

关于慢性乙型肝炎LLV患者的相关临床研究

杨琳, 路少非, 高晓红*

延安大学附属医院感染病科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年7月17日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月17日

摘要

2016年世界卫生组织提出2030年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生危害的目标, 并提出死亡率下降65%的明确目标。然而, 经NAs类药物长期治疗后仍出现LLV的情况, 并严重影响其预后如: 促进肝纤维化进展、加重肝硬化和肝癌的发生。本文总结LLV的定义及发生率, 发生概况及选择, 对LLV的存在对CHB患者的影响进行综述, 以供临床医师参考。

关键词

慢性乙型肝炎, 低病毒血症, 肝硬化, 肝癌, 核苷类似物, 抗病毒治疗

Clinical Research on LLV Patients with Chronic Hepatitis B

Lin Yang, Shaofei Lu, Xiaohong Gao*

Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 17th, 2023; accepted: Aug. 8th, 2023; published: Aug. 17th, 2023

Abstract

In 2016, the World Health Organization set a target of eliminating hepatitis as a major public health hazard by 2030, with a clear goal of reducing mortality by 65 percent. However, LLV still occurs after long-term treatment with NAS drugs, which can seriously affect the prognosis of patients, such as promoting the progression of liver fibrosis, aggravating the occurrence of liver cirrhosis and liver cancer. This article summarized the definition and incidence of LLV, the general situation of occurrence and selection, and the influence of the existence of LLV on CHB patients, so as to provide reference for clinicians.

*通讯作者。

Keywords

Chronic B Hepatitis, Hypoviremia, Cirrhosis, Liver Cancer, Nucleoside Analogue, Antiviral Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 慢性乙型肝炎低病毒血症的定义及发生率

低病毒血症(LLV)最早在 HIV 的相关研究中被提及、引用,随着对慢乙肝治疗的深入研究,我们发现大量慢性乙型肝炎患者在经治过程中出现低病毒血症状态,关于慢乙肝经治患者出现的低病毒血症的定义,曾众说纷纭,如持续性 LLV:指接受恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯或富马酸丙酚替诺福韦治疗 48 周及以上的慢性乙型肝炎患者,用灵敏定量 PCR 法至少连续检测 2 次,每次间隔 3~6 个月,血清 HBVDNA 均阳性,但 <2000 IU/ml;间歇性 LLV 是指:用灵敏 qPCR 法至少连续检测 3 次,每次间隔 3~6 个月,血清 HBV DNA 为间歇性阳性,但始终均 <2000 IU/ml [1]。2018 年美国肝病学会[2]指出:LLV 为 HBV DNA <2000 IU/mL,但采用高敏检测手段仍然能在血液中检测到(检测下限为 10 IU/mL)。Kim 等[3]指出以持续或间歇发作的血清 HBV DNA <2000 IU/mL 为发生 LLV。最终 22 版指南[4]明确指出:接受 ETV、TDF 或 TAF 且依从性好的 CHB 患者,治疗 48 周及以上,若 HBV DNA $>2 \times 10^3$ IU/ml 者定义为应答不佳,若仍可检测到 HBV DNA,但 <2000 IU/ml 者定义为低病毒血症。然而,究竟千万计的 CHB 患者有多少发生了 LLV,我们尚不清楚,但在一项[5]针对全国 21,614 名接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎患者进行的大规模流行病学调查中,发现 10,538 名接受治疗的患者中约有 20%发生了 LLV。同样一项纳入了 875 名既往未接受治疗的慢乙肝患者,在经过 1 年以上的单药治疗后经历最长随访时间 8.7 年,后发现有 377 例出现了低病毒血症,即 HBV DNA 维持在 12~1999 IU/ml,占比 43.1% [6]。由此可见,慢乙肝经治患者出现 LLV 的情况并不容小觑,那么关于为何会出现低病毒血症以及 LLV 的出现及存在将对 CHB 患者产生怎样的影响,面对低病毒血症慢乙肝患者又该做何选择,本文将就以上问题进行综述。

2. 慢乙肝经治患者 LLV 的发生概况及选择

拉米夫定等二线类药物因其遗传屏障低,较易出现耐,继续使用可导致治疗失败[7];高遗传屏障类 NAs,如 ETV、TAF 在 LLV 人群中继续使用可能进一步诱导 VR,具有非常低的耐药风险和病毒学突破。故目前依照指南意见推荐用于慢乙肝患者的治疗方案包括两大类,即一线核苷酸类似物 NAs (恩替卡韦 ETV、富马酸替诺福韦酯 TDF、富马酸丙酚替诺福韦片 TAF)和 Peg IFN- α 干扰素治疗,一般而言,真实世界研究表明,即使使用一线药物,仍有 20%~40%的患者会发生 LLV。

2.1. 发生概况

1) 恩替卡韦为抗病毒治疗的经典一线药物之一,其作用机理是药物在进入人体后经磷酸激酶作用形成具有治疗作用的三磷酸化合物,拮抗乙型肝炎病毒合成所需要的脱氧鸟苷三磷酸并在细胞内发生作用,作用靶点是在 HBV 复制环节的反转录酶上抑制其活性,可在短时间内促使 HBV-DNA 发生免疫应答和血清学转化[6]。恩替卡韦在所有新型乙型肝炎病毒核酸中具有最大的安全选择指数和良好的完全病毒学效果,ETV 为核苷类似物,以固定的口服剂量给药,用药安全。在对 1051 例[8] CHB 患者进行中位时间为 3.5 年的随访,发现仅 1%的患者出现不良事件,然而近一半以上的患者 HBV DNA 数量下降 2 倍以上。

并且随治疗时间的延长其在抑制乙型肝炎病毒复制方面具有巨大的潜力。一项中国纵向队列研究纳入 163 例基线肝纤维化(Ishak ≥ 3)显著的初治 CHB 患者,所有患者接受以恩替卡韦为基础的治疗 78 周,并在 78 周时检测 HBV DNA 水平,结果发现在 23%的患者中仍能检测到低病毒载量(<2000 IU/mL)。然而,恩替卡韦治疗期间出现 LLV 时是否需要改变治疗方案尚不清楚[3]。同样有研究[9]指出在恩替卡韦治疗 78 周后,以 20 IU/mL 的敏感阈值作为定量下限,几乎 30%的患者可检测到低水平的 HBV DNA。在一项 ETV 经治 1 年以上的 560 名 CHB 患者中发现,截止观察期结束,患者基线高 HBV DNA 载量、高 HBsAg 水平、HBeAg 阳性是长期 ETV 抗病毒治疗出现 LLV 的危险因素[10]。

2) 经多中心临床研究结果显示,富马酸替诺福韦酯(TDF)可强效抑制病毒复制,耐药发生率低,且随着治疗时间的延长,病毒学应答率逐渐提高。意大利[11]的一项研究表明,CHB 患者经富马酸替诺福韦酯抗病毒治疗 2 年后,仍有约 20%的患者发生间歇性低病毒血症,通过进一步分层分析发现,HBeAg 阳性 CHB 患者的低病毒血症的发生率(25%)显著高于 HBeAg 阴性 CHB 患者(10%)。NAs 药物治疗期间可能出现低病毒血症,那么采用序贯疗法,药物联合干扰素治疗的效果又会如何呢?一项发表在伦敦的研究[12]比较了聚乙二醇干扰素(Peg-IFN) + NAs 和 NAs + NAs 2 种联合方案治疗 HBeAg 阴性 LLV 患者疗效的研究结果显示,两种方案均可有效抑制病毒复制,但 Peg-IFN 联合治疗方案的 48 周完全病毒学应答率更高,且 HBsAg 清除率达 30.9%。《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》也指出对于依从性好、NAs 治疗 48 周及以上、出现 LLV 的慢性乙型病毒性肝炎患者参考对应答不佳患者的处理,考虑换用或加用强效低耐药核苷类似物,或可联合 Peg-IFN 治疗,从而优化对低病毒血症患者的治疗[13]。

3) 另有研究表明[14],伴有 NAFLD 的患者,在初始接受抗病毒治疗过程中,随着抗病毒疗程的推进在 6、12、18、24 个月时,他们的 CVR 累积发病率明显降低,低水平病毒血症(LLV)的累积发病率反倒明显升高,或可能认为其与耐药性有关。与此同时,有研究[15]指出,抗病毒疗程与 LLV 的发生也存在统计学意义,抗病毒治疗疗程不同,患者发生 LLV 的风险不同,即抗病毒疗程越短(<2 年)发生 LLV 的风险越高。所以,22 年指南意见指出,HBV DNA 阳性者,单一仅年龄 >30 岁即建议启动抗病毒治疗[4],意在最大程度增加抗病毒疗程尽可能减少低病毒血症的发生。

2.2. 选择

2.2.1. 继续单药治疗

美国肝病协会指南[2]推荐采用恩替卡韦或替诺福韦单药治疗的慢乙肝患者其 HBV DNA <2000 IU/ml 者可继续单药治疗。对于恩替卡韦治疗期间,依从性良好的患者可能无需调整抗病毒药物[16]。

2.2.2. 联合用药

国内的一项研究纳入分为阿德福韦酯组和阿德福韦酯联合恩替卡韦组,研究表明阿德福韦酯与恩替卡韦联合应用可通过提高机体免疫功能,抑制慢性乙型肝炎病毒复制、氧化应激反应发生改善慢性乙型病毒性肝炎患者恶心、呕吐、肝功能异常等症状,提高临床治愈率,该研究分析治疗后联合组 HBeAg 及 HBV-DNA 转阴率分别为 91.11%、93.33%,明显高于单药组的 66.78%、73.33%,差异有统计学意义($P < 0.05$) [17]。然而改变 NA 治疗是否可以降低低病毒血症的发生率、肝脏相关死亡率和(或) HCC 的风险,并无明确相关信息可经考证,因此相关研究也需要我们大量开展。

2.2.3. 换用另一种药物

在韩国进行的一项随机试验中,用 0.5 mg 恩替卡韦治疗 >12 个月的可检测 HBV DNA (>60 IU/mL) 的 CHB 患者在转换为替诺福韦(55%)后显示出更高的 VR (HBV DNA <20 IU/mL)比继续使用恩替卡韦的患者(20%, $P = 0.022$) [18] [19]出现更高的 SVR。Qian Zhang 等[20]的研究指出一旦患者出现 LLV,及时

调整治疗方案将显著降低患者出现终末期肝病的发生率。然而，对于存在低病毒血症的患者，在纠正其他因素如依从性差、饮酒、合并 NAFLD 等后，换用或加用另一种更有效的抗病毒药物可能是合理的，但需要更多大样本量和更长时间随访的前瞻性研究来证实这一发现，并可能为优化抗病毒治疗的组织学和长期临床结果提供一些提示与说明。

2.2.4. 提高患者的依从性

依从性是指患者能够坚持做到按时按量服用抗病毒药物，严格遵医嘱用药方法，注意药物-药物和药物-食物之间的相互作用。Lee [21]的一项研究表明 LLV 是不良预后的一个预警信号，但经过细致分析发现，LLV 患者的不良预后大多由于依从性差所导致的，然而他们也明确指出：LLV 的出现仅意味着依从性的好坏而并非是到了要改变治疗方法的时候。总之，鉴于慢乙肝治疗的最终目标是降低慢性乙型肝炎相关的发病率和死亡率，故至于采用何种方案即继续原方案、转换另一种方案亦或是序贯某种疗法均应基于治疗的最终目标这一硬终点。

3. 合并非酒精性脂肪性肝病患者低病毒血症的发生情况

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)为代谢应激诱导的肝损伤，疾病谱包括非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)以及 NASH 相关肝硬化和肝细胞癌。2020 年，NAFLD 更名为代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)。荟萃分析显示，全球患病率约为 25.24% (22.10%~28.65%)，亚洲地区为 29.62%，中国大陆接近 29.81% [22]，已成为世界范围内最常见的慢性肝病，严重危害全球人类健康。CHB 重叠 NAFLD 现象日益常见，约 25%~30%，已成为肝病临床和基础领域关注的难点和热点问题。曾有专家[23]指出，乙肝合并脂肪肝的患者人群中，脂肪肝患者的 HBV DNA 水平也不是特别高，考虑是由于脂肪肝抑制了乙肝病毒的复制，两者相互之间存在一定的影响。Rwh 等[24]的研究纳入了 1202 例通过 CAP 值诊断为 NAFLD 的 CHB 患者，以性别、年龄、抗病毒治疗状态和持续时间为因素进行 1:1 匹配，分析发现脂肪变性患者的中位血清 HBV DNA 低于对照组($P < 0.05$)，多变量分析中这种相反关系仍然显著(比值比 0.859, $P < 0.05$)。一项纳入 17 项研究的荟萃分析显示，在 4100 名 HBV 感染者中发现病毒载量与肝脂肪变性存在强烈负相关性，甚至表明乙肝病毒对肝脂肪变性具有保护作用[25]。根据慢乙肝指南意见[4]指出，慢乙肝患者达到临床治愈的指标是：停止治疗后 HBsAg 持续阴性，伴或不伴抗-HBs 出现，HBV DNA 低于最低检测下限，肝脏生物化学指标正常，肝细胞核内可能仍存在 cccDNA。HBsAg 阴性指标已成为治疗效果评定的首要条件，香港 Mak 等[26]纳入瞬时弹性成像技术诊断的 330 例 CHB 患者，其血清 HBVDNA 低水平(< 2000 IU/mL)且 ALT 水平正常，结果显示 3 年后 HBsAg 清除率 6.7%，在低病毒血症的患者人群中，肝脂肪变与较高的 HBsAg 清除率相关(HR: 3.246, 95% CI 1.278~8.243, $P = 0.013$)。然而，伊朗一项研究[27]在纳入的 132 名慢乙肝患者进行肝活检后发现乙肝病毒载量与肝脂肪变性并无负相关关系。那么，我们是否有理由相信，慢乙肝患者合并脂肪肝的存在将会更大程度地导致低病毒血症的出现呢？随着经济生活水平的明显提高，慢乙肝合并脂肪肝的人群比例也在逐步上升，关于二者之间的相关性研究甚少且仍存在争议，此问题也定会成为难点与热点，故而也需要我们更加详实的大样本研究数据来说明这些问题。

4. LLV 的存在对 CHB 患者临床终末事件发生的影响

4.1. LLV 的存在促进肝纤维化进展

在我国一项关于儿童慢乙肝[28]的研究表明由于患儿肝组织炎症表达轻微大多数处于免疫耐受期，肝细胞的免疫损伤较弱，不同 HBV DNA 载量的患儿纤维化分期之间差异无统计学意义($P > 0.05$)，提示 HBV

DNA 载量与肝组织纤维化程度无关, 然而该研究仅局限于患儿, 成年慢乙肝患者更是占据了巨大分值。虽然 HBV DNA 载量相对较高但是肝组织的病理损伤并不明显, 故肝纤维化血清学指标也并没有较大程度的升高, 与病理组织纤维化程度一致, 所以 HBV DNA 载量并不能准确的反应肝组织纤维化程度, 而血纤维化指标水平高低在一定程度上与肝组织病理纤维化分期水平一致。Sun [19]的研究指出在经恩替卡韦治疗的慢性乙型病毒性肝炎患者中, 在经历 78 周的抗病毒治疗后, 可检测到的低水平 HBV DNA 与纤维化进展有关。LLV 患者存在显著肝纤维化, 有研究结果显示即使 HBV DNA 水平较低, 肝组织学病变及显著肝纤维化的发生率也相当高。Kim 等[29]对 239 例配对肝活检患者的分析中, LLV 在纤维化进展患者中的发生率(50%)高于纤维化消退患者(19%)和纤维化不确定患者(26%), 提示 LLV 仍可能促进纤维化进展。同样地, 一项[30]纳入 399 例 HBeAg 阴性、ALT 水平正常、HBV DNA 阳性的慢性乙型病毒性肝炎患者中, 其中有 42 例为 LLV 患者, 观察发现其中 26 例出现治疗指征(即 Ishak 分级评分 > 7 分和/或分期 > 2 期), 以此表明 LLV 患者中有 62% 的出现至少有中度纤维化(2 期)。Yenilmez [31]等研究发现在年轻的 LLV 患者中, 有近三分之一患者出现了显著的纤维化, 同时该研究还指明了预测显著纤维化的最佳血清 HBV DNA 阈值水平为 1293 IU/ML ($P < 0.001$)。由此可见, 低病毒血症的存在在极大程度上促进肝纤维化的进展, 如何实现病毒量的 NOT Detected 显得尤为迫切。

4.2. LLV 的存在促进肝硬化、HCC 的发展

韩国一项纳入 875 例经单药治疗的慢乙肝患者的回顾性队列研究中比较了 MVR (病毒学应答)组与 LLV 组患者之间发生 HCC 的发生风险。结果表明在平均 4.5 年的随访时间里, 9.7% 的患者被诊断为 HCC, 且 LLV 组较 MVR 组更易发生 HCC (14.3% vs 7.5%, $P = 0.015$); 在肝硬化患者中, LLV 患者 5 年 HCC 发病率为 23.4% 显著高于 MVR 组 5 年 HCC 的 10.3% 的发病率。然而, 对于没有肝硬化的患者, LLV 和 MVR 在 HCC 风险方面没有显著差异[3]。同样地, Lee [31]等的研究表明, 在没有考虑整个队列($n = 894$)的依从性的情况下, HCC 发病率的多变量分析显示, 除了整个队列中的其他传统危险因素外, LLV 是一个独立的预后因素($P = 0.031$)。根据多变量分析, 在良好依从组中, 病毒学应答组和 LLV 组之间在肝相关死亡或移植, HCC 和肝失代偿的发生率方面没有发现显著差异。这里同样指明了依从性对慢乙肝患者的重要性。在一项对 674 名接受抗病毒治疗超过 12 个月的 CHB 患者进行回顾性队列分析[31], 其中位随访 42 个月后, LLV 患者与 MVR 患者发生终末期肝病(即失代偿期肝硬化和肝细胞性肝癌)的频率更高(分别为 7.73% 和 15.85%, 5 年和 10 年分别为 0.77% 和 5.52%; $P = 0.000$)。后经多种统计学评分证实: LLV 患者 HCC 发展的风险更高 LLV 的存在也是终末期肝病和 HCC 的独立危险因素。同样有研究表明年龄超过 30 岁的男性 HBeAg 阴性, 当其 HBV DNA 水平为 60 IU/mL 时, 随访 13 年累计 HCC 发生率为 1.3%~14.9% [31]。充分证实了 LLV 是终末期肝病和 HCC 的独立危险因素, 可以考虑进行治疗方案的调整。

5. 总结

综上所述, 随着高敏定量检测技术的不断提升, 越来越多的经治慢性乙型肝炎病毒性肝炎患者被定义为存在低病毒血症。经一线抗病毒药物治疗后出现 LLV 的趋势日益突出, 低病毒血症的存在促进肝纤维化、肝硬化、肝癌的发生、发展。但是与检测下限及 NOT Detected 相比有无差异性, 或者是差异性大小如何? 一线类抗病毒核苷类药物与干扰素治疗的经济效果与临床效果收效如何? 综合评价对于慢乙肝患者来讲已上市药物的长期安全性、疗效及成本效益比究竟如何? 此类问题的解答可谓任重而道远。

参考文献

- [1] 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.

- [2] European Association for the Study of the Liver (2017) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **67**, 370-398.
- [3] Kim, J.H., Sinn, D.H., Kang, W., *et al.* (2017) Low-Level Viremia and the Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Receiving Entecavir Treatment. *Hepatology*, **66**, 335-343. <https://doi.org/10.1002/hep.28916>
- [4] 尤红, 王福生, 李太生, 孙亚朦, 徐小元, 贾继东, 南月敏, 王贵强, 侯金林, 魏来, 段钟平, 庄辉. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1-17.
- [5] Xing, M., Sen, L., Jane, D. and Andrew, G.I. (2020) Chronic Hepatitis B Management in Clinical Practice in Fuzhou Province, China: Retrospective Cross-Sectional Analysis of Electronic Medical Record Data. *Hepatology International*, **14**, 1-470. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10030-4>
- [6] 王健, 吴东洋, 郑建兴, 张金凤, 王利民. 恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎抗病 效应评估[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(5): 652-656.
- [7] Haché, C. and Villeneuve, J.P. (2006) Lamivudine Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B and Cirrhosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **7**, Article ID: 183543. <https://doi.org/10.1517/14656566.7.13.1835>
- [8] Manns, M.P., Akarca, U.S., Chang, T.T., *et al.* (2012) Long-Term Safety and Tolerability of Entecavir in Patients with Chronic Hepatitis B in the Rollover Study ETV-901. *Expert Opinion on Drug Safety*, **11**, 361-368. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.653340>
- [9] Sun, Y., Wu, X., Zhou, J., *et al.* (2020) Persistent Low-Level of Hepatitis B Virus Promotes Fibrosis Progression during Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2582-2591. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.001>
- [10] 陈贺, 傅涓涓, 李丽, 等. 长期恩替卡韦经治慢性乙型肝炎患者低病毒血症的相关影响因素[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 556-559.
- [11] Agarwal, K., Brunetto, M., Seto, W.K., *et al.* (2018) 96 Weeks Treatment of Tenofovir Alafenamide vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate for Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **68**, 672-681. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.039>
- [12] Chen, X.Y., Ren, S., Lu, J., *et al.* (2022) Combination Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Patients with Low-Level Viremia to Nucleos (Tide) Analogues [c]. EASL, Abstracts (SAT382), London.
- [13] 孙亚朦, 贾继东, 尤红. 2022年《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(10): 1144-1146.
- [14] Zhang, S., Zhang, X., Jin, H., Dou, Y., Li, L., Yuan, X., Dong, C., Hou, M., Nan, Y.M. and Shang, J. (2023) Adverse Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Therapeutic Response in Patients with Chronic Hepatitis B. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **11**, 67-75.
- [15] 宣碧碧, 徐永红, 杜志彩, 刘玉, 杨玉玲, 边城. 慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者发生低病毒血症的影响因素及其与肝脏炎症、肝纤维化进展的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(10): 2252-2259.
- [16] Lee, S.B., Jeong, J., Park, J.H., Jung, S.W., Jeong, I.D., Bang, S.J., *et al.* (2020) Low-Level Viremia and Cirrhotic Complications in Patients with Chronic Hepatitis B According to Adherence to Entecavir. *Clinical and Molecular Hepatology*, **26**, 364-375. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0012>
- [17] 周洪波, 刘丹阳, 吕丹, 袁立红. 不同核苷酸类药物治慢性乙型病毒性肝炎患者的临床效果[J]. 中国药物经济学, 2021, 16(8): 51-54.
- [18] Yim, H.J., Kim, I.H., Suh, S.J., Jung, Y.K., Kim, J.H., Seo, Y.S., *et al.* (2018) Switching to Tenofovir vs Continuing Entecavir for Hepatitis B Virus with Partial Virologic Response to Entecavir: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Viral Hepatitis*, **25**, 1321-1330. <https://doi.org/10.1111/jvh.12934>
- [19] Papatheodoridis, G.V., Manesis, E.K., Manolakopoulos, S., Elefsiniotis, I.S., Goulis, J., Giannousis, J., *et al.* (2008) 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? *Hepatology*, **48**, 1451-1459. <https://doi.org/10.1002/hep.22518>
- [20] Zhang, Q., Peng, H., Liu, X., Wang, H., Du, J., Luo, X., *et al.* (2021) Chronic Hepatitis B Infection with Low-Level Viremia Correlates with the Progression of the Liver Disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **9**, 850-859. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00046>
- [21] 陈词. 罗新华: 慢乙肝合并脂肪肝的抗病毒治疗及预后[J]. 肝博士, 2019(4): 26-27.
- [22] Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., *et al.* (2016) Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*, **64**, 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- [23] Machado, M.V., Oliveira, A.G. and Cortez-Pinto, H. (2011) Hepatic Steatosis in Hepatitis B Virus Infected Patients: Meta-Analysis of Risk Factors and Comparison with Hepatitis C Infected Patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **26**, 1361-1367. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06801.x>

-
- [24] Hui, R.W.H., Seto, W.K., Cheung, K.S., *et al.* (2018) Inverse Relationship between Hepatic Steatosis and Hepatitis B Viremia: Results of a Large Case-Control Study. *Journal of Viral Hepatitis*, **25**, 97-104. <https://doi.org/10.1111/jvh.12766>
- [25] Minakari, M., Molaie, M., Shalmani, H.M., *et al.* (2009) Liver Steatosis in Patients with Chronic Hepatitis B Infection: Host and Viral Risk Factors. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **21**, 512-516. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e328326792e>
- [26] Mak, L.Y., Hui, R.W., Fung, J., *et al.* (2020) Diverse Effects of Hepatic Steatosis on Fibrosis Progression and Functional Cure in Virologically Quiescent Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **73**, 800-806. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.040>
- [27] Ya, M.S., Xiao, N.W., Jia, L.Z. and Tong, T. (2020) Persistent Low Level of Hepatitis B Virus Promotes Fibrosis Progression during Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2582-2591.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.001>
- [28] 叶晓晓, 杨海飞, 张赛君. 不同 HBV DNA 载量慢性乙型肝炎患儿肝脏病理肝功能及血纤维化指标变化对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(8): 1790-1792.
- [29] Kim, J.H. and Sinn, D.H. (2020) Low-Level Viremia in Patients Undergoing Antiviral Therapy: Does It Indicate Time for a Change? *Clinical and Molecular Hepatology*, **26**, 315-317. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0084>
- [30] Burns, G.S. and Thompson, A.J. (2014) Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **4**, a024935. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024935>
- [31] Yenilmez, E., Çetinkaya, R.A. and Tural, E. (2018) Diagnostic Dilemma for Low Viremia with Significant Fibrosis; Is Hepatitis B Virus DNA Threshold Level a Good Indicator for Predicting Liver Damage? *Balkan Medical Journal*, **35**, 326-332. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2017.0888>