

# 抗病毒联合抗纤维化治疗对乙型肝炎肝纤维化逆转的疗效影响

苏永露, 胡 鹏\*

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

## 摘 要

慢性乙型肝炎相关肝纤维化是肝硬化与肝癌发生的关键病理过程。本综述旨在系统阐述抗病毒联合抗纤维化治疗对该疾病逆转的疗效与临床意义。尽管强效抗病毒药物可抑制病毒, 但多数患者仍难以达到纤维化逆转。联合策略通过病因清除与纤维化环节的直接干预, 显示出显著优势。证据表明, 该策略不仅提高纤维化逆转率, 还能显著降低肝癌发生与肝脏相关死亡风险, 对代偿期肝硬化患者获益明确。纤维化评估体系亦从传统病理发展为涵盖北京标准动态分型及无创技术的综合系统。当前该领域在治疗时机、评估标准、长期安全性与个体化方案等方面仍面临挑战。未来需通过更多长期研究、标准化建设与技术创新, 来实现肝纤维化的病理逆转与患者长期硬终点的切实改善。

## 关键词

慢性乙型肝炎, 肝纤维化, 联合治疗, 抗病毒治疗, 抗纤维化治疗

# The Impact of Antiviral Combined with Antifibrotic Therapy on the Regression of Hepatitis B-Related Liver Fibrosis

Yonglu Su, Peng Hu\*

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 9, 2026

## Abstract

Chronic hepatitis B-related liver fibrosis is a key pathological process in the development of

\*通讯作者。

文章引用: 苏永露, 胡鹏. 抗病毒联合抗纤维化治疗对乙型肝炎肝纤维化逆转的疗效影响[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2002-2009. DOI: 10.12677/acm.2026.1641443

**cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This review aims to systematically elucidate the efficacy and clinical significance of combined antiviral and antifibrotic therapy in reversing this condition. Although potent antiviral drugs can suppress viral replication, most patients still struggle to achieve fibrosis regression. The combination strategy, which simultaneously targets etiology clearance and directly intervenes in fibrotic pathways, demonstrates significant advantages. Evidence indicates that this approach not only improves fibrosis regression rates but also significantly reduces the risk of hepatocellular carcinoma and liver-related mortality, with clear benefits observed particularly in patients with compensated cirrhosis. The fibrosis assessment system has also evolved from traditional pathology to an integrated framework encompassing dynamic classification such as the Beijing Criteria and non-invasive techniques. Currently, this field still faces challenges regarding treatment timing, evaluation standards, long-term safety, and individualized regimens. Future efforts should focus on more long-term studies, standardization, and technological innovation to achieve pathological reversal of liver fibrosis and tangible improvements in long-term hard endpoints for patients.**

## Keywords

**Chronic Hepatitis B, Liver Fibrosis, Combined Therapy, Antiviral Therapy, Antifibrotic Therapy**

Copyright © 2026 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. 引言

慢性乙型肝炎(CHB)现仍是一项重大的全球卫生负担。据世界卫生组织《2024 年全球肝炎报告》，全球约有 2.54 亿 CHB 感染者；2022 年病毒性肝炎共导致约 130 万人死亡，其中 83% (约 108 万)死于乙肝[1]。主要死因包括肝硬化失代偿和肝细胞癌(HCC)。在中国，乙肝相关疾病负担尤为沉重，肝癌病死率居癌症死因的第二位[2]。在 CHB 向肝硬化和肝癌发展的过程中，肝纤维化是其核心病理改变，以肝内细胞外基质(ECM)过度沉积为起点，导致肝小叶结构紊乱，最终形成假小叶结构[3]。

恩替卡韦(ETV)、替诺福韦(TDF)及丙酚替诺福韦(TAF)等强效低耐药药物的广泛应用，使大多数患者能够实现持续的病毒学抑制与生化学复常[4]。然而临床观察表明，病毒抑制与纤维化逆转之间存在明显的不一致性。Marcellin 研究显示，尽管接受 TDF 治疗的患者有 87% (304/348)获得组织学改善，但治疗 240 周时仅 51% (176/348)的患者出现纤维化消退[5]。这表明，即使是在有效抗病毒治疗下，仍有近半数患者未能实现完全的纤维化逆转。这种“病毒控制而纤维化不退”的困境背后，是肝纤维化一旦启动便可能进入一个相对自我维持的进程，其后续的维持与进展可独立于最初的炎症刺激而持续存在。这涉及多层面的协同作用：活化的肝星状细胞(HSCs)通过自分泌和旁分泌机制自我“固化”其促纤维化状态[6]；其产生的大量异常 ECM 不仅阻碍修复，更通过改变组织硬度维持病理状态；同时微血管稀疏和缺氧进一步从巩固这一进程。

基于对抗病毒治疗局限性的认知，联合治疗策略的重要性日益凸显。其核心理念在于协同：抗病毒治疗清除纤维化的“驱动因素”，抗纤维化治疗则直接干预已形成的“效应环节”。中西医结合率先开展了富有价值的实践。中药以其多成分、多靶点、多途径的作用特点，在抗纤维化治疗中展现出独特优势。短期结果提示其可提高纤维化逆转率[7]，长期随访亦证实该策略有望显著降低肝癌发生率和肝脏相关死亡率[8]。这些证据推动 CHB 治疗目标从单纯的病毒控制转向组织学逆转和临床硬终点的改善。

## 2. 组织学逆转评估标准

### 2.1. 传统半定量评分系统

肝穿刺活检是评估肝纤维化与逆转的“金标准”，其判读依赖于 Knodell、Scheuer、Ishak 和 Metavir 等半定量病理评分系统[9]。这些系统将纤维化程度划分为 4 至 6 个等级(如 Metavir F0~F4, Ishak 0~6)，其中治疗前后配对活检比较显示纤维化分期下降 $\geq 1$  级被广泛采纳为“组织学逆转”的客观定义。

然而，传统半定量评分系统在评价纤维化动态逆转时存在固有局限：首先，这些系统最初旨在评估静态严重程度，而非刻画其动态变化过程。其次，治疗前后配对肝穿增加了患者的创伤风险，也构成了临床实践与长期随访的核心挑战。尤为关键的是，简单的分期下降无法捕捉逆转过程中的形态学改善细节，如胶原沉积疏松化、炎症浸润减轻以及纤维间隔变窄与断裂。这些局限性正是推动肝纤维化评估标准从半定量向精准化演进的内生动力。

### 2.2. 北京标准：单次肝穿评价动态变化

2017 年，贾继东教授团队在《Hepatology》系统阐述了“北京标准”[10]，被 Kleiner 教授誉为“超越分期与分级：后治疗时代的肝活检评估”[11]。该标准通过单次肝穿刺标本即可评估纤维化的动态趋势，颠覆了依赖两次活检对比的传统模式。其依据是纤维间隔在进展与逆转过程中呈现不同的稳定形态特征：以宽大疏松、富含炎症的间隔为主( $>50\%$ )提示活跃进展(进展为主型)；以纤细致密、炎症稀少的间隔为主( $>50\%$ )则提示正在消退(逆转为主型)；两者比例相近则判为不确定型。

这一分类方法不仅具有理论创新，更因其强大的临床预后预测能力而彰显价值。一项基于 733 例患者的 7 年随访研究显示：P-I-R 逆转型患者的肝脏相关事件(失代偿、HCC、肝移植或死亡)的 7 年累积发生率仅为 4.1%，显著低于进展型的 18.1%与不确定型的 8.7% [12]。这表明，P-I-R 分型不仅能准确反映肝纤维化动态变化趋势，还可作为独立预测因子指导临床风险分层与个体化干预。

“北京标准”实现了从静态分期到动态分型的跨越，但仍存在固有局限：对纤维间隔“宽大”或“纤细”的判断依赖病理医师的主观经验；输出结果是分类而非连续数值，无法精准量化逆转程度。为了克服这些局限，全定量病理技术应运而生。

### 2.3. 全定量评估技术

随着数字病理和图像分析技术发展，肝纤维化的全定量评估逐渐成为研究热点。与半定量评分依赖主观判断不同，全定量技术通过计算机自动分析，能够精确测量胶原面积百分比、纤维间隔的厚度、长度等参数，实现了真正意义上的客观量化。

基于二次谐波(SHG)技术的 qFibrosis 系统表现尤为突出[13]。SHG 技术能够特异性识别胶原纤维的三维结构，无需染色即可获得高对比度的胶原图像。研究证实，qFibrosis 的敏感性显著优于传统评分。在 Ishak 评分未发生变化的患者中，高达 48%经 qFibrosis 评估被重新归类为发生逆转，其胶原占比面积(CPA)平均下降 2.6%；且逆转首先发生在间隔区，并与肝硬度值(LSM)的改善同步[14]。这标志着 qFibrosis 能捕捉到传统方法无法识别的早期细微的结构与生物力学逆转信号。

然而，肝纤维化的逆转是一个超越胶原降解的多维度过程，即“肝脏修复复合体”所涵盖的胶原降解、肝细胞再生与血管重建[15]。无论是“北京标准”还是全定量技术，均主要聚焦于第一环节。未来评估体系向多维整合的演进面临着活检难以长期动态监测的瓶颈。这凸显了无创评估技术的根本价值。

### 2.4. 无创评估技术

尽管肝穿刺活检是的金标准，但其有创性限制了长期临床随访中的广泛应用。近年来无创评估技术

发展迅速, 主要涵盖肝脏弹性成像与血清生物标志物两大类。

肝脏瞬时弹性成像(TE)通过测量 LSM 间接评估纤维化程度, 其动态变化已成为预测逆转的有效指标。南方医科大学团队发现, 治疗 52 周时 LSM 较基线下降的百分比可预测 104 周的肝纤维化逆转[16]。北京友谊医院团队进一步指出, ETV 治疗前 6 个月 LSM 的早期快速下降可预测 18 个月时的组织学逆转[17]。然而, LSM 值易受肝脏炎症活动影响而导致假性升高。

磁共振弹性成像(MRE)能提供全肝的硬度分布图, 且受炎症干扰较小。Loomba 等研究证实, MRE 测得的肝脏硬度任何程度的下降均与纤维化改善相关[18]。尽管 MRE 在乙肝相关纤维化中的应用证据仍在积累, 其技术优势预示着广阔前景。

在血清生物标志物方面, 传统模型如 APRI 和 FIB-4 指数因其与短期动态变化相关性弱[19], 在评估逆转时价值有限。较新的标志物如 Mac-2 结合蛋白糖基化异构(M2BPG)展现出更好潜力。Mak 等随访 CHB 患者 10 年发现, 纤维化显著改善者 M2BPGi 水平下降(-0.11 COI), 而未改善者 M2BPGi 反而升高(+0.03 COI), 差异显著( $p = 0.011$ ) [20]。

### 3. 联合治疗增效的直接证据

#### 3.1. 随机对照试验的短期疗效证据

近年来, 多项设计严谨的随机对照试验(RCT)为联合治疗的短期疗效提供了高质量证据。这些研究多采用“抗病毒联合抗纤维化中药”方案, 观察周期为 24-78 周, 疗效评估已从单纯的肝功能和病毒学指标拓展至血清纤维化标志物及 SM 等多维层面。

2023 年的一项 RCT 显示, 与 EYV 单药相比, 联合复方鳖甲软肝片治疗 24 周, 能显著提高治疗应答率(95.45% vs. 84.09%), 并在改善血清肝纤维化指标(PC-III, LN, HA)及肝功能(ALT, TBil)方面均表现出统计学优势[21]。另一项纳入 394 例患者的 78 周随机对照试验显示, ETV 联合安络化纤丸治疗组较单药组显著提高肝纤维化逆转率(58.8% vs 45.9%,  $p = 0.035$ ), LSM 下降率亦呈边缘改善(73.9% vs 63.3%,  $p = 0.056$ ) [22]。

#### 3.2. 长期队列研究的硬终点证据

短期疗效指标的改善固然重要, 但医学干预的终极目标在于改善患者的长期临床结局, 即降低肝硬化失代偿、HCC 发生及肝脏相关死亡的风险。近期大型长期随访研究为此提供高级别证据。

解放军总医院第五医学中心的一项关键性 7 年随访研究提供了多维度的有力证据[8]。该研究针对“双抗”疗法(ETV 联合复方鳖甲软肝片)的评估表明: 治疗至 5 年时, 联合组肝纤维化逆转率高达 76.7%, 较单药治疗组(61.3%)显著提升了 15.4 个百分点, 且疗效随时间延长而增强。这一深度的组织学改善, 进一步转化为显著的临床结局获益。联合治疗能将患者的 7 年累计肝癌发生率从 9.3%降至 4.7%, 肝脏相关死亡率从 2.2%大幅降低至 0.2%。这项研究从组织学改善到临床事件减少, 清晰地揭示了联合治疗策略带来的长期价值。

#### 3.3. 特殊人群的疗效验证

联合治疗是否对所有临床阶段的患者均一有效, 是决定其临床适用性的关键。现有证据表明, 其价值在已进入肝硬化阶段, 尤其是代偿期患者中尤为突出; 然而对于疾病已进展至晚期或存在严重结构毁损的患者, 治疗应答仍不理想。

在代偿期肝硬化患者中, 联合治疗展现出超越单纯抗病毒的独特价值。一项前瞻性 RCT 为此提供了直接证据: 复方鳖甲软肝片联合 ETV 治疗 24 个月后, 联合治疗组的 LSM 显著低于单药组, 且肝硬度获

得改善的患者比例更高(82.7% vs 50.6%,  $p < 0.05$ ) [23]。这一显著的 LSM 下降从无创影像学层面印证了联合治疗在逆转肝硬化结构方面的优势。其深层机制在于, 通过多靶点干预, 联合治疗有望促进假小叶结构的改建与肝窦毛细血管化的逆转, 从而实现单纯抗病毒治疗难以达成的深度组织学修复。

对于晚期肝纤维化/肝硬化患者, 目前治疗应答仍不理想, 实现结构逆转面临显著挑战。北京大学第一医院的综述强调, 逆转此类晚期病变极为困难, 且联合或序贯治疗的最佳时机尚未形成共识[24]。其背后的病理生理机制可能在于: 晚期病变中难降解的 ECM 成分(如弹性纤维)沉积增多, 肝小叶正常结构严重毁损, 同时肝脏内在的再生与修复能力明显衰竭。

## 4. 争议与挑战: 联合治疗的必要性再审视

### 4.1. 治疗时机的选择

关于抗病毒联合抗纤维化治疗的启动时机, 目前尚未形成统一的临床标准。当前临床实践主要存在两种策略: “早期干预”(起始即联合)与“序贯治疗”(单药无效后再联合)。支持早期干预的观点认为, 对于已有显著纤维化或肝硬化的患者, 起始联合治疗可更有效地逆转纤维化并降低肝癌发生风险。南方医科大学周宇辰团队的 144 周前瞻性队列研究显示, 复方鳖甲软肝片联合核苷(酸)类似物较单药显著改善肝纤维化逆转程度, 且联合治疗较单药有降低 3 年累积肝细胞癌发生率的趋势(1.7% vs 2.2%) [25]。支持序贯治疗的观点则指出, 部分患者仅通过抗病毒单药治疗即可实现纤维化逆转。北京友谊医院陈晟团队的研究表明, 恩替卡韦单药治疗 78 周可使 68% 的初治患者实现纤维化逆转, 而加用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 并未显著提高逆转率(56%,  $p = 0.144$ ), 提示并非所有患者均需早期联合[26]。目前仍需进一步研究以明确最优治疗策略。

### 4.2. 疗效评价标准不一

如前所述, 肝纤维化逆转的评价标准正经历从传统半定量评分到“北京标准”动态分型, 再到全定量技术的深刻演变。然而, 这一演进过程也带来了标准不统一的现实挑战。核心问题在于, 采用不同评价标准的研究, 其报告的疗效结果可能缺乏直接可比性。一项多中心 RCT 对 646 例接受相同抗病毒治疗的慢乙肝患者同时采用 Ishak 评分和 P-I-R 分类评估, 发现治疗 72 周后 P-I-R 逆转型占 64%; 更重要的是, 33.7% 被 Ishak 判定为肝纤维化稳定的患者中, 经 P-I-R 重新评估后 42% 实为逆转型[27]。这种因评价工具差异所致的“数据鸿沟”, 不仅阻碍学术交流, 更可能对临床实践产生误导。

### 4.3. 长期安全性与成本效益

联合治疗策略在带来额外疗效获益的同时, 也伴随着临床考量: 更长疗程、更复杂用药方案及更高直接医疗成本。虽然短期研究显示联合治疗的安全性良好[28], 但我们必须正视中药复方在循证医学证据链中需面临的核心挑战。首先, 抗纤维化治疗的中药复方制剂发挥抗纤维化作用的主要活性成分、靶点及代谢通路尚未完全阐明, 使得疗效的稳定性和可重复性面临质疑; 同时, 中药材因产地、工艺差异导致的批次间质量均一性问题, 导致其疗效和安全性能否复制存在不确定性; 此外, 部分成分经肝脏代谢的潜在长期安全性, 仍需真实世界数据进一步验证。未来仍需要关注药物相互作用、不同批次药品的质量均一性以及长期用药下的肝肾功能影响等问题。

从卫生经济学视角评估, 联合治疗的价值需权衡其增量成本与增量健康效益。虽然它增加了前期药费, 但如果能有效降低远期肝癌发生率和肝硬化并发症的医疗支出, 则可能具有积极的成本-效用比。一项基于中国医疗体系的 Markov 模型分析显示, 安络化纤丸联合 ETV 治疗 CHB 具有较好的成本-效用比[29]。

#### 4.4. 个性化治疗难题

肝纤维化本质上是高度异质性的病理过程。不同患者在驱动因素、进展速度及逆转潜力上存在显著差异。部分患者以持续病毒复制为主要驱动力, 而另一些患者则可能叠加了免疫代谢紊乱、遗传易感性等多重因素。因此, 最理想的治疗模式应是完全个体化的, 即基于患者的遗传背景、免疫状态、纤维化特征及合并症, 为其匹配最优的“抗病毒-抗纤维化”组合方案。

然而, 实现这一愿景面临核心挑战, 即缺乏精准的生物标志物。目前依赖的临床指标, 如年龄、病毒载量、纤维化分期等仅能进行粗略的风险分层, 无法精准预测个体对治疗的具体反应。例如, 同为 F3 期的患者, 其胶原沉积模式、炎症微环境及修复潜力可能截然不同, 导致对相同治疗方案的应答差异显著。这种精准预测工具的缺失, 导致个性化治疗方案的制定缺乏科学依据。

### 5. 总结与展望

#### 5.1. 主要结论

基于现有的循证医学证据, 可以得出以下关键结论: 第一, 抗病毒联合抗纤维化治疗在促进 CHB 肝纤维化组织学逆转方面确实优于单纯抗病毒治疗。这种优势不仅体现在短期纤维化指标改善, 更重要的是转化为长期临床硬终点的获益, 特别是肝癌发生率的显著降低。这标志着联合策略不仅能控制病因, 更能改变疾病进程。第二, “北京标准”为代表的动态评估体系, 实现了通过单次肝穿判断纤维化动态变化的突破, 其预测临床预后的价值已获验证。以 qFibrosis 为代表的全定量技术, 则能敏感地检测出传统评分“稳定”患者中胶原的细微逆转。第三, 联合治疗的增效源于多靶点的时空协同。抗病毒治疗清除纤维化的“驱动因素”, 抗纤维化治疗直接干预“效应环节”。两者结合针对“肝脏修复复合体”中多个环节产生协同效应。第四, 尽管联合治疗前景广阔, 但在治疗时机选择、疗效评价标准统一、长期安全性和成本效益等方面仍存在争议, 需要更多高质量研究来提供指导。

#### 5.2. 未来研究方向

展望未来, 以下几个方向值得重点关注: 首先, 需要开展更多大规模、长周期、多中心的随机对照试验。现有研究虽然提供了有价值的信息, 但样本量普遍偏小, 随访时间有限。未来应该设计随访 5 年甚至 10 年以上的研究, 重点关注肝癌发生率、肝脏相关死亡率等硬终点。其次, 作用机制的深入研究至关重要。目前对联合治疗协同机制的理解还很肤浅。需要利用单细胞测序、空间转录组、类器官等前沿技术, 在细胞和分子水平阐明抗病毒与抗纤维化药物如何相互作用。特别是要关注肝脏非实质细胞在治疗过程中的动态变化。第三, 个性化治疗是突破疗效瓶颈的必然路径。未来的终极目标是为每位患者制定基于其独特疾病特征的动态治疗策略。这依赖于预测性生物标志物与智能算法的突破。通过整合多组学数据、连续无创影像与临床信息, 利用人工智能构建治疗反应预测模型, 从而在治疗前识别出最可能获益的人。第四, 新型抗纤维化药物的研发不应忽视。未来可能出现中西药结合的新剂型, 既保留中药的多靶点优势, 又具备现代药物的标准化特点。

#### 5.3. 临床实践建议

基于当前循证证据, 本综述为临床实践提出以下审慎建议: 第一, 明确适用人群与启动时机。对于存在显著肝纤维化或早期肝硬化的 CHB 患者, 在启动强效抗病毒治疗时, 可考虑联合应用具有高级别证据支持的抗纤维化中药。对于伴有肝癌家族史、高龄、长期高病毒载量等高危因素的患者, 联合治疗的潜在获益可能更为显著。第二, 建立动态评估与响应指导的治疗路径。治疗启动后, 应进行规律监测, 建议每 6~12 个月评估肝 LSM 与血清纤维化标志物。若治疗 1~2 年后纤维化指标无明确改善, 应重新评

估并考虑调整抗纤维化方案。肝穿刺活检仍是评估不确定病例或验证无创指标的金标准。第三, 强化患者教育与长期管理。联合治疗的成功依赖于长期坚持。需向患者充分阐释纤维化逆转对于降低远期肝癌风险的核心价值, 以提升其认知与依从性。同时, 应常规监测肝肾功能及血常规, 尤其对于合并多种用药或存在基础疾病的患者, 以确保长期用药安全。

总而言之, 抗病毒联合抗纤维化治疗是推动慢性乙型肝炎治疗从“病毒控制”迈向“疾病逆转”的关键策略。随着未来更高等级证据的积累与个体化治疗工具的进步, 该策略有望更精准地应用于目标人群, 为最终减轻乙肝相关肝硬化和肝癌的疾病负担提供核心解决方案。

## 参考文献

- [1] World Health Organization (2024) Hepatitis B. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(7): 494-504.
- [4] 中华医学会肝病学会, 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]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(6): 401-427.
- [5] Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., Afdhal, N., Sievert, W., Jacobson, I.M., *et al.* (2013) Regression of Cirrhosis during Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B: A 5-Year Open-Label Follow-Up Study. *The Lancet*, **381**, 468-475. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61425-1)
- [6] Zhang, Y., He, F., Lei, M., Fan, W., Liu, X., Tao, Y., *et al.* (2026) Hepatic Stellate Cell-Derived IL-11 Exacerbates Liver Fibrosis via Interplay between HSCs and Macrophages. *International Journal of Biological Sciences*, **22**, 126-141. <https://doi.org/10.7150/ijbs.119659>
- [7] Rong, G., Chen, Y., Yu, Z., Li, Q., Bi, J., Tan, L., *et al.* (2020) Synergistic Effect of Biejia-Ruangan on Fibrosis Regression in Patients with Chronic Hepatitis B Treated with Entecavir: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Infectious Diseases*, **225**, 1091-1099. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa266>
- [8] Ji, D., Chen, Y., Bi, J., Shang, Q., Liu, H., Wang, J., *et al.* (2022) Entecavir Plus Biejia-Ruangan Compound Reduces the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **77**, 1515-1524. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.018>
- [9] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019 年) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(9): 657-667.
- [10] Sun, Y., Zhou, J., Wang, L., Wu, X., Chen, Y., Piao, H., *et al.* (2017) New Classification of Liver Biopsy Assessment for Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients before and after Treatment. *Hepatology*, **65**, 1438-1450. <https://doi.org/10.1002/hep.29009>
- [11] Kleiner, D.E. (2017) On Beyond Staging and Grading: Liver Biopsy Evaluation in a Posttreatment World. *Hepatology*, **65**, 1432-1434. <https://doi.org/10.1002/hep.29111>
- [12] Sun, Y., Chen, W., Chen, S., Wu, X., Zhang, X., Zhang, L., *et al.* (2024) Regression of Liver Fibrosis in Patients on Hepatitis B Therapy Is Associated with Decreased Liver-Related Events. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **22**, 591-601.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.11.017>
- [13] Neuschwander-Tetri, B.A., Akbary, K., Carpenter, D.H., Noureddin, M. and Alkhouri, N. (2025) The Emerging Role of Second Harmonic Generation/Two Photon Excitation for Precision Digital Analysis of Liver Fibrosis in MASH Clinical Trials. *Journal of Hepatology*, **83**, 790-799. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.04.026>
- [14] Sun, Y., Zhou, J., Wu, X., Chen, Y., Piao, H., Lu, L., *et al.* (2018) Quantitative Assessment of Liver Fibrosis (qFibrosis) Reveals Precise Outcomes in Ishak “Stable” Patients on Anti-HBV Therapy. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 2989. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21179-2>
- [15] Wanless, I.R., Nakashima, E. and Sherman, M. (2000) Regression of Human Cirrhosis. Morphologic Features and the Genesis of Incomplete Septal Cirrhosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **124**, 1599-1607. <https://doi.org/10.5858/2000-124-1599-rohc>
- [16] Liang, X., Xie, Q., Tan, D., Ning, Q., Niu, J., Bai, X., *et al.* (2017) Interpretation of Liver Stiffness Measurement-Based Approach for the Monitoring of Hepatitis B Patients with Antiviral Therapy: A 2-Year Prospective Study. *Journal of Viral Hepatitis*, **25**, 296-305. <https://doi.org/10.1111/jvh.12814>
- [17] Kong, Y., Sun, Y., Zhou, J., Wu, X., Chen, Y., Piao, H., *et al.* (2019) Early Steep Decline of Liver Stiffness Predicts

- Histological Reversal of Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir. *Journal of Viral Hepatitis*, **26**, 576-585. <https://doi.org/10.1111/jvh.13058>
- [18] Jayakumar, S., Middleton, M.S., Lawitz, E.J., Mantry, P.S., Caldwell, S.H., Arnold, H., *et al.* (2019) Longitudinal Correlations between MRE, MRI-PDFF, and Liver Histology in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis: Analysis of Data from a Phase II Trial of Selonsertib. *Journal of Hepatology*, **70**, 133-141. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.024>
- [19] Patel, K. and Sebastiani, G. (2020) Limitations of Non-Invasive Tests for Assessment of Liver Fibrosis. *JHEP Reports*, **2**, Article ID: 100067. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100067>
- [20] Mak, L., Wong, D.K., Seto, W., Ning, Q., Cheung, K., Fung, J., *et al.* (2019) Correlation of Serum Mac-2-Binding Protein Glycosylation Isomer (M2BPGI) and Liver Stiffness in Chronic Hepatitis B Infection. *Hepatology International*, **13**, 148-156. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09928-5>
- [21] 黄向明, 林海滨, 刘志明. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化的临床效果[J]. 医学信息, 2023, 36(22): 124-127.
- [22] Liu, Y.Q., Zhang, C., Li, J.W., *et al.* (2023) An-Luo-Hua-Xian Pill Improves the Regression of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **11**, 304-313.
- [23] 李冰, 纪冬, 李梵, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗代偿期乙型肝炎肝硬化的疗效及成本效益分析[J]. 解放军药学学报, 2016, 32(1): 28-31.
- [24] 钱建丹, 赵鸿, 王贵强. 慢性乙型肝炎肝纤维化/肝硬化的治疗现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(12): 2909-2913.
- [25] 周宇辰, 胡承光, 袁国盛, 等. 抗病毒联合抗肝纤维化治疗慢性乙型肝炎肝纤维化降低肝细胞癌发生: 144 周的前瞻性队列研究[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(6): 633-640.
- [26] Chen, S., Zhou, J., Wu, X., Meng, T., Wang, B., Liu, H., *et al.* (2021) Comparison of Fibrosis Regression of Entecavir Alone or Combined with Pegylated Interferon Alpha2a in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology International*, **15**, 611-620. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10162-1>
- [27] Chang, X., Lv, C., Wang, B., Wang, J., Song, Z., An, L., *et al.* (2023) The Utility of P-I-R Classification in Predicting the On-Treatment Histological and Clinical Outcomes of Patients with Hepatitis B and Advanced Liver Fibrosis. *Hepatology*, **79**, 425-437. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000563>
- [28] 蔡敏, 刘娜, 潘玉, 等. 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的 Meta 分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(30): 3341-3345.
- [29] 徐龙辰, 王葳, 卢斯琪, 等. 应用 Markov 模型对安络化纤丸联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的成本-效用分析[J]. 中草药, 2023, 54(16): 5321-5328.