

乙型肝炎病毒感染免疫耐受期治疗进展

马俊雯, 翟永贞 (中国医科大学附属盛京医院 感染科, 沈阳 110000)

摘要: 免疫耐受期是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染后的第一阶段, 其一般特征为HBV高水平复制、低炎症 (血清丙氨酸氨基转移酶水平正常或轻微升高), 肝脏坏死、炎症及纤维化很少或无, 因此各类指南并不主张在此阶段进行抗病毒治疗。然而, 近期有研究表明, 处于免疫耐受期的患者存在肝功能损伤及肝癌发生的可能, 建议尽早开启抗病毒治疗以延缓疾病进展。免疫耐受期患者是否需要抗病毒治疗仍具有极大的争议性, 明确治疗时机对改善疾病预后具有重要意义。本文就目前HBV感染免疫耐受期的有关治疗进展进行综述。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 免疫耐受期; 治疗

Progress on treatment of immune tolerance phase of hepatitis B virus infection

Ma Junwen, Zhai Yongzhen (*Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China*)

Abstract: Immune tolerance phase is the first stage after hepatitis B virus (HBV) infection. It is generally characterized by high level of HBV replication, low inflammation (normal or slightly elevated serum alanine aminotransferase), liver necrosis, inflammation and fibrosis are rare, so various guidelines do not advocate antiviral therapy at this stage. However, recent studies showed that patients in immune tolerance phase had the possibility of liver injury and liver cancer. It is recommended to start antiviral therapy as soon as possible to delay the progression of the disease. It is still controversial to evaluate whether patients need antiviral therapy in this period, and it is of great significance to grasp the correct treatment opportunity for patients to improve the prognosis of the disease. This paper reviewed the current progress of immune tolerance of hepatitis B virus infection.

Key words: Hepatitis B virus; Immune tolerance phase; Treatment

目前, 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 主要的治疗方法是注射干扰素或口服抗病毒药物, 直接或间接抑制血液中乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的复制^[1]。核苷 (酸) 类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 是公认有效、安全、方便的抗病毒药物, 可抑制HBV复制, 从而改善CHB患者的长期预后。目前推荐的一线NAs包括恩替卡韦、替诺福韦酯和丙酚替诺福韦酯, 耐药问题较少^[2]。然而, 在临床工作中往往存在大量丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 正常、HBV DNA阳性但无症状或体征的HBV携带者, 尤其是一些处于免疫耐受期的患者, 由于无证

据表明治疗对这些患者有长期的临床获益, 其是否应接受抗病毒治疗一直存在争议。尽管多个指南均建议免疫耐受期患者应定期观察^[3,4], 也有相关报道指出未经治疗的免疫耐受期患者可能会进展为肝硬化或肝癌, 但何时启动抗病毒治疗及如何权衡抗病毒治疗的利弊仍无定论。本文就目前HBV感染免疫耐受期的治疗进行综述, 以期为临床提供参考。

1 免疫耐受期的定义

1972年Dudley等^[5]首次提出了“免疫耐受期”的概念, 其认为HBV感染表现为自限性还是不同程度肝损伤的持续感染是由T细胞介导的免疫反应决定的。高载量HBV引起的免疫耐受可导致轻微肝功能损伤或无肝功能损伤但病毒持续复制, 这时期患者的免疫系统既不能识别HBV, 又不能有效

清除HBV。此后, Yim等^[6]将慢性HBV感染自然史划分为免疫耐受期、免疫清除期、非活动性携带状态和再活动期, 且一直沿用至今。目前主要的国际准则尚未就免疫耐受阶段的定义达成共识。美国肝病研究协会(American Association For The Study of Liver Diseases, AASLD) 2016年发布的指南认为免疫耐受阶段患者ALT水平正常(男性 < 30 U/L, 女性 < 19 U/L), HBV DNA通常在 10^7 IU/ml以上, 乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阳性, 肝脏组织学显示的无明显炎症坏死和纤维化^[7]。2015年亚洲太平洋肝脏研究协会(Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)实践指南对免疫耐受阶段的定义与AASLD指南略有不同, 主要是血清HBV DNA阈值不同($> 2 \times 10^4$ IU/ml), 并将年龄作为标准之一(通常低于30岁)^[3]。2017年4月欧洲肝脏研究协会(European Association for the Study of the Liver, EASL)实践指南重新命名了免疫耐受期, 即第一阶段或HBeAg阳性慢性HBV感染, 而不是传统的免疫耐受阶段^[4]。

2 免疫耐受期的发病机制

免疫耐受的具体发病机制尚未完全明确。大多数亚洲患者是在围产期或婴儿期感染HBV^[2]。HBeAg是一种小型免疫原性病毒蛋白, 不是HBV组成成分, 而是在病毒复制过程中分泌到循环中的乙型肝炎病毒核心抗原(hepatitis B virus core antigen, HBcAg)的衍生物^[8]。HBeAg可使新生儿免疫系统对HBV产生部分耐受, 导致新生儿在生产过程中接触HBV后免疫清除病毒功能受损, 最终导致慢性感染^[9]。由于HBeAg和HBcAg在CD4 T细胞识别水平具有高度交叉反应, HBeAg的早期出现可能会耗尽辅助性T细胞对婴儿HBeAg和HBcAg的反应^[10]。HBeAg持续分泌可能导致细胞毒性T淋巴细胞对HBcAg的反应无效^[11]。HBeAg持续暴露期间, 由于病毒抗原的高负荷, 免疫反应被抑制或沉默^[12,13], 这对维持免疫耐受状态是必需的。免疫系统利用对自身抗原的免疫耐受或在高抗原负荷下特异性防止对自身抗原的损伤或限制免疫反应以防止重要器官的损伤^[14]。肝脏具有独特的免疫调节功能, 肝细胞表达HBV抗原可能会引起T细胞缺陷反应, 而长期暴露于大量可溶性HBV抗原(HBeAg和HBsAg)会进一步耗尽T细胞, 引起T细胞缺陷反应^[15], 促进免疫耐受的诱导。

3 HBV感染免疫耐受期的诊治现状

3.1 反对免疫耐受期治疗的有关研究 目前关于免疫耐受期治疗与否, 国内外多数学者都对此持反对意

见, 主要考虑到与免疫耐受期疾病进展率低、少或无不良事件发生率、低病毒应答率及停药后复发率高等有关。

3.1.1 疾病进展率及不良事件发生率 目前认为处于免疫耐受期的患者对病毒抗原不耐受, 不产生免疫应答, 此阶段患者一般无疾病进展, 因此建议对此类患者进行动态监测, 以便及时开启抗病毒治疗。Lee等^[16]对处于免疫耐受期的慢性HBV感染者随访10年, 其发现肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的累积发生率为1.2%~1.9%。Jeon等^[17]的回顾性研究中对FIB-4指数 < 1.45 未接受抗病毒治疗的免疫耐受期患者随访5年, 其HCC发生率为0%。Cornberg等^[18]对1989年至2017年8个科研院所946例HBeAg阳性、HBV DNA $> 2 \times 10^5$ IU/ml、ALT ≤ 40 U/L的免疫耐受期患者进行了回顾性研究, 其中476例(50.3%)患者在整个研究期间仍处于免疫耐受阶段(中位数: 63.6个月), HCC 10年累积发生率为1.7%。另一项对234例ALT水平正常、HBV DNA阳性慢性HBV感染者进行的中位时间为51个月的回顾性研究表明, 44例HBeAg阳性慢性HBV感染者中无患者进展为HCC, 无患者出现肝衰竭、肝硬化^[19]。这提示处于免疫耐受期的患者与其免疫状态一致, 肝脏一般无或仅轻度损伤, 患者疾病进展风险低, 目前不建议给予抗病毒治疗。

3.1.2 血清转换率及病毒应答率 Chan等^[20]一项研究比较了126例免疫耐受期患者替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)单药治疗和TDF与恩曲他滨(emtricitabine, FTC)联合治疗的抗病毒疗效, 经过192周治疗后, 联合治疗组HBV DNA低于检测下限率高于单药治疗组(76% vs 55%, $P = 0.016$), 发生HBeAg血清学转换3例, 无患者发生HBsAg清除, 两组HBeAg血清学转换率均较低(联合治疗: 0%, 单药治疗: 4.7%)。Rosenthal等^[21]的一项联合用药研究共纳入60例具有免疫耐受特征的患儿, 最初8周使用恩替卡韦治疗, 随后加用聚乙二醇化干扰素治疗40周, 结果仅2例患儿达到了HBeAg清除及HBV DNA $< 10^3$ IU/ml的主要终点。因此, 由于一定比例的免疫耐受期患者HBsAg清除率低、HBeAg血清学转换率低及病毒应答率低, 不建议启动常规抗病毒治疗。

3.1.3 抗病毒治疗停药后复发率 一项免疫耐受期患者停用TDF 4年后的疗效观察研究共纳入21例患者, 所有患者均完成192周的TDF \pm FTC治疗。治疗至192周, 1例患者继续使用TDF, 其余20例患者停止治疗(10例最初接受TDF, 10例接受TDF +

FTC)。所有停止TDF ± FTC治疗的患者均纳入最后一次分析,治疗后平均随访(206 ± 14)周。结果发现所有患者均在停药后4周出现病毒学复发:HBV DNA (7.07 ± 1.45) lg IU/ml, 10例患者在(15 ± 11)周出现临床复发(ALT最高为1149 U/L)^[22]。这表明治疗未完全改变免疫耐受期患者的天然疾病史,一旦抗病毒治疗停止,可能出现血清HBV DNA反弹、ALT反跳,因此不推荐常规抗病毒治疗。

3.2 支持免疫耐受期治疗的有关研究 近期也有相关文献表明免疫耐受期患者存在特异性免疫应答,从而导致肝脏有不同程度损伤及较高的肝癌发生风险,且经过规范的抗病毒治疗后,取得了较高的血清学转换率,因此建议此期患者给予抗病毒治疗。

3.2.1 肝癌发生率高 慢性HBV感染的常见并发症是肝硬化和HCC。血清中高HBV DNA水平与更高的疾病进展风险相关,包括发展为HCC和肝硬化,降低血清HBV DNA水平可显著减少HCC发生风险。即使在免疫耐受期患者中,也可能发现染色体HBV DNA整合和克隆性肝细胞扩张,这表明组织炎症、HBV特异性免疫反应和HCC的发生可能正在进行^[23,24]。近年来多项研究表明,慢性HBV感染者在免疫耐受期应进行抗病毒治疗以降低其发生肝硬化和HCC的风险^[25-29]。一项纳入22707例患者的大规模研究表明,HBV感染主要发生在围产期,HCC高发率主要发生在HBV携带者(HBsAg阳性)中,在2027例HBsAg(+)患者中观察到70例发生HCC,HBsAg(-)患者中仅1例发生^[30]。韩国一项研究共纳入484例HBeAg阳性慢性HBV感染者,这些感染者ALT正常(< 40 U/L)、HBV DNA高载量($> 2 \times 10^4$ IU/ml)且无肝硬化,其中87例接受了NAs治疗,与未经治疗的患者相比,NAs治疗显著降低了HCC发生风险(校正后危险比为0.189, $P = 0.004$)^[31]。另一项韩国的队列研究将413例未经治疗的HBeAg阳性、HBV DNA高载量($\geq 2 \times 10^4$ IU/ml)、无肝硬化且ALT水平正常(女性 < 19 U/L;男性 < 30 U/L)的免疫耐受期患者与使用NAs治疗的1497例免疫清除期患者(ALT ≥ 80 U/L)进行比较,估计的10年HCC累积发病率分别为12.7%、6.1% ($P = 0.001$),死亡/移植率分别为9.7%、3.4%,未经治疗的免疫耐受期患者HCC发生风险更高^[32]。因此,免疫耐受期患者仍有进展至HCC的风险,规范的抗病毒治疗可显著降低HCC的发病率及病死率。

3.2.2 肝脏存在明显损伤(炎症及纤维化) 目前国

内外各个指南均认为乙型肝炎免疫耐受期肝脏损伤进展极小,一般肝组织无炎症或仅轻度炎症^[3,4],然而相关研究表明并非如此。有研究表明,ALT持续正常的患者占慢性HBV感染者的40.0%~70.0%,其肝组织仍可能存在炎症反应或纤维化,甚至可隐匿进展为肝硬化或HCC^[33]。一项来自印度尼西亚的前瞻性研究表明,ALT ≤ 2 倍正常值上限且HBV DNA高载量的145例慢性HBV感染者中有59.3%伴有严重的肝脏炎性坏死(A2~A3),62.1%伴有明显纤维化(F2~F4),其中35例处于免疫耐受期的患者中有24例(68.6%)发生了明显肝纤维化^[34]。Mason等^[23]研究共纳入26例慢性HBV感染者,将其分为免疫耐受期组(9例)、HBeAg阳性CHB组(10例)及HBeAg阴性CHB组(7例),对患者肝组织和外周血标本进行检测,结果表明3组标本均可检测到HBV DNA整合、克隆性肝细胞扩增和HBV特异性T细胞,说明在慢性HBV感染免疫耐受期已启动了免疫应答,且有疾病进展。慢性HBV感染者在幼年期通常无症状,但有时急性感染可在成人和儿童中出现严重症状和重型肝炎^[35]。综上所述,无论成人还是儿童,对慢性HBV感染免疫耐受阶段来说,病理分析均可发现患者肝组织已有部分出现了目前指南所推荐的治疗指征。

3.2.3 病毒学应答 近期有学者发现抗病毒治疗可减少肝硬化和肝癌的发生,还可实现良好的病毒学应答,因此建议对免疫耐受期患者进行规范抗病毒治疗。研究表明,聚乙二醇化干扰素 α 和NAs在“免疫耐受”儿童中的疗效优于成人^[36]。一项来自印度的研究表明,免疫耐受期儿童行抗病毒治疗(NAs序贯/联合聚乙二醇化干扰素 α)后,HBeAg血清学转换率显著高于未治疗组(39.3% vs 5.9%),HBeAg清除率也高于后者(21% vs 0%),治疗组所有患者均获得了病毒学抑制^[37]。一项关于免疫耐受期儿童抗病毒治疗的随机研究共纳入69例具有免疫耐受特征的1~16岁慢性HBV感染儿童(HBsAg阳性 ≥ 6 个月,HBeAg阳性,HBeAb阴性,HBV DNA $> 10^7$ IU/ml,ALT < 60 U/L,肝组织学无或最小炎症),并以2:1的比例随机分为治疗组和对照组,治疗组采用聚乙二醇化干扰素 α 单药或连续接受干扰素单药治疗、干扰素和拉米夫定联合治疗和拉米夫定单独治疗,所有患者均观察至96周。46例治疗组患者中,73.91%患者血清HBV DNA低于检测下限,32.61%患者出现HBeAg血清学转换,终点HBsAg清除率为21.74%。对照组仅1例(4.35%)患者在观察过程中发生自发HBeAg血清学转换,血清

HBV DNA低于检测下限,且未发生HBsAg清除。可见干扰素和拉米夫定序贯联合抗病毒治疗可显著提高免疫耐受期儿童的病毒学和血清应答率^[38]。

3.2.4 特殊人群的治疗适应证 与HBsAg阳性患者一样,HBsAg阳性患者如接受免疫抑制治疗或化学治疗,需要使用NAs进行预防治疗^[39]。由于HBsAg阳性的免疫耐受期患者HBV DNA $> 2 \times 10^3$ IU/ml,恩替卡韦或TDF是首选。对于血清HBV DNA高载量($> 10^6 \sim 10^7$ IU/ml)但ALT正常的HBsAg阳性孕妇,尽管新生儿接种乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗,但仍有超过10%的新生儿有HBV垂直传播风险,因此,建议在妊娠最后3个月期间使用NAs以降低孕妇分娩时的病毒载量^[39]。在妊娠最后3个月期间应用TDF已被证明对孕妇是安全的,并可降低接受被动和主动免疫的新生儿宫内和围产期HBV传播的风险^[39-41]。如果NAs治疗仅用于预防围产期HBV传播,通常在分娩后3个月内停用,但由于潜在的产后症状,应继续对母亲进行密切随访^[42]。对于部分HBsAg阳性、HBV DNA复制水平较高的特殊群体,即使ALT持续正常,也可能需要进行NAs治疗来减少或抑制HBV复制^[36]。

4 总结与展望

慢性HBV感染者在最初的免疫耐受阶段ALT持续正常、HBV DNA高水平复制,通常没有或仅有轻微肝组织学改变。但并非所有ALT正常、HBsAg阳性的慢性HBV感染者都处于免疫耐受阶段,部分研究已经证明ALT水平正常的慢性HBV感染者可隐匿进展为肝硬化甚至肝癌^[43]。目前对真正的免疫耐受期存在部分误判,当不确定HBsAg阳性患者是否仍处于免疫耐受期时,肝组织活检可用于判断肝纤维化,或以非侵入性评估手段如瞬态弹性成像和(或)血清检测作为第一筛选工具^[25]。APASL指南(2015)建议,进行肝组织活检应考虑无创指标(平均肝硬度 > 8 kPa)或天门冬氨酸氨基转移酶-血小板比指数(APRI) > 1.5 ^[3]。

综上,目前对免疫耐受期患者进行抗病毒治疗已有不同程度的探索,但尚无确切标准。由于缺乏大样本的临床数据,部分结论需进一步验证。现有治疗方法能否改变HBV自然病史,特别是能否预防HCC尚未明确。因此,需要更多研究来进一步阐明HBV免疫耐受期自然史和最佳治疗时机,以使更多患者可以真正获益。

参考文献

[1] ZOULIM F, DURANTEL D. Antiviral therapies and prospects

for a cure of chronic hepatitis B[J]. Cold Spring Harb Perspect Med,2015,5(4):a021501.

- [2] CHAN H L Y. Okuda lecture: challenges of hepatitis B in the era of antiviral therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol,2019,34(3):501-506.
- [3] SARIN S K, KUMAR M, LAU G K, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int,2016,10(1):1-98.
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatology,2017,67(2):370-398.
- [5] DUDLEY F J, SCHEUER P J, SHERLOCK S. Natural history of hepatitis-associated antigen-positive chronic liver disease[J]. The Lancet,1972,300(7792):1388-1393.
- [6] YIM H J, LOK A S. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005[J]. Hepatology,2006,43(2 Suppl 1):S173-S181.
- [7] TERRAULT N A, BZOWEJ N H, CHANG K M, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2016,63(1):261-283.
- [8] ZHOU Y H. Treatment of chronic hepatitis B infection[J]. JAMA,2018,320(11):1201.
- [9] HUANG H Y, NING M Z, LIU J, et al. Is hepatitis B antigen in cord blood an immunotolerogen playing a critical role in the pathogenesis of chronic hepatitis B?[J]. Hum Vaccin Immunother,2019,15(9):2192-2194.
- [10] WANG H Y, CHIEN M H, HUANG H P, et al. Distinct hepatitis B virus dynamics in the immunotolerant and early immunoclearance phases[J]. J Virol,2010,84(7):3454-3463.
- [11] KOSAKA Y, TAKASE K, KOJIMA M, et al. Fulminant hepatitis B: induction by hepatitis B virus mutants defective in the precore region and incapable of encoding e antigen[J]. Gastroenterology,1991,100(4):1087-1094.
- [12] KNOLLE P A, THIMME R. Hepatic immune regulation and its involvement in viral hepatitis infection[J]. Gastroenterology,2014,146(5):1193-1207.
- [13] THOMSON A W, KNOLLE P A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment[J]. Nat Rev Immunol,2010,10(11):753-766.
- [14] DEMBEK C, PROTZER U, ROGGENDORF M. Overcoming immune tolerance in chronic hepatitis B by therapeutic vaccination[J]. Curr Opin Virol,2018,30:58-67.
- [15] BERTOLETTI A, FERRARI C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infection: towards restoration of immune control of viral infection[J]. Gut,2012,61(12):1754-1764.
- [16] LEE H A, LEE H W, KIM I H, et al. Extremely low risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase[J]. Aliment Pharmacol Ther,2020,52(1):196-204.
- [17] JEON M Y, KIM B K, LEE J S, et al. Negligible risks of hepatocellular carcinoma during biomarker-defined immunotolerant phase for patients with chronic hepatitis B[J]. Clin Mol Hepatol,2021,27(2):295-304.
- [18] CORNBERGM, LOK A S, TERRAULT N A, et al. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B-report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference[J]. J Hepatol,2020,72(3):539-557.
- [19] YAPALI S, TALAAT N, FONTANA R J, et al. Outcomes of patients with chronic hepatitis B who do not meet criteria for antiviral treatment at presentation[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2015,13(1):193-201.

- [20] CHAN H L, CHAN C K, HUI A J, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(5): 1240-1248.
- [21] ROSENTHAL P, LING S C, BELLE S H, et al. Combination of entecavir/peginterferon alfa-2a in children with hepatitis B e antigen-positive immune tolerant chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2326-2337.
- [22] WONG W S, HUI A J, WONG L H, et al. Four-year outcomes after cessation of tenofovir in immune-tolerant chronic hepatitis B patients[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(4): 347-352.
- [23] MASON W S, GILL U S, LITWIN S, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 986-998.e4.
- [24] BERTOLETTI A, KENNEDY P T. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(3): 258-263.
- [25] WONG G L. Management of chronic hepatitis B patients in immunetolerant phase: What latest guidelines recommend[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24(2): 108-113.
- [26] KLAIR J S, VANCURA J, MURALI A R. PRO: patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase should be treated[J]. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2020, 15(1): 21-24.
- [27] HOWELL J, CHAN H, FELD J J, et al. Closing the stable door after the horse has bolted: should we be treating people with immune-tolerant chronic hepatitis B to prevent hepatocellular carcinoma?[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(8): 2028-2032.
- [28] KOFFAS A, PETERSEN J, KENNEDY P T. Reasons to consider early treatment in chronic hepatitis B patients[J]. *Antiviral Res*, 2020, 177: 104783.
- [29] KIM H L, KIM G A, PARK J A, et al. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B[J]. *Gut*, 2021, 70(11): 2172-2182.
- [30] KENNEDY P, LITWIN S, DOLMAN G E, et al. Immune tolerant chronic hepatitis B: the unrecognized risks[J]. *Viruses*, 2017, 9(5): 96.
- [31] CHANG Y, CHOE W H, SINN D H, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment for patients with hepatitis B virus (HBV) e antigen-positive chronic HBV genotype C infection: a nationwide, multicenter, retrospective study[J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(11): 1407-1414.
- [32] KIM G A, LIM Y S, HAN S, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B[J]. *Gut*, 2018, 67(5): 945-952.
- [33] CHENG J L, WANG X L, YANG S G, et al. Non-ALT biomarkers for markedly abnormal liver histology among Chinese persistently normal alanine aminotransferase-chronic hepatitis B individuals[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(15): 2802-2810.
- [34] LESMANA C R A, GANI R A, HASAN I, et al. Significant hepatic histopathology in chronic hepatitis B patients with serum ALT less than twice ULN and high HBV DNA levels in Indonesia[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(6): 476-480.
- [35] TSENG Y R, WU J F, KONG M S, et al. Infantile hepatitis B in immunized children: risk for fulminant hepatitis and MH, Chen HL. Infantile hepatitis B in long-term outcomes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111825.
- [36] CAREY I, D'ANTIGA L, BANSAL S, et al. Immune and viral profile from tolerance to hepatitis B surface antigen clearance: a longitudinal study of vertically hepatitis B virus infected children on combined therapy[J]. *J Virol*, 2011, 85(5): 2416-2428.
- [37] PODDAR U, YACHHA S K, AGAWAL J, et al. Cure for immune-tolerant hepatitis B in children: is it an achievable target with sequential combo therapy with lamivudine and interferon[J]? *J Viral Hepat*, 2013, 20(5): 311-316.
- [38] ZHU S, ZHANG H, DONG Y, et al. Antiviral therapy in hepatitis B virus-infected children with immune-tolerant characters: a pilot open-label randomized study[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6): 1123-1128.
- [39] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167-185.
- [40] HAN G R, CAO M K, ZHAO W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(6): 1215-1221.
- [41] CHEN H L, LEE C N, CHANG C H, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus[J]. *Hepatology*, 2015, 62(2): 375-386.
- [42] WONG L H, WONG W S, CHOI C L, et al. Clinical factors associated with liver stiffness in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(2): 227-233.
- [43] LIAO B, WANG Z, LIN S, et al. Significant fibrosis is not rare in Chinese chronic hepatitis B patients with persistent normal ALT[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78672.

收稿日期: 2021-05-12

马俊雯, 翟永贞. 乙型肝炎病毒感染免疫耐受期治疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(2): 32-36.