

丙氨酸转氨酶复常在 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 抗病毒治疗中的临床价值*

龚红梅 李世炼 夏杰 毛青 蒋黎

(陆军军医大学第一附属医院感染病科, 重庆 400038)

【摘要】 目的 探讨丙氨酸转氨酶(ALT)复常对 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者经抗病毒治疗后的临床价值。方法 收集 2013 年 12 月—2016 年 11 月本院收治的 255 例 HBeAg 阳性 CHB 初治患者。根据实验室检测, ALT 水平正常值上限(ULN)为 42 IU/L;按照 2016 年美国肝病学会(AASLD)的 CHB 指南推荐,男性和女性 ALT ULN 分别为 30 IU/L 和 19 IU/L。以两种定义标准分别将患者分为 ALT 复常组和 ALT 未复常组,分析两组患者治疗 1 年时病毒学和血清学水平的变化情况以及随访 5 年发生肝细胞癌(HCC)的影响因素。结果 根据实验室标准,255 例 HBeAg 阳性 CHB 初治患者治疗 1 年时 ALT 复常 212 例,未复常 43 例。ALT 复常组 HBV DNA 转阴率、HBeAg 血清学转换率显著高于 ALT 未复常组($P < 0.05$)。根据 AASLD 指南标准,治疗 1 年时 ALT 复常 113 例,未复常 142 例。ALT 复常组 HBV DNA 转阴率显著高于 ALT 未复常组($P < 0.05$)。5 年随访发现 14 例发生 HCC。根据实验室标准和 AASLD 指南标准,ALT 复常组 HCC 发病率分别是 3.8% 和 1.8%,显著低于 ALT 未复常组的 14.0% 和 8.5% ($P < 0.05$)。将可能影响 HCC 的相关风险因素进行 Logistic 回归分析,单因素分析显示,年龄 > 40 岁、肝硬化、治疗 1 年时实验室标准和 AASLD 指南标准的 ALT 复常是 HCC 的风险因素,多因素分析显示,肝硬化是 HCC 的独立危险因素。结论 ALT 复常对 CHB 患者病情进展与临床愈后有预测价值,抗病毒治疗早期 ALT 复常可降低 HCC 发生风险。

【关键词】 慢乙肝;丙氨酸转氨酶复常;抗病毒治疗;肝细胞癌

【中图分类号】 R512.6⁺2 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.011

Clinical value of earlier alanine aminotransferase normalization during antiviral treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B

GONG Hongmei, LI Shilian, XIA Jie, MAO Qing, JIANG Li

(Department of infectious diseases, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical value of alanine aminotransferase (ALT) normalization in patients with hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive chronic hepatitis B (CHB) after antiviral therapy. **Methods** A total of 255 HBeAg-positive CHB treatment-naïve patients admitted to our hospital from December 2013 to November 2016 were collected. According to laboratory testing, the upper limit of normal (ULN) for ALT levels was 42 IU/L; following the recommendations of the 2016 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) CHB guidelines, the ULN for men and women were 30IU/L and 19IU/L, respectively. Patients were divided into the ALT normalization group and the ALT non-normalization group based on these two criteria, and the changes in virological and serological levels after one year of treatment and factors influencing the occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) during the five-year follow-up were analyzed. **Results** According to the laboratory criteria, 255 HBeAg-positive CHB primary patients had 212 ALT reversions and 43 non-reversions at 1 year of treatment, the HBV DNA conversion rate and HBeAg serologic conversion rate in the ALT reversion group were significantly higher than those in the ALT non-reversion group ($P < 0.05$). According to the criteria of AASLD guideline, at 1 year of treatment, there were 113 cases of ALT reversion and 142 ca-

基金项目:国家科技重大专项(2017ZX10202201-004-010)

通讯作者:蒋黎, E-mail:kk13637932340@tmmu.edu.cn

引用本文:龚红梅,李世炼,夏杰,等.丙氨酸转氨酶复常在 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的临床价值[J].西部医学,2025,37(1):60-64. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.011

ses of non-reversion. The HBV DNA conversion rate of the ALT reversion group was significantly higher than that of the ALT non-reversion group ($P < 0.05$). The 5-year follow-up found that 14 cases of HCC had occurred. According to the laboratory criteria and the criteria of AASLD guideline, the incidence rate of HCC in the ALT reversion group was 3.8% and 1.8%, which was significantly lower than that of the ALT non-reversion group ($P < 0.05$). The incidence rate of HCC in the ALT reversion group was 3.8% and 1.8%, respectively, lower than 14.0% and 8.5% in the ALT-unreformed group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis was performed to analyze the relevant risk factors that might affect HCC, and univariate analysis showed that age > 40 years, cirrhosis, and ALT reversion by laboratory criteria and AASLD guideline criteria at 1 year of treatment were risk factors for HCC, and multivariate analysis showed that cirrhosis was an independent risk factor for HCC. **Conclusion** ALT normalization has predictive value for disease progression and clinical outcomes in CHB patients, and early ALT normalization during antiviral treatment can reduce the risk of HCC occurrence.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Alanine aminotransferase normalization; Antiviral treatment; Hepatocellular carcinoma

慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染所致的肝细胞坏死、变性和炎症反应为特征的一种慢性传染性疾病。HBV 感染呈世界性流行,2016 年我国一般人群乙型肝炎 s 抗原(Hepatitis B s antigen, HBsAg)流行率为 6.1%,慢性 HBV 感染者为 8600 万例,仍属于中流行区^[1]。HBV 是肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)发生的主要致病因子^[2]。根据 2020 年国家最新癌症数据显示,我国 92.05% 的肝癌都是由于 HBV 感染所致^[3]。因此,对于我国庞大的 HBV 感染人群,如何达到病毒学抑制并改善临床预后至关重要。在 CHB 的自然病程研究中,丙氨酸转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)水平的正常化、HBV DNA 水平的显著下降和乙型肝炎 e 抗原(Hepatitis B e antigen, HBeAg)的血清清除率与 HCC 发病率和死亡率的降低有关^[4]。然而,少有研究调查这些变量与长期使用核苷(酸)类似物[Nucleoside (acid) analogues, NAs]治疗后临床结果的相关性。ALT 在肝细胞中含量丰富,是反映肝脏炎症损伤的传统标志物。血清 ALT 水平对肝病患者的筛查、决定是否启动抗病毒治疗及评价治疗效果有重要意义^[5-6]。然而,目前尚不清楚早期实现 ALT 复常是否与较低 HCC 风险相关。本文旨在探讨 ALT 复常在 HBeAg 阳性 CHB 患者经恩替卡韦(Entecavir, ETV)抗病毒治疗后的病情进展与临床预后的价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准 纳入标准:①符合 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准。②所有患者均为初治患者。③HBeAg 阳性。④基线 ALT 值大于实验室标准和美国肝病学会(American association for the study of liver disease, AASLD)指南标准。排除标准:①合并有 HCV、HDV、HIV 及其他嗜肝病毒

感染者,或合并有自身免疫性肝病、酒精或非酒精性肝病、遗传代谢性肝病等。②妊娠或哺乳期妇女。③肝硬化、原发性肝癌或终末期肝病。④合并有严重的器质性疾病。⑤应用其他可能影响观测指标的药物,或不能按规定用药,依从性差者。纳入患者签署知情同意书,本研究通过我院医学伦理委员会审查批准。

1.2 方法 给予 ETV(恩替卡韦,福建广生堂药业股份有限公司,国药准字 H20110172)0.5 mg 口服,1 次/d,长期抗病毒治疗连续随访至少 5 年。治疗后根据实验室检测,ALT 水平正常值上限(Upper limits of normal, ULN)为 42 IU/L;而按照 2016 年 AASLD 的 CHB 指南推荐,男性和女性的 ALT ULN 分别为 30 IU/L 和 19 IU/L。以两种定义标准分别将患者分为 ALT 复常组和 ALT 未复常组,分析两组患者治疗 1 年时病毒学和血清学水平的变化,并随访 5 年监测 HCC 的发生。采用化学发光微粒子免疫检测法检测血清 HBV 标志物(雅培德国有限责任公司);使用罗氏全自动医用 COBAS TaqMan PCR 分析系统检测血清 HBV DNA 水平[罗氏诊断产品(上海)有限公司];常规检测血生化指标(美康生物科技股份有限公司);HCC 的诊断符合原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)标准^[7];若在每半年或一年普通超声检查发现肝脏占位性病变,再行超声造影检查提示肝脏 HCC,最后肝脏肿瘤核磁共振特异性检测(普美显)或上腹部血管成像确证。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行分析处理,对正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立 t 检验。计数资料以 % 表示,采用 χ^2 检验。应用 Logistics 回归分析影响 HCC 相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ETV 治疗 1 年时 ALT 复常组与 ALT 未复常

组疗效比较 选取 2013 年 12 月—2016 年 11 月本院感染病科门诊就诊的 HBeAg 阳性 CHB 患者 255 例, 男性 189 例, 女性 66 例; 年龄 19~65 岁, 平均(40.5±9.8)岁。255 例 HBeAg 阳性慢乙肝初治患者治疗 1 年, 根据实验室标准, ALT 复常 212 例, 未复常 43 例。ALT 复常组 HBV DNA 转阴率、HBeAg 血清学转换率显著高于 ALT 未复常组($P<0.05$)。根据 AASLD 指南标准, ALT 复常 113 例, 未复常 142 例。ALT 复常组 HBV DNA 转阴率显著高于 ALT 未复常组($P<0.05$)。见表 1。结果表明, ETV 治疗 1 年, ALT 复常的病毒学和血清学都具有更优势的疗效。

表 1 ETV 治疗 1 年 ALT 复常组与未复常组疗效比较[$n, n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of treatment efficacy between the ALT normalization and non-normalization groups after 1 year of ETV therapy

ALT ULN 标准	组别	<i>n</i>	HBV DNA 阴转率	HBeAg 清除率	HBeAg 血清学 转换率
实验室	复常组	212	197(92.92)	26(12.26)	23(10.85)
	未复常组	43	29(67.44) ^①	1(2.33)	0(0.00) ^①
AASLD 指南	复常组	113	107(94.69)	16(14.16)	14(12.39)
	未复常组	142	119(83.80) ^②	11(7.75)	9(6.34)

注:与复常组比较(实验室标准),^① $P<0.05$;与复常组比较(AASLD 指南标准),^② $P<0.05$ 。

2.2 两种标准下 ALT 复常组与 ALT 未复常组远期结局比较 患者长期抗病毒治疗随访 5 年, 根据实验

室标准和 AASLD 指南标准, ALT 复常组 HCC 发病率分别是 3.8%和 1.8%, 显著低于 ALT 未复常组的 14.0%和 8.5% ($P<0.05$)。见表 2。HBeAg 阳性 CHB 患者抗病毒治疗早期 ALT 复常的患者比 ALT 未复常的患者 HCC 发生率更低, 由此可见, 抗病毒治疗早期 ALT 复常可降低 HCC 发生风险。

表 2 两种标准下 ALT 复常组与 ALT 未复常组 HCC 发生率比较[$n, n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Comparison of HCC incidence between ALT normalizing groups and non-normalizing ALT groups

ALT ULN 标准	组别	<i>n</i>	HCC 发生率($n=14$)
实验室	复常组	212	8(3.8)
	未复常组	43	6(14.0) ^①
AASLD 指南	复常组	113	2(1.8)
	未复常组	142	12(8.5) ^②

注:与复常组比较(实验室标准),^① $P<0.05$;与复常组比较(AASLD 指南标准),^② $P<0.05$ 。

2.3 HCC 的相关风险因素分析 患者长期抗病毒治疗随访 5 年, 有 14 例发生 HCC。将文献报道中可能影响 HCC 的基线指标和治疗 1 年时 ALT 复常情况进行 Logistic 回归分析, 单因素分析显示, 年龄>40 岁、肝硬化、治疗 1 年时实验室标准和 AASLD 指南标准的 ALT 复常是 HCC 的风险因素; 多因素分析显示, 肝硬化是 HCC 的独立危险因素, 见表 3。

表 3 HCC 相关风险因素分析

Table 3 Analysis of risk factors associated with HCC

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>
性别	4.801(0.616~37.435)	0.134		
年龄>40 岁	3.759(1.023~13.812)	0.046		
HBV DNA(\log_{10} IU/L)>7	0.329(0.072~1.506)	0.152		
肝硬化	4.773(0.154~14.764)	0.007	3.550(1.056~11.940)	0.041
HCC 家族史	2.571(1.190~35.811)	0.393		
实验室标准 ALT 复常	0.242(0.079~0.737)	0.013		
AASLD 指南标准 ALT 复常	0.195(0.043~0.891)	0.035		

3 讨论

CHB 的治疗目标是预防肝脏失代偿, 减少肝硬化和 HCC 的发生, 改善生活质量和延长生存时间^[8-10]。多项研究显示, ALT 复常和长期保持正常水平有助于这些长期目标的实现^[11-12]。

ALT 主要存在于肝细胞质内, 当肝细胞由于炎症、坏死、中毒等原因受损时, ALT 便会释放到血液中, 即使少量肝细胞坏死也可使血清中 ALT 水平明显升高^[5]。慢性炎症可以促进肿瘤的发生和发展, 肝脏炎症坏死及其所致的肝纤维化是肝脏疾病进展为肝硬化甚至 HCC 的主要病理学基础^[13]。研究表明, ALT 水平正常或低水平升高与肝病进展显著关联,

ALT 持续处于高水平是 HCC 最重要的预测因子之一^[14]。因此, ALT 水平作为肝脏损伤的敏感标志物不仅反映肝脏损伤的程度, 且有助于评估慢性肝病患者的病情进展及临床预后。但受限于 ALT 测定方法等诸多差异, 国际上用于指导 CHB 患者治疗的 ALT ULN 不尽相同。国际多部指南将 ALT 治疗阈值定为男性 30 U/L、女性 19 U/L^[15-16], 但该 ALT 治疗阈值是否适用于中国 CHB 患者需进一步证实, 治疗后复常的 ALT ULN 如何界定也待商榷。

临床实践证明, CHB 患者接受抗 HBV 治疗抑制 HBV DNA 复制的同时可一定程度上减轻肝细胞炎症坏死, 降低血清中 ALT 水平^[13]。本研究中 255 例

HBeAg 阳性 CHB 初治患者 ETV 治疗 1 年, 超过 90% 以上的患者实现病毒学应答 (Virological response, VR), 即 HBV DNA 低于检测值下限, 但 ALT 复常率为 83.1% (实验室标准) 或 44.3% (AASLD 指南标准)。VR 通常与 ALT 水平的正常化有关。尽管接受了有效的抗病毒治疗, 但 ALT 未能恢复正常可能反映了 ALT 升高的非病毒因素的存在, 如脂肪肝^[4]。事实上, 没有代谢综合征 (与脂肪肝高度相关) 危险因素的患者在抗病毒治疗期间更有可能实现 ALT 正常化^[17]。这表明代谢综合征的存在可能对抗病毒治疗期间 ALT 正常化产生负面影响。本研究虽为回顾性病例, 但在基线时排除了合并酒精性或代谢相关脂肪肝的病例, 使结果具有一定的客观性。

早期抗病毒治疗中 (12 个月内) 达到 ALT 复常, 可降低肝脏不良事件 (如 HCC) 发生风险。有前瞻性研究显示, 在治疗第 12 个月达到 ALT 复常者, 任何肝脏事件的 6 年累计发生率显著低于 ALT 未复常者 (3.51% vs 5.70%), 且发生肝脏事件的风险显著较低 ($P < 0.001$)^[18]。韩国的前瞻性研究也表明, ALT 复常是 HCC 的影响因素, HR 为 0.78^[19]。另一项大规模历史队列研究显示, 在抗病毒治疗的前 12 个月, ALT 复常与包括 HCC 在内的肝脏事件的风险显著降低相关^[20], 本研究根据实验室标准和 AASLD 指南标准, ALT 复常组 HCC 发病率分别是 3.8% 和 1.8%, 显著低于 ALT 未复常组的 14.0% 和 8.5% ($P < 0.05$)。说明 ETV 治疗 1 年 ALT 复常能降低 CHB 患者发生 HCC 的风险, 但 ALT 复常的阈值是否与本研究参照的 ALT ULN 一致还有待更多的临床研究加以证明。

发生 HCC 相关的危险因素包括年龄 > 40 岁、男性、肝硬化、HCC 家族史、HBV 高水平复制、饮酒、吸烟、合并糖尿病、肥胖和接触黄曲霉毒素等^[21-22]。近期较多研究和已发布的国外指南中均指出, 有 HBV 相关肝硬化或 HCC 家族史、年龄 > 30 岁, 分别是疾病进展与 HCC 发生的两个独立危险因素^[23-25]。在一项回顾性队列研究中, 男性、年龄、血小板水平、酒精使用、基线时是否存在肝硬化以及治疗 1 年后 ALT 未复常是肝细胞癌的独立危险因素^[26]。一项基于疾病负担数据库的中国研究提示, 年龄 > 30 岁人群发生 HCC 和 HCC 相关死亡的风险明显升高^[27]。在本研究中, 我们将可能影响 HCC 的相关危险因素进行 Logistic 回归分析, 单因素分析显示, 年龄 > 40 岁、肝硬化、治疗 1 年时实验室标准和 AASLD 指南标准的 ALT 复常是 HCC 的风险因素, 也就是说, 我们在评估可能发生 HCC 事件的因素中, 除常规关注年龄, 有

无肝硬化进程外, 还需监测抗病毒治疗后 ALT 是否复常, 以更好的做好 HCC 的早发现 and 早诊断。

4 结论

CHB 患者抗病毒治疗过程中的 ALT 复常是预测 CHB 患者预后的因素之一。本研究结果表明, HBeAg 阳性 CHB 患者抗病毒治疗早期 ALT 复常的患者 HCC 发生率显著低于 ALT 未复常组的患者。因此, 在抗病毒治疗期间应尽早实现 ALT 正常化, 以降低 CHB 患者发生 HCC 的风险。同时, 在 ETV 治疗期间出现持续 ALT 异常的患者需要监测并随访肝脏相关事件的发展情况。

【参考文献】

- [1] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [2] JIANG Y, HAN Q J, ZHAO H J, *et al.* The mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 435-450.
- [3] International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 [J]. World Health Organization, 2020.
- [4] CHOI J, KIM G A, HAN S, *et al.* Earlier alanine aminotransferase normalization during antiviral treatment is independently associated with lower risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(3): 406-414.
- [5] 杨东亮. 丙氨酸转氨酶复常在乙型肝炎抗病毒治疗中的价值 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(10): 741-747.
- [6] HU M X, LIAO G C, WEI S F, *et al.* Effective analysis of antiviral treatment in patients with HBeAg-seropositive chronic hepatitis B with ALT 2 upper limits of normal: a multi-center retrospective cohort study [J]. Infect Dis Ther, 2023, 12(2): 637-647.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2): 143-168.
- [8] FUNG S, CHOI H S J, GEHRING A, *et al.* Getting to HBV cure: the promising paths forward [J]. Hepatology, 2022, 76(1): 233-250.
- [9] JENG W J, PAPTAEODORIDIS G V, LOK A S F. Hepatitis B [J]. Lancet, 2023, 401(10381): 1039-1052.
- [10] FANNING G C, ZOULIM F, HOU J L, *et al.* Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(11): 827-844.
- [11] KAO J H, JENG W J, NING Q, *et al.* APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients [J]. Hepatol Int, 2021, 15(4): 833-851.
- [12] OH J H, PARK Y, GOH M J, *et al.* Improved on-treatment fibrosis-4 during antiviral therapy and lower hepatocellular carcinoma risk in cirrhotic patients with hepatitis B [J]. Sci Rep,

- 2023, 13(1): 9443.
- [13] 张莉, 胡鹏. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗中丙氨酸转氨酶水平与肝细胞癌的相关性[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 838-841.
- [14] WANG H W, CHEN C Y, LAI H C, *et al.* Prediction model of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related compensated cirrhosis receiving antiviral therapy[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(2): 526-537.
- [15] 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]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 3-28.
- [16] KAO J H, HU T H, JIA J D, *et al.* East Asia expert opinion on treatment initiation for chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(10): 1540-1550.
- [17] CHARLTON M R, ALAM A, SHUKLA A, *et al.* An expert review on the use of tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection in Asia[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(9): 811-823.
- [18] GRACEWONG L H, TSE Y K, CHAN H, *et al.* FRI-279 Early on-treatment alanine aminotransferase normalization reduces risk of hepatic events in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2018, 68: S485.
- [19] LIM Y S, KO M J. Notice of retraction and replacement. Choi et al. risk of hepatocellular carcinoma in patients treated with entecavir vs tenofovir for chronic hepatitis B; a Korean nationwide cohort study. *JAMA oncol*. 2019;5(1): 30-36[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(6): 913-914.
- [20] WONG G L H, CHAN H L Y, TSE Y K, *et al.* Normal on-treatment ALT during antiviral treatment is associated with a lower risk of hepatic events in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 793-802.
- [21] MCMAHON B J, NOLEN L D, SNOWBALL M, *et al.* HBV genotype: a significant risk factor in determining which patients with chronic HBV infection should undergo surveillance for HCC; the hepatitis B Alaska study[J]. *Hepatology*, 2021, 74(6): 2965-2973.
- [22] CAMPBELL C, WANG T Y, MCNAUGHTON A L, *et al.* Risk factors for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in chronic hepatitis B virus (HBV) infection; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(3): 493-507.
- [23] MARTIN P, NGUYEN M H, DIETERICH D T, *et al.* Treatment algorithm for managing chronic hepatitis B virus infection in the United States; 2021 update[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(8): 1766-1775.
- [24] WESTIN J, ALEMAN S, CASTEDAL M, *et al.* Management of hepatitis B virus infection, updated Swedish guidelines[J]. *Infect Dis*, 2020, 52(1): 1-22.
- [25] KOFFAS A, PETERSEN J, KENNEDY P T. Reasons to consider early treatment in chronic hepatitis B patients[J]. *Antiviral Res*, 2020, 177: 104783.
- [26] KIM S, LEE Y, BANG S M, *et al.* Early normalization of alanine aminotransferase during antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in HBV patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1840.
- [27] WANG F, MUBARIK S, ZHANG Y, *et al.* Long-term trends of liver cancer incidence and mortality in China 1990-2017: a joinpoint and age-period-cohort analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(16): 2878.
- (收稿日期:2023-12-07; 修回日期:2024-08-06; 编辑:张翰林)