

# 国内外慢性乙型肝炎防治指南比较: 抗病毒治疗诊断标准和治疗方案

刘红<sup>1,2</sup>, 吴疆<sup>1,2</sup> (1.北京市疾病预防控制中心, 北京 100013; 2.北京市预防医学研究中心, 北京 100013)

**摘要:** 本文以“chronic hepatitis B”和“guideline”为关键词检索PubMed数据库, 收集国内外有关慢性乙型肝炎防治指南的文献, 比较了各指南抗病毒治疗的诊断标准和治疗方案。结果发现各指南建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗的诊断标准不同。中国、亚太、韩国、日本和美国建议HBV DNA  $\geq$  (或 $>$ ) 20000 IU/ml的HBeAg阳性患者和HBV DNA  $\geq$  (或 $>$ ) 2000 IU/ml的HBeAg阴性患者需接受抗病毒治疗。中国、亚太、韩国和美国建议ALT  $\geq$  (或 $>$ )  $2 \times$  ULN; 欧洲、英国、世界卫生组织和日本均建议ALT水平异常即可。各指南建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案在药品种类, 是否划分一线、二线和三线药物, 疗程, 监测指标以及评价终点5个方面也存在不同程度的差异。恩替卡韦和替诺福韦酯几乎是所有指南共同推荐的药物。经比较后笔者认为在慢性乙型肝炎抗病毒治疗诊断标准方面, 欧洲、英国和世界卫生组织建议的HBV DNA取值更简单明了, 便于临床医生操作; 中国、亚太、韩国、日本和美国的建议则更为严谨。在慢性乙型肝炎的抗病毒治疗方案方面, 世界卫生组织的建议最为简单, 只推荐恩替卡韦和替诺福韦酯两种药物。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 指南; 抗病毒治疗

## Comparison of guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B at home and abroad: diagnostic criteria and therapeutic protocols for antiviral therapy

LIU Hong<sup>1,2</sup>, WU Jiang<sup>1,2</sup> (1.Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China; 2.Beijing Research Center for Preventive Medicine, Beijing 100013, China)

**Abstract:** The key words “chronic hepatitis B” and “guideline” were used to retrieve the PubMed database to collect the domestic and international literature on the prevention and treatment of chronic hepatitis B guidelines, the diagnostic criteria and treatment options of antiviral treatment were compared. We found that the diagnostic criteria of antiviral therapy for chronic hepatitis B recommended by various guidelines were different. Chinese, Asia Pacific, South Korea, Japan and the United States suggest that for HBeAg positive patients, HBV DNA  $\geq$  (or  $>$ ) 20000 IU/ml, for HBeAg negative patients, HBV DNA  $\geq$  (or  $>$ ) 2000 IU/ml. Chinese, Asia Pacific, South Korea and the United States propose ALT  $\geq$  (or  $>$ )  $2 \times$  ULN; Europe, UK, WHO and Japan suggest ALT to abnormal levels. The guidelines for the treatment plan of chronic hepatitis B antiviral treatment also exists varying degrees of difference in five aspects, the type of drugs, whether to divide the first-line, second-line and third-line drugs, treatment course, monitoring indicators and evaluation endpoints. Entecavir and tenofovir disoproxil fumarate are common drugs almost recommended by all guidelines. We concluded that the HBV DNA value of European, UK and WHO are simpler and more convenient for clinicians to operate in the diagnosis of chronic hepatitis B antiviral therapy, and the recommendations of China, Asia Pacific, South Korea, Japan and the United States are more rigorous. In terms of antiviral therapy for chronic hepatitis B, the advice of WHO is the most simple, which only recommend entecavir and tenofovir disoproxil fumarate.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Guideline; Antiviral therapy

以“chronic hepatitis B”和“guideline”为关键词检索PubMed数据库, 收集美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Disease, AASLD)<sup>[1]</sup>、亚太肝病学会(Asian-Pacific

Association for the Study of Liver, APASL)<sup>[2]</sup>、欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)<sup>[3]</sup>、英国国家卫生保健研究院(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)<sup>[4]</sup>、韩国肝病学会(Korean Association for the Study of the Liver, KASL)<sup>[5]</sup>、日本肝病学会(Japan Society of Hepatology, JSH)<sup>[6]</sup>、世界卫生组织

(World Health Organization, WHO)<sup>[7]</sup>以及中华医学会肝病学会<sup>[8]</sup>最新的慢性乙型肝炎防治临床实践指南。通过比较欧美、亚洲主要国家和地区以及世界卫生组织的慢性乙型肝炎防治指南,为我国临床医生开展慢性乙型肝炎的治疗提供依据和借鉴。

## 1 不同指南建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗诊断标准比较

中国指南推荐接受抗病毒治疗的人群需同时满足以下条件,①HBV DNA载量: HBeAg阳性患者, HBV DNA  $\geq 20000$  IU/ml (相当于 $10^5$ 拷贝/ml), HBeAg阴性患者, HBV DNA  $\geq 2000$  IU/ml (相当于 $10^4$ 拷贝/ml); ②ALT水平: 一般要求ALT持续升高 $\geq 2 \times \text{ULN}$  (超过3个月); ③如用干扰素治疗, 一般情况下ALT应 $\leq 10 \times \text{ULN}$ , 血清总胆红素应 $< 2 \times \text{ULN}$ 。对持续HBV DNA阳性、未达到上述治疗标准但有以下情形之一者, 疾病进展风险较大, 可考虑给予抗病毒治疗: ①存在明显的肝脏炎症(2级以上)或纤维化, 特别是肝纤维化2级以上; ②ALT持续处于 $1 \times \text{ULN} \sim 2 \times \text{ULN}$ , 特别是年龄大于40岁者, 建议行肝组织活检或无创性检查明确肝脏纤维化情况后给予抗病毒治疗; ③ALT持续正常(每3个月检查1次, 持续12个月)、年龄大于30岁且伴有肝硬化或肝癌家族史, 建议行肝组织活检或无创性检查明确肝纤维化情况后给予抗病毒治疗; ④存在肝硬化的客观依据时, 无论ALT和HBeAg情况如何, 均建议积极抗病毒治疗。

与中国指南相比, 各国指南主要不同之处在于: ①HBV DNA取值不同: 亚太肝病学会、韩国肝病学会和日本肝病学会与中国指南相同; 美国肝病学会与中国指南稍有差异, 其建议HBeAg阳性患者HBV DNA  $> 20000$  IU/ml, HBeAg阴性患者HBV DNA  $> 2000$  IU/ml, 不包括临界值; 欧洲肝病学会和英国国家卫生保健研究院建议HBV DNA  $> 2000$  IU/ml, 不考虑HBeAg; 世界卫生组织建议HBV DNA  $> 20000$  IU/ml, 不考虑HBeAg状态。②ALT取值不同: 亚太肝病学会、韩国肝病学会与中国指南取值相同; 美国肝病学会建议ALT  $> 2 \times \text{ULN}$ , 不包含 $2 \times \text{ULN}$ ; 欧洲肝病学会、英国国家卫生保健研究院和世界卫生组织均建议ALT水平异常, 即ALT  $> \text{ULN}$ 即可; 日本肝病学会则建议ALT  $\geq 31$  U/L。

综合比较各国的慢性乙型肝炎防治指南后, 笔者认为在慢性乙型肝炎的抗病毒治疗诊断标准方面, 欧洲、英国和世界卫生组织建议的HBV DNA取值更简单明了, 便于临床医生操作; 而中国、亚太、韩国、日本和美国的建议则更为严谨。各临床指南建议的慢性

乙型肝炎抗病毒治疗诊断标准详见表1。

## 2 不同指南建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案比较

2.1 药品种类 中国指南共推荐7种慢性乙型肝炎抗病毒治疗药物, 包括2种干扰素(聚乙二醇化干扰素和普通干扰素)和5种核苷(酸)类似物(拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦、阿德福韦和替诺福韦酯)。美国肝病学会和韩国肝病学会推荐的药物与中国指南相同; 世界卫生组织仅推荐2种核苷(酸)类似物(恩替卡韦和替诺福韦酯); 与中国指南相比, 英国肝病学会未推荐普通干扰素、替比夫定和阿德福韦3种药物; 欧洲肝病学会未推荐普通干扰素、拉米夫定、替比夫定和阿德福韦4种药物, 新增替诺福韦酯改良新药替诺福韦艾拉酚胺富马酸; 日本也未推荐聚乙二醇化干扰素、替比夫定和替诺福韦酯。恩替卡韦是所有指南共同推荐的药物, 除日本外, 其他指南均有推荐替诺福韦酯, 世界卫生组织的建议最为简单, 只推荐恩替卡韦和替诺福韦酯2种药物, 未推荐干扰素类药物, 便于临床医生操作。

2.2 是否划分一线、二线和三线药物 中国肝病学会、美国肝病学会、欧洲肝病学会和日本肝病学会均未明确提出一线、二线和三线药物的概念; 世界卫生组织明确提出了一线药物和二线药物; 英国国家卫生保健研究院提出一线、二线和三线药物的概念; 韩国肝病学会只在指导儿童用药时提出一线药物的概念。

2.3 疗程 中国指南建议, 对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者, 核苷(酸)类似物总疗程至少4年, 普通干扰素和聚乙二醇化干扰素推荐疗程为1年; 对HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者, 核苷(酸)类似物治疗达到HBsAg消失且HBV DNA低于检测下限后, 再巩固治疗1年半, 干扰素类推荐疗程为1年; 代偿期和失代偿期慢性乙型肝炎肝硬化患者需要长期抗病毒治疗; 特殊人群有单独推荐。

其他指南与中国指南不同之处: ①聚乙二醇化干扰素的疗程: 美国肝病学会、欧洲肝病学会和英国国家卫生保健研究院均推荐48周, 韩国肝病学会推荐至少48周。②非聚乙二醇化(标准)干扰素疗程: 日本肝病学会推荐24~48周。③核苷(酸)类似物疗程: 均不固定, 其中世界卫生组织和英国肝病学会推荐用核苷酸类似物治疗达治疗终点后, 继续巩固治疗1年; 美国肝病学会和韩国肝病学会推荐巩固治疗至少1年; 欧洲肝病学会推荐长期治疗, 直至表面抗原消失; 日本肝病学会推荐序贯治疗(即用核苷酸类似物治疗达终点后, 联合干扰素治疗4周, 再用干扰素单独治疗20周)。④需要长期治疗的患者: 欧洲肝病学会推荐未发生HBeAg血清学转换的HBeAg阳性患者和

表 1 各指南建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗指征

实践指南	慢性乙型肝炎抗病毒治疗指征
美国肝病学会 (AASLD) <sup>[1]</sup>	<p>免疫活化期慢性乙型肝炎患者:</p> <p>①HBV DNA &gt; 20000 IU/ml (HBeAg阳性) 或HBV DNA &gt; 2000 IU/ml (HBeAg阴性), ALT &gt; 2 × ULN或显著的组织学疾病证据</p> <p>②HBV DNA &gt; 20000 IU/ml (HBeAg阳性) 或HBV DNA &gt; 2000 IU/ml (HBeAg阴性), ALT ≥ (1~2) × ULN, 中度或重度肝脏炎症或纤维化(肝组织活检或非侵入性检查)</p> <p>③HBV DNA &gt; 2000 IU/ml, 肝硬化, 不考虑ALT水平</p> <p>④HBV DNA &lt; 20000 IU/ml (HBeAg阳性) 或HBV DNA &lt; 2000 IU/ml (HBeAg阴性), ALT &lt; 2 × ULN, 年龄 &gt; 40岁, 有肝细胞肝癌家族史, 有治疗史, 出现肝外表现</p> <p>免疫耐受期慢性乙型肝炎患者:</p> <p>年龄 &gt; 40岁, ALT正常, HBV DNA &gt; 10<sup>6</sup> IU/ml, 肝组织活检显示明显的坏死性炎症或纤维化</p> <p>低水平病毒血症的肝硬化患者:</p> <p>①成人, 代偿性肝硬化, HBV DNA &lt; 2000 IU/ml</p> <p>②成人, HBsAg阳性, 失代偿性肝硬化</p>
亚太肝病学会 (APASL) <sup>[2]</sup>	<p>①HBV DNA ≥ 20000 IU/ml (HBeAg阳性) 或HBV DNA ≥ 2000 IU/ml (HBeAg阴性), ALT ≥ 2 × ULN</p> <p>②HBV DNA ≥ 20000 IU/ml (HBeAg阳性) 或HBV DNA ≥ 2000 IU/ml (HBeAg阴性), 2 × ULN ≤ ALT ≤ 2 × ULN, 中度或重度肝脏炎症或纤维化(肝组织活检或非侵入性纤维化评价*)</p> <p>③HBV DNA ≥ 2 000 IU/ml, 晚期纤维化或肝硬化</p>
欧洲肝病学会 (EASL) <sup>[3]</sup>	<p>①所有HBeAg阳性或HBeAg阴性慢性乙型肝炎定义为HBV DNA &gt; 2000 IU/ml, ALT &gt; ULN或至少中度肝脏坏死性炎症或纤维化</p> <p>②代偿性或失代偿性肝硬化, 可检测到HBV DNA, 不考虑ALT水平</p> <p>③HBV DNA &gt; 20000 IU/ml, ALT &gt; 2 × ULN, 不考虑纤维化程度</p> <p>④HBeAg阳性慢性乙型肝炎定义为持续正常的ALT水平, HBV DNA &gt; 10<sup>7</sup> IU/ml, 若年龄 &gt; 30岁, 不考虑肝组织学损伤的严重程度</p> <p>⑤HBeAg阳性或HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者, HBV DNA &lt; 2000 IU/ml, ALT正常或轻微的肝脏疾病, 有肝细胞肝癌或肝硬化家族史和肝外表现</p>
英国国家卫生保健 研究院(NICE) <sup>[4]</sup>	<p>经过连续2次检测(间隔3个月检测1次), 出现下述情况, 建议提供抗病毒治疗:</p> <p>①年龄 ≥ 30岁, HBV DNA &gt; 2000 IU/ml且ALT水平异常</p> <p>②年龄 &lt; 30岁, HBV DNA &gt; 2000 IU/ml且ALT水平异常, 有坏死性肝脏炎症或纤维化表现(基于肝组织活检或瞬时肝弹性试验得分 &gt; 6 kPa)</p> <p>③HBV DNA &gt; 20000 IU/ml且ALT水平异常, 不考虑年龄或肝病的严重程度</p> <p>④肝硬化, 可检测到HBV DNA, 不考虑HBeAg状态, HBV DNA水平以及ALT水平</p>
韩国肝病学会 (KASL) <sup>[5]</sup>	<p>HBeAg阳性慢性乙型肝炎:</p> <p>①HBV DNA ≥ 20000 IU/ml且血清AST或ALT ≥ 2 × ULN, 或肝组织活检显示明显的组织学变化如炎症或纤维化(≥中度坏死性炎症; ≥门脉纤维化)应该考虑抗病毒治疗。如果发生自发性HBeAg血清学逆转, 治疗可以延迟3~6个月。具有明显肝功能障碍的患者(如, 黄疸、凝血酶原时间延长, 肝性脑病以及腹水患者)应立即治疗</p> <p>②对HBV DNA ≥ 20000 IU/ml和血清AST或ALT &lt; 2 × ULN的患者, 考虑观察或进行肝组织活检。对血清AST或ALT升高, 或有明显组织学变化如炎症或纤维化的患者建议抗病毒治疗</p> <p>HBeAg阴性慢性乙型肝炎:</p> <p>①HBV DNA ≥ 2000 IU/ml, 血清AST或ALT ≥ 2 × ULN, 或活检显示明显的组织学变化如炎症或纤维化应考虑抗病毒治疗</p> <p>②对HBV DNA ≥ 2000 IU/ml和血清AST或ALT &lt; 2 × ULN的患者, 考虑观察或进行肝组织活检。如血清AST或ALT升高, 或有明显病理变化如炎症或纤维化的患者建议抗病毒治疗</p> <p>代偿性肝硬化:</p> <p>①不考虑AST和ALT水平, 如果HBV DNA ≥ 2000 IU/ml就应考虑抗病毒治疗</p> <p>②不考虑AST和ALT水平, 为减少发生失代偿的危险, 当HBV DNA &lt; 2000 IU/ml时也可考虑抗病毒治疗</p> <p>失代偿性肝硬化:</p> <p>不考虑AST/ALT水平, 如果通过PCR方法可检测到HBV DNA, 建议立即抗病毒治疗</p>
日本肝病学会 (JSH) <sup>[6]</sup>	<p>①ALT ≥ 31 U/L</p> <p>②HBeAg阳性患者HBV DNA ≥ 5 log<sub>10</sub>拷贝/ml; HBeAg阴性患者: HBV DNA ≥ 4 log<sub>10</sub>拷贝/ml; 肝硬化患者: HBV DNA ≥ 3 log<sub>10</sub>拷贝/ml</p>
世界卫生组织 (WHO) <sup>[7]</sup>	<p>具有下列情况, 建议进行抗病毒治疗:</p> <p>①所有成人、青少年和儿童慢性乙型肝炎患者, 有肝硬化表现(或成人APRI得分 &gt; 2), 不考虑ALT水平、HBeAg状态或HBV DNA水平</p> <p>②成人慢性乙型肝炎患者, 特别是年龄 &gt; 30岁者, ALT水平持续异常, HBV DNA &gt; 20000 IU/ml, 不考虑HBeAg状态。在HBV DNA不可获得的情况下, 不管HBeAg状态如何, 单独依据持续异常的ALT水平也可考虑给予抗病毒治疗</p>
中华医学会肝病学 分会 <sup>[8]</sup>	<p>推荐接受抗病毒治疗的人群同时满足以下条件:</p> <p>①HBV DNA水平: HBeAg阳性患者HBV DNA ≥ 20000 IU/ml(相当于10<sup>5</sup>拷贝/ml); HBeAg阴性患者HBV DNA ≥ 2000 IU/ml(相当于10<sup>4</sup>拷贝/ml)</p> <p>②ALT水平: 一般要求ALT持续升高 ≥ 2 × ULN(超过3个月); 如用干扰素治疗, 一般情况下ALT &lt; 10 × ULN, 血清总胆红素 &lt; 2 × ULN</p> <p>对持续HBV DNA阳性、未达到上述治疗标准、但有以下情形之一者, 疾病进展风险较大, 可考虑给予抗病毒治疗:</p> <p>①存在明显的肝脏炎症(2级以上)或纤维化, 特别是肝纤维化2级以上</p> <p>②ALT持续处于1 × ULN至2 × ULN, 特别是年龄大于40岁者, 建议行肝组织活检或无创性检查明确肝脏纤维化情况后给予抗病毒治疗</p> <p>③ALT持续正常(每3个月检查1次, 持续12个月), 年龄大于30岁, 伴有肝硬化或肝癌家族史, 建议行肝组织活检或无创性检查明确肝纤维化情况后给予抗病毒治疗</p> <p>④存在肝硬化的客观依据时, 不管ALT和HBeAg情况如何均建议积极抗病毒治疗</p>

注: \* 若患者年龄 ≥ 40岁, 建议实施肝组织活检评价肝病严重程度; HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原; ULN: 正常值上限

HBeAg阴性患者进行长期治疗。⑤特殊人群：世界卫生组织和美国肝病学会均未见单独推荐。

**2.4 监测指标** 中国指南建议从4个方面进行监测,包括疗效、依从性、耐药和不良反应,共监测10项指标:①血常规;②生物化学指标;③HBV DNA;④HBsAg、HBsAb、HBeAg和HBeAb;⑤AFP(甲胎蛋白);⑥LSM(肝脏硬度值);⑦甲状腺功能、血糖;⑧精神状态;⑨腹部超声;⑩其他检查根据患者病情决定。世界卫生组织和中国指南推荐的监测指标基本相同;美国肝病学会增加肝脏组织活检指标;欧洲肝病学会增加肾脏功能监测指标;英国肝病学会只推荐肝细胞肝癌监测;日本肝病学会未推荐相关监测;韩国肝病学会推荐增加HBsAg定量分析指标。

**2.5 评价终点** 中国指南推荐3个治疗终点:①理想终点: HBeAg阳性和HBeAg阴性患者,停药后获得持久的HBsAg消失,可伴或不伴HBsAg血清学转换。②满意终点: HBeAg阳性患者,停药后获得持续的病毒学应答,ALT复常,并伴有HBeAg血清学转换; HBeAg阴性患者,停药后获得持续的病毒学应答和ALT复常。③基本终点: 如无法获得停药后持续应答,抗病毒治疗期间长期维持病毒学应答(即HBV DNA低于检测下限)。与中国指南相比,世界卫生组织、欧洲肝病学会和英国国家卫生保健研究院均增加推荐,将初始HBeAg阳性患者发生HBeAg血清学转换作为一个评价终点;美国肝病学会认为HBsAg消失且持续的HBV DNA抑制是评价终点,并

表2 美国肝病学会(AASLD)指南<sup>[1]</sup>建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案

推荐药物 (7种)	推荐用法		推荐疗程	监测		治疗终点
	成人剂量 (6种)	儿童剂量 (5种)		疗效和肝细胞癌	药物不良反应	
聚乙二醇化干扰素-2a(成人,初治患者首选);聚乙二醇化干扰素-2b(儿童)	180 μg,每周1次	≥1岁, $6 \times 10^6$ IU/m <sup>2</sup> ,每周3次	①免疫活性期慢性乙型肝炎(HBeAg+/-): 48周(聚乙二醇化干扰素) ②免疫耐受期慢性乙型肝炎: 24~48周(干扰素)	疗效监测: ①生物化学指标监测: 至少每6个月检测1次 ALT ②血清学监测: HBeAg(HBeAg+), HBsAg ③病毒学监测: HBV DNA定量 ④组织学监测: 非侵入性检查或肝组织活检 肝细胞癌监测: ①AFP和腹部超声 ②治疗后监测: HBV DNA、ALT、HBeAg、非侵入性检查或肝组织活检 (CHB患者每3个月1次,至少持续1年;肝硬化患者密切监测,可先每月1次,持续6个月,然后每3个月1次)	全血细胞计数CBC(每月1次到每3个月1次);促甲状腺激素TSH(每3个月1次);临床监测自身免疫性、缺血性、神经精神性以及感染性并发症	①免疫学治愈: HBsAg消失和持续的HBV DNA抑制 ②病毒学治愈(目前不可达到的目标): 病毒的根除,包括cccDNA形式
拉米夫定 替比夫定	100 mg 每日1次 600 mg 每日1次	≥2岁, 3 mg/kg, 每日1次, 最多100 mg/d	①免疫活性期CHB(HBeAg+/-): 核苷酸类似物治疗的持续时间是变化的,并且受HBeAg状态、HBV DNA抑制的持续时间,以及出现肝硬化/失代偿性肝硬化的影响。 ②免疫耐受期CHB: 48周,随访6~12个月。 ③核苷(酸)类似物治疗期间血清学逆转到抗-HBe的HBeAg阳性CHB患者: 巩固治疗的疗程通常是至少12个月持续正常的ALT水平且HBV DNA低于检测下限,或治疗直到HBsAg消失。 ④核苷(酸)类似物治疗期间血清学逆转到抗-HBe的HBeAg阳性肝硬化患者: 无限期治疗,直至HBsAg消失。 ⑤HBeAg阴性免疫活化期CHB和肝硬化患者: 无限期治疗,直至HBsAg消失。	HBsAg ③病毒学监测: HBV DNA定量 ④组织学监测: 非侵入性检查或肝组织活检 肝细胞癌监测: ①AFP和腹部超声 ②治疗后监测: HBV DNA、ALT、HBeAg、非侵入性检查或肝组织活检 (CHB患者每3个月1次,至少持续1年;肝硬化患者密切监测,可先每月1次,持续6个月,然后每3个月1次)	淀粉酶;乳酸水平 肌酐酶;临床评价;乳酸水平	①免疫学治愈: HBsAg消失和持续的HBV DNA抑制 ②病毒学治愈(目前不可达到的目标): 病毒的根除,包括cccDNA形式
恩替卡韦(初治患者首选)	0.5 mg或1.0 mg (若用过拉米夫定或替比夫定,或失代偿性肝硬化,成人剂量1.0 mg) 每日1次	≥2岁,若体重10~30 kg,则0.15 mg/d (10 kg≤体重≤11 kg); 0.20 mg/d (11 kg<体重≤14 kg); 0.25 mg/d (14 kg<体重≤17 kg); 0.30 mg/d (17 kg<体重≤20 kg); 0.35 mg/d (20 kg<体重≤23 kg); 0.40 mg/d (23 kg<体重≤26 kg); 0.45 mg/d (26 kg<体重≤30 kg); 若体重>30 kg, 0.5 mg, 每日1次	①免疫活性期CHB(HBeAg+/-): 核苷酸类似物治疗的持续时间是变化的,并且受HBeAg状态、HBV DNA抑制的持续时间,以及出现肝硬化/失代偿性肝硬化的影响。 ②免疫耐受期CHB: 48周,随访6~12个月。 ③核苷(酸)类似物治疗期间血清学逆转到抗-HBe的HBeAg阳性CHB患者: 巩固治疗的疗程通常是至少12个月持续正常的ALT水平且HBV DNA低于检测下限,或治疗直到HBsAg消失。 ④核苷(酸)类似物治疗期间血清学逆转到抗-HBe的HBeAg阳性肝硬化患者: 无限期治疗,直至HBsAg消失。 ⑤HBeAg阴性免疫活化期CHB和肝硬化患者: 无限期治疗,直至HBsAg消失。	HBsAg ③病毒学监测: HBV DNA定量 ④组织学监测: 非侵入性检查或肝组织活检 肝细胞癌监测: ①AFP和腹部超声 ②治疗后监测: HBV DNA、ALT、HBeAg、非侵入性检查或肝组织活检 (CHB患者每3个月1次,至少持续1年;肝硬化患者密切监测,可先每月1次,持续6个月,然后每3个月1次)	淀粉酶;乳酸水平 肌酐酶;临床评价;乳酸水平	①免疫学治愈: HBsAg消失和持续的HBV DNA抑制 ②病毒学治愈(目前不可达到的目标): 病毒的根除,包括cccDNA形式
阿德福韦	10 mg 每日1次	≥12岁, 10 mg, 每日1次	①免疫活性期CHB(HBeAg+/-): 核苷酸类似物治疗的持续时间是变化的,并且受HBeAg状态、HBV DNA抑制的持续时间,以及出现肝硬化/失代偿性肝硬化的影响。 ②免疫耐受期CHB: 48周,随访6~12个月。 ③核苷(酸)类似物治疗期间血清学逆转到抗-HBe的HBeAg阳性CHB患者: 巩固治疗的疗程通常是至少12个月持续正常的ALT水平且HBV DNA低于检测下限,或治疗直到HBsAg消失。 ④核苷(酸)类似物治疗期间血清学逆转到抗-HBe的HBeAg阳性肝硬化患者: 无限期治疗,直至HBsAg消失。 ⑤HBeAg阴性免疫活化期CHB和肝硬化患者: 无限期治疗,直至HBsAg消失。	HBsAg ③病毒学监测: HBV DNA定量 ④组织学监测: 非侵入性检查或肝组织活检 肝细胞癌监测: ①AFP和腹部超声 ②治疗后监测: HBV DNA、ALT、HBeAg、非侵入性检查或肝组织活检 (CHB患者每3个月1次,至少持续1年;肝硬化患者密切监测,可先每月1次,持续6个月,然后每3个月1次)	基线肌酐清除率;如有肾功能损伤的危险,至少每年1次监测肌酐清除率、血清磷酸盐、尿酸以及尿蛋白;对有骨折史或有骨质疏松危险的个体,在基线和治疗期间应考虑骨密度检测	①免疫学治愈: HBsAg消失和持续的HBV DNA抑制 ②病毒学治愈(目前不可达到的目标): 病毒的根除,包括cccDNA形式
替诺福韦酯(初治患者首选)	300 mg 每日1次	≥12岁, 300 mg, 每日1次	①免疫活性期CHB(HBeAg+/-): 核苷酸类似物治疗的持续时间是变化的,并且受HBeAg状态、HBV DNA抑制的持续时间,以及出现肝硬化/失代偿性肝硬化的影响。 ②免疫耐受期CHB: 48周,随访6~12个月。 ③核苷(酸)类似物治疗期间血清学逆转到抗-HBe的HBeAg阳性CHB患者: 巩固治疗的疗程通常是至少12个月持续正常的ALT水平且HBV DNA低于检测下限,或治疗直到HBsAg消失。 ④核苷(酸)类似物治疗期间血清学逆转到抗-HBe的HBeAg阳性肝硬化患者: 无限期治疗,直至HBsAg消失。 ⑤HBeAg阴性免疫活化期CHB和肝硬化患者: 无限期治疗,直至HBsAg消失。	HBsAg ③病毒学监测: HBV DNA定量 ④组织学监测: 非侵入性检查或肝组织活检 肝细胞癌监测: ①AFP和腹部超声 ②治疗后监测: HBV DNA、ALT、HBeAg、非侵入性检查或肝组织活检 (CHB患者每3个月1次,至少持续1年;肝硬化患者密切监测,可先每月1次,持续6个月,然后每3个月1次)	基线肌酐清除率;如有肾功能损伤的危险,至少每年1次监测肌酐清除率、血清磷酸盐、尿酸以及尿蛋白;对有骨折史或有骨质疏松危险的个体,在基线和治疗期间应考虑骨密度检测;乳酸水平	①免疫学治愈: HBsAg消失和持续的HBV DNA抑制 ②病毒学治愈(目前不可达到的目标): 病毒的根除,包括cccDNA形式

注:“-”为无相关内容

将病毒的根除（包括cccDNA形式）作为另一个评价终点（目前无法实现）；英国肝病学会将HBV DNA低于检测下限且HBsAg血清学转换作为一个评价终点；日本肝病学会则认为乙型肝炎的抗病毒治疗无终点；韩国与中国的评价终点相同。各临床实践指南建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案详见表2~表8。

综合比较后，我们认为各指南建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案在药品种类、是否划分一线、二线和三线药物、疗程、监测指标以及评价终点5个方面存在不同程度的差异。恩替卡韦和替诺福韦酯几乎是所有指南共同推荐的药物。其中，世界卫生组织的建议最为简单，只推荐恩替卡韦和替诺福韦酯2种药物。

表 3 欧洲肝病学会（EASL）指南<sup>[3]</sup> 建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案

推荐药物 (4种)	推荐用法		推荐疗程	监测	治疗终点
	成人剂量 (4种)	儿童剂量 (4种)			
聚乙二醇化干扰素α (PegIFNα)	皮下注射; PegIFNα-2a, 180 μg, 每周1次 PegIFNα-2b, 100 μg, 每周1次	按说明书使用	PegIFNα: 48周 NA: 长期治疗, 直至HBsAg消失 特殊人群: 有单独推荐	①所有使用PegIFNα治疗的患者应定期监测全血细胞计数、ALT、TSH、血清HBV DNA和HBsAg水平 ②使用PegIFNα治疗的HBeAg阳性患者应定期评价HBeAg和抗-HBe ③PegIFNα治疗后具有病毒学应答的CHB患者应长期随访监测爆发风险 ①所有使用NA治疗的患者应定期评价ALT和血清HBV DNA ②使用任意NA治疗, 有肾脏疾病风险的患者, 以及使用TDF治疗的所有患者, 不考虑肾脏疾病风险, 应定期监测肾功能, 至少包括肾小球滤过率和血清磷酸盐水平 ③用TDF治疗, 发生或具有潜在肾脏疾病或骨髓疾病的患者, 依据之前的拉米夫定使用情况, 应该考虑转换使用ETV或TAF ④进行长期NA治疗的患者应监测肝细胞肝癌 (HCC)	①HBV DNA水平的长期抑制 (所有当前治疗策略的主要终点) ②HBeAg消失, 具有或不具有抗-HBe血清学转换 (对HBeAg阳性CHB患者而言, 是一个有价值的终点) ③ALT复常 (一个附加终点) ④HBsAg消失, 具有或不具有抗-HBs血清学转换 (最理想的终点)
恩替卡韦 (ETV)	口服; 0.5 mg, 每日1次	按说明书使用			
替诺福韦酯 (TDF)	口服; 245 mg, 每日1次	按说明书使用			
替诺福韦艾拉酚胺富马酸 (TAF, TDF改良药)	口服; 25 mg, 每日1次	按说明书使用			

表 4 英国国家卫生保健研究院 (NICE) 指南<sup>[4]</sup> 建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案

推荐药物 (4种)	推荐用法		推荐疗程	监测	治疗终点
	成人剂量 (4种)	儿童剂量 (4种)			
一线药 聚乙二醇化干扰素α-2a	按说明书使用	按说明书使用	①所有成人（排除妊娠期、哺乳期以及正在接受免疫抑制剂治疗的患者）：聚乙二醇化干扰素α-2a治疗48周，一线治疗药物	肝细胞癌监测：①对有明显纤维化（见NICE指南中关于明显纤维化的完全定义）和肝硬化的患者，肝脏超声和甲胎蛋白每6个月检查1次	对于HBeAg阳性患者，持续的HBeAg血清学转换；对于HBeAg阴性患者，HBV DNA低于检测下限以及HBsAg血清学转换
二线或三线药 替诺福韦酯	按说明书使用	按说明书使用	②对HBeAg阳性CHB和代偿性肝脏疾病（有肝纤维化，但是肝功能正常）的成人患者：治疗24周后，如HBV DNA水平减少不到100倍，且（或）HBsAg水平 > 20000 IU/ml，考虑停止聚乙二醇化干扰素α-2a；对无HBeAg血清学转换或血清学转换后又回复到HBeAg阳性的患者，可采用核苷酸类似物替诺福韦酯或恩替卡韦，分别作为二线或三线治疗药物；对无肝硬化的患者，在HBeAg血清学转换后12个月，考虑停止核苷酸类似物治疗，对无肝硬化的患者，则不停止治疗	②对无明显纤维化或肝硬化的患者，如果年龄 > 40岁，且有肝细胞癌家族史，或HBV DNA ≥ 20000 IU/ml，考虑每6个月1次监测肝细胞癌疗效监测：HBV DNA、HBsAg、HBeAg	
恩替卡韦	按说明书使用	按说明书使用	③对HBeAg阴性CHB和代偿性肝脏疾病（有肝脏纤维化，但肝功能正常）的成人患者：治疗24周后，如果HBV DNA水平减少不到100倍，且HBsAg水平未降低，考虑停止聚乙二醇化干扰素α-2a；对可检出HBV DNA的患者，可采用替诺福韦酯或恩替卡韦作为二线治疗药物；对无肝硬化的患者，在达到HBV DNA低于检测下限和HBsAg血清学转换后12个月，考虑停止核苷酸类似物治疗，对无肝硬化的患者，则不停止治疗		
拉米夫定	按说明书使用	按说明书使用	④特殊人群：有单独推荐		

表5 韩国肝病学会（KASL）指南<sup>[5]</sup> 建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案

推荐用法			监测				
推荐药物（7种）	成人 （6种）	儿童 （6种）	推荐疗程	抗病毒治疗前	抗病毒治疗期间	抗病毒治疗后	治疗终点
干扰素聚乙二醇化干扰素α（成人，首选）；普通干扰素（儿童）	按说明书使用	一线药物	①HBeAg（+）慢性肝炎（HBeAg+/-）CHB患者：核苷酸类似物的最优疗程不确定，在血清HBV DNA低于检测下限和HBeAg血清学清除或血清学逆转后，继续治疗至少12个月。如采用聚乙二醇化干扰素，则疗程为48周 ②HBeAg（-）CHB患者：在HBsAg消失后可停止核苷（酸）类似物治疗。如用聚乙二醇化干扰素治疗，疗程至少48周 ③肝硬化患者：需长期治疗 ④特殊人群：有单独推荐	①ALT/AST持续正常的患者：每2~6个月检查1次肝功能检查和血清HBV DNA，每6~12个月检查1次HBeAg状态（HBeAg和抗-HBe） ②ALT/AST水平超过正常值上限的患者：每1~3个月检查1次肝功能，每2~6个月检查1次血清HBV DNA和HBeAg状态 代偿性肝硬化患者：每2~6个月检查1次肝功能、血清HBV DNA和HBeAg状态 ③失代偿性肝硬化患者：每1~3个月检查1次肝功能检查，每2~6个月检查1次血清HBV DNA和HBeAg状态	①核苷酸类似物治疗期间：每1~3个月检查1次肝功能和血清HBV DNA，每3~6个月检查1次HBeAg状态（HBeAg和抗-HBe）以及qHBsAg分析 ②聚乙二醇化干扰素α治疗期间：每月检查1次CBC和ALT水平，开始治疗后1~3个月期间检查血清HBV DNA，开始治疗后6个月检查HBeAg和抗-HBe，治疗前、治疗后12周、24周以及治疗结束时进行qHBsAg分析 ③出现完全病毒学应答后3~6个月检测血清HBV DNA，HBeAg血清学清除后2~3个月再次检测血清HBV DNA ④对接受核苷（酸）类似物治疗期间发生病毒学突破的患者应监测其依从性和抗病毒耐药突变 ⑤在抗病毒治疗期间，强制性密切监测各种药物的不良反应	①抗病毒治疗终止后1年内，每3个月检测1次肝功能和血清HBV DNA；停止治疗后3~6个月期间每3个月检测1次HBeAg和抗-HBe；抗病毒治疗结束超过1年，每3~6个月检测1次肝功能和血清HBV DNA ②定期进行超声和血清甲胎蛋白的检查以便早期发现肝癌	HBsAg清除是理想的治疗目标，建议的目标是长期保持HBV DNA低于检测下限 最终治疗目标： ①HBeAg（+）肝炎患者：ALT水平正常、HBV DNA低于检测下限、HBsAg和HBeAg清除或血清学逆转 ②HBeAg（-）肝炎患者：ALT水平正常、HBV DNA低于检测下限、HBsAg清除或血清学逆转
核苷（酸）（首选）	替诺福韦酯（首选）	按说明书使用	一线药物	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	
类似物	恩替卡韦（首选）	按说明书使用	一线药物	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	
	阿德福韦	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	
	拉米夫定	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	
	替比夫定	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	按说明书使用	

表6 日本肝病学会（JSH）指南<sup>[6]</sup> 建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案

推荐药物 (4种)	推荐用法		推荐疗程	监测	治疗终点
	< 35岁 (4种)	≥ 35岁 (4种)			
干扰素 普通干扰 素 $\alpha$	按说明书 使用	按说明 书使用	①年龄< 35岁CHB, HBeAg(+), HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ 拷贝/ml和 HBV DNA < $7 \log_{10}$ 拷贝/ml: 首先干扰素治疗24~48周; 对干扰 DNA、HBeAg以 慢性肝炎和肝 硬化患者的治 疗无终点, 将 来的指南会不 断完善和提高	疗效监测: HBV DNA、HBeAg及ALT水平	
核苷酸类 类似物	恩替卡韦 按说明书 使用	按说明 书使用	②年龄< 35岁CHB, HBeAg(-), HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ 拷贝/ml: 恩替卡韦加干扰素序贯治疗(在用核苷酸类似物进行治疗达到HBV DNA低于检测下限后, 联合干扰素治疗4周, 然后干扰素单独治疗 20周)		
拉米夫定	按说明书 使用	按说明 书使用	③年龄< 35岁CHB, HBeAg(-), HBV DNA < $7 \log_{10}$ 拷贝/ml: 一般先定期随访, ALT水平反复升高到31 U/ml或以上时, 干扰素治 疗24周		
阿德福韦	按说明书 使用	按说明 书使用	④年龄< 35岁CHB, HBeAg(-), 血小板计数< $15 \times 10^3/\text{mm}^3$ 以 及F2期或更晚期肝纤维化: 恩替卡韦治疗		
			⑤年龄≥ 35岁CHB, HBeAg(+), HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ 拷贝/ml: 首先用恩替卡韦治疗, 耐药后, 用恩替卡韦加干扰素序贯治疗(在 用核苷酸类似物治疗至HBV DNA低于检测下限后, 联合干扰素治 疗4周, 然后干扰素单独治疗20周)		
			⑥年龄≥ 35岁CHB, HBeAg(+), HBV DNA < $7 \log_{10}$ 拷贝/ml: 先用恩替卡韦, 然后干扰素治疗24~48周		
			⑦年龄≥ 35岁CHB, HBeAg(-), HBV DNA $\geq 7 \log_{10}$ 拷贝/ml和 HBV DNA < $7 \log_{10}$ 拷贝/ml: 首先用恩替卡韦治疗		
			⑧特殊人群: 有单独推荐。		

表 7 世界卫生组织（WHO）指南<sup>[7]</sup> 建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案

推荐药物（2种核苷酸类似物）	推荐用法		推荐疗程	监测	治疗终点
	成人剂量 (2种)	儿童剂量 (2种)			
一线 替诺福韦酯 药物	300 mg, 每日1次	≥ 12岁, 300 mg, 每日1次 (≥ 35 kg)	①所有肝硬化患者终生NA治疗 ②中止治疗：无肝硬化临床证据的患者（或成人APRI评分≤ 2）；可长期随访密切观察。HBV再活化的患者；HBeAg消失和血清学转换（初始HBeAg阳性患者）证据，且完成至少1年的巩固治疗后；ALT水平持续正常、HBV DNA水平持续低于检测下限的患者可考虑中止NA治疗。如果HBV DNA水平不可获得，有持续的HBeAg消失证据，并且完成至少1年的巩固治疗后可考虑中止NA治疗，不考虑先前的HBeAg状态。（有条件的建议，低质量的证据） ③再次治疗：停止NA治疗后如病毒有持续再次活化迹象，建议再次进行抗病毒治疗（HBsAg或HBeAg阳性、ALT水平升高或HBV DNA再次被检出）（在HBV DNA检测可获得的情况下）。（强烈建议，低质量的证据）	治疗前、治疗期间和治疗后对慢性乙型肝炎患者监测疾病进展和治疗应答，建议以下项目至少每年监测1次：①ALT水平（和AST/APRI）、HBsAg、HBeAg及HBV DNA水平（在HBV DNA检测可获得的情况下）；②非侵入性检查评价肝硬化（针对基线时非肝硬化患者）；③治疗期间每次随访中定期监测依从性。（强烈建议，中等质量证据） 对不符合抗病毒治疗标准的患者：①如间歇性ALT水平异常或HBV DNA波动于2000~20000 IU/ml（在HBV DNA检测可获得的情况下），以更为频繁的疾病进展检测（条件性建议，低质量的证据）。②对治疗期间以及治疗中止阶段的患者：如具有较晚期疾病（代偿性或失代偿性肝硬化）在治疗第1年评价治疗应答和依从性；共感染HIV的患者以及治疗中止后的患者（条件性建议，很低质量的证据）可给予更为频繁的治疗期间监测（在治疗第1年至少每3个月监测1次） 监测替诺福韦酯和恩替卡韦的不良反应：在开始抗病毒治疗前，所有患者均应考虑检测基线肾功能，并且评价基线肾功能异常的危险。对长期替诺福韦酯或恩替卡韦治疗的患者，应考虑每年监测1次肾功能，儿童患者应密切监测生长情况。（条件性建议，很低质量的证据） 监测肝细胞癌：对于肝硬化患者，不考虑年龄或其他危险因素（强烈建议，低质量的证据）；具有肝细胞癌家族史的患者（强烈建议，低质量的证据），以及年龄超过40岁的患者（根据地区性肝细胞癌的发病率，较低年龄也可以考虑），不具有肝硬化的临床证据（或APRI评分≤ 2），且HBV DNA > 2000 U/ml（在HBV DNA检测可获得的情况下）（条件性建议，低质量的证据），每6个月1次，通过腹部超声和甲胎蛋白检查常规监测肝细胞癌。	①HBV DNA低于检测下限 ②HBsAg消失和（或）血清学逆转（最优目标） ③HBeAg血清学转换（初始HBeAg阳性患者）
恩替卡韦	0.5 mg, 每日1次	≥ 2岁, 3 ml/d (10 kg ≤ 体重 ≤ 11 kg)；4 ml/d (11 kg < 体重 ≤ 14 kg)；5 ml/d (14 kg < 体重 ≤ 17 kg)；6 ml/d (17 kg < 体重 ≤ 20 kg)；7 ml/d (20 kg < 体重 ≤ 23 kg)；8 ml/d (23 kg < 体重 ≤ 26 kg)；9 ml/d (26 kg < 体重 ≤ 30 kg)；10 ml/d (> 30 kg)			
二线 替诺福韦酯 药物（LAM、ETV、ADV或LdT具有明确或可疑的抗病毒耐药患者，如早期无应答，建议使用替诺福韦酯）	300 mg, 每日1次	≥ 12岁且体重 ≥ 35 kg: 300 mg, 每日1次			

表 8 中华医学会肝病学分会指南<sup>[8]</sup> 建议的慢性乙型肝炎抗病毒治疗方案

推荐药物 (7种)	推荐用法		推荐疗程	监测 (治疗前、治疗期间、治疗后, 监测疗效、依从性、耐药和不良反应)	治疗终点
	成人剂量 (6种)	儿童剂量 (5种) (参考美国 WHO)			
干扰素 $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )	聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ (初治首选, 成人); 普通干扰素- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ , 儿童)	按说明书使用	2~17岁: 每周3次, 每次3~6 MU/m <sup>2</sup> 体表面积, 最大剂量不超过10 MU/m <sup>2</sup> 体表面积。	HBsAg阳性CHB患者: ①核苷(酸)类似物总疗程至少4年, 在达到HBV DNA低于检测下限、ALT复常、HBeAg血清学转换后, 再巩固治疗至少3年(每隔6个月检测1次直至治疗结束); ②HBsAg、HBsAb、HBeAg和HBeAb: 每3个月检测1次; ③AFP (甲胎蛋白): 每6个月检测1次; ④LSM (肝脏硬度测定): 每6个月检测1次; ⑤血清学指标: 血清学转换。	①理想的终点: HBeAg阳性和HBeAg阴性患者, 停药后获得持久的HBsAg消失, 可伴或不伴HBsAg血清学转换。②满意的终点: HBeAg阳性患者, 停药后获得持续的病毒学应答, ALT复常, 并伴有HBeAg血清学转换; HBeAg阴性患者, 停药后获得持续的病毒学应答和ALT复常。③基本的终点: 如无法获得停药后持续应答, 抗病毒治疗期间长期维持病毒学应答(即HBV DNA低于检测下限)。
核苷(酸)类似物	拉米夫定(LAM) 替比夫定(LDT) 恩替卡韦(ETV, 初治患者首选) 阿德福韦(ADV) 替诺福韦酯(TDF, 初治首选)	按说明书使用	2~17岁: 0.15 mg/d (10 kg ≤ 体重 ≤ 11 kg); 0.20 mg/d (11 kg < 体重 ≤ 14 kg); 0.25 mg/d (14 kg < 体重 ≤ 17 kg) 0.30 mg/d (17 kg < 体重 ≤ 20 kg); 0.35 mg/d (20 kg < 体重 ≤ 23 kg); 0.40 mg/d (23 kg < 体重 ≤ 26 kg); 0.45 mg/d (26 kg < 体重 ≤ 30 kg); 0.5 mg/d (≥ 30 kg)	HBsAg阴性CHB患者: ①甲状腺功能、血糖: 每3个月检测1次, 如治疗前就已存在甲状腺功能异常或已患糖尿病, 建议应每3个月检查甲状腺功能和血糖水平; ②精神状态: 密切观察, 定期评估精神状态; 对出现明显抑郁症状和有自杀倾向的患者, 应立即停止治疗并密切监护; ③腹部超声: 每6个月检测1次, 肝硬化患者每3个月检测1次, 如超声发现异常, 建议行CT或MRI检查; ④其他检查: 根据患者病情决定。	

注: “-”为无相关内容

## 参考文献

- [1] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 261-283.
- [2] Han SH, Tran TT. Management of chronic hepatitis B: an overview of practice guidelines for primary care providers[J]. J Am Board Fam Med, 2015, 28(6): 822-837.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. Clin Mol Hepatol, 2016, 22(1): 18-75.
- [6] Kumada H, Okanoue T, Onji M, et al. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan[J]. Hepatol Res, 2010, 40(1): 1-7.
- [7] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [DB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [8] 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年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.

收稿日期: 2017-11-24

刘红, 吴疆. 国内外慢性乙型肝炎防治指南比较: 抗病毒治疗诊断标准和治疗方案[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(1): 10-17.