

慢性乙型肝炎防治指南（2015 更新版）

中华医学会肝病学分会 中华医学会感染病学分会

【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 2015 update Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association.

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Treatment; Prevention; Guideline

Corresponding author: Hou Jinlin, Email: jlhousmu@163.com. Department of Infectious Diseases and Hepatology Unit, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China Co-corresponding author: Wei Lai, Email: weilai@pkuph.edu.cn. Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing 100044, China

本指南为规范慢性乙型肝炎（CHB）的预防、诊断和抗病毒治疗而制订，涉及 CHB 其他治疗方法和策略请参阅相关的指南和共识。

中华医学会肝病学分会和感染病学分会于 2005 年组织国内有关专家制订了《慢性乙型肝炎防治指南》（第 1 版），并于 2010 年第 1 次修订。近 5 年来，国内外有关 CHB 的基础和临床研究取得很大进展，为此我们对本指南再次修订。

本指南旨在帮助临床医生在 CHB 诊断、预防和抗病毒治疗中做出合理决策，但不是强制性标准，也不可能涵盖或解决 CHB 诊治及管理中的所有问题。因此，临床医生在面对某一患者时，应在充分了解有关本病的最佳临床证据、认真考虑患者具体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，制订全面合理的诊疗方案。我们将根据国内外的有关进展，继续对本指南进行不断更新和完善。

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（表 1，根据 GRADE 分级修订）。

一、术语

慢性乙型肝炎病毒（HBV）感染（chronic HBV infection）：HBsAg 和（或）HBV DNA 阳性 6 个月以上。

慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）：由 HBV

表 1 推荐意见的证据等级和推荐等级

级别	详细说明
证据等级	
A 高质量	进一步研究不大可能改变对该疗效评估结果的信心
B 中等质量	进一步研究有可能对该疗效评估结果的信心产生重要影响
C 低质量	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果，且该评估结果很可能改变
推荐等级	
1 强推荐	充分考虑到证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见
2 弱推荐	证据价值参差不齐，推荐意见存在不确定性，或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等，更倾向于较低等级的推荐

持续感染引起的慢性肝脏炎症性疾病。可分为 HBeAg 阳性 CHB 和 HBeAg 阴性 CHB。

HBeAg 阳性慢性乙型肝炎（HBeAg positive CHB）：血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阳性、HBV DNA 阳性，ALT 持续或反复升高，或有肝组织学病变。

HBeAg 阴性慢性乙型肝炎（HBeAg negative CHB）：血清 HBsAg 阳性，HBeAg 阴性，HBV DNA 阳性，ALT 持续或反复升高，或有肝组织学病变。

非活动性 HBsAg 携带者（inactive HBsAg carrier）：血清 HBsAg 阳性，HBeAg 阴性，HBV DNA 低于检测值下限，1 年内连续随访 3 次以上，每次至少间隔 3 个月，ALT 均在正常范围。肝组织学检查结果显示：组织学活动指数（HAI）评分 < 4 分或根据其他的半定量计分系统判定病变轻微。

乙型肝炎康复（resolved hepatitis B）：既往有急性或 CHB 病史，HBsAg 阴性，抗-HBs 阳性或阴性，抗-HBc 阳性，HBV DNA 低于检测值下限，ALT 在正常范围。

慢性乙型肝炎急性发作（acute exacerbation or flare of hepatitis B）：排除其他肝损伤因素后 ALT 升高至正常值上限（ULN）10 倍以上。

乙型肝炎再活动（reactivation of hepatitis B）：在 HBV DNA 持续稳定的患者，HBV DNA 升高 $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml，或基线 HBV DNA 阴性者由阴性转为阳性且 ≥ 100 IU/ml，缺乏基线 HBV DNA 者 HBV DNA $\geq 20\,000$ IU/ml。往往再次出现 ALT 升高和肝脏炎症坏死。常发生于非活动性 HBsAg 携带者或乙型肝炎康复者，特别是在接受免疫抑制治疗或化学治疗时。

HBeAg 阴转（HBeAg clearance）：既往 HBeAg 阳性的

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002

通信作者：侯金林，广州，南方医科大学南方医院肝病中心，510515，Email: jlhousmu@smu.edu.cn；魏来，北京大学人民医院北京大学肝病研究所，100044，Email: weilai@pkuph.edu.cn

患者 HBeAg 消失。

HBeAg 血清学转换 (HBeAg seroconversion): 既往 HBeAg 阳性的患者 HBeAg 阴转, 出现抗-HBe。

HBeAg 逆转 (HBeAg reversion): 既往 HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性的患者再次出现 HBeAg。

组织学应答 (histological response): 肝组织炎症坏死降低 ≥ 2 分, 且无肝纤维化评分的增高; 或按 Metavir 评分, 肝纤维化评分降低 ≥ 1 分。

完全应答 (complete response): 持续病毒学应答且 HBsAg 阴转或伴有抗-HBs 阳转。

临床治愈 (clinical cure): 持续病毒学应答且 HBsAg 阴转或伴有抗-HBs 阳转、ALT 正常、肝组织病变轻微或无病变。

原发性无应答 (primary nonresponse): 核苷 (酸) 类药物 [nucleos (t) ide analogs, NAs] 治疗依从性良好的患者, 治疗 12 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $< 1 \log_{10}$ IU/ml 或 24 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $< 2 \log_{10}$ IU/ml。

应答不佳或部分病毒学应答 (suboptimal or partial virological response): NAs 抗病毒治疗中依从性良好的患者, 治疗 24 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $> 2 \log_{10}$ IU/ml, 但仍然可以检测到。

病毒学应答 (virological response): 治疗过程中, 血清 HBV DNA 低于检测值下限。

病毒学突破 (virological breakthrough): NAs 治疗依从性良好的患者, 在未更改治疗的情况下, HBV DNA 水平比治疗中最低点上升 1 个 log 值, 或一度转阴后又转为阳性, 并在 1 个月后以相同试剂重复检测加以确定, 可有或无 ALT 升高。

病毒学复发 (viral 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 > 2000 IU/ml。

临床复发 (clinical relapse): 病毒学复发并且 ALT $> 2 \times$ ULN, 但应排除其他因素引起的 ALT 增高。

持续病毒学应答 (sustained off-treatment virological response): 停止治疗后血清 HBV DNA 持续低于检测值下限。

耐药 (drug resistance): 检测到和 NAs 相关的 HBV 耐药基因突变, 称为基因型耐药 (genotypic resistance)。体外实验结果显示抗病毒药物敏感性降低、并和基因耐药相关, 称为表型耐药 (phenotypic resistance)。针对一种抗病毒药物出现的耐药突变对另外一种或几种抗病毒药物也出现耐药, 称为交叉耐药 (cross resistance)。至少对两种不同类别的 NAs 耐药, 称为多药耐药 (multidrug resistance)。

二、流行病学和预防

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。据世界卫生组织报道, 全球约 20 亿人曾感染 HBV, 其中 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者^[1], 每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌 (HCC)^[2]。全球肝硬化和 HCC 患者中, 由 HBV 感染引起的比例分别为 30% 和 45%^[2-3]。我国肝硬化和 HCC 患者中, 由 HBV 感染引起的比例分别为 60% 和 80%^[4]。由于

乙型肝炎疫苗免疫普及, 急性 HBV 感染明显减少, 以及感染 HBV 人口的老龄化, 再加上抗病毒药物的广泛应用, 近年 HBeAg 阴性 CHB 患者的比例有所上升^[5]。

2006 年全国乙型肝炎血清流行病学调查表明, 我国 1 ~ 59 岁一般人群 HBsAg 携带率为 7.18%^[6-7]。据此推算, 我国有慢性 HBV 感染者约 9 300 万人, 其中 CHB 患者约 2 000 万例^[8]。2014 年中国疾病预防控制中心 (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 检出率分别为 0.32%、0.94% 和 4.38%。

HBV 主要经血 (如不安全注射等)、母婴及性接触传播^[9]。由于对献血员实施了严格的 HBsAg 和 HBV DNA 筛查, 经输血或血液制品引起的 HBV 感染已较少发生; 经破损的皮肤或黏膜传播主要是由于使用未经严格消毒的医疗器械、侵入性诊疗操作、不安全注射特别是注射毒品等; 其他如修足、文身、扎耳环孔、医务人员工作中的意外暴露、共用剃须刀和牙刷等也可传播^[10]。母婴传播主要发生在围生期, 大多在分娩时接触 HBV 阳性母亲的血液和体液。随着乙型肝炎疫苗联合乙型肝炎免疫球蛋白 (HBIG) 的应用, 母婴传播已明显减少^[10]。与 HBV 阳性者发生无防护的性接触, 特别是有多个性伴侣者, 其感染 HBV 的危险性增高。

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, 如同一办公室工作 (包括共用计算机等办公用品)、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^[9]。

预防:

(一) 乙型肝炎疫苗预防: 接种乙型肝炎疫苗是预防 HBV 感染最有效的方法。乙型肝炎疫苗的接种对象主要是新生儿^[11], 其次为婴幼儿, 15 岁以下未免疫人群和高危人群 (如医务人员、经常接触血液的人员、托幼机构工作人员、接受器官移植患者、经常接受输血或血液制品者、免疫功能低下者、HBsAg 阳性者的家庭成员、男男同性性行为、有多个性伴侣者和静脉内注射毒品者等)。

乙型肝炎疫苗全程需接种 3 针, 按照 0、1 和 6 个月程序, 即接种第 1 针疫苗后, 在 1 个月和 6 个月时注射第 2 和第 3 针疫苗。新生儿接种第 1 针乙型肝炎疫苗要求在出生后 24 h 内, 越早越好。接种部位新生儿为臀前部外侧肌肉内或上臂三角肌内注射, 儿童和成人为上臂三角肌中部肌肉内注射。

单用乙型肝炎疫苗阻断母婴传播的阻断率为 87.8%^[12]。对 HBsAg 阳性母亲所生新生儿, 应在出生后 24 h 内尽早 (最好在出生后 12 h) 注射 HBIG, 剂量应 ≥ 100 IU, 同时在不同部位接种 10 μ g 重组酵母乙型肝炎疫苗, 在 1 个月和 6 个月时分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗, 可显著提高母婴传播的阻断成功率^[13-14]。新生儿在出生 12 h 内注射 HBIG 和乙型肝炎疫苗后, 可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳^[10]。

HBV DNA 水平是影响 HBV 母婴传播的最关键因素^[13]。HBV DNA 水平较高 ($> 10^6$ IU/ml) 母亲的新生儿更易发生母婴传播。近年有研究结果显示, 对这部分母亲在妊娠中后

期应用口服抗病毒药物,可使孕妇产前血清中 HBV DNA 水平降低,进一步提高母婴阻断成功率^[14-17]。具体请参见“特殊人群抗病毒治疗推荐意见—妊娠相关情况处理”。

对 HBsAg 阴性母亲所生新生儿可用 10 μg 重组酵母乙型肝炎疫苗免疫;对新生儿时期未接种乙型肝炎疫苗的儿童应进行补种,剂量为 10 μg 重组酵母乙型肝炎疫苗或 20 μg 仓鼠卵巢细胞 (Chinese hamster ovary, CHO) 重组乙型肝炎疫苗;对成人建议接种 3 针 20 μg 重组酵母乙型肝炎疫苗或 20 μg CHO 重组乙型肝炎疫苗。对免疫功能低下或无应答者,应增加疫苗的接种剂量 (如 60 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 乙型肝炎疫苗,并于第 2 次接种乙型肝炎疫苗后 1~2 个月检测血清中抗-HBs,如仍无应答,可再接种 1 针 60 μg 重组酵母乙型肝炎疫苗。

接种乙型肝炎疫苗后有抗体应答者的保护效果一般至少可持续 12 年^[18],因此,一般人群不需要进行抗-HBs 监测或加强免疫。但对高危人群可进行抗-HBs 监测,如抗-HBs < 10 mIU/ml,可给予加强免疫^[19]。

(二) 意外暴露后预防

当有破损的皮肤或黏膜意外暴露 HBV 感染者的血液和体液后,可按照以下方法处理:

1. 血清学检测:应立即检测 HBV DNA、HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 和肝功能,酌情在 3 个月和 6 个月内复查。

2. 主动和被动免疫:如已接种过乙型肝炎疫苗,且已知抗-HBs 阳性者,可不进行特殊处理。如未接种过乙型肝炎疫苗,或虽接种过乙型肝炎疫苗,但抗-HBs < 10 mIU/L 或抗-HBs 水平不详者,应立即注射 HBIG 200~400 IU,并同时在不同部位接种 1 针乙型肝炎疫苗 (20 μg),于 1 个月和 6 个月分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗 (各 20 μg)。

(三) 对患者和携带者的管理

对已经确定的 HBsAg 阳性者,应按规定向当地疾病预防控制中心报告,并建议对患者的家庭成员进行血清 HBsAg、抗-HBc 和抗-HBs 检测,并对其中的易感者 (该 3 种标志物均阴性者) 接种乙型肝炎疫苗。

乙型肝炎患者和 HBV 携带者的传染性高低主要取决于血液中 HBV DNA 水平,与血清 ALT、AST 或胆红素水平无关。对乙型肝炎患者和携带者的随访见本指南“患者的随访管理”。

对慢性 HBV 感染者及非活动性 HBsAg 携带者,除不能捐献血液、组织器官及从事国家明文规定的职业或工种外,可照常工作和学习,但应定期进行医学随访。

(四) 切断传播途径

大力推广安全注射 (包括针灸的针具),并严格遵循医院感染管理中的预防原则。服务行业所用的理发、刮脸、修脚、穿刺和文身等器具也应严格消毒。注意个人卫生,杜绝共用剃须刀和牙具等用品。若性伴侣为 HBsAg 阳性者,应接种乙型肝炎疫苗或采用安全套;在性伙伴健康状况不明的情况下,一定要使用安全套,以预防乙型肝炎及其他血源性

或性传播疾病。对 HBsAg 阳性的孕妇,应避免羊膜腔穿刺,保证胎盘的完整性,尽量减少新生儿暴露于母血的机会。

推荐意见 1:对 HBsAg 阳性母亲的新生儿,应在出生后 24 h 内尽早 (最好在出生后 12 h 内) 注射 HBIG,剂量应 ≥ 100 IU,同时在不同部位接种 10 μg 重组酵母乙型肝炎疫苗,在 1 个月和 6 个月时分别接种第 2 和第 3 针乙型肝炎疫苗 (A1)。

推荐意见 2:对新生儿时期未接种乙型肝炎疫苗的儿童应进行补种,剂量为 10 μg 重组 或 20 μg CHO 重组乙型肝炎疫苗 (A1)。

推荐意见 3:新生儿在出生后 12 h 内注射 HBIG 和乙型肝炎疫苗后,可接受 HBsAg 阳性母亲的哺乳 (B1)。

推荐意见 4:对免疫功能低下或无应答者,应增加疫苗的接种剂量 (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 乙型肝炎疫苗,并于第 2 次接种乙型肝炎疫苗后 1~2 个月检测血清中抗-HBs,如仍无应答,可再接种 1 针 60 μg 重组酵母乙型肝炎疫苗 (A1)。

三、病原学

HBV 属嗜肝 DNA 病毒科 (hepadnaviridae),基因组长约 3.2 kb,为部分双链环状 DNA。其基因组编码 HBsAg、HBeAg、HBcAg、病毒 DNA 多聚酶和 HBx 蛋白。HBV 的抵抗力较强,但 65℃ 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。

近来研究发现,肝细胞膜上的钠离子-牛磺胆酸-协同转运蛋白 (sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) 是 HBV 感染所需的细胞膜受体^[20]。当 HBV 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,形成共价闭环状 DNA (cccDNA);然后以 cccDNA 为模板,转录成几种不同长度的 mRNA,分别作为前基因组 RNA 并编码 HBV 的各种抗原。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 至少有 9 个基因型 (A~J)^[21],我国以 B 型和 C 型为主。HBV 基因型与疾病进展和干扰素 α (IFNα) 治疗应答有关,与 C 基因型感染者相比, B 基因型感染者较少进展为慢性肝炎、肝硬化和 HCC^[22-24]。HBeAg 阳性患者对 IFNα 治疗的应答率, B 基因型高于 C 基因型, A 基因型高于 D 基因型。病毒准种可能在 HBeAg 血清学转换、免疫清除以及抗病毒治疗应答中具有重要意义^[25-27]。

四、自然史及发病机制

自然史:HBV 感染的自然史取决于病毒、宿主和环境之间的相互作用。HBV 感染时的年龄是影响慢性化的最主要因素。在围生期和婴幼儿时期感染 HBV 者中,分别有 90% 和 25%~30% 将发展成慢性感染,而 5 岁以后感染者仅有 5%~10% 发展为慢性感染^[28]。我国 HBV 感染者多为围产期或婴幼儿时期感染。

婴幼儿期 HBV 感染的自然史一般可人为划分为 4 个期,即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低 (非) 复制期和再活动期^[29]。

免疫耐受期：血清 HBsAg 和 HBeAg 阳性，HBV DNA 水平高，ALT 正常，肝组织无明显异常或轻度炎症坏死，无或仅有缓慢肝纤维化的进展^[30]。

免疫清除期：血清 HBV DNA 水平 $> 2\ 000\ \text{IU/ml}$ ，ALT 持续或间歇升高，肝组织学中度或严重炎症坏死，肝纤维化可快速进展，部分可发展为肝硬化和肝功能衰竭。

低（非）复制期：血清 HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性，HBV DNA 水平低或检测不到，ALT 正常，肝组织无炎症或仅有轻度炎症。在发展为明显肝病之前出现 HBeAg 血清学转换的此期患者，发生肝硬化和 HCC 的风险明显减少。

再活动期：5% ~ 15% 的非活动期患者可出现 1 次或数次肝炎发作，表现为 HBeAg 阴性，抗-HBe 阳性，HBV DNA 水平常 $> 2\ 000\ \text{IU/ml}$ ，ALT 持续或反复异常，成为 HBeAg 阴性 CHB^[31]。也可再次出现 HBeAg 阳转。

并非所有 HBV 感染者都经过以上 4 期。青少年和成年时期感染 HBV，多无免疫耐受期而直接进入免疫清除期。

自发性 HBeAg 血清学转换主要出现在免疫清除期，年发生率为 2% ~ 15%。年龄 < 40 岁、ALT 升高、HBV 基因 A 型和 B 型者发生率较高^[29, 32]。HBeAg 血清学转换后，每年有 0.5% ~ 1.0% 的患者发生 HBsAg 清除^[33]。有研究结果显示，HBsAg 消失 10 年后，约 14% 的患者肝脏中仍可检测出 cccDNA^[34]。HBsAg 消失时患者年龄 > 50 岁，或已经发展为肝硬化，或合并 HCV 或 HDV 感染者，尽管发展为 HCC 的概率低，但仍可能发生^[35]。

CHB 患者肝硬化的年发生率为 2% ~ 10%^[36]，危险因素包括宿主（年龄大、男性、发生 HBeAg 血清学转换时年龄 > 40 岁^[37] 和 ALT 持续升高^[38]），病毒（HBV DNA $> 2\ 000\ \text{IU/ml}$ ），HBeAg 持续阳性^[39]，C 基因型，合并 HCV、HDV 或 HIV 感染以及环境（酒精和肥胖）^[36, 40]。代偿期肝硬化进展为肝功能失代偿的年发生率为 3% ~ 5%，失代偿期肝硬化 5 年生存率为 14% ~ 35%^[36]。

非肝硬化 HBV 感染者的 HCC 年发生率为 0.5% ~ 1.0%^[36]，肝硬化患者 HCC 年发生率为 3% ~ 6%^[41-43]。发生 HCC 和肝硬化的危险因素相似。此外，罹患肝硬化、糖尿病、直系亲属有 HCC 病史、血清 HBsAg 高水平，以及黄曲霉毒素均与 HCC 发生相关^[36, 40, 44-48]。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。对于 HBeAg 阴性、HBV DNA 低水平（ $< 2\ 000\ \text{IU/ml}$ ）、B 或 C 基因型的 HBV 感染者，高水平 HBsAg（HBsAg $\geq 1\ 000\ \text{IU/ml}$ ）与 HCC 的发生风险呈正相关^[47-48]。

发病机制：CHB 的发病机制较为复杂，迄今尚未完全阐明。大量研究表明，HBV 不直接杀伤肝细胞，其引起的免疫应答是肝细胞损伤及炎症发生的主要机制。而炎症反复存在是 CHB 患者进展为肝硬化甚至 HCC 的重要因素。

固有免疫在 HBV 感染初期发挥作用，并诱导后续的特异性免疫应答。慢性 HBV 感染者的非特异免疫应答受到损伤^[49-50]。HBV 可通过自身 HBeAg 和 HBx 等多种蛋白成分，通过干扰 Toll-样受体（toll-like receptors, TLRs）和维甲酸诱导基因（retinoic acid inducible gene-I, RIG-I）两种抗

病毒信号转导途径，来抑制非特异免疫应答的强度。CHB 患者常表现为髓样树突状细胞（mDC）、浆细胞样树突状细胞（pDC）在外周血中频数低，mDC 存在成熟障碍，pDC 产生 IFN α 的能力明显降低，从而导致机体直接清除病毒和诱导 HBV 特异性 T 淋巴细胞功能产生的能力下降，不利于病毒清除。

HBV 特异性免疫应答在 HBV 清除中起主要作用^[51]。主要组织相容性复合物（MHC）I 类分子限制性的 CD 8^+ 细胞毒性 T 淋巴细胞可诱导肝细胞凋亡，也可分泌 IFN γ ，以非细胞裂解机制抑制其他肝细胞内 HBV 基因复制和表达^[52]。慢性感染时，HBV 特异性 T 淋巴细胞易凋亡，寡克隆存在，分泌细胞因子功能和增殖能力显著降低，T 淋巴细胞功能耗竭，HBV 持续复制^[53]。

五、实验室检查

（一）HBV 血清学检测

HBV 血清学标志物包括 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 和抗-HBc-IgM。HBsAg 阳性表示 HBV 感染；抗-HBs 为保护性抗体，其阳性表示对 HBV 有免疫力，见于乙型肝炎康复及接种乙型肝炎疫苗者；抗-HBc-IgM 阳性多见于急性乙型肝炎及 CHB 急性发作；抗-HBc 总抗体主要是 IgG 型抗体，只要感染过 HBV，无论病毒是否被清除，此抗体多为阳性。在 HBeAg 阳性的 CHB 患者中，基线抗-HBc 定量对聚乙二醇干扰素（Peg IFN）和 NAs 治疗的疗效有一定的预测价值^[54-55]。血清 HBsAg 定量检测可用于预测疾病进展、抗病毒疗效和预后^[9, 56-57]。

（二）HBV DNA、基因型和变异检测

1. HBV DNA 定量检测：主要用于判断慢性 HBV 感染的病毒复制水平，可用于抗病毒治疗适应证的选择及疗效的判断。建议采用灵敏度和精确度高的实时定量聚合酶链反应（real-time quantitative PCR）法。

2. HBV 基因分型和耐药突变株检测：常用的方法有：（1）基因型特异性引物聚合酶链反应（PCR）法；（2）基因序列测定法；（3）线性探针反向杂交法。

（三）生物化学检查

1. 血清 ALT 和 AST：血清 ALT 和 AST 水平一般可反映肝细胞损伤程度，最为常用。

2. 血清胆红素：血清胆红素水平与胆汁代谢、排泄程度有关，胆红素升高主要原因为肝细胞损害、肝内外胆道阻塞和溶血。肝功能衰竭患者血清胆红素可呈进行性升高，每天上升 $\geq 1 \times \text{ULN}$ ，且有出现胆红素升高与 ALT 和 AST 下降的“胆酶分离”现象。

3. 血清白蛋白和球蛋白：反映肝脏合成功能，CHB、肝硬化和肝功能衰竭患者可有血清白蛋白下降。

4. 凝血酶原时间（PT）及凝血酶原活动度（PTA）：PT 是反映肝脏凝血因子合成功能的重要指标，常用国际标准化比值（INR）表示，对判断疾病进展及预后有较大价值。

5. γ -谷氨酰转肽酶（GGT）：正常人血清中 GGT 主要来自肝脏。此酶在急性肝炎、慢性活动性肝炎及肝硬化失代偿时仅轻度升高。各种原因导致的肝内外胆汁淤积时可以

显著升高。

6. 血清碱性磷酸酶 (ALP): ALP 经肝胆系统进行排泄。所以当 ALP 产生过多或排泄受阻时, 均可使血中 ALP 发生变化。临床上常借助 ALP 的动态观察来判断病情发展、预后和临床疗效。

7. 总胆汁酸 (TBA): 健康人的周围血液中血清胆汁酸含量极低, 当肝细胞损害或肝内、外阻塞时, 胆汁酸代谢就会出现异常, TBA 就会升高。

8. 胆碱酯酶: 可反映肝脏合成功能, 对了解肝脏应急功能和贮备功能有参考价值。

9. 甲胎蛋白 (AFP): 血清 AFP 及其异质体是诊断 HCC 的重要指标。应注意 AFP 升高的幅度、动态变化及其与 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^[58-61]。

10. 维生素 K 缺乏或拮抗剂 - II 诱导蛋白 (protein induced by vitamin K absence or antagonist- II, PIVKA- II): 又名脱 γ 羧基凝血酶原 (des-gamma-carboxyprothrombin, DCP), 是诊断 HCC 的另一个重要指标, 可与 AFP 互为补充^[62-64]。

六、肝纤维化无创性诊断

1. APRI 评分: AST 和血小板 (PLT) 比率指数 (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI) 可用于肝硬化的评估。成人 APRI 评分 > 2 分, 预示患者已经发生肝硬化。APRI 计算公式为 $[(AST/ULN) \times 100/PLT (10^9/L)]^{[65]}$ 。

2. FIB-4 指数: 基于 ALT、AST、PLT 和患者年龄的 FIB-4 指数可用于 CHB 患者肝纤维化的诊断和分期。FIB-4 = (年龄 \times AST) \div (血小板 \times ALT 的平方根)。

3. 瞬时弹性成像 (transient elastography, TE): TE 作为一种较为成熟的无创检查, 其优势为操作简便、可重复性好, 能够比较准确地识别出轻度肝纤维化和进展性肝纤维化或早期肝硬化^[66-67]; 但其测定成功率受肥胖、肋间隙大小以及操作者的经验等因素影响, 其测定值受肝脏炎症坏死、胆汁淤积以及脂肪变等多种因素影响。由于胆红素异常对 TE 诊断效能的显著影响, 应考虑在胆红素正常情况下进行 TE 检查。TE 结果判读需结合患者 ALT 水平等指标, 将 TE 与其他血清学指标联合使用可以提高诊断效能^[68-69]。

TE 的临床应用: 胆红素正常且没有进行过抗病毒治疗者肝硬度测定值 (LSM) ≥ 17.5 kPa 诊断肝硬化, LSM ≥ 12.4 kPa (ALT $< 2 \times$ ULN 时为 10.6 kPa) 可诊断为进展性肝纤维化; LSM < 10.6 kPa 可排除肝硬化可能; LSM ≥ 9.4 kPa 可诊断显著肝纤维化; LSM < 7.4 kPa 可排除进展性肝纤维化; LSM 在 7.4 ~ 9.4 kPa 患者可以考虑肝活组织检查。转氨酶及胆红素均正常者 LSM ≥ 12.0 kPa 诊断肝硬化, LSM ≥ 9.0 kPa 诊断进展性肝纤维化, LSM < 9.0 kPa 排除肝硬化, LSM < 6.0 kPa 排除进展性肝纤维化, LSM 在 6.0 ~ 9.0 kPa 者如难以临床决策, 考虑肝活组织检查^[69-70]。

七、影像学诊断

影像学检查的主要目的是监测 CHB 的临床进展、了解

有无肝硬化、发现占位性病变和鉴别其性质, 尤其是监测和诊断 HCC。

(一) 腹部超声 (US) 检查: 操作简便、直观、无创性和价廉, US 检查已成为肝脏检查最常用的重要方法。该方法可以协助判断肝脏和脾脏的大小和形态、肝内重要血管情况及肝内有无占位性病变, 但容易受到仪器设备、解剖部位及操作者的技术和经验等因素的限制。

(二) 电子计算机断层成像 (CT): 目前是肝脏病变诊断和鉴别诊断的重要影像学检查方法, 用于观察肝脏形态, 了解有无肝硬化, 及时发现占位性病变和鉴别其性质, 动态增强多期扫描对于 HCC 的诊断具有高度敏感性和特异性。

(三) 核磁共振 (MRI 或 MR): 无放射性辐射, 组织分辨率高, 可以多方位、多序列成像, 对肝脏的组织结构变化如出血坏死、脂肪变性及肝内结节的显示和分辨率优于 CT 和 US。动态增强多期扫描及特殊增强剂显像对鉴别良性和恶性肝内占位性病变优于 CT^[58]。

八、病理学诊断

肝活组织检查的目的是评价 CHB 患者肝脏病变程度、排除其他肝脏疾病、判断预后和监测治疗应答。

CHB 的病理学特点是: 不同程度的汇管区及其周围炎症, 浸润的炎细胞以单个核细胞为主, 主要包括淋巴细胞及少数浆细胞和巨噬细胞, 炎细胞聚集常引起汇管区扩大, 并可引起界板肝细胞凋亡和坏死形成界面炎, 旧称碎屑样坏死。小叶内肝细胞变性、坏死及凋亡, 并可见毛玻璃样肝细胞, 肝细胞坏死形式包括点灶状坏死、桥接坏死和融合性坏死等, 凋亡肝细胞可形成凋亡小体, 且随炎症病变活动而愈加显著。尽管少数 CHB 可无肝纤维化形成, 但多数往往因病毒持续感染、炎症病变活动导致细胞外基质过度沉积, 呈现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肝纤维化程度的评价。明显的 (significant fibrosis, Metavir 分期 $\geq F2$) 和进展期肝纤维化 (advanced fibrosis, Metavir 分期 $\geq F3$) 进一步发展, 可引起肝小叶结构紊乱, 肝细胞结节性再生, 形成假小叶结构, 即肝硬化。病毒清除或抑制, 炎症病变消退, 组织学上肝纤维化及肝硬化可呈现不同程度的逆转^[71-72]。

免疫组织化学染色法可检测肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 的表达。如临床需要, 可采用核酸原位杂交法或 PCR 法行肝组织内 HBV DNA 或 cccDNA 检测^[73]。

CHB 肝组织炎症坏死的分级和纤维化程度的分期, 推荐采用国际上常用的 Metavir^[74] 评分系统 (表 2、表 3)。此外, 采用计算机辅助数字化图像分析测定肝组织胶原面积比例 (collagen proportionate area, CPA) 可以用于临床试验的肝纤维化定量评价, 但目前没有用于临床实践^[75-76]。

九、临床诊断

根据 HBV 感染者的血清学、病毒学、生物化学及其他临床和辅助检查结果, 可将慢性 HBV 感染分为:

(一) 慢性 HBV 携带者

多为年龄较轻的处于免疫耐受期的 HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 阳性者, 1 年内连续随访 3 次, 每次至少间隔 3

表 2 Metavir 评分系统——肝组织炎症活动度评分

界面炎	小叶内炎症坏死	组织学活动度 (histologic activity, A) ^a
0 (无)	0 (无或轻度)	0 (无)
0	1 (中度)	1 (轻度)
0	2 (重度)	2 (中度)
1 (轻度)	0, 1	1
1	2	2
2 (中度)	0, 1	2
2	2	3 (重度)
3 (重度)	0, 1, 2	3

注：^a：组织学活动度 A 根据界面炎和小叶内炎症坏死程度综合确定

表 3 Metavir 评分系统——肝组织纤维化分期评分

病变	纤维化分期 (Fibrosis, F)
无纤维化	0
汇管区纤维性扩大，但无纤维间隔形成	1
汇管区纤维性扩大，少数纤维间隔形成	2
多数纤维间隔形成，但无硬化结节	3
肝硬化	4

个月，均显示血清 ALT 和 AST 在正常范围，HBV DNA 通常高水平，肝组织检查无病变或病变轻微^[9, 57, 77-78]。

(二) HBeAg 阳性 CHB

血清 HBsAg 阳性，HBeAg 阳性，HBV DNA 阳性，ALT 持续或反复异常或肝组织学检查有肝炎病变。

(三) HBeAg 阴性 CHB

血清 HBsAg 阳性，HBeAg 持续阴性，HBV DNA 阳性，ALT 持续或反复异常，或肝组织学有肝炎病变。

(四) 非活动性 HBsAg 携带者

血清 HBsAg 阳性，HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性或阴性，HBV DNA 低于检测值下限或 < 200 IU/ml，1 年内连续随访 3 次以上，每次至少间隔 3 个月，ALT 和 AST 均在正常范围。肝组织检查结果显示：组织活动指数 (HAI) 评分 < 4 或根据其他的半定量计分系统判定病变轻微。

(五) 隐匿性 CHB

血清 HBsAg 阴性，但血清和 (或) 肝组织中 HBV DNA 阳性，并有 CHB 的临床表现。除 HBV DNA 阳性外，患者可有血清抗-HBs、抗-HBe 和 (或) 抗-HBc 阳性，但约 20% 隐匿性 CHB 患者的血清学标志物均为阴性。诊断主要通过 HBV DNA 检测，尤其对抗-HBc 持续阳性者。

(六) 乙型肝炎肝硬化

建立 HBV 相关肝硬化临床诊断的必备条件包括：(1) 组织学或临床提示存在肝硬化的证据；(2) 病因学明确的 HBV 感染证据。通过病史或相应的检查予以明确或排除其他常见引起肝硬化的病因如 HCV 感染、酒精和药物等^[79]。

临床上常根据有无主要并发症将肝硬化分为代偿期及失代偿期。代偿期肝硬化影像学、生物化学或血液学检查有肝细胞合成功能障碍或门静脉高压症证据，或组织学符合肝硬化诊断，但无食管胃底静脉曲张破裂出血、腹水或肝性脑病等严重并发症；失代偿期肝硬化患者可以出现食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水等其他严重并发症^[80]。

为更准确地预测肝硬化患者的疾病进展，判断死亡风险，

可按 5 期分类法评估肝硬化并发症情况，1 期：无静脉曲张，无腹水；2 期：有静脉曲张，无出血及腹水；3 期：有腹水，无出血，伴或不伴静脉曲张；4 期：有出血，伴或不伴腹水；5 期：脓毒血症。1、2 期为代偿期肝硬化，3 至 5 期为失代偿期肝硬化。1、2、3、4 和 5 期 1 年的病死率分别为 < 1%、3% ~ 4%、20%、50% 和 > 60%。并发症的出现与肝硬化患者预后和死亡风险密切相关^[79, 81-82]。

十、治疗目标

治疗的目标：最大限度地长期抑制 HBV 复制，减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、HCC 及其他并发症的发生，从而改善生活质量和延长生存时间。在治疗过程中，对于部分适合的患者应尽可能追求 CHB 的临床治愈，即停止治疗后持续的病毒学应答、HBsAg 消失、并伴有 ALT 复常和肝脏组织病变改善。

治疗终点：

(1) 理想的终点：HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性患者，停药后获得持久的 HBsAg 消失，可伴或不伴 HBsAg 血清学转换。

(2) 满意的终点：HBeAg 阳性患者，停药后获得持续的病毒学应答，ALT 复常，并伴有 HBeAg 血清学转换；HBeAg 阴性患者，停药后获得持续的病毒学应答和 ALT 复常。

(3) 基本的终点：如无法获得停药后持续应答，抗病毒治疗期间长期维持病毒学应答 (HBV DNA 检测不到)。

十一、抗病毒治疗的适应证

抗病毒治疗的适应证主要根据血清 HBV DNA 水平、血清 ALT 和肝脏疾病严重程度来决定^[78, 83-84]，同时结合患者年龄、家族史和伴随疾病等因素，综合评估患者疾病进展风险后决定是否启动抗病毒治疗 (图 1)。动态的评估比单次的检测更具有临床意义。对 HBeAg 阳性患者，发现 ALT 水平升高后，可以考虑观察 3 ~ 6 个月，如未发生自发性 HBeAg 血清学转换，且 ALT 持续升高，再考虑抗病毒治疗。

推荐接受抗病毒治疗的人群需同时满足以下条件^[9, 80, 83, 85]：

(1) HBV DNA 水平：HBeAg 阳性患者，HBV DNA ≥ 20 000 IU/ml (相当于 10⁵ 拷贝/ml)；HBeAg 阴性患者，HBV DNA ≥ 2 000 IU/ml (相当于 10⁴ 拷贝/ml)；

(2) ALT 水平：一般要求 ALT 持续升高 ≥ 2 × ULN；如用干扰素治疗，一般情况下 ALT 应 ≤ 10 × ULN，血清总胆红素应 < 2 × ULN；

对持续 HBV DNA 阳性、达不到上述治疗标准、但有以下情形之一者，疾病进展风险较大，可考虑给予抗病毒治疗：

(1) 存在明显的肝脏炎症 (2 级以上) 或纤维化，特别是肝纤维化 2 级以上 (A1)。

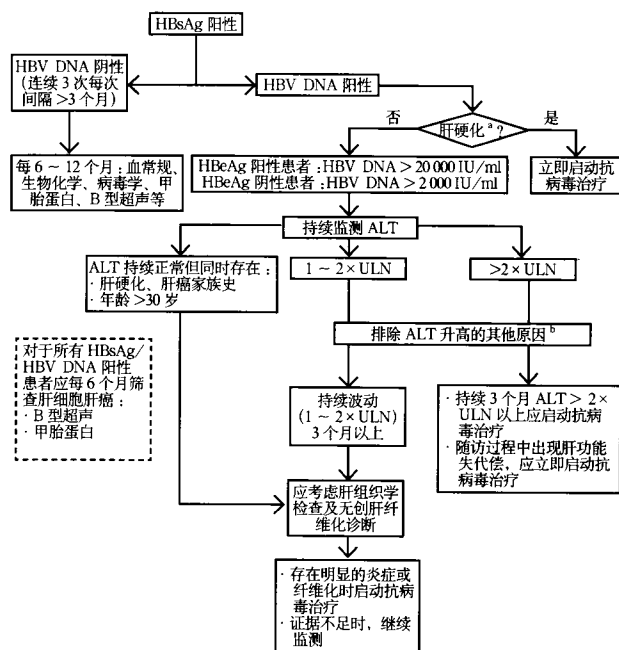
(2) ALT 持续处于 1 × ULN 至 2 × ULN 之间，特别是年龄 > 30 岁者，建议行肝活组织检查或无创性检查，若明显肝脏炎症或纤维化则给予抗病毒治疗 (B2)。

(3) ALT 持续正常 (每 3 个月检查 1 次)，年龄 > 30 岁，伴有肝硬化或 HCC 家族史，建议行肝活组织检查或无创性检查，若明显肝脏炎症或纤维化则给予抗病毒治疗 (B2)。

(4) 存在肝硬化的客观依据时，无论 ALT 和 HBeAg 情

况, 均建议积极抗病毒治疗 (A1)。

需要特别提醒的是, 在开始治疗前应排除合并其他病原体感染或药物、酒精和免疫等因素所致的 ALT 升高, 尚需注意应用降酶药物后 ALT 暂时性正常。



注: ^a: 肝硬化: ①组织学或临床提示存在肝硬化的证据; ②病因学明确的 HBV 感染证据。通过病史或相应的检查予以明确或排除其他常见引起肝硬化的病因如 HCV 感染、酒精和药物等。^b: ALT 升高的其他常见原因: 其他病原体感染药、药物、酒精、免疫、脂肪肝等

图 1 慢性乙型肝炎病毒感染者管理流程图

十二、普通 IFN α 和 Peg IFN α 治疗

我国已批准普通 IFN α 和 Peg IFN α 用于治疗 CHB。

(一) 普通 IFN α 和 Peg IFN α 治疗的方案及疗效

普通 IFN α 治疗 CHB 患者具有一定的疗效。Peg IFN α 相较于普通 IFN α 能取得相对较高的 HBeAg 血清学转换率、HBV DNA 抑制及生物化学应答率^[86]。多项国际多中心随机对照临床试验显示, HBeAg 阳性的 CHB 患者, 采用 Peg IFN α -2a 180 μ g/周治疗 48 周, 停药随访 24 周时 HBeAg 血清学转换率为 32% ~ 36%, 其中基线 ALT 2 ~ 5 \times ULN 患者停药 24 周 HBeAg 血清学转换率为 44.8%, ALT 5 ~ 10 \times ULN 患者为 61.1%; 停药 24 周时 HBsAg 转换率为 2.3 ~ 3%^[80, 87]。研究结果显示, 对于 HBeAg 阳性的 CHB, 应用 Peg IFN α -2b 也可取得类似的 HBV DNA 抑制、HBeAg 血清学转换和 HBsAg 清除率^[80], 停药 3 年 HBsAg 清除率为 11%^[88]。

对 HBeAg 阴性 CHB 患者 (60% 为亚洲人) 用 Peg IFN α -2a 治疗 48 周, 停药随访 24 周时 HBV DNA < 2 000 IU/ml 的患者为 43%, 停药后随访 48 周时为 42%; HBsAg 消失率在停药随访 24 周时为 3%, 停药随访至 3 年时增加至 8.7%^[80], 停药 5 年增加至 12%^[89]。有研究结果显示延长 Peg IFN α 疗程至 2 年可提高治疗应答率^[90-91], 但考虑延长治疗带来的更多不良反应和经济负担, 从药物经济学角度考虑,

现阶段并不推荐延长治疗。

(二) Peg IFN α 与 NAs 联合或序贯治疗: 同步 Peg IFN α 与 NAs 的联合治疗方案是否能提高疗效仍不确切。同步联合方案较 Peg IFN α 单药在治疗结束时 HBeAg 转换、HBsAg 清除、病毒学应答、生物化学应答等方面存在一定优势, 但未显著改善停药后的持久应答率^[92-94]。另有研究结果显示在 Peg IFN α 基础上加用恩替卡韦 (entecavir, ETV), 并未提高 HBeAg 血清学转换率以及 HBsAg 清除率^[95]。

使用 NAs 降低病毒载量后联合或序贯 Peg IFN α 的方案, 较 NAs 单药在 HBeAg 血清学转换及 HBsAg 下降方面有一定的优势^[96-100]。一项多中心随机开放研究结果显示, HBeAg 阳性 CHB 患者使用 ETV 单药治疗 9 ~ 36 个月并达到 HBV DNA < 1 000 拷贝/ml 以及 HBeAg < 100 PEIU/ml 的患者, 序贯 Peg IFN α -2a 治疗 48 周的患者相对较继续使用 ETV 单药治疗患者有较高的 HBeAg 血清学转换率 (14.9% 比 6.1%) 和 HBsAg 清除率 (8.5% 比 0%)^[97]; 另一项研究结果显示 HBeAg 阳性患者接受 NAs [拉米夫定 (lamivudine, LAM)、ETV 或阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil, ADV)] 治疗 1 ~ 3 年后达到 HBV DNA < 200 IU/ml 及 HBeAg 转阴者, 再接受 Peg IFN α -2a 序贯治疗 48 周的 HBsAg 清除率及转换率分别为 16.2% 和 12.5%^[98]。然而, 上述 2 项研究中序贯使用 Peg IFN 治疗可能带来的更多不良反应和更大的经济负担, 因此需从药物经济学角度进一步评估。

(三) IFN α 抗病毒疗效的预测因素

1. 治疗前的预测因素: 具有以下因素的 HBeAg 阳性 CHB 患者接受 Peg IFN α 治疗 HBeAg 血清学转换率更高: (1) HBV DNA < 2×10^8 IU/ml; (2) 高 ALT 水平; (3) 基因型为 A 或 B 型; (4) 基线低 HBsAg 水平; (5) 肝组织炎症坏死 G2 以上; HBeAg 阴性 CHB 患者尚无有效的治疗前预测病毒学应答的因素^[78]。在有抗病毒指征的患者中, 相对年轻的患者 (包括青少年患者)、希望近年内生育的患者、期望短期完成治疗的患者和初次接受抗病毒治疗的患者, 可优先考虑 Peg IFN α 治疗。

2. 治疗过程中的预测因素: HBeAg 阳性 CHB 患者治疗 24 周 HBsAg 和 HBV DNA 的定量水平是治疗应答的预测因素^[78]。接受 Peg IFN α 治疗, 如果 24 周 HBsAg < 1 500 IU/ml, 继续单药治疗至 48 周可获得较高的 HBeAg 血清学转换率^[87]。若经过 24 周治疗 HBsAg 定量仍 > 20 000 IU/ml, 建议停止 Peg IFN α 治疗^[101], 改用 NAs 治疗。

HBeAg 阴性 CHB 患者治疗过程中 HBsAg 的下降、HBV DNA 水平是停药后持续病毒学应答的预测因素^[89]。如果经过 12 周治疗后 HBsAg 未下降且 HBV DNA 较基线下降 < $2 \log_{10}$ IU/ml, 应考虑停止 Peg IFN α 治疗^[102-103], 改用 NAs 治疗。具体请参见“抗病毒治疗推荐意见”。

(四) IFN α 的不良反应及其处理

1. 流感样症候群: 表现为发热、头痛、肌痛和乏力等, 可在睡前注射 IFN α , 或在注射的同时服用解热镇痛药。

2. 一过性外周血细胞减少: 如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.75 \times 10^9/L$ 和 (或) 血小板 < $50 \times 10^9/L$, 应降低

IFN α 剂量; 1~2周后复查, 如恢复, 则逐渐增加至原量。中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 和(或)血小板 $< 25 \times 10^9/L$, 则应暂停使用IFN α 。对中性粒细胞明显降低者, 可试用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗。

3. 精神异常: 可表现为抑郁、妄想和重度焦虑等精神病症状。对症状严重者, 应及时停用IFN α , 必要时会同精神心理方面的专科医师进一步诊治。

4. 自身免疫现象: 一些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、血小板减少、银屑病、白斑、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮样综合征等, 应请相关科室医师共同诊治, 严重者应停药。

5. 其他少见的不良反应包括肾脏损害、心血管并发症、视网膜病变、听力下降和间质性肺炎等, 应停止IFN α 治疗。

(五) IFN α 治疗的禁忌证

IFN α 治疗的绝对禁忌证包括: 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、未控制的自身免疫性疾病、伴有严重感染, 视网膜疾病, 心力衰竭和慢性阻塞性肺病等基础疾病。

IFN α 治疗的相对禁忌证包括: 甲状腺疾病, 既往抑郁病史, 未有效控制的糖尿病和高血压病, 治疗前中性粒细胞计数 $< 1.5 \times 10^9/L$ 和(或)血小板计数 $< 90 \times 10^9/L$ 。

十三、NAs 治疗和监测

(一) 5种NAs药物疗效(表4、表5)

1. ETV: III期临床试验ETV治疗48周时, HBeAg阳性CHB患者中, HBV DNA转阴(< 300 拷贝/ml)率为67%、HBeAg血清学转换率为21%、ALT复常率为68%、肝组织病变改善率为72%^[104]。在HBeAg阴性CHB患者中, HBV DNA转阴(< 300 拷贝/ml)率为90%、ALT复常率为78%、肝组织病变改善率为70%^[105]。

ETV治疗5年的随访研究表明, HBeAg阳性CHB患者HBV DNA转阴(< 300 拷贝/ml)率94%、ALT复常率为80%^[106]。在NAs初治CHB患者中(HBeAg阳性或阴性), ETV治疗5年的累积耐药发生率为1.2%, 然而, 在已发生LAM耐药的患者中, ETV治疗5年的累积基因型耐药发生率升高至51%^[107]。应用ETV治疗5年的肝脏组织病理研究结果显示, 88% (55/57) 获得肝纤维化改善, 40% (4/10) 肝硬化逆转^[71, 108]。严重肝病患者有发生乳酸酸中毒的报告, 应引起关注。

2. 替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF): III期临床试验表明, TDF治疗48周时HBeAg阳性CHB患者中HBV DNA转阴(< 400 拷贝/ml)率为76%、HBeAg血清学转换率为21%、ALT复常率为68%。在HBeAg阴性CHB患者中HBV DNA转阴(< 400 拷贝/ml)率为93%、ALT复常率为76%^[109]。

TDF治疗5年的组织学改善率为87%, 纤维化逆转为51%; 在治疗前被诊断为肝硬化的患者中(Ishak评分为5或6), 经5年治疗后, 74%患者的Ishak评分下降至少1分^[72]。

经过8年TDF治疗, HBeAg阳性患者的HBV DNA转阴(< 400 拷贝/ml)率为98%, HBeAg血清学转换率为31%, HBsAg消失率为13%。HBeAg阴性患者的HBV DNA转阴(< 400 拷贝/ml)率为99.6%。未检测到TDF相关耐药。在长期治疗过程中, 2.2%的患者发生肌酐升高 ≥ 0.5 mg/dl, 1%的患者发生肌酐清除率低于50 ml/min, 长期用药的患者应警惕肾功能不全和低磷性骨病的发生^[110]。

TDF治疗NAs经治患者48周至168周的研究结果显示, 无论是LAM耐药、ADV耐药、ETV耐药, 还是ADV应答不佳、LAM和ADV联合耐药等情况, TDF都表现出较高的病毒学应答, 且耐受性良好^[111-114]。

3. 替比夫定(telbivudine, LdT): 国内III期临床试验的52周结果, 以及全球多中心104周研究结果均表明, LdT抗病毒活性优于LAM, 且耐药发生率低于LAM^[115-116], 但总体耐药率仍然偏高。基线HBV DNA $< 10^7$ 拷贝/ml及ALT $\geq 2 \times$ ULN的HBeAg阳性患者, 或HBV DNA $< 10^7$ 拷贝/ml的HBeAg阴性患者, 经LdT治疗24周时如达到HBV DNA < 300 拷贝/ml, 治疗到1年、2年时有更好的疗效和较低的耐药发生率^[117]。

LdT的总体不良事件发生率和LAM相似, 但治疗52周和104周时发生3~4级肌酸激酶(CK)升高者分别为7.5%和12.9%, 而LAM组分别为3.1%和4.1%^[115-116]。有个案发生肌炎、横纹肌溶解和乳酸酸中毒等的报道, 应引起关注。本品与IFN α 类合用时可致末梢神经病, 应列为禁忌。

4. ADV: 国内外随机双盲临床试验结果表明, HBeAg阳性CHB患者口服ADV可明显抑制HBV DNA复制、促进ALT复常、改善肝组织炎症坏死和纤维化。对HBeAg阳性患者治疗1、2、3和5年时, HBV DNA < 1000 拷贝/ml者分别为28%、45%、56%和58%, HBeAg血清学转换率分别为12%、29%、43%和48%; 耐药率分别为0%、1.6%、3.1%和20%^[118-119]。对HBeAg阴性患者治疗5年, HBV DNA < 1000 拷贝/ml者为67%、ALT复常率为69%; 治疗5年时的累积耐药基因突变发生率为29%^[120]。

ADV联合LAM, 对于LAM耐药的CHB患者能有效抑制HBV DNA, 且联合用药者对ADV的耐药发生率更低^[121]。

ADV长期治疗5年时, 血清肌酐升高超0.5 mg/dl者达3%, 但血清肌酐的升高为可逆性^[118, 120]。国家食品药品监督管理总局(CFDA)要求警惕ADV长期使用后可能导致低磷血症及骨软化风险。骨软化主要是非矿化的骨样组织增生, 骨质软化, 易产生骨痛、骨畸形、骨折等一系列临床症状和体征。长期用药的患者应警惕肾功能不全和低磷性骨病, 特别是范可尼综合征的发生。

5. LAM: 国内外随机对照临床试验结果表明, 口服LAM 100 mg, 1次/d, 可明显抑制HBV DNA水平; HBeAg血清学转换率随治疗时间延长而提高, 治疗1、2、3、4和5年时分别为16%、17%、23%、28%和35%^[122]。随机双盲临床试验表明, CHB伴明显肝纤维化和代偿期肝硬化患者经LAM治疗3年可延缓疾病进展、降低肝功能失代偿及HCC的发生率^[123]。失代偿期肝硬化患者经LAM治疗后也能

改善肝功能, 延长生存期^[124]。

随治疗时间延长, 病毒耐药突变的发生率增高(第 1、2、3、4 年分别为 14%、38%、49% 和 66%)^[122]。

(二) NAs 治疗中预测疗效和优化治疗

应用 NAs 治疗 CHB, 强调首选高耐药基因屏障的药物; 如果应用低耐药基因屏障的药物, 应该进行优化治疗以提高疗效和减少耐药性产生。一项前瞻性多中心临床试验 EFFORT 研究^[117]2 年结果表明, 对于 LdT 治疗早期应答良好的患者(24 周 HBV DNA < 300 拷贝/ml)继续单药治疗, 治疗 2 年 88.6% 的患者实现 HBV DNA < 300 拷贝/ml, HBeAg 血清学转换率为 41.3%, 耐药率为 5.5%; 对于 LdT 治疗早期应答不佳的患者(24 周 HBV DNA ≥ 300 拷贝/ml), 加用 ADV 优化治疗, 2 年 HBV DNA < 300 拷贝/ml 者为 71.1%, 耐药率为 0.5%。应用优化治疗方案后, 整体试验人群 2 年 HBV DNA < 300 拷贝/ml 者为 76.7%, 耐药率为 2.7%。从国内外研究数据来看, 优化治疗可以提高疗效减少耐药的产生, 但总体耐药发生率仍高于 ETV 和 TDF (非头对头比较)。

(三) NAs 治疗中的监测

1. 治疗基线相关指标检测: (1) 肝脏生物化学指标, 主要有 ALT、AST、胆红素和白蛋白等; (2) 病毒学和血清学标志物, 主要有 HBV DNA、HBsAg、HBeAg 和抗-HBe; (3) 根据病情需要, 检测血常规、血清肌酐和 CK 等, 必要时可检测血磷和乳酸; (4) 无创性肝纤维化检测, 如肝脏弹性检测; (5) 如条件允许, 治疗前可考虑肝活组织检查。

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、自行减量、自行延长服药间隔时间等情况, 确保患者已经了解随意停药可能导致的风险, 提高患者依从性。

3. 少见、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(主要见于 ADV 治疗)、低磷性骨病(主要见于 ADV 和 TDF 治疗)、肌炎(主要见于 LdT 治疗)、横纹肌溶解(主要见于 LdT 治疗)、乳酸酸中毒(可见于 LAM、ETV 和 LdT 治疗)等, 应引起关注。建议 NAs 治疗前仔细询问相关病史, 以减少风险。对治疗中出现血肌

表 4 HBeAg 阳性 CHB 患者各种抗病毒药物的疗效汇总

抗病毒药物	HBeAg 血清学转换率(%)	HBV DNA 转阴率(%)	ALT 复常率(%)	HBsAg 转阴率(%)	参考文献
短期治疗 (48 ~ 52 周)					
Peg IFN α-2a	32	14	41	3	125
Peg IFN α-2b	29	7	32	7	126
LAM	16 ~ 18	36 ~ 44	41 ~ 72	0 ~ 1	104, 125, 127-129
LdT	22	60	77	0.5	129
ETV	21	67	68	2	104
ADV	12 ~ 18	13 ~ 21	48 ~ 54	0	130
TDF	21	76	68	3	109
长期治疗 (2 ~ 8 年)					
Peg IFN α (停药后 3 年)	35	19	—	11	88
LAM (5 年)	22	—	58	—	122
LdT (2 年)	30	56	70	1.3	116
ETV (5 年)	—	94	80	5 (2 年)	106, 131
ADV (5 年)	29	55	77	—	132
TDF (8 年)	31	98	—	13	110

注: “—”: 无相关数据

表 5 HBeAg 阴性 CHB 患者各种抗病毒药物的疗效汇总

抗病毒药物	HBV DNA 转阴率(%)	ALT 复常率(%)	HBsAg 转阴率(%)	参考文献
短期治疗 (48 ~ 52 周)				
Peg IFN α-2a	19	59	3	133
LAM	72 ~ 73	71 ~ 79	0	129, 133, 134
LdT	88	74	0	129
ETV	90	78	0	105
ADV	51 ~ 63	72 ~ 77	0	109, 135
TDF	93	76	0	109
长期治疗 (2 ~ 8 年)				
Peg IFN α (停药后 3 年)	18	31	8	136
LAM	—	—	—	—
LdT (2 年)	82	78	0.5	116
ETV	—	—	—	—
ADV (5 年)	67	69	5	120
TDF (8 年)	99	—	1.1	110

注: “—”: 无相关数据

酐、CK、乳酸脱氢酶明显升高或血磷下降,并伴相关临床表现者如全身情况变差、明显肌痛、肌无力、骨痛等症状的患者,应密切观察,一旦确诊为药物相关的肾损害、低磷血症、肌炎、横纹肌溶解或乳酸酸中毒等,应及时停药或改用其他药物,并给予积极的相应治疗干预。

4. 耐药监测: 耐药是 NAs 长期治疗 CHB 所面临的主要问题之一。耐药可引发病学突破、生物化学突破、病毒学反弹及肝炎发作,少数患者可出现肝功能失代偿、急性肝功能衰竭,甚至死亡^[137]。

(四) NAs 耐药的预防和处理

1. 严格评估患者是否需要抗病毒治疗: 对于肝脏炎症病变轻微、难以取得持续应答的患者(如 ALT 正常、HBeAg 阳性的免疫耐受期),特别是当这些患者年龄 < 30 岁时,不宜开始抗病毒治疗。

2. NAs 的选择: 初治时优先推荐 ETV 或 TDF。

3. 治疗中定期检测 HBV DNA 以及时发现原发性无应答或病毒学突破。一旦发生病毒学突破,需要进行基因型耐药的检测,并尽早给予挽救治疗(表 6)。对于 NAs 发生耐药者,改用 Peg IFN α 治疗的应答率较低^[138]。

表 6 NAs 耐药挽救治疗推荐

耐药种类	推荐药物
LAM 或 LdT 耐药	换用 TDF, 或加用 ADV
ADV 耐药, 之前未使用 LAM	换用 ETV, 或 TDF
治疗 LAM/LdT 耐药时出现对 ADV 耐药	换用 TDF, 或 ETV+ADV
ETV 耐药	换用 TDF, 或加用 ADV
发生多药耐药突变 (A181T+N236T+M204V)	ETV+TDF, 或 ETV+ADV

十四、抗病毒治疗推荐意见及随访管理

抗病毒治疗推荐意见:

(一) HBeAg 阳性 CHB

在 HBV 感染自然史中,部分 ALT 升高的 HBeAg 阳性 CHB 患者在随访过程中随着肝内炎症活动的减轻,可出现自发的 HBeAg 血清学转换,ALT 恢复正常^[139]。因此,对于 ALT 升高的 HBeAg 阳性 CHB 患者可以先观察 3~6 个月,如未发生自发性的 HBeAg 血清学转换且 ALT 持续升高,再考虑开始抗病毒治疗^[140]。

药物选择

推荐意见 5: 对初治患者优先推荐选用 ETV、TDF 或 Peg IFN (A1)。对于已经开始服用 LAM 或 LdT 的患者,如果治疗 24 周后病毒定量 > 300 拷贝/ml,改用 TDF 或加用 ADV 治疗;对于已经开始服用 ADV 的患者,如果治疗 24 周后病毒定量较基线下降 < 2 log₁₀ IU/ml,改用 ETV 或 TDF^[117,141] (A1)。

推荐疗程

推荐意见 6: NAs 的总疗程建议至少 4 年,在达到 HBV DNA 低于检测值下限、ALT 复常、HBeAg 血清学转换后,再巩固治疗至少 3 年(每隔 6 个月复查 1 次)仍保持不变者,可考虑停药,但延长疗程可减少复发^[142-145] (B1)。

推荐意见 7: IFN α 和 Peg IFN α 的推荐疗程为 1 年,

若经过 24 周治疗 HBsAg 定量仍 > 20 000 IU/ml,建议停止治疗^[146],改用 NAs 治疗 (B1)。

(二) HBeAg 阴性 CHB

HBeAg 阴性患者抗病毒治疗具体疗程不明确,且停药后肝炎复发率高,因此治疗疗程宜长^[147]。

药物选择

推荐意见 8: 对初治患者优先推荐选用 ETV、TDF 或 Peg IFN (A1)。对于已经开始服用 LAM 或 LdT 的患者,如果治疗 24 周后病毒定量 > 300 拷贝/ml,改用 TDF 或加用 ADV 治疗;对于已经开始服用 ADV 的患者:如果治疗 24 周后病毒定量较基线下降 < 2 log₁₀ IU/ml,改用 ETV 或 TDF 治疗 (A1)。

推荐疗程

推荐意见 9: NAs 治疗建议达到 HBsAg 消失且 HBV DNA 检测不到,再巩固治疗 1 年半(经过至少 3 次复查,每次间隔 6 个月)仍保持不变时,可考虑停药^[143,148] (B1)。

推荐意见 10: IFN α 和 Peg IFN α 的推荐疗程为 1 年。若经过 12 周治疗未发生 HBsAg 定量的下降,且 HBV DNA 较基线下降 < 2 log₁₀ IU/ml,建议停用 IFN α ^[103],改用 NAs 治疗 (B1)。

(三) 代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化

对于病情已经进展至肝硬化的患者,需要长期抗病毒治疗。

药物选择

推荐意见 11: 对初治患者优先推荐选用 ETV 或 TDF (A1)。IFN α 有导致肝功能衰竭等并发症的可能,因此禁用于失代偿期肝硬化患者,对于代偿期肝硬化患者也应慎用^[149] (A1)。

患者的随访管理:

1. 慢性 HBV 携带者和非活动性 HBsAg 携带者的随访: 慢性 HBV 携带者因处于免疫耐受期,一般情况下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,一般不推荐抗病毒治疗^[140],但对于年龄超过 35 岁、有 HCC 家族史的高病毒载量患者需要考虑抗病毒治疗。必须注意相当一部分免疫耐受期患者在成年后随着免疫耐受的打破会出现肝炎活动^[46]。因此,对于 HBV 携带者应每 3~6 个月进行血常规、生物化学、病毒学、AFP、B 型超声和无创肝纤维化等检查,必要时行肝活组织检查,若符合抗病毒治疗指征,应及时启动治疗。

非活动性 HBsAg 携带者也不推荐抗病毒治疗,但此类患者有发展成 HBeAg 阴性 CHB 的可能,且长期随访仍有发生 HCC 的风险^[150],因此建议每 6 个月进行血常规、生物化学、病毒学、AFP、B 型超声和无创肝纤维化等检查。若符合抗病毒治疗指征,也应及时启动治疗。

2. 抗病毒治疗过程中的患者随访(表 7): 抗病毒治疗过程中定期随访的目的是为了监测抗病毒治疗的疗效、用药依从性,以及耐药和不良反应。

3. 治疗结束后的患者随访: 治疗结束后对停药患者进行密切随访的目的在于能够评估抗病毒治疗的长期疗效,监测疾病的进展以及 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 3 个月内应每月检测 1 次

表 7 抗病毒治疗过程中的检查项目及频率

检查项目	IFN 治疗患者建议检测频率	NAs 治疗患者建议检测频率
血常规	治疗第 1 个月每 1 ~ 2 周检测 1 次, 以后每月检测 1 次至治疗结束	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
生物化学指标	每月检测 1 次直至治疗结束	每 3 ~ 6 个月检测 1 次直至治疗结束
HBV DNA	每 3 个月检测 1 次直至治疗结束	每 3 ~ 6 个月检测 1 次直至治疗结束
HBsAg/ 抗-HBs/HBeAg/ 抗-HBe	每 3 个月检测 1 次	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
甲胎蛋白 (AFP)	每 6 个月检测 1 次	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
肝硬度测定值 (LSM)	每 6 个月检测 1 次	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
甲状腺功能和血糖	每 3 个月检测 1 次, 如治疗前就已存在甲状腺功能异常或已患糖尿病, 建议应每个月检查甲状腺功能和血糖水平	根据既往病情决定
精神状态	密切观察, 定期评估精神状态; 对出现明显抑郁症状和有自杀倾向的患者, 应立即停止治疗并密切监护	根据既往病情决定
腹部超声	每 6 个月检测 1 次, 肝硬化患者每 3 个月检测 1 次。如 B 型超声发现异常, 建议行 CT 或 MRI 检查	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
其他检查	根据患者病情决定	服用 LdT 的患者, 应每 3 ~ 6 个月监测肌酸激酶; 服用 TDF 或 ADV 的患者应每 3 ~ 6 个月监测肌酐和血磷

肝功能, HBV 血清学标志物及 HBV DNA; 之后每 3 个月检测 1 次肝功能, HBV 血清学标志物及 HBV DNA, 至少随访 1 年时间, 以便及时发现肝炎复发及肝脏功能恶化。此后, 对于持续 ALT 正常且 HBV DNA 低于检测值下限者, 建议至少半年进行 1 次 HBV DNA、肝功能、AFP 和超声影像检查。对于 ALT 正常但 HBV DNA 阳性者, 建议每 6 个月进行 1 次 HBV DNA 和 ALT, AFP 和超声影像检查。对于肝硬化患者, 应每 3 个月检测 AFP 和腹部超声显像, 必要时做 CT 或 MRI 以早期发现 HCC。对肝硬化患者还应每 1 ~ 2 年进行胃镜检查, 以观察有无食管胃底静脉曲张及其进展情况。

十五、特殊人群抗病毒治疗推荐意见

1. 无应答及应答不佳患者: 经过规范的普通 IFN α 或 Peg IFN α 治疗无应答的患者, 应选用 NAs 重新治疗 (A1)。在依从性良好的情况下, 使用耐药基因屏障低的 NAs 治疗后原发无应答或应答不佳的患者, 应及时调整治疗方案继续治疗^[117, 141] (A1)。对于使用 ETV 或 TDF 治疗后出现原发无应答或应答不佳的患者, 是否需要调整治疗方案目前仍未阐明^[151]。

2. 应用化学治疗和免疫抑制剂治疗的患者: 慢性 HBV 感染患者在接受肿瘤化学治疗或免疫抑制治疗过程中, 大约有 20% ~ 50% 的患者可以出现不同程度的乙型肝炎再活动, 重者出现急性肝功能衰竭甚至死亡。高病毒载量是发生乙型肝炎再活动最重要的危险因素^[152]。预防性抗病毒治疗可以明显降低乙型肝炎再活动^[153]。并建议选用强效低耐药的 ETV 或 TDF 治疗^[154]。

对于所有因其他疾病而接受化学治疗或免疫抑制剂治疗的患者, 在起始治疗前都应常规筛查 HBsAg、抗-HBc 和 HBV DNA, 并评估接受免疫抑制剂的风险程度。在开始免疫抑制剂及化学治疗药物前 1 周开始应用抗病毒治疗。对 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性者, 若使用 B 细胞单克隆抗体等, 可以考虑预防使用抗病毒药物^[155-156] (A1)。在化学治疗和免疫抑制剂治疗停止后, 应当继续 NAs 治疗至少 6 个月; 若应用 B 细胞单克隆抗体者, 停止化学治疗后继续 NAs 治疗至少 12 个月。NAs 停用后可出现复发, 甚至病情恶化, 应注意随访和监测 (A1)。

3. HBV 和 HCV 合并感染患者的治疗: HBV 合并 HCV 感染要综合患者 HBV DNA 水平、HCV RNA 水平以及 ALT 情况, 采取不同治疗方案。对 HBV DNA 低于检测值下限, HCV RNA 可检出者参照抗 HCV 治疗方案 (A1)。HBV DNA 和 HCV RNA 均可检出, 应先用标准剂量 Peg IFN α 和利巴韦林治疗 3 个月, 如 HBV DNA 下降 $< 2 \log_{10}$ IU/ml 或升高, 建议加用 ETV 或 TDF 治疗; 或换用抗 HCV 直接作用抗病毒药物并加用 ETV 或 TDF 治疗^[9, 56, 157-159] (A1)。

4. HBV 和 HIV 合并感染患者的治疗: 对于近期不需要进行抗逆转录病毒治疗 (antiretroviral therapy, ART) (CD_4^+T 淋巴细胞 $> 500/\mu l$), 如符合 CHB 抗病毒治疗标准的患者, 建议使用 Peg IFN α 或 ADV 抗 HBV 治疗 (C1)。对一过性或轻微 ALT 升高 ($1 \sim 2 \times$ ULN) 的患者, 建议肝活组织检查或无创肝纤维化评估 (B2)。

CD_4^+T 淋巴细胞 $\leq 500/\mu l$ 时, 无论 CHB 处于何种阶段, 均应开始 ART, 优先选用 TDF 加 LAM, 或 TDF 加恩曲他滨 (FTC)^[2, 160-162] (A1)。对于正在接受 ART 且治疗有效的患者, 若 ART 方案中无抗 HBV 药物, 则可加用 NAs 或 Peg IFN α 治疗 (C2)。

当需要改变 ART 方案时, 除非患者已经获得 HBeAg 血清学转换, 并完成了足够的巩固治疗时间, 不应当在无有效药物替代前中断抗 HBV 的有效药物 (B1)。

5. 乙型肝炎导致的肝功能衰竭: 对 HBsAg 阳性或 HBV DNA 阳性的急性、亚急性、慢加急性及慢性肝功能衰竭患者应尽早应用 NAs 抗病毒治疗^[3, 163-167] (A1), 建议选择 ETV 或 TDF (A1)。抗病毒治疗应持续至发生 HBsAg 血清学转换 (C1)。肝功能衰竭患者抗病毒治疗中应注意监测血浆乳酸水平 (C1)。

6. 乙型肝炎导致的 HCC: 对于 HBV 相关的 HCC 患者, 外科手术切除、肝动脉化学治疗栓塞、放射治疗或消融等治疗可导致 HBV 复制活跃。较多的研究结果显示, HCC 肝切除时 HBV DNA 水平是预测术后复发的独立危险因素之一, 且抗病毒治疗可显著延长 HCC 患者的无复发生存期及提高总体生存率^[168-169]。因此, 对 HBV DNA 阳性的 HCC 患者建议

应用 NAs 抗病毒治疗，并优先选择 ETV 或 TDF 治疗 (A1)。

7. 肝移植患者：对于 HBV 相关疾病接受肝移植的患者，推荐尽早使用抑制 HBV 作用强且耐药发生率低的 NAs 治疗，以获得尽可能低的病毒载量，防止移植肝再感染。对于移植肝 HBV 再感染低风险患者，即移植前患者 HBV DNA 不可测，可在移植前直接予以 ETV 或 TDF 治疗，术后无需使用 HBIG^[170] (B1)。对于移植肝 HBV 再感染高风险患者，术中无肝期给予 HBIG，移植后主要抗病毒方案为 NAs 联合低剂量 HBIG，其中选择 ETV 或 TDF 联合低剂量 HBIG 能更好地抑制肝移植术后乙型肝炎复发^[170-172] (A1)。对于已经使用其他 NAs 药物的患者需密切监测耐药发生，及时调整治疗方案。HBV 相关肝移植患者需要终身应用抗病毒药物以预防乙型肝炎复发^[173] (A1)。

8. 妊娠相关情况处理：有生育要求的 CHB 患者，若有治疗适应证，应尽量在孕前应用 IFN 或 NAs 治疗，以期在孕前 6 个月完成治疗。在治疗期间应采取可靠避孕措施 (A1)。

对于妊娠期间 CHB 患者，ALT 轻度升高可密切观察，肝脏病变较重者，在与患者充分沟通并权衡利弊后，可以使用 TDF 或 LdT 抗病毒治疗 (A1)。

对于抗病毒治疗期间意外妊娠的患者，如应用 IFN α 治疗，建议终止妊娠 (B2)。如应用口服 NAs 药物：若应用的是妊娠 B 级药物 (LdT 或 TDF) 或 LAM，在充分沟通、权衡利弊的情况下，可继续治疗；若应用的是 ETV 和 ADV，在充分沟通、权衡利弊的情况下，需换用 TDF 或 LdT 继续治疗，可以继续妊娠^[174-175] (A1)。

免疫耐受期妊娠患者血清 HBV DNA 高载量是母婴传播的高危因素之一，新生儿标准乙型肝炎免疫预防及母亲有效的抗病毒治疗可显著降低 HBV 母婴传播的发生率。妊娠中后期如果 HBV DNA 载量 $>2 \times 10^6$ IU/ml，在与患者充分沟通、知情同意基础上，可于妊娠第 24 ~ 28 周开始给予 TDF、LdT 或 LAM (A1)。可于产后停药，并加强随访和监测。产后可以母乳喂养^[16, 176-178] (C2)。

男性抗病毒治疗患者的生育问题：应用 IFN α 治疗的男性患者，应在停药后 6 个月方可考虑生育；应用 NAs 抗病毒治疗的男性患者，目前尚无证据表明 NAs 治疗对精子的不良影响，可在与患者充分沟通的前提下考虑生育 (C2)。

9. 儿童患者：儿童 HBV 感染者常处于免疫耐受期，通常不考虑抗病毒治疗。对于进展期肝病或肝硬化患儿，应及时抗病毒治疗，但需考虑长期治疗安全性及耐药性问题。目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于儿童患者治疗的药物包括普通 IFN α (2 ~ 17 岁)、LAM (2 ~ 17 岁)、ADV (12 ~ 17 岁)、ETV (2 ~ 17 岁) 和 TDF (12 ~ 17 岁)。临床试验表明普通 IFN α 治疗儿童患者的疗效与成人患者相当。IFN α 用于儿童患者的推荐剂量为每周 3 次，每次 3 ~ 6 MU/m² 体表面积，最大剂量不超过 10 MU/m²。但 IFN α 不能用于 1 岁以下儿童治疗。在充分知情同意的基础上，2 ~ 11 岁也可选用 ETV 治疗，12 ~ 17 岁可选用 ETV 或 TDF 治疗 (A1)。剂量参照美国 FDA 和世界卫生组织 (WHO) 推荐意见 (表 8)^[9, 179-181]。

表 8 儿童使用核苷 (酸) 类药物的推荐剂量

药物	体质量 (kg)	剂量 (mg/d)
ETV (年龄 ≥ 2 岁)	10 ~ 11	0.15
	$>11 \sim 14$	0.20
	$>14 \sim 17$	0.25
	$>17 \sim 20$	0.30
	$>20 \sim 23$	0.35
	$>23 \sim 26$	0.40
	$>26 \sim 30$	0.45
	>30	0.50
TDF (年龄 ≥ 12 岁)	≥ 35	300

10. 肾功能损害患者：NAs 抗病毒治疗是 HBV 相关肾小球肾炎治疗的关键，推荐使用强效、低耐药的药物。NAs 多数以药物原型通过肾脏清除，因此，用药时需根据患者的肾功能受损程度进行给药间隔和 (或) 剂量调整，具体剂量调整方案可参考相关药品说明书。对于已经存在肾脏疾患及其高危风险的 CHB 患者，应尽可能避免应用 ADV 或 TDF。有研究提示 LdT 可能具有改善估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 的作用，但其机制不明。对于存在肾损害风险的 CHB 患者，推荐使用 LdT 或 ETV 治疗^[9, 179-181] (B1)。

推荐意见 12：经过规范的普通 IFN α 或 Peg IFN α 治疗无应答的患者，可用 NAs 再治疗。在依从性良好的情况下，对于使用耐药基因屏障低的 NAs 治疗后原发无应答或应答不佳的患者，应及时调整治疗方案继续治疗 (A1)。

推荐意见 13：对于所有因其他疾病而接受化学治疗和免疫抑制治疗的患者，在起始治疗前都应常规筛查 HBsAg、抗-HBc 和 HBV DNA，在开始免疫抑制剂及化学治疗药物前 1 周开始应用抗病毒治疗，优先选择 ETV 或 TDF。对 HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性者，若使用 B 淋巴细胞单克隆抗体等，可以考虑预防使用抗病毒药物 (A1)。

推荐意见 14：对于 HBV 合并 HIV 感染者，若 CD₄⁺T 淋巴细胞 $\leq 500/\mu\text{l}$ 时，无论 CHB 处于何种阶段，均应开始针对艾滋病的联合抗病毒治疗 (ART)，优先选用含有 TDF 加 LAM，或 TDF 加恩曲他滨 (FTC) 的方案 (A1)。

推荐意见 15：对 HBsAg 阳性或 HBV DNA 阳性的急性、亚急性、慢加急性及慢性肝功能衰竭患者均应尽早应用 NAs 抗病毒治疗，建议选择 ETV 或 TDF (A1)。

推荐意见 16：对 HBV DNA 阳性的 HCC 患者建议应用 NAs 抗病毒治疗，并优先选择 ETV 或 TDF 治疗 (A1)。

推荐意见 17：对于移植前患者 HBV DNA 不可测的 HBV 再感染低风险患者，可在移植前予 ETV 或 TDF 治疗，术后无需使用 HBIG (B1)。对于移植肝 HBV 再感染高风险患者，肝移植后主要抗病毒方案为 NAs 联合低剂量 HBIG，其中选择 ETV 或 TDF 联合低剂量 HBIG 能更好地抑制肝移植术后乙型肝炎复发 (A1)。

推荐意见 18：妊娠期间乙型肝炎发作患者，ALT 轻度升高可密切观察，肝脏病变较重者，在与患者充分沟通并权衡利弊后，可以使用 TDF 或 LdT 抗病毒治疗 (A1)。

推荐意见 19：对于抗病毒治疗期间意外妊娠的患者，如

应用 IFN α 治疗, 建议终止妊娠 (B2)。若应用的是妊娠 B 级药物 (LdT 或 TDF) 或 LAM, 治疗可继续; 若应用的是 ETV 和 ADV, 需换用 TDF 或 LdT 继续治疗, 可以继续妊娠 (A1)。

推荐意见 20: 为进一步减少 HBV 母婴传播, 免疫耐受期妊娠中后期 HBV DNA $> 2 \times 10^6$ IU/ml, 在充分沟通知情同意基础上, 可于妊娠第 24 ~ 28 周开始给予 TDF、LdT 或 LAM (A1)。可于产后停药, 并加强随访和监测。产后可以母乳喂养 (C2)。

推荐意见 21: 对于儿童进展期肝病或肝硬化患儿, 应及时抗病毒治疗, 但需考虑长期治疗安全性及耐药性问题。2 ~ 11 岁可选用 IFN α 或 ETV 治疗, 12 ~ 17 岁可选用 IFN α 、ETV 或 TDF 治疗 (A1)。

推荐意见 22: 应用 NAs 治疗 HBV 相关肾小球肾炎, 推荐使用强效、低耐药的药物。对于已经存在肾脏疾患及其高危风险的 CHB 患者, 应尽可能避免应用 ADV 或 TDF。对于存在肾损害风险的 CHB 患者, 推荐使用 LdT 或 ETV 治疗 (B1)。

十六、待解决的问题

1. 生物学标志在乙型肝炎自然史、治疗指征、疗效预测及预后判断方面的地位和作用;

2. 肝纤维化无创诊断手段在治疗适应证、疗效判断及长期随访中的地位 and 作用;

3. NAs 和 IFN α 联合 / 序贯方案的疗效确认及成本效果分析;

4. 寻找预测 NAs 停药的临床标准及生物学标志;

5. 长期 NAs 治疗对肝硬化逆转、HCC 发生率的影响;

6. 长期 NAs 治疗的安全性以及妊娠期 NA 治疗对母婴长期安全性的影响;

7. 基于长期随访队列及大数据库的临床疗效研究;

8. 探索建立医患互动新型慢病管理模式, 提高患者依从性;

9. 开展卫生经济学研究、探索降低药物价格、提高治疗可及性的有效途径;

10. 探索清除 HBsAg 的新疗法及 HBsAg 清除后的长期临床转归。

作者按姓氏笔画排序:

王贵强 王福生 成军 任红 庄辉 孙剑
李兰娟 李杰 孟庆华 赵景民 段钟平 侯金林
贾继东 唐红 盛吉芳 彭劼 鲁凤民 谢青
魏来

参 考 文 献

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. Vaccine, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [3] Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact[J]. Int J Epidemiol, 2005, 34(6): 1329-1339.
- [4] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [5] Fung J, Seto WK, Lai CL, et al. Profiles of HBV DNA in a large population of Chinese patients with chronic hepatitis B: implications for antiviral therapy[J]. J Hepatol, 2011, 54(2): 195-200.
- [6] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47): 6550-6557.
- [7] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China[J]. J Infect Dis, 2009, 200(1): 39-47.
- [8] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1): 3-4.
- [9] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[R]. Geneva: WHO, 2015.
- [10] Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents[J]. MMWR Recomm Rep, 2005, 54(RR-16): 1-31.
- [11] Chinese Center for Disease Control and Prevention. The rules of management for the hepatitis B vaccination plan for children(trying out). 2002. (in Chinese)
中国疾病预防控制中心. 乙型肝炎疫苗儿童计划免疫技术管理规程(试行). 2002.
- [12] Xia GL, Gong J, Wang JJ, et al. Efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and low-dose hepatitis B immune globulin in preventing mother-infant transmission of hepatitis B virus infection[J]. Chin J Epidemiol, 2003, 24(5): 362-365. (in Chinese)
夏国良, 龚健, 王继杰, 等. 重组乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播方案的保护效果评价[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(5): 362-365.
- [13] Singh AE, Plitt SS, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(7): 468-473.
- [14] Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options[J]. Cleve Clin J Med, 2009, 76 Suppl 3: S25-29.
- [15] Han L, Zhang HW, Xie JX, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(38): 4321-4333.
- [16] Han GR, Cao MK, 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.
- [17] Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(9): 2423-2429.
- [18] Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian

- multicentre study[J]. *Lancet*, 2005, 366(9494): 1379-1384.
- [19] U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2001, 50(RR-11): 1-52.
- [20] 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.
- [21] Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J[J]. *Semin Liver Dis*, 2013, 33(2): 97-102.
- [22] Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26 Suppl 1: 123-130.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Lim SG, Cheng Y, Guindon S, et al. Viral quasi-species evolution during hepatitis Be antigen seroconversion[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(3): 951-958.
- [26] Wang HY, Chien MH, Huang HP, et al. Distinct hepatitis B virus dynamics in the immunotolerant and early immunoclearance phases[J]. *J Virol*, 2010, 84(7): 3454-3463.
- [27] Liu F, Chen L, Yu DM, et al. Evolutionary patterns of hepatitis B virus quasispecies under different selective pressures: correlation with antiviral efficacy[J]. *Gut*, 2011, 60(9): 1269-1277.
- [28] Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B[J]. *Lancet*, 2003, 362(9401): 2089-2094.
- [29] 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.
- [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] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5 Suppl): S45-55.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection[J]. *Antivir Ther*, 2010, 15(2): 133-143.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Yim HJ, Lok AS. 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): S173-181.
- [41] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment[J]. *Semin Liver Dis*, 2006, 26(2): 142-152.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B[J]. *Semin Liver Dis*, 2003, 23(1): 47-58.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection[J]. *Gut*, 2012, 61 Suppl 1: i6-17.
- [50] 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.
- [51] Isogawa M, Tanaka Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(2): 179-189.
- [52] Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response[J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 65-91.
- [53] Bertoletti 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.
- [54] 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*, 2015. [Epub ahead of print]
- [55] 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.
- [56] Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection-EASL Special Conference[J]. *J Hepatol*,

- 2015, 63(5): 1238-1253.
- [57] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepatol Int*, 2012, 6(3): 531-561.
- [58] Ministry of Health of the People's Republic of China. Updated standards for the diagnosis and treatment of primary liver cancer[J]. *Chin J Hepatol*, 2012, 20(6): 419-426. (in Chinese)
中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)摘要[J]. *中华肝脏病杂志* 2012; 20(6): 419-426.
- [59] Wong GL, Chan HL, Tse YK, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 986-995.
- [60] Hann HW, Fu X, Myers RE, et al. Predictive value of alpha-fetoprotein in the long-term risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection-results from a clinic-based longitudinal cohort[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(15): 2319-2327.
- [61] 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.
- [62] Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients[J]. *Hepatology*, 2003, 37(5): 1114-1121.
- [63] Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-gamma-carboxyprothrombin[J]. *Liver Int*, 2011, 31(1): 22-35.
- [64] 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.
- [65] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2003, 38(2): 518-526.
- [66] 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.
- [67] Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(11): 2589-2600.
- [68] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado.EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1): 237-264.
- [69] Review Panel for Liver Stiffness Measurement. Recommendation for the clinical application of transient elastography in liver fibrosis assessment[J]. *Chin J Hepatol*, 2013, 21(6): 420-424. (in Chinese)
肝脏硬度评估小组. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家意见[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(6): 420-424.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] Li W, Zhao J, Zou Z, et al. Analysis of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA and serum viral markers in treatment-naive patients with acute and chronic HBV infection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89046.
- [74] 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.
- [75] Xu S, Wang Y. 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.
- [76] Ding H, Ma JJ, Wang WP, et al. Assessment of liver fibrosis: the relationship between point shear wave elastography and quantitative histological analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(3): 553-558.
- [77] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(11): 1118-1129.
- [78] 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.
- [79] Experts in combined team of the major special project of Ministry of Science and Technology supported by China's "Twelfth five-Year plan". Management of clinical diagnosis, evaluation, and antiviral therapy for HBV-related cirrhosis[J]. *Chin J Hepatol*, 2014, 22(5): 327-335. (in Chinese)
科技部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(5): 327-335.
- [80] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B(2010 version)[J]. *Chin J Hepatol*, 2011, 19(1): 13-24. (in Chinese)
中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1): 13-24.
- [81] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(4): 1246-1256.
- [82] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis[J]. *Lancet*, 383(9930): 1749-1761.
- [83] Caviglia GP, Abate ML, Pellicano R, et al. Chronic hepatitis B therapy: available drugs and treatment guidelines[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2015, 61(2): 61-70.
- [84] Vallet-Pichard A, Pol S. Hepatitis B virus treatment beyond the guidelines: special populations and consideration of treatment withdrawal[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2014, 7(4): 148-155.
- [85] Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(20): 6262-6278.
- [86] Zhao H, Kurbanov F, Wan MB, et al. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B

- e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(4): 541-548.
- [87] Liaw YF, Jia JD, Chan HL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C[J]. Hepatology, 2011, 54(5): 1591-1599.
- [88] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b[J]. Gastroenterology, 2008, 135(2): 459-467.
- [89] Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients[J]. Hepatol Int, 2013, 7(1): 88-97.
- [90] Lampertico P, Viganò M, Colombo M. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with pegylated interferon[J]. Liver Int, 2011, 31 Suppl 1: 90-94.
- [91] Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Gut, 2013, 62(2): 290-298.
- [92] Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, et al. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis[J]. J Viral Hepat, 2015. [Epub ahead of print]
- [93] Wong GL, Wong VW, Chan HL. Combination therapy of interferon and nucleotide/nucleoside analogues for chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2014, 21(12): 825-834.
- [94] Marcellin P, Ahn S, Ma X, et al. HBsAg loss with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) plus peginterferon alfa-2a (PEG) in chronic hepatitis B (CHB): results of a global randomized controlled trial[J]. Hepatology, 2014, 60(4 Suppl 1): 294a-295a.
- [95] Xie Q, Zhou H, Bai X, et al. A randomized, open-label clinical study of combined pegylated interferon Alfa-2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B "e" antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(12): 1714-1723.
- [96] Chi H, Xie Q, Zhang N, et al. Addition of peginterferon alfa-2b during long-term nucleos(t)ide analogue therapy increases HBeAg seroconversion and HBsAg decline-week 48 results from a multicenter randomized controlled trial (PEGON Study)[J]. Hepatology, 2014, 60: 1106a-a.
- [97] 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.
- [98] Hu P, Jia S, Zhang W, et al. A multi-center randomized study on the efficacy and safety of switching to peginterferon alpha-2a (40KD) for 48 or 96 weeks in HBeAg positive CHB patients with a prior NUC history for 1 to 3 years: an interim analysis of NEW SWITCH study[J]. Hepatology, 2014, 60: 1273a-1274a.
- [99] Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study)[J]. Hepatology, 2015, 61(5): 1512-1522.
- [100] Li GJ, Yu YQ, Chen SL, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(7): 4121-4128.
- [101] Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels[J]. Hepatology, 2013, 58(3): 872-880.
- [102] Sarri G, Westby M, Bermingham S, et al. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance[J]. BMJ, 2013, 346: f3893.
- [103] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a[J]. J Hepatol, 2012, 56(5): 1006-1011.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] Lok AS. Hepatitis: Long-term therapy of chronic hepatitis B reverses cirrhosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(4): 199-200.
- [109] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2008, 359(23): 2442-2455.
- [110] Marcellin P, GE, Flisiak R, Trinh H, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials[J]. Hepatology, 2014, 60: 313A-314A.
- [111] Fung S, Kwan P, Fabri M, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2014, 146(4): 980-988.
- [112] 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 2015. [Epub ahead of print]
- [113] Patterson SJ, George J, Strasser SI, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B[J]. Gut, 2011, 60(2): 247-254.
- [114] Berg T, Zoulim F, Moeller B, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol, 2014, 60(4): 715-722.
- [115] Hou J, Yin YK, Xu D, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial[J]. Hepatology, 2008, 47(2): 447-454.
- [116] Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic

- hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 486-495.
- [117]Sun J, Xie Q, Tan D, et al. The 104-week efficacy and safety of telbivudine-based optimization strategy in chronic hepatitis B patients: a randomized, controlled study[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1283-1292.
- [118]Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3): 750-758.
- [119]Zeng M, Mao Y, Yao G, et al. A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2006, 44(1): 108-116.
- [120]Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(6): 1743-1751.
- [121]Lampertico P, Viganò M, Manenti E, et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(5): 1445-1451.
- [122]Yao GB, Zhu M, Cui ZY, et al. A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China[J]. *J Dig Dis*, 2009, 10(2): 131-137.
- [123]Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1521-1531.
- [124]Chen CH, Lin CL, Hu TH, et al. Entecavir vs. lamivudine in chronic hepatitis B patients with severe acute exacerbation and hepatic decompensation[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1127-1134.
- [125]Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(26): 2682-2695.
- [126]Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9454): 123-129.
- [127]Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(2): 61-68.
- [128]Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(17): 1256-1263.
- [129]Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(25): 2576-2588.
- [130]Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(9): 808-816.
- [131]Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(5): 1437-1444.
- [132]Minde Z, Yimin M, Guangbi Y, et al. Five years of treatment with adefovir dipivoxil in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2012, 32(1): 137-146.
- [133]Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(12): 1206-1217.
- [134]Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group[J]. *Hepatology*, 1999, 29(3): 889-896.
- [135]Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(9): 800-807.
- [136]Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7): 2169-2179.
- [137]Experts Attending the Discussion on Hepatitis B Virus Drug Resistance. Drug resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B and its management[J]. *Chin J Viral Dis*, 2013, 3(1): 1-11. (in Chinese)
参加乙型肝炎病毒耐药讨论会专家. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的耐药及其管理[J]. *中国病毒病杂志*, 2013, 3(1): 1-11.
- [138]Sun J, Hou JL, Xie Q, et al. Randomised clinical trial: efficacy of peginterferon alfa-2a in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(4): 424-431.
- [139]Yapali S, Talaat N, Fontana RJ, 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.
- [140]Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661-662.
- [141]Liang X, Cheng J, Sun Y, et al. Randomized, three-arm study to optimize lamivudine efficacy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(4): 748-755.
- [142]Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, et al. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 491-498.
- [143]Chi H, Hansen BE, Yim C, et al. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(9): 867-876.
- [144]Ryu SH, Chung YH, Choi MH, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study[J]. *J Hepatol*, 2003, 39(4): 614-619.
- [145]Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(4): e37-46.
- [146]Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels[J]. *Hepatology*, 2013, 58(3): 872-880.
- [147]Seto WK, Hui AJ, Wong VW, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study[J]. *Gut*, 2015, 64(4): 667-672.
- [148]Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatology*, 2013, 58(6): 1888-1896.
- [149]Buster EH, Hansen BE, Buti M, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis[J]. *Hepatology*, 2007, 46(2): 388-394.
- [150]Cho JY, Paik YH, Sohn W, et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease[J]. *Gut*, 2014,

- 63(12): 1943-1950.
- [151]Yang YJ, Shim JH, Kim KM, et al. Assessment of current criteria for primary nonresponse in chronic hepatitis B patients receiving entecavir therapy[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1303-1310.
- [152]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.
- [153]Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 148(7): 519-528.
- [154]Li HR, Huang JJ, Guo HQ, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy[J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18(12): 877-883.
- [155]Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 221-244.
- [156]Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(4): 209-219.
- [157]European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1): 199-236.
- [158]Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management[J]. *Ann Gastroenterol*, 2015, 28(2): 221-228.
- [159]Liu JY, Sheng YJ, Hu HD, et al. The influence of hepatitis B virus on antiviral treatment with interferon and ribavirin in Asian patients with hepatitis C virus/hepatitis B virus coinfection: a meta-analysis[J]. *Virol J*, 2012, 9: 186.
- [160]Kosi L, Reiberger T, Payer BA, et al. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients[J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(11): 801-810.
- [161]Antonucci G, Mazzotta F, Angeletti C, et al. Access to treatment for HBV infection and its consistency with 2008 European guidelines in a multicentre cross-sectional study of HIV/HBV co-infected patients in Italy[J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6: 153-160.
- [162]Zoutendijk R, Zaaijer HL, de Vries-Sluijs TE, et al. Hepatitis B surface antigen decline and clearance during long-term tenofovir therapy in patients coinfecting with HBV and HIV[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(6): 974-980.
- [163]Zhang Y, Hu XY, Zhong S, et al. Entecavir vs lamivudine therapy for naïve patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(16): 4745-4752.
- [164]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.
- [165]Yu S, Jianqin H, Wei W, et al. The efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2013, 12(3): 364-372.
- [166]Zhang X, An Y, Jiang X, et al. Entecavir versus Lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: a meta-analysis[J]. *Hepat Mon*, 2014, 14(11): e19164.
- [167]Xie F, Yan L, Lu J, et al. Effects of nucleoside analogue on patients with chronic hepatitis B-associated liver failure: meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54773.
- [168]Sun P, Dong X, Cheng X, et al. Nucleos(t)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.
- [169]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.
- [170]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.
- [171]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.
- [172]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.
- [173]Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma with antiviral therapy[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1): 399-408.
- [174]Bzowej NH. Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant[J]. *Curr Hepat Rep*, 2012, 11(2): 82-89.
- [175]Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(5): 452-459.
- [176]Zhang H, Pan CQ, Pang Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 468-476.
- [177]Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(3): 502-507.
- [178]Sarkar M, Terrault NA. Ending vertical transmission of hepatitis B: the third trimester intervention[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 448-451.
- [179]Della Corte C, Nobili V, Comparcola D, et al. Management of chronic hepatitis B in children: an unresolved issue[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5): 912-919.
- [180]Saadah OI, Sindi HH, Bin-Talib Y, et al. Entecavir treatment of children 2-16 years of age with chronic hepatitis B infection[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2012, 13(2): 41-44.
- [181]Jonas MM, Chang MH, Sokal E, et al. Randomized controlled trial of entecavir versus placebo in children with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2015. [Epub ahead of print]

(收稿日期: 2015-11-16)

(本文编辑: 孙宇航)