



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.001

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.001

• 综述与讲座 •

ALT 正常的 HBeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎病毒感染者的抗病毒治疗

宋琦睿 连江山 黄建荣

【摘要】 乙型肝炎病毒(HBV)感染是肝硬化、原发性肝细胞癌(HCC)最主要的危险因素,我国 HBV 人群感染率高,诊断率和治疗率低。积极的抗病毒治疗通过抑制病毒复制可显著减缓 HBV 感染者的疾病进展,多部指南建议降低 ALT 治疗阈值,以扩大治疗范围、提高治疗覆盖率。因此,在 ALT 正常的情况下,无论乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性或阴性,及早开启抗病毒治疗能有效抑制 HBV 复制,显著改善肝纤维化,进一步降低相关肝脏炎症、纤维化、肝硬化、HCC 的发生风险,使患者受益。

【关键词】 ALT 正常; 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒 e 抗原阳性; 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性; 抗病毒治疗

【中图分类号】 R512.6+2

【文献标识码】 A

乙型肝炎病毒(HBV)感染是罹患原发性肝细胞癌(HCC)最主要的高危因素^[1],我国 83.77% 的原发性 HCC 都与 HBV 感染相关,HBV 感染者 HCC 发生风险是未感染者的 25~37 倍^[2]。HBV 感染也是肝硬化的主要原因,约 77% 的肝硬化患者是由 HBV 感染所致^[3]。抗病毒治疗能够最大限度地降低肝硬化和 HCC 的发生率^[4-5]。据 Polaris 国际流行病学合作组织推算,2016 年我国一般人群 HBV 表面抗原(HBsAg)流行率为 6.1%,慢性 HBV 感染者约为 8 600 万例^[6];虽然我国 HBV 人群感染率高,但是诊断率和治疗率仅分别为 22% 和 15%^[7]。

HBV DNA 阳性感染者既往多以 ALT 是否异常作为启动抗病毒治疗的主要指标^[8]。近来越来越多的研究结果显示,即使在 ALT 正常的情况下,约 50% 的患者存在组织学炎症($\geq G2$ 或 $\geq F2$),ALT 水平与肝脏病理学显著炎症坏死($\geq G2$)和纤维化($\geq F2$)相关^[9-12]。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[3](简称 2022 版指南)扩大了抗病毒治疗的适应证,对于血清 HBV DNA 阳性者,无论其 ALT 水平高低,只要年龄 > 30 岁就建议启动抗病毒治疗。2022 版

指南从扩大治疗范围、提高治疗覆盖率的角度出发,建议降低 ALT 治疗阈值,以进一步减少相关的肝脏炎症、纤维化、肝硬化、HCC 及肝病相关死亡率。国际多部指南将 ALT 治疗阈值定为男性 30 U/L、女性 19 U/L 以上^[13-15],但该 ALT 治疗阈值是否适用于我国慢性乙型肝炎(CHB)感染者尚待进一步证实。

2022 版指南扩大了 CHB 抗病毒治疗适应证,但是对于年龄 < 30 岁、ALT < 正常值(男性 < 50 U/L、女性 < 40 U/L)、无肝硬化 HCC 家族史且无肝外表现的慢性 HBV 感染者是否需要启动抗病毒治疗尚无一致意见。ALT 正常的慢性 HBV 感染者抗病毒疗效,特别是 HBV e 抗原(HBeAg)阳性的患者低病毒血症的发生率、长期抗病毒治疗耐药的发生率、安全性及远期肝硬化、HCC 发生率等方面还需更多循证依据的支持。

一、指南对 ALT 正常的慢性 HBV 感染者抗病毒治疗适应证的建议

亚太肝病学会 2015 年《乙型肝炎管理临床实践指南》推荐将 40 U/L 作为 ALT 的正常值上限,当 HBV DNA 高水平(HBeAg 阳性时 HBV DNA > 20 000 IU/ml 或 HBeAg 阴性时 HBV DNA > 2 000 IU/ml)且 ALT 正常,如非侵入性检查结果提示有显著纤维化(Fibroscan 测定肝脏硬度 > 8 kPa),尤其是年龄 > 35 岁、或有 HCC、或有肝硬化家族史的患者应进行肝活组织检查。如活组织检查结果显示中至重度炎症或显著纤维化时应考虑启动抗病毒治疗。对于 HBV DNA < 2 000 IU/ml

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C115)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院感染科 国家传染病医学中心(宋琦睿、连江山、黄建荣);杭州市余杭区第一人民医院感染科(连江山)

通讯作者:黄建荣,E-mail:hjzhuangchina@zju.edu.cn

的 HBeAg 阴性患者且 ALT 正常,如非侵入性检测结果提示显著肝纤维化、尤其是年龄 >35 岁、或有 HCC、或有肝硬化家族史时应当考虑肝活组织检查;如肝活组织检查结果显示中度至重度炎症或显著纤维化时应考虑治疗^[16]。

欧洲肝病学会(EASL)2017 年《乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南》推荐将 40 U/L 作为 ALT 的正常值上限,当 HBV DNA >2 000 IU/ml(无论 HBeAg 阳性或者阴性)且 ALT 正常时,只要肝脏组织病理结果提示中度及以上的炎症或纤维化均建议启动抗病毒治疗;ALT 持续正常,HBV DNA 高水平($\geq 20\ 000$ IU/ml)的 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者,如其年龄 >30 岁,不管肝脏组织学损伤严重程度如何,均建议启动抗病毒治疗;对有 HCC 或肝硬化家族史、肝外表现的 HBeAg 阳性或阴性慢性 HBV 感染者,即使不符合典型的治疗指征,也可启动抗病毒治疗^[17]。

2018 年《美国肝病学会(AASLD)乙肝指南》分别将 35 U/L 和 25 U/L 作为男性和女性 ALT 正常值上限。AASLD 2018 年指南提出,对 ALT 正常、HBeAg 阳性且 HBV DNA >1 000 000 IU/ml、肝活组织检查结果提示显著炎症坏死或纤维化的 40 岁以上成人,应进行抗病毒治疗^[18]。

我国 2022 版指南^[3]推荐,HBV DNA 阳性患者(HBV DNA >20 IU/ml),ALT 正常且符合以下情况之一,建议采用抗病毒治疗:(1)有乙型肝炎肝硬化家族史或 HCC 家族史;(2)年龄 >30 岁;(3)无创指标或肝组织学检查结果提示肝脏存在明显炎症($G \geq 2$)或纤维化($F \geq 2$);(4)有 HBV 相关肝外表现(如 HBV 相关性肾小球肾炎等)。

开始抗病毒治疗时 ALT 的推荐阈值在国际不同指南中有所不同。目前观点大多建议降低 ALT 治疗阈值,包括我国 2022 年发布的《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》^[19]在内的多部国际指南及专家共识均将男性 30 U/L、女性 19 U/L 作为启动抗病毒治疗的 ALT 阈值。但目前 ALT 治疗阈值仍缺乏国内患者的临床证据。2022 版指南^[3]对进一步下调 ALT 治疗阈值的必要性和观点在正文中有所解释说明,但未写入推荐意见。未来国内需要更多研究来明确 ALT 的最佳治疗阈值,以期使更多慢性 HBV 感染者受益^[20]。

二、ALT 正常的慢性 HBV 感染者需要启动抗病毒治疗的原因

越来越多的数据表明,HBeAg 阳性或阴性的 HBV 感染者,在 ALT 正常的情况下,也存在较高比例的炎症和纤维化发生率。杨兰等^[21]一项入组了 406 例的研究结果发现,在 ALT 正常慢性 HBV 感染者中 36.45%

存在中度以上的肝脏炎症损害,37.93% 存在中度以上的肝纤维化,研究对象中需要治疗者 [$G \geq 2$ 和(或) $S \geq 2$] 为 49.51%。Ren 等^[22]入组了 347 例 ALT 正常的慢性 HBV 感染者,通过肝穿刺组织病理学检查发现,中度以上肝脏炎症和纤维化 [$\geq G2$ 和(或) $\geq F2$] 的总体比例为 50.1%。Gong 等^[23]回顾了 300 例 ALT 正常(40 U/ml)或 ALT 轻度升高($1 \sim 2 \times$ ULN)的初治慢性 HBV 感染者,均接受了肝活检,其中 HBeAg 阳性 177 例、HBeAg 阴性 123 例。HBeAg 阳性和阴性患者分别有 42.9% 和 52.8% 发现了显著的组织学异常。Jiang 等^[24]回顾性分析了 1 299 例 ALT 正常、HBV DNA 阳性(HBV DNA >30 IU/ml)、未接受抗病毒治疗的慢性 HBV 感染者的肝脏组织病理结果,发现 30.28% 的患者存在中度以上肝脏炎症和纤维化。Wang 等^[25]分析了 102 例 HBeAg 阴性未接受抗病毒治疗的慢性 HBV 感染者的肝脏组织病理结果,发现 75.5% 有 0~1 级炎症,77.5% 有 0~1 级纤维化,38.2% 有中度以上的肝脏炎症和纤维化 [$G \geq 2$ 和(或) $S \geq 2$]。Duan 等^[26]的研究发现 ALT 高正常组($20\text{ IU/ml} < \text{ALT} < \text{UNL}$)肝脏明显肝坏死性炎症或肝纤维化的患者比例显著高于 ALT 低正常组($\text{ALT} \leq 20\text{ U/L}$)(44.6% 比 26.5%,61.0% 比 41.7%, $P < 0.001$)。来自印度的一项研究发现,在 ALT 持续正常 HBeAg 阳性的 73 例慢性 HBV 感染的患者,39.7% 有明显的纤维化,63.0% 有明显的坏死炎症^[27]。最近一项 Meta 分析总共纳入了 33 项研究,包括 9 377 例成年受试者,评估了 CHB 自然病程中纤维化状态的患病率,包括非纤维化、显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化。对 HBeAg 阳性且 ALT 正常的慢性 HBV 感染者非纤维化、显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的估计患病率依次为 31.2%、16.9%、5.4% 和 0;HBeAg 阴性且 ALT 正常的慢性 HBV 感染者非纤维化、显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的估计患病率依次为 32.4%、24.8%、3.0% 和 0^[28]。

有研究表明,HBV DNA 水平越高,HCC 的发生风险越高。我国台湾的一项前瞻性队列研究结果显示,在 CHB 患者中,无论 ALT 水平和 HBeAg 状态如何,HCC 风险随着基线血清 HBV DNA 水平增加而增加^[29]。而且慢性 HBV 感染者 HCC 的发生风险会随着年龄的增长而增加,年龄 >30 岁人群的 HCC 及慢性肝病死亡的风险明显升高^[30]。抗病毒治疗已被多项临床研究证明可降低 CHB 的肝脏相关远期事件发生率,包括肝硬化、终末期肝病(ESLD)、HCC,而不论 ALT 水平如何;在一项针对 3 665 例无肝硬化 CHB 患者的队列研究中,ALT <2 ULN 或 ≥ 2 ULN 的两组患者接受抗病毒治疗并在综合调整背景风险后,

HCC 发病率均显著降低,且两组患者 HCC 发病率降低程度并无显著差异^[31]。Zhou 等^[32]发现,持续核苷(酸)类似物(NAs)治疗有利于降低 HBeAg 阴性、ALT 正常的 CHB 患者,尤其是 HBV DNA $\geq 2\ 000$ IU/ml 的 CHB 患者肝硬化和 HCC 的风险。在中位时间为 54 个月的随访中,与未行抗病毒治疗组相比,持续治疗组患者发生肝结节和肝硬化的风险分别降低了 76% 和 89%;与停止治疗组相比,分别降低了 77% 和 95%。持续治疗组患者没有发生 HCC,其余两组各有 1 例 HCC 发生。

三、ALT 正常的 HBV 感染者的抗病毒治疗疗效和安全性

1. ALT 正常 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染的抗病毒治疗

针对处于免疫耐受期(即 ALT 正常、HBeAg 阳性)的慢性 HBV 感染者,既往不推荐治疗的原因是由于随访时间短,48 周的病毒学应答率(VR)不理想^[33-35]。现有的研究表明,NAs 和干扰素(IFN)抗病毒治疗对免疫耐受期的慢性 HBV 感染者总体安全有效。国内一项针对 HBeAg 阳性 CHB 伴 ALT ≤ 2 ULN 患者的研究表明,NAs[恩替卡韦(ETV)、富马酸替诺福韦酯(TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(TAF)]单药治疗治疗 96 周后,84.3% 获得 VR,26.5% 获得血清 HBeAg 清除,20.6% 实现 HBeAg 血清学转化,无患者出现 HBsAg 转阴。治疗 48 周和 96 周后观察可见,ALT、HBV DNA 和 HBsAg 水平与基线相比均有显著降低。并且 ALT 正常组和轻度升高组的 HBV DNA 下降水平比较无显著差异。同时发现在 20 例肝脏硬度值为 F3 期或 F4 期的患者中有 15 例降低至 F0 ~ F2 期^[36]。Gao 等^[37]的研究进一步证明了长期口服 NAs 单药抗病毒治疗对免疫耐受期 CHB 患者有良好的病毒学反应,对低病毒载量组治疗 4 周时 VR 高于 90%,12 周时甚至高达 100%。Wu 等^[38]的一项研究入组了 57 例 ALT 持续正常病理存在抗病毒指征的慢性 HBV 感染者,接受 ETV 治疗随访 78 周并接受了第二次肝脏活检,其中有 38 例(66.7%)HBV DNA 转阴(HBV DNA < 20 IU/ml);29 例基线时为 HBeAg 阳性的患者中有 12 例(41.4%)达到 HBeAg 转阴,3 例(10.3%)达到 HBeAg 血清学转换;57 例患者中有 25 例(43.9%)达到了组织学显著改善;此外,57 例 ALT 正常的患者与 140 例 ALT 升高的患者抗病毒治疗疗效比较无显著差异($P > 0.1$)。

IFN 单药治疗对这部分成人患者的疗效在国内仍然缺乏强有力的临床证据,但多项来自国内外在免疫耐受期儿童抗病毒治疗的研究结果显示,采用不同抗病毒治疗手段,包括单药拉米夫定口服、拉米夫定联合

IFN 序贯疗法,22.0% ~ 32.6% 发生 HBeAg 血清学转换,17.0% ~ 21.7% HBsAg 消失,随访至少 1 年后未复发^[39-40]。

联合抗病毒治疗也可作为 ALT 正常 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者的治疗选择。我国的一项临床研究结果显示 TDF 联合替比夫定可迅速降低病毒载量,治疗第 12 周时,联合组和 TDF 单药治疗组患者 HBV DNA 低于检测限的比例分别为 90.0% 和 67.2%;第 48 周达到了 96.6% 和 85.2%。且在第 48 周时,两组患者血清学转化率分别为 8.3% 和 3.3%。两组患者均未发生耐药或病毒学突破^[41]。

2. ALT 正常 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染的抗病毒治疗

越来越多的证据支持 HBeAg 阴性 CHB 患者发生严重肝脏疾病和 HCC 的风险高于 HBeAg 阳性 CHB 患者^[42]。目前,HBsAg 与 HBV DNA 载量和 ALT 的定量结合可帮助区分 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者的活动性和非活动性阶段,HBV DNA $\leq 2\ 000$ IU/ml、HBsAg $< 1\ 000$ IU/ml 的患者年肝炎复发率为 1.1%。HBV DNA $< 2\ 000$ IU/ml 而 HBsAg $> 1\ 000$ IU/ml 的患者肝炎复发风险是前者的 1.5 倍^[43]。因此,推荐对这部分患者进行更加密切的监测,及早开始抗病毒治疗。

HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染者往往病毒载量较低,抗病毒治疗 VR 较高。Wei 等^[44]的研究证实,在研究的 96 周期间,ALT 正常的患者可达到与轻度 ALT 升高患者相似的 VR,ALT 正常组在 12 周至 96 周的完全 VR 从 50.00% 上升至 93.19%,并且接受抗病毒治疗的 ALT 正常和轻度升高的患者 VR 与报道的 HBeAg 阴性、ALT 超过正常值两倍的患者相当;且抗病毒治疗后两组患者肝脏硬度均得到了明显改善。

虽然 HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染者 HBsAg 往往比较低,但是 NAs 治疗 HBsAg 的清除率仍然非常低。接受 NAs 治疗的 HBeAg 阴性患者在改用 IFN 治疗后更有可能获得 HBsAg 清除。Cao 等^[45]的一项前瞻性队列研究纳入了 144 例 HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染者,分为治疗组 102 例[接受聚乙二醇(PEG)-IFN- α 单药或与阿德福韦酯联合治疗]和观察组 42 例(不接受任何治疗,随访观察)。治疗组 48 周时 HBsAg 清除率均为 29.8%,96 周时分别上升至 44.7% 和 38.3%。观察组在 48 周和 96 周时 HBsAg 清除率均为 2.4%,没有患者发生 HBsAg 血清学转换。另一项研究用 NAs 或 PEG-IFN- α 治疗 101 例 ALT 正常或轻度升高的 HBeAg 阴性患者,病理评估符合治疗标准;治疗 48 周后,NAs 组患者的 VR 为 95.51%,PEG-IFN- α 组 VR 为 100%,但组间比较差异无统计学意义;两组患者 HBsAg

平均值分别降低 0.176 log 10 IU/ml 和 0.816 log 10 IU/ml ($P < 0.001$)。IFN 治疗组 HBsAg 下降幅度显著高于 NAs 治疗组^[46]。

组织学改善方面,抗病毒效果也非常显著。Tseng 等^[47]的随机双盲研究纳入 42 例 ALT 持续正常但肝脏组织学有改变的 CHB 患者,包括 26 例 (61.9%) HBeAg 阴性患者;22 例随机接受 ETV 治疗,20 例接受相同剂量的安慰剂治疗;52 周后,ETV 组患者的 VR 为 76.2%,而安慰剂组中没有患者达到 VR。这表明对慢性 HBV 感染且 ALT 正常的患者进行抗病毒治疗可取得良好效果,且并不逊色于 ALT 升高的患者。

3. ALT 正常的 HBV 感染者抗病毒治疗的安全性

目前指南推荐的口服抗病毒药物主要为 ETV、TDF、TAF 和艾米替诺福韦 (TMF),与早期的 NAs 拉米夫定、阿德福韦酯和替比夫定相比,这些药物具有更加有效的抗病毒活性和较低的病毒耐药风险^[48]。TDF 作为指南推荐的一线药物,存在潜在骨骼和肾脏的安全性风险^[49]。一项 Meta 分析结果显示,TDF 和 ETV 在 CHB 患者治疗时,均有肾功能影响,但对估算的肾小球滤过率 (eGFR)、血肌酐、血磷酸盐的影响无显著性差异。TDF 和 ETV 治疗 CHB 患者的肾脏损伤有相似性,但 TDF 无论用于 eGFR $> 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 还是慢性肾脏病 2 期的患者,均使其 eGFR 低于基线水平,而 ETV 用于慢性肾脏病 2 期患者时,eGFR 则比基线水平升高^[50]。

在长期抗病毒治疗过程中,低病毒血症也是需要关注的问题,特别是对于 HBeAg 阳性的慢性 HBV 感染者,往往病毒载量高,易导致低病毒血症的发生。在一项双盲研究中,ALT 正常的 HBeAg 阳性慢性感染者分别接受 TDF + 安慰剂或 TDF + 恩曲他滨抗病毒治疗 192 周。TDF + 安慰剂组中 55% 患者和 TDF + 恩曲他滨组中 76% 患者的 HBV DNA 水平 $< 69 \text{ IU/ml}$,说明 TDF 单药治疗组仍有约 50% 患者存在低病毒血症,但是这部分患者没有发现有病毒耐药的情况^[51]。

4. 慢性 HBV 感染者的抗病毒治疗终点

基于目前的治疗药物,乙型肝炎完全治愈短期内无法实现。2019 年 EASL-AASLD“HBV 治疗终点会议协议”推荐将功能性治愈作为 HBV 治疗的目标和终点。功能性治愈是指在完成有限疗程治疗后,血清中 HBV DNA、HBsAg 转阴,伴或不伴有 HBV 表面抗体的产生。功能性治愈是治疗终止的临床终点,也是目前临床开发的多种药物的目标^[52]。

功能性治愈与肝脏炎症反应和 HCC 风险的进一步降低相关,HCC 的发生风险和个体经历 HBV 感染自发清除相当;这种状态易于临床评估,临床结局将产

生较大改善、疾病复发率低,且一旦实现可不需进一步抗病毒治疗。在这种状态下,共价闭环环状 DNA 仍以非常少量或转录失活状态存在于肝脏中,整合 HBV DNA 仍然存在,因此在免疫被抑制或不被抑制的情况下有可能自发发生 HBV 再激活,所以即使抗病毒治疗实现了功能性治愈,仍然需要定期监测^[53]。

四、总结与展望

积极的抗病毒治疗通过抑制病毒复制可显著减缓 HBV 感染者的疾病进展,降低肝硬化和 HCC 的发生风险。从目前多数小样本临床研究结果来看,即使在 ALT 正常的情况下,HBeAg 阳性或阴性 CHB 患者的抗病毒治疗均能有效抑制 HBV 复制,显著改善肝纤维化,降低远期肝硬化、HCC 发生率,使患者受益。两项来自韩国的成本-效果分析发现,与 HBV 感染者延迟治疗直至进展到活动性肝炎期治疗相比,在免疫耐受期开始抗病毒治疗更具成本效益,降低了药物成本并减少了劳动力损失,个人临床获益和国家卫生保健预算均有积极贡献^[54-55]。但对于 ALT 正常的 HBeAg 阳性及阴性 HBV 感染者选择 NAs 单药口服、PEG-IFN- α 注射或联合治疗的疗效和安全性,目前尚缺乏多中心、大样本的临床证据,特别是对于年龄 < 30 岁的人群,仍需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] de Martel C, Maucourt-Boulch D, Plummer M, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1190-1200.
- [2] 黄翌, 谢青, 贺佳, 等. 乙型肝炎病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 年版) [J]. *肝脏*, 2023, 28(1): 1-10.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): 10022.
- [4] Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients [J]. *Liver Int*, 2016, 36(12): 1755-1764.
- [5] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(15): 1521-1531.
- [6] 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.
- [7] Polaris Observatory C. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8: 879-907.
- [8] 王贵强, 段钟平, 王福生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [9] 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.
- [10] Jiang SW, Lian X, Hu AR, et al. Liver histopathological lesions is severe in patients with normal alanine transaminase and low to moderate hepatitis B virus DNA replication [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16): 2479-2494.
- [11] Ren S, Wang W, Lu J, et al. Effect of the change in antiviral therapy indication on identifying significant liver injury among chronic hepatitis B virus infections in the grey zone [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1035923.
- [12] Wu Z, Ma AL, Xie Q, et al. Significant histological changes and satisfy-

- ing antiviral efficacy in chronic hepatitis B virus infection patients with normal alanine aminotransferase. Antiviral therapy decision in chronic HBV patients with normal ALT [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2):101463.
- [13] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1):261-283.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update [J]. *Hepatology*, 2016, 10(1):1-98.
- [17] European Association for the Study of the Liver. Electronic address; easloffice@easloffice.eu; 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.
- [18] 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.
- [19] 中华医学会肝病学分会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2):131-136.
- [20] 刘津津, 张梦阳, 孙亚朦, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗适应证的变迁 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6):1299-1303.
- [21] 杨兰. ALT 正常的慢性 HBV 感染者临床指标与肝脏组织学关系研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- [22] Ren S, Wang W, Lu J, et al. Effect of the change in antiviral therapy indication on identifying significant liver injury among chronic hepatitis B virus infections in the grey zone [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1035923.
- [23] Gong X, Yang J, Tang J, 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.
- [24] Jiang SW, Lian X, Hu AR, et al. Liver histopathological lesions is severe in patients with normal alanine transaminase and low to moderate hepatitis B virus DNA replication [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16):2479-2494.
- [25] Wang H, Ru GQ, Yan R, et al. Histologic Disease in Chinese Chronic Hepatitis B Patients With Low Viral Loads and Persistently Normal Alanine Aminotransferase Levels [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(9):790-796.
- [26] 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]. *Hepatology*, 2021, 15(2):318-327.
- [27] 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.
- [28] Lin MH, Li HQ, Zhu L, et al. Liver Fibrosis in the Natural Course of Chronic Hepatitis B Viral Infection: A Systematic Review with Meta-Analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(6):2608-2626.
- [29] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. *JAMA*, 2006, 295(1):65-73.
- [30] Wang F, Mubarik S, Zhang Y, et al. Long-Term Trends of Liver Cancer Incidence and Mortality in China 1990-2017: A Joinpoint and Age-Period-Cohort Analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(16):2878.
- [31] Hoang JK, Yang HI, Le A, et al. Lower liver cancer risk with antiviral therapy in chronic hepatitis B patients with normal to minimally elevated ALT and no cirrhosis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(31):e4433.
- [32] Zhou J, Wang FD, Li LQ, et al. Antiviral Therapy Favors a Lower Risk of Liver Cirrhosis in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B with Normal Alanine Transaminase and HBV DNA Positivity [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023. [Epub ahead of print]
- [33] Wu IC, Lai CL, Han SH, et al. Efficacy of entecavir in chronic hepatitis B patients with mildly elevated alanine aminotransferase and biopsy-proven histological damage [J]. *Hepatology*, 2010, 51(4):1185-1189.
- [34] Kwon JH, Song MJ, Jang JW, et al. Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis B in Korea [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(7):2039-2048.
- [35] Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, et al. Efficacy of long-term tenofovir-based rescue therapy in patients with chronic hepatitis B refractory to nucleoside/nucleotide analogs [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(5):641-651.
- [36] Hu M, Liao G, Wei S, et al. Effective Analysis of Antiviral Treatment in Patients with HBeAg-Seropositive Chronic Hepatitis B with ALT < 2 Upper Limits of Normal: A Multi-center Retrospective Cohort Study [J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(2):637-647.
- [37] Gao WK, Shu YY, Chen Y, et al. Effectiveness of Tenofovir Alafenamide in Chronic Hepatitis B Patients with Normal Alanine Aminotransferase and Positive Hepatitis B Virus DNA [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(1):112-119.
- [38] Wu Z, Ma AL, Xie Q, et al. Significant histological changes and satisfying antiviral efficacy in chronic hepatitis B virus infection patients with normal alanine aminotransferase. Antiviral therapy decision in chronic HBV patients with normal ALT [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2):101463.
- [39] 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.
- [40] D'Antiga L, Aw M, Atkins M, et al. Combined lamivudine/interferon-alpha treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study [J]. *J Pediatr*, 2006, 148(2):228-233.
- [41] Wu ZX, Chen FS, Zhou XL, et al. Tenofovir and telbivudine combination therapy rapidly decreases viral loads in immune-tolerant chronic hepatitis B patients awaiting assisted reproduction: an open-label, randomized, controlled study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(7):832-835.
- [42] Yuan J, Zhou B, Tanaka Y, et al. Hepatitis B virus (HBV) genotypes/subgenotypes in China: mutations in core promoter and precore/core and their clinical implications [J]. *J Clin Virol*, 2007, 39(2):87-93.
- [43] 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. e1.
- [44] Wei S, Hu M, Chen H, et al. Effectiveness of antiviral treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with normal or mildly elevated alanine aminotransferase: a retrospective study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1):387.
- [45] Cao Z, Liu Y, Ma L, 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.
- [46] Zhao Q, Liu K, Zhu X, et al. Anti-viral effect in chronic hepatitis B patients with normal or mildly elevated alanine aminotransferase [J]. *Antiviral Res*, 2020, 184:104953.
- [47] Tseng KC, Chen CY, Tsai HW, et al. Efficacy of entecavir in chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase: randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Antivir Ther*, 2014, 19(8):755-764.
- [48] Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B [J]. *Lancet*, 2023, 401(10381):1039-1052.
- [49] Si-Ahmed SN, Pradat P, Zoutendijk R, et al. Efficacy and tolerance of a combination of tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine in patients with chronic hepatitis B: a European multicenter study [J]. *Antiviral Res*, 2011, 92(1):90-95.
- [50] 苏培, 高卫真. 替诺福韦酯与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎安全性 Meta 分析 [J]. *天津医科大学学报*, 2019, 25(5):526-530.
- [51] Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(5):1240-1248.
- [52] Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, et al. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B-Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference^{*} [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3):539-557.
- [53] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4):847-861.
- [54] Lee H, Kim BK, Jang S, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Antiviral Therapy for Untreated Minimally Active Chronic Hepatitis B to Prevent Liver Disease Progression [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(2):e00299.
- [55] Kim HL, Kim GA, Park JA, et al. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B [J]. *Gut*, 2021, 70(11):2172-2182.

(收稿日期:2023-11-09)

(本文编辑:高婷)