

住院慢性乙型肝炎病毒感染患者肝病谱构成比的变化分析

时红, 陈幼明, 郑丽花, 曹静, 崇雨田, 揭育胜
(中山大学附属第三医院感染科, 广东广州 510630)

摘要:【目的】探讨抗病毒治疗以及治疗依从性对住院慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者肝病谱构成比的影响。【方法】回顾性收集2018年在中山大学附属第三医院感染科住院的慢性HBV感染者。根据患者入院前既往抗病毒治疗史,将纳入的患者分为抗病毒组($n = 460$)和未抗病毒组($n = 1\,240$);根据患者的治疗依从性将抗病毒治疗的患者分为规范抗病毒组($n = 277$)和不规范抗病毒组($n = 183$)。分别比较两组的肝病谱构成比的分布情况。并与2011年的研究结果进行比较。【结果】入院时抗病毒组中诊断为慢性乙型肝炎(CHB;中度)、CHB(重度)、慢加急性肝衰竭、肝硬化(代偿期)的比例显著低于未抗病毒组,差异有统计学意义($P < 0.01$);而诊断为肝硬化(失代偿期)的患者比例高于未抗病毒组($70\% vs. 37.1\%$, $P < 0.001$)。诊断CHB(中度)、CHB(重度)、慢加急性肝衰竭的比例在规范抗病毒组显著高于不规范抗病毒组,差异有统计学意义($P < 0.01$),而规范抗病毒组的肝硬化(失代偿期)患者比例显著高于不规范抗病毒组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。2011年与2018年住院患者肝病谱构成比差异有统计学意义($P < 0.001$)。相比2011年,2018年诊断CHB(中度)、CHB(重度)的患者比例有所下降($P < 0.05$),而慢加急性肝衰竭的比例显著增高($11.8\% vs. 16.9\%$, $P < 0.001$)。合并肝细胞癌的住院患者比例在2018年显著高于2011年($19.5\% vs. 10.5\%$, $P < 0.001$)。2018年住院患者此前接受抗病毒的比例高于2011年住院患者($27.1\% vs. 17.2\%$, $P < 0.001$),不规范抗病毒的患者比例也显著高于2011年($P = 0.003$)。【结论】抗病毒治疗可减少CHB患者因肝炎活动而住院的比例,但不规范的抗病毒治疗增加了CHB(重度)、慢加急性肝衰竭患者的构成比。合并诊断原发性肝细胞癌的患者有增加趋势。

关键词: 抗病毒治疗;乙型肝炎病毒;肝病谱

中图分类号: R51 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2020)06-0910-07

Analysis of the Changes of the Disease Spectrum of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection

SHI Hong, CHEN You-ming, ZHENG Li-hua, CAO Jing, CHONG Yu-tian, JIE Yu-sheng
(Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)
Correspondence to: JIE Yu-sheng, E-mail: jieyusheng@163.com; CHONG Yu-tian, E-mail: chongyt@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To explore the effect of antiviral treatment and treatment adherence on the disease spectrum of patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. 【Methods】 Data of patients with chronic HBV infection treated in the Department of Infectious Diseases of the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University in 2018 were retrospectively collected. According to the antiviral treatment history, the patients were divided into antiviral group ($n = 460$) and non-antiviral group ($n = 1\,240$); according to the treatment adherence, the patients were divided into standard antiviral group ($n = 277$) and non-standard antiviral group ($n = 183$). The distribution of disease spectrum was compared between these two groups. Meanwhile, the differences of the proportion of disease spectrum were compared with previous data in 2011. 【Results】 The proportion of patients diagnosed as chronic hepatitis B (CHB) (moderate), CHB (severe), acute-on-

收稿日期: 2020-06-16

基金项目: 广州市科技计划项目(201804010474); 中山大学高校基本科研业务费专项基金(20ykpy24)

作者简介: 时红, 在读博士研究生, 研究方向: 肝病及传染病学, E-mail: shihongsy@hotmail.com; 揭育胜, 通信作者, 副主任医师, E-mail: jieyusheng@163.com; 崇雨田, 共同通信作者, 教授, 博士生导师, E-mail: chongyt@mail.sysu.edu.cn

chronic liver failure (ACLF) and cirrhosis (compensated stage) in antiviral group was significantly lower than that in non-antiviral group ($P < 0.01$), while the proportion of patients diagnosed as cirrhosis (decompensated stage) was higher than that in non-antiviral group (70% vs. 37.1%, $P < 0.001$). The proportion of CHB (moderate), CHB (severe) and ACLF in the standard antiviral group was significantly lower than that in the non-standard antiviral group ($P < 0.01$), and the proportion of patients diagnosed as cirrhosis (decompensated stage) in the standard antiviral group was significantly higher than that in the non-standard antiviral group ($P < 0.001$). There was a significant difference between the data of 2011 and those of 2018 ($P < 0.001$). Compared with that in 2011, the proportion of patients diagnosed with CHB (moderate) and CHB (severe) decreased in 2018 ($P < 0.05$), while the proportion of ACLF increased significantly (11.8% vs. 16.9%, $P < 0.001$). The proportion of hospitalized patients with hepatocellular carcinoma was significantly higher in 2018 than in 2011 (19.5% vs. 10.5%, $P < 0.001$). In 2018, the proportion of inpatients who have received antiviral therapy was higher than that in 2011 (27.1% vs. 17.2%, $P < 0.001$), and the proportion of patients who had poor adherence was significantly higher than that in 2011 ($P = 0.003$). [Conclusions] Antiviral treatment can reduce the proportion of CHB patients hospitalized due to hepatitis activities, but the non-standard antiviral treatment increases the proportion of patients with CHB (severe) and ACLF. The number of patients with combined diagnosis of HCC is increasing.

Key words: antiviral therapy; hepatitis B virus; liver disease spectrum

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2020, 41(6):910-916]

虽然近30年来,由于实施新生儿乙肝疫苗免疫,有效保护了儿童免受乙型病毒性肝炎(hepatitis B virus, HBV)感染,但我国HBV感染的人群仍有很大的基数,目前仍有相当多的患者正处于疾病活动期或进展期。在全国现有慢性HBV感染者中,估计约有6 000万人为HBsAg携带者,2 000多万例为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB),100万例为乙肝肝硬化,30万例为肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。抗病毒治疗可以有效抑制病毒复制,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、HCC和其他并发症的发生。而且随着抗病毒药物的进步,许多失代偿期肝硬化患者经过治疗可以逆转为代偿期肝硬化^[2]。因此,抗病毒治疗一定程度上可以改变慢性HBV感染的肝病谱。本课题组在一项早前发表的研究中,以2011年在中山大学附属第三医院感染科住院的慢性HBV感染者为研究对象,分析抗病毒治疗对慢性感染者肝病谱的影响,结果显示规范且有效的抗病毒治疗确实可以减少CHB患者因肝炎活动而住院的比例,从而改变住院慢性HBV感染者的肝病谱构成比^[3]。随着近些年来抗病毒治疗更加广泛的使用,是否进一步改变了CHB住院患者的肝病谱?本研究通过分析2018年住院的慢性HBV感染者,探讨抗病毒治疗以及治疗依从性对住院慢性HBV感染者肝病谱构成比的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2018年在中山大学附属第三医院感染科住院的慢性HBV感染者,对于一年内多次住院的患者,仅纳入第一次住院。排除标准:①行肝脏穿刺检查的CHB(轻度)患者;②行健康体检而入院的HBV感染者;③重叠甲、丙、丁、戊型肝炎病毒及人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者;④因合并其它肝脏疾病而入院的患者,如酒精性肝病、药物性肝炎、肝豆状核变性、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、肝内胆管癌等。研究对象还包括2011年在中山大学附属第三医院感染科住院的慢性HBV感染者(研究已发表)^[3]。本研究经患者知情同意,并报经本院伦理委员会批准实施。

1.2 分组及定义

主要诊断包括CHB(中度)、CHB(重度)、慢加急性肝衰竭、乙肝肝硬化(代偿期或失代偿期),诊断符合2010、2015版《慢性乙型肝炎防治指南》^[4-5]和《肝衰竭诊治指南(2012)》^[6]。根据患者的抗病毒治疗史,将纳入的患者分为抗病毒组和未抗病毒组。抗病毒组定义为住院前有接受干扰素或(和)核苷(酸)类似物治疗经历且疗程 ≥ 3 个月。未抗病毒组为住院前既往无接受干扰素和核苷(酸)类

似物经历或抗病毒时间 < 3 个月。针对抗病毒组的患者,根据患者的治疗依从性将患者分为规范抗病毒组和不规范抗病毒组。规范抗病毒组指按医嘱规范服药治疗且定期复诊的患者。不规范抗病毒组指不规范服药(治疗期间漏服药 > 10%)或自行停药的患者。

1.3 数据收集

通过患者住院资料收集年龄、性别、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TB)、HBeAg、白蛋白、凝血酶原时间、HBV-DNA 定量以及抗病毒治疗史。肝肾功能生物化学指标检测采用日本的 Hitachi 7180 和 Olympus 64 型检测仪。荧光定量 PCR 检测血清 HBV-DNA(试剂购自广州达安基因公司),检测下限值为 100 U/mL。电化学发光法定量检测 HBeAg,采用瑞士罗氏公司 ECL-2010 仪器及配套试剂, HBeAg < 1COI 为阴性。

1.4 统计学方法

临床数据采用 SPSS20.0 统计学软件进行分析处理。计量数据先进行正态性检验(Kolmogorov-Smirnov 检验),服从正态分布的计量资料用均数 ± 标准差表示,两组间差异比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验;非正态分布的计量资料以中位数

和四分位数,即 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间差异比较采用 Wilcoxon 秩和检验;分类变量以百分率表示,两组间差异比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口资料学

共 1 700 例 2018 年住院的患者纳入分析,其中诊断 CHB(中度)175 例,CHB(重度)340 例,慢加急性肝衰竭 288 例,肝硬化(代偿期)115 例,肝硬化失代偿期 782 例。合并有原发性肝细胞癌的患者 331 例。男性患者占 85.5%,与 CHB(中度)相比,CHB(重度)和慢加急性肝衰竭男性比例更高(89.7% vs. 78.2%, $\chi^2 = 12.386, P < 0.001$; 88.9% vs. 78.2%, $\chi^2 = 9.537, P = 0.002$)。所有患者平均年龄为 47.9 岁,其中肝硬化(失代偿期)患者平均年龄最高(54.2 岁)。CHB 中度与重度患者,肝硬化(代偿期)与慢加急性肝衰竭患者年龄无差异外,其余两两比较差异均有统计学意义($P < 0.001$)。已接受抗病毒治疗的患者 460 例(27.1%),肝硬化(失代偿期)患者抗病毒比例为 41.2%,显著高于其他组别患者($\chi^2 = 146.237, P < 0.001$; 表 1)。仅 39.6% 的原发性肝细胞癌患者此前接受了抗病毒治疗。

表 1 研究人群的人口资料学与基线特征

Table 1 Demographic and baseline characteristics of the study population [n(%), $\bar{x} \pm s, M(P_{25} \sim P_{75})$]

Variables	CHB(moderate) (n = 175)	CHB(severe) (n = 340)	ACLF (n = 288)	Cirrhosis (compensated stage, n = 115)	Cirrhosis (decompensated stage, n = 782)
Male	137(78.2)	305(89.7)	256(88.9)	96(83.5)	660(84.4)
Age/years	38.7 ± 12.5	39.2 ± 10.9	46.4 ± 13.2	48.7 ± 10.2	54.2 ± 11.1
ALT/(U/L)	301(114.3~702.8)	798(368~1357)	116(37.4~438.1)	50(27.5~83)	41(27~75)
AST/(U/L)	189.5(44.4~344.3)	422(191~784)	149(64~449.5)	73(36~116)	60(38~107)
TB/($\mu\text{g/dL}$)	18.8(13.6~30.4)	118.5(44.3~241)	345.6(207.1~463.4)	18.8(11.6~29.1)	32.7(17.2~80.3)
ALB(g/L)	38.1 ± 4.0	38.5 ± 4.5	34.5 ± 3.8	36.4 ± 2.9	34.8 ± 4.8
PT/s	14.3 ± 2.0	16.5 ± 3.4	28.6 ± 10.2	14.8 ± 1.9	17.9 ± 4.7
HBeAg positive	86(49.1)	155(45.6)	75(26.0)	47(40.9)	156(19.9)
HBV DNA/(IgU/mL)	4.8 ± 1.5	5.7 ± 1.8	4.4 ± 2.1	4.1 ± 0.9	3.5 ± 2.0
Received antiviral treatment	31(17.7)	56(16.5)	37(12.8)	14(12.2)	322(41.2)

CHB: chronic hepatitis B; ACLF: acute-on-chronic liver failure; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; TB: total bilirubin; ALB: albumin; PT: prothrombin time.

2.2 抗病毒组与未抗病毒组的比较

相比未抗病毒组患者,抗病毒患者有更高的年龄(51.1岁 vs. 46.8岁, $t = -6.529, P < 0.001$)。抗病毒组患者 ALT、AST、TB 显著低于未抗病毒组 ($P < 0.001, P < 0.001, P = 0.003$)。HBeAg 阳性率、HBV-DNA 定量在抗病毒组患者中均显著低于未抗病毒组患者 ($P < 0.001$)。两组患者在肝病谱构成比的差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。抗病毒组中诊断为 CHB(中度)、CHB(重度)、慢加急性肝衰竭、肝硬化(代偿期)的比例显著低于未抗病毒组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),而诊断为肝硬化(失代偿期)的患者比例高于未抗病毒组(70% vs.

37.1%, $\chi^2 = 146.24, P < 0.001$;表2)。

2.3 规范抗病毒与不规范抗病毒的比较

460 例已接受抗病毒治疗的患者中,277 例患者判定为规范抗病毒,183 例患者为不规范抗病毒。诊断 CHB(中度)、CHB(重度)、慢加急性肝衰竭的比例在规范抗病毒组显著低于不规范抗病毒组,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),而规范抗病毒组的诊断肝硬化(失代偿期)患者比例显著高于不规范抗病毒组,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。两组患者的肝硬化(代偿期)比例相似,差异无统计学意义(表3)。

表2 抗病毒组与未抗病毒组患者肝病谱构成比分布情况

Table 2 Distribution of disease spectrum in antiviral group and non antiviral group [n(%), $\bar{x} \pm s, M(P_{25} \sim P_{75})$]

Variables	Antiviral group(n = 460)	Non-antiviral group(n = 1 240)	$\chi^2/t/Z$	P
Male	385(83.7)	1 069(86.2)	1.678	0.110
Age/years	51.1 ± 11.7	46.8 ± 13.5	-6.529	< 0.001
ALT/(U/L)	40(25 ~ 100.5)	107(39 ~ 502.8)	-11.2	< 0.001
AST/(U/L)	58(34.3 ~ 130.3)	124(57.9 ~ 348)	-10.8	< 0.001
TB/($\mu\text{g/dL}$)	32.4(16.5 ~ 98.3)	74.5(23 ~ 262.9)	-7.1	0.003
ALB/(g/L)	36.5 ± 5.3	35.6 ± 4.9	4.297	< 0.001
PT /s	18.2 ± 6.3	20.1 ± 7.9	4.623	< 0.001
HBeAg positive	91(19.8)	393(31.7)	22.152	< 0.001
HBV DNA(lg U/mL)	3.1 ± 2.0	4.7 ± 1.8	15.313	< 0.001
CHB(Moderate)	31(6.7)	144(11.6)	8.631	0.003
CHB(Severe)	56(12.2)	284(22.9)	24.14	< 0.001
ACLF	37(8.1)	251(20.2)	35.48	< 0.001
Cirrhosis (Compensated stage)	14(3.0)	101(8.2)	13.85	< 0.001
Cirrhosis (Decompensated stage)	322(70.0)	460(37.1)	146.24	< 0.001

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; TB: total bilirubin; ALB: albumin; PT: prothrombin time.CHB: chronic hepatitis B; ACLF: acute-on-chronic liver failure

表3 规范抗病毒组与不规范抗病毒组患者肝病谱构成比分布情况

Table 3 Distribution of disease spectrum of patients in standard antiviral group and non-standard antiviral group

Variables	Standard antiviral group(n = 277)	Non-standard antiviral group(n = 183)	χ^2	P
CHB(Moderate)	12(4.3)	19(10.4)	6.419	0.011
CHB(Severe)	2(0.7)	54(29.5)	82.735	< 0.001
ACLF	6(2.2)	31(17.0)	32.519	< 0.001
Cirrhosis (Compensated stage)	11(4.0)	3(1.6)	1.317	0.251
Cirrhosis (Decompensated stage)	246(88.8)	76(41.5)	117.29	< 0.001

CHB: chronic hepatitis B; ACLF: acute-on-chronic liver failure

2.4 2018年与2011年的比较

2018年与2011年住院患者肝病谱构成比差异有统计学意义($\chi^2 = 37.658, P < 0.001$)。相比2011年,2018年诊断CHB(中度)、CHB(重度)的患者比例有所下降($P < 0.05$),而慢加急性肝衰竭的比例显著增高(11.8% vs. 16.9%, $\chi^2 = 18.696, P < 0.001$)。合并肝细胞癌的住院患者比例在2018年显著高于2011年(19.5% vs. 10.5%, $\chi^2 = 52.064, P < 0.001$)。2018年住院患者既往接受抗病毒的比例高于2011年的住院患者(27.1% vs. 17.2%, $\chi^2 = 46.258, P < 0.001$)。2018年已接受抗病毒治疗的住院患者中,不规范抗病毒比例也明显高于2011年已接受抗病毒治疗的住院患者(39.8% vs. 29.0%, $\chi^2 = 8.678, P = 0.003$;表4)。

3 讨论

本研究通过回顾性分析2018年在中山大学附属第三医院感染科住院的HBV感染者,诊断肝硬化失代偿期的患者最多见,占782/1700(46%),其平均年龄也最高。与2011年相比,2018年诊断CHB(中度)、CHB(重度)的患者比例有所下降($P < 0.05$),而慢加急性肝衰竭的比例明显增高(11.8% vs. 16.9%, $\chi^2 = 18.696, P < 0.001$)。在1700例患者中,有27%的患者在入院前已接受抗病毒治疗,高于2011年的17.2%($\chi^2 = 46.258, P < 0.001$),

在一定程度上提示临床上对抗病毒治疗的重视和普及。但即使在肝硬化(失代偿期)患者中,入院前已抗病毒的患者比例仅有41.2%,这也说明CHB的诊断率和治疗率仍较低。在全国现有慢性HBV感染者中,估计约有6000万人为HBsAg携带者,2000多万例为慢性乙肝患者,如何发现这些人群,并为他们提供有效的管理、健康咨询和治疗,是今后的工作重点^[1]。国际上总体趋势是放宽抗病毒治疗的适应证^[7-10],2019版《慢性乙型肝炎防治指南》推荐“若ALT持续异常(>正常值上限)且排除其他原因导致的ALT升高,均应考虑开始抗病毒治疗”^[11]。这一点与HIV携带者只要检查到病毒阳性即治疗的策略开始接近。这是根据目前的循证医学证据决定的,进行积极治疗有可能进一步降低肝癌的发生率^[12]。抗病毒组中诊断CHB(中度)、CHB(重度)、慢加急性肝衰竭、肝硬化(代偿期)的比例显著低于未抗病毒组,因这些患者接受抗病毒治疗后,肝脏炎症减轻,延缓或减少肝硬化的发生。所以,从卫生经济学的角度来说,乙肝患者进行抗病毒治疗有很好的成本效果比。而抗病毒组中诊断肝硬化(失代偿期)的患者比例最高,多因肝硬化失代偿引起的并发症而住院治疗。所以,对CHB的早发现、早治疗非常重要,应不断提高人群的知晓率,加大对HBV感染者的筛查、诊断和治疗。

尽管抗病毒治疗的比例有所提升,但不规范

表4 2011年住院患者与2018住院患者的比较
Table 4 Comparison of inpatients in 2011 and 2018

Variables	2011(<i>n</i> = 1 619)	2018(<i>n</i> = 1 700)	χ^2	<i>P</i>
CHB(Moderate)	248(15.3)	175(10.3)	18.820	< 0.001
CHB(Severe)	375(23.2)	340(20.0)	4.910	< 0.028
ACLF	189(11.7)	288(16.9)	18.696	< 0.001
Cirrhosis	807(49.8)	897(52.8)	2.186	0.139
HCC	170(10.5)	331(19.5)	52.064	< 0.001
Received antiviral treatment				
CHB(Moderate)	34(13.7)	31(17.7)	1.265	0.260
CHB(Severe)	28(7.5)	56(16.5)	13.943	0.002
ALCF	10(5.3)	37(12.8)	7.335	0.007
Cirrhosis	207(25.7)	336(37.5)	27.279	< 0.001
HCC	32(18.8)	131(41.9)	22.039	< 0.001
Proportion of non-standard antiviral	81(29.0)	183(39.8)	8.678	0.003

抗病毒患者的比例也有所升高。在2018年已接受抗病毒治疗的住院患者中,183例为不规范抗病毒,占39.8%,高于2011年的29%。特别需要引起重视的是在CHB(重度)和慢加急性肝衰竭的患者。在56例已接受抗病毒治疗的CHB(重度)患者中,只有2例患者被判定为规范服药。所以,即使接受抗病毒治疗,但不规范服药可能与没有接受抗病毒类似,会导致肝脏炎症急性发作,严重的患者需要住院治疗。而同样的情况在慢加急性肝衰竭的患者中也观察到。37例已接受抗病毒治疗的慢加急性肝衰竭患者,有高达31例没有规范服药。新近发表的一项研究显示,在537例慢加急性肝衰竭(ACLF)患者中,17.1%的患者因不规范治疗诱发^[13]。一项通过分析2000年至2012年我国西南地区肝衰竭患者的研究发现,抗病毒相关慢性乙肝急性发作已成为ACLF的第三大诱因,如不规范服药、不恰当停药或耐药等^[14]。Wang等^[15]的研究证实,不规范服药更加可能导致病毒学突破或药物耐药,且男性和有抗病毒治疗史是依从性差的危险因素。因此,临床医生在重视抗病毒治疗的同时,也应关注患者的依从性,定

期评估以及给予患者相应的教育。

值得注意的是,在1700例住院的HBV感染者中,有331例患者同时诊断为肝细胞癌,相比2011年有明显的增高($\chi^2 = 52.064, P < 0.001$)。且仅有约40%的患者此前已接受了抗病毒治疗。这与国内学者发表的一项研究类似。该研究分析2005至2013年的住院肝病患者的肝病谱变化发现,原发性肝癌患者的构成比呈现上升趋势^[16]。考虑随着抗病毒治疗的普及,使病毒性肝炎患者的生存期延长,从而加大了肝硬化基础上肝癌的患者数。另外,抗病毒治疗可以减少但并不能完全消除肝细胞癌的风险^[17]。临床医生应重视对抗病毒治疗的监测,根据慢乙肝的临床治愈策略优化治疗方案,最大限度的减少终末期肝病的发生^[18-19]。

本研究存在一定的局限性,如单中心的回顾性研究、没有进行耐药性分析等。通过本研究可得出如下结论,抗病毒治疗可减少慢性乙型肝炎患者因肝炎活动而住院的比例,但不规范的抗病毒治疗增加了CHB(重度)、慢加急性肝衰竭的患者构成比。合并诊断原发性肝细胞癌的患者有增加趋势。

参考文献

- [1] 李钢,药晨. 器官移植术后乙型肝炎病毒感染诊疗规范(2019版)[J]. 器官移植, 2019, 10(3): 243-248.
Li G, Yao C. Diagnosis and treatment specification for hepatitis B virus infection after organ transplantation (2019 edition)[J]. Organ Transplant, 2019, 10(3): 243-248.
- [2] Tao YC, Wu DB, Zhou LY, et al. Present and future therapies for chronic hepatitis B [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1179: 137-186.
- [3] Jie YS, Li XY, Lin GL, et al. Real-life practice of antiviral therapy and disease patterns of patients with chronic hepatitis B: a single-center retrospective observation study[J]. Hepatol Int, 2014, 8(4): 501-507.
- [4] 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(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association.
- [5] 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(2015更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Hou JL, lai W. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(12): 888-905.
- [6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3): 177-183.
Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure (2012 version) [J]. Chin J

- Hepatol, 2013, 21(3):177-183.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Huang DQ, Lim SG. Hepatitis B: Who to treat? A critical review of international guidelines [J]. Liver Int, 2020, 40 (Suppl 1):5-14.
- [11] 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]. 中华传染病杂志, 2019, 37(12): 711-736. Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version) [J]. Chin J Infect Dis, 2019, 27(12):938-961.
- [12] 张文宏.《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》的临床诊治导向 [J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(12): 705-706. Zhang WH. Clinical diagnosis and treatment orientation of the guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version) [J]. Chin J Infect Dis, 2019, 37(12): 705-706.
- [13] 杨淑娟, 田臻, 何英利, 等. 慢加急性肝衰竭发病诱因及其对预后的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(1): 128-131. Yang SJ, Tian Z, He YL, et al. Predisposing factors for acute-on-chronic liver failure and their influence on prognosis [J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(1): 128-131.
- [14] Xie GJ, Zhang HY, Chen Q, et al. Changing etiologies and outcome of liver failure in Southwest China [J]. Virol J, 2016, 13:89.
- [15] Wang LG, Chen P, Zheng C. Poor adherence is a contributor to viral breakthrough in patients with chronic hepatitis B [J]. Infect Drug Resist, 2018, 11:2179-2185.
- [16] 欧蔚妮, 付艳, 邢卉春, 等. 2005至2013年首都医科大学附属北京地坛医院住院肝病患者肝病肝病谱变化及相关因素分析 [J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2016, 10(3):327-332. Ou WN, Fu Y, Xing HC, et al. Changes of liver diseases spectrum and the risk factors in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from 2005 to 2013 [J]. Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Edition), 2016, 10(3):327-332.
- [17] Di Bisceglie AM. Prevention of hepatocellular carcinoma with antiviral therapy [J]. S Afr Med J, 2018, 8;108(8b):47-50.
- [18] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(8): 594-603. Chinese Society of Infectious Disease Chinese Society of Hepatology; Chinese Medical Association. The expert consensus on clinical cure (functional cure) of chronic hepatitis B [J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(8):594-603.
- [19] 赵辉, 杨扬, 徐晓. 肝脏移植标准数据集 [J]. 器官移植, 2020, 11(1): 126-175. Zhao H, Yang Y, Xu X. Standard data set for liver transplantation [J]. Organ Transplant, 2020, 11(1): 126-175.

(编辑 孙慧兰)