

江苏省2012—2014年HBV携带者进展为慢性乙型肝炎患者的队列特征分析

朱立国 姜洁 宋词 邹艳 徐建芳 刘红建 彭红 胡志斌 朱凤才
沈洪兵 翟祥军

210009 南京,江苏省疾病预防控制中心重大专项执行办公室(朱立国、姜洁、彭红、朱凤才、翟祥军); 210029 南京医科大学公共卫生学院(宋词、沈洪兵),医药实验动物中心(胡志斌); 215600 张家港市疾病预防控制中心防疫科(邹艳); 212310 丹阳市疾病预防控制中心防疫科(徐建芳); 225400 泰兴市疾病预防控制中心重大专项执行办公室(刘红建)

通信作者:翟祥军, Email: jszsj@jscdc.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.11.006

【摘要】 目的 了解HBV携带者进展为慢性乙型肝炎(慢性乙肝)患者的流行病学特征,为推进HBV携带者的社区规范管理提供依据。**方法** 2012—2014年对在江苏省传染病防治示范区HBV携带者队列开展定期随访,并行B超检查及ALT、HBsAg、抗-HBe、HBeAg、乙肝病毒核酸(HBV DNA)检测。通过Cox回归分析携带者进展为慢性乙肝的特征及影响因素,通过方差分析和配对 t 检验分析携带者进展为慢性乙肝时HBeAg变化特征与HBV DNA的关系。**结果** 2012年4 069例HBV携带者[平均年龄(52.0±12.8岁)]随访到2014年时1 444例进展为慢性乙肝,进展率为21.0/100人年。男性携带者慢性乙肝进展率(24.8/100人年)高于女性(18.4/100人年);HBV DNA<2 000 IU/ml的携带者慢性乙肝进展率为19.0/100人年,低于2 000~19 999 IU/ml者(23.7/100人年)、20 000~199 999 IU/ml者(31.1/100人年)和≥200 000 IU/ml者(33.8/100人年)。通过Cox回归分析,除性别外,HBV DNA是携带者进展为慢性乙肝的影响因素($P<0.05$)。40.7%的HBeAg阳性携带者进展为慢性乙肝时发生了HBeAg转换,1.7%的HBeAg阴性携带者进展为慢性乙肝时发生了HBeAg阳转。**结论** 江苏省传染病防治示范区HBV携带者慢性乙肝进展率为21.0/100人年,建议对HBV携带者定期检查ALT、B超和HBV DNA,可提高早发现慢性乙肝的可能性。

【关键词】 乙型肝炎病毒携带者;慢性乙型肝炎;特征;队列

基金项目:国家科技重大专项(2009ZX10004-904; 2011ZX10004-902; 2013ZX10004-905); 国家自然科学基金(81502861)

A cohort study of hepatitis B virus carriers progressing to chronic hepatitis in Jiangsu province, 2012–2014 Zhu Ligu, Jiang Jie, Song Ci, Zou Yan, Xu Jianfang, Liu Hongjian, Peng Hong, Hu Zhibin, Zhu Fengcai, Shen Hongbing, Zhai Xiangjun

Major Project Executive Office, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China (Zhu LG, Jiang J, Peng H, Zhu FC, Zhai XJ); School of Public Health (Song C, Shen HB), Animal Care Facility (Hu ZB), Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; Epidemic Prevention Section, Zhangjiagang City Center for Disease Control and Prevention, Zhangjiagang 215600, China (Zou Y); Epidemic Prevention Section, Danyang City Center for Disease Control and Prevention, Danyang 212310, China (Xu JF); Major Project Executive Office, Taixing City Center for Disease Control and Prevention, Taixing 225400, China (Liu HJ)

Corresponding author: Zhai Xiangjun, Email: jszsj@jscdc.cn

【Abstract】 Objective To understand epidemiological characteristics and influencing factors of hepatitis B virus (HBV) carriers progressing to chronic hepatitis B in Jiangsu, and provide evidence for regular management of HBV carriers. **Methods** From 2012 to 2014, a cohort study was conducted among the HBV carriers in an area in Jiangsu province. Association between HBV carriers'

demographics, HBeAg level and HBV DNA detection result and incidence of chronic hepatitis B was analyzed by Cox regression analyses. **Results** In 2012, a total of 4 069 HBV carriers aged (52.0 ± 12.8) years were surveyed. By 2014, chronic hepatitis B had developed in 1 444 cases, with the rate of 21.0/100 person-years. Cox regression analysis indicated that, in addition to gender, HBV DNA level was an important influencing factor for the incidence of chronic hepatitis B ($P < 0.05$). In HBeAg positive carriers progressing to chronic hepatitis, 40.7% had HBeAg seroconversion, and reversion of HBeAg occurred in 1.7% of HBeAg negative carriers. **Conclusion** Chronic hepatitis B developed in more than 1/5 (21.0/100 person-years) of HBV carriers in the surveyed area in Jiangsu. It is suggested to conduct regular ALT, HBV DNA detection and B ultrasonic examination in HBV carriers for the early detection of chronic hepatitis B.

【Key words】 HBV Carrier; Chronic hepatitis B; Characteristics; Cohort

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2009ZX10004-904; 2011ZX10004-902; 2013ZX10004-905); National Natural Science Foundation of China (81502861)

慢性 HBV 感染是一种严重危害人类健康的传染性疾病。据 WHO 估计,全球约有 20 亿人曾感染过 HBV,慢性 HBV 感染者约 3.5 亿。慢性 HBV 感染者可出现 HBV 携带、慢性乙型肝炎(慢性乙肝)、乙型肝炎肝硬化、原发性肝细胞癌等病程演变。国外和中国台湾地区早在 1980 年代开展了慢性 HBV 感染自然史及影响因素相关研究^[1-3]。在国家科技重大专项基金资助下,江苏省传染病防治示范区在 2010 年建立了乙肝携带者队列,组织定期随访,开展乙肝相关疾病发生及其影响因素研究,现将 HBV 携带者到慢性乙肝患者转归特征及其影响因素研究情况报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:江苏省传染病防治示范区选择经济、卫生和疾病流行水平不同的张家港、丹阳和泰兴市为研究现场。2009 年 9 月至 2010 年 3 月 14.9 万人参加了社区人群乙肝感染率横断面调查,发现 1.1 万例 HBsAg 阳性者。在 2010 年对 HBsAg 阳性者进行二次调查,共 8 006 人参加。将二次调查 HBsAg 仍阳性、抗-HCV 阴性、抗病毒治疗史信息齐全的 7 250 例定为总体研究对象,建立江苏省传染病防治示范区社区慢性 HBV 感染者前瞻性队列,2012-2014 年每年随访 1 次。2012 年有 4 380 例 HBV 携带者,剔除 311 例(254 例未参加 2013 年、2014 年的调查;5 例随访未满 1 年死亡,52 例基线年龄 < 20 岁,该年龄段人数比其他年龄段明显偏少,且免疫系统尚未完善,引起携带者发病的因素可能与 20 岁以上人群不一致)。现以 2012 年 4 069 例 ≥ 20 岁 HBV 携带者作为研究对象。基线年龄为 2012 年调查对象的年龄。在参加调查之前,发放体检通知单,说明调查项目、体检内容以及其他注意事项,并签署知情同意书。本研究方案通过江苏省 CDC 伦理审查委员会批准。

2. 流行病学调查:流行病学调查内容主要包括人口学特征、生活方式、乙肝诊断治疗史等信息。调查问卷主要参考 2006 年全国乙肝流行病学调查和重大专项《重大传染病社区综合防治实施方案和操作规程(试行版)》,并在预调查后进行了完善。

3. B 超检查和实验室检测:由有资质的 B 超检查医师经统一培训后负责体检对象的肝脏 B 超检查。在随访时,对研究对象采集空腹 5 ml 静脉血。实验室检测包括 ALT、乙肝血清学标志物(HBsAg、抗-HBe、HBeAg),自 2012 年起增加乙肝病毒核酸(HBV DNA)定量检测。运用速率法检测 ALT,其判断标准为 < 40 U/L,采用上海科华生物工程股份有限公司试剂盒,以 ELISA 方法检测 HBsAg、抗-HBe、HBeAg。运用 PCR-荧光探针法检测 HBV DNA,检测下限为 100 IU/ml。

4. 病例定义^[4-5]:携带者为 HBsAg 阳性、HBeAg 阳性/阴性、ALT < 40 U/L, B 超正常,无抗病毒治疗史;慢性乙肝为 HBsAg 阳性、HBeAg 阳性/阴性、ALT ≥ 40 U/L,或 B 超提示慢性肝炎,或有抗病毒治疗。携带者慢性乙肝进展率,在 HBV 携带者队列中,观察 100 人年进展为慢性乙肝的人数。

5. 统计学分析:应用 EpiData 3.1 软件对流行病学资料和实验室数据进行录入和管理,资料分析采用 SPSS 18.0 软件分析。性别、年龄、饮酒史、HBeAg 状态、HBV DNA 与携带者进展为慢性乙肝的关联关系通过 Cox 比例风险模型计算风险比值比(HR)及其 95%CI, Cox 分析风险模型采用基于最大似然估计的向前逐步回归法,逐步回归分析模型选入变量的显著性水平为 $P < 0.05$,剔除变量为 $P > 0.10$ 。分析携带者进展为慢性乙肝时 HBeAg 变化特征与 HBV DNA 的关系通过方差分析和配对 *t* 检验计算。统计学检验均为双侧概率检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:2012年4 069例成年人乙肝携带者,男性1 659例,占40.8%;平均年龄为(52.0±12.8)岁,20~29岁、30~39岁、40~49岁、50~59岁、≥60岁分别占2.8%、15.1%、29.0%、23.1%和30.0%;24.5%有饮酒史,7.6% HBeAg阳性,ALT在1~39 U/L,平均值(20.0±7.7)U/L,HBV DNA(IU/ml) <2 000、2 000~19 999、20 000~199 999和≥200 000者分别占携带者的71.4%、13.4%、4.4%和4.6%。

2. 进展为慢性乙肝的特征及影响因素:2012年4 069例成年人乙肝携带者随访到2014年时1 444例进展为慢性乙肝,观察6 880人年,进展率为21.0/100人年。男性携带者慢性乙肝进展率(24.8/100人年)高于女性(18.4/100人年)。不同年龄段携带者慢性乙肝进展率随年龄增加逐渐下降,从20~29岁年龄组的23.7/100人年下降到≥60岁年龄组的19.0/100人年。HBeAg阴性携带者慢性乙肝进展率为20.4/100人年,低于HBeAg阳性者(28.4/100人年)。HBV DNA <2 000 IU/ml的携带者慢性乙肝进展率为19.0/100人年,低于2 000~19 999 IU/ml者(23.7/100人年)、20 000~199 999 IU/ml者(31.1/100人年)和≥200 000 IU/ml者(33.8/100人年)。

单因素Cox回归分析,相对于男性,女性携带者进展为慢性乙肝的风险降低($HR=0.73, 95\%CI: 0.66 \sim 0.81, P=0.000$)。相对于20~29岁组,≥60岁组携带者进展为慢性乙肝的风险降低($HR=0.72, 95\%CI: 0.53 \sim 0.98, P=0.036$)。相对于HBeAg阳性者,HBeAg阴性携带者进展为慢性乙肝的风险降低($HR=0.69, 95\%CI: 0.58 \sim 0.82, P=0.000$)。相对于HBV DNA <2 000 IU/ml者,HBV DNA在2 000~19 999 IU/ml、20 000~199 999 IU/ml和≥200 000 IU/ml的携带者进展为慢性乙肝的风险增高($HR=1.27, 95\%CI: 1.10 \sim 1.48, P=0.001; HR=1.66, 95\%CI: 1.34 \sim 2.07, P=0.000$ 和 $HR=1.89, 95\%CI: 1.54 \sim 2.32, P=0.000$)。见表1。

Cox多元回归分析显示,患者性别和HBV DNA是进展为慢性乙肝的影响因素。相对于男性,女性携带者进展为慢性乙肝的风险仍降低($HR=0.72, 95\%CI: 0.65 \sim 0.80, P=0.000$);相对于HBV DNA <2 000 IU/ml者,HBV DNA在2 000~19 999 IU/ml、20 000~199 999 IU/ml和≥200 000 IU/ml的携带者进展为慢性乙肝的风险增高($HR=1.26, 95\%CI: 1.09 \sim 1.46, P=0.002; HR=1.70, 95\%CI: 1.37 \sim 2.11, P=0.000$ 和 $HR=1.80, 95\%CI: 1.46 \sim 2.26, P=0.000$)。

3. HBV携带者进展为慢性乙肝的HBeAg不同

表1 2012年HBV携带者进展为慢性乙肝患者的特征分析

变 量	观察人数	观察人年数	发病人数	发病率(/100人年)	单因素分析		多因素分析	
					HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值
总体	4 069	6 880	1 444	21.0				
性别								
男	1 659	2 765	686	24.8	1.00		1.00	
女	2 410	4 115	758	18.4	0.73(0.66~0.81)	0.000	0.72(0.65~0.80)	0.000
年龄组(岁)								
20~	114	190	45	23.7	1.00		1.00	
30~	614	1 010	239	23.7	1.00(0.73~1.37)	0.987	1.03(0.74~1.42)	0.874
40~	1 180	1 999	431	21.6	0.83(0.61~1.13)	0.232	0.88(0.64~1.21)	0.426
50~	938	1 582	331	20.9	0.86(0.63~1.18)	0.361	0.90(0.66~1.24)	0.521
≥60	1 223	2 099	398	19.0	0.72(0.53~0.98)	0.036	0.74(0.54~1.02)	0.062
饮酒史								
有	995	1 672	372	22.3	1.00			
无	3 074	5 208	1 072	20.6	0.91(0.81~1.02)	0.100		
HBV DNA值(IU/ml) ^a								
<2 000	2 906	4 984	946	19.0	1.00		1.00	
2 000~	547	904	214	23.7	1.27(1.10~1.48)	0.001	1.26(1.09~1.46)	0.002
2 0000~	180	286	89	31.1	1.66(1.34~2.07)	0.000	1.70(1.37~2.11)	0.000
≥200 000	187	296	100	33.8	1.89(1.54~2.32)	0.000	1.80(1.46~2.26)	0.000
HBeAg ^b								
阳性	311	500	142	28.4	1.00			
阴性	3 756	6 377	1 301	20.4	0.69(0.58~0.82)	0.000		

注: ^a249例缺少HBV DNA检测结果,2例缺少HBeAg检测结果

变化特征与 HBV DNA 水平的关系: 140 例 HBeAg 阳性携带者进展为慢性乙肝时, 发生 HBeAg 阴转 (HBeAg 阴性、抗 HBe 阳性或阴性) 的占 50.7%, 发生 HBeAg 转换 (HBeAg 阴性、抗 HBe 阳性) 的占 40.7%。这四组 HBeAg 和抗-HBe 不同变化特点的对象中, 在 2012 年和进展为慢性乙肝时, HBV DNA (log IU/ml) 经方差分析差异有统计学意义 ($P=0.000$), 发生 HBeAg 转换组均最低 (表 2)。经过配对 t 检验分析, 在携带者进展为慢性乙肝前后, 各组 HBV DNA (log IU/ml) 虽均略有下降, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 3)。

1 291 例 HBeAg 阴性携带者进展为慢性乙肝时, 22 例发生 HBeAg 阳转, 占 1.7%。HBeAg 不同变化特点的对象, 2012 年 HBV DNA (log IU/ml) 经方差分析差异无统计学意义 ($P=0.732$), 进展为慢性乙肝时差异有统计学意义 ($P=0.000$), 发生 HBeAg 阳转组的较高 (表 4)。经配对 t 检验分析, 在 HBeAg 阴性携带者进展为慢性乙肝前后 (表 3), 两组 HBV DNA (log IU/ml) 均有上升, 但发生 HBeAg 阳转者上升更为明显 ($P=0.001$)。

表 2 HBeAg 阳性携带者进展为慢性乙肝的 HBV DNA (log IU/ml) 同期比较

年份	进展为慢性乙肝时的 HBeAg 不同转归分组								F 值	P 值
	HBeAg 阳性 抗-HBe 阳性		HBeAg 阳性 抗-HBe 阴性		HBeAg 阴性 抗-HBe 阳性		HBeAg 阴性 抗-HBe 阴性			
	人数	HBV DNA 值 ($\bar{x}\pm s$)	人数	HBV DNA 值 ($\bar{x}\pm s$)	人数	HBV DNA 值 ($\bar{x}\pm s$)	人数	HBV DNA 值 ($\bar{x}\pm s$)		
2012	4	7.44±1.51	63	6.93±1.88	52	3.58±2.07	14	4.12±1.88	31.520	0.000
2013/2014 ^a	4	7.28±0.94	65	6.89±2.00	57	3.27±1.81	14	3.47±1.53	43.702	0.000

注: ^a合并统计携带者进展为慢性乙肝当年所对应的人数和 HBV DNA 检测值, 其中 2013 年 76 例, 2014 年 64 例

表 3 不同 HBeAg 状态携带者进展为慢性乙肝的 HBV DNA (log IU/ml) 前后比较

HBeAg 状态 (2012 年)	进展为慢性乙肝时的 HBeAg 不同转归分组	2012 年		2013/2014 年 ^a		t 值	P 值
		人数	HBV DNA 值 ($\bar{x}\pm s$)	人数	HBV DNA 值 ($\bar{x}\pm s$)		
阳性	HBeAg 阳性抗-HBe 阳性	4	7.44±1.51	4	7.28±0.94	-0.44	0.687
	HBeAg 阳性抗-HBe 阴性	63	6.93±1.88	65	6.89±2.00	0.06	0.952
	HBeAg 阴性抗-HBe 阳性	52	3.58±2.07	57	3.27±1.81	-1.73	0.089
	HBeAg 阴性抗-HBe 阴性	14	4.12±1.88	14	3.47±1.53	-1.39	0.187
阴性	HBeAg 阳转	22	2.69±0.88	22	5.02±2.66	3.83	0.001
	HBeAg 持续阴性	1 191	2.77±1.00	1 269	2.86±1.20	3.97	0.000

注: ^a合并统计携带者进展为慢性乙肝当年所对应的人数和 HBV DNA 值, 其中 2013 年 703 例, 2014 年 728 例

表 4 HBeAg 阴性携带者进展为慢性乙肝的 HBV DNA (log IU/ml) 同期比较

年份	进展为慢性乙肝时的 HBeAg 不同转归分组				F 值	P 值
	HBeAg 阳转		HBeAg 持续阴性			
	人数	HBV DNA 值($\bar{x}\pm s$)	人数	HBV DNA 值($\bar{x}\pm s$)		
2012	22	2.69±0.88	1 191	2.77±1.00	0.118	0.732
2013/2014 ^a	22	5.02±2.66	1 269	2.86±1.20	65.790	0.000

注: ^a合并统计携带者进展为慢性乙肝当年所对应的人数和 HBV DNA 检测值, 其中 2013 年 627 例, 2014 年 664 例

讨 论

HBV 感染后病程演变经历多个疾病状态, 携带者进展为慢性乙肝的数据只能依托队列研究才能获得。本队列研究显示乙肝携带者发生慢性乙肝的进展率为 21.0/100 人年, 尽管部分转归为慢性乙肝的对象尚达不到抗病毒治疗的指证, 也无明显的肝炎症状体征, 但经常性的低水平炎性活动对肝脏也会造成损伤^[6], 因此有必要对乙肝携带者开展定期随访, 随访监测 ALT 和 B 超^[4], 早期发现慢性乙肝, 早期干预。

研究显示相对于男性, 女性携带者进展为慢性乙肝的风险较低, 与“启东乙型肝炎干预研究”结果相近^[7]。通过多因素分析排除饮酒因素影响后, 这种风险的性别差异可能与雌性激素有关^[8], 但需要进一步考虑其他先天和后天暴露因素。HBV DNA 载量高是携带者进展为慢性乙肝状态的独立危险因素, 建议对乙肝携带者, 定期检查 HBV DNA, 可提高早发现慢性乙肝患者的可能性。

处于免疫清除期的乙肝携带者, ALT 常升高或

波动, 易发生 HBeAg 血清学转换^[9], 伴随 HBV DNA 水平的下降^[10]。本研究中 HBeAg 阳性携带者进展为慢性乙肝时, 40.7% 的对象发生了 HBeAg 血清学转换, HBeAg 血清学转换前 HBV DNA 水平常处于较低水平, 在发病时 HBV DNA 水平虽有下降, 但与发病前比较差异无统计学意义。本研究中 14 例 HBeAg 阳性携带者发病时, 单独出现 HBeAg 的消失而不伴有抗-HBe 的出现, 病毒被抑制 [从发病前的 (4.12±1.88) log IU/ml 下降到 (3.47±1.53) log IU/ml], 但不代表免疫功能的好转^[11]。

本研究中发现4例HBeAg阳性携带者发病时，HBeAg尚未消失而伴有抗-HBe的出现，可能正处于HBeAg转换的阶段，需要进一步随访。HBeAg阴性携带者中有20.4/100人年进展为慢性乙肝，成为HBeAg阴性的慢性乙肝，高于文献报道的5%~15%^[5]。随访中，观察到有1.7%的HBeAg阴性乙肝携带者进展为慢性乙肝并发生HBeAg阳转，这部分对象的HBV DNA比携带状态时平均增加2 log IU/ml以上，会加剧肝脏炎症反应^[12]。HBeAg阴性携带者进展为慢性乙肝，也可能与病毒发生了前C区或基本核心启动子区突变有关^[13]，这需要进一步开展分子流行病学研究。

本研究存在不足。本次调查采用队列随访方式，2012—2014年每年的随访调查对于调查对象而言，仅是一次检测，无法达到乙肝防治指南和临床的“ALT持续或反复异常”的检测频次要求，可能导致将ALT一次性升高的对象认定为慢性乙肝感染，导致进展率可能偏高，这是本研究的局限之一。部分调查对象发生失访，但通过反复动员、及时反馈体检报告和提供健康处方等措施，将失访率控制在15%以内。由于无法准确获得调查者的感染时间，没有将感染时长纳入分析，但已有研究显示我国乙肝感染主要发生在学龄前^[14]，本研究假设调查对象的感染时间相似。HBV基因型别是影响乙肝相关疾病转归的重要因素^[15]，研究对象感染HBV的基因型别对携带者发病的影响将是课题组下一步的研究方向。

通过本课题的实施，基本阐明了江苏省传染病防治示范区HBV携带者进展为慢性乙肝的总体特征，分析了影响疾病转归的宏观因素和常见医学观察指标，研究结果对建立HBV携带者的人群管理模式，进而为制定HBV携带者的管理策略提供流行病学依据。

志谢 本研究得到张家港市、丹阳市、泰兴市CDC和基层医疗卫生机构工作人员以及南京市第二医院张小玉、冯艳红主任医师的大力支持

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers[J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 145(11):1039-1047.
- [2] Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed? [J]. *Liver Int*, 2012, 32(9):1333-1341. DOI:10.1111/j.1478-3231.2012.02805.x.
- [3] Nien HC, Sheu JC, Kao JH, et al. Aboriginal Taiwanese hepatitis B carriers have more favorable viral factors than Han Chinese

carriers[J]. *J Med Virol*, 2011, 83(8):1326-1331. DOI:10.1002/jmv.22135.

- [4] Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, et al. The prognosis and management of inactive HBV carriers [J]. *Liver Int*, 2016, 36 Suppl 1:100-104. DOI:10.1111/liv.13006.
- [5] 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(2015年版)[J]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2015, 9(5):570-589. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.001.
- Chinese Medical Association Branch of Liver Disease, Infection Epidemiology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for chronic hepatitis B prevention (2015)[J]. *Chin J Exp Clin Infect Dis: Electron*, 2015, 9(5):570-589. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.001.
- [6] Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5):1747-1754. DOI:10.1053/j.gastro.2010.01.042.
- [7] 陈陶阳, 曲春枫, 姚红玉, 等. 启东乙型肝炎干预研究: 2013年随访人群HBV感染及慢性肝病现患调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(1):64-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.01.013.
- Chen TY, Qu CF, Yao HY, et al. Long-term efficacy of neonatal hepatitis B vaccination against chronic hepatitis B virus infection and chronic liver disease: a cross-sectional study based on Qidong Hepatitis B Intervention Study [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(1):64-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.01.013.
- [8] Baig S. Gender disparity in infections of Hepatitis B virus [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009, 19(9):598-600. DOI:09.2009/JCPSP.598600.
- [9] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2015 [2016-05-31]. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.
- [10] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(11):1118-1129. DOI:10.1056/NEJMra031087.
- [11] 赵克开, 缪晓辉. 乙型肝炎病毒DNA定量检测临床应用的若干问题与思考[J]. *中华传染病杂志*, 2014, 32(6):321-324. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.06.001.
- Zhao KK, Miao XH. Problems and thinking of the hepatitis B virus DNA quantitative detection in clinical application [J]. *Chin J Infect Dis*, 2014, 32(6):321-324. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.06.001.
- [12] Locarnini S, Hatzakis A, Chen DS, et al. Strategies to control hepatitis B: public policy, epidemiology, vaccine and drugs [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1 Suppl):S76-86. DOI:10.1016/j.jhep.2015.01.018.
- [13] 高春芳, 吴孟超. 乙型肝炎病毒感染标志物的检测现状和思考 [J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(3):145-147. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.03.001.
- Gao CF, Wu MC. Markers of hepatitis B virus infection: current application and prospect [J]. *Chin J Lab Med*, 2015, 38(3):145-147. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2015.03.001.
- [14] 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 Commun*, 1996, 5(1):62-73. DOI:10.1016/S0928-4346(96)82012-3.
- [15] Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, et al. The loss of HBeAg without precore mutation results in lower HBV DNA levels and ALT levels in chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(7):751-756. DOI:10.1007/s00535-009-0061-7.

(收稿日期:2016-06-02)

(本文编辑:斗智)