

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.*

Co-correspondence to: HOU Jinlin, Department of Infectious Diseases and Hepatology Unit, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou (510515), Email: jlhou@smu.edu.cn; WEI Lai, Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing (100044), Email: weilai@pkuph.edu.cn

Key words Hepatitis B, Chronic; Therapy; Prevention; Guidebooks

本指南为规范慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, 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师在 CHB 的预防、诊断和抗病毒治疗中作出合理决策,但不是强制性标准,也不可能涵盖或解决 CHB 诊治和管理中的所有问题。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。我们将根据国内外有关进展,继续对本指南进行不断更新和完善。

本指南中证据等级分为 A、B、C 三个级别,推荐等级分为 1、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。

CHB:由 HBV 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 CHB(HBeAg positive CHB):血清 HBsAg 阳性,HBeAg 阳性,HBV DNA 阳性,丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续或反复升高,或有肝组织学病变。

HBeAg 阴性 CHB(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。

表 1 推荐意见的证据和推荐等级

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	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况和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效益比等,更倾向于较低等级的推荐

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 或根据其他半定量计分系统判定病变轻微。

乙型肝炎康复(resolved hepatitis B):既往有急性乙型肝炎或 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。

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):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。患者往往再次出现 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疗时。

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 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): 肝组织炎症坏死评分降低 ≥ 2 ,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 。

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,肝组织学病变轻微或无病变。

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 治疗依从性良好的患者,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,或一度阴转后又转为阳性,并在 1 个月后以相同试剂重复检测得以确定,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 $> 2\ 000$ IU/mL。

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

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): 检测到与 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,且与基因型耐药相关,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 (WHO) 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 感染引起者所占比率分别为 30% 和 45%^[2-3]。我国肝硬化和 HCC 患者中,由 HBV 感染引起者占比分别为 60% 和 80%^[4]。由于乙型肝炎疫苗免疫的普及,急性 HBV 感染明显减少,随着感染 HBV 人口的老齡化,再加上抗病毒药物的广泛应用,近年 HBeAg 阴性 CHB 患者的比率有所上升^[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) 开展的全国 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)、母婴和性接触传播^[9]。由于对献血员实施了严格的 HBsAg 和 HBV DNA 筛查,由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,大多是在分娩时接触 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、住同一宿舍、同一餐厅用餐、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、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、器官移植患者、经常输血或血液制品者、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、静脉内注射毒品者等)。

乙型肝炎疫苗全程需按照 0、1、6 个月的程序接种 3 针,即接种第 1 针疫苗后,在 1 个月和 6 个月时分别接种第 2 和

第 3 针。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 HBV 母婴传播的阻断率为 87.8%^[12]。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,可显著提高母婴传播的阻断成功率^[13-14]。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^[10]。

HBV DNA 水平是影响 HBV 母婴传播最为关键的因素^[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。近年有研究显示,这部分母亲在妊娠中后期应口服抗病毒药物,使产前血清 HBV DNA 水平降低,以进一步提高母婴阻断成功率^[14-17]。具体请参见本指南“特殊人群抗病毒治疗推荐意见——妊娠/生育相关情况处理”。

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 中国仓鼠卵巢巢细胞(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 次接种后 1~2 个月检测血清抗-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],因此一般人群无需进行抗-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于 HBV 感染者的血液或体液后,可按以下方法处理。

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:对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。对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),在 1 个月和 6 个月后分别接种第 2 和第 3 针(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(上述 3 种标记物均阴性者)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的 HBV DNA 水平,与血清 ALT、天冬氨酸氨基转移酶(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 感染者和非活动性 HBsAg 携带者,除不能捐献血液、组织器官以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

应大力推广安全注射(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、文身等器具也应严格消毒。注意个人卫生,杜绝共用剃须刀、牙具等用品。若性伴侣为 HBsAg 阳性者,应接种乙型肝炎疫苗或使用安全套;在性伴侣健康状况不明的情况下,一定要使用安全套,以预防乙型肝炎以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(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 重组酵母乙型肝炎疫苗或 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 次接种后 1~2 个月检测血清抗-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 的抵抗力虽较强,但 65 $^{\circ}\text{C}$ 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。

近年研究发现,肝细胞膜上的钠离子-牛磺胆酸-协同转运多肽(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 A-J 这几个基因型^[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、自然史和发病机制

1. 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最主要的因素。在围生期和婴幼儿时期感染 HBV 者中,分别有 90% 和 25% ~ 30% 将发展为慢性感染,而 5 岁以后感染者中仅有 5% ~ 10% 发展为慢性感染^[28]。我国 HBV 感染者多为围生期或婴幼儿时期感染。

婴幼儿期 HBV 感染者的自然史一般可人为划分为四期,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,无或仅有缓慢的肝纤维化进展^[30]。

免疫清除期:血清 HBV DNA 水平 > 2 000 IU/mL,ALT 持续或间歇升高,肝组织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 的风险明显减小。

再活动期:5% ~ 15% 的非活动期患者可出现一次或数次肝炎发作,表现为 HBeAg 阴性,抗-HBe 阳性,HBV DNA 水平常 > 2 000 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 感染者都经过以上四期。青少年和成年时期感染 HBV 者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^[34]显示,HBsAg 消失 10 年后,约 14% 的患者肝脏中仍可检测出 cccDNA。HBsAg 消失时患者年龄 > 50 岁,或已发展为肝硬化,或合并丙型肝炎病毒(HCV)或丁型肝炎病毒(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],相关危险因素包括宿主(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 IU/mL)、HBeAg 持续阳性^[39]、C 基因型、合并 HCV、HDV 或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染以及环境因素(乙醇和肥胖)^[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%,失代偿期肝硬化患者 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 的危险因素与发生肝硬化相似。此外,罹患肝硬化、糖尿病、直系亲属有 HCC 病史、血清 HBsAg 高水平以及黄曲霉素均与 HCC 发生相关^[36,40,44-48]。较低的 HBsAg 水平通常反映宿主对 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 IU/mL)、B 或 C 基因型的 HBV 感染者,高水平 HBsAg(≥ 1 000 IU/mL)与 HCC 的发生风险呈正相关^[47-48]。

2. 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和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,并诱导后续特异性免疫应答。慢性 HBV 感染者的非特异性免疫应答受损^[49-50]。HBV 可通过自身的 HBeAg、HBx 等多种蛋白成分干扰 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,进而抑制非特异性免疫应答的强度。CHB 患者常表现为外周血髓样树突细胞(mDC)、浆细胞样树突细胞(pDC)频数降低,mDC 存在成熟障碍,pDC 产生 IFNα 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 细胞产生的能力下降,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 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞可诱导肝细胞凋亡,也可分泌 IFNγ,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 细胞易凋亡,寡克隆存在,细胞因子分泌功能和增殖能力显著降低,T 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 血清学标记物包括 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,见于乙型肝炎康复和接种乙型肝炎疫苗者;抗-HBe-IgM 阳性多见于急性乙型肝炎和 CHB 急性发作者;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 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和疗效判断。建议采用敏感性和准确性高的 real-time 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 PCR 法;②基因序列测定法;③线性探针反向杂交法。

(三) 生化学检查

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,胆红素升高的主要原因为肝细胞损伤、肝内、外胆管阻塞和溶血。肝功能衰竭患者血清胆红素可呈进行性升高,每天上升 $\geq 1 \times \text{ULN}$,且可出现胆红素升高与 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)和凝血酶原活动度(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,对判断疾病进展和预后有较大价值。

5. γ -谷氨酰转肽酶(GGT):正常人血清中的 GGT 主要来自肝脏。此酶在急性肝炎、慢性活动性肝炎和肝硬化失代偿期仅轻中度升高,在各种原因导致的肝内、外胆汁淤积时可显著升高。

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

7. 总胆汁酸(TBA):健康人外周血清胆汁酸含量极低,当肝细胞损伤或肝内、外阻塞时,胆汁酸代谢出现异常,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 与血小板(PLT)比率指数(AST-to-platelet ratio index, APRI)可用于肝硬化的评估。成人 APRI

评分 > 2 预示患者已发生肝硬化。 $\text{APRI} = [(\text{AST}/\text{ULN}) \times 100/\text{PLT}(10^9/\text{L})]^{[65]}$ 。

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。 $\text{FIB-4} = (\text{年龄} \times \text{AST})/(\text{PLT} \times \sqrt{\text{ALT}})$ 。

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,能较准确地识别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性等多种因素影响。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的情况下进行 TE 检查。TE 结果判读需结合患者 ALT 水平等指标,TE 与其他血清学指标联合使用可提高诊断效能^[68-69]。

TE 的临床应用:胆红素正常且未接受过抗病毒治疗者,肝硬度测定值(LSM) ≥ 17.5 kPa 可诊断肝硬化;LSM ≥ 12.4 kPa(ALT $< 2 \times \text{ULN}$ 时为 10.6 kPa)可诊断进展性肝纤维化;LSM < 10.6 kPa 可排除肝硬化;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 之间的患者可考虑行肝组织活检。转氨酶和胆红素均正常者,LSM ≥ 12.0 kPa 可诊断肝硬化;LSM ≥ 9.0 kPa 可诊断进展性肝纤维化;LSM < 9.0 kPa 可排除肝硬化;LSM < 6.0 kPa 可排除进展性肝纤维化;LSM 在 6.0~9.0 kPa 之间者如难以作出正确临床决策,可考虑行肝组织活检^[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、发现占位性病变更鉴别其性质,尤其是监测和诊断 HCC。

1. 腹部超声检查:由于操作简便、直观、无创、价廉,超声检查已成为肝脏检查最常用的重要方法。该方法可协助判断肝脏和脾脏的大小和形态、肝内重要血管情况以及肝内有无占位性病变更,但易受仪器设备、解剖部位以及操作者技术和经验等因素的限制。

2. CT 检查:是目前肝脏病变诊断和鉴别诊断的重要影像学检查方法,可用于观察肝脏形态,了解有无肝硬化,及时发现占位性病变更并鉴别其性质,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。

3. MRI 或 MR:无放射性辐射,组织分辨率高,可多方位、多序列成像,对肝脏组织结构的变化如出血、坏死、脂肪变性和肝内结节的显示和分辨率优于 CT 和超声。动态增强多期扫描和特殊增强剂显像对良性与恶性肝内占位性病变的鉴别优于 CT^[58]。

八、病理学诊断

肝组织活检的目的是评价 CHB 患者的肝脏病变程度、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:不同程度的门管区及其周围炎症,浸润的炎性细胞以单个核细胞为主,主要包括淋巴细胞以及少数浆细胞和巨噬细胞,炎性细胞聚集常引起门管区扩大,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、坏死和凋亡,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、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,呈现不同程度的门管区纤维性扩大、纤维间隔形成,Masson 三色染色和网状纤维染色有助于肝纤维化程度的评价。显著肝纤维化 (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,肝纤维化和肝硬化在组织学上可呈现不同程度的逆转^[71-72]。

免疫组化染色法可检测肝组织内 HBsAg 和 HBeAg 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 评分系统^[74] (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) 可用于临床试验的肝纤维化定量评价,但目前尚未用于临床实践^[75-76]。

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) *
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

* 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
门管区纤维性扩大,但无纤维间隔形成	1
门管区纤维性扩大,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

九、临床诊断

根据 HBV 感染者的血清学、病毒学、生化学以及其他临床和辅助检查结果,可将慢性 HBV 感染分为以下几种类型。

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

2. HBeAg 阳性 CHB:血清 HBsAg 阳性,HBeAg 阳性,HBV DNA 阳性,ALT 持续或反复异常,或肝组织学检查有炎性病变。

3. 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,或肝组织学检查有炎性病变。

4. 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。肝组织学检查显示 HAI 评分 <4 或根据其他半定量计分系统判定病变轻微。

5. 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,患者可为血清抗-HBs、抗-HBe 和(或)抗-HBc 阳性,但约 20% 隐匿性 CHB 患者的血清学标记物均为阴性。诊断主要通过 HBV DNA 检测,尤其是对抗-HBc 持续阳性者。

6. 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、乙醇、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和失代偿期。代偿期肝硬化影像学、生化学或血清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出现食管胃底静脉曲张破裂出血、腹水、肝性脑病等其他严重并发症^[80]。

为更准确地预测肝硬化患者的疾病进展,判断死亡风险,可按五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,无出血和腹水;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,3~5 期为失代偿期肝硬化。1、2、3、4 和 5 期 1 年病死率分别为 <1%、3%~4%、20%、50% 和 >60%。并发症的出现与肝硬化患者的预后和死亡风险密切相关^[79,81-82]。

十、治疗目标和治疗终点

1. 治疗目标:最大限度地长期抑制 HBV 复制,减轻肝细胞炎性坏死和肝纤维化,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失

代偿、HCC 以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 复常和肝脏组织学病变改善。

2. 治疗终点:①理想的终点:HBsAg 阳性和 HBeAg 阴性患者,停药后获得持久的 HBsAg 消失,可伴或不伴 HBsAg 血清学转换。②满意的终点:HBsAg 阳性患者,停药后获得持续的病毒学应答和 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

HBV 感染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决定^[78,83-84],同时结合患者年龄、家族史、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)。动态评估较单次检测更具临床意义。对 HBeAg 阳性患者,发现 ALT 水平升高后,可观察 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 CHB 人群需同时满足以下条件^[9,80,83,85]。

①HBV DNA 水平:HBeAg 阳性者,HBV DNA $\geq 20\ 000$ IU/mL(相当于 10^5 拷贝/mL);HBeAg 阴性者,HBV DNA $\geq 2\ 000$ IU/mL(相当于 10^4 拷贝/mL);

②ALT 水平:一般要求 ALT 持续升高 $\geq 2 \times$ ULN;如应用 IFN 治疗,一般情况下 ALT 应 $\leq 10 \times$ ULN,血清总胆红素应 $< 2 \times$ ULN。

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

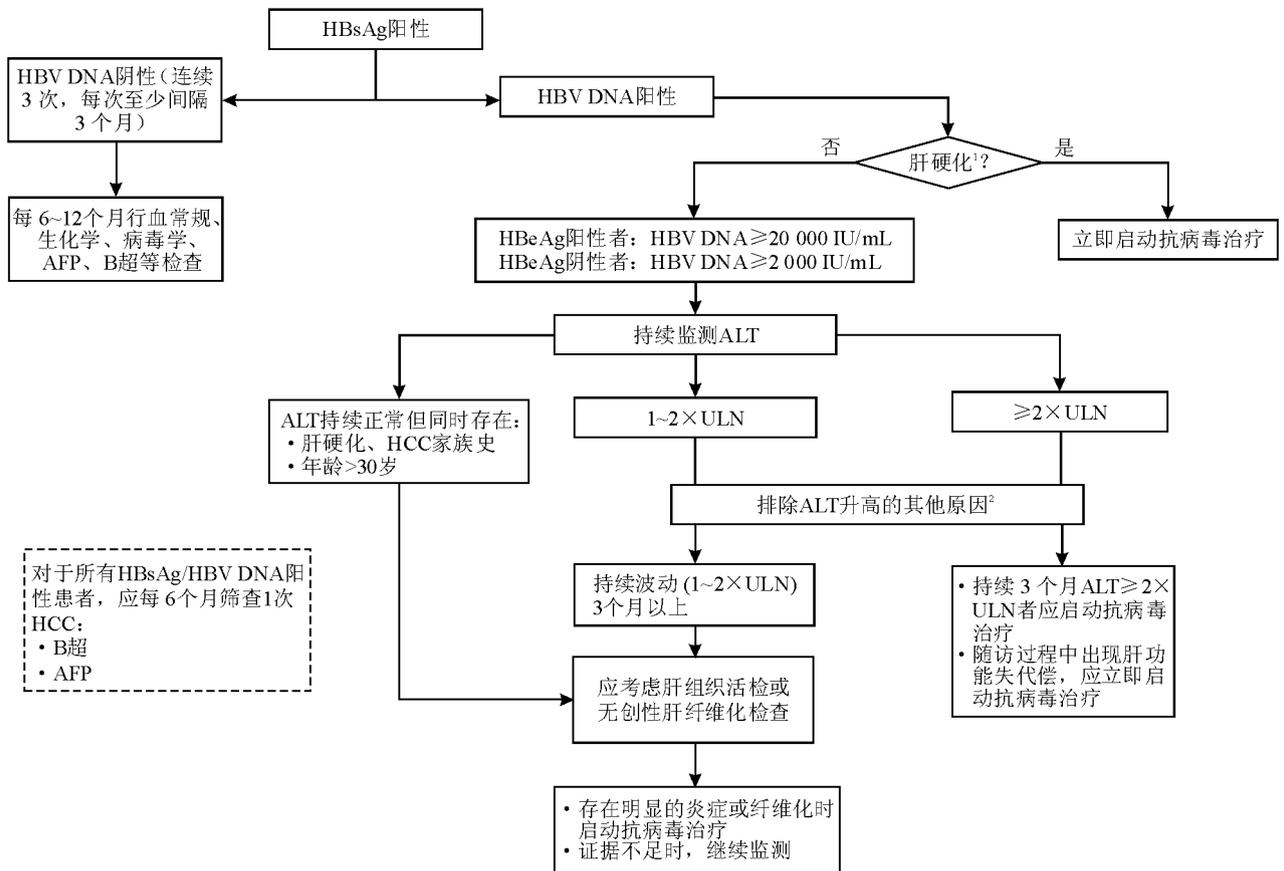
①存在明显的肝脏炎症(2 级以上)或纤维化,特别是肝纤维化 2 级以上(A1)。

②ALT 持续处于 $1 \sim 2 \times$ ULN 之间,特别是年龄 > 30 岁者,建议行肝组织活检或无创性肝纤维化检查,若明确有肝脏炎症或纤维化则给予抗病毒治疗(B2)。

③ALT 持续正常(每 3 个月检查一次),年龄 > 30 岁,伴有肝硬化或 HCC 家族史,建议行肝组织活检或无创性肝纤维化检查,若明确有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 情况如何,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、乙醇、免疫等因素所致的 ALT 升高,尚需注意



¹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、乙醇、药物等。²ALT 升高的其他常见原因:其他病原体感染、药物、乙醇、免疫、脂肪肝等

图 1 慢性 HBV 感染者管理流程图

应用降酶药物后 ALT 暂时性正常的问题。

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 治疗方案和疗效

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 血清转换率、HBV DNA 抑制和生化学应答率^[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 HBeAg 血清学转换率为 32% ~ 36%, 其中基线 ALT 2 ~ 5 \times ULN 者停药 24 周 HBeAg 血清学转换率为 44. 8%, ALT 5 ~ 10 \times ULN 者为 61. 1%; 停药 24 周 HBsAg 转换率为 2. 3% ~ 3%^[80,87]。研究显示, 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]。

HBeAg 阴性 CHB 患者(60% 为亚洲人)以 Peg IFN α -2a 治疗 48 周, 停药随访 24 周 HBV DNA < 2 000 IU/mL 的患者为 43%, 停药 48 周为 42%; HBsAg 清除率停药 24 周为 3%, 停药 3 年时增至 8. 7%^[80], 停药 5 年增至 12%^[89]。有研究显示延长 Peg IFN α 疗程至 2 年可提高治疗应答率^[90-91], 但考虑到延长治疗将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明确。同步联合方案较 Peg IFN α 单药在治疗结束时的 HBeAg 血清学转换、HBsAg 清除、病毒学应答、生化学应答等方面存在一定优势, 但未能显著改善停药后的持久应答率^[92-94]。另有研究^[95]显示, 在 Peg IFN α 的基础上加上恩替卡韦(entecavir, ETV) 并未提高 HBeAg 血清学转换率和 HBsAg 清除率。

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 血清学转换和 HBsAg 下降方面有一定优势^[96-100]。一项多中心随机开放研究^[97]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 周的患者相对于继续使用 ETV 单药治疗有较高的 HBeAg 血清学转换率(14. 9% 对 6. 1%) 和 HBsAg 清除率(8. 5% 对 0%); 另一项研究^[98]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 和 HBeAg 阴转, 再接受 Peg IFN α -2a 序贯治疗 48 周的 HBsAg 清除率和转换率分别为 16. 2% 和 12. 5%。然而, 上述二项研究中序贯使用 Peg IFN α 治疗可能带来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 \times 10⁸ 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、期望短期内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 定量水平是治疗应答的预测因素^[78]。接受 Peg IFN α 治疗, 如 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 下降和 HBV DNA 水平是停药后持续病毒学应答的预测因素^[89]。如经 12 周治疗后 HBsAg 未下降且 HBV DNA 水平较基线下降 < 2 log₁₀ IU/mL, 应考虑停止 Peg IFN α 治疗^[102-103], 改用 NAs 治疗。具体请参见本指南“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、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 10⁹/L 和(或) PLT < 50 \times 10⁹/L, 应减少 IFN α 剂量; 1 ~ 2 周后复查, 如恢复, 则逐渐增至原剂量。中性粒细胞绝对计数 \leq 0. 5 \times 10⁹/L 和(或) PLT < 25 \times 10⁹/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、重度焦虑等精神病症状。对症状严重者, 应及时停用 IFN α , 必要时应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、PLT 减少、银屑病、白斑、类风湿关节炎、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、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(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、既往有抑郁

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) PLT 计数 $< 90 \times 10^9/L$ 。

十三、NAs 治疗和监测

(一) 五种 NAs 药物疗效(表 4、表 5)

1. ETV: Ⅲ期临床试验表明, ETV 治疗 48 周时, HBeAg 阳性 CHB 患者 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%, 肝组织学病变改善率为 72%^[104]; HBeAg 阴性 CHB 患者 HBV DNA 转阴(< 300 拷贝/mL)率为 90%, ALT 复常率为 78%, 肝组织学病变改善率为 70%^[105]。

ETV 治疗 5 年的随访研究^[106]表明, HBeAg 阳性 CHB 患者 HBV DNA 转阴(< 300 拷贝/mL)率为 94%, ALT 复常率为 80%。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 年的肝组织病理学研究显示, 88% 的患者肝纤维化获得改善, 40% 肝硬化逆转^[71, 108]。严重肝病患者有发生乳酸酸中毒的报道, 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 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%; HBeAg 阴性 CHB 患者 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%, 纤维化逆转率为 51%; 治疗前诊断为肝硬化的患者(Ishak 评分为 5 或 6)经 5 年治疗后, 74% Ishak 评分下降至少 1 分^[72]。

经 8 年 TDF 治疗, HBeAg 阳性患者 HBV DNA 转阴(< 400 拷贝/mL)率为 98%, HBeAg 血清学转换率为 31%, HBsAg 清除率为 13%; HBeAg 阴性患者 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率, 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 周结果和全球多中心研究的 104 周结果均表明, LdT 的抗病毒活性优于 LAM, 且耐药发生率低于 LAM^[115-116], 但总体耐药率仍偏高。基线 HBV DNA $< 10^9$ 拷贝/mL 和 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 年时将会有更好的疗效和较低的

耐药率^[117]。

LdT 的总体不良事件发生率与 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]。有发生肌炎、横纹肌溶解、乳酸酸中毒等的个案报道, 应引起关注。LdT 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。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]。HBeAg 阴性 CHB 患者治疗 5 年, HBV DNA < 1000 拷贝/mL 者为 67%, ALT 复常率为 69%, 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 复制, 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%, 但此种升高为可逆性^[118, 120]。中国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和骨软化风险。骨软化主要是非矿化的骨样组织增生, 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 复制; HBeAg 血清学转换率随治疗时间的延长而提高, 治疗 1、2、3、4 和 5 年时分别为 16%、17%、23%、28% 和 35%^[122]。随机双盲临床试验显示, 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, 降低肝功能失代偿和 HCC 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]。

随着治疗时间的延长, 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 治疗中疗效预测和优化治疗

应用 NAs 治疗 CHB, 强调首选高耐药基因屏障的药物; 如应用低耐药基因屏障的药物, 应进行优化治疗以提高疗效, 减少耐药产生。前瞻性多中心临床试验 EFFORT 的 2 年结果显示, 对于 LdT 治疗早期应答良好的患者(24 周 HBV DNA < 300 拷贝/mL)继续予单药治疗, 疗程 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%^[117]。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

表 4 HBeAg 阳性 CHB 患者各种抗病毒药物疗效汇总

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

“-”:无相关数据

表 5 HBeAg 阴性 CHB 患者各种抗病毒药物疗效汇总

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

“-”:无相关数据

76.7%,耐药率为2.7%。从国内外研究数据来看,优化治疗可提高疗效,减少耐药产生,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生化学指标,主要有ALT、AST、胆红素、白蛋白等;②病毒学和血清学标记物,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、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,治疗前可考虑肝组织活检。

2. 密切关注患者治疗依从性: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降低风险。对治疗中出现血肌酐、CK、乳酸脱氢酶明显升高或血磷下降,并伴有相关临床表现,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。耐药可引发病毒学突破、生化学突破、病毒学反弹和肝炎发作,少数患者可出现肝功能失代偿、急性功能衰竭甚至死亡^[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 阳性的免疫耐受期患者),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 以便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,需行基因型耐药检测,并尽早给予挽救治疗(表 6)。对于 NAs 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和随访管理

(一) 抗病毒治疗推荐意见

1. 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,可出现自发性 HBeAg 血清学转换,ALT 恢复正常^[139]。因此,对于 ALT 升高的 HBeAg 阳性 CHB 患者可先观察 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 ETV、TDF 或 Peg IFN (A1)。对于已开始服用 LAM 或 LdT 的患者,如治疗 24 周后

病毒定量 > 300 拷贝/mL,改用 TDF 或加用 ADV 治疗;对于已开始服用 ADV 的患者,如治疗 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 24 周治疗 HBsAg 定量仍 > 20 000 IU/mL,建议停止治疗^[146],改用 NAs (B1)。

2. HBeAg 阴性 CHB: HBeAg 阴性患者抗病毒治疗具体疗程不明,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 ETV、TDF 或 Peg IFN (A1)。对于已开始服用 LAM 或 LdT 的患者,如治疗 24 周后病毒定量 > 300 拷贝/mL,改用 TDF 或加用 ADV 治疗;对于已开始服用 ADV 的患者:如治疗 24 周后病毒定量较基线下降 < 2 log₁₀ IU/mL,改用 ETV 或 TDF (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 1.5 年(经至少 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 12 周治疗未发生 HBsAg 定量下降,且 HBV DNA 较基线下降 < 2 log₁₀ IU/mL,建议停用 IFN α ^[103],改用 NAs (B1)。

3. 代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化: 对于病情已进展至肝硬化的患者,需长期抗病毒治疗。

药物选择

推荐意见 11: 对初治患者优先推荐 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)。

(二) 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 > 35 岁、有 HCC 家族史的高病毒载量患者需考虑抗病毒治疗。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、生化学、病毒学、AFP、B 超、无创性肝纤维化等检查,必要时行肝组织活检,若符合抗病毒治疗指征,应及时启动抗病毒治疗。

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、生化学、病毒学、AFP、B 超、无创性肝纤维化等检查。若符合抗病毒治疗指征,也应及时启动抗病毒治疗。

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情况和不良反应。

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 3 个月内应每月检测 1 次肝功能、HBV 血清学标记物和 HBV DNA;之后每 3 个月检测 1 次,至少随访 1 年,以便及时发现肝炎复发和肝功能恶化。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 和超声影像学检查。对于 ALT 正常但 HBV DNA 阳性者,建议每 6 个月进行 1 次 HBV DNA、ALT、AFP 和超声影像学检查。对于肝硬化患者,应每 3 个月检测 AFP 和腹部超声,必要时行 CT 或 MRI 检查以利于早期发现 HCC。对于肝硬化患者还应每 1~2 年进行 1 次胃镜检查,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. 无应答或应答不佳患者: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,是否需调整治疗方案目前仍未阐明^[151]。

2. 应用化疗和免疫抑制治疗的患者:慢性 HBV 感染患

者在接受肿瘤化疗或免疫抑制治疗过程中,约 20%~50% 可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明显减少乙型肝炎再活动^[153]。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疗或免疫抑制治疗的患者,在起始治疗前均应常规筛查 HBsAg、抗-HBc 和 HBV DNA,并评估接受免疫抑制治疗的风险程度。在开始免疫抑制治疗和化疗前一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,可考虑预防性使用抗病毒药物^[155-156](A1)。在化疗和免疫抑制治疗停止后,应继续 NAs 治疗至少 6 个月;若应用 B 细胞单克隆抗体,停止化疗后应继续 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:对于 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。对于 HBV DNA 低于检测值下限、HCV RNA 可检出者,参照抗 HCV 治疗方案(A1)。对于 HBV DNA 和 HCV RNA 均可检出者,应先采用标准剂量 Peg IFN α 和利巴韦林治疗 3 个月,如 HBV DNA 水平下降 < 2 log₁₀ IU/mL 或升高,建议加用 ETV 或 TDF,或换用抗 HCV 直接作用抗病毒药物并加用 ETV 或 TDF^[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)(CD4⁺T 细胞 > 500/ μ L)的患者,如符合 CHB 抗病毒治疗标准,建议使用 Peg IFN α 或 ADV 抗 HBV 治疗(C1)。对一过性或轻微 ALT 升高(1~2 \times ULN)的患者,建议行肝组织活检或无创性肝纤维化检查(B2)。

CD4⁺T 细胞 \leq 500/ μ L 时,无论 CHB 处于何种阶段,均

表 7 抗病毒治疗过程中的检查项目和频率

检查项目	IFN 治疗建议检测频率	NAs 治疗建议检测频率
血常规	治疗第 1 个月每 1~2 周检测 1 次,以后每月检测 1 次直至治疗结束	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
生化学指标	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
AFP	每 6 个月检测 1 次	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
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,如治疗前已存在甲状腺功能异常或已患糖尿病,建议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 超发现异常,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 CK;服用 TDF 或 ADV 的患者,应每 3~6 个月监测肌酐和血磷

应开始 ART, 优先选择 TDF 加 LAM, 或 TDF 加恩曲他滨 (FTC)^[2,160-162] (A1)。对于正在接受 ART 治疗且有效的患者, 若 ART 方案中无抗 HBV 药物, 可加用 NAs 或 Peg IFN α (C2)。

当需要改变 ART 方案时, 除非患者已获得 HBeAg 血清学转换, 并完成了足够的巩固治疗时间, 否则不应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、慢加急性和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 HCC 患者, 外科手术切除、肝动脉化疗栓塞、放疗或消融等治疗可导致 HBV 复制活跃。较多研究显示, HCC 肝切除术时 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, 提高患者总体生存率^[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 (A1)。

7. 肝移植患者: 对于因 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 HBV DNA 不可测者, 可在移植前直接予 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 相关肝移植患者需终身应用抗病毒药物以预防乙型肝炎复发^[173] (A1)。

8. 妊娠/生育相关情况处理: 对于有生育要求的 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, 对于肝脏病变较重者, 在与患者充分沟通并权衡利弊后, 可使用 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和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 HBV DNA 载量 $> 2 \times 10^6$ IU/mL, 在与患者充分沟通、知情同意的基础上, 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, 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, 应及时予抗病毒治疗, 但需考虑长期治疗的安全性和耐药性问题。目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗儿童患者的药物包括普通 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 不能用于治疗 1 岁以下儿童。在充分知情同意的基础上, 2 ~ 11 岁儿童也可选用 ETV 治疗, 12 ~ 17 岁儿童可选用 ETV 或 TDF 治疗 (A1)。剂量可参照美国 FDA 和 WHO 推荐意见 (表 8)^[9,179-181]。

表 8 儿童使用 NAs 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 ~ 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 (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。对于已有肾脏疾患和高危风险的 CHB 患者, 应尽可能避免应用 ADV 或 TDF。有研究提示 LdT 可能有改善估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 的作用, 但机制不明。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疗或免疫抑制治疗的患者,在起始治疗前均应常规筛查 HBsAg、抗-HBc 和 HBV DNA,在开始免疫抑制治疗和化疗前一周开始应用抗病毒治疗,优先选用 ETV 或 TDF。对 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性者,若使用 B 细胞单克隆抗体等,可考虑预防性使用抗病毒药物(A1)。

推荐意见 14:对于 HBV 合并 HIV 感染者,若 CD4⁺ T 细胞 ≤500/μL,无论 CHB 处于何种阶段,均应开始针对 HIV 的 ART 治疗,优先选用含有 TDF 加 LAM,或 TDF 加 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、慢加急性和慢性肝功能衰竭患者应尽早应用 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(A1)。

推荐意见 17:对于移植前 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,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,对于肝脏病变较重者,在与患者充分沟通并权衡利弊后,可使用 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 IFNα 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,对于免疫耐受期妊娠中后期 HBV DNA >2 × 10⁶ IU/mL 者,在充分沟通、知情同意的基础上,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,应及时予抗病毒治疗,但需考虑长期治疗的安全性和耐药性问题。2 ~ 11 岁可选用 IFNα 或 ETV 治疗,12 ~ 17 岁可选用 IFNα、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。对于已有肾脏疾患和高危风险的 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. 生物学标记物在乙型肝炎自然史、治疗指征、疗效预测和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、疗效判断和

长期随访中的地位和作用。

3. NAs 和 IFNα 联合/序贯方案的疗效确认和成本效益分析。
4. 寻找预测 NAs 停药的临床标准和生物学标记物。
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 NAs 治疗对母婴长期安全性的影响。
7. 基于长期随访队列和大型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 的新疗法和 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; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 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 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)[R]. 2002.
- 12 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-S29.
- 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; Study Group. 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; Hong Kong Liver Fibrosis Study Group. 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-S55.
- 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-S181.
- 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, Holec 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-i17.
- 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 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.
- 54 Fan R, Sun J, Yuan Q, et al; Chronic Hepatitis B Study Consortium. 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.
- 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, Papathodoridis 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 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 Amaddeo 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- γ -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 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.
- 69 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 Chi YC, Zhang H, Hindes R, 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, Tai DC, 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.
- 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 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 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分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*, 2014, 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; PegBeLiver Study Group. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon α -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*, 2016, 23 (3): 154-169.
- 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 plus peginterferon alfa-2a in chronic hepatitis B: 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 WH, 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 (6): 1273a-1274a.
- 99 Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, et al; ARES Study Group. 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; Guideline Development Group. 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; BEHoLD AI463022 Study Group. 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; BEHoLD AI463027 Study Group. 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, Gane E, Flisiak R, 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; GLOBE Study Group. 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; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. 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; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. 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 HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. 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; HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. 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; Globe Study Group. 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 437 Study Group. 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 HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. 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 438 Study Group. 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; Peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group. 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 参加乙型肝炎耐药讨论会专家. 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]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29 (1): 10-17.
 - 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. Nucleo-

- s(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-e46.
- 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; HBV 99-01 Study Group. 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. 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 Study of 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; Coorte Epatiti B SIMIT/COESI-B (HIV) Group. 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.
- 162 Zoutendijk R, Zaaijer HL, de Vries-Sluijs TE, et al. Hepatitis B surface antigen declines 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. 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.
- 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 hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2016, 63 (2): 377-387.

(2015-12-26 收稿)