

# 慢性乙型肝炎防治指南（2019年版）

中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会

**摘要:** 为了实现世界卫生组织提出的“2030年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁”的目标, 中华医学会感染病学分会和肝病学分会于2019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, 结合现阶段我国的实际情况, 更新形成了《慢性乙型肝炎防治指南（2019年版）》, 为慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗提供重要依据。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 治疗; 预防; 指南

## The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2019 update

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association

**Key words:** Hepatitis B, chronic; 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定了《慢性乙型肝炎防治指南》（第1版）, 并分别于2010年和2015年进行了更新。近4年来, 国内外有关慢性乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染的基础和临床研究都取得了重要进展, 为更好地规范慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）的预防、诊断和治疗, 助力实现世界卫生组织（World Health Organization, WHO）提出的“2030年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁”的目标, 再次更新本指南。

本指南旨在帮助临床医师在CHB预防、诊断和治疗中做出合理决策, 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, 临床医师在面对某一患者时, 应在充分了解有关本病的最佳临床证据、认真考虑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三个级别, 推荐等级分为1和2两个级别, 见表1（根据GRADE分级修订）。

### 1 术语

**慢性HBV感染:** HBsAg和（或）HBV DNA阳性6个月以上。

**CHB:** 由HBV持续感染引起的肝脏慢性炎症性

疾病。

**HBV再激活（HBV reactivation）:** HBsAg阳性/抗-HBc阳性, 或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 $\geq 2 \lg \text{ IU/ml}$ , 或基线HBV DNA阴性者转为阳性, 或HBsAg由阴性转为阳性。

**HBeAg阴转（HBeAg clearance）:** 既往HBeAg阳性的患者HBeAg消失。

**HBeAg血清学转换（HBeAg seroconversion）:** 既往HBeAg阳性的患者HBeAg消失, 抗-HBe出现。

**乙型肝炎康复（resolved hepatitis B）:** 曾有急性或CHB病史, 现为HBsAg持续阴性、抗-HBs阳性或阴性、抗-HBc阳性、HBV DNA低于最低检测下限、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）在正常范围。

表1 推荐意见的证据等级和推荐等级

级别	详细说明
<b>证据等级</b>	
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
<b>推荐等级</b>	
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

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.04.002

通讯作者: 王贵强 Email: john131212@sina.com; 段钟平 Email: duan2517@163.com

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 $>1 \lg \text{ IU/ml}$ ,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。

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 $>2 \times 10^3 \text{ IU/ml}$ 。

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)。针对1种抗病毒药物出现的耐药突变对另外1种或几种抗病毒药物也出现耐药,称为交叉耐药(cross resistance)。至少对2种不同类别的NAs耐药,称为多重耐药(multidrug resistance)。

## 2 流行病学和预防

2.1 流行病学 HBV感染呈世界性流行,但不同地区HBV感染的流行强度差异很大。据WHO报道,全球约有2.57亿慢性HBV感染者,非洲地区和西太平洋地区占68%<sup>[1]</sup>。全球每年约有88.7万人死于HBV感染,其中肝硬化和原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的病死率分别占30%和45%。东南亚和西太平洋地区一般人群的HBsAg流行率分别为2%(3900万例)和6.2%(1.15亿例)。亚洲HBV地方性流行程度各不相同,多数亚洲地区为中至高流行区,少数为低流行区。

2014年,中国疾病预防控制中心(center for diseases control and prevention, CDC)对全国1~29岁人群乙型肝炎血清流行病学调查结果显示,1~4岁、5~14岁和15~29岁人群HBsAg流行率分别为0.32%、0.94%和4.38%<sup>[2]</sup>,与1992年比较,分别下降了96.7%、91.2%和55.1%。据估计,目前我国一般人群HBsAg流行率为5%~6%,慢性HBV感染者约7000万例,其中CHB患者有2000万~3000万例<sup>[3]</sup>。

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30%~50%<sup>[4]</sup>,多发生在围生期,通过HBV阳性母亲的血液和体液传播。母亲的HBV DNA水平与新生儿感染HBV风险密切相关:HBsAg阳性、HBV DNA高水平母亲的新生儿更易发生母婴传播<sup>[5]</sup>。成人主要经血液和性接触传播。有注射毒品史、应用免疫抑制剂治疗的患者,既往有输血史、接受血液

透析的患者,HCV感染者、HIV感染者、HBsAg阳性者的家庭成员、有接触血液或体液职业危险的卫生保健人员和公共安全工作人员、囚犯,以及未接种乙肝疫苗的糖尿病患者等均有较高的HBV感染风险<sup>[6]</sup>。由于对献血员实施严格的HBsAg和HBV DNA筛查,采取安全注射措施,经输血或血液制品传播已较少发生。HBV也可经破损的皮肤或黏膜传播,如修足、文身、扎耳环孔、医务人员工作中的意外暴露、共用剃须刀和牙具等<sup>[6]</sup>。与HBV感染者发生无防护的性接触,特别是有多个性伴侣者、男男同性恋者,其感染HBV的危险性高<sup>[7]</sup>。

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<sup>[8]</sup>。

## 2.2 预防

2.2.1 保护易感人群 接种乙肝疫苗是预防HBV感染最有效的方法。乙肝疫苗的接种对象主要是新生儿,其次为婴幼儿<sup>[9]</sup>,15岁以下未免疫人群和高危人群<sup>[7,10]</sup>。

乙肝疫苗全程需接种3针,按照0、1和6个月的程序,即接种第1针疫苗后,在1个月和6个月时注射第2针和第3针。接种乙肝疫苗越早越好。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;儿童和成人上臂三角肌中部肌肉内注射。患重症疾病的新生儿,如极低出生体重儿、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针乙肝疫苗。

新生儿乙肝疫苗的接种剂量:①重组酵母乙肝疫苗每针次10  $\mu\text{g}$ ,不论母亲HBsAg阳性与否;②重组中国仓鼠卵巢(Chinese hamster ovary, CHO)细胞乙肝疫苗,每针次10  $\mu\text{g}$ 或20  $\mu\text{g}$ ,HBsAg阴性母亲的新生儿接种10  $\mu\text{g}$ ;HBsAg阳性母亲的新生儿接种20  $\mu\text{g}$ 。

对成人建议接种3针20  $\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗或20  $\mu\text{g}$ 重组CHO细胞乙肝疫苗。对免疫功能低下或无应答者,应增加疫苗的接种剂量(如60  $\mu\text{g}$ )和针次;对0、1和6个月程序无应答者可再接种1针60  $\mu\text{g}$ 或3针20  $\mu\text{g}$ 乙肝疫苗,并于第2次接种乙肝疫苗后1~2个月时检测血清抗-HBs,如仍无应答,可再接种1针60  $\mu\text{g}$ 重组酵母乙肝疫苗。接种乙肝疫苗后有抗体应答者的保护效果一般至少可持续30年<sup>[11]</sup>,因此,一般人群不需要进行抗-HBs监测或加强免疫,

但对高危人群或免疫功能低下者等可监测抗-HBs, 如抗-HBs < 10 mIU/ml, 可再次接种1针乙肝疫苗<sup>[7]</sup>。

未感染过HBV的妇女在妊娠期间接种乙肝疫苗是安全的<sup>[12,13]</sup>; 除按常规程序接种外, 加速疫苗接种程序(0、1和2个月程序)已被证明是可行和有效的<sup>[14]</sup>。

意外暴露者是指其皮肤或黏膜接触HBsAg阳性或HBsAg不详患者的血液或体液, 或被其污染的针头刺伤者。

**2.2.2 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, 对易感者接种乙肝疫苗。

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ALT、AST和胆红素水平无关。建议在不涉及入托、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。对乙型肝炎患者和携带者的随访见本指南“15 慢性HBV感染者的监测和随访管理”部分。慢性HBV感染者应避免与他人共用牙具、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肝疫苗。

**2.2.3 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(standard precaution)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, 应接种乙肝疫苗或采用安全套; 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, 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: 新生儿乙肝疫苗预防

①对于HBsAg阴性母亲的新生儿, 在出生12 h内尽早接种10 μg重组酵母乙肝疫苗, 在1月龄和6月龄时分别接种第2针和第3针乙肝疫苗(A1)。

②对于HBsAg阳性母亲的新生儿, 在出生12 h内尽早注射100 IU乙肝免疫球蛋白(hepatitis B immunoglobulin, HBIG), 同时在不同部位接种10 μg重组酵母乙肝疫苗, 并在1月龄和6月龄时分别接种第2针和第3针乙肝疫苗。建议对HBsAg阳性母亲所生儿童, 于接种第3针乙肝疫苗后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和6个月免疫程序再接种3针乙肝疫苗; 若HBsAg阳性, 为免疫失败, 应定期监测(A1)。

③对于HBsAg不详母亲所生早产儿、低体重儿, 在出生12 h内尽早接种第1针乙肝疫苗和HBIG; 满1月龄后, 再按0、1和6个月程序完成3针乙肝疫苗免疫(A1)。

④新生儿在出生12 h内接种乙肝疫苗和HBIG后, 可接受HBsAg阳性母亲的哺乳(B1)。

**推荐意见2:** 对于未接种或未完成全程乙肝疫苗免疫的儿童, 应及时进行补种。第1针与第2针间隔时间应≥ 28 d, 第2针与第3针间隔时间应≥ 60 d(A1)。

**推荐意见3:** 对于免疫功能低下或无应答的成人, 应增加疫苗接种剂量(如60 μg)和针次; 对3针免疫程序无应答者, 可再接种1针60 μg或3针20 μg乙肝疫苗, 并于第2次接种乙肝疫苗后1~2个月时检测血清抗-HBs, 如仍无应答, 可再接种1针60 μg重组酵母乙肝疫苗(A1)。

**推荐意见4:** 意外暴露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0.9% NaCl溶液冲洗, 然后用消毒液处理(A1)。

②应立即检测HBV DNA、HBsAg, 3~6个月复查(A1)。

③如接种过乙肝疫苗, 且已知抗-HBs阳性(抗-HBs ≥ 10 mIU/ml)者, 可不进行处理。如未接种过乙肝疫苗, 或虽接种过乙肝疫苗, 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针乙肝疫苗(20 μg), 于1个月和6个月后分别接种第2针和第3针乙肝疫苗(20 μg)(A1)。

**推荐意见5:** 鼓励在不涉及入托、入学和入职的健康体格检查中或就医时, 进行HBsAg、抗-HBc和抗-HBs筛查; 对高危人群、孕妇、接受抗肿瘤(化学治疗或放射治疗)或免疫抑制剂或直接抗HCV药物治疗者、HIV感染者, 筛查HBsAg、抗-HBc和抗-HBs, 对均阴性者, 建议接种乙肝疫苗(B1)。

### 3 病原学

HBV属嗜肝DNA病毒科(hepadnaviridae), 是有包膜的DNA病毒, 基因组长约3.2 kb, 为部分双链环状DNA。其基因组编码HBsAg、HBcAg、HBsAg、病毒聚合酶和HBx蛋白。HBV的抵抗力较

强,但65℃中10 h、煮沸10 min或高压蒸气均可灭活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<sup>[15]</sup>。侵入肝细胞后,部分双链环状HBV DNA在细胞核内以负链DNA为模板,延长正链以修补正链中的裂隙区,形成共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)。cccDNA半寿(衰)期较长,难以从体内彻底清除,对慢性感染起重要作用。HBV可以整合入宿主基因。HBV以cccDNA为模板,转录成几种不同长度的mRNA。其中,3.5 kb大小的前基因组RNA(pregenome RNA, pgRNA)可释放入外周血,血清HBV RNA水平可反映肝组织内cccDNA的活性,并可能与患者病毒学应答和预后有关<sup>[16-18]</sup>。HBV至少有9种基因型(A型至I型)和1种未定基因型(J型)<sup>[19]</sup>。我国以B基因型和C基因型为主。B型和C型HBV感染者的母婴传播发生率高于其他基因型,C型与较早进展为HCC相关。HBV基因型与疾病进展和干扰素-α治疗应答有关<sup>[20-22]</sup>。HBeAg阳性患者对于干扰素-α治疗的应答率,B型高于C型,A型高于D型<sup>[23]</sup>。

#### 4 自然史及发病机制

4.1 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HBV感染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%<sup>[24]</sup>,我国在实施乙肝疫苗免疫规划前,HBV感染者多为围生期或婴幼儿时期感染。HBV母婴阻断在全球取得了巨大成功<sup>[25]</sup>。我国对HBsAg阳性母亲的新生儿已全面推

广联合免疫(乙肝疫苗联合HBIG)等措施,但仍有5%~7%新生儿发生母婴传播,其中HBeAg阳性孕妇中为7%~11%,HBeAg阴性孕妇中为0~1%<sup>[26,27]</sup>。

慢性HBV感染的自然史根据自然病程一般可划分为4个期<sup>[28-30]</sup>,即免疫耐受期(慢性HBV携带状态)、免疫清除期(HBeAg阳性CHB)、免疫控制期(非活动HBsAg携带状态)和再活动期(HBeAg阴性CHB),见表2(详见“9 临床诊断”部分)。并非所有慢性HBV感染者都经过以上4个期。青少年和成年时期感染HBV,多无免疫耐受期,直接进入免疫清除期。

免疫清除期患者可出现自发性HBeAg血清学转换,年发生率为2%~15%。年龄<40岁、ALT升高、HBV A基因型和B基因型者的发生率较高<sup>[28,31]</sup>。HBeAg血清学转换后,每年有0.5%~1.0%发生HBsAg清除<sup>[32]</sup>。研究显示,HBsAg消失10年后,约14%的患者肝脏中仍可检测出cccDNA<sup>[33]</sup>。>50岁,或已有肝硬化,或合并HCV或HDV感染者,即使HBsAg消失,仍有可能发生HCC,但发生率较低<sup>[34]</sup>。

未经抗病毒治疗CHB患者的肝硬化年发生率为2%~10%<sup>[35]</sup>,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<sup>[36,37]</sup>),病毒(HBV DNA > 2 × 10<sup>3</sup> IU/ml),HBeAg持续阳性<sup>[38]</sup>,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)<sup>[35]</sup>。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%<sup>[35]</sup>。非肝硬化HBV感染者的HCC年发生率为0.5%~1.0%<sup>[35]</sup>。肝硬化患者HCC年发生率为3%~6%<sup>[39-41]</sup>。肝硬化、合并糖尿病、直系亲属中

表2 慢性HBV感染自然病程分期

项目	免疫耐受期(慢性HBV携带状态)	免疫清除期(HBeAg阳性CHB)	免疫控制期(非活动性HBsAg携带状态)	再活动期(HBeAg阴性CHB)
HBV血清学标志物				
HBsAg	> 1 × 10 <sup>4</sup>	+	< 1 × 10 <sup>3</sup>	+
抗-HBs	-	-	-	-
HBeAg	+	+	-	+/-
抗-HBe	-	-	+	+/-
抗-HBc	+	+	+	+
HBV DNA (IU/ml)	> 2 × 10 <sup>7</sup>	> 2 × 10 <sup>4</sup>	< 2 × 10 <sup>3</sup>	≥ 2 × 10 <sup>3</sup>
ALT	正常	持续或反复升高	正常	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为乙型肝炎病毒;HBsAg为乙型肝炎表面抗原;抗-HBs为乙型肝炎表面抗体;HBeAg为乙型肝炎e抗原;抗-HBe为乙型肝炎e抗体;抗-HBc为乙型肝炎核心抗体;ALT为丙氨酸氨基转移酶;CHB为慢性乙型肝炎

有肝癌者、血清HBsAg高水平、接触黄曲霉毒素等均与HCC高发相关<sup>[35,42-46]</sup>。较低的HBsAg水平常反映宿主对HBV复制和感染具有较好的免疫控制能力。研究显示,即使HBeAg阴性、HBV DNA低水平,不论B基因型还是C基因型,HBsAg水平较高( $\geq 1000$  IU/ml)者发生HCC的风险仍较高<sup>[45,46]</sup>。

**4.2 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不直接杀伤肝细胞,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,它启动后续特异性(适应性)免疫应答<sup>[47,48]</sup>。HBV可依托自身HBeAg、HBx等多种蛋白质成分,干扰Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、维甲酸诱导基因I(retinoic acid inducible gene-1, RIG-I)两种抗病毒信号转导途径,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- $\alpha$ 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细胞的能力下降,不利于病毒清除。

HBV特异性(适应性)免疫应答在清除HBV中起主要作用<sup>[49]</sup>。主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC) I类分子限制性的CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞可诱导病毒感染肝细胞凋亡,也可通过分泌干扰素- $\gamma$ ,以非细胞溶解机制抑制肝细胞内的HBV基因表达和复制<sup>[50]</sup>。慢性感染时,HBV特异性T细胞易凋亡,产生细胞因子和增殖能力均显著降低,功能耗竭,可能是导致HBV持续感染的机制之一<sup>[51]</sup>。目前认为血清和肝组织中存在大量HBsAg,而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的重要原因<sup>[52]</sup>。

## 5 实验室检查

**5.1 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转录为mRNA翻译产生,也可由整合人宿主基因组的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,阳性表示具备HBV免疫力,见于乙型肝炎康复期及接种乙肝疫苗者;抗-HBc IgM阳性多见于急性乙型肝炎,慢性

HBV感染急性发作多表现为低水平阳性;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,此抗体多为阳性。

近年来,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- $\alpha$ (peginterferon- $\alpha$ , Peg-IFN- $\alpha$ )治疗。

## 5.2 HBV病毒学检测

**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。在抗病毒治疗过程中,获得持续病毒学应答可显著控制肝硬化进展和降低HCC发生风险<sup>[53,54]</sup>。HBV DNA定量采用实时定量聚合酶链反应法,检测下限值因不同生产厂商的试剂而异。

**HBV基因分型:** 目前可鉴定出至少9种(A型至I型)HBV基因型和1种未定基因型(J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<sup>[55-58]</sup>。

**耐药突变株检测:** HBV是一个高变异的病毒,在反转录复制过程中,因RNA聚合酶和反转录酶缺乏校正功能,可使病毒在复制过程中发生一个或多个核苷酸的变异。HBV可以在慢性持续性感染过程中自然变异,也可因抗病毒药物治疗诱导病毒变异,均可导致对抗病毒药物敏感性下降<sup>[59]</sup>。及时进行耐药突变株检测有助于临床医师判断耐药发生并尽早调整治疗方案。目前,临床常用的耐药检测方法包括反转录酶(reverse transcriptase)区序列测定和线性探针反向杂交法(INNO-LIPA试剂盒)。

## 5.3 HBV新型标志物检测

**抗-HBc抗体定量:** 新型双抗原夹心法可定量检测血清抗-HBc水平。在自然史研究中,免疫清除期和再活动期患者抗-HBc定量水平显著高于免疫耐受期和低复制期<sup>[60,61]</sup>。HBeAg阳性CHB患者基线抗-HBc定量水平可预测Peg-IFN- $\alpha$ 和NAs的疗效<sup>[62,63]</sup>。此外,抗-HBc定量水平和ALT水平呈明显正相关;尤其在ALT正常患者,抗-HBc定量水平和肝脏组织学炎症坏死程度呈显著正相关<sup>[64]</sup>。

**HBV RNA定量:** 与肝细胞内cccDNA转录活性有关,在评估NAs停药后复发风险方面值得深入研究<sup>[65,66]</sup>。目前存在的局限性在于不同研究团队采用的检测方法不完全相同。

**乙型肝炎病毒核心相关抗原(hepatitis B core-related antigen, HBcrAg):** 是一种包含HBcAg、HBeAg、p22cr蛋白质的复合标志物,与肝细胞内cccDNA转录活性有关,在区分疾病分期、预测Peg-

IFN- $\alpha$ 和NAs抗病毒疗效,以及停药后复发、预测HCC发生风险等方面均有相关研究<sup>[67-70]</sup>。

#### 5.4 血清生物化学检查<sup>[71]</sup>

ALT和AST:可在一定程度上反映肝细胞损伤程度,特别是长期病毒抑制患者ALT升高,应进一步分析原因<sup>[72]</sup>。

总胆红素:与胆红素生成、摄取、代谢和排泄有关,升高的主要原因为肝细胞损伤、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  $\mu\text{mol/L}$ ,或每天上升>17.1  $\mu\text{mol/L}$ 。

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的影响。

凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity)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。

血清 $\gamma$ -GT:正常人血清中 $\gamma$ -GT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。

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,其升高的肝源性需通过 $\gamma$ -GT或ALP同工酶水平升高加以确认。临床上常借助ALP的动态观察来判断病情发展、预后和疗效评估。

甲胎蛋白(alpha fetoprotein)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<sup>[73]</sup>。

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 $\gamma$ 羧基凝血酶原(des- $\gamma$ carboxy prothrombin, DCP),是诊断肝癌的另一个重要指标,可与甲胎蛋白互为补充<sup>[74]</sup>。

### 6 肝纤维化无创诊断技术

6.1 天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数(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:  $[\text{AST} / \text{AST的正常值上限(upper limit of normal, ULN)}] / \text{血小板计数}(\times 10^9/\text{L}) \times 100$ ,成人APRI  $\geq 2$ 提示存在肝硬化,APRI  $< 1$ 则排除肝硬化。但近期研究提示,该指数用于评估HBV相关肝纤维化程度

的准确性较低<sup>[75-77]</sup>。

6.2 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:  $\text{年龄(岁)} \times \text{AST}(\text{IU/L}) / [\text{血小板计数}(\times 10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}(\text{IU/L})}]$ , FIB-4  $\geq 3.25$ 诊断肝纤维化和肝脏炎症分级Metavir评分 $\geq \text{F3}$ , FIB-4  $< 1.45$ 排除Metavir评分 $\geq \text{F3}$ 。近期研究提示,慢性HBV感染者以FIB-4  $\geq 3.25$ 诊断Metavir评分 $\geq \text{F3}$ 的特异度为97%<sup>[76]</sup>, >30岁人群中FIB-4  $\leq 0.70$ 排除乙型肝炎肝硬化的阴性预测值高达96%<sup>[78]</sup>。

6.3 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,但尚缺乏可供临床应用的统一诊断界值。 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶-血小板比值 [ $\gamma$  glutamyl transpeptidase to platelet ratio, GPR;  $\gamma$ -GT/ $\gamma$ -GT的ULN / 血小板计数( $\times 10^9/\text{L}) \times 100$ ]、红细胞体积分布宽度-血小板比值 [red cell distribution width to platelet ratio, RPR; 红细胞体积分布宽度(%) / 血小板计数( $\times 10^9/\text{L})]$ 均由常规检测指标组成,稳定的诊断界值仍待确定<sup>[79,80]</sup>。血清高尔基体蛋白73(Golgi glycoprotein, GP73)联合AST及 $\gamma$ -GT可反映中、重度肝脏炎症<sup>[81]</sup>。血清壳多糖酶3样蛋白1(chitinase 3-like 1, CH3L1或YKL-40)可预测ALT正常或轻度升高患者的中、重度肝纤维化<sup>[82,83]</sup>。

6.4 肝脏硬度值测定 肝脏硬度值测定包括瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、基于超声的声脉冲辐射力学(acoustic radiation force impulse, ARFI)和磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)。ARFI包括点剪切波弹性成像(point shear wave elastography, p-SWE)和二维剪切波弹性成像(2D shear wave elastography, 2D-SWE)2种技术,ARFI、MRE技术仍然处于临床研究阶段。

TE已在美国,以及欧洲、亚太等地区获得批准应用,能够比较准确地识别进展性肝纤维化及早期肝硬化<sup>[84,85]</sup>,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<sup>[86-88]</sup>。TE与其他血清学指标联合使用可提高诊断效能<sup>[84,89-91]</sup>。我国多中心研究建议乙型肝炎肝硬化诊断界值为21.3 kPa(特异度为95%,阳性似然比为8.5),进展期肝纤维化诊断界值为12.4 kPa(特异度为95%,阳性似然比为11.8),显著肝纤维化诊断界值为9.1 kPa

(特异度为95%, 阳性似然比为6.4); 肝硬化排除界值维为8.2 kPa (灵敏度为95%, 阳性似然比为0.07), 进展期肝纤维化排除界值为5.8 kPa (灵敏度为95%, 阳性似然比为0.10)<sup>[92]</sup>。TE的临床应用指导参见《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)》<sup>[85]</sup>。

## 7 影像学诊断

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<sup>[93,94]</sup>。

**7.1 腹部超声检查** 腹部超声检查无创、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。

**7.2 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扫描对于HCC的诊断具有较高的灵敏度和特异度。

**7.3 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。

## 8 病理学诊断

慢性HBV感染者肝活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; 炎症细胞聚集常引起界板破坏而形成界面炎(旧称碎屑样坏死)。小叶内有肝细胞变性、坏死(包括点灶、桥接、融合性坏死)和凋亡, 并可见磨玻璃样肝细胞及凋亡肝细胞形成的凋亡小体, 且随炎症病变活动而愈加显著。慢性肝脏炎症坏死可引起细胞外基质特别是胶原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三色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。在弥漫性肝纤维化的基础上, 一旦肝细胞结节性再生形成假小叶, 即称为肝硬化。另外, 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感染的肝组织炎症坏死分级和纤维化分期, 国际文献中常采用Knodell、Scheuer、Metavir或Ishak评分系统<sup>[95-98]</sup>。Laennec肝硬化分级根据再生结节大小和纤维间隔宽度, 将肝硬化(Metavir 4)细分为4A、4B和4C三级<sup>[99]</sup>。我国学者也提出了病毒性肝炎的组织病理学分级及分期标准<sup>[100]</sup>。各种分级及分期系统比较见表3和表4。

利用计算机图像分析可以测定肝组织胶原染色切片的胶原面积比(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, 可重复性及准确性较高<sup>[101]</sup>。最近我国学者在国际上首次提出了肝纤维化P-I-R分类, 根据纤维间隔的宽度及形态, 将Ishak 3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变化趋势<sup>[102]</sup>。

## 9 临床诊断

根据慢性HBV感染者的血清学、病毒学、生物化学、影像学、病理学和其他辅助检查结果, 在临床上可分为以下几种诊断。

**9.1 慢性HBV携带状态** 又称HBeAg阳性慢性HBV感染<sup>[103,104]</sup>。本期患者处于免疫耐受期, 患者年龄较轻, HBV DNA定量水平(通常 $> 2 \times 10^7$  IU/ml)较高, 血清HBsAg(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。

**9.2 HBeAg阳性CHB** 本期患者处于免疫清除期, 其血清HBsAg阳性, HBeAg阳性, HBV DNA定量水平(通常 $> 2 \times 10^4$  IU/ml)较高, ALT持续或反复异常或肝组织学检查有明显炎症坏死和(或)纤维化( $\geq$  G2/S2)。

**9.3 非活动性HBsAg携带状态**<sup>[105,106]</sup> 又称HBeAg阴性慢性HBV感染。本期患者处于免疫控制期, 表现为血清HBsAg阳性、HBeAg阴性、抗-HBe阳性, HBV DNA $< 2 \times 10^3$  IU/ml, HBsAg $< 1 \times 10^3$  IU/ml,

表 3 不同肝脏炎症分级标准对照表

Knodel评分系统				Scheuer评分系统			王泰龄评分系统			Ishak评分系统				
评分 (分)	汇管区炎 症伴或不 伴桥接坏 死	小叶内变 性及灶性 坏死	汇管区炎 症	评分 (分)	汇管区及 汇管区周 围活动度	小叶内活 动度	评分 (分)	汇管区 及周围	小叶内	评分 (分)	汇管区炎症	汇管区周围 及界面炎症	灶性坏 死、凋亡 或灶性炎 症	融合性坏 死
0	无	无	无	0	无或轻微	无	0	无炎症	无炎症	0	无	无	无	无
1	轻度PN	轻度（嗜 酸小体、 气球变和 散在肝细 胞坏死累 及< 1/3 小叶）	轻度（少 量炎症细 胞浸润< 1/3汇管 区）	1	仅汇管区 炎症	有炎症细 胞浸润但 无肝细胞 损伤	1	汇管区 炎症	变性<少数 坏死灶	1	部分或所有 汇管区轻度 炎症	轻度（局 部或少数 汇管区）	每10倍镜 视野下 < 1个或 没有	灶性
3	中度PN （多数汇 管区周围 累及< 50%）	中度（1/3 ~2/3小叶 被累及）	中度（炎 症细胞增 多在1/3~ 2/3汇管 区）	2	轻度PN	灶性坏死 或出现嗜 酸小体	2	轻度PN	汇管区周围 纤维化，纤 维隔形成， 小叶结构保 留	2	部分或所有 汇管区中度 炎症	轻中度 （局部或 少数汇管 区）	每10倍镜 视野下2 ~4个	部分小叶 内可见3 带坏死
4	重度PN （多数汇 管区周围 累及> 50%）	重度（累 及> 2/3 小叶）	重度（炎 症细胞密 集> 2/3 汇管区）	3	中度PN	严重灶性 肝细胞损 伤	3	中度PN	纤维隔伴小 叶结构紊 乱，无肝硬 化	4	所有汇管区 重度炎症	重度（炎 症范围< 50%汇管 区或界面 周围	每10倍镜 视野下5 ~10个	大量小叶 内可见3 带坏死
5	中度PN并 - 桥接坏死			4	重度PN	出现融合 坏死	4	重度PN	早期肝硬化	5	-			3带坏死+ 严重汇管 区-中央区 桥接坏死
10	重度PN并 桥接坏死 或多小叶 坏死									6				全小叶或 多小叶坏 死

注：PN 为碎屑样坏死；“-”为无内容

表 4 国内外肝纤维化分期标准对照表

Knodel评分系统		Scheuer评分系统		Metavir评分系统		王泰龄评分系统		Ishak评分系统	
0分	无纤维化	0分	无纤维化	0分	无纤维化	0分	无纤维化	0分	无纤维化
1分	汇管区纤维性扩大	1分	汇管区纤维性扩大	1分	汇管区纤维性扩大， 无间隔	1分	汇管区扩大，纤 维化	1分	部分汇管区纤维性扩大伴或不伴短 纤维间隔
2分	-	2分	汇管区周围纤维 化，汇管区-汇管 区纤维间隔	2分	汇管区纤维扩大+少数 间隔	2分	汇管区周围纤维 化，纤维隔形 成，小叶结构保 留	2分	大部分汇管区纤维性扩大伴或不伴短 纤维间隔
3分	出现桥接、汇管区- 汇管区或汇管区-中 央静脉纤维间隔	3分	桥接纤维化，伴小 叶结构紊乱，无肝 硬化	3分	大量间隔，伴结构紊 乱，无肝硬化	3分	纤维隔伴小叶结 构紊乱，无肝硬 化	3分	大部分汇管区纤维性扩大，偶见汇管 区-汇管区纤维间隔
4分	肝硬化	4分	可能/肯定肝硬化	4分	肝硬化	4分	早期肝硬化	4分	大部分汇管区纤维性扩大，显著汇管 区-汇管区或汇管区-中央静脉纤维间 隔
								5分	显著纤维化，偶见结节（不完全分 割性肝硬化）
								6分	肝硬化

注：“-”为无内容

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。

9.4 HBeAg 阴性 CHB 此期为再活动期，其血清 HBsAg 阳性、HBeAg 持续阴性，多同时伴有抗-HBe 阳性，HBV DNA 定量水平通常  $\geq 2 \times 10^3$  IU/ml，ALT



持续或反复异常,或肝组织学有明显炎症坏死和(或)纤维化( $\geq G2/S2$ )。

**9.5 隐匿性HBV感染(occult hepatitis B virus infection, OBI)**<sup>[107]</sup> 表现为血清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患者所有血清学指标均为阴性,故称为血清阴性OBI。其发生机制尚未完全阐明,一种可能是显性(急性或慢性)HBV感染后HBsAg消失,通常其血清或肝组织HBV DNA水平很低,无明显肝组织损伤;另一种是HBV S区基因变异,导致HBsAg不能被现有商品化试剂盒检测到,其血清HBV DNA水平通常较高,可能伴有明显肝脏组织病理学改变。此类患者可通过输血或器官移植将HBV传播给受者,其自身在免疫抑制状态下可发生HBV再激活。

**9.6 乙型肝炎肝硬化**<sup>[108,109]</sup> 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:**a.**影像学检查显示肝硬化和(或)门静脉高压征象;**b.**内镜检查显示食管胃底静脉曲张;**c.**肝脏硬度值测定符合肝硬化;**d.**血生物化学检查显示白蛋白水平降低( $<35\text{ g/L}$ )和(或)PT延长(较对照延长 $>3\text{ s}$ );**e.**血常规检查显示血小板计数 $<100\times 10^9/\text{L}$ 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、食管胃底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者,即诊断为失代偿期肝硬化<sup>[110]</sup>;其肝功能多属于Child-Pugh B级或C级。

近年,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<sup>[111]</sup>,其中1、2期为代偿期肝硬化,3~5期为失代偿期肝硬化。1期为无静脉曲张,无腹水;2期为有静脉曲张,无出血或腹水;3期为有腹水,无出血,伴或不伴静脉曲张;4期为有出血,伴或不

伴腹水;5期为出现脓毒症。

随着抗病毒药物的进步,许多失代偿期肝硬化患者经过治疗可以逆转为代偿期肝硬化。表现为肝细胞功能改善如白蛋白水平较前升高,PT较前缩短,不再出现腹水、肝性脑病等严重并发症,不需要肝移植也可长期存活。这些现象被称为肝硬化再代偿期(re-compensation),但目前尚无准确定义和统一的诊断标准。

## 10 治疗目标

最大限度地长期抑制HBV复制<sup>[6,112,113]</sup>,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,改善患者生命质量,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。

临床治愈(或功能性治愈)<sup>[6,112,114-116]</sup>:停止治疗后仍保持HBsAg阴性(伴或不伴抗-HBs出现)、HBV DNA检测不到、肝脏生物化学指标正常。但因患者肝细胞核内cccDNA未被清除,因此存在HBV再激活和发生HCC的风险。

## 11 抗病毒治疗的适应证

依据血清HBV DNA、ALT水平和肝脏疾病严重程度,同时需结合年龄、家族史和伴随疾病等因素,综合评估患者疾病进展风险,决定是否启动抗病毒治疗<sup>[6,112,113]</sup>;动态评估比单次检测更有临床意义。见图1。

血清HBV DNA阳性的慢性HBV感染者,若其ALT持续异常( $> \text{ULN}$ )且排除其他原因导致的ALT升高,建议抗病毒治疗。

导致ALT升高的其他原因包括:其他病原体感染、药物性肝损伤、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病、全身系统性疾病累及肝脏等。同时,也应注意排除应用降酶药物后ALT的暂时性正常。

存在肝硬化的客观依据,不论ALT和HBeAg状态,只要可检测到HBV DNA,均应进行积极的抗病毒治疗。对于失代偿期肝硬化者,若HBV DNA检测不到但HBsAg阳性,建议抗病毒治疗。

血清HBV DNA阳性、ALT正常患者,如有以下情形之一,则疾病进展风险较大,建议行抗病毒治疗:①肝组织学存在明显的肝脏炎症( $\geq G2$ )或纤维化( $\geq S2$ );②ALT持续正常(每3个月检查1次,持续12个月),但有肝硬化/肝癌家族史且年龄 $>30$ 岁;③ALT持续正常(每3个月检查1次,持续12个月),无肝硬化/肝癌家族史但年龄 $>30$ 岁,建议肝纤维化无创诊断技术检查或肝组织学检查,

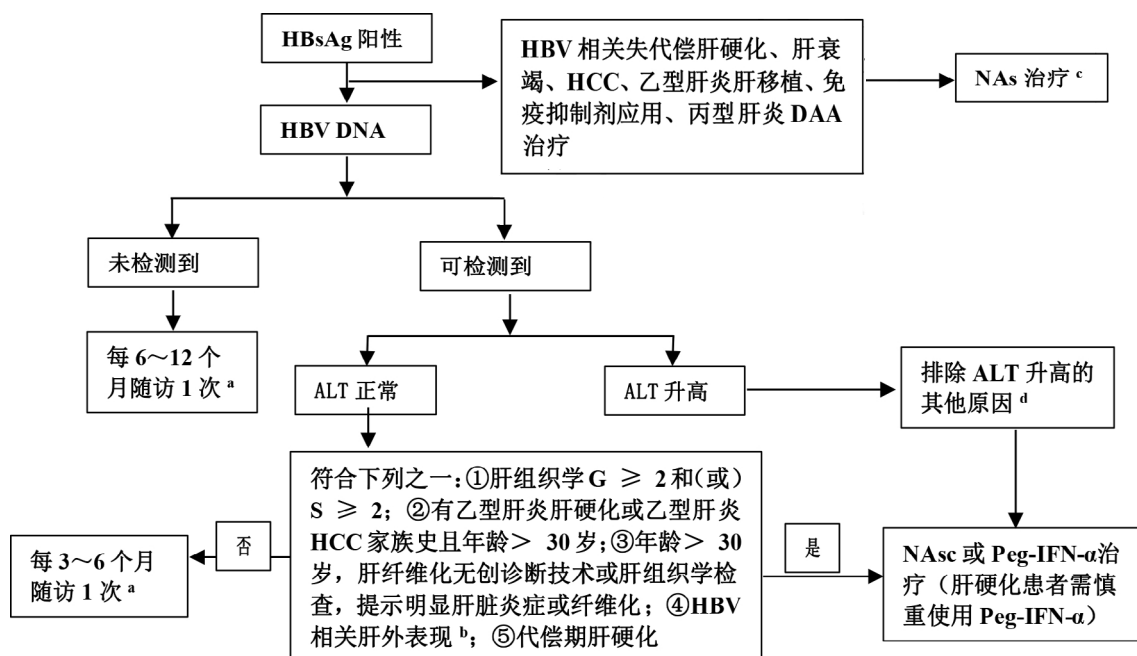


图1 慢性HBV感染抗病毒治疗适应证的选择流程图

注: HBsAg 为乙型肝炎表面抗原, HBV 为乙型肝炎病毒, ALT 为丙氨酸氨基转移酶, HCC 为肝细胞癌, NAs 为核苷(酸)类似物, Peg-IFN- $\alpha$  为聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ ; <sup>a</sup> 为随访项目, 具体为病毒学检测、肝脏生物化学指标检测、甲胎蛋白、维生素 K 缺乏或拮抗剂诱导蛋白检测, 腹部超声检查、肝脏硬度值检测; <sup>b</sup> 为 HBV 相关的肝外表现, 具体为肾小球肾炎、血管炎等; <sup>c</sup> 为 HBV 相关失代偿期肝硬化患者 NAs 治疗期间的随访标准, 具体为每 3 个月 1 次, 复查血常规、肝脏生物化学指标和肾功能、血氨、病毒学、甲胎蛋白、维生素 K 缺乏或拮抗剂诱导蛋白, 行腹部超声检查; 必要时行增强电子计算机断层显像或磁共振成像检查; <sup>d</sup> 为 ALT 升高的其他原因, 具体为其他病原体感染、药物或毒物服用史、酒精服用史、脂肪代谢紊乱、自身免疫紊乱、肝脏淤血或血管性疾病、遗传代谢性肝功能损伤、全身性系统性疾病等; <sup>e</sup> 为 NAs, 具体为恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦片

存在明显肝脏炎症或纤维化; ④有HBV相关的肝外表现(肾小球肾炎、血管炎、结节性多动脉炎、周围神经病变等)。

**推荐意见6:** 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7:** 对于血清HBV DNA阳性的代偿期乙型肝炎肝硬化患者和HBsAg阳性失代偿期乙型肝炎肝硬化患者, 建议抗病毒治疗(A1)。

**推荐意见8:** 血清HBV DNA阳性、ALT正常, 有下列情况之一者建议抗病毒治疗。①肝组织学检查提示显著炎症和(或)纤维化[G  $\geq$  2和(或)S  $\geq$  2](A1)。②有乙型肝炎肝硬化或乙型肝炎肝癌家族史且年龄> 30岁(B1)。③ALT持续正常、年龄> 30岁者, 建议肝纤维化无创诊断技术检查或肝组织学检查, 发现存在明显肝脏炎症或纤维化(A1)。④HBV相关肝外表现(如HBV相关性肾小球肾炎等)(B1)。

## 12 NAs 治疗

### 12.1 NAs 药物的疗效和安全性

#### 12.1.1 恩替卡韦(entecavir, ETV) 大量研究数据

显示, 采用ETV治疗可强效抑制病毒复制, 改善肝脏炎症, 安全性较好<sup>[117-119]</sup>, 长期治疗可改善乙型肝炎肝硬化患者的组织学病变<sup>[120,121]</sup>, 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病死率<sup>[53,122]</sup>。

在初治CHB患者中, ETV治疗5年的累积耐药发生率为1.2%; 在拉米夫定(lamivudine, LAM)耐药的CHB患者中, ETV治疗5年的累积耐药发生率升至51%<sup>[123]</sup>。

**12.1.2 富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)** 应用TDF治疗CHB患者的多中心临床研究结果显示, 可强效抑制病毒复制, 耐药发生率<sup>[124,125]</sup>。采用TDF治疗8年的研究数据显示, 共有41例次病毒学突破, 其中29例次(70%)的原因是依从性问题, 59%发生病毒学突破的患者继续TDF治疗仍然获得病毒学应答, 进一步的核酸序列测定未发现TDF相关的耐药<sup>[126]</sup>。TDF长期治疗显著改善肝脏组织学, 降低HCC发生率<sup>[127,128]</sup>。

ETV耐药且血清中HBV DNA > 60 IU/ml的90例CHB患者, 按照1:1比例随机接受TDF单独或联合ETV治疗48周, TDF单独或联合ETV治疗组的

HBV DNA阴转 ( $< 15$  IU/ml) 率分别为73%和71%, HBV DNA较基线分别下降3.66和3.74 lg IU/ml, 分别有6例和3例患者仍保持了基线的耐药, 两组安全性良好<sup>[129]</sup>。多项TDF治疗NAs经治患者的48~168周的研究显示, TDF用于LAM耐药、阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV) 耐药、ETV耐药或多药耐药患者的治疗, 均可获得70%~98%的病毒学应答, 且随着治疗时间的延长, 病毒学应答率逐渐升高<sup>[129-139]</sup>。

12.1.1.3 富马酸丙酚替诺福韦片 (tenofovir alafenamide fumarate tablets, TAF) 全球III期临床试验中, 581例HBeAg阳性CHB患者 (不包括失代偿期肝硬化) 接受TAF治疗48周, 64%的患者HBV DNA  $< 29$  IU/ml, ALT复常率为72%; 10%发生HBeAg血清学转换, HBsAg消失率为1%; 继续治疗至96周, 73%的患者HBV DNA  $< 29$  IU/ml, ALT复常率为75%; HBeAg血清学转换率增至18%, HBsAg消失率为1%。285例HBeAg阴性CHB患者 (不包括失代偿期肝硬化) 接受TAF治疗48周, 94%的患者HBV DNA  $< 29$  IU/ml, ALT复常率为83%, HBsAg血清消失率为0; 继续治疗至96周, 90%患者HBV DNA  $< 29$  IU/ml, ALT复常率为81%, HBsAg血清消失率 $< 1\%$ <sup>[140-142]</sup>。

96周治疗期间, 头痛 (12%)、恶心 (6%) 和疲劳 (6%) 是最常见的不良事件<sup>[142]</sup>。TAF治疗96周后髌关节、腰椎的骨密度下降值 (-0.33%、-0.75%) 低于TDF (-2.51%、-2.57%), 两者间差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ); TAF治疗后估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 下降的中位值也低于TDF (-1.2 mg/dl vs -4.8 mg/dl,  $P < 0.001$ )<sup>[142]</sup>。

12.1.4 其他药物 替比夫定 (telbivudine, LdT) 可改善eGFR, 但总体耐药率仍偏高<sup>[113]</sup>。LdT在阻断母婴传播中具有良好的效果和安全性 (详见“16 特殊人群抗病毒治疗推荐意见”部分)。

12.2 NAs的选择 初治患者应首选强效低耐药药物 (ETV、TDF、TAF) 治疗。不建议 ADV 和 LAM 用于 HBV 感染者的抗病毒治疗。

正在应用非首选药物治疗的患者, 建议换用强效低耐药药物, 以进一步降低耐药风险。应用ADV者, 建议换用ETV、TDF或TAF; 应用LAM或LdT者, 建议换用TDF、TAF或ETV; 曾有LAM或LdT耐药者, 换用TDF或TAF; 曾有ADV耐药者换用ETV、TDF或TAF<sup>[143]</sup>; 联合ADV和LAM/LdT治疗者, 换用TDF或TAF。

12.3 NAs耐药的预防和处理 ①初始治疗患者: 强调选择强效低耐药药物, 推荐 ETV、TDF、TAF。②治疗中: 定期检测 HBV DNA 定量, 以便及时发现病毒学突破, 并尽早给予挽救治疗 (表 5)。对于 NAs 发生耐药者, 改用干扰素- $\alpha$  类联合治疗的应答率较低。

#### 12.4 NAs 治疗的监测

12.4.1 治疗前相关指标基线检测 ①生物化学指标主要有ALT、AST、胆红素、白蛋白等; ②病毒学和血清学标志物主要有HBV DNA定量和HBsAg、HBeAg、抗-HBe; ③根据病情需要, 检测血常规、血清肌酐水平、血磷水平、肾小管功能等; ④肝脏无创纤维化检测如肝脏硬度值测定; 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无推荐剂量; 其余情况均无需调整剂量。

12.4.2 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。

12.4.3 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, 但在临床应用中确有少见、罕见严重不良反应的发生, 如肾功能不全 (服用TDF、ADV)、低磷性骨病 (服用TDF、ADV)、肌炎/横纹肌溶解 (服用LdT)、乳酸酸中毒等 (服用ETV、LdT), 应引起关注。建议治疗前仔细询问相关病史, 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, 并伴相应临床表现如全身情况变差、肌痛、肌无力、骨痛等症状的患者, 应密切观察, 一旦确诊为肾功能不全、肌炎、横纹肌溶解、乳酸酸中毒等, 应及时停药或改用其他药物, 并给予积极的相应治疗干预。

12.4.4 耐药监测及处理 随着强效低耐药药物的应用, NAs长期治疗出现耐药发生率大幅降低。如果在治疗过程中出现HBV DNA定量较治疗中最低值

表 5 核苷 (酸) 类似物耐药挽救治疗推荐

耐药种类	推荐药物
LAM或LdT耐药	换用TDF或TAF
ADV耐药, 之前未使用LAM或LdT	换用ETV、TDF或TAF
ADV耐药, 且对LAM/LdT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

注: LAM为拉米夫定; LdT为替比夫定; ADV为阿德福韦酯; ETV为恩替卡韦; TDF为富马酸替诺福韦酯; TAF为富马酸丙酚替诺福韦片

升高 $> 2 \lg \text{ IU/ml}$ , 排除依从性问题后, 需及时给予挽救治疗, 并进行耐药检测。

### 13 干扰素- $\alpha$ 治疗

我国已批准Peg-IFN- $\alpha$ 和干扰素- $\alpha$ 用于治疗。

#### 13.1 Peg-IFN- $\alpha$ 治疗的方案及疗效

13.1.1 Peg-IFN- $\alpha$ 初治单药治疗 多项多中心、随机、对照临床试验显示, HBeAg阳性CHB患者采用Peg-IFN- $\alpha$ -2a或国产Peg-IFN- $\alpha$ -2b治疗48周( $180 \mu\text{g/周}$ ), 停药随访24周, HBV DNA $< 2 \times 10^3 \text{ IU/ml}$ 的发生率为30%, HBeAg血清学转换率为30.75%~36.3% (其中基线ALT $> 2 \times \text{ULN}$ 且治疗12周时HBsAg $< 1500 \text{ IU/ml}$ 者可高达68.4%), HBsAg转换率为2.3%~3%, 停药3年HBsAg清除率为11%<sup>[113,144-146]</sup>。Peg-IFN- $\alpha$ -2a治疗HBeAg阴性慢性HBV感染者(60%为亚洲人)48周, 停药随访24周, HBV DNA $< 2 \times 10^3 \text{ IU/ml}$ 的发生率为43%, 停药后随访48周时为42%; HBsAg消失率在停药随访24周、3年、5年时分别为3%、8.7%和12%<sup>[113,146]</sup>。

Peg-IFN- $\alpha$ 治疗24周时, HBV DNA下降 $< 2 \lg \text{ IU/ml}$ 且HBsAg定量 $> 2 \times 10^4 \text{ IU/ml}$  (HBeAg阳性者)或下降 $< 1 \lg \text{ IU/ml}$  (HBeAg阴性者), 建议停用Peg-IFN- $\alpha$ 治疗, 改为NAs治疗<sup>[112,116,146]</sup>。

13.1.2 Peg-IFN- $\alpha$ 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- $\alpha$ 可使部分患者获得临床治愈<sup>[116,146]</sup>。治疗前HBsAg低水平( $< 1500 \text{ IU/ml}$ )及治疗中HBsAg快速下降(12周或24周时HBsAg $< 200 \text{ IU/ml}$ 或下降 $> 1 \lg \text{ IU/ml}$ )的患者, 联合治疗后HBsAg阴转的发生率较高<sup>[147-151]</sup>。但联合治疗的基线条件、最佳疗程和持久应答率等, 尚需进一步研究。

13.1.3 Peg-IFN- $\alpha$ 进一步降低HBV相关HCC的发生率 119对单独应用Peg-IFN- $\alpha$ 或ETV治疗的CHB患者, 随访5年发现, 采用Peg-IFN- $\alpha$ 治疗的患者5年内均未发生HCC; 而采用ETV治疗者在随访第4、5年时分别有2例、1例发生HCC, 与模型预测发生率间差异无统计学意义( $P = 0.36$ )<sup>[152]</sup>。另一项包括682例采用NAs、430例应用Peg-IFN- $\alpha$ 单独或联合NAs治疗的回顾性研究显示, 在中位随访时间5.41年时共31例发生HCC, 接受Peg-IFN- $\alpha$ 治疗患者的10年累计HCC发生率明显低于NAs治疗患者(2.7% vs 8.0%,  $P < 0.001$ )<sup>[146,153]</sup>。Peg-IFN- $\alpha$ 在降低HBV相关HCC发生率方面的作用值得进一步深入研究。

13.2 Peg-IFN- $\alpha$ 抗病毒疗效的预测因素 治疗前的预测因素: HBV DNA $< 2 \times 10^8 \text{ IU/ml}$ , ALT高水平( $2 \times \text{ULN} \sim 10 \times \text{ULN}$ )或肝组织炎症坏死G2

以上, A或B基因型, 基线低HBsAg水平( $< 25000 \text{ IU/ml}$ )<sup>[6,112,113,146,154,155]</sup>, 基线核心抗体定量检测(qAnti-HBc)定量高水平<sup>[62,63]</sup>, 基线信号转导及转录激活蛋白4(signal transducer and activator of transcription, STAT4)为rs7574865<sup>[156]</sup>, 是提示干扰素疗效较好的预测指标。Peg-IFN- $\alpha$ 治疗12周时的HBV DNA水平、HBsAg定量及其动态变化, 可用于预测干扰素疗效<sup>[146]</sup>。

#### 13.3 Peg-IFN- $\alpha$ 的不良反应及其处理<sup>[6,112,113]</sup>

流感样综合征: 发热、头痛、肌痛和乏力等, 可在睡前注射干扰素- $\alpha$ 或用药时服用非甾体抗炎药。

骨髓抑制: 中性粒细胞计数 $\leq 0.75 \times 10^9/\text{L}$ 和(或)血小板计数 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ , 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 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 和(或)血小板计数 $< 25 \times 10^9/\text{L}$ , 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(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)治疗。

精神异常: 抑郁、妄想、重度焦虑等。应及时停用干扰素, 必要时会同精神心理方面的专科医师进一步诊治。

自身免疫病: 部分患者可出现自身抗体, 仅少部分患者出现甲状腺疾病、糖尿病、血小板计数减少、银屑病、白斑病、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮样综合征等, 应请相关科室医师会诊共同诊治, 严重者应停药。

其他少见的不良反应: 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, 应停止干扰素治疗。

13.4 Peg-IFN- $\alpha$ 治疗的禁忌证<sup>[6,112,113]</sup> 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, 严重感染、视网膜疾病、心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病等基础疾病。②相对禁忌证: 甲状腺疾病, 既往抑郁病史, 未控制的糖尿病、高血压、心脏病。

**推荐意见9:** HBeAg阳性慢性感染者采用ETV、TDF或TAF治疗。治疗1年若HBV DNA低于检测下限、ALT复常和HBeAg血清学转换后, 再巩固治疗至少3年(每隔6个月复查1次)仍保持不变, 可考虑停药, 延长疗程可减少复发(A1)。

**推荐意见10:** HBeAg阳性CHB患者采用Peg-

IFN- $\alpha$ 抗病毒治疗。治疗24周时,若HBV DNA下降 $< 2 \lg \text{ IU/ml}$ 且HBsAg定量 $> 2 \times 10^4 \text{ IU/ml}$ ,建议停用Peg-IFN- $\alpha$ 治疗,改为NAs治疗(A1)。Peg-IFN- $\alpha$ 有效患者治疗疗程为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11:** HBeAg阴性慢性感染者采用ETV、TDF或TAF治疗,建议HBsAg消失且HBV DNA检测不到后停药随访(A1)。

**推荐意见12:** HBeAg阴性CHB患者采用Peg-IFN- $\alpha$ 抗病毒治疗。治疗12周时,若HBV DNA下降 $< 2 \lg \text{ IU/ml}$ ,或HBsAg定量下降 $< 1 \lg \text{ IU/ml}$ ,建议停用Peg-IFN- $\alpha$ 治疗,改为NAs治疗(B1)。有效患者治疗疗程为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13:** 对于代偿期乙型肝炎肝硬化患者,推荐采用ETV、TDF或TAF进行长期抗病毒治疗,或采用Peg-IFN- $\alpha$ 治疗,但需密切监测相关不良反应(A1)。

**推荐意见14:** 对于失代偿期乙型肝炎肝硬化患者,推荐采用ETV或TDF长期治疗,禁用干扰素治疗(A1),若必要可以应用TAF治疗(C1)。

## 14 其他治疗

抗HBV治疗可降低HBV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。

**14.1 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。

**14.2 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、扶正化瘀片等,在动物实验和临床研究中均显示一定的抗纤维化作用<sup>[157-161]</sup>,对明显纤维化或肝硬化患者可以酌情选用。但尚需多中心随机对照研究进一步明确其疗程及长期疗效等。

## 15 慢性HBV感染者的监测和随访管理<sup>[6,112,113]</sup>

**15.1 慢性HBV携带状态和非活动性HBsAg携带状态患者的管理** 慢性HBV携带状态因处于免疫耐受期,患者肝内无炎症活动或仅有轻微炎症,且此期患者抗病毒治疗效果欠佳,所以目前不推荐进行抗病毒治疗。但需要强调,一部分免疫耐受期患者可能会进入免疫清除期而出现肝炎活动。非活动

性HBsAg携带状态处于免疫控制期,但仍有发展成HBeAg阴性CHB的可能,且长期随访仍有发生HCC的风险。

因此,慢性HBV携带状态和非活动性HBsAg携带状态的患者建议每6~12个月进行血常规、生物化学、病毒学、甲胎蛋白、腹部超声和肝纤维化无创诊断技术等检查,必要时进行肝活组织检查,若符合抗病毒治疗指征,及时启动治疗。

**15.2 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,以及耐药情况和不良反应。

**应用Peg-IFN- $\alpha$ 的患者:** 血常规检查(治疗第1个月每1~2周1次,稳定后每月1次),肝脏生物化学检查(每月1次),甲状腺功能和血糖值检测(每3个月1次),HBV DNA、HBsAg、HBeAg和抗-HBe定量检测(每3个月1次),肝脏硬度值测定(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。

**应用NAs类药物的患者:** 血常规、肝脏生物化学指标、HBV DNA定量和HBV血清学标志物、肝脏硬度值测定等,每3~6个月检测1次;腹部超声检查和甲胎蛋白等(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。采用TDF者,每6~12个月检测1次血磷水平、肾功能,有条件者可监测肾小管早期损伤指标。

**15.3 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、HBV血清学标志物和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。

## 16 特殊人群抗病毒治疗的推荐意见

**16.1 应答不佳患者** ①CHB患者:采用ETV、TDF或TAF治疗48周,若HBV DNA $> 2 \times 10^3 \text{ IU/ml}$ ,排除依从性和检测误差后,可调整NAs治疗方案(采用ETV者换用TDF或TAF<sup>[162,163]</sup>,采用TDF或TAF者换用ETV,或两种药物联合使用)。也可以联合Peg-IFN- $\alpha$ 治疗。②乙型肝炎肝硬化患者:采用ETV、TDF或TAF治疗24周,若HBV DNA $>$

$2 \times 10^3$  IU/ml, 排除依从性和检测误差后, 建议调整 NAs 治疗方案(采用 ETV 者可改用 TDF 或 TAF, 采用 TDF 或 TAF 者可改用 ETV), 或两种药物联合使用(ETV 联用 TDF 或 TAF)。

16.2 应用化学治疗和免疫抑制剂治疗的患者 慢性 HBV 感染者接受肿瘤化学治疗或免疫抑制剂治疗有可能导致 HBV 再激活, 重者可导致肝衰竭甚至死亡。20%~50% 的 HBsAg 阳性、抗-HBc 阳性肿瘤患者, 8%~18% 的 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性肿瘤患者, 在抗肿瘤治疗后发生 HBV 再激活<sup>[164,165]</sup>。预防性抗病毒治疗可以明显降低乙型肝炎再激活发生率<sup>[166,167]</sup>。建议选用强效低耐药的 ETV、TDF 或 TAF 治疗<sup>[168-170]</sup>。

所有接受化学治疗或免疫抑制剂治疗的患者, 起始治疗前应常规筛查 HBsAg、抗-HBc。

HBsAg 阳性者应尽早开始使用免疫抑制剂及化学治疗药物之前(通常为1周)或最迟与之同时应用 NAs 抗病毒治疗<sup>[6,171,172]</sup>。

HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性患者, 若 HBV DNA 阳性, 也需要进行预防性抗病毒治疗<sup>[112]</sup>; 如果 HBV DNA 阴性, 可每1~3个月监测 ALT 水平、HBV DNA 和 HBsAg, 一旦 HBV DNA 或 HBsAg 转为阳性, 应立即启动抗病毒治疗<sup>[112,173]</sup>。

HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性者, 若使用 B 细胞单克隆抗体或进行造血干细胞移植, HBV 再激活风险高<sup>[174,175]</sup>, 建议预防性使用抗病毒药物治疗<sup>[112,165,168,176,177]</sup>。

应用化学治疗和免疫抑制剂的 CHB 或肝硬化患者, NAs 抗病毒的疗程、随访监测和停药原则与普通 CHB 或肝硬化患者相同。处于免疫耐受和免疫控制状态的慢性 HBV 感染者, 或 HBsAg 阴性、抗 HBc 阳性、需要采用 NAs 预防治疗的患者, 在化学治疗和免疫抑制剂治疗结束后, 应继续 ETV、TDF 或 TAF 治疗 6~12 个月<sup>[6,168,178]</sup>。对于应用 B 细胞单克隆抗体或进行造血干细胞移植患者, 在免疫抑制治疗结束至少 18 个月后方可考虑停用 NAs<sup>[179,180]</sup>。NAs 停用后可能会出现 HBV 复发, 甚至病情恶化, 应随访 12 个月, 其间每 1~3 个月监测 HBV DNA。

16.3 妊娠相关情况处理 育龄期及准备妊娠女性均应筛查 HBsAg, 对于 HBsAg 阳性者需要检测 HBV DNA<sup>[181]</sup>。对于有抗病毒治疗适应证患者, 可在妊娠前应用 Peg-IFN- $\alpha$  治疗, 以期在妊娠前 6 个月完成治疗。在治疗期间应采取可靠的避孕措施。若不适合应用 Peg-IFN- $\alpha$  或治疗失败, 可采用 TDF 抗病毒治疗。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- $\alpha$  继续治疗。

抗病毒治疗期间意外妊娠的患者, 若正在服用 TDF, 建议继续妊娠; 若正在服用 ETV, 可不终止妊娠, 建议更换为 TDF 继续治疗; 若正在接受干扰素- $\alpha$  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, 若决定继续妊娠则要换用 TDF 治疗。

血清 HBV DNA 高水平是母婴传播的高危因素, 妊娠中后期如果 HBV DNA 定量  $> 2 \times 10^5$  IU/ml<sup>[182]</sup>, 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 周开始抗病毒治疗, 应用 TDF 或 LdT<sup>[183,184]</sup>。应用 TDF 时, 母乳喂养不是禁忌证<sup>[185,186]</sup>。

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% 的患者可能发生肝炎活动, 且多发生在 24 周内<sup>[187-189]</sup>, 应加强产后监测。可于产后 4~6 周时复查肝生物化学指标及 HBV DNA, 如肝生物化学指标正常, 则每 3 个月复查 1 次至产后 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- $\alpha$  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, 可与患者充分沟通的前提下考虑生育。

16.4 儿童患者 儿童 HBV 感染者如果处于免疫耐受期, 暂不考虑抗病毒治疗。对于 CHB 或肝硬化患儿, 应及时抗病毒治疗。儿童 CHB 患者抗病毒治疗可明显抑制 HBV DNA 复制, 增加 ALT 复常率及 HBeAg 转换率<sup>[190]</sup>。但需考虑长期治疗的安全性及耐药性问题<sup>[112,191,192]</sup>。

目前美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于儿童患者治疗的药物包括普通干扰素- $\alpha$  ( $\geq 1$ 岁)、ETV ( $\geq 2$ 岁)和 TDF ( $\geq 2$ 岁, 且体质量  $\geq 10$  kg)<sup>[6,190]</sup>。我国已批准 TAF 用于青少年 ( $\geq 12$ 岁, 且体质量  $\geq 35$  kg)。Peg-IFN- $\alpha$ -2a 可应用于  $\geq 5$  岁 CHB 儿童<sup>[6]</sup>。

ALT 升高的 HBeAg 阳性 CHB 患者可选用有限疗程的普通干扰素- $\alpha$  或 Peg-IFN- $\alpha$ -2a 治疗以实现 HBeAg 转换<sup>[178,193]</sup>, 也可选用 ETV、TDF 或 TAF 治疗。普通干扰素- $\alpha$  用于儿童患者的推荐剂量为每

周3次, 每次300万~600万单位/m<sup>2</sup>体表面积, 最大剂量不超过1000万单位/m<sup>2</sup>体表面积, 推荐疗程为24~48周; Peg-IFN- $\alpha$ -2a每次剂量180  $\mu$ g/1.73 m<sup>2</sup>体表面积, 疗程为48周<sup>[194]</sup>。ETV、TDF或TAF剂量参照美国FDA、WHO推荐意见和相关药物说明书(表6)<sup>[8,190,193]</sup>。

对于普通干扰素- $\alpha$ 或Peg-IFN- $\alpha$ -2a治疗未实现HBeAg转换或HBeAg阴性的CHB患儿及肝硬化患儿, 可应用NAs治疗<sup>[178]</sup>。

16.5 肾功能损伤患者 肾脏损伤高危风险包括以下1个或多个因素: 失代偿期肝硬化、eGFR < 60 ml/min、控制不良的高血压、蛋白尿、未控制的糖尿病、活动的肾小球肾炎、伴随使用肾毒性药物或接受实体器官移植等<sup>[112]</sup>。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, 无论患者是否存在肾脏损伤高危风险, 均需定期监测血清肌酐、血磷水平<sup>[195,196]</sup>。

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, 或可根据患者情况选用LdT进行抗病毒治疗, 不建议应用ADV或TDF<sup>[142,197]</sup>。目前上市的NAs中, TAF在不合并HIV感染的患者eGFR  $\geq$  15 ml/min时不需调整剂量, 其他NAs在eGFR < 50 ml/min时则需调整给药剂量, 具体剂量调整方案可参考相关药品说明书。

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。由于存在增加排斥反应的风险, 肾移植患者应避免使用普通干扰素- $\alpha$ 或Peg-IFN- $\alpha$ 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<sup>[198]</sup>。

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<sup>[197]</sup>。

**推荐意见15:** CHB患者应用ETV、TDF或TAF治疗48周, 若HBV DNA >  $2 \times 10^3$  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)(C2)。也可以联合Peg-IFN- $\alpha$ 治疗(B1)。

乙型肝炎肝硬化患者应用ETV、TDF或TAF治疗24周, 若HBV DNA >  $2 \times 10^3$  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)。

**推荐意见16:** 所有接受化学治疗、免疫抑制剂治疗的患者, 起始治疗前都应常规筛查HBsAg、抗-HBc(A1)。对于HBsAg阳性者, 在开始免疫抑制剂及化学治疗药物前1周或同时进行抗病毒治疗(A1), 应用ETV、TDF或TAF(B1)。对于HBsAg阴性、抗-HBc阳性者, 若使用B细胞单克隆抗体或进行造血干细胞移植, 建议应用ETV、TDF或TAF抗病毒治疗(B1)。

**推荐意见17:** 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)。

**推荐意见18:** 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)。

表6 儿童使用核苷(酸)类药的推荐剂量

药物	体质量 (kg)	剂量 (mg/d)
ETV (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
	> 11~14	0.20
	> 14~17	0.25
	> 17~20	0.30
	> 20~23	0.35
	> 23~26	0.40
	> 26~30	0.45
	> 30	0.50
TDF		
	17~< 22	150
	22~< 28	200
	28~< 35	250
	$\geq$ 35	300
	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)
	$\geq$ 35	300 (7.5勺)
TAF (年龄 $\geq$ 12岁)	$\geq$ 35	25

注: ETV为恩替卡韦; TDF为富马酸替诺福韦酯; TAF为富马酸丙酚替诺福韦片



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,若继续妊娠应换用TDF治疗(C2)。

**推荐意见19:**妊娠中后期HBV DNA定量 $> 2 \times 10^5$  IU/ml,在充分沟通并知情同意的基础上,可于妊娠第24~28周开始应用TDF或LdT抗病毒治疗(A1)。免疫耐受期孕妇于产后即刻或1~3个月停药。应用TDF治疗,母乳喂养不是禁忌证(C2)。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)。

**推荐意见20:**对于进展期肝病或肝硬化患儿,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性问题。1岁及以上儿童可考虑普通干扰素- $\alpha$ 治疗,2岁及以上可选用ETV或TDF治疗,5岁及以上儿童可选用Peg-IFN- $\alpha$ -2a,12岁及以上可选用TAF治疗(A1)。

**推荐意见21:**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,或可根据患者情况选用LdT进行抗病毒治疗,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)。

**16.6 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,因此在应用抗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<sup>[112]</sup>。

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,若出现阳转,建议应用抗病毒治疗<sup>[112]</sup>。

**推荐意见22:**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,如阳转,建议应用NAs治疗(B2)。

**16.7 HBV 和 HIV 合并感染者** 不论CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞水平如何,只要无抗HIV暂缓治疗的指征,均建议尽早启动抗反转录病毒治疗(anti retroviral

therapy, ART)。HIV和HBV合并感染者应同时治疗两种病毒感染,包括两种抗HBV活性的药物,ART方案NAs选择推荐TDF或TAF+LAM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、LAM、ETV、LdT、ADV)的方案治疗乙型肝炎,以避免诱导HIV对NAs耐药性的产生<sup>[199,200]</sup>。

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肌酐清除率 $< 50$  ml/min而 $> 30$  ml/min,可考虑选择包含TAF+FTC(或LAM)的方案。TAF尚未被批准应用于eGFR $< 30$  ml/min患者。③不能使用TDF/TAF时,在ART方案的基础上应加用ETV。妊娠期妇女:如HIV和HBV合并感染者为妊娠期妇女,建议使用包含LAM(或FTC)+TDF在内的用药方案<sup>[201]</sup>。

**推荐意见23:**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(A1)。**16.8 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相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的长期预后<sup>[202,203]</sup>。多项临床研究证实,ETV和LAM均可有效降低ACLF的病死率<sup>[204,205]</sup>。荟萃分析显示,治疗HBV相关的ACLF时,ETV优于LAM<sup>[205,206]</sup>。也有小样本临床研究发现,LdT和TDF治疗HBV相关的ACLF可获益<sup>[207,208]</sup>。与TDF相比,TAF在保持抗病毒疗效的同时可减轻肾脏毒性<sup>[142]</sup>,但是TAF治疗肝衰竭的临床证据尚不足。早期快速降低HBV DNA定量水平是治疗的关键<sup>[204,207]</sup>,若HBV DNA定量水平在2~4周内能下降2 lg IU/ml,患者生存率可提高<sup>[206,207]</sup>。抗病毒药物应选择快速、强效、低耐药的NAs(ETV、TDF或TAF)<sup>[209]</sup>。肝衰竭患者恢复后,抗病毒治疗应长期坚持。

**推荐意见24:**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)。

**16.9 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<sup>[210-216]</sup>。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- $\alpha$ 。

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<sup>[217-221]</sup>,建议使用ETV、TDF或TAF进行抗病毒治疗。

**推荐意见25:** 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)。

**16.10 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<sup>[222,223]</sup>。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<sup>[222,224,225]</sup>。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<sup>[226]</sup>。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肝疫苗预防复发的报道,但其临床应用尚有争议<sup>[227]</sup>。

**推荐意见26:** 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)。

## 17 尚待研究和解决的临床问题

发现和评价可用于鉴别慢性HBV感染自然史不同时期的新标志物。

明确新的血清标志物如抗-HBc定量水平在ALT水平正常患者治疗决策中的价值。

肝纤维化无创诊断指标在启动治疗、评价疗效和预测长期转归中的价值。

不同NAs长期治疗对肝硬化逆转及HCC发生率的影响。

指导安全停用NAs的临床指标及生物学标志物。

研发以临床治愈(功能性治愈)为目标的创新药物,并评价和现有药物的协同、联合等作用。

利用真实世界资料(如长期随访队列或医疗、医保大数据库)评价已上市药物的安全性、疗效和

成本效益比,为临床和公共卫生决策提供证据。

创新CHB的管理模式,提高CHB发现率、诊断率和治疗率,降低乙型肝炎相关病死率。

**执笔专家(按姓氏笔画排序):** 王贵强、王福生、庄辉、李太生、郑素军、赵鸿、段钟平、侯金林、贾继东、徐小元、崔富强、魏来

**编写组专家(按姓氏笔画排序):** 王艳、王贵强、王福生、尤红、宁琴、任红、庄辉、李杰、李太生、李兰娟、张文宏、张欣欣、陆伦根、陈煜、郑素军、孟庆华、赵鸿、南月敏、段钟平、侯金林、饶慧璇、贾继东、徐小元、翁心华、唐红、崔富强、彭勃、斯崇文、韩英、谢青、窦晓光、魏来

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**志谢:** 中华医学会感染病学分会和肝病学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,在此特别志谢。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva[EB/OL]. [2019-11-06]. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- [2] 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.
- [3] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238.
- [4] Xu Y, Liu H, Wang Y, et al. The next step in controlling HBV in China[J]. Bmj, 2013, 347: f4503.
- [5] 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(48PtB): 6627-6633.
- [6] 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.
- [7] Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices[J]. MMWR Recomm Rep, 2018, 67(1): 1-31.
- [8] WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [9] 国家卫生计生委, 国家发展改革委, 教育部, 等. 中国病毒性肝炎防治规划(2017-2020年)[J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(1): 1-7.
- [10] WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017--Recommendations[J]. Vaccine, 2019, 37(2): 223-225.
- [11] Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose[J]. J Infect Dis, 2016, 214(1): 16-22.
- [12] Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety[J]. Am J Perinatol, 1991, 8(3): 227-232.

- [13] 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.
- [14] Sheffield JS, Hickman A, Tang J, et al. Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 117(5):1130-1135.
- [15] 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.
- [16] Giersch K, Allweiss L, Volz T, et al. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2):460-462.
- [17] 鲁凤民, 王杰, 庄辉. HBV RNA病毒样颗粒的潜在临床意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(9):641-642.
- [18] 鲁凤民, 窦晓光, 张文宏, 等. 慢性乙型肝炎患者血清HBV RNA检测的临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5):934-938.
- [19] 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.
- [20] Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26 Suppl 1:123-130.
- [21] Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(5):1452-1457.
- [22] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(4):265-272.
- [23] Tang LSY, Covert E, Wilson E, et al. Chronic hepatitis B infection: a review[J]. *JAMA*, 2018, 319(17):1802-1813.
- [24] 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.
- [25] Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(12):1399-1408.
- [26] Liu JF, Yao NJ, Chen TY, et al. Prevalence of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2019, 70:e123-e124.
- [27] 中华医学会感染病学分会, GRADE中国中心. 中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南(2019年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(7):388-396.
- [28] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment[J]. *Liver Int*, 2009, 29(Suppl 1):100-107.
- [29] Fanning GC, Zoulim F, Hou J, et al. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(11):827-844.
- [30] 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.
- [31] Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18(3):246-252.
- [32] Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels[J]. *Am J Med*, 2004, 116(12):829-834.
- [33] 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.
- [34] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection [J]. *Antivir Ther*, 2010, 15(2):133-143.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Park BK, Park YN, Ahn SH, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(3):383-388.
- [38] Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(1):45-52.
- [39] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment[J]. *Semin Liver Dis*, 2006, 26(2):142-152.
- [40] Chen YC, Chu CM, Yeh CT, et al. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a long-term follow-up study[J]. *Hepatol Int*, 2007, 1(1):267-273.
- [41] Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2002, 35(6):1522-1527.
- [42] McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 135(9):759-768.
- [43] Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1995, 21(1):77-82.
- [44] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B[J]. *Semin Liver Dis*, 2003, 23(1):47-58.
- [45] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2):441-450.
- [46] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5):1140-1149.
- [47] Zhang Z, Zhang JY, Wang LF, et al. Immunopathogenesis and prognostic immune markers of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(2):223-230.
- [48] Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection[J]. *Gut*, 2012, 61(Suppl 1):i6-17.
- [49] Isogawa M, Tanaka Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(2):179-189.
- [50] Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response[J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19:65-91.
- [51] Bertolotti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection[J]. *Gut*, 2012, 61(12):1754-1764.
- [52] 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.
- [53] 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*, 2019. [Epub ahead of print].
- [54] Kim JH, Sinn DH, Kang W, et al. Low-level viremia and the increased

- risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment[J]. *Hepatology*,2017,66(2):335-343.
- [55] Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence[J]. *Antivir Ther*,2008,13(2):211-220.
- [56] Ni YH, Chang MH, Wang KJ, et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*,2004,127(6):1733-1738.
- [57] Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C [J]. *Gastroenterology*,2002,122(7):1756-1762.
- [58] Watanabe K, Takahashi T, Takahashi S, et al. Comparative study of genotype B and C hepatitis B virus-induced chronic hepatitis in relation to the basic core promoter and precore mutations[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2005,20(3):441-449.
- [59] 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.
- [60] Jia W, Song LW, Fang YQ, et al. Antibody to hepatitis B core antigen levels in the natural history of chronic hepatitis B: a prospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*,2014,93(29):e322.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Hou FQ, Song LW, Yuan Q, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level is a new predictor for treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving peginterferon[J]. *Theranostics*,2015,5(3):218-226.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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*,2019,pii: S1542-3565(19)30790-6.
- [67] 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.
- [68] Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Maylin S, et al. Baseline HBsAg and HBcrAg titres allow peginterferon-based 'precision medicine' in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients[J]. *J Viral Hepat*,2016,23(11):905-911.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries[J]. *Am J Gastroenterol*,2017,112(1):18-35.
- [72] Wang K, Lin W, Kuang Z, et al. Longitudinal change of body mass index is associated with alanine aminotransferase elevation after complete viral suppression in chronic hepatitis B patients[J]. *J Infect Dis*,2019,220(9):1469-1476.
- [73] Amadeo G, Cao Q, Ladeiro Y, et al. Integration of tumour and viral genomic characterizations in HBV-related hepatocellular carcinomas[J]. *Gut*,2015,64(5):820-829.
- [74] Seo SI, Kim HS, Kim WJ, et al. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(13):3928-3935.
- [75] 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.
- [76] Kim WR, Berg T, Asselah T, et al. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients[J]. *J Hepatol*,2016,64(4):773-780.
- [77] 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.
- [78] Sonneveld MJ, Brouwer WP, Chan HL, et al. Optimisation of the use of APRI and FIB-4 to rule out cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: results from the SONIC-B study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2019,4(7):538-544.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] 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-E290.
- [83] 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.
- [84] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. *J Hepatol*,2015,63(1):237-264.
- [85] 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分会, 等. 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.
- [86] Chen YP, Liang XE, Dai L, et al. Improving transient elastography performance for detecting hepatitis B cirrhosis [J]. *Dig Liver Dis*,2012,44(1):61-66.
- [87] Chen YP, Liang XE, Zhang Q, et al. Larger biopsies evaluation of transient elastography for detecting advanced fibrosis in patients with compensated chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2012,27(7):1219-1226.

- [88] Chan HL, Wong GL, Choi PC, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*,2009,16(1):36-44.
- [89] Liang XE, Zhong C, Huang L, et al. Optimization of hepatitis B cirrhosis detection by stepwise application of transient elastography and routine biomarkers[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2017,32(2):459-465.
- [90] Scott DR, Levy MT. Liver transient elastography (Fibroscan): a place in the management algorithms of chronic viral hepatitis[J]. *Antivir Ther*,2010,15(1):1-11.
- [91] Wu Z, Dong X, Wang G, et al. Clinical noninvasive markers for antiviral therapy decision in chronic hepatitis B with alanine aminotransferase less than two times upper limit of normal[J]. *J Viral Hepat*,2019,26(2):287-296.
- [92] Jia J, Hou J, Ding H, et al. Transient elastography compared to serum markers to predict liver fibrosis in a cohort of Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2015,30(4):756-762.
- [93] Fetzter 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.
- [94] Elsayes KM, Kiehl AZ, Chernyak V, et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance[J]. *J Hepatocell Carcinoma*,2019,6:49-69.
- [95] 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.
- [96] Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment[J]. *J Hepatol*,1991,13(3):372-374.
- [97] 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.
- [98] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*,1995,22(6):696-699.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] Wong GL. Management of chronic hepatitis B patients in immunotolerant phase: what latest guidelines recommend[J]. *Clin Mol Hepatol*,2018,24(2):108-113.
- [104] Martin P. Immune-tolerant hepatitis B: maybe a misnomer but still hard to treat[J]. *Hepatology*,2019,69(6):2315-2317.
- [105] Maimone S, Caccamo G, Squadrito G, et al. A combination of different diagnostic tools allows identification of inactive hepatitis B virus carriers at a single time point evaluation[J]. *Liver Int*,2017,37(3):362-368.
- [106] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression[J]. *Hepatology*,2016,64(2):381-389.
- [107] Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2019,71(2):397-408.
- [108] Wu X, Zhou J, Xie W, et al. Entecavir monotherapy versus de novo combination of lamivudine and adefovir for compensated hepatitis B virus-related cirrhosis: a real-world prospective multicenter cohort study[J]. *Infect Drug Resist*,2019,12:745-757.
- [109] Suk KT, Baik SK, Yoon JH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis[J]. *Korean J Hepatol*,2012,18(1):1-21.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)[J/CD]. *中华实验和临床感染杂志(电子版)*,2015,9(5):570-589..
- [114] Mak LY, Seto WK, Fung J, et al. Novel developments of hepatitis B: treatment goals, agents and monitoring tools[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*,2019,12(2):109-120.
- [115] Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, et al. Chronic hepatitis B virus infection[J]. *Lancet*,2018,392(10161):2313-2324.
- [116] Ning Q, Wu D, Wang GQ, et al. Roadmap to functional cure of chronic hepatitis B: An expert consensus[J]. *J Viral Hepat*,2019,26(10):1146-1155.
- [117] Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2006,354(10):1001-1010.
- [118] 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.
- [119] Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2010,51(2):422-430.
- [120] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2010,52(3):886-893.
- [121] Xu Y, Zhang YG, Wang X, et al. Long-term antiviral efficacy of entecavir and liver histology improvement in Chinese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(25):7869-7876.
- [122] Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients[J]. *Liver Int*,2016,36(12):1755-1764.
- [123] 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.
- [124] Hou JL, Gao ZL, Xie Q, et al. Tenofovir disoproxil fumarate vs adefovir dipivoxil in Chinese patients with chronic hepatitis B after 48 weeks: a randomized controlled trial[J]. *J Viral Hepat*,2015,22(2):85-93.
- [125] Liang X, Gao Z, Xie Q, et al. Long-term efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Chinese patients with chronic hepatitis B: 5-year results[J]. *Hepatol Int*,2019,13(3):260-269.
- [126] 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.

- [127] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468-475.
- [128] 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.
- [129] Lim YS, Byun KS, Yoo BC, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomised trial[J]. *Gut*, 2016, 65(5): 852-860.
- [130] Kim HJ, Cho JY, Kim YJ, et al. Long-term efficacy of tenofovir disoproxil fumarate therapy after multiple nucleos(t)ide analogue failure in chronic hepatitis B patients[J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30(1): 32-41.
- [131] Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, et al. Efficacy of long-term tenofovir-based rescue therapy in patients with chronic hepatitis B refractory to nucleoside/nucleotide analogs[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(5): 641-651.
- [132] Zhou J, Liu YY, Lian JS, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil treatment for chronic hepatitis B patients with genotypic resistance to other nucleoside analogues: a prospective study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(8): 914-919.
- [133] Fasano M, Maggi P, Leone A, et al. Long-term efficacy and safety of switching from lamivudine+adeфовir to tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(5): 530-534.
- [134] Rodriguez M, Pascasio JM, Fraga E, et al. Tenofovir vs lamivudine plus adefovir in chronic hepatitis B: TENOSIMP-B study[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(41): 7459-7469.
- [135] Fung S, Kwan P, Fabri M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): 11-18.
- [136] Lim YS, Lee YS, Gwak GY, et al. Monotherapy with tenofovir disoproxil fumarate for multiple drug-resistant chronic hepatitis B: 3-year trial[J]. *Hepatology*, 2017, 66(3): 772-783.
- [137] Lim YS, Gwak 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.
- [138] 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. e2.
- [139] Lim YS, Yoo BC, Byun KS, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial[J]. *Gut*, 2016, 65(6): 1042-1051.
- [140] Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 185-195.
- [141] Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(3): 196-206.
- [142] 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.
- [143] 中华医学会肝病学会肝炎学组, 中华肝脏病杂志. 非一线核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者治疗策略调整专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(5): 343-346.
- [144] Hsu CW, Su WW, Lee CM, et al. Phase IV randomized clinical study: Peginterferon alfa-2a with adefovir or entecavir pre-therapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(7): 588-597.
- [145] 侯凤琴, 尹亚琳, 曾玲英, 等. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b(Y型, 40 kD)注射液治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和安全性分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(8): 589-596.
- [146] 张文宏, 张大志, 窦晓光, 等. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 治疗慢性乙型肝炎专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(9): 678-686.
- [147] 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.
- [148] 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.
- [149] Han M, Jiang J, Hou J, et al. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon-alpha2a: 1 year follow-up of the OSST study[J]. *Antivir Ther*, 2016, 21(4): 337-344.
- [150] 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.
- [151] Chan HLY, Chan FWS, Hui AJ, et al. Switching to peginterferon for chronic hepatitis B patients with hepatitis B e antigen seroconversion on entecavir--A prospective study[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(1): 126-135.
- [152] 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.
- [153] Ren P, Cao Z, Mo R, et al. Interferon-based treatment is superior to nucleos(t)ide analog in reducing HBV-related hepatocellular carcinoma for chronic hepatitis B patients at high risk[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(10): 1085-1094.
- [154] Lampertico P, Messinger D, Cornberg M, et al. A genotype-specific baseline score predicts post-treatment response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. *Ann Gastroenterol*, 2018, 31(6): 712-721.
- [155] Chan HLY, Messinger D, Papatheodoridis GV, et al. A baseline tool for predicting response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(5): 547-555.
- [156] Chen H, Sun J, Zhou B, et al. Variants in STAT4 associated with cure of chronic HBV infection in HBeAg-positive patients treated with pegylated interferon-alpha[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. [Epub ahead of print].
- [157] 蒋永芳, 马静, 贺波, 等. 阿德福韦酯联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎的疗效[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(5): 344-347.
- [158] 王林, 卢玮, 高玉华, 等. 安络化纤丸对肝纤维化大鼠肝组织基质金属蛋白酶及其抑制物表达的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(4): 267-273.
- [159] 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慢性乙型肝炎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.
- [160] 杨年欢, 袁国盛, 周宇辰, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化96周的临床疗效[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(6): 775-779.
- [161] 杨瑞华, 李芹, 陈玮. 扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗

- 效的Meta分析[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(4):295-296.
- [162] Chen J, Zhao SS, Liu XX, et al. Comparison of the efficacy of tenofovir versus tenofovir plus entecavir in the treatment of chronic hepatitis B in patients with poor efficacy of entecavir: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Ther,2017,39(9):1870-1880.
- [163] Chaung KT, O'Brien C, Ha NB, et al. Alternative therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to standard entecavir monotherapy[J]. J Clin Gastroenterol,2016,50(4):338-344.
- [164] Bozza C, Cinausero M, Iacono D, et al. Hepatitis B and cancer: a practical guide for the oncologist[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2016,98:137-146.
- [165] Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B[J]. J Clin Oncol,2013,31(22):2765-2772.
- [166] Liu CJ, Chen PJ, Chen DS, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving cancer chemotherapy: natural history, pathogenesis, and management[J]. Hepatol Int,2013,7(2):316-326.
- [167] Choi J, Lim YS. Characteristics, prevention, and management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-infected patients who require immunosuppressive therapy[J]. J Infect Dis,2017,216(Suppl 8):S778-S784.
- [168] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy [J]. Gastroenterology,2015,148(1): 215-219.
- [169] Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation-a position paper[J]. Clin Microbiol Infect,2017,23(12):935-940.
- [170] Gentile G, Andreoni M, Antonelli G, et al. Screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy for hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation: a systematic review[J]. Clin Microbiol Infect,2017,23(12):916-923.
- [171] Zhang MY, Zhu GQ, Shi KQ, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation[J]. Oncotarget,2016,7(21):30642-30658.
- [172] Yang C, Qin B, Yuan Z, et al. Meta-analysis of prophylactic entecavir or lamivudine against hepatitis B virus reactivation[J]. Ann Hepatol,2016,15(4):501-511.
- [173] Liu WP, Xiao XB, Xue M, et al. Prophylactic use of entecavir for lymphoma patients with past hepatitis B virus infection: a randomized controlled trial[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2019,19(2):103-108.
- [174] Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study[J]. J Clin Oncol,2014,32(33):3736-3743.
- [175] Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R, et al. Monitoring of hepatitis B virus (HBV) DNA and risk of HBV reactivation in B-cell lymphoma: a prospective observational study[J]. Clin Infect Dis,2015,61(5):719-729.
- [176] Buti M, Manzano ML, Morillas RM, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: The Preblin study[J]. PLoS One,2017,12(9):e0184550.
- [177] Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy[J]. Blood,2019,133(2):137-146.
- [178] 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.
- [179] Liu WP, Wang XP, Zheng W, et al. Hepatitis B virus reactivation after withdrawal of prophylactic antiviral therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma,2016,57(6):1355-1362.
- [180] Nakaya A, Fujita S, Satake A, et al. Delayed HBV reactivation in rituximab-containing chemotherapy: how long should we continue anti-virus prophylaxis or monitoring HBV-DNA?[J]. Leuk Res,2016,50:46-49.
- [181] 中华医学会肝病学会. 感染乙型肝炎病毒的育龄女性临床管理共识[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(3):204-208.
- [182] 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.
- [183] 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.
- [184] 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.
- [185] 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.
- [186] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2[J]. Antimicrob Agents Chemother,2011,55(3):1315-1317.
- [187] 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.
- [188] 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.
- [189] ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, et al. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery [J]. J Viral Hepat,2008,15(1):37-41.
- [190] 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.
- [191] 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.
- [192] 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.
- [193] Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment[J]. Ann Transl Med,2017,5(3):37.
- [194] Wirth S, Zhang H, Hardikar W, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40 kD) in children with chronic hepatitis B: the PEG-B-ACTIVE Study[J]. Hepatology,2018,68(5):1681-1694.

- [195] 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.
- [196] Han Y, Zeng A, Liao H, et al. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 168-175.
- [197] 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.
- [198] Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement[J]. *Liver Int*, 2018, 38(1): 23-32.
- [199] 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(2018年版)[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 867-884.
- [200] 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 < 20,000 IU/ml[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 72(1): 39-45.
- [201] 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.
- [202] Yuen MF. Anti-viral therapy in hepatitis B virus reactivation with acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatol Int*, 2015, 9(3): 373-377.
- [203] 姜立胜, 李用国, 陈妹, 等. 抗病毒治疗对乙型肝炎相关慢加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.
- [204] Sun LJ, Yu JW, Zhao YH, et al. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(3): 583-590.
- [205] Zhang Y, Hu XY, Zhong S, et al. Entecavir vs lamivudine therapy for naive patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(16): 4745-4752.
- [206] 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.
- [207] 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.
- [208] 郑玉山 孙凤兰, 刘现红. 替比夫定与恩替卡韦治疗慢加急性肝衰竭的疗效分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(6): 641-642, 646.
- [209] 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分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(1): 18-26.
- [210] Sun P, Dong X, Cheng X, et al. Nucleot(s)ide analogues for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102761.
- [211] Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/ nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3647-3655.
- [212] Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(1): 56-66.
- [213] Wong JS, Wong GL, Tsoi KK, et al. Meta-analysis: the efficacy of anti-viral therapy in prevention of recurrence after curative treatment of chronic hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(10): 1104-1112.
- [214] Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection[J]. *JAMA*, 2012, 308(18): 1906-1914.
- [215] Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization[J]. *Hepatology*, 2006, 43(2): 233-240.
- [216] Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon alpha treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132(7): 458-465.
- [217] Lao XM, Luo G, Ye LT, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis B virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2013, 33(4): 595-604.
- [218] Jang JW, Choi JY, Bae SH, et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(3): 427-435.
- [219] Peng JW, Lin GN, Xiao JJ, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2012, 8(4): 356-361.
- [220] Kim JH, Park JW, Kim TH, et al. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(3): 813-819.
- [221] Yeo W, Lam KC, Zee B, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(11): 1661-1666.
- [222] Maiwall R, Kumar M. Prevention and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2016, 4(1): 54-65.
- [223] Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(2): 353-362.
- [224] Yi NJ, Choi JY, Suh KS, et al. Post-transplantation sequential entecavir monotherapy following 1-year combination therapy with hepatitis B immunoglobulin[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(12): 1401-1410.
- [225] Teperman LW, Poordad F, Bzowej N, et al. Randomized trial of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate after hepatitis B immunoglobulin withdrawal after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(6): 594-601.
- [226] 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.
- [227] 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. 中国肝癌移植临床实践指南(2018年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(1): 1-7.

收稿日期: 2019-11-06