

· 述评 ·

DOI: 10.12449/JCH240502

关注慢性乙型肝炎特殊人群抗病毒治疗时机及治疗策略

丁 洋, 窦晓光

中国医科大学附属盛京医院感染科, 沈阳 110022

通信作者: 窦晓光, guang40@163.com (ORCID: 0000-0003-1856-7331)

摘要: 慢性乙型肝炎(CHB)特殊人群要充分衡量肝硬化和肝癌家族史、年龄、疾病分期和抗病毒疗效等因素。CHB特殊人群选择合适抗病毒治疗时机并及时调整抗病毒策略,对于延缓疾病进展和降低肝硬化及肝细胞癌的发生起到重要的作用。本文将针对年龄 ≤ 30 岁且ALT水平正常慢性HBV感染者、年龄 >30 岁且ALT水平正常慢性HBV感染孕妇、慢性HBV感染者儿童和HBeAg阳性低病毒血症经治CHB患者等特殊人群的抗病毒治疗时机和治疗策略进行阐述,帮助临床医生对CHB特殊人群选择更好的抗病毒治疗时机和优化治疗策略。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 治疗学; 特殊人群

基金项目: 辽宁省科技厅应用基础研究计划项目(2022JH2101500009)

Focus on the timing and strategies of antiviral therapy for special populations with chronic hepatitis B

DING Yang, DOU Xiaoguang. (Department of Infectious Diseases, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China)

Corresponding author: DOU Xiaoguang, guang40@163.com (ORCID: 0000-0003-1856-7331)

Abstract: Several factors need to be considered for special populations with chronic hepatitis B (CHB), such as the family history of liver cirrhosis and liver cancer, age, disease stage, and antiviral response. It is necessary to select the appropriate timing of antiviral therapy and timely adjust antiviral strategies for CHB populations, which plays an important role in delaying disease progression and reducing the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This article elaborates on the timing and strategies for antiviral therapy in the special populations such as patients with chronic HBV infection who have an age of ≤ 30 years and a normal alanine aminotransferase (ALT) level, pregnant women with chronic HBV infection who have an age of >30 years and a normal ALT level, children with chronic HBV infection, and treatment-experienced HBeAg-positive CHB patients with low-level viremia, so as to help clinicians choose a better timing of antiviral therapy and optimize the strategies of antiviral therapy for special CHB populations.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Therapeutics; Special Population

Research funding: Applied Basic Research Program of Liaoning Science and Technology Department (2022JH2101500009)

《慢性乙型肝炎防治指南(2022版)》(以下简称指南)^[1]最大的亮点是扩大了抗病毒治疗的人群。按照其推荐意见,超过95%的慢性HBV感染者都需要接受抗病毒治疗。但是在临床实践中,仍然会遇到一些慢性HBV感染人群,不在指南推荐治疗的范围中。例如,针对年龄 ≤ 30 岁且ALT水平正常慢性HBV感染者,是等待还是立即治疗;年龄 >30 岁且ALT水平正常慢性HBV感染孕妇在妊娠早期还是妊娠24周开始用药,产后是否停

药;儿童期慢性HBV感染者是立即治疗还是肝功能异常后再治疗;HBeAg阳性慢性乙型肝炎(CHB)经过一线抗病毒药物治疗后仍有低病毒血症(low-level viremia, LLV)的患者,是换药还是联合治疗等问题,仍然没有给出明确推荐意见。CHB特殊人群要充分衡量肝硬化和肝癌家族史、年龄、疾病分期和抗病毒疗效等因素,选择合适的抗病毒治疗时机并及时调整抗病毒策略,对于延缓疾病进展和降低肝硬化及肝细胞癌(HCC)的发生具有

重要意义。本期将聚焦年龄 ≤ 30 岁 ALT 水平正常慢性 HBV 感染者、年龄 >30 岁且 ALT 水平正常慢性 HBV 感染孕妇、儿童 CHB 和 HBeAg 阳性经治 CHB 伴 LLV 等特殊人群抗病毒治疗时机及治疗策略进行阐述,帮助临床医生为 CHB 特殊人群选择更好的抗病毒治疗时机和优化治疗策略。

1 年龄 ≤ 30 岁且 ALT 水平正常慢性 HBV 感染者

《乙型肝炎病毒全人群管理专家共识(2023)》^[2]推荐对于年龄 >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。《指南》也将 >30 岁作为慢性 HBV 感染者是否启动抗病毒治疗的重要指标之一。然而,年龄 ≤ 30 岁且 ALT 水平正常慢性 HBV 感染者是否需要立即抗病毒治疗仍需探讨。这类感染者,如果 HBeAg 阳性和高病毒载量,多处于免疫耐受期。免疫耐受期患者肝脏免疫微环境稳定,疾病进展可能小,且治疗效果不佳,对延长生存期未见明显获益,不建议启动抗病毒治疗。ALT 是反映肝脏炎症最敏感的指标,但 ALT 水平与肝脏炎症、纤维化程度的并不完全一致。ALT 水平正常者仍可能存在明显的肝脏炎症坏死和/或纤维化^[3],尤其 HBeAg 阳性低病毒载量和 HBeAg 阴性不确定期者,抗病毒治疗可阻止疾病进展、降低 HBV 相关病死率^[4-5]。鲁风民团队^[6]研究发现, >30 岁和 ≤ 30 岁组均有 50% 左右慢性 HBV 感染者存在中度及以上肝损伤(50.22% vs 47.54%, $P=0.710$)。应重视 ALT 水平正常、年龄 ≤ 30 岁的 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者扩大 CHB 抗病毒治疗。因此,年龄 ≤ 30 岁且 ALT 水平正常慢性 HBV 感染者,应结合 HBsAg 定量、HBeAg 状态和 HBV DNA 载量等,明确患者是否处于免疫耐受期还是不确定期。必要时该特殊人群应结合肝组织学检查提示肝脏存在明显炎症($G\geq 2$)或纤维化($F\geq 2$)决定是否抗病毒治疗。

年龄 ≤ 30 岁且 ALT 水平正常免疫耐受期慢性 HBV 感染者治疗方案的选择仍需进一步探索,立即启动抗病毒治疗可能面临 LLV 和耐药风险^[7],需要更多前瞻性研究来证实获益。年龄 ≤ 30 岁且 ALT 水平正常不确定期慢性 HBV 感染者接受替诺福韦富马酸二异丙酚(TDF)和富马酸替诺福韦(TAF)治疗均可获得较好的疗效^[8],接受聚乙二醇干扰素 α (PEG-IFN- α)单药或者联合 TDF 可达到较高的 HBsAg 清除率和血清转换率^[9]。

2 年龄 >30 岁且 ALT 水平正常慢性 HBV 感染孕妇

HBV 主要的传播方式是母婴传播(mother-to-child transmission, MTCT),也是造成 HBV 慢性感染的主要原

因。加强慢性 HBV 感染孕妇的规范化管理是切断 HBV MTCT 的最有效措施^[10]。我国孕产妇中 HBsAg 阳性率约为 6.3%^[11],大多数慢性 HBV 感染孕妇都处于免疫耐受期,ALT 水平正常、HBeAg 阳性和 HBV DNA 高载量^[12]。《指南》推荐对于妊娠期间首次诊断 CHB 的患者,其治疗适应证同普通 CHB 患者,可使用 TDF 抗病毒治疗。指南扩大了抗病毒治疗人群,推荐年龄 >30 岁,血清 HBV DNA 阳性者,无论 ALT 水平高低均进行抗病毒治疗。但对于孕妇,年龄和 ALT 不应是开始治疗的唯一依据,应根据孕妇抗病毒治疗的目的,决定不同的治疗时机。

年龄 >30 岁,ALT 水平正常的慢性 HBV 感染孕妇中包括有 CHB 患者和免疫耐受性慢性 HBV 携带者。慢性 HBV 携带者和 CHB 患者妊娠期抗病毒治疗目的并不相同:(1)妊娠期 CHB 患者肝脏炎症发作,抗病毒治疗目的是尽快控制 HBV 激活引起的肝脏炎症坏死,减少重症肝病的发生;同时完成足月妊娠,还可降低新生儿感染 HBV 的风险,保证母婴安全。因此若判断孕妇存在肝炎发作,则无需考虑年龄,无需考虑孕周,立即开始抗病毒治疗。(2)免疫耐受期慢性 HBV 携带孕妇则通常 HBV DNA 载量高,MTCT 风险高,但无肝脏炎症活动,抗病毒治疗主要目的是降低 HBV DNA,减少 HBV MTCT,因此从妊娠第 24~28 周开始抗病毒治疗^[13-15]。免疫耐受期慢性 HBV 携带孕妇抗病毒治疗可以有效阻断 HBV MTCT,实现新生儿零感染^[16-17]。CHB 孕妇行抗病毒治疗也可保证母婴的安全性和有效的阻断 HBV MTCT^[18-19]。对于 HBeAg 阳性、ALT 水平正常不确定期的慢性 HBV 感染孕妇,可以在充分沟通和知情同意情况下开始抗病毒治疗,也可以在孕期增加随访的频率,发生肝炎后再开始抗病毒治疗^[20]。HBeAg 阴性慢性 HBV 感染孕妇,多伴有 HBV DNA 低载量($<2\ 000$ IU/mL)和 HBsAg 低水平($<1\ 000$ IU/mL),如果尚未完全接受孕期的核苷(酸)类似物(NAs)治疗,可以在密切监测 ALT 的情况下随访,分娩后再开始治疗^[21]。但从另一个治疗效果的角度考虑,低病毒载量孕妇妊娠期抗病毒治疗后,容易获得更好的病毒学应答,进一步降低 HBV MTCT 的风险。该类孕妇 HBsAg 水平较低,分娩后序贯或转换为 PEG-IFN- α 治疗,可能获得更多的临床治愈^[22]。

综上,尽管《指南》扩大了 CHB 抗病毒适应证,但年龄 >30 岁、ALT 水平正常的慢性 HBV 感染孕妇抗病毒治疗是立即还是孕 24 周开始,需要结合患者的 HBsAg 定量、HBeAg 状态、HBV DNA 定量和抗病毒治疗效果综合分析,识别出慢性 HBV 携带者和 CHB 患者的不同疾病严重程度,从而明确治疗目的,决定开始治疗时机。应

个体化和全程管理年龄>30岁且ALT水平正常慢性HBV感染孕妇。

3 儿童期慢性HBV感染者

我国1~4岁和5~14岁儿童HBsAg流行率分别为0.32%、0.94%,约有近200万儿童为HBsAg阳性者^[23]。儿童自发HBsAg清除率低,仅为0.6%~1%/年^[24]。CHB患者在儿童时期没有症状,在成年前发展为肝硬化和HCC的风险分别为3%~5%和0.01%~0.03%^[25]。在慢性HBV感染儿童的肝细胞内存在着高水平的HBV DNA整合和克隆性肝细胞扩增,提示即使在HBV感染早期即有可能发生肝硬化和HCC。早期抗病毒治疗可以减少被HBV感染的肝细胞数量及HBV DNA的整合^[26]。儿童期慢性HBV感染者可能存在严重的肝组织病理进展,肝组织病理提示:63.7%~64.6%存在显著肝脏炎症,33.5%~65.3%存在显著纤维化^[27-28]。因此,儿童期慢性HBV感染者应做到早诊早治,通过积极抗病毒治疗降低疾病进展至肝硬化、HCC的风险。

《指南》指出:对于HBV DNA阳性、ALT水平正常患儿需进行肝组织学评估,如肝组织学分级G≥1,应该抗病毒治疗;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。高病毒载量、ALT水平正常或轻度升高的CHB儿童接受IFN为基础的抗病毒治疗可以获得20%以上的HBsAg血清阴转率^[29-31]。Zhu等^[32]评估了1~7岁CHB儿童的抗病毒治疗效果,1~3岁组与3~7岁组HBsAg清除率分别为73%、9%,HBsAg清除率仅与年龄相关,与基线ALT、HBV DNA和肝纤维化程度均无显著相关性。Pan等^[33]研究也证实年龄<3岁是CHB患儿获得治愈的独立预测因素。因此,儿童期慢性HBV感染者年龄越小,抗病毒治疗后HBsAg阴转率越高。婴幼儿期间肝脏迅速生长、免疫系统迅速发育,HBV整合和包含病毒片段的克隆肝细胞绝对水平较低、强大的肝细胞增殖促进cccDNA丧失;婴幼儿能产生HBV特异性免疫反应,形成HBV特异性记忆T淋巴细胞和B淋巴细胞库;婴幼儿期的HBV特异性T淋巴细胞可能不易疲劳,可以轻易恢复活力^[34-36]。因此,对慢性HBV感染的低龄儿童进行积极的抗病毒治疗可延缓病情,若能在儿童时期获得临床治愈,可帮助更多的患者获得持久应答,降低成年期的疾病进展风险。

4 HBeAg阳性经治CHB伴LLV

LLV指接受恩替卡韦(ETV)、TDF、TAF或艾米替诺

福韦(TMF)且依从性良好的CHB患者,治疗48周及以上,仍可检测到HBV DNA(<2 000 IU/mL)。CHB患者经长期抗病毒治疗后,仍然有20%~40%患者出现持续或间歇性的LLV^[37]。抗病毒治疗后LLV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^[38-40]。目前,LLV的机制可能与抗病毒药物、机体免疫状态和cccDNA等因素有关^[41]。有研究^[42]表明,HBV DNA水平 $\geq 8 \log_{10}$ IU/mL($OR=3.727$, 95%CI: 1.851~7.505, $P<0.001$)、抗-HBe<3 $\log_{10}$ IU/mL($OR=2.384$, 95%CI: 1.223~4.645, $P=0.011$)和HBeAg阳性($OR=2.871$, 95%CI: 1.563~5.272, $P<0.001$)是LLV发生的相关因素。因此,对于HBeAg阳性高病毒载量慢性HBV感染者抗病毒治疗前的疾病状态综合评估和治疗期间的密切监测尤为重要。高灵敏度HBV DNA检测可以发现更多LLV患者,应尽早调整治疗方案。

AASLD指南^[43]建议接受ETV或TDF单药治疗的LLV患者应继续单药治疗。EASL指南^[44]不建议对HBV DNA水平较低(HBV DNA<69 IU/mL)和/或强效NAs单药治疗LLV患者改变初始治疗策略;如果HBV DNA水平趋于稳定(HBV DNA 69~2 000 IU/mL),则应考虑切换到其他药物或联合应用ETV+TDF/TAF。《指南》推荐:CHB患者应用ETV、TDF、TAF或TMF治疗48周,HBV DNA可检出者(HBV DNA>20 IU/mL),排除依从性和检测误差后,可调整治疗(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),也可以联合PEG-IFN- α 治疗。对LLV患者换用或联合另一种NAs药物有助于提高LLV人群的病毒学应答^[45-47]。

总之,随着《指南》扩大了CHB抗病毒治疗适应证,CHB特殊人群要充分衡量肝硬化和肝癌家族史、年龄、疾病分期和进展和抗病毒治疗的依从性和疗效等因素,选择合适的抗病毒治疗时机并及时调整抗病毒策略,对于延缓疾病进展和降低肝硬化及HCC的发生发挥重要的作用。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 丁洋负责撰写修改文章;窦晓光负责拟定文章思路并最后定稿。

参考文献:

- [1] 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 (2022 version) [J]. Chin J Infect Dis, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050. 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]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.
- [2] Infectious Disease Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, National Clinical Research Center for Infectious Diseases. Expert consensus on whole-population management of hepatitis B virus infection(2023)[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2024, 17(1): 1-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.01.001.
- 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. 乙型肝炎病毒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.
- [3] 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.
- [4] HUANG DQ, LI XH, LE MH, et al. Natural history and hepatocellular carcinoma risk in untreated chronic hepatitis B patients with indeterminate phase[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(8): 1803-1812. e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.019.
- [5] KIM GA, LIM YS, HAN S, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B[J]. Gut, 2018, 67(5): 945-952. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314904.
- [6] LIU YN, LI MW, WANG LJ, et al. HBeAg-negative chronic HBV-infected individuals with normal alanine aminotransferase and an age of ≤ 30 years should be taken seriously when expanding anti-HBV treatment for chronic hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(7): 1477-1481. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.006.
- 刘燕娜, 李明蔚, 王雷婕, 等. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗应重视ALT正常、年龄 ≤ 30 岁的HBeAg阴性慢性HBV感染者[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(7): 1477-1481. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.006.
- [7] LI T, KONG Y, LIU YY, et al. Demographic characteristics and associated influencing factors in treated patients with chronic hepatitis B with hypoviremia: a single-center retrospective cross-sectional study[J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(1): 42-48. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220121-00039.
- 李彤, 孔银, 刘元元, 等. 经治慢性乙型肝炎低病毒血症患者人群特征及其相关影响因素: 一项单中心横断面回顾性研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(1): 42-48. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220121-00039.
- [8] WANG FD, ZHOU J, ZHANG DM, et al. A study of the effectiveness of nucleos(t)ide analogues in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B with normal alanine aminotransferase and high level of HBV DNA[J]. Chin J Hepatol, 2022, 8(4): 389-394. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210705-00318.
- 王发达, 周静, 张冬梅, 等. 核苷(酸)类似物治疗丙氨酸转氨酶正常HBeAg阳性且HBV DNA高水平慢性乙型肝炎的有效性研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 8(4): 389-394. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210705-00318.
- [9] CAO ZH, LIU YL, MA LN, et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1058-1066. DOI: 10.1002/hep.29213.
- [10] Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Management algorithm for prevention mother-to-child transmission of hepatitis B virus(2021)[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(3): 527-531. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.007.
- 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. 阻断乙型肝炎病毒母婴传播临床管理流程(2021年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 527-531. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.007.
- [11] CUI FQ, WOODRING J, CHAN PL, et al. Considerations of antiviral treatment to interrupt mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China[J]. Int J Epidemiol, 2018, 47(5): 1529-1537. DOI: 10.1093/ije/dyy077.
- [12] DING Y, SHENG QJ, MA L, et al. Chronic HBV infection among pregnant women and their infants in Shenyang, China[J]. Virol J, 2013, 10: 17. DOI: 10.1186/1743-422X-10-17.
- [13] TERRAULT NA, FELD JJ, LOK ASF. Tenofovir to prevent perinatal transmission of hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2018, 378(24): 2348-2349. DOI: 10.1056/NEJMc1805396.
- [14] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; China Grade Center. 2019 Chinese practice guideline for the prevention and treatment of hepatitis B virus mother-to-child transmission[J]. Chin J Infect Dis, 2019, 37(7): 388-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.07.002.
- 中华医学会感染病学分会, GRADE中国中心. 中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南(2019年版)[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(7): 388-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.07.002.
- [15] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on the management of hepatitis B virus infection in women of childbearing age[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(6): 1176-1180. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.06.008.
- 中华医学会肝病学会. 感染乙型肝炎病毒的育龄女性临床管理共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1176-1180. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.06.008.
- [16] DING Y, CAO LH, ZHU LY, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide fumarate for preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A national cohort study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(8): 1377-1386. DOI: 10.1111/apt.16043.
- [17] FUNK AL, LU Y, YOSHIDA K, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(1): 70-84. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30586-7.
- [18] BELOPOLSKAYA M, AVRUTIN V, KALININA O, et al. Chronic hepatitis B in pregnant women: Current trends and approaches[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(23): 3279-3289. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3279.
- [19] ZENG QL, ZHANG HX, ZHANG JY, et al. Tenofovir alafenamide for pregnant Chinese women with active chronic hepatitis B: A multi-center prospective study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(12): 2826-2837. e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.12.012.
- [20] CUI AX, DOU XG, DING Y. Antiviral therapy for pregnant women and children with chronic HBV infection[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(11): 2448-2451. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.003.
- 崔傲雪, 窦晓光, 丁洋. 慢性HBV感染孕妇和儿童的抗病毒治疗药物选择及疗效评价[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(11): 2448-2451. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.003.
- [21] CHOI GH, KIM GA, CHOI J, 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.
- [22] SHENG QJ, WANG N, ZHANG C, et al. HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B virus infection and normal alanine aminotransferase: Wait or treat?[J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(5): 972-978. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00443.
- [23] CUI FQ, SHEN LP, LI L, et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(5): 765-772. DOI: 10.3201/eid2305.161477.
- [24] 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, 2016, 10(1): 1-98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
- [25] DEFRESNE F, SOKAL E. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspectives[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(2): 368-371. DOI: 10.1111/jgh.13459.
- [26] MASON WS, GILL US, LITWIN S, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant[J]. Gastroenterology, 2016, 151(5): 986-998. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.012.
- [27] XU ZQ, DONG Y, WANG FC, et al. Value of transient elastography in the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B children of different ages[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(6): 1268-1272. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.016.

- 徐志强, 董漪, 王福川, 等. 瞬时弹性成像对不同年龄慢性乙型肝炎肝硬化患儿的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1268-1272. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.06.016.
- [28] LIU QC, LIN SW, CAI WP, et al. Liver histological characteristics of 124 children with chronic hepatitis B[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2015, 1(4): 322-325.
- 刘启材, 林思炜, 蔡卫平, 等. 124例儿童慢性乙型肝炎肝组织病理变化特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2015, 1(4): 322-325.
- [29] LI J, FAN PY, XU ZQ, et al. Functional cure of chronic hepatitis B with antiviral treatment in children having High-level viremia and normal or mildly elevated serum aminotransferase[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(5): 1011-1022. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00014.
- [30] WANG FS, LI J, ZHANG C. Why is the functional cure rate of young children with chronic hepatitis B receiving antiviral therapy considerably high? [J]. Hepatol Int, 2024, 18(1): 296-298. DOI: 10.1007/s12072-023-10597-8.
- [31] ZHANG YT, LIU J, PAN XB, et al. Successful treatment of infantile hepatitis B with lamivudine: A case report[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(14): 3442-3448. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i14.3442.
- [32] ZHU SS, ZHANG HF, DONG Y, et al. Antiviral therapy in hepatitis B virus-infected children with immune-tolerant characteristics: A pilot open-label randomized study[J]. J Hepatol, 2018, 68(6): 1123-1128. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.037.
- [33] PAN J, WANG HY, YAO TT, et al. Clinical predictors of functional cure in children 1-6 years-old with chronic hepatitis B[J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(3): 405-411. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00142.
- [34] TU T, ZEHNDER B, WETTENGEL JM, et al. Mitosis of hepatitis B virus-infected cells *in vitro* results in uninfected daughter cells[J]. JHEP Rep, 2022, 4(9): 100514. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100514.
- [35] KENNEDY PTF, SANDALOVA E, JO J, et al. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2012, 143(3): 637-645. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.009.
- [36] BERTOLETTI A, BONI C. HBV antigens quantity: Duration and effect on functional cure[J]. Gut, 2022, 71(11): 2149-2151. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326258.
- [37] ZHANG Q, CAI DC, HU P, et al. Low-level viremia in nucleoside analog-treated chronic hepatitis B patients[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(23): 2810-2817. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001793.
- [38] SUN YM, WU XN, ZHOU JL, 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.
- [39] SINN DH, LEE J, GOO J, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load[J]. Hepatology, 2015, 62(3): 694-701. DOI: 10.1002/hep.27889.
- [40] 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, 2017, 66(2): 335-343. DOI: 10.1002/hep.28916.
- [41] BOYD A, LACOMBE K, LAVOCAT F, et al. Decay of ccc-DNA marks persistence of intrahepatic viral DNA synthesis under tenofovir in HIV-HBV co-infected patients[J]. J Hepatol, 2016, 65(4): 683-691. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.014.
- [42] LI J, DONG XQ, CAO LH, et al. Factors associated with persistent positive in HBV DNA level in patients with chronic Hepatitis B receiving entecavir treatment[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1151899. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1151899.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] LIU LP, WU XP, CAI TP, et al. Analysis of efficacy and factors influencing sequential combination therapy with tenofovir alafenamide fumarate after treatment with entecavir in chronic hepatitis B patients with low-level viremia[J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(2): 118-125. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221019-00507.
- 刘丽萍, 邬小萍, 蔡天盼, 等. 恩替卡韦治疗后低病毒血症的慢性乙型肝炎患者序贯联合富马酸丙酚替诺福韦治疗的疗效及影响因素分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(2): 118-125. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221019-00507.
- [46] OGAWA E, NOMURA H, NAKAMUTA M, et al. Tenofovir alafenamide after switching from entecavir or nucleos(t)ide combination therapy for patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2020, 40(7): 1578-1589. DOI: 10.1111/liv.14482.
- [47] LI ZB, LI L, NIU XX, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients with low-level viraemia[J]. Liver Int, 2021, 41(6): 1254-1264. DOI: 10.1111/liv.14786.

收稿日期: 2024-02-29; 录用日期: 2024-03-10

本文编辑: 王莹

引证本文: DING Y, DOU XG. Focus on the timing and strategies of antiviral therapy for special populations with chronic hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 861-865.

丁洋, 窦晓光. 关注慢性乙型肝炎特殊人群抗病毒治疗时机及治疗策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 861-865.

• 致谢 •

本期审稿专家 Current reviewers

王东	王晓东	王继恒	戈宏焱	毛小荣	毛靖伟	石军	卢军华	田雨	朱新宇	向晓星
庄立琨	刘立	刘立新	刘宇斌	刘燕敏	阳学风	杜奕奇	杜端明	李军	李红	李咏茵
李建军	李筠	杨玲	杨盛力	杨燕	时静祥	吴金明	吴捷	吴薇	汪慧	张丽军
张旻	张威	张锦生	张颖	陆伦根	陈晶	陈源文	苗新普	林潮双	林震东	岳振东
金珍婧	郑文杰	郑明华	赵卫峰	赵东强	赵剑波	胡国信	贾志芳	夏光涛	徐可树	高月求
郭蔚莹	唐映梅	唐霓	涂传涛	董建平	董菁	蒋利和	窦晓光	管小琴	樊艳华	魏红山