

乙型肝炎全人群管理专家共识(2023)

中国医师协会感染科医师分会 国家感染性疾病临床医学研究中心

通信作者:李兰娟,浙江大学医学院附属第一医院,传染病重症诊治全国重点实验室,国家感染性疾病临床医学研究中心,感染性疾病协同创新中心,杭州 310003,Email:ljli@zju.edu.cn

【摘要】 目前我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者诊断率和治疗率与世界卫生组织提出的“2030年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”目标仍有较大差距。为实现乙型肝炎全人群治疗,中国医师协会感染科医师分会、国家感染性疾病临床医学研究中心组织国内感染病和肝炎疾病领域相关专家,在充分复习国内外相关指南与文献的基础上,共同撰写《乙型肝炎全人群管理专家共识(2023)》,以进一步扩大乙型肝炎社区筛查,规范抗病毒治疗适应群体,细化各类特殊人群乙型肝炎患者治疗,针对《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》未覆盖人群进行临床管理,从而达到乙型肝炎的扩大筛查、应治尽治、全程管理及降本增效的目的。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 抗病毒治疗; 全人群; 共识

基金项目:国家重点研发专项(2018YFC2000502)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.01.001

Expert consensus on whole-population management of hepatitis B virus infection (2023)

Infectious Disease Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, National Clinical Research Center for Infectious Diseases

Corresponding author: Li Lanjuan, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, Hangzhou 310003, China, Email: ljli@zju.edu.cn

【Abstract】 There is still a substantial gap between the current diagnosis and treatment rates of hepatitis B virus (HBV) infection in China and the the goal of eliminating viral hepatitis as a major public health threat by 2030 set by World Health Organization. In order to achieve the management of viral hepatitis type B infection in a whole population approach, the Infectious Disease Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association and National Clinical Research Center for Infectious Diseases invited experts in the field of infectious diseases and hepatitis diseases to jointly develop the *Expert consensus on whole-population management of hepatitis B virus infection (2023)* based on reviewing relevant guidelines and literature at home and abroad. The expert consensus further simplifies the indications for antiviral treatment, refines the treatment of special types of patients, and guides the clinical management of populations not covered by *Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)* to achieve the expanded screening and universal treatment of hepatitis B virus infection.

【Key words】 Hepatitis B virus; Antiviral therapy; Whole populations; Consensus

Fund program: National Research and Development Project (2018YFC2000502)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.01.001

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报道,2019年全球约有3.16亿慢性乙型肝炎

炎(chronic hepatitis B, CHB)感染者,82万人死于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染所致肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)或肝衰竭等相关疾病^[1],在未干预情况下死亡人数在2035年将达到114万人^[2],因此WHO呼吁实现“2030年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”目标。我国是全球乙型肝炎负担最大的国家,据

引用格式:中国医师协会感染科医师分会,国家感染性疾病临床医学研究中心.乙型肝炎全人群管理专家共识(2023)[J].中华临床感染病杂志,2024,17(1):1-13. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.01.001.



Polaris Observatory Collaborators 公布数据显示, 2022 年我国 HBV 感染者达 7 974 万人^[3]。30 余年来, 随着国家政策的推动与支持, 抗病毒药物可负担性与可及性不断提高, 我国 HBV 感染诊疗取得巨大进步, 但目前 HBV 感染者诊断率和治疗率分别为 24% 和 15%^[3], 与 WHO 提出的“至 2030 年肝炎病毒诊断率和治疗率分别达到 90% 和 80%”仍有较大差距^[4]。

扩大筛查、全人群治疗对于实现早期诊断、早期治疗, 并在 2030 年达到消除病毒性肝炎的目标至关重要^[5-6]。2022 年我国发布《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[7], 建议放宽治疗适应证, 以扩大治疗、提高治疗覆盖率。为进一步简化抗病毒治疗适应证, 细化免疫耐受期、特殊人群等患者的治疗, 指导《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[7]未覆盖人群的临床管理, 我国感染病和肝病领域相关专家基于国内外权威指南、最新研究证据及临床经验, 撰写了《乙型肝炎全人群管理专家共识(2023)》, 旨在达到乙型肝炎的扩大筛查、应治尽治、全程管理及降本增效等目的。

本共识主要参考 WHO 推荐分级评估、制定与评价系统(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)循证医学推荐强度和证据质量分级标准, 并结合中国现阶段实际情况, 判断证据质量, 确定推荐意见等级, 见表 1。

1 乙型肝炎扩大筛查策略

多项大规模流行病学调查表明, 对成年人进行普遍筛查 HBV 感染可以提高早期发现和干预的机会, 有助于减轻疾病负担, 并为患者管理提供更好的方案^[8-10]。2023 年 3 月, 美国疾病预防控制中心首次出台了《HBV 感染筛查和检测的建议》, 该推荐意见基于 2018 年提出的对孕妇筛查的建议, 另明确提出 3 条建议: (1) 成年人(≥18 岁)一生中至少进行 1 次 HBV 筛查; (2) 对有 HBV 检测意愿的所有

人进行检测; (3) 筛查 3 项 HBV 指标, 即乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, 抗-HBs)和乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, 抗-HBc)。同时列出了针对 HBV 感染筛查结果的解释和进一步有效管理的建议, 如 HBsAg 阳性的患者, 可能存在急性或慢性感染, 需要进一步诊疗^[11]。美国一项针对现行筛查策略和一次性普遍筛查策略进行的成本效益分析研究显示, 在成年人中普遍筛查 HBV 感染具有良好的经济和社会效益, 可使代偿期肝硬化发生率降低 30%, 失代偿期肝硬化发生率降低 43%, 肝移植发生率减少 24%, 以及 HBV 相关的病死率减少 27%^[12]。最新亚太肝病研究学会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)临床实践指南《与免疫治疗相关的乙肝再激活》强调, 所有计划接受免疫抑制治疗的患者均应接受筛查, 筛查项目包括 HBsAg、抗-HBs 和总抗-HBc^[13]。同时, HBV 感染筛查后阳性患者的临床管理也非常重要, 筛查后临床管理的比例越高, 筛查的价值越高。2023 年 3 月发表的最新数据显示, 与现行 HBV 筛查策略相比, 普遍筛查联合有效的管理, 至 2030 年, 新发 HCC 的比例将减少 6.3%, 因 CHB 导致的死亡下降 8.5%, 且累计 HBV 相关病死率将下降 5%^[14]。我国一项针对普遍筛查 HBV 感染的最新效益分析显示, 对 18~70 岁人群进行血清 HBsAg/抗-HBs/乙型肝炎 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)/乙型肝炎 e 抗体(hepatitis B e antibody, 抗-HBe)/抗-HBc 五项检测是最具有价值的筛查策略, 也是未来 10 年我国最佳的 HBV 筛查策略^[15]。与此同时, 根据 WHO 的指导原则, 乙型肝炎疫苗免疫规划应该包括在出生后 24 h 内给予新生儿乙型肝炎疫苗(乙肝疫苗)的首剂接种, 并在特定时间点进行多次补充接种, 以确保免疫力的形成和维持。而对于抗-HBs 阴性的成年人群, 也建议接种乙肝疫苗。有研究显示, ≥40 岁成人按 0、1、

表 1 推荐意见的证据等级和推荐强度

级别	详细说明
证据等级	
高质量(A)	进一步研究不大可能改变对该评估结果的信心
中等质量(B)	进一步研究有可能对该评估结果的信心产生重要影响
低质量(C)	进一步研究很有可能影响该评估结果, 且该评估结果很可能改变
推荐强度	
强推荐(1)	充分考虑到证据的质量、患者可能的预后及预防、诊断和治疗效果, 有较高的成本效益比
弱推荐(2)	证据价值参差不齐, 推荐意见存在不确定性, 或推荐的意见可能会有较差的成本效益比等, 更倾向于较低等级的推荐



6 个月,或 0、1、2 个月免疫程序接种乙肝疫苗均可产生良好的免疫应答^[16]。

推荐意见 1: 建议未接种乙肝疫苗的普通人群进行 HBV 感染的筛查;对任何有 HBV 检测意愿的人进行检测;所有计划接受免疫抑制治疗的患者均应接受筛查(A1)。主要筛查项目有 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc(B1)。

2 乙型肝炎全人群抗病毒治疗策略

2.1 婴幼儿、儿童及青少年患者 对于儿童及青少年乙型肝炎患者,抗病毒治疗是一种有效控制病情的策略^[17]。婴幼儿和儿童及青少年 HBV 感染者抗病毒治疗的共同和主要目标是有效且持续地抑制 HBV 复制,从而降低疾病进展为肝硬化和 HCC 的风险。研究显示,免疫耐受期的患儿中,90% 的肝组织存在一定程度的炎症活动和/或纤维化,其中重度肝纤维化和肝硬化发生率可达 10.9%^[18]。数据表明,儿童 HBV 感染抗病毒治疗安全有效,1~7 岁的患儿接受治疗后可显著提高 HBV DNA 阴转率、HBeAg 血清学转换率和 HBsAg 清除率,此类患者在充分沟通和知情同意的前提下,也可考虑抗病毒治疗^[19-20]。治疗决策需要全面评估,包括组织学检查、无创肝纤维化检查和动态肝功能评估等。特别要注意,即使丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)≤1×正常值上限(upper limit of normal, ULN),但组织学检查显示存在肝脏炎症的患儿(如肝脏组织学分级 G≥1)应及时进行抗病毒治疗。

干扰素(interferon, IFN)α-2b、聚乙二醇干扰素 α(Peg IFNα)具有抗病毒和免疫调节作用,皮下注射用 IFNα-2b 已经被欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗 HBV 感染的儿童及青少年^[17]。Peg IFNα-2a 治疗儿童 HBV 感染的疗效和益处已被证实^[21]。多项临床研究支持核苷(酸)类似物(nucleotide analogues, NAs)可以抑制 HBV 复制,且长期使用具有较高的安全性^[22-23]。恩替卡韦(entecavir, ETV)被 EMA 和美国 FDA 批准用于治疗 2 岁及以上 CHB 儿童,大型研究也已证实 ETV 的疗效^[24]。对于 HBeAg 阴性患者,IFNα 联合或不联合 NAs 进行抗病毒治疗都是有效的^[25]。对于 CHB 的婴幼儿及儿童,应定期进行肝功能检查和 HBV DNA 监测,及时调整治疗方案^[26-27]。对于乙型肝炎相关进展期肝病或肝硬化

患儿,无论年龄大小应及时进行抗病毒治疗,但须考虑长期治疗的安全性及耐药问题。以下是针对不同年龄儿童的推荐治疗选项:(1)≥1 岁儿童可考虑普通 IFNα 治疗;(2)≥2 岁儿童可选用 ETV 或富马酸替诺福韦(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)治疗;(3)≥5 岁儿童可选用 Peg IFNα-2a;(4)≥12 岁儿童可选用丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide, TAF)治疗。ALT 升高的 HBeAg 阳性 CHB 儿童可选择有限疗程的普通 IFNα 或 Peg IFNα-2a 治疗,也可选用 ETV、TDF 或 TAF 治疗,以实现临床治愈^[28-29]。此外,对于 HBeAg 阳性母亲或 7 月龄时抗-HBs 低水平的儿童,应在 2 岁前及时加强免疫接种,不要等到其抗-HBs 阴转再加强免疫注射^[30]。

推荐意见 2: 建议对 HBsAg 阳性,或者不确定是否携带 HBV 母亲所生儿童,于接种第 3 剂乙型肝炎疫苗后 1~2 个月时进行 HBsAg 和抗-HBs 检测。若 HBsAg 阴性、抗-HBs<10 mIU/mL,可按 0、1、6 个月免疫程序再接种 3 剂乙肝疫苗;若 HBsAg 阳性,为免疫失败,应定期监测(A1)。

推荐意见 3: 对于乙型肝炎相关进展期肝病或肝硬化患儿,无论年龄大小,均应及时进行抗病毒治疗,但须考虑长期治疗的安全性及耐药问题。≥1 岁儿童可考虑普通 IFNα 治疗;≥2 岁儿童可选用 ETV 或 TDF 治疗;≥5 岁儿童可选用 Peg IFNα-2a;≥12 岁儿童可选用 TAF 治疗(A1)。

推荐意见 4: 对于 HBV DNA 阳性,ALT<1×ULN 的患儿须动态监测或进行肝组织学评估,如有肝病进展的表现或肝脏组织学分级 G≥1,建议抗病毒治疗(B1);对于年龄 1~7 岁的患儿,即使缺少肝脏病理学检查结果,在充分沟通及知情同意的前提下,也可考虑抗病毒治疗。使用的抗病毒药物和方案参照儿童进展期 CHB(C1)。

2.2 18~30 岁成年人 根据一项关于中国的流行病学调查,乙型肝炎在 18~30 岁的成年人中感染率较高。对于有肝硬化或 HCC 家族史的患者,抗病毒治疗可以降低他们发生肝功能衰竭、HCC 和死亡的风险。无创或肝组织学检查提示纤维化(F)≥2/炎症(G)≥2 的患者其肝脏已经有较高的纤维化程度和炎症活动,这些患者的疾病进展较快,预后不良。长期以来,人们一直忽视 HBV 感染的肝外表现,然而,约 20% 的患者会伴随肝外表现,包括肾小球肾炎、关节炎、皮肤损伤和神经系统病变等,将直

接影响患者的发病率、生活质量和病死率^[31-32]。这些患者的治疗应以控制病毒复制并减轻肝外表现为主要目标。抗病毒治疗可以有效缓解肝外表现和改善生活质量, NAs 类药物可改善较为轻微的肝外症状, 但需要免疫调节和免疫抑制剂(如高剂量 IgG、利妥昔单抗, 皮质类固醇和血浆置换)来处理肾脏、神经系统和血液学的主要症状和体征, 针对 HBV 的抗病毒方案是必要的, 以避免 HBV 重新激活或复发^[32]。对于乙型肝炎患者, 特别是 18~30 岁的成年患者, 早期诊断和及时抗病毒治疗非常重要, 可有效降低疾病的进展风险, 并改善患者的预后和生活质量。国际多部指南将 ALT 治疗阈值定为男性 30 U/L、女性 19 U/L^[7]。

推荐意见 5: 对于年龄 ≤ 30 岁乙型肝炎患者, 血清 HBV DNA 阳性, 如满足以下任一条件: (1) 有乙型肝炎肝硬化家族史或 HCC 家族史; (2) 无创或肝组织学检查提示肝脏存在 $G \geq 2$ 或 $F \geq 2$; (3) HBV 相关肝外表现(如 HBV 相关性肾小球肾炎等); 则进行抗病毒治疗(A1)。否则, 间隔 ≥ 3 个月后, 连续 3 次 ALT 检测高于治疗阈值等肝病进展表现, 则进行抗病毒治疗(B1)。对于 ALT > 30 U/L 的男性患者和 ALT > 19 U/L 的女性患者, 建议抗病毒治疗(A1)。

2.3 30 岁以上成年人 一项流行病学调查显示, 在中国 30~59 岁的人群中, HBsAg 阳性率为 27.7%。另一项研究表明, 中国是 HBV 感染最多的国家, 占全世界感染人口的 1/3, 大约有 9 000 万人患有 CHB, 估计每年有 30 万人死于 HBV 相关疾病^[15]。这些数据表明, 年龄 > 30 岁的人群中, HBV 感染和慢性 HBV 感染的风险较高。多项临床研究表明, 对于血清 HBV DNA 阳性的 CHB 患者, 抗病毒治疗可以显著改善肝功能、减轻肝病症状、降低肝硬化和 HCC 的发生率。2022 年, 中华医学会肝病学分会发布《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》^[33], 对于 CHB 抗病毒治疗适应证做了进一步扩大, 强调 HBV DNA 检测灵敏度、ALT 治疗阈值、年龄、家族史、不确定期, 以及低病毒血症等问题, 以帮助更多患者获益。HBV DNA 阳性是 CHB 患者抗病毒治疗的首要条件, 要提高 HBV DNA 检测灵敏度, 对基线或治疗后低病毒载量患者及时干预^[34]。我国的一项研究也显示, 在接受 ETV 治疗 78 周的 CHB 患者中, 低病毒血症组较 HBV DNA 阴转组出现肝纤维化进展的发生率明显升高^[35]。我国另一项真实世界研究表明, 在 72 周的抗病毒治

疗后, 治疗组的 HBV DNA 清除率为 47.9%, 明显高于对照组的 1.9%^[36]。降低 CHB 患者的 ALT 治疗阈值, 同样有利于 CHB 患者治疗。我国的一项研究共纳入 327 例未接受抗病毒治疗的 HBeAg 阴性 CHB 患者 (ALT < 40 U/L), 其中 ALT ≤ 20 U/L 组 (132 例) 与 ALT > 20 U/L 组 (195 例) 相比, 肝组织中 $G > 2$ 、 $F > 2$ 的比例升高; 同时 HBV DNA $\geq 2 000$ IU/mL 组与 $< 2 000$ IU/mL 组相比, 肝组织中 $G > 2$ 、 $F > 2$ 的比例升高。因此, 降低 CHB 患者的 ALT 治疗阈值, 有利于尽早启动抗病毒治疗, 进而降低肝硬化和 HCC 的发生率^[37]。

对于代偿期或失代偿期肝硬化患者, 抗病毒治疗可以显著提高生存率^[38]。这是因为抗病毒治疗可以降低病毒载量, 减轻病毒对肝脏的毒性作用, 从而改善肝功能, 防止肝硬化和 HCC 的发生。一项系统评价表明, 对于代偿期和失代偿期肝硬化患者, 抗病毒治疗可以显著降低肝硬化进展和肝癌的发生率^[39]。在实践中, 临床医师和指南也建议对其进行抗病毒治疗。《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》指出, 对于代偿期或失代偿期肝硬化患者, 无论其 ALT 和 HBV DNA 水平如何, 都应进行抗病毒治疗^[7]。因此, 对于临床确诊为代偿期或失代偿期乙型肝炎肝硬化患者, 无论其 ALT 和 HBV DNA 水平及 HBeAg 阳性与否, 均建议进行抗病毒治疗, 以达到减轻病情、防止并发症的目的。

推荐意见 6: 对于年龄 > 30 岁者, 只要血清 HBV DNA 阳性, 无论 ALT 水平高低, 均推荐抗病毒治疗, 具体建议参照《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》(A1)。对于临床确诊为代偿期或失代偿期乙型肝炎肝硬化患者, 无论其 ALT 和 HBV DNA 水平及 HBeAg 阳性与否, 均建议抗病毒治疗(A1)。

2.4 特殊人群的抗病毒治疗策略

2.4.1 应答不佳及低病毒血症患者 目前, 一些患者在使用 NAs 治疗后仍然无法完全清除 HBV, HBV 处于低水平复制, 可导致疾病进展, 这意味着需要调整治疗方案^[40]。国内外多项研究结果提示, 抗病毒治疗后低病毒血症与 CHB 肝纤维化进展、发生失代偿期肝硬化及 HCC 风险, 以及长期生存率降低密切相关。因此, 对于这些患者需要调整治疗方案以减少疾病进展^[35, 41]。其中, 在转换治疗方案时, 要兼顾新方案的抗病毒治疗效果与长期用药安全性问题, 选择有效与安全的“双优”治疗方案。



部分研究显示 TDF 优于 ETV, 可进一步降低 HCC 发生率^[42]。回顾性研究表明, 对于 TDF 治疗失败的乙型肝炎患者, 换用 TAF 可以提高治疗效果^[43]。

推荐意见 7: 乙型肝炎患者经 ETV、TDF 或 TAF 治疗 48 周, 或乙型肝炎肝硬化患者治疗 24 周, 若 HBV DNA 仍可检出 (HBV DNA > 20 IU/mL), 排除依从性和检测误差后, 可调整 NAs 治疗 (应用 ETV 者换用 TDF 或 TAF, 应用 TDF 或 TAF 者换用 ETV, 或两种药物联合使用) (B1), 如无 IFN 使用禁忌证, 患者也可联合 Peg IFN α 治疗 (B1)。

2.4.2 妊娠和哺乳期人群 在乙型肝炎妊娠患者中, 抗病毒治疗对于阻断母婴传播和改善孕妇和胎儿的健康状况非常重要。其中, TDF 是妊娠期乙型肝炎患者抗病毒治疗的首选药物, 可以有效抑制 HBV 的复制, 从而降低病毒载量和减少肝脏炎症^[44]。与其他药物相比, TDF 在妊娠期间使用的安全性更高。TDF 是一种口服药物, 便于患者使用, 并且剂量可调整, 具有更好的个性化治疗效果^[45]。TDF 可以降低孕妇的病毒载量, 减少母婴传播的风险^[46]。

TAF 相较于 TDF 具有更低的肾毒性。我国一项临床试验显示, TAF 和 TDF 均能有效阻断乙型肝炎的母婴传播, 但尿视黄醇结合蛋白和 β 2-微球蛋白水平在 TDF 治疗后显著升高, 在 TAF 治疗后无显著变化, 且 TAF 治疗组母乳样品中的药物浓度更低, 因此, TAF 在肾安全性和母乳喂养方面优于 TDF^[47]。针对妊娠合并肾功能不全的患者, 使用 TAF 可能是一个更安全的选择。与 TDF 相比, TAF 可以提供相似的抗病毒效果, 但其使用的剂量更低, 从而显著降低了骨密度减少的风险^[48]。此外, 一项研究表明, TAF 治疗可以在不影响骨代谢的情况下, 提高骨密度^[45]。因此, 对于妊娠合并骨质疏松的患者, 使用 TAF 可能是一个更好的选择。

推荐意见 8: 妊娠期乙型肝炎患者的抗病毒治疗主要推荐使用 TDF (A1), 应用 TDF 治疗者, 母乳喂养不是禁忌证 (C2), 具体建议可参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》。如患者准备近期妊娠, 或妊娠期间有抗病毒治疗指征时, 在充分沟通并知情同意后, 可以使用 TDF 治疗 (B1); 如妊娠合并肾功能不全, 可考虑使用 TAF 治疗 (B2)。

2.4.3 HBV 相关疾病人群

2.4.3.1 HBV 相关 HCC 人群 在 HBsAg 阳性的

HCC 患者中, 无论 HBV DNA 水平, 建议立即使用 ETV、TDF 或 TAF 进行抗病毒治疗。因为在 HBsAg 阳性的 HCC 患者中, 即使 HBV DNA 水平低于检测下限, 仍有持续病毒复制和肝病进展的风险。而抗病毒治疗可以有效地抑制病毒复制、减少肝病进展和提高患者的生存率^[49-50]。在 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性需要开展化疗/靶向治疗的患者中, 建议进行抗病毒治疗。因为在这类患者中, 潜伏感染的 HBV 会导致 HBV 复发和肝损害, 甚至可能引起肝功能衰竭和死亡。抗病毒治疗可以有效地延缓肝病进展和提高患者的生存率^[51]。

推荐意见 9: 对于所有确诊 HCC 患者, 应常规筛查 HBsAg、抗-HBs 和抗-HBc (A1)。HBsAg 阳性的 HCC 患者, 无论 HBV DNA 水平, 建议立即应用 ETV、TDF 或 TAF 进行抗病毒治疗 (A1)。对于 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性, 需开展化疗/靶向治疗的患者, 建议抗病毒治疗 (A1)。

2.4.3.2 HBV 相关肝衰竭人群 HBV 相关急性、亚急性、慢加急性和慢性肝衰竭患者的病死率高, 若 HBsAg 阳性建议进行抗病毒治疗。抗 HBV 治疗可改善 HBV 相关慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 的长期预后^[52-53]。一项临床研究显示, 由于 HBV 自发激活导致的 ACLF 病例, 使用 TDF 治疗可显著减少 HBV DNA 载量, 改善肝功能评分 (child-turcotte-pugh, CTP; model end-stage liver disease, MELD), 并降低病死率。同时, 2 周内 HBV DNA 载量降低 100 倍也被证实是患者存活的独立预测因子。因此, 抗病毒治疗对于 CHB 导致的 ACLF 具有重要的治疗效果和临床意义^[54]。此外, 另一项研究结果表明, TAF、TDF 和 ETV 3 种一线抗 HBV 药物在 HBV-ACLF 患者短期和长期治疗中的疗效和安全性相似: 在 48 周时, 3 组患者的生存率差异无统计学意义, 但在 4 周内都显示出 HBV DNA 水平的下降; 在生化学反应方面, 3 组在第 4 周时表现出类似的结果, 但接受 TAF 治疗的患者在降低总胆红素、维持白蛋白和胆固醇方面具有优势。总体而言, NAs 治疗耐受性良好, 未报告与药物相关的严重不良事件^[55]。与 TDF 相比, TAF 在保持抗病毒疗效的同时可减轻肾脏毒性^[53]。早期快速降低 HBV DNA 水平是治疗的重要部分, 若 HBV DNA 水平在 2~4 周内能下降 2 lg IU/mL, 患者生存率可提高^[53-54]。抗病毒药物应选择快速、强效、低耐药的 NAs (ETV、TDF 或 TAF)^[56]。肝衰竭患者恢复后,

抗病毒治疗应长期坚持。

推荐意见 10: HBV 相关急性、亚急性、慢加急性慢性肝衰竭患者,若 HBsAg 阳性建议应用 ETV、TDF 或 TAF 抗病毒治疗(A1)。

2.4.4 HBV 合并其他疾病人群

2.4.4.1 合并肿瘤化疗、靶向治疗和免疫抑制剂治疗人群 大量流行病学和临床研究表明,肿瘤化疗、靶向治疗和免疫抑制剂治疗的患者存在 HBV 相关肝病急性发作的风险,而 HBV 感染与肝功能损伤、肝炎恶化、化疗的毒性增加,以及免疫抑制剂治疗中的肝损伤恶化相关。因此,在进行肿瘤治疗前应常规筛查 HBsAg、抗-HBc 和/或 HBV DNA,并在发现 HBsAg 阳性的患者中启动抗病毒治疗^[57-60]。研究显示,HBsAg 阳性患者的 HBV 再激活发生率明显高于 HBsAg 阴性患者,在 HBsAg 阳性患者中,HCC 和非 HCC 患者的 HBV 再激活率高达 0.5% 和 2.9%。而在进行抗病毒预防和未进行抗病毒预防的患者中,HBV 再激活率分别为 0.4% 和 6.4%^[61]。HBsAg 和/或 HBV DNA 阳性者在开始化学治疗、靶向药物及免疫抑制剂治疗前至少 1 周应用 ETV、TDF 或 TAF 等抗病毒药物治疗,这样可以有效地抑制 HBV 复制,减少肝炎恶化和肝功能损害的风险^[43]。

推荐意见 11: 接受化疗、靶向治疗和免疫抑制剂治疗者,在治疗前均应常规筛查 HBsAg、抗-HBc 和/或 HBV DNA (A1)。对于 HBsAg 和/或 HBV DNA 阳性者,在开始化学治疗、靶向药物及免疫抑制剂治疗前至少 1 周应用 ETV、TDF 或 TAF 抗病毒治疗(A1)。对于 HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性患者,若使用 B 淋巴细胞单克隆抗体或进行造血干细胞移植,或伴进展期肝纤维化/肝硬化,在开始化学治疗、靶向药物及免疫抑制剂治疗的同时建议应用 ETV、TDF 或 TAF 抗病毒治疗(B1)。

2.4.4.2 器官移植人群 肝移植后存在 HBV 感染复发风险,且 HBV 感染复发与严重的肝损伤和肝硬化发展有关。HBV 复发可导致不同程度的肝病理损伤,包括轻度自限性肝炎、慢性活动性肝炎、暴发性肝炎和纤维化胆汁淤积性肝炎。ETV、TDF 和 TAF 等作为 CHB 的一线治疗药物,在预防肝移植后 HBV 感染复发中发挥着重要作用^[61-64]。

推荐意见 12: 进行肝、肾、心及肺等实体器官移植和骨髓移植的 HBV 感染者,若 HBsAg 阳性,

建议在肝移植前开始应用 ETV、TDF 或 TAF 进行抗病毒治疗(A1)。HBsAg 阴性患者,接受 HBsAg 阳性或者 HBsAg 阴性但抗-HBc 阳性移植时,应当接受长期抗病毒治疗以预防病毒再激活(A1)。

2.4.4.3 合并风湿性疾病和自身免疫性肝病等疾病人群 风湿性疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等患者在免疫抑制治疗前需要筛查 HBV 相关指标,主要目的是预防或减少免疫抑制治疗引起的 HBV 再激活或肝炎急性加重^[65]。免疫抑制治疗可导致患者免疫功能受损,使得潜伏感染的 HBV 重新激活。HBV 再激活可能导致严重的肝炎恶化,甚至导致急性肝功能衰竭^[66-67]。根据国际指南,类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等风湿性疾病在确诊时应进行 HBsAg、抗-HBc 和/或 HBV DNA 的筛查。筛查结果可作为决定是否需要采取预防性抗病毒治疗的依据^[68]。对于 HBsAg 阳性、抗-HBc 阳性或 HBV DNA 阳性的患者,在开始免疫抑制治疗前,应考虑采取预防性抗病毒治疗,以降低 HBV 激活的风险。抗病毒治疗方案应根据患者的 HBV 感染状态、免疫抑制治疗方案和个体化因素来确定^[69]。

建议在免疫抑制治疗前或同时进行 HBV 筛查,并在发现 HBsAg 阳性的患者中启动抗病毒治疗。在进行肿瘤治疗的患者中,HCV 感染与肝炎恶化、肝功能下降、肿瘤治疗反应差,以及生存率低相关。因此,建议在肿瘤治疗前或同时进行 HCV 筛查,并考虑在 HCV 感染阳性患者中启动抗病毒治疗^[70]。肿瘤患者合并 HIV 感染时,抗病毒治疗对于改善艾滋病进展、提高生存率和化疗耐受性具有重要作用。早期启动抗反转录病毒治疗(anti-retroviral therapy, ART)可以降低艾滋病相关疾病的发生和死亡风险^[71-72]。

推荐意见 13: 类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等风湿性疾病在确诊时,以及自身免疫性肝病等在免疫抑制(如糖皮质激素、生物制剂、靶向药物)治疗前,均应筛查 HBsAg、抗-HBc 和/或 HBV DNA (A1)。根据筛查结果决定是否进行抗病毒治疗,具体建议可参照肿瘤化疗、靶向治疗和免疫抑制剂治疗人群。对于这类患者,无论是否进行免疫抑制治疗,在患者充分知情和同意情况下,建议抗病毒治疗(A1)。

2.4.4.4 合并 HCV 和 HIV 感染人群 HBV、HCV 和 HIV 是常见的病毒感染,三者之间存在相互影

响。合并感染 HBV、HCV 和 HIV 的个体在疾病进展、治疗反应和预后方面可能面临更大的风险。因此,在对 HBsAg 阳性者进行初次评估时,须检测是否合并 HCV 与 HIV 感染,以便及早发现并采取合适的管理措施。多项研究表明,HBV、HCV 和 HIV 的合并感染会增加肝病的发展风险,并对抗病毒治疗效果产生影响。因此,在对 HCV 与 HIV 感染者进行治疗前,同样需要检测 HBsAg,以了解是否合并 HBV 感染,从而决定最合适的治疗方案^[73]。流行病学研究表明,早期启动 ART 可使合并 HIV 感染者在艾滋病进展、免疫功能恢复和生存率方面获益。无论 CD4⁺T 淋巴细胞水平如何,只要没有抗 HIV 暂缓治疗的指征,早期启动 ART 可以降低 HIV 相关疾病的发生和死亡风险^[74]。临床试验和研究证实,早期启动 ART 可以显著降低合并 HIV 感染者的疾病进展风险,并改善患者的生活质量。早期治疗还可以减少 HIV 在个体和群体水平的传播,并有助于控制艾滋病的流行^[75]。针对合并 HIV 和 HBV 感染者,推荐选择对两种病毒均有效的抗病毒药物组合。基于 TAF 或 TDF 的联合方案被推荐作为首选治疗方案,因为它们已经被证明在控制 HIV 和 HBV 感染方面具有高效性和安全性^[76]。

推荐意见 14: 所有 HBsAg 阳性者初次评估时须检测是否合并 HCV 和 (或) HIV 感染 (B1); HCV 与 HIV 感染者治疗前同样须检测 HBsAg 以了解有无合并 HBV 感染 (B1)。对于合并 HCV 感染者的抗病毒治疗,具体建议参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》。对于合并 HIV 感染者,不论 CD4⁺T 淋巴细胞水平如何,只要无抗 HIV 暂缓治疗的指征,均建议尽早启动 ART; 建议选择对 HIV 和 HBV 均有效的抗病毒药物组合,推荐基于 TAF 或 TDF 的联合方案 (A1)。

2.4.4.5 HBV DNA 低于检测值下限,但肝功能持续异常者 肝细胞核内共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 的存在是 HBV 持续感染的标志^[77]。尽管 NAs 如替诺福韦和 ETV 能够快速有效地抑制 HBV DNA 复制,但它们并不能直接作用于 cccDNA,对 cccDNA 无直接抑制和清除作用,因此在肝脏中仍会持续存在一定水平的病毒复制^[78]。低水平的肝内病毒产物和残存的不间断病毒复制,使得 NAs 药物长期治疗的患者仍有一部分会发展至终末期肝病^[79]。这种情况在隐匿性 HBV 感染患者中常见,研究发现体外受植物

血凝素 (phytohaemagglutinin, PHA) 和 IL-2 刺激增殖的外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 中 HBV DNA 在细胞和细胞悬液中显著增加,有助于隐匿性 HBV 感染患者的诊断。对于 HBV DNA 低于检测值下限但肝功能持续异常的患者,需要进一步诊断和评估,以找出导致肝功能异常的原因。这可能涉及排除其他肝病、药物毒性、酒精滥用和代谢紊乱等因素的可能性。因此,在排除其他因素后,应当采用最灵敏的检测试剂进行动态检测,设置检测下限为 10 IU/mL,以提高检测的准确性和敏感性。这样的检测方法可以帮助确定 HBV 的持续感染程度,进一步评估病毒活动性的程度,从而指导后续治疗策略的制订。此外,另一种推荐的方法是采用 TDF 联合 ETV 进行诊断性治疗。TDF 和 ETV 都是具有抑制 HBV 复制能力的药物,联合使用这两种药物可以进一步抑制病毒的复制,评估治疗的效果,并帮助确定 HBV 是否是导致肝功能异常的主要原因。

推荐意见 15: 建议在排除其他因素后,采用最灵敏的检测试剂 (检测下限为 10 IU/mL) 动态检测,或采用 TDF 联合 ETV 进行诊断性治疗,并进一步排查其他原因引起的肝损伤 (B1)。

2.4.4.6 合并肾功能异常/骨骼疾病或高危风险的人群 长期使用抗病毒药物存在肾功能异常与骨密度下降可能^[80-81],因此对于存在肾功能异常或高危风险 (年龄 ≥ 50 岁、糖尿病、高血压、合并代谢综合征、失代偿期肝硬化、肾脏病家族史、伴随使用肾毒性药物或接受实体器官移植等),和/或存在骨密度下降或高危风险 (女性、年龄 ≥ 50 岁、使用糖皮质激素等) 的患者,在启动抗病毒治疗时应选择骨、肾安全性更高的 TAF 或 ETV^[7,82-85]。

在两项设计类似的全球双盲、随机 (2:1) 及 3 期临床研究 [108 研究: HBeAg 阴性患者 (n=425); 110 研究: HBeAg 阳性患者 (n=873)] 中,第 96 周时, TAF 具有更好的肾脏和骨骼安全性的双优特质。在完成双盲治疗后,所有患者均可接受开放标签的 TAF 治疗直至第 8 年^[86]。8 年随访数据显示,持续 TAF 治疗者的估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 中位数下降约 5 mL/min,与正常衰老的 eGFR 下降一致,β₂-微球蛋白: 尿肌酐值 (β₂-MG: Cr) 保持相对稳定,且髌部、脊柱骨密度变化较小,分别下降 1.64 L/min 与 0.64 mL/min。108/110 研究在中国人群中的 5 年随访数据显示出与全球研

究一致性的结果^[87]。

若患者在 TDF 治疗过程中出现肾功能异常或骨密度下降,或存在高危风险时,应考虑转换为 TAF 或 ETV 治疗^[7,88]。108/110 研究 8 年随访数据显示^[86],TDF 转换为 TAF 接受开放标签治疗 5 年或 6 年,在维持较高病毒抑制率(HBeAg 阴性患者中病毒抑制率达 91% 或 98%,HBeAg 阳性患者中病毒抑制率达 96% 或 98%)的同时,中位 eGFR 水平、 β 2MG:Cr 值以及髌部、脊柱骨密度均得到改善。在另一项 3 期非劣效性转换临床试验中^[89],第 48 周从 TDF 转换为 TAF 的患者与继续 TDF 治疗的患者相比,肾功能(相较基线中位变化分别为 0.94 mL/min 比 -2.74 mL/min)和骨密度[相较基线中位变化分别为 0.66% 比 -0.51%(髌关节);1.74% 比 -0.11%(脊柱)]均有所改善。

推荐意见 16:对于初治患者,合并肾功能异常/骨骼疾病,或存在高危风险时,优先选用 TAF 或 ETV,避免使用 TDF(A1)。

对于 TDF 经治患者,发生肾功能异常/骨骼疾病,或存在高危风险时,建议改用 TAF 或 ETV(A1)。

2.4.4.7 合并代谢综合征人群 CHB 与代谢综合征之间存在一定的相互关联。研究表明,合并代谢综合征的患者中,HBV 感染的概率更高。代谢综合征包括肥胖、高血糖、高血压和血脂异常,这些病症可导致脂肪堆积、胰岛素抵抗和慢性炎症等病理生理过程,进而增加了 HBV 感染的风险。肝脏在脂质代谢中起着关键作用,而肥胖和血脂异常会导致脂质在肝脏内的堆积,引发非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。NAFLD 是一种常见的肝脏疾病,与 HBV 感染的严重程度和疾病进展相关。研究发现,合并 NAFLD 的 CHB 患者更容易发展为肝纤维化和肝硬化^[90-91]。高血糖是另一个与乙型肝炎感染相关的代谢综合征。高血糖患者在免疫功能和炎症反应方面存在异常,这可能导致对 HBV 的免疫应答受损,使得病毒更容易在体内复制和持续感染^[92-93]。因此,对于 CHB 患者,筛查和管理代谢合并症是非常重要的,以减少疾病的进展和提高患者的整体健康状况。2022 年澳大利亚 HBV 感染管理共识建议中推荐在 CHB 患者中筛查代谢综合征,包括肥胖、高血糖、高血压和血脂异常,并在 CHB 患者中给予最佳管理^[94]。目前多项研究证实,代谢综合征是乙型肝炎

患者发生基因型耐药、HCC、疾病进展、整体不良转归和死亡的独立预后不良因素^[95-96]。因此认为在合并代谢综合征的患者中,若存在肝脏损伤高风险,且 HBV DNA 阳性,建议积极抗病毒治疗。

推荐意见 17:应筛查代谢综合征,包括肥胖、糖尿病、高血压和血脂异常,并在 CHB 患者中给予最佳管理(C1)。其中血脂的常规筛查指标包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)(A1);筛查频次可参考《中国血脂管理指南(2023 年)》,<40 岁成年人每 2~5 年进行 1 次血脂检测,≥40 岁成年人每年至少应进行 1 次(C1)。

对于合并代谢综合征的患者,若存在肝脏损伤高风险,且 HBV DNA 阳性者,建议积极抗病毒治疗(C1)。

3 乙型肝炎全程随访管理策略

针对慢性 HBV 携带状态和非活动性 HBsAg 携带状态患者,在进行抗病毒治疗过程中,应在基线及随访过程中定期监测相关指标^[97]。HBV DNA 水平是用来评估病毒复制水平和治疗效果的关键指标,通过定期检测 HBV DNA 水平,可以了解病毒活跃程度以及抗病毒治疗的效果;肝功能指标包括血清 ALT、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)等,可以反映肝脏炎症和损伤的程度,监测疾病的进展和治疗效果;腹部 B 超用于检查肝脏大小、结构、形态等情况;HBsAg 水平用于评估病毒感染状态和活性。进行抗病毒治疗过程中监测 HBV 血清学标志物:包括 HBsAg、HBeAg、抗-HBs 及抗-HBe 等指标,对于 HBeAg 阳性的患者,监测 HBeAg 和抗-HBe 抗体的转换可以提示病毒复制水平和疾病进展的变化,用于评估病毒感染的状态和活性;通过非侵入性的方法,如 FibroScan 或血清肝纤维化指标(如 APRI、FIB-4 等),可以评估肝纤维化程度,指导治疗策略和判断预后。

推荐意见 18:慢性 HBV 携带状态和非活动性 HBsAg 携带状态患者,在进行抗病毒治疗过程中,应在基线及随访过程中定期监测相关指标,HBV DNA 检测建议采用高灵敏检测方法。详见表 2(A1)。

表 2 乙型肝炎患者随访监测建议

监测人群	生物化学指标	病毒学和血清学指标	血常规	肝脏硬度值测定	甲胎蛋白	腹部超声	肾功能	骨密度	甲状腺功能	血糖
慢性 HBV 携带状态和非活动性 HBsAg 携带状态患者	每 6~12 个月 1 次	每 6~12 个月 1 次	每 6~12 个月 1 次	每 6~12 个月 1 次	每 6 个月 1 次	每 6 个月 1 次		建议对下列患者进行骨密度测定:(1)FRAX 预测主要部位骨质疏松性骨折风险 >10% 的 40~49 岁男性或 ≥40 岁绝经前女性;(2)≥50 岁男性;(3)绝经后女性;(4)具有脆性骨折史、高跌倒风险、使用糖皮质激素等骨质疏松危险因素的患者。建议重度骨量减少者(-2.5<T 值≤-2.0)每 1~2 年复查 1 次,骨密度正常者(T 值>-1.0)或中轻度骨量减少者(-2.0<T 值≤-1.0)可每 6~7 年复查 1 次。	-	-
应用 NAs 类药物者	每 3~6 个月 1 次	每 6~12 个月 1 次	每 3~6 个月 1 次	每 3~6 个月 1 次	无肝硬化者:每 6 个月 1 次;有肝硬化者:每 3 个月 1 次	无肝硬化者:每 6 个月 1 次;有肝硬化者:每 3 个月 1 次	应用可能影响肾功能或骨代谢的药物者,每 6~12 个月检测 1 次血磷水平、肾功能指标,有条件者可监测早期损伤指标		-	-
应用聚乙二醇干扰素 α (Peg IFNα) 者	稳定后每月 1 次	稳定后每月 1 次	首月每 1~2 周 1 次,稳定后每月 1 次	每 6 个月 1 次	无肝硬化者:每 6 个月 1 次;有肝硬化者:每 3 个月 1 次	无肝硬化者:每 6 个月 1 次;有肝硬化者:每 3 个月 1 次			每 3 个月 1 次	每 3 个月 1 次
抗病毒治疗结束	-	前 3 个月每月 1 次,之后每 3 个月 1 次,1 年后每 6 个月 1 次	-	-	无肝硬化者:每 6 个月 1 次;有肝硬化者:每 3 个月 1 次	无肝硬化者:每 6 个月 1 次;有肝硬化者:每 3 个月 1 次			-	-

注:“-”无相关数据;NAs,核苷(酸)类似物;生物化学指标,丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、胆红素、白蛋白等;病毒学和血清学标志物,HBV DNA 定量、HBsAg、HBeAg、抗-HBe;肾功能指标,估算肾小球滤过率、尿白蛋白/肌酐比值、24 h 尿蛋白定量;肾小管早期损伤指标,β₂-微球蛋白、视黄醇结合蛋白等;FRAX,用于评估患者未来 10 年髋部及主要骨质疏松性骨折(椎体、前臂、髌部或肱骨近端)概率的骨折风险预测工具

4 展望

期待未来有更多的标志物或检测手段用以鉴别免疫耐受期与免疫激活期,以指导启动治疗的时机。及时有效的抗病毒治疗,可以阻止或延缓乙型肝炎进展为肝硬化、肝衰竭或 HCC,延长患者的生存期和提高患者的生活质量。随着对疾病的认识越来越深入,以及抗病毒药物有效性和安全性的不断提高,启动抗病毒治疗的标准将逐步简化(降低复杂性和异质性),治疗方案也将不断追求疗效与安全性兼具的双优特性,最终实现乙型肝炎的应治尽治。筛查后乙型肝炎患者管理平台的开发和临床应用将提升患者依从性和治疗有效性,并将对我国乙型肝炎队列和真实世界研究产生重要价值,期待有更多基于人工智能、大数据的平台开发和应用。

执笔专家:

盛国平、王贵强、谢青、李用国、李家斌、李智伟、尚佳、高志良、唐红、赵英仁

撰写组专家(按姓氏笔画排序):

毛青(陆军军医大学第一附属医院)、王贵强(北京大学第一医院)、韦嘉(云南大学附属医院)、宁琴(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、阮冰(浙江大学医学院附属第一医院)、朱传龙(南京医科大学第一附属医院)、肖永红(浙江大学医学院附属第一医院)、李用国(重庆医科大学附属第一医院)、李兰娟(浙江大学医学院附属第一医院)、张权(贵州医科大学附属医院)、张晓红(中山大

学附属第三医院)、李家斌(安徽医科大学第一附属医院)、李强(山东大学附属济南市传染病医院)、李智伟(中国医科大学附属盛京医院)、张缙云(山西医科大学第一医院)、杨永峰(南京市第二医院)、尚佳(河南省人民医院)、赵英仁(西安交通大学第一附属医院)、党双锁(西安交通大学第二附属医院)、唐红(四川大学华西医院)、高志良(中山大学附属第三医院)、黄建荣(浙江大学医学院附属第一医院)、黄燕(中南大学湘雅医院)、盛吉芳(浙江大学医学院附属第一医院)、盛国平(浙江树人学院树兰国际医学院附属树兰(杭州)医院全省人口器官与计算医学重点实验室)、谢青(上海交通大学医学院瑞金医院)、蔡大川(重庆医科大学附属第二医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Collaborators GBDHB. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 796-829. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8.
- [2] Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New approaches to chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 55-69. DOI: 10.1056/NEJMra2211764.
- [3] Polaris Observatory Collaborators. HBV progress towards coverage targets [EB/OL]. [2023-12-15]. <http://cdafound.org/polaris-countries-dashboard/>.
- [4] World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030 [EB/OL]. [2023-12-15]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>.
- [5] 庄辉. 扩大慢性乙型肝炎治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(1):10-13. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.01.001.

- Zhuang H. Expanding the treatment of chronic hepatitis B [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(1): 10-13. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.01.001. (in Chinese)
- [6] 盛秋菊, 窦晓光. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗: 从不断扩大治疗到全面治疗势在必行[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(3): 225-227. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230217-00064.
- Sheng QJ, Dou XG. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: The imperative to move from scaling-up treatment to full treatment[J]. *Clin J Hepatol*, 2023, 31(3): 225-227. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230217-00064. (in Chinese)
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001. (in Chinese)
- [8] Flanagan S, Kunkel J, Appleby V, et al. Case finding and therapy for chronic viral hepatitis in primary care (HepFREE): A cluster-randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(1): 32-44. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30318-2.
- [9] Force USPST, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: US preventive services task force recommendation statement [J]. *JAMA*, 2020, 324(23): 2415-2422. DOI: 10.1001/jama.2020.22980.
- [10] Khalili M, Kim NJ, Tsoh JY, et al. Health within reach-a patient-centered intervention to increase hepatitis B screening among Asian Americans: A randomized clinical trial [J]. *J Gen Intern Med*, 2022, 37(13): 3242-3250. DOI: 10.1007/s11606-021-07232-3.
- [11] Connors EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, et al. Screening and testing for hepatitis B virus infection: CDC recommendations-United States, 2023 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2023, 72(1): 1-25. DOI: 10.15585/mmwr.r7201a1.
- [12] Toy M, Hutton D, Harris AM, et al. Cost-effectiveness of 1-time universal screening for chronic hepatitis B infection in adults in the United States [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(2): 210-217. DOI: 10.1093/cid/ciab405.
- [13] Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(5): 1031-1048. DOI: 10.1007/s12072-021-10239-x.
- [14] Xiao Y, Hellard ME, Thompson AJ, et al. The cost-effectiveness of universal hepatitis B screening for reaching WHO diagnosis targets in Australia by 2030 [J]. *Med J Aust*, 2023, 218(4): 168-173. DOI: 10.5694/mja2.51825.
- [15] Su S, Wong WC, Zou ZR, et al. Cost-effectiveness of universal screening for chronic hepatitis B virus infection in China: An economic evaluation [J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(2): e278-e287. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00517-9.
- [16] 赵春艳, 孙远洁, 石晶. 40岁以上成人接种乙肝疫苗免疫原性及影响因素分析[J]. *中国预防医学杂志*, 2023, 24(7): 693-697. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2023.07.014.
- Zhao CY, Sun YJ, Shi J. Immunogenicity and influencing factors of hepatitis B vaccine in adults over 40 years old [J]. *Chin Prev Med*, 2023, 24(7): 693-697. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2023.07.014. (in Chinese)
- [17] Stinco M, Rubino C, Trapani S, et al. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(36): 6053-6063. DOI: 10.3748/wjg.v27.i36.6053.
- [18] 朱世殊, 董漪, 徐志强, 等. 1-7岁慢性乙型肝炎 HBeAg 阳性儿童经抗病毒治疗 HBsAg 清除率的回顾性研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(10): 738-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.005.
- Zhu SS, Dong Y, Xu ZQ, et al. A retrospective study on HBsAg clearance rate after antiviral therapy in children with HBeAg-positive chronic hepatitis B aged 1-7 years [J]. *Chin J Hepatol*, 2016, 24(10): 738-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.005. (in Chinese)
- [19] 朱世殊, 董漪, 张鸿飞, 等. 慢性乙型肝炎儿童免疫耐受期随机对照干扰素序贯联合拉米夫定抗病毒治疗的疗效影响因素研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(8): 604-609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.004.
- Zhu SS, Dong Y, Zhang HF, et al. A randomized controlled study on factors influencing the curative effect of sequential combined interferon and lamivudine therapy in children with immune-tolerant phase chronic hepatitis B [J]. *Chin J Hepatol*, 2019, 27(8): 604-609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.08.004. (in Chinese)
- [20] Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 307-318. DOI: 10.1002/hep.28278.
- [21] Cao WH, Lu HH, Zhang LX, et al. Functional molecular expression of nature killer cells correlated to HBsAg clearance in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients during PEG-IFN alpha-2a therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1067362. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1067362.
- [22] Li Y, Wang J, Zhang L, et al. Long-term efficacy of entecavir treatment in chronic hepatitis B pediatric patients from HBeAg-positive mothers: 96-week interim analysis [J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(10): 1209-1217.
- [23] Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(2): 457-467. e21. DOI: 10.1016/j.gh.2019.07.010.
- [24] Huang L, Zhang H, Kang XT, et al. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b plus entecavir therapy and predictors of treatment success in children with chronic hepatitis B [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1282922. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1282922.
- [25] He Y, Yin JY, Xu HM. Efficacy and safety of pegylated interferon for the treatment of chronic hepatitis B in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39(12): 1121-1126. DOI: 10.1097/INF.0000000000002876.
- [26] 许红梅, 常宇南. 儿童慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 [J]. *现代医药卫生*, 2019, 35(21): 3251-3253. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.21.002.
- Xu HM, Chang YN. Antiviral treatment of chronic hepatitis B in children [J]. *J Mod Med Health*, 2019, 35(21): 3251-3253. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2019.21.002. (in Chinese)
- [27] 张敏, 李静, 王福生. 儿童慢性乙型肝炎抗病毒治疗与临床治愈: 进展与挑战 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(12): 1218-1223. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210628-00303.



- Zhang M, Li J, Wang FS. Antiviral therapy and clinical cure for chronic hepatitis B in children: Progress and challenges [J]. *Chin J Hepatol*, 2021, 29 (12) : 1218-1223. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210628-00303. (in Chinese)
- [28] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update [J]. *Hepatol Int*, 10 (1) : 1-98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
- [29] Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5 (3) : 37. DOI: 10.21037/atm.2016.11.52.
- [30] Li AY, Liu Z, Song Y, et al. Reduction of the occurrence of occult HBV infection in infants by increasing the dose of hepatitis B vaccine: A large prospective cohort study [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9 (1) : 1881-1891. DOI: 10.1080/22221751.2020.1808533.
- [31] Cacoub P, Asselah T. Hepatitis B virus infection and extra-hepatic manifestations: A systemic disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117 (2) : 253-263. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001575.
- [32] Mazzaro C, Adinolfi LE, Pozzato G, et al. Extrahepatic manifestations of chronic HBV infection and the role of antiviral therapy [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (21) : 6247. DOI: 10.3390/jcm11216247.
- [33] 中华医学会肝病学会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见 [J]. *中华肝病杂志*, 2022, 30 (2) : 131-136. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220209-00060. Chinese Medical Association. Expert opinion on expanding anti-HBV treatment for chronic hepatitis B [J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30 (2) : 131-136. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220209-00060. (in Chinese)
- [34] 韩超, 窦晓光. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗适应证: 利大于弊 [J]. *临床肝病杂志*, 2023, 39 (1) : 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.01.003. Han C, Dou XG. Expanding the indications for antiviral therapy for chronic hepatitis B: Advantages and disadvantages [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39 (1) : 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.01.003. (in Chinese)
- [35] Sun Y, Wu X, Zhou J, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (11) : 2582-2591. e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.001.
- [36] Wu F, Lu R, Liu Y, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha monotherapy in Chinese inactive chronic hepatitis B virus carriers [J]. *Liver Int*, 2021, 41 (9) : 2032-2045. DOI: 10.1111/liv.14897.
- [37] Duan M, Chi X, Xiao H, et al. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBsAg-negative chronic hepatitis B [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15 (2) : 318-327. DOI: 10.1007/s12072-021-10153-2.
- [38] Chien RN, Liaw YF. Current trend in antiviral therapy for chronic hepatitis B [J]. *Viruses*, 2022, 14 (2) : 434. DOI: 10.3390/v14020434.
- [39] Liu F, Wang XW, Chen L, et al. Antiviral therapy for cirrhotic patients with chronic hepatitis B: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14 : 17562848211031955.
- [40] Lee HA, Lee YS, Jung YK, et al. The clinical effect of antiviral therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis and undetectable DNA [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38 (5) : 716-723. DOI: 10.1111/jgh.16132.
- [41] Zhang Q, Peng H, Liu XQ, et al. Chronic hepatitis B infection with low level viremia correlates with the progression of the liver disease [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9 (6) : 850-859. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00046.
- [42] Han C, Dou XG. Oral nucleos (t) ide analogues antiviral therapy reduces HBV-related HCC: Consensus and contention [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2021, 29 (4) : 293-296. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210326-00139.
- [43] Su PY, Su WW, Hsu YC, et al. Real-world experience of switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B: A retrospective study [J]. *Peer J*, 2021, 9 : e12527. DOI: 10.7717/peerj.12527.
- [44] Hsu YC, Jun DW, Peng CY, et al. Effectiveness of entecavir vs tenofovir disoproxil fumarate for functional cure of chronic hepatitis B in an international cohort [J]. *Hepatol Int*, 2022, 16 (6) : 1297-1307. DOI: 10.1007/s12072-022-10411-x.
- [45] Chang HL, Wen WH, Lee CN, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen in pregnant women with and without tenofovir disoproxil fumarate [J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29 (2) : 107-114. DOI: 10.1111/jvh.13628.
- [46] Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (24) : 2324-2334. DOI: 10.1056/NEJMoa1508660.
- [47] Li B, Liu Z, Liu X, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide fumarate in preventing HBV vertical transmission of high maternal viral load [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15 (5) : 1103-1108. DOI: 10.1007/s12072-021-10235-1.
- [48] Chan HLY, Buti M, Lim YS, et al. Long-term treatment with tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B results in high rates of viral suppression and favorable renal and bone safety [J]. *Am J Gastroenterol*, 2023. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002468. Online ahead of print.
- [49] Yin GQ, Li J, Zhong B, et al. New therapeutic options for persistent low-level viremia in patients with chronic hepatitis B virus infection: Increase of entecavir dosage [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (8) : 666-676. DOI: 10.3748/wjg.v27.i8.666.
- [50] Choi WM, Yip TC, Wong GL, et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B receiving tenofovir- vs. entecavir-based regimens: Individual patient data meta-analysis [J]. *J Hepatol*, 2023, 78 (3) : 534-542. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.007.
- [51] Martin P, Nguyen MH, Dieterich DT, et al. Treatment algorithm for managing chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2021 update [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20 (8) : 1766-1775. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.036.
- [52] Wang S, Xiong H, Luo C, et al. Acute-on-chronic liver failure in pregnant patients with chronic hepatitis B: A retrospective observational case series study [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2020, 2020 : 9831687. DOI: 10.1155/2020/9831687.
- [53] Peng W, Gu H, Jiang C, et al. Comparison of tenofovir alafenamide and entecavir for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 47 (2) : 194-201. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210578.
- [54] 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. DOI: 10.1002/hep.24109.



- [55] Li J, Hu C, Chen Y, et al. Short-term and long-term safety and efficacy of tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil fumarate and entecavir treatment of acute-on-chronic liver failure associated with hepatitis B[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 567. DOI: 10.1186/s12879-021-06237-x.
- [56] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 11(6): 401-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.001. Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure[J]. *Chin J Clin Infect Dis*, 2018, 11(6): 401-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.001. (in Chinese)
- [57] 中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学会病毒性肝炎学组. 乙型肝炎病毒感染诊断和治疗规范[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002. Chinese Society of Hepatology. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: A 2015 update [J]. *Chin J Hepatol*, 2015, 23(12): 888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002. (in Chinese)
- [58] Tsukune Y, Sasaki M, Komatsu N. Reactivation of hepatitis B virus in patients with multiple myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11):1819. DOI: 10.3390/cancers11111819.
- [59] Thompson LA, Heath LJ, Fremel H, et al. Universal hepatitis B screening and management in patients with cancer who received immunosuppressive chemotherapy [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(5): 1141-1146. DOI: 10.1177/1078155219889116.
- [60] Fidan S, Fidan E, Karaman E, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative anti-HBc-positive patients receiving cytotoxic chemotherapy for solid tumors [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2020, 83(3): 426-431.
- [61] Yoo S, Lee D, Shim JH, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunotherapy for anti-cancer treatment[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4): 898-907. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.019.
- [62] Lenci I, Milana M, Grassi G, et al. Hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: An old tale or a clear and present danger? [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(18): 2166-2176. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2166.
- [63] Bixler D, Annambhotla P, Montgomery MP, et al. Unexpected hepatitis B virus infection after liver transplantation - united states, 2014-2019[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(27): 961-966. DOI: 10.15585/mmwr.mm7027a1.
- [64] Nasir M, Wu GY. Prevention of HBV recurrence after liver transplant: A review[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2020, 8(2): 150-160. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00003.
- [65] 王超, 赵岩, 贺鑫, 等. HBV 感染对类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮疾病活动度、免疫功能及炎症反应的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(17): 2599-2603. DOI: 10.11816/cn.ni.2021-203208. Wang C, Zhao Y, He X, et al. Effect of HBV infection on disease activity, immune function and inflammatory response of patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *Chin J Nosocomiol*, 2021, 31(17): 2599-2603. DOI: 10.11816/cn.ni.2021-203208. (in Chinese)
- [66] Zheng M, Cui S, Zhang W, et al. Graves' disease overlapping with chronic hepatitis B and methimazole-induced liver injury and autoimmune hepatitis: A case report [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):59. DOI: 10.1186/s12876-022-02133-z.
- [67] Wong GL, Wong VW, Yuen BW, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after corticosteroid treatment in patients with previous hepatitis B virus exposure[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 57-66. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.023.
- [68] Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(6): 742-753. DOI: 10.1136/ard-2022-223335.
- [69] Smalls DJ, Kiger RE, Norris LB, et al. Hepatitis B virus reactivation: Risk factors and current management strategies [J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(12): 1190-1203. DOI: 10.1002/phar.2340.
- [70] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2021 [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5):1043-1188.
- [71] WHO guidelines approved by the guidelines review committee. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: Recommendations for a public health approach [M]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [72] Wandeler G, Mauron E, Atkinson A, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HIV/HBV-coinfected patients on tenofovir therapy: Relevance for screening strategies [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(2): 274-280. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.032.
- [73] European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guidelines Panel, EASL Governing Board representative, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series* [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1170-1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- [74] World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection[M]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [75] European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines Version 10.0. Brussels: European AIDS Clinical Society; 2021.
- [76] Huang YS, Cheng CY, Sun HY, et al. Week 96 results of switching from tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral therapy to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide among HIV/hepatitis B virus-coinfected patients[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(3): e0512522. DOI: 10.1128/spectrum.05125-22.
- [77] 王春妍, 曹宇, 冯永美, 等. 经 NAs 长期治疗后 HBV DNA 低于检测下限乙型肝炎肝硬化患者的 HBV RNA 水平分析及其意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(7): 758-762. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20201126-00629. Wang CY, Cao Y, Feng YM, et al. Analysis and significance of HBV DNA below the lower detection limit of HBV RNA levels after long-term NAs antiviral therapy in patients with hepatitis B virus cirrhosis [J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(7): 758-762. DOI: 10.3760/cma.J.Cn501113-20201126-00629. (in Chinese)
- [78] Su TH, Kao JH. Improving clinical outcomes of chronic hepatitis B virus infection [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(2): 141-154. DOI: 10.1586/17474124.2015.960398.
- [79] Grossi G, Vigano M, Loglio A, et al. Hepatitis B virus long-term impact of antiviral therapy nucleot(s)ide analogues

- (NUCs) [J]. *Liver Int*, 2017, 37 Suppl 1: 45-51. DOI: 10.1111/liv.13291.
- [80] Jung CY, Kim HW, Ahn SH, et al. Tenofovir is associated with higher risk of kidney function decline than entecavir in patients with chronic hepatitis B [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(4): 956-958. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.032.
- [81] Buti M, Roade L, Riveiro-Barciela M, et al. Optimal management of chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide analogues [J]. *Liver Int*, 2020, 40 Suppl 1: 15-21. DOI: 10.1111/liv.14367.
- [82] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(5):453-464. DOI:10.3760/cma.j.cn441217-20210819-00067.
- Expert Group on Kidney Clinical Quality Control Center in Shanghai. Guidelines for early screening, diagnosis, prevention and treatment of chronic kidney disease (2022 edition) [J]. *Chin J Nephrol*, 2022, 38(5):453-464. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210819-00067. (in Chinese)
- [83] Sharma P, Sawtell R, Wang QY, et al. Management of hepatitis C virus and hepatitis B virus infection in the setting of kidney disease [J]. *Adv Kidney Dis Health*, 2023, 30(4): 343-355. DOI: 10.1053/j.akdh.2023.04.003.
- [84] 中华医学会肝病学会. 伴有肾脏损伤及其高危风险的慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗专家共识[J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(4): I-VI. DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2016.04.037.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Expert consensus on antiviral therapy for chronic hepatitis B patients with concomitant renal impairment and high-risk factors [J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2016, 19(4): I-VI. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2016.04.037. (in Chinese)
- [85] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病学会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(14): 1671-1691. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121.
- Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022) [J]. *Chinese General Practice*, 2023, 26(14):1671-1691. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0121. (in Chinese)
- [86] Lim YS, Chan HLY, Agarwal K, et al. Long-term safety profile of tenofovir alafenamide in chronic hepatitis B patients; final 8-year results of 2 Phase 3 studies [C]. EASL 2023. Abstracts SAT-153.
- [87] Hou J, Ning Q, Duan Z, et al. 3-year treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for chronic HBV infection in China [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(3): 324-334. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00145.
- [88] Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2019, 25(2): 93-159. DOI: 10.3350/cmh.2019.1002.
- [89] Lampertico P, Buti M, Fung S, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: A randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(5): 441-453. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30421-2.
- [90] Yang M, Wei L. Impact of NAFLD on the outcome of patients with chronic hepatitis B in Asia [J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 1981-1990. DOI: 10.1111/liv.15252.
- [91] Paik JM, Kabbara K, Eberly KE, et al. Global burden of NAFLD and chronic liver disease among adolescents and young adults [J]. *Hepatology*, 75(5): 1204-1217. DOI: 10.1002/hep.32228.
- [92] Zhang SJ, Zong Y, Hu Y, et al. High HBV-DNA serum levels are associated with type 2 diabetes in adults with positive HBsAg: An observational study [J/OL]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1146798. DOI: 10.3389/fendo.2023.1146798.
- [93] Lei S, Chen S, Zhao X, et al. Hepatitis B virus infection and diabetes mellitus: The Kailuan prospective cohort study in China [J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(5):743-753. DOI: 10.1007/s12072-020-10086-2.
- [94] Lubel JS, Strasser SI, Thompson AJ, et al. Australian consensus recommendations for the management of hepatitis B [J]. *Med J Aust*, 2022, 216(9): 478-486. DOI: 10.5694/mja2.51430.
- [95] Diao Y, Tang J, Wang X, et al. Metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, and chronic hepatitis B: A narrative review [J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(1): 53-66. DOI: 10.1007/s40121-022-00725-6.
- [96] Huang SC, Su TH, Tseng TC, et al. Distinct effects of hepatic steatosis and metabolic dysfunction on the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B [J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(5): 1139-1149. DOI: 10.1007/s12072-023-10545-6.
- [97] Yim HJ, Kim JH, Park JY, et al. Comparison of clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis B: When to start, when to change, and when to stop [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(4): 411-429. DOI: 10.3350/cmh.2020.0049.

(收稿日期:2024-01-03)

(本文编辑:彭芳 金建华)