



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.001

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.001

· 综述与讲座 ·

# 消除乙型病毒性肝炎:道阻且长,行则将至

徐晓岚 阮冰

[关键词] 疫苗; 母婴传播; 乙型病毒性肝炎筛查; 抗病毒药物; 健康管理

乙型肝炎病毒(HBV)自20世纪60年代在澳大利亚土著居民血清中被发现以来,已成为世界性公共卫生难题。根据WHO最新发布的全球肝炎报告显示,2015年共有2.57亿人(约占世界总人口3.5%)感染HBV,约90万人因此死亡;全球HBV表面抗原(HBsAg)阳性者中我国约占30%<sup>[1]</sup>。WHO估计,若保持现有干预措施,到2030年我国仍将有6000万乙型病毒性肝炎(简称乙肝)感染者和68万乙肝相关死亡病例<sup>[2]</sup>。2016年5月,第69届世界卫生大会发布了首个针对病毒性肝炎的全球策略,即2030年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁,其核心目标是基于2015年的基线数据,2030年乙肝新发感染率减少90%,乙肝相关病死率减少65%,建议消除病毒性肝炎要从推广乙肝免疫计划、预防母婴传播、提高血制品和注射安全、预防吸毒人群内部的肝炎传播及提高乙肝的诊断率和治疗率5个方面着手<sup>[1]</sup>。本文从我国的国情出发,结合WHO上述五大措施,从传染病防控的3个环节(即控制传染源、切断传播途径和保护乙肝人群)阐述我国在消除HBV感染道路上取得的成就、面对的挑战及努力的方向。

## 一、保护易感人群

感染HBV后的临床转归取决于病毒本身与宿主免疫功能之间的相互作用,病毒复制所激发的免疫反应会导致肝脏的炎症和损伤<sup>[3]</sup>。围生期或儿童时期感染HBV后,90%的患者将发展成慢性乙肝,而成人感染HBV后95%可自愈,因此,目前全球HBV现症感染者大部分来自母婴传播和儿童期感染,对5岁以下儿童的预防工作是消除乙肝的基本措施<sup>[1]</sup>。

## 1. 新生儿及儿童计划免疫显著减少乙肝的新发感染率

我国从1992年开始推行乙肝重组疫苗免疫,于2002年将乙肝疫苗纳入扩大免疫计划,为14岁以下儿童免费注射乙肝疫苗。自1992年至2006年,1~59岁人群HBsAg流行率从9.75%下降至7.2%,5岁以下儿童HBsAg流行率从9.67%下降至1.00%。至2014年,1~29岁人群HBsAg流行率已降至2.64%,其中5岁以下儿童HBsAg流行率仅为0.32%<sup>[4-6]</sup>。上述变化得益于乙肝疫苗免疫计划的实施。我国2008年已实现WHO要求的2030年儿童乙肝疫苗接种覆盖率达90%的目标,至2018年,出生24小时内的首剂乙肝疫苗接种覆盖率达96%,而3剂全程接种覆盖率达99%<sup>[7]</sup>。采用数学模型分析新生儿乙肝疫苗接种对降低乙肝流行率的独立影响,发现即使是在新生儿首剂和三剂疫苗接种覆盖率较低的上个世纪九十年代,新生儿时期免疫对降低HBsAg流行率的贡献率达50%,而在2005年出生队列中,贡献率达到了95%<sup>[8]</sup>,因此,新生儿普遍接种乙肝疫苗是我国5岁以下儿童HBsAg流行率显著降低的决定性因素。

## 2. 应着手制定适宜的成人免疫策略

与新生儿及儿童相比,我国成人乙肝易感人群数量庞大。2015年中国疾病预防控制中心分析了我国成人HBV易感性,发现15~59岁人群中的HBV易感者比例为37.97%<sup>[9]</sup>,尽管成人感染HBV后具有良好的自限性,但仍有5%左右的感染者出现慢性化,可能成为传染源。Pileggi等<sup>[10]</sup>研究发现,即使出生时接受过免疫,18岁以后HBV表面抗体(抗-HBs)转为阴性者超过25%,有必要再次免疫,且再次免疫时间越早,保护作用越持久。由于推行成人乙肝免疫需要耗费大量的人力、物力和财力,是否具有经济学效益还有待商榷。国内一项研究结果表明,对21~39岁的成年人完成3剂乙肝疫苗接种,收益成本比为1.73,建议对该年龄段人群进行预防免疫<sup>[11]</sup>。对乙肝高风险人群如

基金项目:十三五重大科技专项课题(2017ZX10105001-001);国家人类遗传资源共享服务平台项目(2005DKA21300)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室 国家感染性疾病临床医学研究中心 国家传染病医学中心  
通讯作者:阮冰, E-mail: ruanbing@zju.edu.cn

行血液透析者/器官移植受者、HBsAg 阳性者的家庭成员、男男同性恋/多性伴者、静脉注射毒品者,接种乙肝疫苗具有经济学效益<sup>[12]</sup>。此外,医务工作者有可能接触到 HBV 感染者的血液、精液和阴道分泌物等体液,或接触到受污染的医疗用品和设备,也是 HBV 感染的高风险人群。因此,WHO 建议为医护人员制定接种乙肝疫苗的国家政策<sup>[1]</sup>。

目前国内成人乙肝疫苗接种覆盖率低,原因包括疫苗接种费用、来回交通费用及所花费时间<sup>[13]</sup>。我们正在研究成人乙肝预防免疫的成本效用,初步研究结果表明,实施成人免疫策略在减少群体乙肝治疗成本的同时可获得更多质量调整生命年。目前全人群乙肝疫苗接种还欠缺足够的证据支持其可行性,但对高风险人群进行预防免疫的价值已被证实,对缺乏保护性抗体的儿童采取加强免疫的政策正在得以推广。

## 二、切断传播途径

### 1. 阻断母婴传播效果显著

我国乙肝传播途径以母婴传播为主,占 40% ~ 50%。除了将乙肝疫苗纳入新生儿扩大免疫计划外,我国还通过孕产妇乙肝筛查对 HBsAg 阳性母亲娩出的新生儿在 24 小时内给予首剂乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白(HBIG)、对符合治疗标准妊娠女性在孕晚期给予抗病毒治疗等一系列措施,阻断乙肝的母婴传播<sup>[14]</sup>。至 2013 年全国妊娠女性 HBsAg 筛查覆盖率超过 97.4%, 97.7% 的 HBsAg 阳性母亲的新生儿在出生时注射了 HBIG<sup>[15]</sup>。这一措施有效阻断了乙肝的母婴传播,但在乙肝病毒高载量且 HBV e 抗原(HBeAg)阳性的母亲中,首剂乙肝疫苗加 HBIG 免疫预防的失败率为 9.66%,其婴儿感染 HBV 的风险高于乙肝病毒低载量且 HBeAg 阴性母亲分娩的婴儿,且发现分娩前母亲血清 HBV DNA 水平与母婴传播的风险呈正相关<sup>[16]</sup>。

具有妊娠安全性抗病毒药物的上市使安全降低妊娠期母亲 HBV DNA 水平成为可能。相关研究发现,妊娠后期服用替诺福韦酯(TDF)可使婴儿感染 HBV 的风险下降 1/3,替比夫定(LdT)治疗组与对照组的母婴传播率分别为 0%、9.5%<sup>[17-18]</sup>。2019 年中华医学会感染病学分会组织相关领域专家共同制定了《中国乙肝病毒母婴传播防治指南》<sup>[19]</sup>,建议对 HBV DNA  $\geq 2 \times 10^5$  IU/ml 的妊娠女性于妊娠 24 ~ 28 周开始服用 TDF 或 LdT,以阻断母婴传播;建议在抗病毒治疗后 4 周及分娩前监测肝功能指标和 HBV DNA 水平变化,服用 TDF 者还需监测其肾功能和血磷水平,而服用 LdT 者则需同时监测肌酸激酶变化;对妊娠期未进行抗病毒阻断、分娩前 HBV DNA  $\geq 2 \times 10^5$  IU/ml 且存在

胎儿窘迫、巨大儿及过期妊娠等妊娠女性,可考虑剖宫产。指南还建议母婴阻断的停药时间可以是产后立即、4 周或 12 周。由于卫生资源分布的不平衡,公共卫生教育的不足,在偏远、农村或少数民族地区,可能还存在孕产妇乙肝筛查覆盖率低、出生 24 小时内首剂乙肝疫苗接种率低等问题。将阻断乙肝母婴传播的措施融入其他卫生服务工作,进一步提高阻断措施的可接受性、效率和覆盖率,是接下来乙肝防控工作的努力方向<sup>[14]</sup>。

### 2. 需加强防范 HBV 经血液和性传播

成人乙肝主要通过血液和性传播。WHO 要求所有的器官捐献都要经过高质量的乙肝筛查,同时杜绝不安全注射行为<sup>[1]</sup>。我国出台了相应的政策来提高血制品的安全性,目前所有的血制品都经过严格的乙肝标志物检测,包括 HBV DNA 和 HBsAg<sup>[20]</sup>。随着一次性注射器的推广使用,已基本废弃玻璃注射器的消毒后重复利用。得益于安全的注射措施加严格的 HBV 筛查,血制品输注造成的 HBV 感染病例在我国已较少发生。经破损的皮肤或黏膜传播可能成为新时期 HBV 血液传播的主要途径,如修足、纹身、扎耳穿孔、共用剃须刀和牙具及医疗过程中的意外暴露等<sup>[21]</sup>。与 HBV 感染者发生无防护的性接触,特别是有多个性伴侣者、男男同性恋者,其感染 HBV 的危险性高。数学模型研究结果显示,2005 ~ 2012 年新生儿免疫使得儿童乙肝新发感染率逐渐降低,但在成年男性和女性中却呈现出增加的趋势,而当把每次性接触传播的可能性参数设置为 0 时,则表现出明显的下降<sup>[22]</sup>,提示性传播是成年人另一条重要的乙肝传播途径。有效阻断成人 HBV 传播的措施,包括提升特定人群的乙肝疫苗接种率、提高公众对疾病的认识、在有可能产生体液接触时加强防护工作、在有创操作过程中使用一次性器械、正确处理可能产生体液接触的公共用品、避免不安全的性行为等。

## 三、控制和管理传染源

控制和管理传染源的重点是发现并治疗和管理乙肝感染者。WHO 2030 计划提出要提高乙肝诊断率至 90%,提高治疗率至 80%,据估计我国目前只有 19% 的感染者被诊断,而在有治疗适应证的患者中,只有 10% ~ 11% 启动了抗病毒治疗<sup>[23]</sup>。如何检测出更多潜伏的乙肝感染者进而给予抗病毒治疗和个性化管理,是接下来乙肝诊疗工作的重点。

### 1. 建议开展全人群乙肝筛查

冈比亚的一项卫生经济学模型分析结果表明,在社区开展成人乙肝筛查(仅检测 HBsAg)可能是一项

成本效益较好的干预措施,而将 HBV 筛查与其他公共卫生干预措施结合起来,可能会获得更高的成本效益<sup>[24]</sup>。2009 年我国启动了传染病科技重大专项示范区项目,在 7 个省市设立乙肝防治研究现场,将 HBsAg 筛查纳入居民免费健康体检项目,做到应检尽检,提高乙肝诊断率。2019 年版指南首次倡导在健康体检“不涉及入托、入学和入职”时进行乙肝筛查,同时要求对所有妊娠女性和需要手术、透析及侵入性操作和治疗的住院患者进行 HBV 筛查,并对接受抗肿瘤(化疗或放疗)、免疫抑制剂或直接抗 HCV 药物治疗及 HIV 感染者,筛查 HBsAg、HBV 核心抗体(抗-HBc)和抗-HBs,对均阴性者接种乙肝疫苗。

## 2. 开发新型乙肝标志物,监测乙肝治疗效果

除了提高乙肝筛查覆盖率,近年在探索新的乙肝血清学标志物方面的研究也取得了不少进展。传统的乙肝监测标记物主要包括 HBsAg 和 HBV DNA,此外,血清 ALT 可反映肝脏炎症程度。这些标志物已被广泛用于评估抗病毒治疗的开始时机和治疗效果,但在判断患者的预后方面不具特异性。HBV 再激活和乙肝相关肝癌发生的主要原因是受病毒感染的肝细胞核中存在共价闭合环状 DNA(cccDNA)和整合 DNA,而现有的抗病毒治疗药物均不能将其清除。相关研究结果发现,在 HBsAg 转阴的患者中,发生肝细胞性肝癌的概率为 36.8/10 万人年<sup>[25]</sup>。有必要开发新的 HBV 监测指标,并通过多中心高质量临床验证来预测肝癌发生或病毒复燃的风险。

(1)HBV 核心相关抗原(HBcrAg):HBcrAg 由 3 种病毒蛋白组成,包括 HBV 核心抗原(HBcAg)、HBeAg 和 22 kDa 前 C 蛋白(p22Cr)。无论是在抗病毒初治还是经治患者中,HBcrAg 与 cccDNA 均有良好的相关性。既往研究结果表明 HBcrAg 水平越高,其发生肝癌风险越大,HBcrAg 水平可预测治疗反应、判断停药时间、预测疾病进展和免疫抑制治疗中的病毒复燃情况<sup>[26]</sup>。日本肝脏学会指南已将 HBcrAg 3.0 log U/ml 作为判断停药后病毒复发风险的临界值,另有研究表明治疗前 HBcrAg > 4.67 log U/ml 是肝癌的独立预测因子,而治疗后 HBcrAg > 3.89 log U/ml 预测肝癌的优势比为 3.27<sup>[27-28]</sup>。

(2)HBV 前基因组 RNA(pgRNA):pgRNA 存在于乙肝患者的血清中,全长 3.5 kb,包裹在病毒样颗粒中,来源于 cccDNA,是病毒蛋白翻译和 DNA 复制的模板,血清 pgRNA 动态变化可反映抗病毒治疗过程中的 cccDNA 变化<sup>[29]</sup>。若血清 pgRNA 转阴,可推测肝细胞内 cccDNA 被沉默或消除,从而可判断治疗患者的停药时机。临床队列研究结果显示,pgRNA 水平可预测

停药后 HBsAg 逆转和抗病毒治疗应答情况,pgRNA 联合 HBcrAg 可有效预测 HBeAg 阳性患者停药后的临床复发和 HBsAg 阴转情况<sup>[30-31]</sup>。

(3)抗-HBc 定量:随着我国自主研发的新型双抗原夹心定量免疫分析方法的推广,抗-HBc 定量的临床意义受到关注。治疗前血清抗-HBc 水平越高,抗病毒治疗效果越好;抗-HBc 水平与 ALT 水平呈正相关,ALT 异常乙肝患者血清抗-HBc 水平更高;此外,血清抗-HBc 水平还可用于预测抗 HBV 治疗停药后复发,并用于 HBV 感染分期,免疫清除期患者血清抗-HBc 水平较免疫耐受期或低复制期患者高出近 10 倍<sup>[32]</sup>。

## 3. 确保应治尽治,提高治疗效果

(1)抗病毒药物的发展:2019 年中华医学会感染病学分会、肝病学会联合发布的《慢性乙型肝炎防治指南》放宽了抗病毒治疗的适应证<sup>[21]</sup>。目前临床常用的抗病毒药物主要是核苷(酸)类似物(NAs)和干扰素(IFN)。NAs 可以选择性地抑制 HBV 聚合酶的逆转录酶活性,我国 2015 年及 2019 年版指南均推荐恩替卡韦(ETV)、替诺福韦酯(TDF)为一二线抗病毒用药,不仅强效低耐药,而且不良反应少,长期治疗可改善肝脏组织学,降低肝脏相关并发症的发生,且医保报销后药价合理,不会对患者造成太大经济负担。但在这两种药物被纳入国家医保药品目录之前,因为社会经济因素,拉米夫定、LdT 和阿德福韦酯在国内的使用较为广泛,容易出现耐药性,且加大了耐药患者的后续治疗难度。近期富马酸丙酚替诺福韦片(TAF)已通过Ⅲ期临床试验,开始应用于临床,其不良反应更小,尽管已被 2019 年版指南列为一二线药物,但因价格高而影响推广<sup>[21]</sup>。聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)同时具有抑制病毒复制和调节宿主免疫功能的作用,48 周治疗后的 HBeAg 血清学转换率约为 30%<sup>[21]</sup>,高于 NAs,但其不良反应和禁忌证较多,价格高且需定期注射,使其临床应用受到限制,在 WHO 2015 发布的指南中已不推荐 IFN 为一二线治疗药物。

(2)作用于新靶点的新型药物研究:由于 NAs 和 IFN 主要作用于 HBV 的复制环节,无法清除肝细胞核内的 cccDNA 或与宿主基因组整合的病毒 DNA,不能彻底清除宿主体内的 HBV。近年来,作用于 HBV 感染不同环节的新药研究越来越多。

Myrcludex B 是一种阻止病毒进入细胞的新型药物,通过特异性结合 HBV 进入肝细胞的功能性受体[钠离子-牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)]竞争性抑制 HBV 进入宿主细胞。此外,Myrcludex B 还可阻断已感染肝细胞内 cccDNA 池的扩增<sup>[33]</sup>。Myrcludex B 联合 Peg-IFN 治疗慢性 HBV/HDV 共感染患者的多中心Ⅱb

临床试验结果显示, Myreludex B 耐受性好, 联合治疗对 HDV RNA 下降作用更强, 且在多数患者中 HBsAg 下降至测不出的水平<sup>[34]</sup>。

抑制 cccDNA 的形成或消除已形成的 cccDNA 也是当下的研究热点。cccDNA 形成的许多关键步骤都需要宿主核酶, 包括重组人酪氨酰 DNA 磷酸二酯酶 2 (TDP2)、结构特异性核酸酶 (FEN1) 和 DNA 聚合酶 K (POLK), 而病毒微脂质体的形成需要宿主核组蛋白和其他成分<sup>[33]</sup>。相关研究结果发现, 敲除 TDP2 基因可减缓 cccDNA 形成速度, 敲除 POLK 基因可抑制 cccDNA 形成, 淋巴毒素  $\beta$  受体 (LT $\beta$ R) 激动剂可以诱导 cccDNA 发生非溶细胞性降解。新近问世的基因编辑技术 CRISPR/Cas9 有可能成为使 cccDNA 失活的最佳方法, 但是其不良反应及伦理上的争论仍是未来需要攻克的难点<sup>[35]</sup>。

正在进行的新药临床试验还包括沉默 cccDNA 表达或降解病毒 RNA 的药物 (如 GS-5801、JNJ3989)、抑制病毒衣壳组装的药物 (如 ABI-H0731、GLS4)、抑制 HBsAg 释放的药物 (如 REP 2139、REP 2165)、激活固有免疫和获得性免疫的药物或治疗性的疫苗 (如 Inarivir、TG-1050) 等<sup>[33]</sup>。或许联合新的抗病毒药物和免疫增强治疗有望实现乙肝治愈。

(3) 探索乙肝功能性治愈: 乙肝功能性治愈又称临床治愈, 是指停止治疗后血清 HBsAg 和 HBV DNA 持续检测不到、HBeAg 阴转、伴或不伴 HBsAg 血清学转换、肝脏炎症出现缓解和肝组织病理学改善的状态<sup>[36]</sup>。通过合理使用现有抗病毒药物, 实现乙肝功能性治愈, 是现阶段可及的理想治疗目标。国内外研究结果均证实, 与单一 NAs 治疗相比, 同时给予 NAs 和 Peg-IFN 联合治疗或在 NAs 治疗过程中添加 Peg-IFN 序贯联合治疗, 可提高乙肝功能性治愈的概率<sup>[37]</sup>, 但仍需要开展多中心大样本临床研究以明确功能性治愈的合适群体、联合治疗方案及疗程、预测指标、临床治愈的持久性、机体免疫学变化等。2018 年中国肝炎防治基金会发起“中国慢性乙型肝炎临床治愈 (珠峰) 工程项目”, 计划在全国 3 年内入组处于不同 HBV 感染阶段的乙肝患者 3 万例, 通过 NAs (不包括 LdT) 短程或全程联合 Peg-IFN 治疗, 开展慢性乙肝功能性治愈研究, 积极探索、优化慢性乙肝临床治愈的路径。

#### 4. 乙肝患者的综合管理

在抗病毒治疗过程中, 需要定期监测随访乙肝患者治疗效果、用药依从性、耐药情况和不良反应, 即使抗病毒治疗能够结束, 仍需继续随访, 以尽早发现病毒反跳及监测肝硬化、肝癌等并发症的发生。对于尚未具备抗病毒治疗指征的 HBV 携带状态患者, 存在病毒

激活出现肝炎活动或发生肝细胞癌的风险, 也需要对其进行定期随访。但由于患者依从性差、对乙肝疾病的认知不足、社会存在乙肝歧视问题等原因, 目前我国乙肝患者的管理系统很不完善<sup>[38]</sup>。WHO 建议建立一个以监测数据为基础的战略信息系统来指导乙肝防治相关政策的制定和执行<sup>[1]</sup>。我国已建立国家传染病专项示范区项目信息云平台, 不断收集各示范现场的乙肝流行病学调查数据, 逐步形成全国乙肝患者数据库, 从而更全面地管理现存乙肝患者。随着我国医改工作的深入和家庭医生签约服务覆盖面的扩大, 借鉴高血压、糖尿病的社区管理经验, 以社区为基础的乙肝健康管理可能成为新型管理模式。我们课题组正在浙江省示范区推行一种新的乙肝管理模式——基于医共体/家庭医生签约服务的乙肝感染者队列精准管理, 该模式依托区域紧密型医共体建设, 多途径汇聚与下沉医疗技术及防控资源, 纠正长期以来医疗供给侧的结构性错位, 助推乙肝分级诊疗; 与此同时, 在社区开展乙肝单病种签约活动, 建立“患者组织”, 通过健康互动平台, 对接“医生集团”, 同步打造医疗服务体系、自我管理体系, 开展有针对性的健康管理。在此过程中, 引入第三方组织, 线上线下结合, 互相赋能, 产生更大的边际效应。

综上所述, 我国为消除病毒性肝炎实施了很多政策, 包括将乙肝疫苗纳入新生儿扩大免疫计划、严格血制品管理提高血制品安全、扩大乙肝筛查范围、降低抗病毒药物价格并纳入国家医保药品目录等, 显著降低了乙肝新发感染率, 缓解了患者病情。模型预测继续现有干预措施, 到 2030 年乙肝新发感染率比 2015 年降低 88%, 距离 WHO 提出 90% 的目标并不远。然而 HBV 相关死亡人数将从 57 万增加到 68 万<sup>[2]</sup>, 要达到乙肝相关病死率降低至 65% 的目标还有很大挑战。

HBV 感染的主要死因是其导致的终末期并发症, 如肝硬化、肝癌, 可以从以下几个方面着手降低乙肝死亡风险。第一, 提高乙肝的诊断率和治疗率, 分别达到 90% 和 80% 的目标值, 做到早发现、早治疗, 延缓疾病进展; 第二, 加快研究乙肝病情监测指标和新型治疗药物, 并通过真实世界临床研究数据进行评判, 追求乙肝功能性治愈甚至完全治愈; 第三, 做好乙肝患者管理工作, 探索在社区开展乙肝单病种签约服务, 同时创建乙肝患者自我管理模式, 提高患者治疗依从性和对疾病的认识。此外, 开展成人或高风险人群预防免疫工作以阻断 HBV 传播、加强宣教以提高人群对乙肝的防范意识并消除乙肝歧视现象对乙肝的消除也至关重要。最后, 政府部门、科研工作者、医疗机构和健康保险机构应联合起来, 将乙肝患者的健康管理与服务融入相

关卫生政策,朝着消除乙肝的目标共同努力。

## 参 考 文 献

- [1] WHO. Global hepatitis report, 2017 [EB/OL]. (2020-05). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>.
- [2] Nayagam S, Chan P, Zhao K, et al. Investment case for a comprehensive package of interventions against hepatitis B in China: applied modeling to help national strategy planning [J]. Clin Infect Dis, 2020, ciaa134.
- [3] Wu J, Han M, Li J, et al. Immunopathogenesis of HBV Infection [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1179: 71-107.
- [4] Xia GL, Liu CB, Cao HL, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population. Results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China, 1992 [J]. Int Hepatol Comm, 1996, 5(1): 62-73.
- [5] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China-declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination [J]. Vaccine, 2009, 27(47): 6550-6557.
- [6] 王富珍, 张国民, 沈立萍, 等. 1992 和 2014 年中国不同流行地区 1~29 岁人群乙型肝炎血清流行病学调查结果对比分析 [J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(6): 462-468.
- [7] WHO. HBV country profiles [EB/OL]. (2020-05-23). [https://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragehepb\\_bd.html](https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscoveragehepb_bd.html).
- [8] Liang P, Zu J, Yin J, et al. The independent impact of newborn hepatitis B vaccination on reducing HBV prevalence in China, 1992-2006: A mathematical model analysis [J]. J Theor Biol, 2015, 386: 115-121.
- [9] 崔富强, 张国民, 孙校金. 中国 15~59 岁人群乙型肝炎病毒感染易感性分析 [J]. 江苏预防医学, 2013, 24(4): 1-3.
- [10] Pileggi C, Papadopoli R, Bianco A, et al. Hepatitis B vaccine and the need for a booster dose after primary vaccination [J]. Vaccine, 2017, 35(46): 6302-6307.
- [11] Zheng H, Wang FZ, Zhang GM, et al. An economic analysis of adult hepatitis B vaccination in China [J]. Vaccine, 2015, 33(48): 6831-6839.
- [12] Mangen MJ, Stibbe H, Urbanus A, et al. Targeted outreach hepatitis B vaccination program in high-risk adults: The fundamental challenge of the last mile [J]. Vaccine, 2017, 35(24): 3215-3221.
- [13] Yu L, Wang J, Wangen KR, et al. Factors associated with adults' perceived need to vaccinate against hepatitis B in rural China [J]. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12(5): 1149-1154.
- [14] Jing W, Liu J, Liu M. Eliminating mother-to-child transmission of HBV: progress and challenges in China [J]. Front Med, 2020, 14(1): 21-29.
- [15] Wang AL, Qiao YP, Wang LH, et al. Integrated prevention of mother-to-child transmission for human immunodeficiency virus, syphilis and hepatitis B virus in China [J]. Bull WHO, 2015, 93(1): 52-56.
- [16] Lin X, Guo Y, Zhou A, et al. Immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus in the Chinese population: a hospital-based study and a meta-analysis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(9): 897-903.
- [17] Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent Hepatitis B transmission in mothers with high viral load [J]. New Engl J Med, 2016, 374(24): 2324-2334.
- [18] Sheng Q, Ding Y, Li B, et al. Efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues to prevent hepatitis B virus mother-to-child transmission in pregnant women with high viremia: real life practice from China [J]. Int J Med Sci, 2018, 15(8): 796-801.
- [19] 中华医学会感染病学分会. 中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南 (2019 年版) [J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(5): 388-396.
- [20] Li L, Li KY, Yan K, et al. The history and challenges of blood donor screening in China [J]. Transfus Med Rev, 2017, 31(2): 89-93.
- [21] 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]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(6): 401-428.
- [22] Zou L, Ruan S, Zhang W. On the sexual transmission dynamics of hepatitis B virus in China [J]. J Theor Biol, 2015, 369: 1-12.
- [23] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 383-403.
- [24] Nayagam S, Conteh L, Sicuri E, et al. Cost-effectiveness of community-based screening and treatment for chronic hepatitis B in The Gambia: an economic modelling analysis [J]. Lancet Glob Health, 2016, 4(8): e568-e578.
- [25] Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus [J]. Hepatology, 2010, 51(5): 1531-1537.
- [26] Mak LY, Seto WK, Fung J, et al. Novel developments of hepatitis B: treatment goals, agents and monitoring tools [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019, 12(2): 109-120.
- [27] Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection? [J] Hepatol Res, 2014, 44 Suppl S1: 1-58.
- [28] Cheung KS, Seto WK, Wong DK, et al. Relationship between HBsAg, HBcrAg and hepatocellular carcinoma in patients with undetectable HBV DNA under nucleos(t)ide therapy [J]. J Viral Hepatitis, 2017, 24(8): 654-661.
- [29] Zhang S, Wang F, Zhang Z. Current advances in the elimination of hepatitis B in China by 2030 [J]. Front Med, 2017, 11(4): 490-501.
- [30] Wang J, Chen X, Wu Y, et al. Serum HBV RNA is a potential predictor of Hepatitis B surface antigen reversion [J]. Hepatol Commun, 2018, 2(10): 1168-1171.
- [31] Fan R, Peng J, Xie Q, et al. Combining HBV RNA and hepatitis B core-related antigen: guidance for safely stopping nucleos(t)ide analogues in HBsAg-positive chronic hepatitis B patients [J]. J Infect Dis, 2020, 222(4): 611-618.
- [32] Song LW, Liu PG, Liu CJ, et al. Quantitative hepatitis B core antibody levels in the natural history of hepatitis B virus infection [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(2): 197-203.
- [33] Fanning GC, Zoulim F, Hou J, et al. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(11): 827-844.
- [34] Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov PO, et al. GS-13-Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in cwith PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection [J]. J Hepatol, 2019, 70(1): e81.
- [35] Ji M, Hu K. Recent advances in the study of hepatitis B virus covalently closed circular DNA [J]. Virol Sin, 2017, 32(6): 454-464.
- [36] 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, 35(8): 594-603.
- [37] Wu D, Ning Q. Toward a cure for hepatitis B virus infection: combination therapy involving viral suppression and immune modulation and long-term outcome [J]. J Infect Dis, 2017, 216(suppl 8): s771-s777.
- [38] Yu L, Wang J, Zhu D, et al. Hepatitis B-related knowledge and vaccination in association with discrimination against Hepatitis B in rural China [J]. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12(1): 70-76.

(收稿日期: 2020-06-27)

(本文编辑: 余晓曼)