

扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见

中华医学会肝病学会

通信作者: 尤红, 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心, 北京 100050, Email: youhongliver@ccmu.edu.cn; 庄辉, 北京大学医学部, 北京 100191, Email: zhuangbmu@126.com

【摘要】 根据近年来慢性乙型肝炎抗病毒治疗的研究进展和临床诊治实际需求, 中华医学会肝病学会特制订此专家意见, 建议在人群中扩大 HBsAg 筛查并采用高灵敏 HBV DNA 检测方法, 降低启动慢性乙型肝炎患者治疗的丙氨酸转氨酶阈值, 积极治疗有疾病进展风险和“不确定期”患者, 在经治低病毒血症患者中换用、加用或联用抗病毒药物。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 治疗; 适应证

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220209-00060

Expert opinion on expanding anti-HBV treatment for chronic hepatitis B Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Corresponding author: You Hong, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China, Email: youhongliver@ccmu.edu.cn

Co-Corresponding author: Zhuang Hui, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China, Email: zhuangbmu@126.com

【Abstract】 To meet the unmet medical needs and better reflect the new clinical evidence of chronic hepatitis B management, Chinese Society of Hepatology developed expert consensus on expanding diagnosis and treatment in China. The recommendations include to expand HBsAg screening in the population and HBV DNA detection by sensitive quantitative real-time PCR (qPCR), decrease the alanine aminotransferase (ALT) threshold for treatment of chronic hepatitis B, and promptly start antiviral therapy in the patients who are at risk of disease progression, and appropriately manage the patients with low level viremia.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Treatment; Indication

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220209-00060

对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗可以有效抑制 HBV 复制, 减轻肝脏炎症坏死、有效阻断和逆转肝纤维化甚至早期肝硬化, 从而减少肝硬化相关并发症、降低肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 和肝病相关病死率。2019 年中华医学会肝病学会和感染病学分会更新发布了《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[1], 2020 年亚洲地区也以共识和专家意见的方式发布了对慢性乙型肝炎诊断和启动抗病毒治疗的推荐意见^[2-3], 2021 年美国临床胃肠病和肝病学会发布了美国慢性乙型肝炎病毒感染管理治疗流程 (2021 年修订)^[4]。

尽管国内外指南对于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的适应证均已逐步放宽, 但仍有相当数量的慢性乙型肝炎患者因不符合现有标准而未能接受抗病毒治疗, 因而可能导致疾病进展。美国一项对 369 例 HBsAg 阳性者前瞻性随访 7 年的研究结果显示, 有 40% ~ 80% 的 HCC 和 30% ~ 73% 的非 HCC

肝病相关死亡者不符合现有指南抗病毒治疗的适应证^[5]。近年韩国一项多中心回顾性队列研究, 随访了 3 624 例未治疗的慢性 HBV 感染者, 其中 161 例发生 HCC。这些患者中, 64.0% 未达到亚太肝病学会 (Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL) 指南治疗适应证, 46.0% 未达到美国肝病学会 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 指南治疗适应证, 33.5% 未达到欧洲肝病学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 指南治疗适应证^[6]。上述证据提示, 对于一些不符合现有指南抗病毒治疗适应证的患者, 如果不及时给予抗病毒治疗, 可能会因发生 HCC 或疾病进展而导致死亡。

2016 年世界卫生组织提出了到 2030 年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生危害的目标, 要求慢性乙型肝炎新发感染减少 90%、死亡减少 65%。为实现此目标, 要求全球乙型肝炎疫苗新生儿 3 针覆盖率和首针及时接种率达到 90%, 血液

安全及安全注射达到100%，减少危害达到83%，诊断率达到90%，治疗率达到80%^[7]。但据估算目前我国慢性乙型肝炎诊断率仅22%、治疗率仅17%，离此目标还有很大差距^[8]。

近年来，我国强效低耐药口服抗HBV药物（恩替卡韦、替诺福韦酯和丙酚替诺福韦）价格大幅降低，聚乙二醇化干扰素的可及性也不断提高，扩大抗病毒治疗的最大经济学障碍已经基本消除。为此，中华医学会肝病学分会组织有关专家，根据我国慢性乙型肝炎的现状，结合国内外诊治发展趋势，综合近期发表的相关临床研究证据，提出了扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见。因儿童慢性乙型肝炎诊治具有特殊性，本意见仅针对成人慢性乙型肝炎患者。

一、扩大人群筛查HBsAg，提高HBV DNA检测灵敏度，尽早发现需要治疗的患者

扩大对慢性乙型肝炎患者治疗的前提是：尽早发现HBsAg阳性、有潜在疾病进展风险和需要治疗的患者。据估算，我国当前一般人群中HBsAg流行率为6.1%，约有8600万HBsAg阳性者^[9]，他们存在肝脏疾病进展和发生HCC的潜在风险。因此，在一般人群中筛查HBsAg，有利于发现需要治疗的患者，有利于预防HBV感染，成本效益比高^[10-12]。

近年来，实时定量PCR作为高灵敏度检测HBV DNA技术在我国越来越普及，在很多地区已被纳入医保报销范围。与既往试剂HBV DNA检测下限高达500~2000 IU/ml不同，目前高灵敏实时定量PCR的检测下限已降低至10~20 IU/ml。对筛查出的HBsAg阳性者，以及已经开始抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者，采用高灵敏的实时定量PCR方法检测HBV DNA，有助于检出低病毒载量的患者，以便尽早开始抗病毒治疗或及时调整治疗方案^[13-18]。

推荐意见1：对一般人群，特别是HBV高危人群，如人类免疫缺陷病毒（HIV）感染者、男男性行为者、静脉药瘾者、HBV感染者的性伴侣和家庭接触者、孕妇、接受免疫抑制剂或抗肿瘤药物和抗HCV药物治疗者等应进行HBsAg筛查，做到应筛尽筛。

推荐意见2：对HBsAg阳性者，包括正在接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者，应采用高灵敏实时定量PCR检测HBV DNA（检测下限为10~20 IU/ml）。

二、扩大抗病毒治疗适应证，积极治疗有潜在疾病进展风险者

1. 在未经治疗的患者中，降低启动抗病毒治疗的丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）阈值：我国2019年制定的《慢性乙型肝炎防治指南（2019年版）》^[1]指出：血清HBV DNA阳性、ALT持续异常[>正常值上限（upper limits of normal, ULN）]且排除其他原因所致者，建议抗病毒治疗。对于ALT异常值的判定，我国大多采用的是高于参考值区间上限，即18岁以上男性>50 U/L、女性>40 U/L（不加入5'-磷酸吡哆醛），男性>60 U/L、女性>45 U/L（加入5'-磷酸吡哆醛）^[19]。

国内外多项研究结果表明，HBV感染者的ALT水平与肝脏炎症和纤维化程度相关。即使在正常参考值区间内，

ALT较高也提示有肝脏炎症和纤维化。我国一项对327例HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者多因素回归分析提示，ALT>20 U/L的患者肝脏有显著炎症坏死和纤维化的风险增高（OR=2.579）^[20]。一项包括2991例慢性乙型肝炎患者国际多中心大型队列研究（SONIC-B）也提示，即使ALT在正常值上限以内，炎症活动度也与ALT水平有关^[21]。

另有研究结果表明，即使ALT在正常参考值区间内，HBV感染者的ALT水平也与肝病相关终点事件包括HCC的发生相关。中国台湾的REVEAL研究，分析了3340例未经抗病毒治疗的慢性HBV感染患者，发现与基线ALT水平<15 IU/L的患者相比，ALT为15~44 IU/L的患者HCC发生风险更高（粗HR=2.45，CI：1.74~3.46）^[22]。此外，一项来自中国香港的前瞻性队列研究对3233例慢性HBV感染患者随访46.8个月，结果显示，与ALT<0.5×ULN的患者相比，ALT在0.5×ULN~1.0×ULN（男性53 U/L、女性31 U/L）的患者发生腹水、自发性腹膜炎、食管胃静脉曲张、肝性脑病及HCC等肝脏相关并发症的比例更高（P<0.0001）^[23]。

关于ALT参考值区间和开始治疗阈值的研究也较多^[24-26]。意大利一项研究从9221名初次供血员中选出3927人作为确定ALT ULN的对象，在充分考虑可能影响血清ALT水平各种因素的情况下，最终确定ALT ULN为男性30 U/L、女性19 U/L^[27]。近年来多项包括亚洲地区在内的国际指南大多建议降低开始抗病毒治疗的ALT阈值。其中，2007年和2016年AASLD指南^[28-29]、2013年NICE指南^[30]、2020年东亚专家意见^[3]均建议，把启动抗病毒治疗的ALT阈值确定为男性30 U/L、女性19 U/L，以减少相关的肝脏炎症、纤维化、肝硬化、HCC及肝病相关死亡。需要注意的是，ALT最好采用全自动分析仪检测，1年内连续随访3次以上，每次至少间隔3个月。而且需要排除合并丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒感染及酒精性肝病、代谢相关性脂肪性肝病、药物性肝损伤和自身免疫性肝病等其他肝脏疾病对ALT的影响。

推荐意见3：对于血清HBV DNA阳性，ALT持续高于治疗阈值（男性30 U/L、女性19 U/L），1年内连续随访3次以上，每次至少间隔3个月，且排除其他原因所致者，建议抗病毒治疗。

2. 在未经治疗的患者中，强化对有疾病进展风险（家族史、年龄、肝脏显著炎症或纤维化）患者的抗病毒治疗：我国2019年版慢性乙型肝炎防治指南指出：“血清HBV DNA阳性、ALT正常，有乙型肝炎肝硬化或乙型肝炎肝癌家族史且年龄>30岁者，建议抗病毒治疗”。但近期较多研究和已发布的国外指南均指出，有HBV相关肝硬化或HCC家族史或年龄>30岁，分别是疾病进展的两个独立危险因素，符合其中之一者即可作为启动抗病毒治疗的适应证，而不需两者兼备^[31-42]。

美国一项大型队列研究对8539例慢性乙型肝炎患者随访了12年，317例出现HCC；对于没有肝硬化的HCC慢性乙型肝炎患者，种族和家族史是独立危险因素，有家族史

患者发生 HCC 的比值比 (odds ratio, OR) 是 32.9 倍^[43]。一项基于中国卫生统计年鉴资料的研究也提示, > 30 岁人群的病毒性肝炎、肝癌、慢性肝病死亡相对危险性明显升高^[44]。

此外, 尽管肝组织学检查仍然是肝脏炎症和纤维化诊断的金标准, 但越来越多的临床研究结果提示, 血清指标、肝脏瞬时弹性测定和核磁共振弹性测定等影像学技术也可以较好地反映肝纤维化程度。如果以 APRI ≥ 1.5 , 或 FIB-4 ≥ 3.25 , 或肝脏硬度值 ≥ 9.4 kPa 作为诊断界值, 对 Metavir ≥ 2 期或者 Ishak ≥ 3 期的显著纤维化的灵敏度、特异度和精确度均可达到或接近 80%^[45-46]。

推荐意见 4: 对于血清 HBV DNA 阳性者, 无论 ALT 水平高低, 只要符合下列情况之一, 建议抗病毒治疗: (1) 有乙型肝炎肝硬化或 HCC 家族史; (2) 年龄 > 30 岁; (3) 无创指标或肝组织学检查, 提示肝脏存在明显炎症 (G ≥ 2) 或纤维化 (F ≥ 2)。

3. 在未经治疗的患者中, 积极治疗有疾病进展风险的“不确定期”慢性 HBV 感染者: 慢性 HBV 感染的自然史一般分为免疫耐受期 (HBeAg 阳性慢性 HBV 感染)、免疫清除期 (HBeAg 阳性慢性乙型肝炎)、免疫控制期 (HBeAg 阴性慢性 HBV 感染) 和再活动期 (HBeAg 阴性慢性乙型肝炎) 4 期^[4, 34]。国内外慢性乙型肝炎指南抗病毒治疗适应证主要是针对 HBeAg 阳性或阴性的慢性乙型肝炎或肝硬化患者, 对免疫耐受期和免疫控制期一般不推荐治疗。但多项研究发现, 对不少患者无法准确区分免疫耐受期和 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎, 也无法准确区分免疫控制期和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎。在所谓“免疫耐受期”和“免疫控制期”人群中, 仍有较多患者存在疾病进展^[20, 47-59]。

有研究结果显示, 约 40% 的患者无法明确归于上述 4 期, 故被称为“不确定期”慢性 HBV 感染者。具体定义为: 未经治疗的慢性 HBV 感染者随访 1 年, 其 HBV DNA 和 ALT 模式不同于 4 个传统的慢性 HBV 感染分期^[47]。庄辉教授对 2 个队列的研究结果也指出不确定期的比例很高: 在 179 例 HBeAg 阳性、HBV DNA 高水平、ALT 持续正常的所谓免疫耐受期患者中, 行肝活检发现肝脏炎症和纤维化 $\geq$ G2/F2 的“不确定期”占 57.5% ~ 81.8%; 在 327 例 HBeAg 阴性、HBV DNA 较低水平、ALT 持续正常的所谓非活动期患者中, 行肝活检发现肝脏炎症和纤维化 $\geq$ G2/F2 的“不确定期”占 51.6% ~ 74.5%; 791 例 HBV 感染者随访 6 个月、检测 2 次或以上 ALT, 经肝活检明确为不确定期者占 37.4%^[60]。

值得注意的是, “不确定期”的慢性乙型肝炎疾病进展的风险仍然较高。在近期发表的一项 3 366 例慢性乙型肝炎患者的研究中, 38.7% 为不确定期, 随访 10 年发现, 不确定期患者 HCC 累积发生率为 2.7%, 是非活动期患者的 4.5 倍; 10 年随访中一直处于不确定期患者的 HCC 累积发生率为 4.6%, 是一直处于非活动期患者的 9.6 倍; 这些结果提示, 如果不给予抗病毒治疗, 不确定期患者发生 HCC 风险显著增加^[61]。

推荐意见 5: 对于随访 1 年以上, HBV DNA 和 ALT 模

式难以确定的未经治疗的“不确定期”慢性乙型肝炎患者, 建议抗病毒治疗。

三、对正在接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者, 积极干预治疗低病毒血症

尽管强效低耐药口服抗病毒治疗能使 HBV 复制受到强力抑制, 但部分患者仍存在低病毒血症 (low level viremia, LLV)。低病毒血症的定义为接受恩替卡韦、替诺福韦酯或丙酚替诺福韦治疗且依从性好的慢性乙型肝炎患者, 治疗至少 48 周及以上, 用高灵敏度的定量 PCR 法 (最低检测限为 10 ~ 20 IU/ml) 仍可检测到 HBV DNA, 但 < 2 000 IU/ml 者^[62]。

国内外多项研究结果提示, 抗病毒治疗后低病毒血症与慢性乙型肝炎疾病进展密切相关。我国一项研究纳入 239 例慢性乙型肝炎接受恩替卡韦治疗 78 周, 治疗前后肝穿刺提示, 肝纤维化有进展的患者病毒应答率更低, 其病毒载量多处于低水平 (20 ~ 200 IU/ml)^[63]。我国另一项研究结果显示, 在 674 例抗病毒治疗 1 年以上的慢性乙型肝炎患者队列中, 有低病毒血症者发生失代偿期肝硬化及 HCC 的风险显著高于持续病毒学应答者^[64]。韩国一项研究报道, 对 707 例 HBV 失代偿期肝硬化患者随访 10 年, 发现治疗后存在低病毒血症是导致患者长期生存率降低的重要危险因素^[65]。以上研究结果均提示, 治疗后低病毒血症与肝纤维化进展、HCC 和长期生存率降低密切相关。

对于抗病毒治疗 1 年以上但仍存在低病毒血症的慢性乙型肝炎患者, 可参考各指南中对应答不佳的处理; 在排除依从性和检测误差后, 使用恩替卡韦者换用或加用替诺福韦酯或丙酚替诺福韦, 使用替诺福韦酯或丙酚替诺福韦者换用或加用恩替卡韦, 也可考虑联合聚乙二醇化干扰素治疗, 以尽快达到完全病毒学应答, 从而改善患者长期预后。

推荐意见 6: 对于抗病毒治疗 1 年以上但仍存在低病毒血症的慢性乙型肝炎患者, 建议换用或加用强效低耐药核苷类似物 (恩替卡韦、替诺福韦酯或丙酚替诺福韦) 治疗, 或者联合聚乙二醇化干扰素治疗。

随着更多临床研究证据产生, 特别是新的 HBV 治愈药物和治疗方案出现, 对于慢性乙型肝炎抗病毒治疗的推荐意见还会不断更新。扩大对慢性乙型肝炎患者的诊治, 将有助于减少相关的疾病进展和死亡, 并最终实现消除病毒性肝炎作为重大公共卫生危害的目标。

执笔专家:

尤红 孙亚朦 窦晓光 任红 南月敏
徐小元 段钟平 侯金林 魏来 贾继东
王福生 庄辉

编写组专家 (以姓氏拼音排序):

安纪红 陈红松 陈煜 邓国宏 丁惠国
窦晓光 段钟平 范建高 高沿航 韩涛
韩英 侯金林 胡鹏 黄燕 黄缘
贾继东 江应安 李杰 李军 李君
李荣宽 李树臣 李玉芳 蔺淑梅 刘景丰



刘晓清 陆伦根 罗新华 马 雄 茅益民
 南月敏 饶慧瑛 任 红 任万华 尚 佳
 石 荔 苏明华 孙亚滕 王福生 王 磊
 魏 来 温志立 吴 彪 吴 超 谢 尧
 辛绍杰 邢卉春 徐小元 杨东亮 杨积明
 杨晋辉 杨 丽 杨永峰 尤 红 张黎云
 张岭漪 张欣欣 张跃新 赵景民 赵守松
 周永健 庄 辉 祖红梅 左维泽

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版) [J]. 中华肝病杂志, 2019, 27(12): 938-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007.
- [2] Gane EJ, Charlton MR, Mohamed R, et al. Asian consensus recommendations on optimizing the diagnosis and initiation of treatment of hepatitis B virus infection in resource-limited settings[J]. J Viral Hepat, 2020, 27(5): 466-475. DOI: 10.1111/jvh.13244.
- [3] Kao JH, Hu TH, Jia J, et al. East Asia expert opinion on treatment initiation for chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(10):1540-1550. DOI: 10.1111/apt.16097.
- [4] 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, 2021, S1542-3565(21)00818-1. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.036. Online ahead of Print.
- [5] Tong MJ, Hsien C, Hsu L, et al. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States[J]. Hepatology, 2008, 48(4): 1070-1078. DOI: 10.1002/hep.22476.
- [6] Sinn DH, Kim SE, Kim BK, et al. The risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B virus-infected patients outside current treatment criteria[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(12): 1465-1472. DOI: 10.1111/jvh.13185.
- [7] WHO. Global hepatitis report, 2017[EB/OL].[2017-04-19]. <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>.
- [8] Polaris Observatory Collaborators. HBV progress towards coverage targets. [EB/OL].[2021-10-04/2022-02-06]. <https://cdafound.org/polaris-countries-dashboard/>.
- [9] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 383-403. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
- [10] Su S, Wong WW, 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): e278-287. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00517-9.
- [11] Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation[J]. Ann Intern Med, 2014, 161(1): 31-45. DOI: 10.7326/M13-2837.
- [12] US Preventive Services Task Force. 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.
- [13] Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ, et al. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed[J]? Liver Int, 2012, 32(9): 1333-1341. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02805.x.
- [14] Yeh ML, Huang CF, Hsieh MY, et al. Comparison of the Abbott RealTime HBV assay with the Roche Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HBV assay for HBV DNA detection and quantification[J]. J Clin Virol, 2014, 60(3): 206-214. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.04.008.
- [15] Kim JH, Sinn DH, Kang W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment[J]. Hepatology, 2016, 66(2): 335-343. DOI: 10.1002/hep.28916.
- [16] Yeh ML, Huang CF, Huang CI, et al. Abbott RealTime HBV assay is more sensitive in detection of low viral load and little impacted by drug resistant mutation in chronic hepatitis B patients under nucleot(s)ide analogues therapy[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101790. DOI: 10.1371/journal.pone.0101790.
- [17] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues[J]. Gastroenterology, 2009, 137(5): 1593-1608. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.063.
- [18] Nam JY, Chang Y, Cho H, et al. Delayed viral suppression during antiviral therapy is associated with increased hepatocellular carcinoma rates in HBeAg-positive high viral load chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(5):552-560. DOI: 10.1111/jvh.12838.
- [19] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 中国成人常用肝功能和电解质及血细胞分析项目参考区间 [J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5): 393-394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.05.003.
- [20] Duan M, Chi X, Xiao H, et al. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2): 318-327. DOI: 10.1007/s12072-021-10153-2.
- [21] Sonneveld MJ, Brouwer WP, Hansen BE, et al. Very low probability of significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with low ALT levels in the absence of liver fibrosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(8): 1399-1406. DOI: 10.1111/apt.16067.
- [22] Lee MH, Yang HI, Liu J, et al. Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles[J]. Hepatology, 2013, 58(2): 546-554. DOI: 10.1002/hep.26385.
- [23] Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications[J]. Gut, 2005, 54(11): 1610-1614. DOI: 10.1136/gut.2005.065136.
- [24] Hu KQ, Schiff ER, Kowdley KV, et al. Histologic evidence of active liver injury in chronic hepatitis B patients with normal range or minimally elevated alanine aminotransferase levels[J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(7): 510-516. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181d34c65.
- [25] Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, et al. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(5): 569-574. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.037.
- [26] Göbel T, Erhardt A, Herwig M, et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe[J]. J Med Virol, 2011, 83(6): 968-973. DOI:

- 10.1002/jmv.22048.
- [27] Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(1):1-10. DOI: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006.
 - [28] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2007, 45(2): 507-539. DOI: 10.1002/hep.21513.
 - [29] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 261-283. DOI: 10.1002/hep.28156.
 - [30] Sarri G, Westby M, Bermingham S, et al. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2013, 346: f3893. DOI: 10.1136/bmj.f3893.
 - [31] Martin P, Lau DTY, Nguyen MH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2015 Update[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(12): 2071-2087, e16. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.007.
 - [32] Sarin K, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 1-98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
 - [33] Arora A, Singh SP, Kumar A, et al. INASL position statements on prevention, diagnosis and management of hepatitis B virus infection in India: the andaman statements[J]. *J Clin and Exp Hepatol*, 2018, 8(1): 58-80. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.12.01.
 - [34] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
 - [35] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
 - [36] Westin J, Aleman S, Castedal M, et al. Management of hepatitis B virus infection, updated Swedish guidelines[J]. *Infect Dis*, 2020, 52(1): 1-22. DOI: 10.1080/23744235.2019.1675903.
 - [37] Chien RN, Kao JH, Peng CY, et al. Taiwan consensus statement on the management of chronic hepatitis B[J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(1 Pt 1): 7-38. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.11.008.
 - [38] Koffas A, Petersen J, Kennedy PT, et al. Reasons to consider early treatment in chronic hepatitis B patients[J]. *Antivir Res*, 2020, 177: 104783. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104783.
 - [39] Choi GH, Kim GA, Choi JG, et al. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(2): 215-226. DOI: 10.1111/apt.15311.
 - [40] Beasley RP. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma: epidemiologic considerations[J]. *Hepatology*, 1982, 2(Suppl), 21S-26S.
 - [41] Kennedy PTF, Litwin S, Dolman GE, et al. Immune tolerant chronic hepatitis B: the unrecognized risks[J]. *Viruses*, 2017, 9(5): 96-114. DOI: 10.3390/v9050096.
 - [42] Sun YY, Wang YH, Li MM, et al. Long-term trends of liver cancer mortality by gender in urban and rural areas in China: an age-period-cohort analysis[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(2): e020490. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020490.
 - [43] Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2): 355-362. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.013.
 - [44] Sun Y, Chang J, Liu X, et al. Mortality trends of liver diseases in mainland China over three decades: an age-period-cohort analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(11): e029793. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029793.
 - [45] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会, 等. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识 (2018 年更新版)[J]. *中华肝病杂志*, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.
 - [46] 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. DOI: 10.1111/jgh.12840.
 - [47] Wang C, Wang C, Deubner H, et al. High prevalence of significant fibrosis in patients with immunotolerance to chronic hepatitis B infection[J]. *Hepatology*, 2005, 42(Suppl 1): A573.
 - [48] Andreani T, Serfaty L, Mohand D, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(5): 636-641. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.01.005.
 - [49] Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(6): 760-767. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.07.022.
 - [50] Park JY, Park YN, Kim DY, et al. High prevalence of significant histology in asymptomatic chronic hepatitis B patients with genotype C and high serum HBV DNA levels[J]. *J Vir Hepat*, 2008, 15(8): 615-621. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.00989.x.
 - [51] Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(5): 1376-1384. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.075.
 - [52] Nguyen NH, Garcia RT, Trinh HN, et al. Histological disease in Asian-Americans with chronic hepatitis B, high hepatitis B virus DNA, and normal alanine aminotransferase levels[J]. *Am J Gastroenterology*, 2009, 104(9): 2206-2213. DOI: 10.1038/ajg.2009.248.
 - [53] Seto WK, Lai CL, Ip PPC, et al. A large population histology study showing the lack of association between ALT elevation and significant fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32622. DOI: 10.1371/journal.pone.0032622.
 - [54] Liao BL, Wang ZH, Lin SW, et al. Significant fibrosis is not rare in Chinese chronic hepatitis B patients with persistent normal ALT[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78672. DOI: 10.1371/journal.pone.0078672.
 - [55] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers[J]. *J Hepatol*, 2002, 36(4): 543-548. DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00004-1.
 - [56] Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase[J].



- Am J Med, 2006, 119(11):977-985. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.04.036.
- [57] Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, et al. The role of serial measurement of serum HBV DNA levels in patients with chronic HBeAg(-) hepatitis B infection: association with liver disease progression. A prospective cohort study[J]. J Hepatol, 2008, 49(6): 884-891. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.009.
- [58] Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection?[J]. Hepatology, 2008, 48(5): 1451-1459. DOI: 10.1002/hep.22518.
- [59] Gong XQ, Yang JE, Tang JM, et al. A mechanistic assessment of the discordance between normal serum alanine aminotransferase levels and altered liver histology in chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134532. DOI: 10.1371/journal.pone.0134532.
- [60] 庄辉. 不确定慢性乙型肝炎是否应治疗? [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2033-2036. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.007.
- [61] Huang DQ, Li X, Le MH, et al. Natural history and hepatocellular carcinoma risk in untreated chronic hepatitis B patients with indeterminate phase[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, S1542-3565(21)00069-0. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.019. Online ahead of Print.
- [62] 鲁凤民, 封波, 郑素军, 等. 核苷(酸)类似物经治的慢性乙型肝炎患者低病毒血症的研究现状 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(6): 1268-1274. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.06.007.
- [63] 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. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.001.
- [64] Zhang Q, Peng H, Liu X, 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.
- [65] Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Effects of virologic response to treatment on short- and long-term outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection and decompensated cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(12): 1954-1963. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.063.

(收稿日期: 2022-02-09)

(本文编辑: 朱红梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益, 现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表述和讨论的叙述上可能存在某些不同之处, 但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿, 应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表, 除非文种不同, 否则不可再将该文投寄给他刊。

3. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿, 则表明稿件仍在处理中, 作者欲投他刊, 应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

4. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者, 同时立即进行退稿处理, 在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时, 应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

5. 一稿两用一经证实, 期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告; 对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿, 中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表; 并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。