

国内外慢性乙型肝炎管理指南推荐建议的比较

陈志强^{1,2,3}, 孟文爽², 史卫忠¹, 王乔宇¹, 赵志刚¹

1. 首都医科大学附属北京天坛医院 药学部 100160; 2. 首都医科大学附属北京佑安医院 药学部 100069; 3. 首都医科大学 药学院 100069

【摘要】 对美国肝病学会《慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗更新: AASLD 2018 乙型肝炎指南》、欧洲肝病学会《EASL 2017 乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南》、亚太肝病学会《亚太地区乙型肝炎管理临床实践指南: 2015 年更新版》、世界卫生组织《慢性乙型肝炎感染者的预防、护理和治疗指南》以及中华医学会儿科学分会和肝病学会联合发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》的推荐建议要点包括治疗目标、抗病毒治疗的判断标准、治疗药物推荐、治疗终点和疗程、治疗失败患者的管理、妊娠期妇女预防母婴传播这 6 个方面进行对比, 为我国临床医师开展慢性乙型肝炎的治疗提供依据和借鉴。

【关键词】 乙型肝炎; 抗病毒治疗; 指南

【中图分类号】 R512.62

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)07-0001-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.07.001

Comparison of recommendations of the domestic and international major chronic hepatitis B management guidelines

CHEN Zhi-qiang^{1,2,3}, MENG Wen-shuang², SHI Wei-zhong¹, WANG Qiao-yu¹, ZHAO Zhi-gang¹

1. Department of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100160, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China

2015—2019 年, 中华医学会儿科学分会和肝病学会、美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Disease, AASLD)、欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)、亚太肝病学会(Asian-Pacific Association for the Study of Liver, APASL)分别更新了相应的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)管理指南[《慢性乙型肝炎防治指南》2019 年版(简称中国指南)、2018 年美国肝病学会慢性乙型肝炎指南更新(简称 AASLD 指南)、2017 年欧洲肝病学会慢性乙型肝炎指南(简称 EASL 指南)和 2016 年亚太肝病学会慢性乙型肝炎管理指南(简称 APASL 指南)], 世界卫生组织(World Health Organization, WHO)也于 2015 年发表了第 1 版乙型肝炎管理指南(简称 WHO 指南)。本文对以

上指南中关于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)管理方面的推荐建议要点进行比较, 以期为我国临床医生开展慢性乙型肝炎的治疗提供依据和借鉴。

1 治疗目标基本一致

5 个指南均指出, 乙型肝炎的治疗目标是最大限度地长期抑制 HBV 复制, 减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生, 延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和其他并发症的发生, 改善患者生命质量, 延长其生存时间^[1-5]。

2 抗病毒治疗的判断标准

各指南均指出, 无论乙型肝炎 e 抗原(hepatitis

Be antigen, HBeAg)阳性或阴性的乙型肝炎患者,是否启动抗病毒治疗主要考虑以下3个因素:血清HBV DNA水平、血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平、肝脏疾病的严重程度,并且动态评估比单次检测更有临床意义。同时,还应该考虑患者的年龄,健康状况,HBV 传染风险,肝细胞癌或肝硬化的家族史和肝外表现。其中,HBV DNA定量检测主要用于评估HBV感染者病毒复制水平,是决定抗病毒治疗及判断治疗效果的重要指标。目前,5个指南中关于HBV DNA定量均采用实时定量聚合酶链反应法(polymerase chain reaction, PCR),但其检测下限值因不同生产厂商的试剂而异^[1-5]。

2.1 一般适应证

AASLD指南和APASL指南指出,接受抗病毒治疗的乙型肝炎患者需满足以下2个条件:①HBeAg阳性患者,HBV DNA>20 000 U/mL;HBeAg阴性患者,HBV DNA>2 000 U/mL;②ALT持续升高>2倍正常值上限(upper limits of normal, ULN)(AASLD指南为≥2倍ULN)。

WHO指南、EASL指南和中国指南对乙型肝炎患者不再区分HBeAg状态,而是依据HBV DNA和ALT或者肝脏疾病的严重程度,因而,需要治疗的人群范围更广。WHO指南指出:超过30岁,且具有持续异常的ALT(>1倍ULN),并且有高水平HBV复制的证据(HBV DNA>20 000 U/mL)的患者,建议进行治疗;在无法进行HBV DNA检测的国家(地区),排除导致ALT持续升高的其他常见原因后,例如葡萄糖耐量降低、血脂异常和脂肪肝,可以考虑治疗。

EASL指南指出,所有乙型肝炎患者,只要HBV DNA>2000 U/mL,ALT>1倍ULN,均应治疗。研究表明,一些HBeAg阳性患者和许多HBeAg阴性患者的HBV DNA的水平是波动的,可降低至<20 000 U/mL,甚至<2 000 U/mL^[6-7]。此外,低水平的HBV DNA可能并不表示没有进行性肝病,因为15%的HCC患者的HBV DNA<200 U/mL^[6]。

中国指南的治疗适应证是最广的,只要HBV DNA阳性、ALT持续异常(>1倍ULN)且排除其他原因,就建议抗病毒治疗。

2.2 肝硬化患者

对于代偿性肝硬化患者,APASL指南指出,HBV

DNA>2000 U/mL,而AASLD指南、EASL指南、中国指南指出,当可以检测到HBV DNA时,就开始抗病毒治疗。对于失代偿性肝硬化患者,EASL指南指出当检测到HBV DNA时,而AASLD指南、中国指南指出当乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)为阳性时,即开始抗病毒治疗。

WHO指南指出,所有患有乙型肝炎的成人、青少年和儿童,且伴有代偿性或失代偿性肝硬化或基于成人的天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)评分>2的临床证据,均应接受治疗。

2.3 患者的年龄

当患者的HBV DNA、ALT、肝脏疾病严重程度不满足治疗标准时,年龄也是一个重要的影响因素。EASL指南、WHO指南以及中国指南都将年龄的阈值界定为>30岁,APASL指南为>35岁,AASLD指南为>40岁。

2.4 ALT水平

ALT水平可在一定程度上反映肝细胞损伤程度,特别是长期病毒抑制患者的ALT升高,应进一步分析评估原因。

关于ALT的ULN,各个指南采用的界值有所不同。中国指南、EASL指南和APASL指南,不分性别,均为40 IU/L;WHO指南,男性为30 U/L,女性为19 U/L,但是世界各个国家(地区)也可以使用当地的标准;AASLD指南,男性为35 U/L,女性为25 U/L。

3 乙型肝炎的治疗

5个指南均指出,乙型肝炎的治疗除抗HBV治疗外,还有抗炎、抗氧化、保肝、抗纤维化和调节免疫等治疗。

中国指南指出,抗纤维化中药方剂如安络化纤丸、复方鳖甲软肝片、扶正化瘀片等,在动物实验和临床研究中均显示一定的抗纤维化作用,对明显纤维化或肝硬化患者可以酌情选用。

抗HBV治疗可降低HBV相关并发症的发生率,降低HBV相关肝癌的发生率,提高患者生存率,是乙型肝炎最重要的治疗措施。下文主要介绍抗HBV的药物。

3.1 药物种类

AASLD指南、EASL指南、APASL指南以及中国指

南推荐核苷(酸)类似物(nucleoside/nucleotide analogues, NAs)和干扰素 α (Interferon- α , IFN- α)均可用于抗病毒治疗。因恩替卡韦(Entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦酯(Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(Tenofovir alafenamide fumarate, TAF)为强效、耐药发生率低的抗病毒药物,具有良好的安全性,故推荐作为初治患者的首选口服药物(APASL指南推荐的首选口服类药物不包括TAF)。IFN- α 则推荐首选聚乙二醇IFN- α (Pegylated interferon- α , Peg-IFN- α)。

WHO指南推荐的NAs包括ETV、TDF、阿德福韦酯(Adefovir dipivoxil, ADV)、拉米夫定(Lamivudine, LAM)、替比夫定(Telbivudine, LdT)和恩曲他滨,首选药物为TDF、ETV;由于IFN不良反应多,价格高,需要注射使用,在中低收入国家不易获得,WHO指南未推荐使用IFN。

3.2 关于核苷(酸)类似物与干扰素 α 的联合用药

上述指南均未明确推荐IFN- α 与核苷(酸)类似物联合用药。AASLD指南指出,Peg-IFN- α 和NAs的联合治疗并未产生更高的治疗后血清学或病毒学应答率,因此不推荐联合使用^[8]。韩国肝病学会(Korean Association for the Study of the Liver, KASL)指南指出,Peg-IFN联合核苷(酸)类似物治疗的目的是提高血清学应答(例如HBsAg丢失)^[9],因为这仅通过单独使用NAs很难实现^[10-11],然而,与Peg-IFN或核苷(酸)类似物单药治疗相比,开始抗病毒治疗时就使用Peg-IFN联合核苷(酸)类似物没有明显优势^[12-13]。

表1 各指南关于干扰素治疗非肝硬化乙型肝炎的停药标准

指南	HBeAg阳性乙型肝炎患者	HBeAg阴性乙型肝炎患者
中国指南	治疗24周时,若HBV DNA下降<2 lg U/mL且HBsAg定量>20 000 U/mL	治疗12周时,若HBV DNA下降<2 lg U/mL,或HBsAg定量下降<1 lg U/mL
EASL指南	治疗12周时,若基因型为B和C型的患者HBsAg定量>20 000 U/mL,基因型为A和D型的患者HBsAg定量没有下降;或者治疗24周时,若基因型为A~D型的患者HBsAg定量>20 000 U/mL	治疗12周时,若基因型为D型的患者HBsAg定量没有降低且HBV DNA下降<2 lg U/mL
APASL指南	治疗12周时,若基因型为B和C型的患者HBsAg定量≥20 000 U/mL,基因型A和D型的患者HBsAg定量没有下降;或者治疗24周时,若基因型为A~D型的患者HBsAg定量≥20 000 U/mL	尤其是基因型为D型的患者,治疗3个月时,如果HBsAg定量没有任何降低,并且HBV DNA下降<2 lg U/mL

注:EASL表示欧洲肝病学会;APASL表示亚太肝病学会;HBV表示乙型肝炎病毒;HBeAg表示乙型肝炎e抗原;HBsAg表示乙型肝炎表面抗原

4 治疗终点和疗程

中国指南提出,对于部分适合条件的患者,应追求临床治愈(或功能性治愈),即停止治疗后仍保持HBsAg阴性[(伴或不伴抗乙型肝炎表面抗体(anti-HBs,抗-HBs)出现)]、HBV DNA检测不到、肝脏生物化学指标正常、肝脏组织病变改善。但因患者肝细胞核内共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)未被清除,因此存在HBV再激活和发生HCC的风险^[1]。EASL指南、APASL指南、WHO指南都提出,HBsAg丢失,伴有或不伴有抗-HBs是最佳终点,因为这表明了HBV复制和病毒蛋白表达的显著抑制,而AASLD指南提出了“病毒学治愈”,即清除病毒,包括cccDNA,但这是目前不可实现的目标^[14-15]。现今,最现实的目标是达到或者维持病毒学缓解^[16],即通过PCR检测不到HBV DNA。

各指南推荐Peg-IFN- α 的疗程基本都是48周,中国指南推荐,部分患者可延长至96周。停药标准有所差异,影响停药的最重要的预测因子是HBsAg定量^[17],其水平受到HBV基因型的影响^[18],具体见表1。

核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎患者的疗程不是确定的,其影响因素包括HBeAg状态、HBV DNA持续抑制的时间、是否合并肝硬化^[19]。

关于NAs治疗乙型肝炎患者的停药标准,对于HBeAg阳性非肝硬化患者,各指南都建议HBV DNA低于检测下限、ALT复常和HBeAg血清学转换,再巩固治疗(1~3)年后可以考虑停止治疗;对于HBeAg阴性非肝硬化患者,各指南的停药标准差异很大。对于肝硬化患者,各指南都建议长期治疗。具体见表2。

表2 各指南关于核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎的停药标准

指南	HBeAg 阳性乙型肝炎患者	HBeAg 阴性乙型肝炎患者	肝硬化患者
中国指南	HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常和 HBeAg 血清学转换后,再巩固治疗至少3年	HBsAg 消失且 HBV DNA 检测不到后停药随访	长期治疗
AASLD 指南	HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常和 HBeAg 血清学转换后,再巩固治疗至少12个月	长期抗病毒治疗,除非有强有力的理由要求停止治疗	代偿性肝硬化患者:未做建议,如果停止治疗,则应密切监测(至少每3个月1次,至少1年);失代偿性肝硬化患者:长期治疗
EASL 指南	HBV DNA 低于检测下限和 HBeAg 血清学转换后,再巩固治疗至少12个月	病毒学抑制(定义为 HBV DNA 水平为 2000 ~ 20 000 U/mL)≥3 年,并且停用核苷(酸)类似物后能够保证进行监测	终身治疗
APASL 指南	HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常和 HBeAg 血清学转换后,再巩固治疗至少1年,最好是3年	①HBsAg 消失且伴有抗-HBs,或者 HBsAg 消失后巩固治疗至少12个月;②间隔6个月的3个不同的时间点检测不到 HBV DNA 后,再巩固治疗至少2年	终身治疗
WHO 指南	HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常和 HBeAg 血清学转换后,再巩固治疗至少1年;对于无法进行 HBV DNA 检测的地域,有持续的 HBsAg 丢失的证据后再完成至少1年的治疗	未建议	终身治疗

注:ALT 表示丙氨酸转氨酶;AASLD 表示美国肝病学会;EASL 表示欧洲肝病学会;APASL 表示亚太肝病学会;WHO 表示世界卫生组织;HBV 表示乙型肝炎病毒;HBeAg 表示乙型肝炎 e 抗原;HBsAg 表示乙型肝炎表面抗原

5 核苷(酸)类似物耐药时的挽救措施

对于核苷(酸)类似物治疗失败的患者,各指南均建议检查患者的用药依从性,如果依从性良好的患者发生病毒学突破,就应该基于核苷(酸)类似物交叉耐药的资料,进行治疗调整,以防止病毒载量的进一步增加,及随后发生的 ALT 升高和肝病的进展^[20-21]。

对于使用除 TDF 或 ETV 以外的 NAs 进行治疗而发生病毒学突破的患者,各指南均推荐,要么换用另一种对耐药具有高遗传障碍的抗病毒药物单一药物治疗,要么增加另一种具有互补耐药性的抗病毒药物联合治疗。长期的比较证据不足以支持上面的一种方法优于另一种方法。但是,根据病毒学原理,与单一药物治疗相比,联合抗病毒疗法的病毒耐药风险预计更低^[19]。各指南对核苷(酸)类似物耐药患者的挽

救措施见表3。

6 关于妊娠期妇女预防母婴传播的推荐意见

乙型肝炎疫苗和免疫球蛋白的联合使用极大降低了围产期的母婴传播率,但母婴传播仍会发生,主要危险因素是孕妇高病毒载量^[22-23]。中国指南指出,妊娠中后期 HBV DNA > 2 × 10⁵ U/mL,在充分沟通并知情同意的基础上,可于妊娠第(24 ~ 28)周开始应用 TDF 或 LdT 抗病毒治疗。免疫耐受期孕妇可于产后即刻或(1 ~ 3)个月停药。应用 TDF 治疗,母乳喂养不是禁忌证。

除 WHO 指南外,其他3部指南也建议对妊娠中后期高病毒载量的孕妇进行抗病毒治疗,但对 HBV DNA 定量、推荐药物、治疗开始及结束时间,以及服用药物是否可以哺乳的规定有所不同,具体见表4。

表3 各指南推荐建议对不同耐药类别的乙型肝炎患者的挽救措施

耐药种类	中国指南	AASLD指南	EASL指南	APASL指南	WHO指南
LAM耐药	换用TDF或TAF	换用TDF或TAF,或联合TDF或TAF	换用TDF或TAF	换用TDF	换用TDF
ADV耐药	之前未使用LAM或LdT;换用ETV、TDF或TAF; 对LAM/LdT耐药:换用TDF或TAF;	换用ETV、TAF或TDF,或联合ETV、TDF或TAF	之前未使用LAM:换用ETV、TDF或TAF; 对LAM耐药:换用TDF或TAF; 如HBV DNA处于平台期:联合ETV,或换用ETV	之前未使用LAM:换用ETV或TDF; 对LAM/LdT耐药:换用TDF或LAM联合TDF	换用TDF或ETV
LdT耐药	换用TDF或TAF	换用TDF或TAF,或联合TDF或TAF	换用TDF或TAF	换用TDF	换用TDF
ETV耐药	换用TDF或TAF	换用TDF或TAF,或联合TDF或TAF	换用TDF或TAF	换用TDF	换用TDF
TDF耐药	无	换用ETV,或联合ETV	之前未使用LAM:换用ETV; 对LAM耐药:联合ETV	-	-
多药耐药	ETV联合TDF,或ETV联合TAF	换用TDF,或TDF联合ETV	换用ETV,或ETV联合TDF或TAF	ETV联合TDF	-

注:TDF表示富马酸替诺福韦酯;TAF表示富马酸丙酚替诺福韦;LAM表示拉米夫定;LdT表示替比夫定;ETV表示恩替卡韦;-表示无;AASLD表示美国肝病学会;EASL表示欧洲肝病学会;APASL表示亚太肝病学会;ADV表示阿德福韦酯

表4 各指南对乙型肝炎合并妊娠妇女预防母婴传播的措施比较

指南	HBVDNA定量	药物	开始治疗时间	停止治疗时间	抗病毒治疗期间是否可以母乳喂养
中国指南	$>2 \times 10^5$ U/mL	TDF或LdT	妊娠第(24~28)周	产后即刻或(1~3)个月	应用TDF治疗,可以母乳喂养
AASLD指南	$>2 \times 10^5$ U/mL	TDF(首选)、LAM或LdT	妊娠第(28~32)周	产后即刻至第3个月	可以
EASL指南	HBV DNA $>2 \times 10^5$ U/mL或HBsAg定量 >4 lg U/mL	TDF	妊娠第(24~28)周	产后12周	可以
APASL指南	HBV DNA $>(6 \sim 7)$ lg U/mL	TDF(首选)或LdT	妊娠第(28~32)周	产后或开始母乳喂养时	不建议

注:TDF表示富马酸替诺福韦酯;LdT表示替比夫定;LAM表示拉米夫定;AASLD表示美国肝病学会;EASL表示欧洲肝病学会;APASL表示亚太肝病学会

综上,5个指南抗病毒治疗的目标基本一致,而抗病毒治疗的判断标准、疗程、治疗终点、NAs耐药时的挽救措施以及妊娠期妇女预防母婴传播的推荐意见均有所不同。尤其需要注意的是,当患者的HBV DNA、ALT及肝脏疾病严重程度不满足治疗标准时,需要考虑患者的年龄,而各指南关于年龄的界定也不完全相同。关于推荐的药物,AASLD指南、EASL指南、APASL指南以及中国指南推荐NAs首选ETV、

TDF或TAF(APASL指南推荐的首选药物不包括TAF),IFN- α 则推荐首选Peg-IFN- α 。WHO指南推荐NAs首选TDF、ETV,由于IFN不良反应多,价格高,需要注射使用,在中低收入国家不易获得,WHO指南未推荐使用IFN。

【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].中华肝脏病杂志,2019,27(12):938-961.

- [2] Terrault N A, Lok A S F, McMahon B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance [J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2018, 12(1): 33-34.
- [3] 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.
- [4] Sarin S K, Kumar M, Lau G K, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update [J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.
- [5] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection [M]. Geneva Switzerland: World Health Organization, 2015.
- [6] Zhang Q, Lapalus M, Asselah T, et al. IFNL3 (IL28B) polymorphism does not predict long-term response to interferon therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients [J]. J Viral Hepat, 2014, 21(7): 525-532.
- [7] Chu C J, Hussain M, Lok A S. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection [J]. Hepatology, 2002, 36(6): 1408-1415.
- [8] Wong G L, Wong V W, Chan H L. Combination therapy of interferon and nucleotide/nucleoside analogues for chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2014, 21(12): 825-834.
- [9] Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B [J]. Clin Mol Hepatol, 2019, 25(2): 93-159.
- [10] Lau G K, Piratvisuth T, Luo K X, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2005, 352(26): 2682-2695.
- [11] Marcellin P, Lau G K, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2004, 351(12): 1206-1217.
- [12] Janssen H L, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial [J]. Lancet, 2005, 365(9454): 123-129.
- [13] Li W C, Wang M R, Kong L B, et al. Peginterferon alpha-based therapy for chronic hepatitis B focusing on HBsAg clearance or seroconversion: a Meta-analysis of controlled clinical trials [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11:165.
- [14] Moraleda G, Saputelli J, Aldrich C E, et al. Lack of effect of antiviral therapy in nondividing hepatocyte cultures on the closed circular DNA of woodchuck hepatitis virus [J]. J Virol, 1997, 71(12): 9392-9399.
- [15] Wong D K, Seto W K, Fung J, et al. Reduction of hepatitis B surface antigen and covalently closed circular DNA by nucleoside analogues of different potency [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(8): 1004-1010.
- [16] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [17] Sonneveld M J, Hansen B E, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels [J]. Hepatology, 2013, 58(3): 872-880.
- [18] Brunetto M R, Marcellin P, Cherubini B, et al. Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype [J]. J Hepatol, 2013, 59(6): 1153-1159.
- [19] Terrault N A, Bzowej N H, Chang K M, et al. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B [J]. Hepatology, 2016, 63(1): 261-283.
- [20] Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance [J]. Liver Int, 2013, 33(Suppl):S116-S124.
- [21] Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2012, 56(Suppl):S112-S122.
- [22] Kubo A, Shlager L, Marks A R, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study [J]. Ann Intern Med, 2014, 160(12): 828-835.
- [23] Wen W H, Chang M H, Zhao L L, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention [J]. J Hepatol, 2013, 59(1): 24-30.

收稿日期:2021-02-23

本文编辑:杨昕