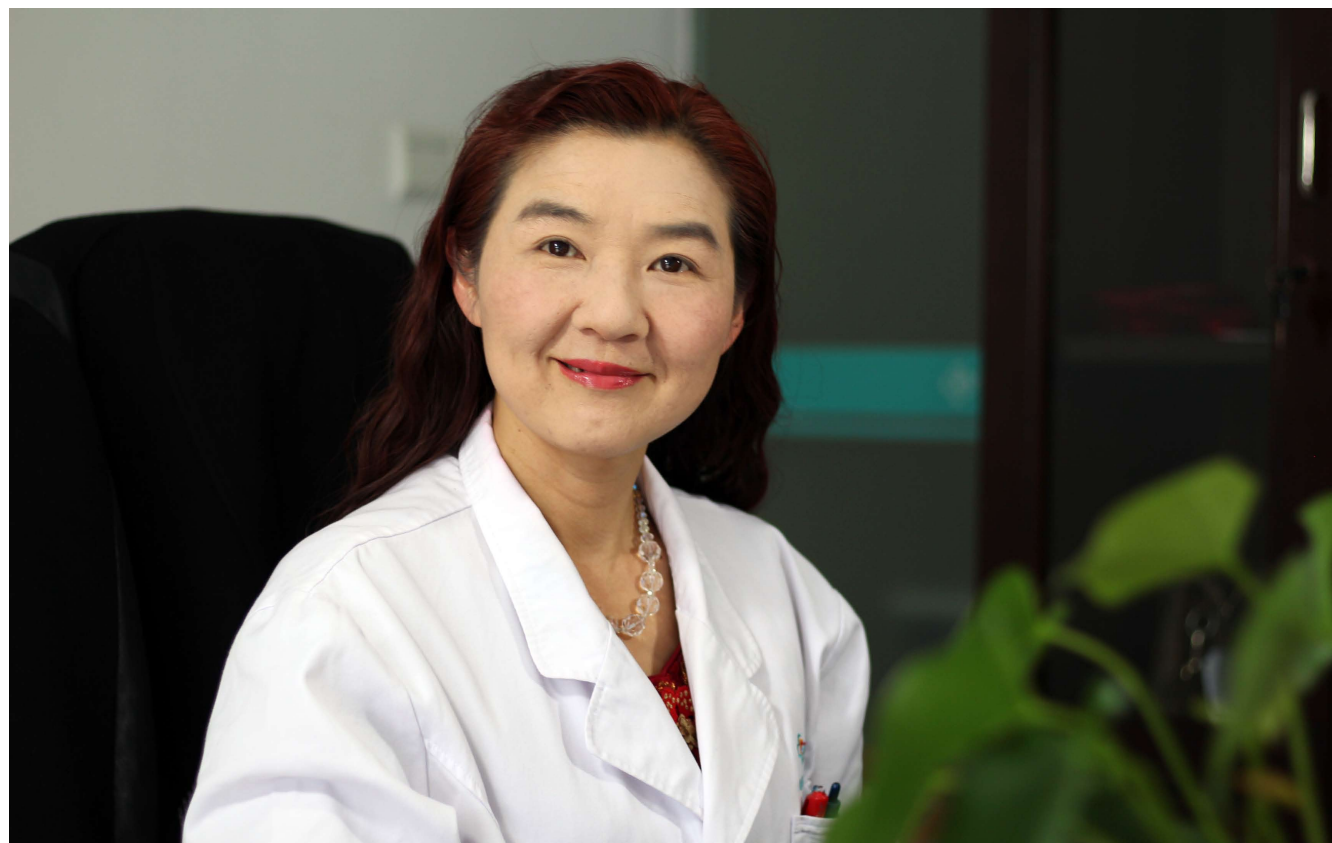


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 2 月 28 日 第 27 卷 第 4 期 (Volume 27 Number 4)



4/2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 209 慢性乙型肝炎的评估和治疗进展

张莉, 张福奎

基础研究

- 220 七氟烷调节CARMA3靶向NF- κ B通路抑制胃癌细胞迁移、侵袭

贾秀萍, 陈晓贞, 楼群兵, 周振锋, 高亮, 周鹏飞

- 228 瑞芬太尼通过miR-206/GOLPH3调控胃癌细胞增殖和凋亡的实验研究

陈晓军, 沈鑫宁, 陈亮

临床研究

- 238 难治型原发性胆汁性胆管炎患者临床特点分析

刘会敏, 张洪文, 林睿, 宋岩, 周璐, 王邦茂, 刘文天

文献综述

- 245 溃疡性结肠炎病因和发病机制的现代医学研究进展

甄建华, 黄光瑞

- 252 家族性腺瘤性息肉病的外科治疗进展

李凯钰, 刘刚

- 260 淀粉样变性的消化系统表现

齐凤祥, 张颖, 李英兰, 江勇

临床实践

- 267 不同临床分型胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析

王照地, 焦笑笑, 彭孝倩, 刘璐, 张连峰, 周琳

- 276 超声造影定量评估TACE术后原发性肝细胞癌的血流灌注变化

张心荣, 欧阳骏, 黄敬垣

- 282 原发性小肠腺癌的临床特点及文献分析

鲁亚明, 程鹏, 张玲利

消 息

- 244 《世界华人消化杂志》参考文献要求
259 《世界华人消化杂志》外文字符标准
266 《世界华人消化杂志》正文要求
275 《世界华人消化杂志》修回稿须知
281 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

林潮双, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中山大学附属第三医院感染科. 主攻感染性疾病, 在慢性病毒性肝炎抗病毒治疗、重型肝炎的抢救治疗等方面有丰富的临床经验, 对丙型肝炎的治疗及乙型肝炎的母婴阻断有较深入的研究. 现任广东省医疗行业协会感染管理分会主任委员、广东省肝脏病学会肝炎专业委员会常委、国家科技专家库成员、广东省医学科研基金项目管理评审专家、广州市医药卫生科技项目评审专家. 担任《实用医学杂志》、《临床肝胆病杂志》、《世界华人消化杂志》审稿专家. 先后主持国家自然科学基金2项、省自然科学基金1项, 省科技计划项目2项. 在国内外核心期刊杂志发表论著100余篇, 其中SCI论文十余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 4 Feb 28, 2019

EDITORIAL

- 209 Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B

Zhang L, Zhang FK

BASIC RESEARCH

- 220 Sevoflurane regulates CARMA3 to inhibit migration and invasion of gastric cancer cells by targeting NF- κ B signaling pathway

Jia XP, Chen XZ, Lou QB, Zhou ZF, Gao L, Zhou PF

- 228 Remifentanyl regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by regulating miR-206/GOLPH3

Chen XJ, Shen XN, Chen L

CLINICAL RESEARCH

- 238 Clinical features of patients with refractory primary biliary cholangitis

Liu HM, Zhang HW, Lin R, Song Y, Zhou L, Wang BM, Liu WT

REVIEW

- 245 Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine

Zhen JH, Huang GR

- 252 Progress in surgical treatment of familial adenomatous polyposis

Li KY, Liu G

- 260 Gastrointestinal manifestations of amyloidosis

Qi FX, Zhang Y, Ji YL, Jiang Y

CLINICAL PRACTICE

- 267 Clinicopathological characteristics and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms of different clinical classifications

Wang ZD, Jiao XX, Peng XQ, Liu L, Zhang LF, Zhou L

- 276 Quantitative evaluation of blood perfusion in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization by contrast-enhanced ultrasound

Zhang XR, Ouyang J, Huang JY

- 282 Clinical characteristics of primary small bowel adenocarcinoma

Lu YM, Cheng P, Zhang LL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 4 Feb 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chao-Shuang Lin, Professor, Chief Physician, Department of Infections Disease, The Third Affiliated Hospital of Sun-Yat Sen University, Tianhe District, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

慢性乙型肝炎的评估和治疗进展

张莉, 张福奎

张莉, 张福奎, 石景山医院消化内科 北京市 100043

张莉, 主任医师, 主要研究方向为肝脏疾病的诊治与消化内镜下治疗等.

作者贡献分布: 本文由张莉与张福奎共同完成.

通讯作者: 张莉, 主任医师, 100043, 北京市石景山区石景山路24号, 北京市石景山医院消化内科. wwwhhh9688@163.com
电话: 010-88429999

收稿日期: 2018-10-02

修回日期: 2018-11-01

接受日期: 2018-11-15

在线出版日期: 2019-02-28

Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B

Li Zhang, Fu-Kui Zhang

Li Zhang, Fu-Kui Zhang, Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Corresponding author: Li Zhang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Beijing Shijingshan Hospital, 24 Shijingshan Road, Shijingshan District, Beijing 100043, China. wwwhhh9688@163.com

Received: 2018-10-02

Revised: 2018-11-01

Accepted: 2018-11-15

Published online: 2019-02-28

Abstract

This paper reviews the recent advances in the assessment and treatment of chronic hepatitis B with regard to predicting inflammation and fibrosis with non-invasive biomarkers and transient elastography, clinical benefits of long-term nucleos(t)ide analog (NA) antiviral therapy, serological benefits (HBeAg and HBsAg loss) of concurrent or sequential NAs and pegylated interferon, as well as risk

factors for the development of hepatocellular carcinoma.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Entecavir; Tenofovir; Nucleos(t)ide analogues; Pegylated interferon; Hepatocellular carcinoma; Transient elastography

Zhang L, Zhang FK. Recent advances in assessment and treatment of chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(4): 209-219

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/209.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.209>

摘要

应用无创性生物标志物和肝脏瞬时弹性成像技术, 可以更加精准地评估慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者的疾病严重程度, 有助于确定抗病毒治疗的时机, 通过核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NA]长期抗病毒治疗, 可以使患者临床获益, 选择合适的患者, 通过优化治疗方案, 诸如应用NA和聚乙二醇干扰素联合或序贯治疗, 可以提高HBeAg血清学转换率和HBsAg清除率, 应用患者年龄、性别、肝硬化状态、病毒学因素、治疗应答情况和肝脏瞬时弹性成像检测, 可以预测CHB患者发生肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险, 然而, 如何进一步降低HCC的发生风险, 仍然是CHB临床管理的重大挑战.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 恩替卡韦; 替诺福韦; 核苷(酸)类似物; 聚乙二醇干扰素; 肝细胞癌; 瞬时弹性成像

核心提要: 应用无创性生物标志物和肝脏瞬时弹性成像技术, 可以准确评估慢性乙型肝炎患者的疾病严重程度, 确定抗病毒治疗的时机. 通过核苷(酸)类似物长期治疗, 可使患者临床获益, 联合应用聚乙二醇干扰素治疗, 有助于提高患者的血清学应答率.

张莉, 张福奎. 慢性乙型肝炎的评估和治疗进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(4): 209-219

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i4/209.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i4.209>

0 引言

应用血清标志物或肝脏瞬时弹性成像等无创性检测方法, 对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的疾病严重程度进行准确评估, 对于确定患者是否需要启动抗病毒治疗, 具有重要意义. 应用恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦(Tenofovir, TDF)等核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NA]长期治疗, 可以延缓和减少肝硬化、肝脏失代偿及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生风险, 提高患者的生存率. 现对CHB的评估和治疗研究进展综述如下.

1 疾病严重程度评估

肝活检为评估肝病严重度的金标准, 然而, 其为有创性, 并且存在取样误差等局限性, 使其临床应用受到限制. 应用血清标志物或肝脏瞬时弹性成像等无创性检测方法, 准确评估CHB患者的肝脏炎症和纤维化严重程度, 对于确定患者是否需要启动抗病毒治疗, 具有重要意义(表1).

血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平是最常用的肝脏炎症损伤标志物. 韩国一项研究对12486例CHB患者随访9年, 血清ALT水平与肝脏相关死亡率正相关, 男性和女性ALT水平用于预测肝脏相关死亡风险的最佳切点值分别为34 U/L和30 U/L^[1]. 我国一项研究联合应用定量抗-HBc和ALT水平, 对CHB患者显著肝脏炎症的诊断性能优于单用ALT水平^[2]. 然而, CHB患者的血清ALT水平与肝脏炎症坏死程度往往并不平行, 对评估肝脏炎症或纤维化具有局限性. 研究人员探讨采用血小板计数(platelet count, PLT)和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、胆碱酯酶、球蛋白等其他肝功能指标或者联合病毒学指标, 建立预测模型, 对肝脏炎症或纤维化进行评估^[3-7].

对于HBV DNA $\geq 4 \log 10$ copies/mL、ALT水平轻度升高(40-80 IU/L)的CHB患者, 应用球蛋白-PLT模型预测显著肝纤维化的性能, 与FIB-4指数[基于ALT、天

冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、PLT和患者年龄]相当, 对肝硬化的预测性能优于FIB-4或AST/PLT比值指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI)^[3]; 应用GGT/PLT比值, 用于预测CHB患者显著肝脏炎症的性能优于ALT、AST和GGT水平^[4]; 联合应用GGT/PLT比值和胆碱酯酶建立模型, 对CHB患者显著肝纤维化或肝硬化的预测性能优于GGT/PLT比值^[5]; 联合应用抗-HBc定量水平、PLT和白蛋白/球蛋白比值建立的预测模型, 可以准确评估CHB患者的显著肝纤维化^[6]; 应用抗-HBe、核心启动子-A1762T突变和PLT建立评分系统, 用于检出肝硬化的性能优于APRI或FIB-4指数^[7].

此外, 一些研究对新型血清标志物用于评估CHB肝纤维化分期的价值进行了探讨^[8-12]: 血清游离甲状腺素(free tetraiodothyronine, FT4)水平可以反映CHB患者的肝纤维化分期, 应用FT4、PLT、胆碱酯酶、GGT和年龄建立的模型, 可以预测显著肝纤维化及肝硬化^[8]; 血清多花紫藤凝集素阳性Mac-2结合蛋白(wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein, WFA+ -M2BP)水平与瞬时弹性成像检测的肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)相关, 用于诊断显著肝纤维化的性能优于FIB-4、APRI或AST/ALT比率(aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio, AAR)指数^[9]; 血清高尔基体糖蛋白73水平与肝脏炎症坏死严重程度分级和肝纤维化分期相平行^[10]; 血管生成素样蛋白2是一种慢性炎症介质, 可以促使细胞外基质的重构, 血清血管生成素样蛋白2水平可作为CHB患者的新型肝纤维化标志物^[11]; 血清补体5a水平、AST、层黏蛋白、IV型胶原、PLT、白蛋白和HBsAg与肝纤维化分期独立相关, 基于上述指标建立的积分模型, 可以评估显著肝纤维化和早期肝硬化^[12].

然而, 有研究表明, 肝纤维化指数并不适用于对CHB患者的纤维化分期进行评估^[13,14]. 美国一项研究表明, CHB患者的APRI和FIB-4指数评分与肝纤维化分期相关, 但是, 纤维化各期的评分分布存在很大重叠, 妨碍了对分期的准确评估, 使81%-89%的进展期肝纤维化或肝硬化患者漏诊, 71%无肝纤维化的患者被错误分类为显著肝纤维化^[13]. 德国一项研究也表明, FIB-4、AAR、APRI和年龄-PLT指数等无创性评分系统的临床效用并不可靠, 高达35%-82%的进展期肝纤维化病例被错误分类为轻微肝纤维化^[14].

肝脏瞬时弹性成像对CHB肝纤维化分期的评估价值, 得到越来越多的研究证实. 一项荟萃分析纳入27项研究, 包括4386例CHB患者, 肝脏瞬时弹性成像对于诊断纤维化 \geq F2、 \geq F3和F4期的汇总灵敏度和特异度均

表 1 不同研究应用无创性生物标志物和肝脏瞬时弹性成像技术评估慢性乙型肝炎患者的肝脏疾病严重程度

| 作者 | 研究应用指标 | 预测价值 |
|-----------------------|--------------------------|------------|
| Li等 ^[2] | 抗-HBc+ALT | 显著肝脏炎症 |
| Li等 ^[3] | 球蛋白+PLT | 肝硬化 |
| Wang等 ^[4] | GGT/PLT比值 | 显著肝脏炎症 |
| Liu等 ^[5] | GGT/PLT比值+胆碱酯酶 | 显著肝纤维化和肝硬化 |
| Li等 ^[6] | 抗-HBc+PLT+白蛋白/球蛋白比值 | 显著肝纤维化 |
| Yeh等 ^[7] | 抗-HBe+核心启动子-A1762T突变+PLT | 肝硬化 |
| Wu等 ^[8] | FT4+PLT+胆碱酯酶+GGT+年龄 | 显著肝纤维化和肝硬化 |
| Zou等 ^[9] | 多花紫藤凝集素阳性Mac-2结合蛋白 | 显著肝纤维化 |
| Xu等 ^[10] | 高尔基体糖蛋白73 | 肝脏炎症和肝纤维化 |
| Deng等 ^[11] | 血管生成素样蛋白2 | 肝纤维化 |
| Deng等 ^[12] | 补体5a | 肝纤维化 |
| Li等 ^[15] | 肝脏瞬时弹性成像 | 肝纤维化分期 |
| Li等 ^[16] | APRI或FIB-4指数+肝脏瞬时弹性成像 | 显著肝纤维化 |

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; PLT: 血小板计数; GGT: γ -谷氨酰转肽酶; FT4: 游离甲状腺素。

超过0.80^[15]。我国一项研究表明, 联合应用APRI或FIB-4指数和肝脏瞬时弹性成像, 检出显著肝纤维化的性能明显提高^[16]。

因此, 目前的研究趋势为联合应用肝功能、病毒学指标等生物学标志物或无创性肝纤维化指数和肝脏瞬时弹性成像检测, 可以提高对CHB患者肝脏疾病严重度的诊断性能。然而, 不同研究的结果并不一致, 上述无创性检测方法用于诊断CHB肝纤维化分期的最佳切点值尚未得到充分验证, 肝活检对于评估CHB的疾病严重度仍然具有重要价值。

2 应用NA长期治疗的抗病毒效果

ETV、TDF和替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide, TAF, 我国大陆近期可望批准上市)均为高耐药基因屏障NA, 为CHB一线治疗药物。

韩国一项研究表明, 1009例NA初治患者应用ETV治疗1、3和5年时的累积病毒学应答率分别为79.0%、95.6%和99.4%, 3年和5年时的累积耐药率分别为1.0%和2.1%^[17]。我国香港一项真实世界的队列研究表明, CHB患者应用ETV治疗7年, HBV DNA检测不出率、ALT复常率和HBeAg血清学转换率分别高达98.7%、98.3%和82.1%, 基因型耐药率仅为1.2%^[18]。日本一项研究表明, CHB初治患者应用ETV治疗长达10年时, HBV DNA检测不出率维持于96%以上, 病毒学突破率和ETV耐药率分别为2.5%和1.1%^[19]。

德国一项研究表明, NA初治和经治患者应用TDF治疗36 mo时, 达到HBV DNA水平<69 IU/mL的比例分别高达91%和96%, HBeAg阳性和阴性患者的HBsAg清除率分别为5.7%和2.2%^[20]。美国一项研究表明, CHB患

者应用TDF治疗8年, 可持续抑制HBV DNA, 无耐药或保守位点变化累积的证据^[21]。澳大利亚一项研究表明, HBeAg阳性患者应用TDF治疗8年时的HBeAg血清学转换率为52%, 治疗24 wk时的HBeAg水平下降, 与HBeAg血清学转换有关, 预测HBeAg血清学转换的最佳阈值为治疗24 wk时HBeAg水平下降 $\geq 2.2 \log_{10}$, 达到该阈值患者的HBeAg血清学转换率高达76%^[22]。对ETV等发生耐药的患者换用TDF治疗, 仍然可以获得满意的抗病毒效果。日本一项回顾性研究纳入40例NA治疗失败的CHB患者, 应用基于TDF的挽救方案治疗1、2、3和4年时, 病毒学应答率分别为78%、88%、81%和100%^[23]。韩国一项研究表明, 对ETV和(或)阿德福韦(adeфовir, ADV)耐药的CHB患者应用TDF单药治疗至144 wk, 达到HBV DNA<15 IU/mL的患者比例为79.4%^[24]。韩国另外一项研究纳入对NA发生耐药, 应用TDF+ETV、拉米夫定(lamivudine, LAM)或替比夫定(telbivudine, LdT)联合治疗后获得完全病毒学应答的76例CHB患者, 转换至TDF单药治疗, 中数随访时间为24.7 mo, 所有患者均维持完全病毒学应答^[25]。

我国台湾一项研究表明, 和无肝硬化的CHB患者相比, 肝硬化患者应用ETV治疗2年时, HBV DNA检测不出率或HBeAg清除率无显著性差异, 因此, 肝硬化状态对NA的长期抗病毒效果并无影响^[26]。

应用NA长期治疗的CHB患者有望获得HBsAg清除, 实现“功能性治愈”, 治疗期间快速达到病毒学应答、HBsAg水平较低和下降速度较快, 为获得HBsAg清除的预测因素^[27,28]。我国台湾一项研究纳入411例应用LAM(110例)或ETV(301例)治疗, 停药后随访至少12 mo的无肝硬化的CHB患者, HBeAg阳性和阴性患者

的8年累积HBsAg清除率分别为19.6%和33.1%。HBV基因型为C型以及治疗结束时的HBsAg水平较低, 为获得HBsAg清除的独立预测因素^[27]。我国台湾另外一项大型研究总共纳入1075例应用NA治疗的HBeAg阴性患者, 6例患者于治疗期间获得HBsAg清除, 估计每年HBsAg清除率为0.15%, 691例患者根据亚太地区指南标准而停用NA, 中数随访155 wk, 42例患者证实发生HBsAg清除, 6年累积HBsAg清除率为13%, 估计每年HBsAg清除率为1.78%。Cox回归分析表明, 达到HBV DNA检测不出的时间较短(<12 wk)、治疗期间的HBsAg下降更多(>1 log₁₀ IU/mL)、治疗结束时的HBsAg水平更低(<100 IU/mL)、停药后维持应答以及复发者未予再治疗, 是发生HBsAg清除的预测因素, 临床复发后未予治疗者的HBsAg清除率比接受再治疗者高7.34倍, 表明未予治疗的短暂临床复发可促使充分的免疫控制, 从而实现功能性治愈^[28]。德国一项研究表明, 应用TDF治疗≥4年, 抑制HBV DNA≥3.5年, 无肝硬化的21例HBeAg阴性CHB患者停药144 wk时, 中数HBsAg下降0.59 log₁₀ IU/mL, 4例(19%)患者获得HBsAg清除^[29]。

3 应用NA长期治疗的临床获益

应用NA长期治疗, 可以延缓和减少肝硬化、肝脏失代偿及HCC的发生风险, 显著提高患者的生存率。

韩国一项研究表明, 对于HBeAg阳性、HBV DNA >20000 IU/mL、ALT水平<40 IU/L、无肝硬化证据的患者, 应用抗病毒治疗, 可以使HCC和肝硬化风险显著降低^[30]。一项大型多中心队列研究纳入年龄≥16岁, 接受ETV或TDF治疗≥12 mo的1951例白人CHB患者, 包括526例(27%)代偿期肝硬化患者, 患者1年、3年、5年和8年的总体累积生存率分别为99.7%、97.8%、95.9%和94.1%, 与国家、年龄、性别和年度相匹配的普通人群相比, 这些患者的总体生存率无显著差异^[31]。一项大型观察性研究对应用ETV或TDF长期治疗患者的临床转归进行直接比较, 在降低死亡、HCC、肝移植或肝脏失代偿风险方面, ETV和TDF治疗患者的临床获益无显著性差异^[32]。

我国台湾一项研究纳入基线HBV DNA ≥2000 IU/mL的1315例CHB肝硬化初治患者, 应用ETV治疗4年, 与503例未治疗的CHB肝硬化患者历史队列相比, 发生HCC、静脉曲张出血或自发性细菌性腹膜炎等肝硬化事件和死亡风险均显著降低^[33]。一项观察性研究纳入发生失代偿后立即开始接受ETV(179例)或LAM(116例)治疗的CHB肝硬化患者, 平均随访62.3 mo ± 36.5 mo, 患者的中数生存期为7.7年, 不需要肝移植的生存期达

到5年和10年的患者比例分别为60.1%和45.7%, 116例(39.3%)患者维持病毒学应答, 维持病毒学应答患者的Child-Turcotte-Pugh和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分显著改善, 不需要肝移植的长期生存率显著提高, 因此, 即使患者已经发生失代偿期肝硬化, 仍然可以从NA长期治疗中获益^[34]。

4 NA停药后的复发风险预测

NA停药后复发是CHB治疗尚未解决的重要问题, 尤其是HBeAg阴性患者停用NA后的复发风险更高, 许多临床研究对NA停药后的复发风险和复发预测因素进行了探讨。

一项系统评价总共纳入25项研究, 包括停用NA后随访≥12 mo的1716例患者, 停用NA后1年、2年和3年时, 最初为HBeAg阳性患者的病毒学复发率分别为37.5%、46.6%和48.5%, 最初为HBeAg阴性患者的病毒学复发率分别为56.3%、68.7%和69.9%, HBeAg阳性患者的病毒学复发率有低于HBeAg阴性患者的趋势($P = 0.064$)^[35]。我国台湾一项研究纳入143例应用TDF治疗、无肝硬化的CHB患者, 符合2012年APASL标准而停药后104 wk时, HBeAg阳性患者的病毒学和临床复发率分别为66.6%和59.1%, HBeAg阴性患者的病毒学和临床复发率分别为72.3%和55.9%^[36]。我国一项研究对停用NA治疗的223例CHB患者进行随访, 1年、3年、5年和10年时, HBeAg阳性患者的累积复发率分别为20.3%、23.4%、27.9%和30.9%, 显著低于HBeAg阴性患者的44.7%、52.5%、57.4%和62.3%(P 值均<0.001)^[37]。

患者年龄、巩固治疗时间以及一些病毒学因素可能与NA停药后的病毒学或临床复发风险有关。比利时一项研究表明, 应用NA治疗获得HBeAg血清学转换的62例患者经巩固治疗(中数时间8 mo)停药后, 有30例发生复发, 治疗开始和发生HBeAg血清学转换时的GGT水平较高, 与临床复发风险增加有关^[38]。我国台湾一项研究表明, HBeAg阳性和阴性患者停用TDF时的HBsAg水平较高, 是病毒学复发的独立预测因素, HBeAg阳性和阴性患者停药时的HBsAg水平分别为200 IU/mL和80 IU/mL, 为病毒学复发的最佳预测值^[33]。荷兰一项研究对停止NA治疗的100例CHB患者随访2.5年期间, 39例患者发生临床复发, 治疗结束时的抗-HBe水平较低和HBsAg水平较高, 与临床复发风险较高有关^[39]。韩国一项研究表明, CHB患者停用NA治疗后1年内, 半数以上发生病毒学复发。年龄>40岁和治疗前HBV DNA水平>2000000 IU/mL是HBeAg阳性患者发生病毒学复发的独立风险因素, 年龄>40岁和治疗结束时HBV核心相关抗原(hepatitis B core-related antigen, HBcrAg)水平>3.7 log

IU/mL是HBeAg阴性患者发生病毒学复发的独立风险因素^[40]。我国一项研究表明, 对于HBeAg阳性患者, 患者年龄、NA巩固治疗时间和至发生HBeAg血清学转换的时间为复发的预测因素, 对于HBeAg阴性患者, 患者年龄和至HBV DNA转阴的时间为复发的预测因素^[37]。

HBeAg阴性患者获得病毒学应答后, 继续NA巩固治疗>24 mo, 可以降低停药后的复发风险^[35, 41]。一项系统评价表明, HBeAg阴性患者治疗期间获得病毒学应答>24 mo与≤24 mo相比, 停用NA后12 mo时的持续病毒学应答率分别为75.0%和35.6%($P = 0.005$)^[35]。我国台湾一项研究纳入应用TDF治疗, 持续抑制HBV DNA的85例HBeAg阴性患者, 停药后中位数时间39 wk, 38例患者发生临床复发, 1年累积复发率为52%, TDF治疗持续时间>3年和巩固治疗时间>2年, 可使临床复发率降低至30%^[41]。

5 应用NA和聚乙二醇干扰素联合/序贯治疗方案的血清学应答获益

应用NA治疗患者的HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率较低, 研究人员对NA和聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, PegIFN)联合或序贯治疗方案, 以提高HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率的益处进行了积极探索^[42-47]。

一项研究对HBeAg阳性患者应用TDF单药治疗72 wk(53例), 或者期间(12-36 wk)加用PegIFN α -2b(1.5 μ g/kg/w)联合治疗24 wk(53例), 第72周时, 联合治疗组的HBeAg清除率显著高于TDF单药治疗组(35.8%对比17%, $P = 0.028$)^[42]。全球ARES研究表明, HBeAg阳性患者应用ETV治疗24 wk时, 加用PegIFN联合治疗24 wk, 随访至96 wk时的HBeAg血清学转换率显著提高(分别为13%和26%, $P = 0.036$), 然而, 继续随访至226 wk时, 两组的HBeAg清除率并无显著性差异^[43]。

应用NA和PegIFN联合治疗方案, 对于达到HBsAg下降或清除, 可能具有一定优势^[43-45]。意大利一项研究表明, 应用NA治疗后达到HBV DNA检测不出的HBeAg阴性患者加用PegIFN α -2a(180 μ g/w)联合治疗48 wk, 可以使血清HBsAg水平显著下降, 第48周和96周时, 血清HBsAg水平下降≥50%的患者比例分别为67.4%(29/43)和50.9%(28/55)^[44]。上述ARES长期随访研究也表明, 第226周时, 联合治疗组HBsAg下降1 log₁₀的患者比例显著高于ETV单药治疗组(59%对比28%, $P = 0.02$)^[43]。一项开放标签的大型研究表明, CHB患者应用TDF和PegIFN α -2a联合治疗48 wk, 与TDF单药治疗120 wk或PegIFN单药治疗48 wk相比, 120 wk时的HBsAg清除率显著提高(分别为10.4%、0%和3.5%, P 值分别为<0.001

和 $= 0.002$)^[45]。

有些研究探讨了NA和PegIFN序贯治疗策略的效果^[46, 47]。日本一项研究纳入应用NA治疗后达到HBV DNA检测不出的21例HBeAg阴性患者, 分组至换用PegIFN α -2a治疗(10例)或加用PegIFN α -2a联合治疗(11例), 应用PegIFN序贯治疗与加用PegIFN α -2a联合治疗相比, 与治疗1年时的HBsAg水平下降显著相关($P = 0.012$)^[46]。我国香港一项研究纳入应用ETV治疗后发生HBeAg血清学转换的41例患者, 加用PegIFN α -2a(180 μ g/wk)治疗4 wk后, 停用ETV, 继续应用PegIFN治疗至48 wk, 第72 wk时, 患者的HBeAg血清学转换率高达76%, HBsAg清除率为15%, 基线HBsAg水平是获得HBsAg清除的最佳预测因素^[47]。

6 HCC的发生风险预测

应用NA长期治疗, 可以降低CHB患者的HCC发生风险, 然而, 并未完全消除这一风险。

对1999-2013年韩国死亡证明数据库肝病和肝癌死亡数据进行分析的一项研究表明, 在HBV流行人群中, 随着普遍抗病毒治疗, 肝病的死亡率显著下降, 每年死于肝病的人数减少62.3%, 预期寿命延长, 然而, 发生肝癌的风险人群增加, 每年死于肝癌的人数增加17.8%, 导致肝癌负担加重^[48]。一项回顾性队列研究表明, 与倾向评分匹配的未治疗患者相比, 应用TDF治疗CHB患者的8年HCC累积发生率显著降低(分别为20.13%和4.69%, $P < 0.0001$), 肝硬化是发生HCC风险增加的显著性预测因素^[49]。韩国一项研究表明, 与非活动性CHB患者相比, 应用NA治疗获得HBV DNA持续抑制的CHB患者发生死亡或其他肝脏相关事件的风险相似, 然而, HCC的发生风险仍然较高[风险比(hazard ratio, HR): 3.44, 95%CI: 1.82-6.52, $P < 0.01$]^[50]。欧洲一项多中心队列研究表明, CHB患者应用ETV或TDF治疗最初5年内和5年后, HCC年发生率分别为1.22%和0.73%($P = 0.050$), 无肝硬化患者的HCC年发生率差异无显著性, 而肝硬化患者5年后的HCC年发生率显著下降(由3.22%降至1.57%, $P = 0.039$)。高龄、基线和5年时PLT较低以及5年时LSM ≥ 12 kPa, 是5年后HCC发生风险增加的显著性预测因素^[51]。韩国一项研究表明, 应用ETV治疗最初5年内和5年后, CHB患者整体队列的HCC发生率分别为2.29/100人·年和1.66/100人·年, 无肝硬化亚组队列的HCC发生率分别为0.31/100人·年和0.43/100人·年, 肝硬化亚组队列的HCC发生率分别为4.16/100人·年和2.83/100人·年。对肝硬化亚组队列继续随访至治疗≥7年时, 患者的HCC发生率显著下降, HCC年发生率差异为2.58%($P = 0.020$)^[52]。因此, 亚洲CHB患者长期存

在HCC的发生风险, 凸显长期抗病毒治疗和监测HCC的重要性。

CHB患者即使获得HBeAg血清学转换, 甚至达到HBsAg清除的理想终点, 仍未消除HCC的发生风险^[53-57]。我国香港一项研究纳入723例获得HBeAg清除的患者, 随访至20年时, 患者的累积HCC发生率为7.9%。男性、获得HBeAg清除时年龄较高、肝硬化、白蛋白水平较低、HBV DNA和ALT水平较高, 为HCC发生风险增加的显著因素^[53]。一项荟萃分析纳入16项研究, 包括4910例HBeAg血清学转换的CHB患者, HCC发生风险显著低于HBeAg持续阳性者[相对危险度(relative risk, RR): 0.58, 95%CI: 0.35-0.97, $P = 0.04$], 然而, 合并的HCC发生率仍然高达3.33%(95%CI: 2.28%-4.58%), 尤其是发生HBeAg血清学转换时已经诊断肝硬化或年龄>40岁者发生HCC的风险显著升高^[54]。一项荟萃分析纳入28项研究, 包括34952例HBsAg清除的CHB患者, HCC发生风险显著低于HBsAg持续阳性者(RR: 0.34, 95%CI: 0.20-0.56, $P < 0.001$), 然而, 合并的HCC发生率仍然高达2.29%(95%CI: 1.19%-4.37%), 尤其是发生HBsAg清除时已确诊为肝硬化或年龄超过50岁者发生HCC的风险显著升高^[55]。我国香港一项研究纳入获得HBsAg清除的4568例患者, 中数随访3.4年, 54例患者发生HCC, 1年、3年和5年的累积HCC发生率分别为0.9%、1.3%和1.5%, 年龄超过50岁和性别为男性, 与HCC的发生风险增加独立相关^[56]。我国香港另外一项研究纳入1560例HBsAg血清学清除合并糖尿病的患者, 中数随访3.4年期间, 29例(1.9%)患者发生HCC, 糖尿病与HCC发生风险增加有关(校正的HR为1.85, 95%CI: 1.04-3.28, $P = 0.036$), 时间加权的平均糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平是发生HCC的独立风险因素(校正的HR为1.51, 95%CI: 1.20-1.91, $P < 0.001$), 时间加权的平均HbA1c水平 $\geq 7\%$ 和 $< 7\%$ 患者的5年累积HCC发生率分别为4.0%和1.8%($P = 0.035$)^[57]。

研究表明, CHB患者的年龄、性别、肝硬化状态、病毒学因素和治疗应答情况可能与HCC的发生风险有关^[33,58-62]。美国一项研究纳入应用ETV长期治疗的646例患者, 中数随访4年期间, 17例(2.6%)患者发生HCC, 其中, 无肝硬化和肝硬化患者的HCC发生率分别为1.5%和13.1%, 高龄和肝硬化状态是发生HCC的预测因素^[58]。韩国一项研究纳入接受ETV治疗 ≥ 6 mo的356例CHB初治患者, 中数随访时间为3.6年, 45例(12.6%)患者发生HCC, 高龄、饮酒和肝硬化伴显著门脉高压症(食管胃底静脉曲张或腹水)是HCC发生风险增加的独立预测因素^[59]。日本一项研究表明, 对于应用NA治疗后达到血清HBV DNA检测不出的CHB患者, 高龄、肝硬化和血清

HBcrAg水平较高, 是HCC发生风险增加的预测因素^[60]。我国台湾一项研究表明, 对于应用ETV治疗的肝硬化患者, 基线时高龄、男性、HBeAg阳性和甲胎蛋白(alfa-fetoprotein, AFP)水平 ≥ 7 ng/mL以及治疗1年时的病毒学应答不佳, 是HCC发生风险增加的预测因素^[33]。韩国一项研究表明, HBeAg阳性患者应用ETV或TDF治疗2年内达到完全病毒学抑制, 可以降低HCC的发生风险, 累积HCC发生率显著低于未达到完全病毒学抑制者[HR分别为3.38(95%CI: 1.24-9.23, $P = 0.018$)和4.54(95%CI: 1.03-19.93, $P = 0.045$)]^[61]。韩国一项回顾性队列研究表明, CHB患者应用ETV治疗期间, 低水平病毒血症(HBV DNA水平 < 2000 IU/mL)和维持病毒学应答[HBV DNA持续检测不出(< 12 IU/mL)]患者的5年HCC发生率分别为14.3%和7.5%($P = 0.015$), 对于无肝硬化的患者, 低水平病毒血症和维持病毒学应答者的HCC发生风险并无显著性差异, 然而, 对于肝硬化患者, 低水平病毒血症与HCC发生风险增加显著相关, 低水平病毒血症与维持病毒学应答者的5年HCC发生率分别为23.4%和10.3%($P = 0.002$)^[62]。

FIB-4指数可用于预测CHB患者的HCC发生风险^[63-65]。我国台湾一项研究表明, 对于无肝硬化的CHB患者, FIB-4指数 < 1.29 , 有助于确定患者发生HCC的风险最低^[63]。另外一项研究对1325例应用ETV治疗的NA初治患者中数随访4.1年期间, 105例(7.9%)患者发生HCC, 患者年龄、糖尿病状态和改良的FIB-4指数为发生HCC的独立预测因素^[64]。韩国一项研究表明, 对于低水平病毒血症(HBV DNA < 2000 IU/mL)的CHB患者, 以0.5作为切点值的APRI用于预测HCC发生风险的特异度较高而敏感度较低, 以1.45作为切点值的FIB-4指数用于预测HCC发生风险的敏感度较高而特异度较低, 联合应用APRI和FIB-4指数, 可以对低病毒血症CHB患者的HCC风险进行分层^[65]。

日本一项研究纳入应用NA治疗超过1年的141例CHB患者, 血清WFA+-M2BP水平较高和HBcrAg阳性, 可以预测HCC的发生风险^[66]。日本另外一项研究纳入应用ETV或TDF治疗1年以上, HBV DNA控制良好的234例CHB患者, 随访中数时间51 mo期间, 24例患者发生HCC, 男性、治疗48 wk时的AFP水平 ≥ 9.65 ng/mL和Mac-2结合蛋白糖基化异构体水平 ≥ 1.215 , 是HCC发生风险增加的独立预测因素, 基于上述3个因素建立评分系统, 评分为0、1、2和 ≥ 3 组患者的2年累积HCC发生率分别为0、5.4%、23.4%和75%^[67]。

韩国研究人员报告了LSM用于预测CHB患者HCC发生风险的价值^[69-72]。一项研究纳入接受NA长期治疗的CHB患者, 在APRI和FIB-4指数评分较低或不一致

表 2 不同研究对慢性乙型肝炎患者的肝细胞癌发生风险因素进行评估

| 作者 | 研究人群 | 预测因素 |
|---------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Nguyen等 ^[49] | TDF治疗 | 肝硬化状态 |
| Papathodoridis等 ^[51] | ETV或TDF治疗 | 年龄、基线和5年时PLT以及5年时LSM |
| Fung等 ^[53] | 获得HBeAg清除 | 性别、年龄、肝硬化状态、白蛋白、HBV DNA和ALT水平 |
| Zhou等 ^[54] | 获得HBeAg血清学转换 | 肝硬化状态、年龄>40岁 |
| Liu等 ^[55] | 获得HBsAg清除 | 肝硬化状态、年龄>50岁 |
| Yip等 ^[56] | 获得HBsAg清除 | 男性、年龄>50岁 |
| Cheuk-Fung等 ^[57] | 获得HBsAg清除, 合并糖尿病 | 平均糖化血红蛋白水平 |
| Ahn等 ^[58] | ETV治疗 | 年龄、肝硬化状态 |
| Shim等 ^[59] | ETV治疗 | 年龄、饮酒和肝硬化伴显著门脉高压症 |
| Ando等 ^[60] | 获得病毒学应答 | 年龄、肝硬化和血清HBcrAg水平 |
| Su等 ^[63] | 肝硬化, ETV治疗 | 年龄、性别、HBeAg状态、AFP和治疗1年时病毒学应答 |
| Nam等 ^[61] | HBeAg阳性, ETV或TDF治疗 | 2年内达到病毒学应答 |
| Kim等 ^[62] | 肝硬化, ETV治疗 | 低水平病毒血症对比维持病毒学应答 |
| Tseng等 ^[63] | 无肝硬化的CHB | FIB-4指数 |
| Wang等 ^[64] | ETV治疗 | 年龄、糖尿病状态和改良的FIB-4指数 |
| Paik等 ^[65] | 低水平病毒血症 | APRI和FIB-4指数 |
| Kawaguchi等 ^[66] | NA治疗 | 血清WFA+-M2BP水平和HBcrAg阳性 |
| Shinkai等 ^[67] | 获得病毒学应答 | 性别、48 wk时, AFP水平和Mac-2结合蛋白糖基化异构体水平 |
| Song等 ^[68] | NA长期治疗 | LSM |
| Jeon等 ^[69] | 肝硬化 | 年龄、性别、糖尿病、LSM |
| Jeon等 ^[70] | CHB | LSM+REACH-B评分 |
| Kim等 ^[71] | 进展期肝纤维化或肝硬化, 抗病毒治疗 | LSM |

CHB: 慢性乙型肝炎; TDF: 替诺福韦; ETV: 恩替卡韦; PLT: 血小板计数; LSM: 肝脏硬度值; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AFP: 甲胎蛋白; APRI: 天冬氨酸氨基转移酶/血小板比值指数; NA: 核苷(酸)类似物; WFA+-M2BP: 多花紫藤凝集素阳性Mac-2结合蛋白。

的患者中, LSM较高(>6 kPa)的比例高达39.9%, LSM<6 kPa、6-9 kPa和>9 kPa患者的3年HCC发生率分别为1.1%、2.0%和6.8%, 因此, LSM可以对包括APRI和FIB-4指数评分较低或不一致的CHB患者进行HCC风险分层^[68]。另外一项研究对540例CHB肝硬化患者进行随访, 肝硬化的诊断基于血小板计数 $<100 \times 10^9/L$, 超声检查显示肝硬化迹象或者已经发生腹水、食管胃底静脉曲张或肝性脑病等肝硬化的并发症, 多变量分析表明, 连同年龄较轻、性别为女性和无糖尿病状态, 与LSM值>13 kPa相比, LSM值 ≤ 13 kPa是HCC发生风险较低的独立预测因素。将LSM值替代HBV DNA水平, 纳入REACH-B评分(基于性别、年龄、ALT水平、HBeAg阳性状态和HBV DNA水平), 改良REACH-B评分对HCC发生风险的预测价值优于REACH-B、CU-HCC(基于患者年龄、白蛋白、胆红素、HBV DNA和肝硬化状态)和LSM-HCC评分系统(基于患者年龄、白蛋白、HBV DNA和LSM值)等其他预测模型^[69]; 研究人员对1397例CHB患者连续检测LSM(间隔>6 mo), 不同时间点的上述四种预测模型均可预测HCC发生风险, 改良REACH-B评分为最适宜的预测模型^[70]。另外一项研究

纳入209例CHB进展期肝纤维化或肝硬化患者, 抗病毒治疗2年后, 140例(67.0%)患者的LSM低于肝硬化切点值(11.6 kPa), 与HCC的发生风险降低独立相关(HR: 0.485, $P = 0.047$), LSM仍然处于肝硬化范围者的HCC发生风险显著增加($P = 0.020$)^[71]。

因此, 应用NA长期治疗, 即使CHB患者已经发生HBeAg血清学转换甚至HBsAg清除, 仍然长期存在HCC的发生风险, 所以, 强调HCC的长期监测, 尤其是对于高龄、男性、肝硬化状态、合并糖尿病、病毒学应答欠佳或LSM较高等因素(表2), 提示为HCC发生风险较高的患者, 更加强调密切监测HCC的重要性。总之, 应用血清标志物或瞬时弹性成像等无创性检测方法, 可以准确评估CHB患者的疾病严重程度, 对存在显著炎症和(或)纤维化者, 及时启动抗病毒治疗。应用ETV或TDF等长期治疗, 可以延缓和减少肝硬化、肝脏失代偿及HCC的发生风险, 然而, 并未完全消除HCC风险, 应用NA和PegIFN联合或序贯治疗方案, 对于提高HBeAg血清学转换率及HBsAg清除率可能具有一定益处, 根据患者年龄、性别、肝硬化状态、病毒学因素和治疗应答情况以及肝脏瞬时弹性成像检测的LSM, 可以预测HCC的发

生风险。

随着对CHB疾病严重度的评估更加精准, 有助于确定抗病毒治疗的时机, 通过优化治疗方案, 可以提高患者的HBeAg血清学转换率和HBsAg清除率, 改善患者的长期转归, 然而, 如何进一步降低HCC的发生风险, 仍然是CHB临床管理工作中的重大挑战。

7 参考文献

- Shim JJ, Kim JW, Oh CH, Lee YR, Lee JS, Park SY, Kim BH, Oh IH. Serum alanine aminotransferase level and liver-related mortality in patients with chronic hepatitis B: A large national cohort study. *Liver Int* 2018; 38: 1751-1759 [PMID: 29377574 DOI: 10.1111/liv.13705]
- Li J, Zhang TY, Song LW, Qi X, Yu XP, Li FH, Zhou P, Qin YL, Yang L, Zhao JH, Mao RC, Zhang YM, Wang JY, Yang FF, Zhu HX, Yang SS, Huang YX, Yuan Q, Zhang J, Zhang JM, Xia NS. Role of quantitative hepatitis B core antibody levels in predicting significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal or near-normal alanine aminotransferase levels. *Hepatol Res* 2018; 48: E133-E145 [PMID: 28707778 DOI: 10.1111/hepr.12937]
- Li Q, Lu C, Li W, Huang Y, Chen L. Globulin-platelet model predicts significant fibrosis and cirrhosis in CHB patients with high HBV DNA and mildly elevated alanine transaminase levels. *Clin Exp Med* 2018; 18: 71-78 [PMID: 28884309 DOI: 10.1007/s10238-017-0472-3]
- Wang J, Xia J, Zhang R, Yan X, Yang Y, Zhao X, Chang H, Wang G, Chen G, Liu Y, Chen Y, Jia B, Zhang Z, Ding W, Huang R, Wu C. A novel index using routine clinical parameters for predicting significant liver inflammation in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1151-1160 [PMID: 29741221 DOI: 10.1111/jvh.12925]
- Liu D, Li J, Lu W, Wang Y, Zhou X, Huang D, Li X, Ding R, Zhang Z. Gamma-glutamyl transpeptidase to cholinesterase and platelet ratio in predicting significant liver fibrosis and cirrhosis of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect* 2018; 6: 2 [PMID: 29906588 DOI: 10.1016/j.cmi.2018.06.002]
- Li J, Mao RC, Li XL, Zheng JW, Qi X, Yuan Q, Zhang J, Zhang JM, Xia NS. A novel noninvasive index for the prediction of moderate to severe fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 482-489 [PMID: 29396134 DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.028]
- Yeh CS, Hsu CW, Liang KH, Chen YC, Lin CL, Chien RN, Hu TH, Lin WR, Lai MW, Chu YD, Yeh CT. Development of a fibrosis index including hepatitis B virus basal core promoter A1762T mutation for pretherapeutic evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1530-1537 [PMID: 29424069 DOI: 10.1111/jgh.14120]
- Wu D, Rao Q, Chen W, Ji F, Xie Z, Huang K, Chen E, Zhao Y, Ouyang X, Zhang S, Jiang Z, Zhang L, Xu L, Gao H, Li L. Development and validation of a novel score for fibrosis staging in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2018; 38: 1930-1939 [PMID: 29654711 DOI: 10.1111/liv.13756]
- Zou X, Zhu MY, Yu DM, Li W, Zhang DH, Lu FJ, Gong QM, Liu F, Jiang JH, Zheng MH, Kuno A, Narimatsu H, Zhang Y, Zhang XX. Serum WFA+ M2BP levels for evaluation of early stages of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int* 2017; 37: 35-44 [PMID: 27300763 DOI: 10.1111/liv.13188]
- Xu Z, Shen J, Pan X, Wei M, Liu L, Wei K, Liu L, Yang H, Huang J. Predictive value of serum Golgi protein 73 for prominent hepatic necroinflammation in chronic HBV infection. *J Med Virol* 2018; 90: 1053-1062 [PMID: 29424455 DOI: 10.1002/jmv.25045]
- Deng Y, Zhao H, Zhou J, Yan L, Wang G; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Angiopoietin-like protein as a novel marker for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal to minimally raised ALT. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 650 [PMID: 28962551 DOI: 10.1186/s12879-017-2728-7]
- Deng Y, Zhao H, Zhou J, Yan L, Wang G; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Complement 5a is an indicator of significant fibrosis and earlier cirrhosis in patients chronically infected with hepatitis B virus. *Infection* 2017; 45: 75-81 [PMID: 27605044 DOI: 10.1007/s15010-016-0942-7]
- Kim WR, Berg T, Asselah T, Flisiak R, Fung S, Gordon SC, Janssen HL, Lampertico P, Lau D, Bornstein JD, Schall RE, Dinh P, Yee LJ, Martins EB, Lim SG, Loomba R, Petersen J, Buti M, Marcellin P. Evaluation of APRI and FIB-4 scoring systems for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2016; 64: 773-780 [PMID: 26626497 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.012]
- Lang S, Kütting F, Staub A, Schramowski J, Schramm C, Kasper P, Goesser T, Steffen HM, Demir M. Performance of simple noninvasive scoring systems for the prediction of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1235-1240 [PMID: 28885276 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000977]
- Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, Liu XE, Zhuang H. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 458-469 [PMID: 26669632 DOI: 10.1111/apt.13488]
- Li Y, Cai Q, Zhang Y, Xie Q, Xu N, Jiang X, Li J, Li X, Zhang Z. Development of algorithms based on serum markers and transient elastography for detecting significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients: Significant reduction in liver biopsy. *Hepatol Res* 2016; 46: 1367-1379 [PMID: 26970087 DOI: 10.1111/hepr.12696]
- Cho JY, Sohn W, Sinn DH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, Lee JH. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 636-646 [PMID: 27809454 DOI: 10.3904/kjim.2016.096]
- Lam YF, Seto WK, Wong D, Cheung KS, Fung J, Mak LY, Yuen J, Chong CK, Lai CL, Yuen MF. Seven-Year Treatment Outcome of Entecavir in a Real-World Cohort: Effects on Clinical Parameters, HBsAg and HBcrAg Levels. *Clin Transl Gastroenterol* 2017; 8: e125 [PMID: 29072673 DOI: 10.1038/ctg.2017.51]
- Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Suzuki Y, Kumada H. Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 2019; 54: 182-193 [PMID: 30136216 DOI: 10.1007/s00535-018-1502-y]
- Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C, Hartmann H, Wiese M, Boeker K, Loehr HF, John C, Leuschner M, Trautwein C, Felten G, Trein A, Krause W, Ruppert S, Warger T, Hueppe D. Effectiveness and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic Hepatitis B: A 3-Year Prospective Field Practice Study in Germany. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 3061-3071 [PMID: 26576555 DOI: 10.1007/s10620-015-3960-x]
- Liu Y, Corsa AC, Buti M, Cathcart AL, Flaherty JF, Miller MD, Kitrinis KM, Marcellin P, Gane EJ. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg-

- patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat* 2017; 24: 68-74 [PMID: 27658343 DOI: 10.1111/jvh.12613]
- 22 Wong D, Littlejohn M, Yuen L, Jackson K, Mason H, Bayliss J, Rosenberg G, Gaggar A, Kitrinis K, Subramanian M, Marcellin P, Buti M, Janssen HLA, Gane E, Locarnini S, Thompson A, Reville PA. HBeAg levels at week 24 predict response to 8 years of tenofovir in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 114-122 [PMID: 29023803 DOI: 10.1111/apt.14362]
 - 23 Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Suzuki Y, Kumada H. Efficacy of long-term tenofovir-based rescue therapy in patients with chronic hepatitis B refractory to nucleoside/nucleotide analogs. *J Gastroenterol* 2017; 52: 641-651 [PMID: 27699721 DOI: 10.1007/s00535-016-1270-5]
 - 24 Lim YS, Lee YS, Gwak GY, Byun KS, Kim YJ, Choi J, An J, Lee HC, Yoo BC, Kwon SY. Monotherapy with tenofovir disoproxil fumarate for multiple drug-resistant chronic hepatitis B: 3-year trial. *Hepatology* 2017; 66: 772-783 [PMID: 28370419 DOI: 10.1002/hep.29187]
 - 25 Kim DY, Lee HW, Song JE, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Park JY. Switching from tenofovir and nucleoside analogue therapy to tenofovir monotherapy in virologically suppressed chronic hepatitis B patients with antiviral resistance. *J Med Virol* 2018; 90: 497-502 [PMID: 29077211 DOI: 10.1002/jmv.24986]
 - 26 Wang PC, Wei TY, Tseng TC, Lin HH, Wang CC. Cirrhosis has no impact on therapeutic responses of entecavir for chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 946-950 [PMID: 28538267 DOI: 10.1097/MEG.0000000000000897]
 - 27 Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2018; 68: 425-434 [PMID: 29108132 DOI: 10.1002/hep.29640]
 - 28 Berg T, Simon KG, Mauss S, Schott E, Heyne R, Klass DM, Eisenbach C, Welzel TM, Zachoval R, Felten G, Schulze-Zur-Wiesch J, Cornberg M, Op den Brouw ML, Jump B, Reiser H, Gallo L, Warger T, Petersen J; FINITE CHB study investigators [First investigation in stopping TDF treatment after long-term virological suppression in HBeAg-negative chronic hepatitis B]. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study. *J Hepatol* 2017; 67: 918-924 [PMID: 28736139 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.012]
 - 29 Chen CH, Hung CH, Wang JH, Lu SN, Hu TH, Lee CM. Long-term incidence and predictors of hepatitis B surface antigen loss after discontinuing nucleoside analogues in noncirrhotic chronic hepatitis B patients. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 997-1003 [PMID: 29288020 DOI: 10.1016/j.cmi.2017.12.013]
 - 30 Chang Y, Choe WH, Sinn DH, Lee JH, Ahn SH, Lee H, Shim JJ, Jun DW, Park SY, Nam JY, Cho EJ, Yu SJ, Lee DH, Lee JM, Kim YJ, Kwon SY, Paik SW, Yoon JH. Nucleos(t)ide Analogue Treatment for Patients With Hepatitis B Virus (HBV) e Antigen-Positive Chronic HBV Genotype C Infection: A Nationwide, Multicenter, Retrospective Study. *J Infect Dis* 2017; 216: 1407-1414 [PMID: 29029102 DOI: 10.1093/infdis/jix506]
 - 31 Papatheodoridis GV, Sympsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, van Boemmel F, Buti M, Goulis J, Calleja JL, Chi H, Manolakopoulos S, Loglio A, Siakavellas S, Gatselis N, Keskin O, Lehretz M, Savvidou S, de la Revilla J, Hansen BE, Kourikou A, Vlachogiannakos I, Galanis K, Idilman R, Colombo M, Esteban R, Janssen HLA, Berg T, Lampertico P. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population. *J Hepatol* 2018; 68: 1129-1136 [PMID: 29427727 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.031]
 - 32 Kim BG, Park NH, Lee SB, Lee H, Lee BU, Park JH, Jung SW, Jeong ID, Bang SJ, Shin JW. Mortality, liver transplantation and hepatic complications in patients with treatment-naïve chronic hepatitis B treated with entecavir vs tenofovir. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1565-1575 [PMID: 29998592 DOI: 10.1111/jvh.12971]
 - 33 Su TH, Hu TH, Chen CY, Huang YH, Chuang WL, Lin CC, Wang CC, Su WW, Chen MY, Peng CY, Chien RN, Huang YW, Wang HY, Lin CL, Yang SS, Chen TM, Mo LR, Hsu SJ, Tseng KC, Hsieh TY, Suk FM, Hu CT, Bair MJ, Liang CC, Lei YC, Tseng TC, Chen CL, Kao JH; C-TEAM study group and the Taiwan Liver Diseases Consortium. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016; 36: 1755-1764 [PMID: 27634134 DOI: 10.1111/liv.13253]
 - 34 Jang JW, Choi JY, Kim YS, Yoo JJ, Woo HY, Choi SK, Jun CH, Lee CH, Sohn JH, Tak WY, Lee YR, Han KH. Effects of Virologic Response to Treatment on Short- and Long-term Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1954-1963.e3 [PMID: 29753085 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.063]
 - 35 Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, Petersen J. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016; 63: 1481-1492 [PMID: 27100145 DOI: 10.1002/hep.28438]
 - 36 Chen CH, Hsu YC, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Lee CM, Hu TH. The incidence and predictors of HBV relapse after cessation of tenofovir therapy in chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018; 25: 590-597 [PMID: 29274189 DOI: 10.1111/jvh.12851]
 - 37 Liu F, Liu ZR, Li T, Liu Y, Zhang M, Xue Y, Zhang LX, Ye Q, Fan XP, Wang L. Varying 10-year off-treatment responses to nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B according to their pretreatment hepatitis B e antigen status. *J Dig Dis* 2018; 19: 561-571 [PMID: 30098114 DOI: 10.1111/1751-2980.12654]
 - 38 Van Hees S, Bourgeois S, Van Vlierberghe H, Sersté T, Francque S, Michielsens P, Sprengers D, Reynaert H, Henrion J, Negrin Dastis S, Delwaide J, Lasser L, Decaestecker J, Orlent H, Janssens F, Robaey G, Colle I, Stärkel P, Moreno C, Nevens F, Vanwolleghem T; Belgian NA Stop Study Group. Stopping nucleos(t)ide analogue treatment in Caucasian hepatitis B patients after HBeAg seroconversion is associated with high relapse rates and fatal outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 1170-1180 [PMID: 29498078 DOI: 10.1111/apt.14560]
 - 39 Chi H, Li Z, Hansen BE, Yu T, Zhang X, Sun J, Hou J, Janssen HLA, Peng J. Serum Level of Antibodies Against Hepatitis B Core Protein Is Associated With Clinical Relapse After Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 182-191.e1 [PMID: 29902645 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.047]
 - 40 Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim do Y, Han KH, Ahn SH. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2016; 51: 830-839 [PMID: 26687058 DOI: 10.1007/s00535-015-1153-1]
 - 41 Jeng WJ, Chen YC, Sheen IS, Lin CL, Hu TH, Chien RN, Liaw YF. Clinical Relapse After Cessation of Tenofovir Therapy in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol* 2016; 14: 1813-1820.e1 [PMID: 27404969 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.07.002]
- 42 Jindal A, Vyas AK, Kumar D, Kumar G, Sharma MK, Sarin SK. Higher efficacy of pegylated interferon- α 2b add-on therapy in hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B patients on tenofovir monotherapy. *Hepatol Res* 2018; 48: 451-458 [PMID: 29314573 DOI: 10.1111/hepr.13049]
- 43 van Campenhout MJH, Brouwer WP, Xie Q, Guo S, Chi H, Qi X, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Zhang NP, Idilman R, Reesink HW, Diculescu M, Simon K, Akdogan M, Mazur W, de Knecht RJ, Verhey E, Hansen BE, Janssen HLA; ARES Study Group. Long-term follow-up of patients treated with entecavir and peginterferon add-on therapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B infection: ARES long-term follow-up. *J Viral Hepat* 2019; 26: 109-117 [PMID: 30187612 DOI: 10.1111/jvh.12997]
- 44 Lampertico P, Brunetto MR, Craxi A, Gaeta GB, Rizzetto M, Rozzi A, Colombo M; HERMES Study Group. Add-on peginterferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy for Caucasian patients with hepatitis B 'e' antigen-negative chronic hepatitis B genotype D. *J Viral Hepat* 2019; 26: 118-125 [PMID: 30187599 DOI: 10.1111/jvh.12999]
- 45 Ahn SH, Marcellin P, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkhatab M, Chuang WL, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Guyer W, Jump B, Chan A, Subramanian M, Crans G, Fung S, Buti M, Gaeta GB, Hui AJ, Papatheodoridis G, Flisiak R, Chan HLY. Hepatitis B Surface Antigen Loss with Tenofovir Disoproxil Fumarate Plus Peginterferon Alfa-2a: Week 120 Analysis. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 3487-3497 [PMID: 30136045 DOI: 10.1007/s10620-018-5251-9]
- 46 Tatsukawa Y, Tsuge M, Kawakami Y, Hiyama Y, Murakami E, Kurihara M, Nomura M, Tsushima K, Uchida T, Nakahara T, Miki D, Kawaoka T, Abe-Chayama H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Kawakami H, Chayama K. Reduction of hepatitis B surface antigen in sequential versus add-on pegylated interferon to nucleoside/nucleotide analogue therapy in HBe-antigen-negative chronic hepatitis B patients: a pilot study. *Antivir Ther* 2018 [PMID: 29856363 DOI: 10.3851/IMP3240]
- 47 Chan HLY, Chan FWS, Hui AJ, Li MKK, Chan KH, Wong GLH, Loo CK, Chim AML, Tse CH, Wong VWS. Switching to peginterferon for chronic hepatitis B patients with hepatitis B e antigen seroconversion on entecavir - A prospective study. *J Viral Hepat* 2019; 26: 126-135 [PMID: 30187604 DOI: 10.1111/jvh.13000]
- 48 Choi J, Han S, Kim N, Lim YS. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population. *Hepatology* 2017; 66: 1454-1463 [PMID: 28628942 DOI: 10.1002/hep.29321]
- 49 Nguyen MH, Yang HI, Le A, Henry L, Nguyen N, Lee MH, Zhang J, Wong C, Wong C, Trinh H. Reduced Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis B Treated With Tenofovir-A Propensity Score-Matched Study. *J Infect Dis* 2019; 219: 10-18 [PMID: 29982737 DOI: 10.1093/infdis/jiy391]
- 50 Cho YY, Lee JH, Chang Y, Nam JY, Cho H, Lee DH, Cho EJ, Lee DH, Yu SJ, Lee JM, Kim YJ, Yoon JH. Comparison of overall survival between antiviral-induced viral suppression and inactive phase chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1161-1171 [PMID: 29741286 DOI: 10.1111/jvh.12927]
- 51 Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, Calleja JL, Sympa V, Goulis J, Manolakopoulos S, Loglio A, Siakavellas S, Keskin O, Gatselis N, Hansen BE, Lehretz M, de la Revilla J, Savvidou S, Kourikou A, Vlachogiannakos I, Galanis K, Yurdaydin C, Berg T, Colombo M, Esteban R, Janssen HLA, Lampertico P. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 66: 1444-1453 [PMID: 28622419 DOI: 10.1002/hep.29320]
- 52 Kim BG, Park NH, Lee SB, Jeon S, Park JH, Jung SW, Jeong ID, Bang SJ, Shin JW. The risk of hepatocellular carcinoma within and beyond the first 5 years of entecavir in Korean patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2018; 38: 2269-2276 [PMID: 30052303 DOI: 10.1111/liv.13938]
- 53 Fung J, Cheung KS, Wong DK, Mak LY, To WP, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Long-term outcomes and predictive scores for hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface antigen seroclearance after hepatitis B e-antigen seroclearance. *Hepatology* 2018; 68: 462-472 [PMID: 29534307 DOI: 10.1002/hep.29874]
- 54 Zhou TC, Lai X, Feng MH, Tang Y, Zhang L, Wei J. Systematic review and meta-analysis: Development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis e antigen seroconversion. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1172-1179 [PMID: 29741285 DOI: 10.1111/jvh.12928]
- 55 Liu F, Wang XW, Chen L, Hu P, Ren H, Hu HD. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1253-1261 [PMID: 27117732 DOI: 10.1111/apt.13634]
- 56 Yip TC, Chan HL, Wong VW, Tse YK, Lam KL, Wong GL. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 2017; 67: 902-908 [PMID: 28652084 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.019]
- 57 Cheuk-Fung Yip T, Wai-Sun Wong V, Lik-Yuen Chan H, Tse YK, Pik-Shan Kong A, Long-Yan Lam K, Chung-Yan Lui G, Lai-Hung Wong G. Effects of Diabetes and Glycemic Control on Risk of Hepatocellular Carcinoma After Seroclearance of Hepatitis B Surface Antigen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 765-773.e2 [PMID: 29246694 DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.009]
- 58 Ahn J, Lim JK, Lee HM, Lok AS, Nguyen M, Pan CQ, Mannalithara A, Te H, Reddy KR, Trinh H, Chu D, Tran T, Lau D, Leduc TS, Min A, Trong Le L, Bae H, Van Tran S, Do S, Hann HW, Wong C, Han S, Pillai A, Park JS, Tong M, Scaglione S, Woog J, Kim WR. Lower Observed Hepatocellular Carcinoma Incidence in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Entecavir: Results of the ENUMERATE Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1297-1304 [PMID: 27325221 DOI: 10.1038/ajg.2016.257]
- 59 Shim JJ, Oh CH, Kim JW, Lee CK, Kim BH. Liver cirrhosis stages and the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1029-1036 [PMID: 28562104 DOI: 10.1080/00365521.2017.1335773]
- 60 Ando Y, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, Ishikawa T, Nakano I, Hirooka Y, Goto H. Cumulative incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B who achieved sustained disappearance of viremia by nucleos(t)ide analog treatment. *Hepatol Res* 2018; 48: E240-E251 [PMID: 28865403 DOI: 10.1111/hepr.12976]
- 61 Nam JY, Chang Y, Cho H, Kang SH, Cho YY, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Kim YJ. Delayed viral suppression during antiviral therapy is associated with increased hepatocellular carcinoma rates in HBeAg-positive high viral load chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2018; 25: 552-560 [PMID: 29194870 DOI: 10.1111/jvh.12838]
- 62 Kim JH, Sinn DH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment. *Hepatology* 2017; 66: 335-343 [PMID: 28622419 DOI: 10.1002/hep.29320]

- 28012257 DOI: 10.1002/hep.28916]
- 63 Tseng TC, Liu CJ, Su TH, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Wang CC, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Fibrosis-4 Index Helps Identify HBV Carriers With the Lowest Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1564-1574 [PMID: 28853728 DOI: 10.1038/ajg.2017.254]
 - 64 Wang HW, Lai HC, Hu TH, Su WP, Lu SN, Lin CH, Hung CH, Chuang PH, Wang JH, Lee MH, Chen CH, Peng CY. Stratification of hepatocellular carcinoma risk through modified FIB-4 index in chronic hepatitis B patients on entecavir therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 442-449 [PMID: 29968933 DOI: 10.1111/jgh.14372]
 - 65 Paik N, Sinn DH, Lee JH, Oh IS, Kim JH, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW. Non-invasive tests for liver disease severity and the hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with low-level viremia. *Liver Int* 2018; 38: 68-75 [PMID: 28581248 DOI: 10.1111/liv.13489]
 - 66 Kawaguchi K, Honda M, Ohta H, Terashima T, Shimakami T, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Komura T, Unoura M, Kaneko S. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts hepatocellular carcinoma incidence and recurrence in nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2018; 53: 740-751 [PMID: 28849280 DOI: 10.1007/s00535-017-1386-2]
 - 67 Shinkai N, Nojima M, Iio E, Matsunami K, Toyoda H, Murakami S, Inoue T, Ogawa S, Kumada T, Tanaka Y. High levels of serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogues. *J Gastroenterol* 2018; 53: 883-889 [PMID: 29288305 DOI: 10.1007/s00535-017-1424-0]
 - 68 Song BG, Sinn DH, Chi S, Kim K, Kang W, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW. Additional role of liver stiffness measurement in stratifying residual hepatocellular carcinoma risk predicted by serum biomarkers in chronic hepatitis B patients under antiviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1447-1452 [PMID: 30063482 DOI: 10.1097/MEG.0000000000001226]
 - 69 Jeon MY, Lee HW, Kim SU, Heo JY, Han S, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH. Subcirrhotic liver stiffness by FibroScan correlates with lower risk of hepatocellular carcinoma in patients with HBV-related cirrhosis. *Hepatol Int* 2017; 11: 268-276 [PMID: 28224351 DOI: 10.1007/s12072-017-9789-y]
 - 70 Jeon MY, Lee HW, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Han KH, Ahn SH. Feasibility of dynamic risk prediction for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2018; 38: 676-686 [PMID: 28865176 DOI: 10.1111/liv.13583]
 - 71 Kim BS, Seo YS, Kim YS, Lee CH, Lee HA, Um SH, Yoo JJ, Kim SG, Suh SJ, Jung YK, Ahn SH, Han KH, Yim HJ, Kim SU; Korean Transient Elastography Study Group. Reduced risk of hepatocellular carcinoma by achieving a subcirrhotic liver stiffness through antiviral agents in hepatitis B virus-related advanced fibrosis or cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 503-510 [PMID: 28666070 DOI: 10.1111/jgh.13854]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

