OBI):患者血清HBsAg阴性,但血清和/或肝组织中HBV DNA阳性。在OBI患者中,80%可有血清抗-HBs、抗-HBe和/或抗-HBc阳性,称为血清阳性OBI;但有1%~20%的

OBI 患者所有 HBV 血清学标志物均为阴性,故称为血清阴性 OBI。

6. 乙型肝炎肝硬化:乙型肝炎肝硬化的诊断应符合下列(1)和(2)(病理学诊断),或(1)和(3)(临床诊断)。(1)目前 HBsAg 阳性,或 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性且有明确的慢性 HBV 感染史(既往 HBsAg 阳性>6 个月),并除外其他病因者。(2)肝脏活组织检查病理学符合肝硬化表现者。(3)符合以下 5 项中的 2 项及以上,并除外非肝硬化性门静脉高压者:1)影像学检查显示肝硬化和/或门静脉高压征象;2)内镜检查显示食管胃静脉曲张;3)LSM 符合肝硬化($ALT < 1 \times ULN$ 时, $LSM \geq 12.0$ kPa; $1 \times ULN < ALT < 5 \times ULN$ 时, $LSM \geq 17.0$ kPa)^[82];4)血液生物化学检查显示白蛋白水平降低(< 35 g/L)和/或 PT 延长(较对照延长 > 3 s);5)血常规检查显示血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 等。临床上常根据是否曾出现腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血和肝性脑病等严重并发症,将肝硬化分为代偿期及失代偿期。(1)代偿期肝硬化:病理学或临床诊断为肝硬化,但从未出现腹水、食管胃静脉曲张破裂出血或肝性脑病等严重并发症者,可诊断为代偿期肝硬化;其肝功能多为 Child-Pugh A 级。

(2)失代偿期肝硬化:肝硬化患者一旦出现腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血或肝性脑病等严重并发症,即诊断为失代偿期肝硬化^[98];其肝功能多属于 Child-Pugh B 级或 C 级。为更准确地预测肝硬化患者的疾病进展、死亡风险或治疗效果,有学者建议将肝硬化分为 5 期^[99],其中 1~2 期为代偿期

肝硬化,3~5 期为失代偿期肝硬化。1 期:无静脉曲张、无腹水;2 期:有静脉曲张,无出血或腹水;3 期:有腹水,无出血,伴或不伴静脉曲张;4 期:有出血,伴或不伴腹水;5 期:出现脓毒症。

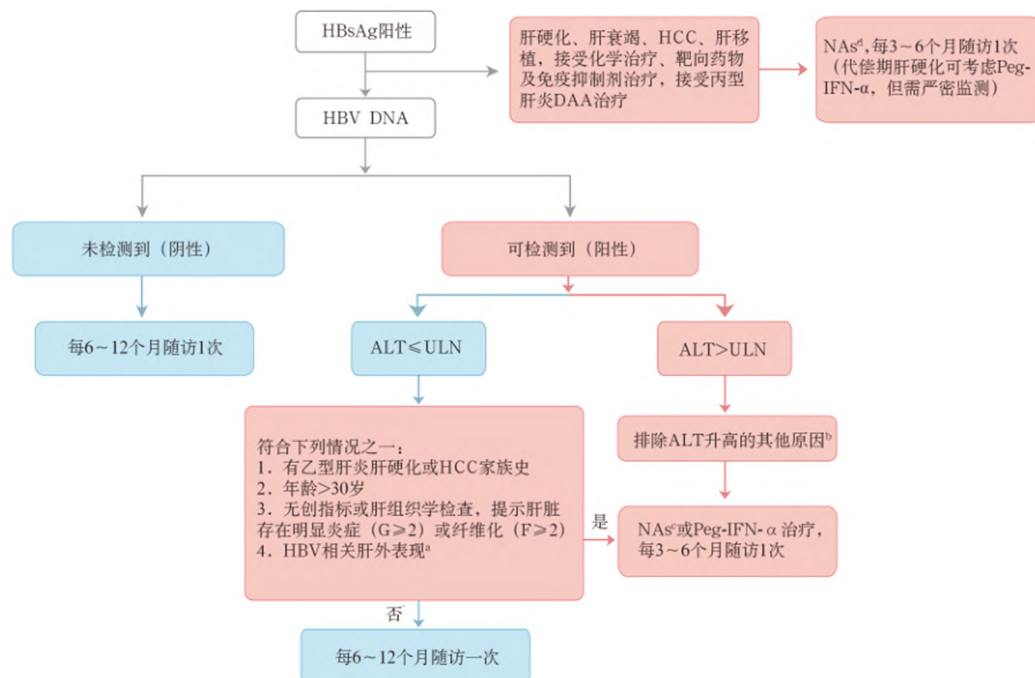
7. 再代偿(re-compensation):部分失代偿期乙型肝炎肝硬化患者经过抗病毒治疗可以逆转为代偿期肝硬化,即肝硬化的再代偿,其定义为在病因消除或控制的基础上,至少 1 年内不再出现腹水(不用利尿剂)、肝性脑病(不用乳果糖或利福昔明)、食管胃静脉曲张出血等严重并发症,伴稳定的肝功能改善^[1, 100]。我国学者近期对乙型肝炎失代偿期肝硬化进行了为期 120 周的随访,提出终末期肝病模型评分 < 10 和/或 Child-Pugh A 级(白蛋白 > 35 g/L、INR < 1.5 及总胆红素 < 34 $\mu\text{mol/L}$)可作为判断再代偿时肝功能稳定改善的标准^[101]。

治疗目标

最大限度地长期抑制 HBV 复制,减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、HCC 和其他并发症的发生,改善患者生活质量,延长其生存时间。对于部分适合条件的患者,应追求临床治愈(又称功能性治愈)^[1, 9, 102]。

抗病毒治疗的适应证

依据血清 HBV DNA(推荐使用高灵敏度检测技术)、ALT 水平和肝脏疾病严重程度,同时结合年龄、家族史和伴随疾病等因素,综合评估患者疾病进展风险,决定是否需启动抗病毒治疗^[103],见图 1。



注:HBV:乙型肝炎病毒;HBsAg:乙型肝炎表面抗原;HCC:肝细胞癌;DAA:直接抗病毒药物;NAs:核苷(酸)类似物;ALT:丙氨酸转氨酶;ULN:正常值上限;Peg-IFN-α:聚乙二醇干扰素α;^a:HBV 相关的肝外表现:肾小球肾炎、血管炎等;^b:排除 ALT 升高的其他原因:其他病原体感染、药物或毒物服用史、乙醇服用史、脂肪代谢紊乱、自身免疫紊乱、肝脏淤血或血管性疾病、遗传代谢性肝损伤、全身性系统性疾病等;^c:NAs:恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦或艾米替诺福韦;^d:NAs:恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯或富马酸丙酚替诺福韦

图 1 慢性 HBV 感染抗病毒治疗适应证的选择流程图

既往多以 ALT ULN 的倍数作为启动抗病毒治疗的 ALT 治疗阈值。多项研究结果显示,即使在 ALT<ULN 的患者中,ALT 水平仍与肝脏病理学显著炎症坏死($\geq G2$)和纤维化($\geq F2$)相关^[104,105],且与肝硬化失代偿事件(腹水、肝性脑病等)和 HCC 的发生相关^[106,107]。值得注意的是,由于种族、研究人群(对饮酒、体质量、糖尿病等影响 ALT 水平因素的控制等)、研究方法(横断面研究或队列研究)、ALT 测定方法等诸多差异,各研究推荐的 ALT ULN 不尽相同,目前仍较难达成共识。本指南从扩大治疗、提高治疗覆盖率的角度出发,建议降低 ALT 治疗阈值,以进一步减少相关的肝脏炎症、纤维化、肝硬化、HCC 及肝病相关死亡。国际多部指南将 ALT 治疗阈值定为男性 30 U/L、女性 19 U/L^[107-109],但该 ALT 治疗阈值是否适用于中国 CHB 患者尚待进一步证实。应强化对有疾病进展风险患者的抗病毒治疗。近期较多研究和已发布的国外指南中均指出,有 HBV 相关肝硬化或 HCC 家族史、年龄>30 岁,分别是疾病进展与 HCC 发生的两个独立危险因素^[9,110-114]。在一项大型 CHB 患者的队列研究中,有家族史的非肝硬化患者发生 HCC 的比值比(odds ratio, OR)为 32.9 倍^[115]。一项基于中国卫生统计年鉴资料的研究提示,年龄>30 岁人群的病毒性肝炎、HCC 及慢性肝病死亡的风险明显升高^[116]。应强化对肝硬化患者的抗病毒治疗。有研究提示,即使是 HBV DNA 阴性的代偿期肝硬化患者,如果不抗病毒治疗,HCC 累积发生率显著高于接受抗病毒治疗的其他患者^[117]。国际多部指南和共识也因这些患者存在较高疾病进展风险而建议积极抗病毒治疗^[110,118,119]。因此,只要发现存在乙型肝炎肝硬化的客观依据,无论代偿期和失代偿期,无论 ALT 和 HBV DNA 水平及 HBeAg 状态,均可考虑抗病毒治疗,但同时应注意寻找并治疗肝硬化的其他病因。

推荐意见 10:对于血清 HBV DNA 阳性,ALT 持续异常(>ULN),且排除其他原因所致者,建议抗病毒治疗(B1)。

推荐意见 11:对于血清 HBV DNA 阳性者,无论 ALT 水平高低,只要符合下列情况之一,建议抗病毒治疗:(1)有乙型肝炎肝硬化家族史或 HCC 家族史(B1);(2)年龄>30 岁(B1);(3)无创指标或肝组织学检查,提示肝脏存在明显炎症($G\geq 2$)或纤维化($F\geq 2$)(B1);(4)HBV 相关肝外表现(如 HBV 相关性肾小球肾炎等)(B1)。

推荐意见 12:临床确诊为代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,无论其 ALT 和 HBV DNA 水平及 HBeAg 阳性与

否,均建议抗病毒治疗。同时应注意寻找并治疗肝硬化的其他病因(如酒精、肥胖、糖尿病、自身免疫或遗传代谢性肝病等)(B1)。

INAs 治疗

(一) NAs 药物的疗效和安全性

1. 恩替卡韦(entecavir, ETV):ETV 可强效抑制病毒复制、改善肝脏炎症,长期治疗可改善肝硬化患者组织学病变,显著降低肝硬化并发症和 HCC 的发生率,降低肝脏相关和全因死亡率^[116,120,121]。在初治 CHB 患者中,ETV 5 年累积耐药发生率为 1.2%^[122]。ETV 安全性较好,在随访 10 年的全球多中心队列研究中,仅 0.2% 应用 ETV 的患者出现严重不良反应^[120]。

2. 富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF):TDF 可强效抑制病毒复制,长期治疗显著改善肝脏组织学,降低 HCC 发生率^[123-125]。TDF 耐药率极低,在临床研究中 8 年累积耐药发生率为 0。TDF 安全性较好,在临床试验中不良反应低。但观察性研究提示,使用 TDF 的患者,尤其对高龄或绝经期患者,有新发或加重肾功能损伤及骨质疏松的风险^[124]。在拉米夫定耐药、阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)耐药、ETV 耐药或多药耐药患者中,TDF 的病毒学应答率仍高达 70%~98%,且随着治疗时间的延长,病毒学应答率逐渐升高^[126,127]。来自韩国和中国香港地区的两项队列研究显示,长期应用 TDF 治疗 CHB 在降低 HCC 风险方面优于 ETV^[128,129]。但国内外其他大型队列研究却显示,TDF 与 ETV 降低 HCC 发生风险的效果相似^[130-133]。基于以上研究的多个荟萃分析也未能得出一致的明确结论,而研究间地域、既往 NAs 用药史、基线时疾病分期的差异,以及不同用药组间队列建立年代和随访时间长短的差异,可能都是影响荟萃分析结果和结论的混杂因素^[134,135]。

3. 富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamidefumarate, TAF):TAF 可强效抑制病毒复制,长期应用 TAF 治疗的疗效与 TDF 相比:病毒学应答率相似,生物化学应答率更优^[136-138]。TAF 安全性较好,在骨代谢和肾脏安全性方面优于 TDF,但可能有影响脂质代谢的风险^[137]。TAF 可在 ETV 部分病毒学应答的患者中应用^[139,140],我国一项前瞻性研究显示,换用 TAF 治疗 24 周后完全病毒学应答率和 ALT 复常率较继续 ETV 治疗显著升高^[139]。

4. 艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF):TMF

附录表4 核苷(酸)类似物耐药挽救治疗推荐

耐药种类	推荐药物
LAM 或替比夫定耐药	换用 TDF 或 TAF
ADV 耐药,之前未使用 LAM 或替比夫定	换用 ETV、TDF 或 TAF
ADV 耐药,且对 LAM 或替比夫定耐药	换用 TDF 或 TAF
ETV 耐药	换用 TDF 或 TAF
ETV 和 ADV 耐药	ETV 联合 TDF,或 ETV 联合 TAF,或换用 TDF 或 TAF ^[126-127, 136-138]

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

肝细胞靶向性较高,Ⅲ期临床试验显示,经 96 周治疗后,TMF 的病毒学应答率与 TDF 相似,ALT 复常率略优于 TDF(分别为 74.4%与 64.9%, $P=0.002$)。TMF 安全性较好,治疗 96 周后脊柱、髌关节和股骨颈密度下降值明显低于 TDF,肾小球滤过率下降幅度明显小于 TDF。TMF 治疗 48 周后血脂异常发生率高于 TDF(分别为 11.4%与 3.0%, $P<0.001$),但 96 周持续治疗显示血脂在 48 周已趋于稳定^[141,142]。

(二) NAs 耐药的预防和处理

1. 初始治疗患者:首选强效低耐药药物。

2. 治疗中患者:定期检测 HBV DNA 定量,以便及时发现病毒学突破、低病毒血症及应答不佳者,并尽早给予挽救治疗,见附录表 4。NAs 耐药者改用 Peg-IFN- α 联合治疗的应答率较低。

(三) NAs 疗程

大部分患者需要长期 NAs 治疗,停药后病毒学复发率高^[143]。对 HBeAg 阳性 CHB,HBV DNA 检测不到、HBeAg 血清学转换后,如果达到 HBsAg<100 IU/ml 可以降低停药后复发风险^[144,145]。对 HBeAg 阴性 CHB,一般需要更长期治疗,HBV DNA 检测不到,HBsAg 消失和/或出现抗-HBs,并且经过巩固治疗至少 6 个月后才可考虑停药。

1 干扰素 α 治疗

我国已批准 Peg-IFN- α 和干扰素 α 用于 CHB 治疗。

(一) Peg-IFN- α 治疗的方案及疗效 1. Peg-IFN- α 单药治疗

对于初治 CHB 患者,Peg-IFN- α 治疗可使部分患者获得病毒学应答(HBeAg 阳性、阴性患者均<50%)和 HBsAg 清除(治疗 3 年后 HBsAg 清除率达 8.7%~11.0%)。治疗前 HBV DNA< 2×10^8 IU/ml,ALT 高水平($2\sim 10\times$ ULN)或肝组织炎症坏死 G2 及以上、A 或 B 基因型、基线低 HBsAg 水平(<25 000 IU/ml)^[102]、基线抗-HBe 定量高水平^[65],提示干扰素疗效较好。2. Peg-IFN- α 与 NAs 联合治疗:对 NAs 经治 CHB 患者中符合条件的优势人群,联合 Peg-IFN- α 可使部分患者获得临床治愈^[146-150]。多项研究显示,干扰素治疗前 HBsAg 低水平(<1 500 IU/ml)且 HBeAg 阴性的优势患者接受序贯 Peg-IFN- α 治疗更有可能实现临床治愈^[147-149]。治疗早期病毒学应答情况(治疗 24 周时 HBsAg<200 IU/ml 或下降>1 log₁₀ IU/ml)可以帮助预测联合治疗 48~96 周后可能获益的患者^[102,150,151]。治疗结束时低水平 HBeAg 和高水平抗-HBs 可预测 Peg-IFN- α 停药后能获得持久的临床治愈^[152]。3. Peg-IFN- α 可能降低 HBV 相关 HCC 发生率:有研究显示,应用 Peg-IFN- α 治疗可降低 CHB 患者长期随访中 HCC 的发生率^[102,146,153],但仍需进一步证实。

(二) Peg-IFN- α 的不良反应及禁忌证^[9, 102]

Peg-IFN- α 的主要不良反应包括:1. 流感样症候群:发热、头痛、肌痛和乏力等,可在注射干扰素 α 前或用药时服用非甾体抗炎药。2. 骨髓抑制:中性粒细胞计数 $\leq 0.75\times 10^9/L$

和/或血小板计数 $<50\times 10^9/L$,应降低干扰素剂量;1~2 周后复查,如恢复则增加至原量。中性粒细胞计数 $\leq 0.5\times 10^9/L$ 和/或血小板计数 $<25\times 10^9/L$,则应暂停使用干扰素。对中性粒细胞计数明显降低者,可试用粒细胞集落刺激因子或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子治疗。3. 其他:自身免疫病(出现自身抗体、少数出现甲状腺疾病、糖尿病、血小板计数减少、银屑病、白斑病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮样综合征等),精神异常(抑郁、妄想、重度焦虑等),及其他少见不良反应(视网膜病变、间质性肺炎、听力下降、肾脏损伤、心血管并发症等),应立刻停止干扰素治疗,必要时至专科进一步诊治。

Peg-IFN- α 治疗的禁忌证包括:

1. 绝对禁忌证:妊娠或短期内有妊娠计划、精神病史(具有精神分裂症或严重抑郁症等病史)、未能控制的癫痫、失代偿期肝硬化、未控制的自身免疫病,及严重感染、视网膜疾病、心力衰竭、慢性阻塞性肺病等基础疾病。

2. 相对禁忌证:甲状腺疾病,既往抑郁症史,未控制的糖尿病、高血压、心脏病。

推荐意见 13: HBeAg 阳性 CHB 患者首选 NAs (ETV、TDF、TAF 或 TMF)治疗(A1)。大多数患者需要长期用药,最好至 HBsAg 消失再停药。如因各种原因希望停药,治疗 1 年 HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常和 HBeAg 血清学转换,再巩固治疗至少 3 年(每隔 6 个月复查 1 次)仍保持不变,且 HBsAg<100 IU/ml,可尝试停药,但应严密监测,延长疗程可减少复发(B2)。

推荐意见 14: HBeAg 阳性 CHB 患者也可采用 Peg-IFN- α 治疗。治疗 24 周时,若 HBV DNA 下降<2 log₁₀ IU/ml 且 HBsAg 定量仍> 2×10^4 IU/ml,建议停用 Peg-IFN- α 治疗,改为 NAs 治疗(A1)。Peg-IFN- α 有效患者疗程为 48 周,可以根据病情需要延长疗程,但不宜超过 96 周(B1)。

推荐意见 15: HBeAg 阴性 CHB 患者首选 NAs (ETV、TDF、TAF 或 TMF)治疗(A1)。建议 HBsAg 消失和/或出现抗-HBs,且 HBV DNA 检测不到,巩固治疗 6 个月仍检测不到者,可停药随访(B1)。

推荐意见 16: HBeAg 阴性 CHB 患者也可采用 Peg-IFN- α 治疗。治疗 12 周时,若 HBV DNA 下降<2 log₁₀ IU/ml,或 HBsAg 定量下降<1 log₁₀ IU/ml,建议停用 Peg-IFN- α 治疗,改为 NAs 治疗(B1)。有效者疗程为 48 周,可以根据病情需要延长疗程,但不宜超过 96 周(B1)。

推荐意见 17: 在一些符合条件的患者中,如: NAs 治疗后 HBV DNA 定量<检测下限、HBeAg 阴转,且 HBsAg<1 500 IU/ml 时,结合患者意愿可考虑加用 Peg-IFN- α 治疗,以追求临床治愈。治疗 24 周后,若 HBsAg<200 IU/ml 或下降>1 log₁₀ IU/ml,建议继续 NAs 联合 Peg-IFN- α 治疗至 48~96 周;治疗 24 周后,若 HBsAg 仍 ≥ 200 IU/ml,可考虑停用 Peg-IFN- α ,继续 NAs 治疗(B2)。

推荐意见 18: 代偿期乙型肝炎肝硬化患者,推荐采用

ETV、TDF、TAF 进行长期抗病毒治疗;如果采用 Peg-IFN- α 治疗,需密切监测相关不良反应(A1)。

推荐意见 19:失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,推荐采用 ETV 或 TDF 长期治疗,禁用 Peg-IFN- α 治疗(A1),若必要可以应用 TAF 治疗(B1)。

其他治疗

抗 HBV 治疗可降低 CHB 相关并发症的发生率,降低 HBV 相关 HCC 的发生率,提高患者生存率,是慢性 HBV 感染者最重要的治疗措施。此外,还有抗炎、抗氧化、保肝、抗纤维化、调节免疫等治疗。

1. 抗炎、抗氧化、保肝治疗:HBV 感染后导致肝细胞炎症坏死是疾病进展的重要病理生理过程。甘草酸制剂、水飞蓟素制剂、多不饱和卵磷脂制剂和双环醇等具有抗炎、抗氧化和保护肝细胞等作用,有望减轻肝脏炎症损伤。对肝组织炎症明显或 ALT 水平明显升高的患者,可以酌情使用,但不宜多种联合。

2. 抗纤维化治疗:多个抗纤维化中药方剂如安络化纤丸、复方鳖甲软肝片、扶正化瘀片,在动物实验和临床研究中均显示一定的抗纤维化作用^[154-157],对明显纤维化或肝硬化患者可以酌情选用。

慢性 HBV 感染者的监测和随访管理

(一)慢性 HBV 携带状态和非活动性 HBsAg 携带状态患者的管理

建议每 6~12 个月进行血常规、生物化学、病毒学和 LSM 等检查,必要时进行肝活组织检查。每 6 个月检测甲胎蛋白及腹部超声筛查 HCC。若符合抗病毒治疗指征,及时启动治疗。

(二)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监测抗病毒治疗的疗效、用药依从性、耐药情况和不良反应,以及 HCC 发生。

1. 治疗前相关指标基线检测:(1)生物化学指标:ALT、AST、胆红素、白蛋白等;(2)病毒学和血清学标志物:HBV DNA 定量、HBsAg、HBeAg、抗-HBe;(3)根据病情需要,检测血常规、血肌酐水平、血磷水平、肾小管功能指标等;(4)肝脏无创纤维化检测,如 LSM;(5)当 ETV 和 TDF 用于肌酐清除率 <50 ml/min 患者时均需调整剂量;TAF 用于肌酐清除率 <15 ml/min 且未接受透析的患者时尚无推荐剂量;其余情况均无需调整剂量。

2. 密切关注患者治疗依从性问题:包括用药剂量、使用方法、是否有漏用药物或自行停药等情况,确保患者已经了解随意停药可能导致的风险,提高患者依从性。

3. NAs 类药物:血常规检查、肝脏生物化学指标、HBV DNA 定量和乙型肝炎血清病毒学标志物、LSM 等,每 3~6 个月检测 1 次;腹部超声检查和甲胎蛋白检测等,无肝硬化者每 6 个月 1 次,肝硬化者每 3 个月 1 次,必要时做增强 CT 或增强 MRI 以早期发现 HCC。应用可能影响肾功能或骨代谢的

药物者,每 6~12 个月检测 1 次血磷水平、肾功能指标,有条件者可监测肾小管早期损伤指标。

4. 应用 Peg-IFN- α 的患者:治疗第一个月血常规检查每 1~2 周 1 次,稳定后血常规、肝脏生物化学指标检查每个月 1 次;甲状腺功能指标和血糖、HBV DNA、HBsAg、HBeAg 和抗-HBe 检测每 3 个月 1 次;LSM 每 6 个月 1 次;腹部超声检查和甲胎蛋白检测等,无肝硬化者每 6 个月 1 次,肝硬化者每 3 个月 1 次,必要时做增强 CT 或增强 MRI 以早期发现 HCC。

5. 少见或罕见不良反应的预防和处理:NAs 总体安全性和耐受性良好,但在临床应用中仍有少见、罕见严重不良反应的发生,如肾功能不全(尤其是服用 TDF、ADV)、低磷性骨病(尤其是服用 TDF、ADV)、肌炎/横纹肌溶解、乳酸酸中毒等(尤其是服用 ETV)。用药前应仔细询问相关病史,以降低风险。对治疗中出现血肌酐、肌酸激酶或乳酸脱氢酶水平明显升高,并伴相应临床表现的患者,应密切观察。一旦确诊为上述不良反应者,及时停药并换用其他药物,同时积极给予相应治疗。

6. 如果在治疗过程中出现 HBV DNA 定量较治疗中最低值升高 $>1 \log_{10}$ IU/ml,复查确认并排除依从性问题后,需及时给予挽救治疗,并进行耐药检测。

(三)抗病毒治疗结束后的随访

治疗结束后对停药患者进行密切随访的目的:评估抗病毒治疗的长期疗效,监测疾病进展以及 HCC 的发生。因此,不论患者在抗病毒治疗过程中是否获得应答,在停药后前 3 个月内应每月检测 1 次肝脏生物化学指标、乙型肝炎血清病毒学标志物和 HBV DNA 定量;之后每 3 个月检测 1 次,1 年后每 6 个月检测 1 次。无肝硬化的患者需每 6 个月行 1 次腹部超声检查和甲胎蛋白检测等;肝硬化患者需每 3 个月检测 1 次,必要时做增强 CT 或增强 MRI 以早期发现 HCC。

(四)HCC 的筛查与监测

慢性 HBV 感染是我国 HCC 的最主要病因,定期筛查和监测有助于提高 HCC 早诊率,降低病死率^[158]。为准确识别 HCC 高风险患者,现有多个 HCC 风险评估模型发表。其中我国学者研发的 aMAP 评分(age-Male-ALBI-Platelets score),可便捷、准确地将慢性 HBV 感染者分为 HCC 低、中、高风险组,HCC 年发生率分别为 0~0.2%、0.4%~1.0% 和 1.6%~4.0%^[159]。所有慢性 HBV 感染者(不论是否正在接受治疗)均应每 6 个月通过甲胎蛋白和腹部超声检查以进行 HCC 筛查;对于高风险人群,建议应至少每 3~6 个月筛查 1 次,必要时行增强 CT 或增强 MRI。

特殊人群抗病毒治疗

1. 应答不佳及低病毒血症患者:尽管强效低耐药口服抗病毒治疗能使 HBV 复制受到强力抑制,但部分患者仍存在应答不佳及低病毒血症。接受 ETV、TDF、TAF 或 TMF 且依从性好的 CHB 患者,治疗 48 周及以上,若 HBV DNA >2000 IU/ml 者定义为应答不佳,若仍可检测到 HBV DNA,但 <2000 IU/ml

者定义为低病毒血症^[160]。

国内外多项研究结果提示,抗病毒治疗后低病毒血症与 CHB 肝纤维化进展、发生失代偿期肝硬化及 HCC 风险,以及长期生存率降低密切相关^[161-163]。

推荐意见 20: CHB 患者应用 ETV、TDF、TAF 或 TMF 治疗 48 周,HBV DNA 可检出者(HBV DNA>20 IU/ml),排除依从性和检测误差后,可调整 NAs 治疗(应用 ETV 者换用 TDF 或 TAF,应用 TDF 或 TAF 者换用 ETV,或两种药物联合使用)(B1)。也可以联合 Peg-IFN- α 治疗(B1)。

推荐意见 21: 乙型肝炎肝硬化患者应用 ETV、TDF 或 TAF 治疗 24 周,若 HBV DNA 仍可检出(HBV DNA>20 IU/ml),排除依从性和检测误差后,建议调整 NAs 治疗(应用 ETV 者换用 TDF 或 TAF,应用 TDF 或 TAF 者换用 ETV,或两种药物联合使用)(C2)。

2. 应用化学治疗、靶向治疗和免疫抑制剂治疗的患者: 慢性 HBV 感染者接受化学治疗、靶向药物及免疫抑制剂治疗有可能导致 HBV 再激活,重者可发生肝衰竭。HBsAg 阳性患者 HBV 再激活风险为 HBsAg 阴性患者的 5~8 倍^[164]。

抗-HBs 血清水平与 HBV 再激活有关,抗-HBs 阳性和阴性患者 HBV 再激活风险分别为 5% 和 14%^[165]。预防性抗病毒治疗可以明显降低 HBV 再激活发生率^[164]。

所有接受化学治疗、靶向药物及免疫抑制剂治疗的患者,起始治疗前应常规筛查 HBsAg、抗-HBs 及抗-HBc;HBsAg 阳性和/或抗-HBc 阳性患者,应进一步检测 HBV DNA。HBsAg 和/或 HBV DNA 阳性者应在开始接受化学治疗、靶向药物及免疫抑制剂前应用 NAs 抗病毒治疗至少 1 周以上,急需治疗者可同时应用 NAs 抗病毒治疗^[166]。如果 HBV DNA 阴性,可每 1~3 个月监测 HBV DNA、HBsAg 和 ALT 水平,一旦 HBV DNA 或 HBsAg 转为阳性,应立即启动抗病毒治疗。接受 B 淋巴细胞单克隆抗体、进行造血干细胞移植或伴进展期肝纤维化/肝硬化的 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性患者,也应预防性抗病毒治疗。

抗病毒治疗药物建议选用 ETV、TDF 或 TAF^[141,167,168],其疗程、随访监测和停药原则与普通 CHB 或肝硬化患者相同。对于慢性 HBV 携带状态和非活动性 HBsAg 携带状态,或 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性且采用 NAs 预防治疗者,在化学治疗、靶向药物及免疫抑制剂治疗结束后,应继续抗病毒治疗 6~12 个月。对于应用 B 淋巴细胞单克隆抗体或进行造血干细胞移植患者,前述治疗结束至少 18 个月后方可考虑停用 NAs。NAs 停用后有可能出现 HBV 复制反弹,甚至病情恶化,应随访 12 个月,其间每 1~3 个月监测 HBV DNA 及肝脏生物化学指标^[169,170]。

推荐意见 22: 所有接受化学治疗、靶向药物及免疫抑制剂治疗的患者,开始治疗前均应常规筛查 HBsAg、抗-HBc 和/或 HBV DNA(A1)。对于 HBsAg 和/或 HBV DNA 阳性者,在开始化学治疗、靶向药物及免疫抑制剂治疗前至少 1

周、特殊情况可同时应用 ETV、TDF 或 TAF 抗病毒治疗(A1)。对于 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性患者,若使用 B 淋巴细胞单克隆抗体或进行造血干细胞移植,或伴进展期肝纤维化/肝硬化,建议应用 ETV、TDF 或 TAF 抗病毒治疗(B1)。

3. 妊娠相关情况处理: 育龄期及备孕女性均应筛查 HBsAg,对于 HBsAg 阳性者需要检测 HBV DNA^[171]。对于妊娠期间首次诊断 CHB 的患者,其治疗适应证同普通 CHB 患者,可使用 TDF 抗病毒治疗。妊娠前或妊娠期间开始服用抗病毒药物的 CHB 孕产妇,产后应继续抗病毒治疗,并根据病毒学应答情况,决定是继续原治疗方案,还是换用其他 NAs 或 Peg-IFN- α 继续治疗。

血清 HBV DNA 高水平是母婴传播的高危因素,妊娠中晚期如果 HBV DNA 定量 $>2\times 10^5$ IU/ml^[171],建议在与患者充分沟通,在其知情同意的基础上,于妊娠第 24~28 周开始抗病毒干预,应用 TDF^[139-141, 172,173]。应用 TDF 时,母乳喂养不是禁忌证^[174,175]。HBeAg 阳性孕妇中,HBV DNA 水平和 HBsAg 水平以及 HBeAg 水平均呈正相关,而且约 85% 未经抗病毒治疗的 HBeAg 阳性孕妇 HBV DNA 水平 $>2\times 10^5$ IU/ml,因此,在没有条件常规开展 HBV DNA 定量检测的地区,母亲 HBeAg 阳性可作为抗病毒治疗预防 HBV 母婴传播的替代指标^[176,177]。现有小样本临床研究显示,妊娠早、中、晚期应用 TAF 的预防母婴传播效果与 TDF 相似,且母亲安全性良好^[178,179]。但 TAF 对新生儿出生缺陷的影响以及对母乳喂养的安全性,均有待进一步评估。如在服用 TAF 过程中意外妊娠,是否需要换用 TDF 还需更多证据。TMF 对胎儿及新生儿安全性尚无证据。免疫耐受期口服 NAs 的孕妇,可于产后即刻或服用 1~3 个月后停药。停药后 17.2%~62.0% 的患者可能发生肝炎活动,且多发生在 24 周内^[180,181],应加强产后监测。可于产后 4~6 周时复查肝脏生物化学指标及 HBV DNA,如肝脏生物化学指标正常,则每 3 个月复查 1 次,直至产后 6 个月;如果乙型肝炎活动,建议抗病毒治疗。男性患者抗病毒治疗相关生育问题:应用干扰素 α 治疗的男性患者,应在停药后 6 个月方可考虑生育;应用 NAs 抗病毒治疗的男性患者,目前尚无证据表明 NAs 治疗对精子的不良影响,可在与患者充分沟通的前提下考虑生育。

推荐意见 23: 慢性 HBV 感染者准备近期妊娠,或妊娠期间有抗病毒指征时,在充分沟通并知情同意后,可以使用 TDF 治疗(B1)。如合并肾功能不全,可考虑使用 TAF 治疗(B2)。

推荐意见 24: 抗病毒治疗期间意外妊娠的患者,若使用 TDF 治疗,建议继续妊娠;若使用 ETV,可不终止妊娠,建议换用 TDF 治疗(B1)。若应用干扰素治疗,建议向孕妇和家属充分告知风险,由其决定是否继续妊娠。若继续妊娠,应停用干扰素,换用 TDF 治疗(C2)。

推荐意见 25: 妊娠中晚期 HBV DNA 定量 $>2\times 10^5$ IU/ml,在充分沟通并知情同意的基础上,于妊娠第 24~28 周开始应用 TDF 抗病毒治疗(A1)。建议 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染

者(免疫耐受期)母亲于产后可考虑即刻或 1~3 个月时停药,停药后应至少每 3 个月检测肝脏生物化学和 HBV DNA 等指标,直至产后 6 个月,发生肝炎活动者应立即启动抗病毒治疗(A2);HBeAg 阳性或阴性 CHB 母亲,在充分沟通和知情同意的基础上,产后可继续治疗。应用 TDF 治疗者,母乳喂养不是禁忌证(C2)。

4. 儿童患者:对于活动性 CHB 或肝硬化患儿,应及时抗病毒治疗。ALT 升高的 HBeAg 阳性 CHB 儿童患者可选用有限疗程的普通干扰素 α 或 Peg-IFN- α -2a 治疗,以实现临床治愈(HBsAg 阴转伴或不伴抗-HBs 出现)^[111,182];也可选用

ETV、TDF 或 TAF 治疗。普通干扰素 α 用于儿童患者的推荐剂量为每周 3 次、每次 300 万~600 万 U/m² 体表面积,最大剂量不超过 1 000 万 U/m² 体表面积,推荐疗程为 24~48 周;Peg-IFN- α -2a 每次剂量 180 μ g/1.73 m² 体表面积,疗程为 48 周^[183]。ETV、TDF 或 TAF 剂量参照美国食品药品监督管理局、WHO 推荐意见和相关药物说明书^[117],见附录表 5。对于普通干扰素 α 或 Peg-IFN- α -2a 治疗未实现 HBeAg 血清学转换或 HBeAg 阴性的 CHB 患儿及肝硬化患儿,可应用 NAs 治疗^[182]。

附录表5 儿童使用核苷(酸)类似物的推荐剂量

药物	体质量(kg)	剂量(mg/d)
恩替卡韦 年龄 $\geq$ 2岁,且体质量 $\geq$ 10 kg (体质量 $>$ 30 kg,按成人剂量)	10~11	0.15
	$>11\sim14$	0.20
	$>14\sim17$	0.25
	$>17\sim20$	0.30
	$>20\sim23$	0.35
	$>23\sim26$	0.40
	$>26\sim30$	0.45
	>30	0.50
富马酸替诺福韦酯 年龄 $\geq$ 2岁,且体质量 $\geq$ 17 kg,可口服片剂者	17~<22	150
	22~<28	200
	28~<35	250
	≥ 35	300
	年龄 $\geq$ 2岁,且体质量 $\geq$ 10 kg,不能口服片剂者,可使用粉剂,提供专用小勺,40 mg/勺	
	10~<12	80(2.0勺)
	12~<14	100(2.5勺)
	14~<17	120(3.0勺)
	17~<19	140(3.5勺)
	19~<22	160(4.0勺)
	22~<24	180(4.5勺)
	24~<27	200(5.0勺)
	27~<29	220(5.5勺)
	29~<32	240(6.0勺)
	32~<34	260(6.5勺)
	34~<35	280(7.0勺)
	≥ 35	300(7.5勺)
富马酸丙酚替诺福韦 (年龄 $\geq$ 12岁)	≥ 35	25

对于处于免疫耐受期的儿童,是否需要治疗尚有不同意见。有研究显示,临床诊断为免疫耐受期的患儿中,经过肝穿刺组织学检查发现 90% 的患儿在肝组织上有一定程度的炎症活动和/或纤维化,其中重度肝纤维化和肝硬化可达 10.9%^[184]。有数据显示儿童 HBV 感染抗病毒治疗安全、有效,且 1~7 岁的“所谓免疫耐受期”患儿接受治疗后可显著提高 HBV DNA 阴转率、HBeAg 血清学转换率和 HBsAg 清除率^[185,186]。此外,还需考虑长期治疗的安全性及耐药性问题^[187,188]。因此,针对免疫耐受期患儿的临床治疗决策需经过全面评估,包括组织学检查、无创肝纤维化检查、动态肝功能评价等。尤其应注意,ALT $\leq$ ULN 但组织学检查显示存在

肝脏炎症的患儿,应及时接受抗病毒治疗。

推荐意见 26:对于进展期肝病或肝硬化患儿,无论年龄大小,均应及时进行抗病毒治疗,但需考虑长期治疗的安全性及耐药问题。1 岁及以上儿童可考虑普通干扰素 α 治疗;2 岁及以上儿童可选用 ETV 或 TDF 治疗;5 岁及以上儿童可选用 Peg-IFN- α -2a;12 岁及以上儿童可选用 TAF 治疗(A1)。

推荐意见 27:对于 HBV DNA 阳性,ALT $<$ ULN 的患儿需进行肝组织学评估,如肝组织学分级 G $\geq$ 1,应该抗病毒治疗(B1);对于年龄 1~7 岁的患儿,即使缺少肝脏病理学检查结果,在充分沟通及知情同意的前提下,也可考虑抗病毒治疗。使用抗病毒药物和方案参照儿童进展期 CHB(C1)。

5. 肾功能损伤患者:肾脏损伤的高风险包括:失代偿期肝硬化、控制不良的高血压、未控制的糖尿病、伴随使用肾毒性药物或接受实体器官移植等。当存在肾损伤高危风险时,应用任何 NAs 抗病毒过程中均需监测肾功能变化。若应用 ADV 或 TDF 治疗,均需定期监测血肌酐、血磷水平^[189]。慢性肾脏病患者、肾功能不全或接受肾脏替代治疗的患者,推荐 ETV 或 TAF 作为一线抗 HBV 治疗药物,不建议应用 ADV 或 TDF^[136,190]。TAF 用于不合并 HIV 感染的患者,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 15 ml/min 时不需调整剂量,其他 NAs 在 eGFR < 50 ml/min 时则需调整剂量,具体可参考药品说明书。对于 HBsAg 阳性的肾移植患者,可选用 ETV 或 TAF 作为预防或治疗药物。肾移植患者应避免使用普通干扰素 α 或 Peg-IFN- α 治疗。HBV 相关肾小球肾炎可应用 NAs 抗病毒治疗,推荐使用 ETV 或 TAF^[1]。已应用 ADV 或 TDF 抗病毒治疗的患者,当发生肾脏或骨骼疾病或存在其他高危风险时,建议改用 ETV 或 TAF^[190]。

推荐意见 28:慢性肾脏病患者、肾功能不全或接受肾脏替代治疗的 CHB 患者,推荐 ETV 或 TAF 抗 HBV 治疗,不建议应用 ADV 或 TDF (B1)。对于存在肾脏损伤高危风险的 CHB 患者,应用任何 NAs 抗病毒过程中均需监测肾功能变化。已应用 ADV 或 TDF 的患者发生肾脏或骨骼疾病或存在高危风险时,建议改用 ETV 或 TAF (B1)。

6. HBV 和 HCV 合并感染者:所有 HBsAg 阳性者都应筛查抗-HCV,如为阳性,则需进一步检测 HCV RNA 定量。HCV RNA 定量阳性者均需应用直接抗病毒药物(direct acting agents, DAA)治疗。此类患者有发生 HBV 再激活的风险,因此,在进行抗 HCV 治疗期间和停药后 3 个月内,建议联合 ETV、TDF 或 TAF 抗病毒治疗并密切监测^[191]。

HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性者应用 DAA 治疗丙型肝炎过程中也有 HBV 再激活的风险,建议每月监测血清 HBV DNA 定量和 HBsAg,若 HBsAg 出现阳转,建议应用 NAs 抗病毒治疗^[191]。

推荐意见 29:HCV 和 HBV 合并感染者应用 DAA 治疗 HCV 时,若 HBsAg 阳性,需给予 NAs 治疗以预防 HBV 再激活,DAA 治疗结束 12 周后,可考虑停止 NAs 治疗 (B2); HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性者应用 DAA 期间,需密切监测 HBV DNA 和 HBsAg 定量,如 HBsAg 阳转,建议应用 NAs 治疗 (B2)。

7. HBV 和 HIV 合并感染者:不论 CD4⁺ T 淋巴细胞水平如何,只要无抗 HIV 暂缓治疗的指征,均建议尽早启动抗逆转录病毒治疗(anti-retroviral therapy, ART)。HIV 和 HBV 合并感染者应同时治疗 2 种病毒,包括 2 种抗 HBV 活性的药物,高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)方案 NAs 选择推荐 TDF 或 TAF+拉米夫定或依曲西他滨(emtricitabine, FTC) (其中 TDF+FTC 及 TAF+FTC 有合剂剂型)。治疗过程中需对 HBV 相关指标,如 HBV DNA、肝

脏生物化学指标、肝脏影像学指标等进行监测。对于 HIV 和 HBV 合并感染者,不建议选择仅含有 1 种对 HBV 有活性的 NAs (TDF、拉米夫定、ETV、替比夫定、ADV) 方案治疗乙型肝炎,以避免诱导 HBV 对 NAs 耐药性的产生^[192,193]。

需要注意,肾功能不全患者:(1)如肌酐清除率 < 60 ml/min,不能选择 TDF 或调整 TDF 剂量。(2) 30 ml/min $<$ 肌酐清除率 < 50 ml/min,可考虑选择包含 TAF+(FTC 或拉米夫定)的方案。TAF 尚未被批准应用于肌酐清除率 < 30 ml/min 患者。

(3)不能使用 TDF/TAF 时,在 HAART 方案的基础上应加用 ETV。妊娠期妇女:如 HIV 和 HBV 合并感染,建议使用包含拉米夫定(或 FTC)+TDF 在内的用药方案^[194]。

推荐意见 30:HBV 和 HIV 合并感染者,建议选择对 HIV 和 HBV 均有效的抗病毒药物组合,同时选择 2 种抗 HBV 活性的药物(A1)。

8. HBV 相关肝衰竭患者:HBV 相关急性、亚急性、慢加急性和慢性肝衰竭患者的病死率高,若 HBsAg 阳性建议应用抗病毒治疗。

抗 HBV 治疗可改善 HBV 相关 ACLF 的长期预后^[195,196]。多项临床研究显示,ETV、TDF 或 TAF 可用于治疗 HBV 相关的 ACLF^[197-199]。与 TDF 相比,TAF 在保持抗病毒疗效的同时可减轻肾脏毒性^[136]。早期快速降低 HBV DNA 定量水平是治疗的关键,若 HBV DNA 定量水平在 2~4 周内能下降 2 log₁₀ IU/ml,患者生存率可提高^[196,198]。抗病毒药物应选择快速、强效、低耐药的 NAs (ETV、TDF 或 TAF)^[200]。肝衰竭患者恢复后,抗病毒治疗应长期坚持。

推荐意见 31:HBV 相关急性、亚急性、慢加急性和慢性肝衰竭患者,若 HBsAg 阳性建议应用 ETV、TDF 或 TAF 抗病毒治疗(A1)。

9. HBV 相关 HCC 患者:HBV DNA 阳性的 HCC 患者接受抗 HBV 治疗可减少 HCC 术后的复发,提高总体生存率^[201]。抗病毒药物应选择快速、强效的 NAs (ETV、TDF 或 TAF)。无禁忌证患者也可应用干扰素 α 。

HBsAg 阳性而 HBV DNA 阴性的 HCC 患者接受肝脏切除、肝动脉化学治疗栓塞术、放射治疗或全身化学治疗时,都可能出现 HBV 再激活,建议使用 ETV、TDF 或 TAF 进行抗病毒治疗。

推荐意见 32:HBV 相关 HCC 患者,若 HBsAg 阳性,建议应用 ETV、TDF 或 TAF 进行抗病毒治疗(A1)。

10. 肝移植患者:患者因 HBV 相关疾病(包括肝衰竭、HCC)进行肝移植时,应合理选用抗 HBV 方案,减少移植肝再感染 HBV 的风险。其具体方案主要取决于再感染的主要风险因素,即移植前的 HBV DNA 定量水平。如移植前 HBV DNA 定量阴性,则意味着再感染风险低,可在术前尽早使用强效低耐药的 NAs,即 ETV、TDF 或 TAF,预防 HBV 再激活,术后无需加用 HBIG^[202]。如移植前 HBV DNA 阳性,则意味着再感染风险高。术前尽早使用强效低耐药的 NAs 以降低

HBV DNA 水平;术中无肝期应静脉注射 HBIG;术后除了长期应用 NAs,还应联合应用低剂量 HBIG 持续 0.5~1.0 年,此后再继续单用 NAs^[203]。近年来,有研究发现,在应用 ETV 治疗的患者中缩短 HBIG 疗程仍然有效^[204]。如果患者已经应用了其他 NAs 药物,需密切监测 HBV DNA,警惕耐药,及时调整方案。此外,也有肝移植术后接种乙型肝炎疫苗预防复发的报道,但其临床应用尚有争议^[202]。

推荐意见 33: 因 HBV 相关感染进行肝移植患者,若 HBsAg 阳性,建议在肝移植前开始应用 ETV、TDF 或 TAF 进行抗病毒治疗(A1)。

I 尚待研究和解决的临床问题 I

1. 探索和研发能准确反映慢性 HBV 感染自然史或疾病进展阶段的新型标志物。

2. 探索合并其他疾病如脂肪肝、糖尿病等对 HBV 感染者抗病毒治疗效果及 HCC 发生的影响。

3. 探索在人群中开展大规模 HBV 检测的宣传动员和组织实施模式,以发现并治疗尽可能多的现存 HBV 感染者。

4. 探索大规模治疗甚至“全部治疗”HBV 感染者的可行性及成本效益比,为公共卫生决策提供科学依据。

5. 探索在各级医疗体系中利用现代技术进行疾病全程管理的新模式,以提高治疗规范性和依从性,并密切监测疾病进展、早期发现 HCC。

6. 探索如何有效利用真实世界临床医疗和管理数据,以评价已上市药物的长期安全性、疗效及成本效益比。

7. 探索采用现有药物在优势人群(特别是经治人群)中实现临床治愈的效果和成本效果比。

8. 探索 HBV 感染的病毒学及免疫学新机制,发现有助于实现临床治愈的新靶点。

9. 探索采用新型临床试验设计和组织管理模式,优质、高效地开展 HBV 新药临床试验,助力临床治愈新药的尽快批准和上市。

执笔专家: 尤红(首都医科大学附属北京友谊医院);王福生(中国人民解放军总医院第五医学中心);李太生(北京协和医院);孙亚朦(首都医科大学附属北京友谊医院);徐小元(北京大学第一医院);贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院);南月敏(河北医科大学第三医院);王贵强(北京大学第一医院);侯金林(南方医科大学南方医院);魏来(清华大学附属北京清华长庚医院);段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院);庄辉(北京大学医学部)

编写组专家(按姓氏笔画排序): 于岩岩(北京大学第一医院);王明贵(复旦大学附属华山医院);王晖(上海交通大学医学院附属瑞金医院);王磊(山东大学第二医院);毛青(陆军军医大学西南医院);孔媛媛(首都医科大学附属北京友谊医院);石荔(西藏自治区人民医院);宁琴(华中科技大学同济医学院附属同济医院);任万华(山东第一医科大学附属省立医院);刘正印(北京协和医院);刘晓清(北京协和医

院);刘景丰(福建医科大学孟超肝胆医院);李兰娟(浙江大学医学院附属第一医院);李军(南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院));李杰(北京大学医学部);李家斌(安徽医科大学附属第一医院);李智伟(中国医科大学附属盛京医院);杨东亮(华中科技大学同济医学院附属协和医院);肖永红(浙江大学医学院附属第一医院);张文宏(复旦大学附属华山医院);张欣欣(上海交通大学医学院附属瑞金医院);张跃新(新疆医科大学第一附属医院);张黎(北京协和医院);陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院);陈红松(北京大学人民医院);陈煜(首都医科大学附属北京佑安医院);尚佳(河南省人民医院);罗新华(贵州省人民医院);宓余强(天津市第二人民医院);孟庆华(首都医科大学附属北京佑安医院);赵英仁(西安交通大学第一附属医院);赵彩彦(河北医科大学第三医院);赵鸿(北京大学第一医院);赵景民(中国人民解放军总医院第五医学中心);胡必杰(复旦大学附属中山医院);胡鹏(重庆医科大学附属第二医院);俞云松(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);饶慧瑛(北京大学人民医院);党双锁(西安交通大学第二附属医院);唐小平(广州市第八人民医院);唐红(四川大学华西医院);黄燕(中南大学湘雅医院);曹玮(北京协和医院);崔富强(北京大学公共卫生学院);彭劫(南方医科大学南方医院);韩英(空军军医大学第一附属医院);韩涛(天津市第三中心医院);窦晓光(中国医科大学附属盛京医院)

利益冲突所有作者均声明不存在利益冲突

志谢中华医学会肝病学会分会和感染病学分会的全体委员完成了函审 并对本版指南提出了富有建设性的意见和建议,多位同仁也对本版指南提出了宝贵的建议,在此特别致谢

【参考文献】

- [1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(12):938-961.
- [2] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. [EB/OL]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>.
- [3] Polaris Observatory Collaborators. HBV progress towards coverage targets [EB/OL]. [2021-10-04/2022-02-06]. <http://cdafound.org/polaris-countries-dashboard/>.
- [4] Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: actions for impact [EB/OL]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf>.
- [5] 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.
- [6] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6):383-403.
- [7] Xu Y, Liu H, Wang Y, et al. The next step in controlling HBV in

- China[J/OL]. BMJ,2013,347:f4503. DOI:10. 1136/bmjf4503.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Yeo YH, Nguyen MH. Review article: current gaps and opportunities in HBV prevention, testing and linkage to care in the United States—a call for action [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53 (1): 63-78.
- [11] World Health Organization. Hepatitis B vaccines:WHO position paper, July 2017 - Recommendations [J]. Vaccine, 2019, 37 (2): 223-225.
- [12] 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.
- [13] 丁洋, 尤红, 任红, 等. 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.
- [14] Xiao Y, Sun K, Duan Z, et al. Quasispecies characteristic in "a" determinant region is a potential predictor for the risk of immunoprophylaxis failure of mother-to-child-transmission of sub-genotype C2 hepatitis B virus: a prospective nested case-control study[J]. Gut, 2020, 69(5):933-941.
- [15] Song Y, Lu Y, Li Y, et al. HBx 128-133 deletion affecting HBV mother-to-child transmission weakens HBV replication via reducing HBx level and CP/ENII transcriptional activity [J]. Viruses, 2022, 14(9):1887.
- [16] Li AY, Liu Z, Song Y, et al. Reduction of the occurrence of occult HBV infection in infants by increasing the dose of hepatitis B vaccine: a large prospective cohort study[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1):1881-1891.
- [17] Moro PL, Zheteyeva Y, Barash F, et al. Assessing the safety of hepatitis B vaccination during pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2016 [J]. Vaccine, 2018, 36(1):50-54.
- [18] Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus[J]. Elife, 2012, 1:e00049.
- [19] Peneau C, Imbeaud S, La Bella T, et al. Hepatitis B virus integrations promote local and distant oncogenic driver alterations in hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2022, 71(3):616-626.
- [20] Erken R, Loukachov V, van Dort K, et al. Quantified integrated hepatitis B virus is related to viral activity in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2022, 76(1):196-206.
- [21] McNaughton AL, D'Arienzo V, Ansari MA, et al. Insights from deep sequencing of the HBV genome—unique, tiny, and misunderstood [J]. Gastroenterology, 2019, 156(2):384-399.
- [22] Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability[J]. J Hepatol, 2016, 64(1 Suppl):S4-16.
- [23] 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.
- [24] Stinco M, Rubino C, Trapani S, et al. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(36):6053-6063.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Liaw YF, Lau GK, Kao JH, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion: a critical event in chronic hepatitis B virus infection[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(10):2727-2734.
- [28] Chu CM, Liaw YF. Prevalence of and risk factors for hepatitis B viremia after spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B carriers[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(1):88-90.
- [29] Song A, Wang X, Lu J, et al. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance and subsequent risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(4):601-612.
- [30] Choi J, Yoo S, Lim YS. Comparison of long-term clinical outcomes between spontaneous and therapy-induced HBsAg seroclearance [J]. Hepatology, 2021, 73(6):2155-2166.
- [31] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors [J]. J Hepatol, 2008, 48(2):335-352.
- [32] Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2010, 51(2):435-444.
- [33] Duberg AS, Lybeck C, Falt A, et al. Chronic hepatitis B virus infection and the risk of hepatocellular carcinoma by age and country of origin in people living in Sweden: a national register study[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(9):2418-2430.
- [34] McMahon BJ, Nolen LD, Snowball M, et al. HBV genotype: a significant risk factor in determining which patients with chronic HBV infection should undergo surveillance for HCC: the hepatitis B Alaska study[J]. Hepatology, 2021, 74(6):2965-2973.
- [35] Campbell C, Wang T, McNaughton AL, et al. Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis B virus (HBV) infection: a systematic review and meta-analysis[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(3):493-507.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection [J]. *Gut*, 2012, 61 (Suppl 1): i6–17.
- [40] Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Toll-Like receptor response to hepatitis B virus infection and potential of TLR agonists as immunomodulators for treating chronic hepatitis B: An overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10462.
- [41] Yonejima A, Mizukoshi E, Tamai T, et al. Characteristics of impaired dendritic cell function in patients with hepatitis B virus infection [J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 25–39.
- [42] Isogawa M, Tanaka Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection [J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(2): 179–189.
- [43] Schuch A, Salimi Alizee E, Heim K, et al. Phenotypic and functional differences of HBV core-specific versus HBV polymerase-specific CD8+ T cells in chronically HBV-infected patients with low viral load [J]. *Gut*, 2019, 68(5): 905–915.
- [44] Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immuneresponses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection [J]. *Gut*, 2012, 61(12): 1754–1764.
- [45] Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, et al. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2): 398–411.
- [46] Zhang M, Zhang Z, Imamura M, et al. Infection courses, virological features and IFN- α responses of HBV genotypes in cell culture and animal models [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1335–1345.
- [47] Rajoriya N, Combet C, Zoulim F, et al. How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach? [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6): 1281–1297.
- [48] Wang J, Shen T, Huang X, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 700–710.
- [49] Carey I, Gersch J, Wang B, et al. Pregenomic HBV RNA and hepatitis B core-related antigen predict outcomes in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients suppressed on nucleos(t)ide analogue therapy [J]. *Hepatology*, 2020, 72(1): 42–57.
- [50] Dahari H, Shlomai A, Cotler SJ. Early HBV RNA kinetics under NA treatment may reveal new insights into HBV RNA dynamics and NA mode of action—more detailed kinetic studies are needed [J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(4): 687–688.
- [51] Fan R, Zhou B, Xu M, et al. Association between negative results from tests for HBV DNA and RNA and durability of response after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 719–727.
- [52] Mak LY, Cloherty G, Wong DK, et al. HBV RNA profiles in patients with chronic hepatitis B under different disease phases and antiviral therapy [J]. *Hepatology*, 2021, 73(6): 2167–2179.
- [53] Seto WK, Liu KS, Mak LY, et al. Role of serum HBV RNA and hepatitis B surface antigen levels in identifying Asian patients with chronic hepatitis B suitable for entecavir cessation [J]. *Gut*, 2021, 70(4): 775–783.
- [54] Zhang M, Li G, Shang J, et al. Rapidly decreased HBV RNA predicts responses of pegylated interferons in HBeAg-positive patients: a longitudinal cohort study [J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(2): 212–224.
- [55] Chuaypen N, Posuwan N, Payungporn S, et al. Serum hepatitis B core-related antigen as a treatment predictor of pegylated interferon in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *Liver Int*, 2016, 36(6): 827–836.
- [56] Wong DK, Seto WK, Cheung KS, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA [J]. *Liver Int*, 2017, 37(7): 995–1001.
- [57] Sonneveld MJ, Park JY, Kaewdech A, et al. Prediction of sustained response after nucleos(t)ide analogue cessation using HBsAg and HBcrAg levels: a multicenter study (CREATE) [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4): e784–793.
- [58] Honda M, Shirasaki T, Terashima T, et al. Hepatitis B virus (HBV) core-related antigen during nucleos(t)ide analog therapy is related to intra-hepatic HBV replication and development of hepatocellular carcinoma [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(7): 1096–1106.
- [59] Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, et al. Probability of HBsAg loss after nucleos(t)ide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5): 1042–1050.
- [60] Zhang C, Liu Y, Li J, et al. Dose-response relationship between qAnti-HBc and liver inflammation in chronic hepatitis B with normal or mildly elevated alanine transaminase based on liver biopsy [J]. *J Med Virol*, 2022, 94(8): 3911–3923.
- [61] Zhou J, Song L, Zhao H, et al. Serum hepatitis B core antibody as a biomarker of hepatic inflammation in chronic hepatitis B patients with normal alanine aminotransferase [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2747.
- [62] Li J, Mao RC, Li XL, et al. A novel noninvasive index for the prediction of moderate to severe fibrosis in chronic hepatitis B patients [J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(5): 482–489.
- [63] Song LW, Liu PG, Liu CJ, et al. Quantitative hepatitis B core antibody levels in the natural history of hepatitis B virus infection [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(2): 197–203.
- [64] Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. Combination of quantitative hepatitis B core antibody (qHBcAb) and aspartate aminotransferase (AST) can accurately diagnose immune tolerance of chronic hepatitis B virus infection based on liver biopsy [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(6): 101563.
- [65] Fan R, Sun J, Yuan Q, et al. Baseline quantitative hepatitis B core antibody titre alone strongly predicts HBeAg seroconversion across chronic hepatitis B patients treated with peginterferon or nucleos(t)ide analogues [J]. *Gut*, 2016, 65(2): 313–320.
- [66] Cai S, Li Z, Yu T, et al. Serum hepatitis B core antibody levels predict

- HBsAg seroconversion in chronic hepatitis B patients with high viral load treated with nucleos(t)ide analogs[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 469-477.
- [67] Chi H, Li Z, Hansen BE, et al. Serum level of antibodies against hepatitis B core protein is associated with clinical relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(1): 182-191.
- [68] Tseng CH, Hsu YC, Chang CY, et al. Quantification of serum hepatitis B core antibody to predict off-entecavir relapse in patients with chronic hepatitis B[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(10): 915-921.
- [69] Li J, Gong QM, Xie PL, et al. Prognostic value of anti-HBc quantification in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(5): 1291-1299.
- [70] Galle PR, Foerster F, Kudo M, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2019, 39(12): 2214-2229.
- [71] Tayob N, Kanwal F, Alsarraj A, et al. The performance of AFP, AFP-3, DCP as biomarkers for detection of hepatocellular carcinoma (HCC): a phase 3 biomarker study in the United States[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 21(2): 415-423, e4.
- [72] Liu M, Wu R, Liu X, et al. Validation of the GALAD model and establishment of GAAP model for diagnosis of hepatocellular carcinoma in Chinese patients[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2020, 7: 219-232.
- [73] Wai CT, Cheng CL, Wee A, et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2006, 26(6): 666-672.
- [74] Dong XQ, Wu Z, Zhao H, et al. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(2): 297-307.
- [75] European Association for the Study of the Liver. Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis-2021 update[J]. J Hepatol, 2021, 75(3): 659-689.
- [76] Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa[J]. Gut, 2016, 65(8): 1369-1376.
- [77] Chen YP, Hu XM, Liang XE, et al. Stepwise application of fibrosis index based on four factors, red cell distribution width-platelet ratio, and aspartate aminotransferase-platelet ratio for compensated hepatitis B fibrosis detection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(1): 256-263.
- [78] Yao M, Wang L, You H, et al. Serum GP73 combined AST and GGT reflects moderate to severe liver inflammation in chronic hepatitis B[J]. Clin Chim Acta, 2019, 493: 92-97.
- [79] Wang L, Liu T, Zhou J, et al. Changes in serum chitinase 3-like 1 levels correlate with changes in liver fibrosis measured by two established quantitative methods in chronic hepatitis B patients following antiviral therapy[J]. Hepatol Res, 2018, 48(3): e283-290.
- [80] Yan L, Deng Y, Zhou J, et al. Serum YKL-40 as a biomarker for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal and mildly elevated ALT[J]. Infection, 2018, 46(3): 385-393.
- [81] Liu T, Sun Y, Zhou J, et al. On-treatment changes of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein are associated with the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients on interferon α add-on therapy[J]. J Med Virol, 2019, 91: 1499-1509.
- [82] 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. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识 (2018 年更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 182-191.
- [83] Liang XE, Chen YP. Clinical application of vibration controlled transient elastography in patients with chronic hepatitis B[J]. J Clin Transl Hepatol, 2017, 5(4): 368-375.
- [84] Kong Y, Sun Y, Zhou J, et al. Early steep decline of liver stiffness predicts histological reversal of fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(5): 576-585.
- [85] Wu S, Kong Y, Piao H, et al. On-treatment changes of liver stiffness at week 26 could predict 2-year clinical outcomes in HBV-related compensated cirrhosis[J]. Liver Int, 2018, 38(6): 1045-1054.
- [86] De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno V II renewing consensus in portal hypertension[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 959-974.
- [87] Wang H, Wen B, Chang X, et al. Baveno VI criteria and spleen stiffness measurement rule out high-risk varices in virally suppressed HBV-related cirrhosis[J]. J Hepatol, 2021, 74(3): 584-592.
- [88] Fetzer DT, Rodgers SK, Seow JH, et al. Ultrasound evaluation in patients at risk for hepatocellular carcinoma[J]. Radiol Clin North Am, 2019, 57(3): 563-583.
- [89] Cunha GM, Sirlin CB, Fowler KJ. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: LI-RADS[J]. Chin Clin Oncol, 2021, 10(1): 3.
- [90] Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis[J]. Hepatology, 1981, 1(5): 431-435.
- [91] Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment[J]. J Hepatol, 1991, 13(3): 372-374.
- [92] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group[J]. Hepatology, 1996, 24(2): 289-293.
- [93] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. J Hepatol, 1995, 22(6): 696-699.
- [94] 王泰龄, 刘霞, 周元平, 等. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案[J]. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(4): 195-197.
- [95] Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, et al. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis[J]. J Hepatol, 2012, 57(3): 556-563.
- [96] Xu S, Wang Y, Tai DCS, et al. qFibrosis: a fully-quantitative innovative method incorporating histological features to facilitate accurate fibrosis scoring in animal model and chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol, 2014, 61(2): 260-269.

- [97] Sun Y, Zhou J, Wang L, et al. New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment[J]. Hepatology, 2017, 65(5):1438-1450.
- [98] D'Amico G, Garcia - Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis; a systematic review of 118 studies[J]. J Hepatol, 2006, 44(1):217-231.
- [99] D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. New - concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis[J]. Hepatol Int, 2018, 12(Suppl 1):34-43.
- [100] 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.
- [101] Wang Q, Zhao H, Deng Y, et al. Validation of Baveno V II criteria for recompensation in entecavir-treated individuals with hepatitis B -related decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2022, 77(6):1564-1572.
- [102] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(8):594-603.
- [103] 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.
- [104] Duan M, Chi X, Xiao H, et al. High - normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2):318-327.
- [105] Wu Z, Ma AL, Xie Q, et al. Significant histological changes and satisfying antiviral efficacy in chronic hepatitis B virus infection patients with normal alanine aminotransferase. antiviral therapy decision in chronic HBV patients with normal ALT[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(2):101463.
- [106] Lee MH, Yang HI, Liu J, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients; risk scores integrating host and Virus profiles[J]. Hepatology, 2013, 58(2):546-554.
- [107] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016, 62(1):261-283.
- [108] Sarri G, Westby M, Bermingham S, et al. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults; summary of NICE guidance[J]. BMJ, 2013, 346:f3893.
- [109] Kao JH, Hu TH, Jia J, et al. East Asia expert opinion on treatment initiation for chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(10):1540-1550.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] Westin J, Aleman S, Castedal M, et al. Management of hepatitis B virus infection, updated Swedish guidelines[J]. Infect Dis, 2020, 52(1):1-22.
- [113] Koffas A, Petersen J, Kennedy PT, et al. Reasons to consider early treatment in chronic hepatitis B patients[J]. Antivir Res, 2020, 177:104783.
- [114] Choi GH, Kim GA, Choi JG, et al. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(2):215-226.
- [115] Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 66(2):355-362.
- [116] Wang F, Mubarik S, Zhang Y, et al. Long-term trends of liver cancer incidence and mortality in China 1990-2017: a joinpoint and age-period-cohort analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(16):2878.
- [117] Alshuwaykh O, Daugherty T, Cheung A, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection in those not meeting criteria for antiviral therapy[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(11):3052-3061.
- [118] World Health Organization. Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; Mar-15 [M]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [119] Choi HSJ, Tonthat A, Janssen HLA, et al. Aiming for functional cure with established and novel therapies for chronic hepatitis B[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(5):935-949.
- [120] Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(2):457-467.
- [121] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10):1011-1020.
- [122] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy[J]. Hepatology, 2009, 49(5):1503-1514.
- [123] Liu Y, Corsa AC, Buti M, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg and HBeAg patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment[J]. J Viral Hepat, 2017, 24(1):68-74.
- [124] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during hepatitis B; a 5-year open-label follow-up study[J]. Lancet, 2013, 381(9865):468-475.
- [125] Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. Cancer, 2015, 121(20):3631-3638.
- [126] Lim YS, Gwal GY, Choi J, et al. Monotherapy with tenofovir

- disoproxil fumarate for adefovir-resistant vs. entecavir-resistant chronic hepatitis B; a 5-year clinical trial[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1):35-44.
- [127] Lee HW, Park JY, Lee JW, et al. Long-term efficacy of tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for multidrug-resistant chronic HBV infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(7):1348-1355.
- [128] Choi J, Kim HJ, Lee J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B: a Korean nationwide cohort study[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1):30-36.
- [129] Yip TC, Wong VW, Chan HL, et al. Tenofovir is associated with lower risk of hepatocellular carcinoma than entecavir in patients with chronic HBV infection in China[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(1):215-225.
- [130] Hsu YC, Wong GL, Chen CH, et al. Tenofovir versus entecavir for hepatocellular carcinoma prevention in an international consortium of chronic hepatitis B[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(2):271-280.
- [131] Su F, Berry K, Ioannou GN. No difference in hepatocellular carcinoma risk between chronic hepatitis B patients treated with entecavir versus tenofovir[J]. *Gut*, 2021, 70(2):370-378.
- [132] Huang Y, Chen L, Huang R, et al. Tenofovir is superior to entecavir in reducing HCC for patients with HBV-related compensated cirrhosis at high HCC risk scores[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13:20406223221102791.
- [133] Chon HY, Ahn SH, Kim YJ, et al. Efficacy of entecavir, tenofovir disoproxil fumarate, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve hepatitis B patients[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(6):1328-1336. DOI:10.1007/s12072-021-10262-y.
- [134] Li M, Lv T, Wu S, et al. Tenofovir versus entecavir in lowering the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B: a critical systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(1):105-114. DOI:10.1007/s12072-019-10005-0.
- [135] Choi WM, Yip TC, Lim YS, et al. Methodological challenges of performing meta-analyses to compare the risk of hepatocellular carcinoma between chronic hepatitis B treatments[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(1):186-194. DOI:10.1016/j.jhep.2021.09.017.
- [136] Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4):672-681. DOI:10.1016/j.jhep.2017.11.039.
- [137] Byun KS, Choi J, Kim JH, et al. Tenofovir alafenamide for drug-resistant hepatitis B: a randomized trial for switching from tenofovir disoproxil fumarate[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(2):427-437.
- [138] Ogawa E, Nakamuta M, Koyanagi T, et al. Switching to tenofovir alafenamide for nucleos(t)ide analogue-experienced patients with chronic hepatitis B: week 144 results from a real-world, multicentre cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(4):713-722.
- [139] Li ZB, Li L, Niu XX, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients with low-level viraemia[J]. *Liver Int*, 2021, 41(6):1254-1264.
- [140] Nguyen MH, Atsukawa M, Ishikawa T, et al. Outcomes of sequential therapy with tenofovir alafenamide after long-term entecavir[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(6):1264-1273.
- [141] Liu Z, Jin Q, Zhang Y, et al. Randomised clinical trial: 48 weeks of treatment with tenofovir amibufenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for patients with chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(9):1134-1149.
- [142] Liu Z, Jin Q, Zhang Y, et al. 96-Week treatment of tenofovir amibufenamide and tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B patients[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022. Published online.
- [143] Hall SAL, Vogrin S, Wawryk O, et al. Discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a meta-analysis[J]. *Gut*, 2022, 71(8):1629-1641.
- [144] Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, et al. Off-Therapy response after nucleos(t)ide analogue withdrawal in patients with chronic hepatitis B: an international, multicenter, multiethnic cohort (RETRACT-B Study)[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3):757-771.
- [145] Hsu YC, Mo LR, Chang CY, et al. Association between serum level of hepatitis B surface antigen at end of entecavir therapy and risk of relapse in e antigen-negative patients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(10):1490-1498.
- [146] Wu D, Wang P, Han M, et al. Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir suppressed chronic hepatitis B patients: the Endeavor study[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(5):573-586.
- [147] Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial)[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4):777-784.
- [148] Han M, Jiang J, Hou J, et al. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon- α 2a: 1 year follow-up of the OSST study[J]. *Antivir Ther*, 2016, 21(4):337-344.
- [149] Hu P, Shang J, Zhang W, et al. HBsAg loss with peg-interferon alfa-2a in hepatitis B patients with partial response to nucleos(t)ide analog: new switch study[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(1):25-34.
- [150] Chan HLY, Chan FWS, Hui AJ, et al. Switching to peginterferon for chronic hepatitis B patients with hepatitis Be antigen seroconversion on entecavir—a prospective study[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(1):126-135.
- [151] Chu JH, Huang Y, Xie DY, et al. Real-world study on HBsAg loss of combination therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients[J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(9):765-776.

- [152] Huang D, Wu D, Wang P, et al. End-of-treatment HBcrAg and HBsAb levels identify durable functional cure after Peg-IFN-based therapy in patients with CHB [J]. J Hepatol, 2022, 77 (1): 42-54.
- [153] Li SY, Li H, Xiong YL, et al. Peginterferon is preferable to entecavir for prevention of unfavourable events in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a five-year observational cohort study [J]. J Viral Hepat, 2017, 24 (Suppl 1): 12-20.
- [154] 苗亮, 杨婉娜, 董晓琴, 等. 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗 可显著提高 CHB 病毒感染者肝纤维化的改善率 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (7): 521-526.
- [155] Liu YQ, Zhang C, Li JW, et al. An-Luo-Hua-Xian pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir [J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11 (2): 304-313.
- [156] 杨瑞华, 李芹, 陈玮. 扶正化瘀胶囊治疗 CHB 肝纤维化疗效的 Meta 分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23 (4): 295-296.
- [157] Ji D, Chen Y, Bi J, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2022, 77 (6): 1515-1524.
- [158] Su F, Weiss NS, Beste LA, et al. Screening is associated with a lower risk of hepatocellular carcinoma-related mortality in patients with chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2021, 74 (4): 850-859.
- [159] Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis [J]. J Hepatol, 2020, 73 (6): 1368-1378.
- [160] 鲁凤民, 封波, 郑素军, 等. 核苷(酸)类似物经治的 CHB 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.
- [161] Sun Y, Wu X, Zhou J, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18 (11): 2582-2591.
- [162] Zhang Q, Peng H, Liu X, et al. Chronic hepatitis B infection with low level viremia correlates with the progression of the liver disease [J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9 (6): 850-859.
- [163] Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Effects of virologic response to treatment on short- and long-term outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection and decompensated cirrhosis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16 (12): 1954-1963.
- [164] Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy [J]. Hepatol Int, 2021, 15 (5): 103-1048.
- [165] Paul S, Dickstein A, Saxena A, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: a meta-analysis [J]. Hepatology, 2017, 66 (2): 379-388.
- [166] Ahn SM, Choi J, Ye BD, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving biologics: focus on the timing of biologics after anti-HBV treatment [J]. Gut Liver, 2022, 16 (4): 567-574.
- [167] Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with hematologic malignancies and patients who underwent hematologic stem cell transplantation—a position paper [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23 (12): 935-940.
- [168] Wu Y, Huang H, Luo Y. Management of hepatitis B virus in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Front Immunol, 2021, 11: 610500.
- [169] Tsai YF, Hsu CM, Hsiao HH. Management of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma prior to immunosuppressive treatment [J]. J Pers Med, 2021, 11 (4): 267.
- [170] Cao X, Wang Y, Li P, et al. HBV reactivation during the treatment of non-Hodgkin lymphoma and management strategies [J]. Front Oncol, 2021, 11: 685706.
- [171] 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.
- [172] 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.
- [173] 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.
- [174] Shang J, Wen Q, Wang CC, et al. Safety and efficacy of telbivudine for chronic hepatitis B during the entire pregnancy: long-term follow-up [J]. J Viral Hepat, 2017, 24 (Suppl 1): 43-48.
- [175] Corbett AH, Kayira D, White NR, et al. Antiretroviral pharmacokinetics in mothers and breastfeeding infants from 6 to 24 weeks post-partum: results of the BAN Study [J]. Antivir Ther, 2014, 19 (6): 587-595.
- [176] 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.
- [177] World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy [M]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- [178] Zeng QL, Zhang HX, Zhang JY, et al. Tenofovir alafenamide for pregnant Chinese women with active chronic hepatitis B: a multi-center prospective study [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20 (12): 2826-2837.
- [179] Li B, Liu Z, Liu X, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide fumarate in preventing HBV vertical transmission of high maternal viral load [J]. Hepatol Int, 2021, 15 (5): 1103-1108.
- [180] Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, et al. Serum aminotransferase flares in pregnant and postpartum women with current or prior treatment for chronic hepatitis B [J]. J Clin Gastroenterol, 2018, 52 (3): 255-261.

- [181] Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(10):1225-1234.
- [182] Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(3):37.
- [183] Wirth S, Zhang H, Hardikar W, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a(40KD) in children with chronic hepatitis B: the PEG-B-ACTIVE study[J]. Hepatology, 2018, 68(5):1681-1694.
- [184] 朱世殊,董漪,徐志强,等. 1~7 岁慢性乙型肝炎 HBeAg 阳性儿童抗病毒治疗 HBsAg 清除率的回顾性研究[J]. 中华肝病杂志, 2016, 24(10):738-743.
- [185] 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]. 中华肝病杂志, 2019, 27(8):604-609.
- [186] Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2016, 63(1):307-318.
- [187] 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.
- [188] 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.
- [189] Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, et al. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(1):16-34.
- [190] Grossi G, Loglio A, Facchetti F, et al. Tenofovir alafenamide as a rescue therapy in a patient with HBV-cirrhosis with a history of Fanconi syndrome and multidrug resistance[J]. J Hepatol, 2018, 68(1):195-198.
- [191] 饶慧瑛,段钟平,王贵强,等.《丙型肝炎防治指南(2019 年版)》重要更新[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(2):129-132.
- [192] 中华医学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.
- [193] Li Y, Xie J, Han Y, et al. Lamivudine monotherapy-based cART is efficacious for HBV treatment in HIV/HBV coinfection when baseline HBV DNA<20,000IU/mL[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016, 72(1):39-45.
- [194] 李航,张福杰,卢洪洲,等. HIV 感染合并慢性肾脏病患者管理专家共识[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(6):578-581.
- [195] Yuen MF. Anti-viral therapy in hepatitis B virus reactivation with acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatol Int, 2015, 9(3):373-377.
- [196] 姜立胜,李用国,陈姝,等. 抗病毒治疗对乙型肝炎相关慢急性肝衰竭近期及远期疗效的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(2):110-113.
- [197] Huang KW, Tam KW, Luo JC, et al. Efficacy and safety of lamivudine versus entecavir for treating chronic hepatitis B virus-related acute exacerbation and acute-on-chronic liver failure: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(6):539-547.
- [198] Garg H, Sarin SK, Kumar M, et al. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatology, 2011, 53(3):774-780.
- [199] Li J, Hu C, Chen Y, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1):567.
- [200] 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]. 中华肝病杂志, 2019, 27(1):18-26.
- [201] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(4):367-388.
- [202] 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 中国肝癌肝移植临床实践指南(2021 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(4):433-443.
- [203] Lai Q, Mennini G, Giovanardi F, et al. Immunoglobulin, nucleos(t)ide analogues and hepatitis B virus recurrence after liver transplant: a meta-analysis[J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(8):e13575.
- [204] Chen G, Liu H, Hu ZQ, et al. A new scheme with infusion of hepatitis B immunoglobulin combined with entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus recurrence among liver transplant recipients[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(8):901-906.

(收稿:2023-02-27)

(本文编辑:陈从新)