

常见代谢相关共病对慢性乙型肝炎患者健康结局的影响及管理策略研究进展

王旭¹ 谢今朝¹ 龙志聪² 李菁华¹ 郝元涛^{1,3,4,5} 揭育胜² 顾菁^{1,3,4}

¹中山大学公共卫生学院医学统计学系, 广州 510080; ²中山大学附属第三医院感染科, 广州 510630; ³中山大学全球卫生研究中心, 广州 510080; ⁴中山大学卫生信息研究中心, 广州 510300; ⁵北京大学公众健康与重大疫情防控战略研究中心, 北京 100191

通信作者: 揭育胜, Email: jieyush@mail.sysu.edu.cn; 顾菁, Email: gujing5@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 随着慢性乙型肝炎(CHB)患者期望寿命的延长和生活方式的改变, 慢性非传染性疾病(NCDs)共病在CHB患者疾病进展和健康预后的重要性逐渐增加。本文对CHB和NCDs共病相关研究进行综述, 探讨了共患如MS、糖尿病等常见代谢相关疾病对CHB患者健康结局的影响, 总结了目前CHB共病管理的研究现状并提出了相关建议, 为未来明确CHB患者共病的临床特征和流行趋势, 降低CHB共病患者疾病负担, 建立系统性共病联合管理体系提供依据。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 慢性非传染性疾病; 共病; 共病管理

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10715004)

Research progress on the effect of common metabolism-related comorbidities on health outcomes and management strategies in patients with chronic hepatitis B

Wang Xu¹, Xie Jinzhao¹, Long Zhicong², Li Jinghua¹, Hao Yuantao^{1,3,4,5}, Jie Yusheng², Gu Jing^{1,3,4}

¹Department of Medical Statistics, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ²Department of Infectious Diseases, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; ³Center of Global Health Research, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ⁴Center for Health Information Research, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510300, China; ⁵Peking University Center for Public Health and Epidemic Preparedness & Response, Beijing 100191, China

Corresponding authors: Jie Yusheng, Email: jieyush@mail.sysu.edu.cn; Gu Jing, Email: gujing5@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 With the increasing life expectancy and lifestyle changes of patients with chronic hepatitis B (CHB), the significance of comorbidities of chronic non-communicable diseases (NCDs) in disease progression and health prognosis of CHB patients is gaining prominence. This study aims to explore the association between CHB and NCDs comorbidities, focusing on the impact of common metabolism-related diseases, such as metabolic syndrome and diabetes, on the health outcomes of CHB patients. We also summarize studies on integrating the management of comorbidities in CHB patients and provide relevant recommendations for effective management. The findings of this study serve as a foundation for understanding the clinical characteristics and prevalence trends, reducing the disease burden of comorbidities among CHB patients, and establishing a comprehensive and coordinated management system for comorbidities.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Chronic non-communicable diseases; Comorbidities; Comorbidity management

Fund program: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10715004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230518-00309

收稿日期 2023-05-18 本文编辑 张婧

引用格式: 王旭, 谢今朝, 龙志聪, 等. 常见代谢相关共病对慢性乙型肝炎患者健康结局的影响及管理策略研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(2): 319-324. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230518-00309.

Wang X, Xie JZ, Long ZC, et al. Research progress on the effect of common metabolism-related comorbidities on health outcomes and management strategies in patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(2):319-324. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230518-00309.



慢性乙型肝炎(CHB)是一种由HBV感染引起,以肝细胞坏死或肝脏炎性病变为主要表现的肝脏疾病^[1]。CHB感染会导致不同程度的肝损害,最终导致肝炎、肝硬化和肝细胞癌的发生^[2-3]。据WHO估计,全球共约2.96亿CHB患者,而我国约9 000万CHB患者,每年约30万HBV相关死亡^[4-5]。干扰素和核苷(酸)类似物在内的HBV抗病毒药物能有效缓解肝脏炎症,降低肝癌发病率,降低死亡率^[6-7]。随着患者寿命的逐渐延长^[8],非肝脏相关死因在CHB患者死亡模式中占比逐渐增加^[9-10],慢性非传染性疾病(NCDs)在CHB患者中的共患情况以及对健康结局的影响越来越受到关注。

大规模人群研究指出,随着CHB患者人口老龄化、饮食习惯与生活方式的改变,MS、糖尿病和非酒精性脂肪肝病(NAFLD)等NCDs的患病率迅速增加^[8]。NCDs共病对CHB患者疾病进展、健康预后及生命质量等方面的影响逐渐突出^[11]。但目前我国CHB与NCDs共病管理模式是相互独立的,缺少系统性联合管理措施。本研究针对常见代谢相关共病对CHB患者肝脏和非肝脏相关健康结局的影响以及共病联合管理措施进行综述。

一、共病对CHB患者健康结局的影响

1. 共患MS对CHB患者健康结局的影响:MS指腰围增大、血清TG升高、HDL-C降低、血压升高和FPG升高5种代谢异常中的任意3种^[12]。据国际糖尿病联合会估计,全球约25%的人患有MS,而在中国一般人群患病率已达到20%~35%,CHB患者中MS的患病率约12%~22%^[13]。共患MS可能会影响CHB患者的疾病进展与健康预后。目前大多数研究主要集中在发展中国家,其中包括Meta分析以及大型队列在内的多项研究结果表明,共患MS会使CHB患者肝脏相关不良健康结局发生风险增加1.7~2.5倍,具有重要的临床意义。见表1。

共患MS会增加CHB患者肝脏相关不良结局的发生风险。一项针对CHB与MS共病的系统综述和Meta分析指出,CHB患者共患MS发生肝脏相关结局的风险是CHB单病患者的2.5倍^[14]。Wong等^[15]针对1 466名CHB患者的队列研究指出,共患MS的患者发生肝纤维化进展的风险是CHB单病患者的2.0倍。此外,2013年韩国一项针对954名CHB患者的回顾性队列研究同样发现,共患MS是肝纤维化

发生的危险因素($OR=2.4$)^[16]。

此外,共患MS还会增加CHB患者死亡以及非肝脏相关不良健康结局的发生风险。Kim等^[17]针对587名接受核苷(酸)类似物药物治疗CHB患者的回顾性研究发现,共患MS是患者死亡($aHR=12.3$)的危险因素。中国香港地区一项针对413名初治HBeAg阳性CHB患者的回顾性队列研究指出,基线时共患MS是HBeAg血清清除延迟的影响因素($HR=0.5$)^[18]。共患多种代谢危险因素可能会对CHB患者不良健康结局发生风险具有累加作用^[19-20]。Yu等^[21]针对中国台湾地区1 690名CHB患者19年随访的队列研究发现,共患≥3个代谢危险因素患者的肝细胞癌发生风险明显高于无代谢风险患者($aOR=2.3$),尤其是在低病毒载量($HBV\ DNA<10\ 000\ IU/ml$)的患者中($HR=14.4$)。另一项针对23 820名中国台湾地区居民的14年随访大型队列研究指出,相比于共患糖尿病单病($RR=2.3$),共患肥胖和糖尿病会使CHB患者肝细胞癌发生风险增加134.5倍($RR=134.5$)^[19]。

2. 共患糖尿病对CHB患者健康结局的影响:根据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》,FPG<6.1 mmol/L为正常血糖,FPG≥7.0 mmol/L诊断为糖尿病^[22]。多项研究指出糖尿病和胰岛素抵抗在CHB患者中比例较高^[23-24],Mavrogiannaki等^[25]通过对189名CHB患者进行匹配分析发现,与对照组相比,CHB患者具有更高的葡萄糖耐受受损患病率(13.6% vs. 2.5%, $P=0.018$)和糖尿病家族史比例(34.6% vs. 16.0%, $P=0.011$)。

目前CHB与糖尿病共病研究大多集中在中国,研究内容主要针对糖尿病共病对CHB患者肝细胞癌和肝纤维化发生风险的影响。包括Meta分析、队列研究和横断面研究在内的多项研究指出,共患糖尿病会使CHB患者不良健康结局的发生风险增加1.3~2.4倍。见表2。

共患糖尿病会增加CHB患者肝脏相关不良结局的发生风险。中国台湾地区一项针对14 523名CHB患者的队列研究指出,新诊断共患糖尿病患者的肝硬化发病率高于CHB单病患者(1.31/10 000人年 vs. 0.28/10 000人年);在调整年龄、性别等变量后,糖尿病仍然是肝硬化($HR=2.0$)和肝功能失代偿($HR=1.8$)的独立预测因素^[26]。此外,Campbell等^[27]综合了40项研究的系统综述和Meta分析指出,共患糖尿病CHB患者肝细胞癌发生风险是CHB单病患者的1.3倍。在

表1 共患MS对慢性乙型肝炎患者健康结局的影响

文献	发表年份	研究地点	健康结局	研究设计	样本数	HR/OR/RR值(95%CI)
[14]	2022	-	肝脏相关结局	Meta分析	-	2.5(1.4~4.3)
[15]	2014	中国 ^a	肝纤维化进展	队列研究	1 466	2.0(1.1~3.5)
[16]	2013	韩国	肝纤维化	队列研究	954	2.4(2.0~3.5)
[17]	2018	韩国	死亡	横断面研究	587	12.3(2.3~67.2) ^c
[18]	2014	中国 ^a	HBeAg清除	队列研究	413	0.5(0.3~0.8)
[19]	2008	中国 ^b	肝细胞癌	队列研究	23 820	134.5(17.5~1 035.0)
[20]	2009	中国 ^a	肝硬化	队列研究	1 466	1.7(1.1~2.6)
[21]	2017	中国 ^b	肝细胞癌	队列研究	1 690	2.3(1.2~4.5) ^d

注:^a中国香港地区;^b中国台湾地区;^caHR值(95%CI);^daOR值(95%CI)

表 2 共患糖尿病对慢性乙型肝炎患者健康结局的影响

文献	发表年份	研究地点	健康结局	研究设计	样本数	HR/OR 值(95%CI)
[26]	2013	中国 ^a	肝纤维化	队列研究	14 523	2.0(1.4~2.9)
[27]	2021	-	肝细胞癌	Meta 分析	-	1.3(1.2~1.3)
[28]	2019	中国	MS、高血压、高尿酸血症	横断面研究	2 768	-
[29]	2022	中国	肝纤维化	队列研究	1 223	1.9(1.0~3.5)
[30]	2018	中国 ^b	肝细胞癌	队列研究	4 568	1.9(1.0~3.3)
[31]	2018	中国	肝细胞癌	横断面研究	332	2.4(1.2~5.0)
[32]	2015	中国 ^a	肝细胞癌	队列研究	14 523	1.8(1.2~2.7)

注:^a中国台湾地区;^b中国香港地区

糖尿病前期阶段,胰岛素抵抗会加重 CHB 患者代谢和肝功能紊乱,进一步增加其他 NCDs 的发生风险。一项针对 2 768 名共患 NAFLD CHB 患者的研究指出,MS、高血压和高尿酸血症的共患频率随着胰岛素抵抗程度的增加而增加($P<0.05$);此外,胰岛素抵抗还会增加 TC、LDL-C 和 ALT 升高的发生风险^[28]。

3. 共患 NAFLD 对 CHB 患者健康结局的影响:以肝脂肪变性伴或不伴坏死炎症和纤维化为特征的 NAFLD,主要包括脂肪变性、非酒精性脂肪肝炎(NASH)等疾病^[33-34]。来自全球 54 篇关于 CHB 患者肝脂肪变性、肝纤维化研究的系统回顾和 Meta 分析结果显示,在 CHB 患者中,肝脂肪变性的患病率为 32.8% (95%CI: 28.9%~37.0%),尤其是男性(34.7%)和肥胖(51.76%)患者^[35]。

尽管多项研究指出共患 NAFLD 可能会促进 CHB 患者 HBsAg 血清清除,并抑制 HBV 复制^[36-38],但基于大规模人群的队列研究仍发现共患 NAFLD/NASH 对 CHB 感染相关不良结局之间的正相关关系。一项针对 733 名 ALT 水平正常的初治 CHB 患者队列研究指出,严重脂肪变性会增加肝纤维化的发生风险($OR=2.6$)^[39]。此外,韩国一项针对 826 名 CHB 患者(HBV DNA<2 000 IU/ml)的研究发现,共患 NAFLD 与肝细胞癌的发生显著相关($aHR=1.6$)^[40]。此外,CHB 患者共患 NAFLD 还会增加 CHB 患者全因死亡及非肝脏相关不良健康结局的发生风险。一项针对 524 名 CHB 患者的回顾性队列研究指出,无论基线 HBV 病毒载量如何,肝脂肪变性会增加患者的癌症和全因死亡发生风险($HR=4.4$)^[41]。

然而,一些研究表明共患 NAFLD 可能与 CHB 患者不良

健康结局存在负相关或无关^[42-43]。例如,一项针对 6 786 名接受抗病毒治疗的 CHB 患者的回顾性队列研究发现,共患脂肪肝与肝硬化($HR=0.2$)和肝细胞癌($HR=0.2$)风险降低有关^[42]。韩国一项针对 321 名 CHB 患者的随访研究指出,共患脂肪肝是肝细胞癌发展的危险因素($aHR=3.0$),但在平衡代谢因素(如肥胖、高血压、糖尿病等)后,脂肪肝与肝细胞癌无相关性($aHR=1.7$,95%CI:0.4~7.2)^[43]。见表 3。

二、CHB 患者共病管理现状与建议

1. CHB 患者共病管理现状:在联合管理体系方面,目前全球常见的 CHB 共病联合管理体系包括 2 种,一种是在 CHB 患者定期随访的同时重点监测非肝脏相关危险因素,如酒精摄入、糖尿病、肥胖等^[46];另一种是对 CHB 共病患者进行风险分层管理,例如一项针对共患代谢相关脂肪性肝病 CHB 患者的研究提出了一种根据代谢功能障碍“负担”的风险分层标准,即将患者分为共患糖尿病、共患超重/肥胖、共患其他 2 种代谢异常,对于共患多种代谢异常的 CHB 患者给予相应的强化监测和治疗方案^[47]。在药物治疗方面,推荐在临床中降低 CHB 共病患者开始抗病毒治疗的阈值,并采取高效抗病毒和代谢功能障碍联合治疗方案^[10,20,48];同时推荐环氧合酶抑制剂(如阿司匹林)治疗以抑制非病毒因素导致的肝脏炎症反应,预防或延缓肝细胞癌的发展^[10]。在行为方面,推荐对 CHB 共病患者进行健康教育和必要的生活方式干预,如戒烟戒酒、体育锻炼、健康饮食等^[10,48]。在临床实践指南方面,英国国家健康与临床优化研究所于 2017 年公布了有关评估和管理共病患者的临床指南,包括评估共病患者虚弱状态、考虑多药物治疗负担以及临床循证证据等方面内容^[49]。但目前尚无系统性 CHB 与代谢相

表 3 共患非酒精性脂肪肝病对慢性乙型肝炎患者健康结局的影响

文献	发表年份	研究地点	健康结局	研究设计	样本数	HR/OR 值(95%CI)
[39]	2022	中国	肝纤维化	队列研究	733	2.6(1.2~5.4)
[40]	2020	韩国	肝细胞癌	队列研究	826	1.6(1.1~2.6) ^a
[41]	2019	以色列	癌症/全死因	队列研究	524	4.4(1.7~9.0)
[42]	2021	美国/中国	肝细胞癌	队列研究	6 786	0.2(0.1~0.5)
[42]	2021	美国/中国	肝纤维化	队列研究	6 786	0.2(0.1~0.3)
[43]	2019	韩国	肝细胞癌	队列研究	321	1.7(0.4~7.2) ^a
[44]	2021	荷兰	肝细胞癌	队列研究	1 076	1.9(1.2~3.2) ^a
[45]	2020	加拿大/荷兰	肝脏相关结局	队列研究	1 089	4.8(2.6~9.0)

注:^aaHR 值(95%CI)

关疾病共病的临床实践指南。

与欧、美洲等发达地区由全科医生或多学科医疗团队进行 CHB 的共病诊断和治疗不同^[50],目前我国对 CHB 和 NCDs 的管理和治疗体系是相互独立的。在 HBV 管理方面,《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》建议对 HBV DNA 阳性患者应及时给予抗病毒治疗,HBV DNA 阴性患者则每 6~12 个月随访 1 次^[51],且大多数 CHB 患者治疗和随访管理均由三级医院的感染科或肝病内科提供^[52]。NCDs 管理主要基于社区医院开展的高危人群筛查、治疗、随访和健康管理^[53]。相互独立管理模式可能会增加患者的就医和经济负担,进一步降低患者治疗依从性,增加不良健康结局的发生风险^[54-55]。

2. CHB 患者共病管理建议:1990-2016 年,中国 HBV 相关肝癌死亡率持续呈现上升趋势[12.88/10 万(1990 年) vs. 16.42/10 万(2016 年)],由 HBV 导致的肝癌伤残调整寿命年也持续高于全球水平(400/10 万 vs. 130/10 万)^[56],这进一步强调了 CHB 患者代谢相关共病管理对降低患者疾病负担的重要意义。由于 CHB 感染具有长期性和难以治愈的特点,针对 CHB 代谢相关共病患者,应采取综合性健康管理模式,在临床管理、随访监测管理和自我管理等方面进行综合干预。

(1)多部门协调、综合评估代谢相关共病对 CHB 患者的影响:目前我国医疗卫生体系主要为“以疾病为中心”的“非综合性”结构,疾病治疗通常围绕特定的医学专业,这可能会导致共病患者出现过度用药、过度住院等问题^[57]。因此,建议进一步探索专科医院、初级医疗保健机构和社区纵向整合的治疗模式,建立完善的社区电子病历系统和转诊体系。此外,还应加强各科室间合作,围绕 CHB 和重要共病建立多学科医疗团队,在临床实践中重点综合评估代谢相关共病对 CHB 患者健康结局、临床护理等方面的影响。

(2)基于循证的共病管理及药物使用:目前的临床证据和循证实践指南主要是针对单病制定的,尚缺乏统一的 CHB 代谢相关共病治疗和管理指南,在对 CHB 共病患者的治疗方案、随访管理等方面目前仍存在不完善、缺乏系统性等问题^[58]。因此,在临床实践中医务人员应充分考虑循证证据的质量、适用性,以及最大化治疗对共病患者的益处,同时考虑共病治疗的负担、复杂性和可行性。此外,还应考虑患者疾病与疾病、疾病与药物,以及药物间的相互作用和不良反应,在治疗和随访过程中定期开展药物审查,确定多药优先级,必要时开展药物干预。

(3)治疗与随访中实施共享决策策略:共享决策指在面临临床决策任务时,临床医生与患者共同分享最佳临床证据,并考虑患者意愿,支持患者做出选择^[59]。医疗人员应充分考虑 CHB 共病患者治疗目标和接受意愿,确保患者充分了解各项医疗决策的利弊,共同制定临床决策和个人随访护理计划。

(4)优化 CHB 共病患者自我管理,提供自我管理支持:自我管理指患者在医务人员指导下,通过采取一系列自我

监测、自我干预的行为,主动管理自身疾病,以维持和促进生命质量、降低并发症的发生风险和控制疾病进展的终身过程,主要包括药物治疗依从、健康饮食等行为^[60-61]。但相比于单病自我管理,代谢相关共病的存在增加了 CHB 患者自我管理行为的复杂性和负担。对于 CHB 共病患者,医务人员应对患者及其家属提供必要的自我管理支持,帮助患者和家属了解其在疾病管理中的核心作用,通过健康知识教育、心理咨询和经济支持、平衡多病护理的复杂性、加强社会联系和社区参与等措施,解决患者的持续医疗和社会护理需求。

三、总结与展望

尽管有效抗病毒药物的出现使 CHB 患者期望寿命延长,但随着人口老龄化与不良生活方式的增加,CHB 患者在健康结局的发展中面临着不断增加 NCDs 的挑战。目前大量研究集中在共病对 CHB 患者不良健康结局的影响,而对于 CHB 与代谢相关共病联合管理与防治方面尚无统一的临床指南和管理体系,未来需要进一步明确 CHB 患者共病的临床特征和治疗负担,并为建立 CHB 共病联合管理体系提供循证依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, et al. Chronic hepatitis B virus infection[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2313-2324. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31865-8.
- [2] Wu SS, Zeng N, Sun F, et al. Hepatocellular carcinoma prediction models in chronic hepatitis B: a systematic review of 14 models and external validation[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(12): 2499-2513. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.02.040.
- [3] Li TY, Yang Y, Zhou G, et al. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: a review[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(27): 3527-3537. DOI:10.3748/wjg.v25.i27.3527.
- [4] WHO. Hepatitis B[EB/OL]. (2022-06-24) [2023-03-30]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [5] Cui FQ, Shen LP, Li L, et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(5):765-772. DOI:10.3201/eid2305.161477.
- [6] Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [7] Surana P, Kapuria D, Broadwell C, et al. Longitudinal effects of nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B patients and the utility of non-invasive fibrosis markers during treatment: a single-center experience for up to 17 years[J]. *Antiviral Res*, 2019, 168: 61-67. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.05.007.
- [8] Wong GLH, Wong VWS, Yuen BWY, et al. An aging population of chronic hepatitis B with increasing comorbidities: a territory-wide study from 2000 to 2017[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2):444-455. DOI:10.1002/hep.30833.

- [9] Li WY, Deng R, Liu S, et al. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy: the emerging role of non-viral risk factors[J]. *Liver Int*, 2020, 40(10):2316-2325. DOI:10.1111/liv.14607.
- [10] Kim D, Adejumo AC, Yoo ER, et al. Trends in mortality from extrahepatic complications in patients with chronic liver disease, from 2007 through 2017[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(4): 1055-1066. e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.026.
- [11] Karacaer Z, Cakir B, Erdem H, et al. Quality of life and related factors among chronic hepatitis B-infected patients: a multi-center study, Turkey[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2016, 14(1): 153. DOI: 10.1186/s12955-016-0557-9.
- [12] Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity[J]. *Circulation*, 2009, 120(16): 1640-1645. DOI: 10.1161/circulationaha.109.192644.
- [13] Diao YT, Tang J, Wang XR, et al. Metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, and chronic hepatitis B: a narrative review[J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(1): 53-66. DOI:10.1007/s40121-022-00725-6.
- [14] Thin KN, Tran A, Li J, et al. Increased risk of liver-related outcomes in chronic hepatitis B patients with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Dis*, 2022, 40(6):745-753. DOI:10.1159/000521768.
- [15] Wong GLH, Chan HLY, Yu Z, et al. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis B—a prospective cohort study with paired transient elastography examinations[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(8): 883-893. DOI: 10.1111/apt.12658.
- [16] Yoon H, Lee JG, Yoo JH, et al. Effects of metabolic syndrome on fibrosis in chronic viral hepatitis [J]. *Gut and liver*, 2013, 7(4):469-474. DOI:10.5009/gnl.2013.7.4.469.
- [17] Kim NH, Cho YK, Kim BI, et al. Effect of metabolic syndrome on the clinical outcomes of chronic hepatitis B patients with nucleos(t)ide analogues treatment[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(10):2792-2799. DOI: 10.1007/s10620-018-5165-6.
- [18] Hsiang JC, Wong GLH, Chan HLY, et al. Metabolic syndrome delays HBeAg seroclearance in Chinese patients with hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(6):716-726. DOI:10.1111/apt.12874.
- [19] Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(1): 111-121. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.073.
- [20] Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, et al. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B[J]. *Gut*, 2009, 58(1): 111-117. DOI: 10.1136/gut.2008.157735.
- [21] Yu MW, Lin CL, Liu CJ, et al. Influence of metabolic risk factors on risk of hepatocellular carcinoma and liver-related death in men with chronic hepatitis B: a large cohort study[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(4): 1006-1017.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2017.07.001.
- [22] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4):292-344. DOI:10.19538/j.nk2018040108. Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 edition) [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2018, 38(4): 292-344. DOI: 10.19538/j.nk2018040108.
- [23] Lu J, Hou XH, Tu H, et al. Chronic hepatitis B virus infection status is more prevalent in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(4):619-625. DOI: 10.1111/jdi.12609.
- [24] Shen Y, Zhang J, Cai H, et al. Identifying patients with chronic hepatitis B at high risk of type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study with pair-matched controls[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15: 32. DOI: 10.1186/s12876-015-0263-9.
- [25] Mavrogiannaki A, Karamanos B, Manesis EK, et al. Prevalence of glucose intolerance in patients with chronic hepatitis B or C: a prospective case-control study[J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(6): 430-436. DOI: 10.1111/j. 1365-2893. 2009.01077.x.
- [26] Huang YW, Wang TC, Lin SC, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients with newly diagnosed diabetes: a nationwide cohort study[J]. *Clinical Infect Dis*, 2013, 57(12): 1695-1702. DOI:10.1093/cid/cit603.
- [27] Campbell C, Wang TY, Mcnaughton AL, 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. DOI:10.1111/jvh.13452.
- [28] Ye JZ, Hu X, Wu TF, et al. Insulin resistance exhibits varied metabolic abnormalities in nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis B and the combination of the two: a cross-sectional study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11:45. DOI:10.1186/s13098-019-0440-z.
- [29] Wang QX, Xue J, Shi MJ, et al. Association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B—A retrospective cohort study[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:2311-2322. DOI:10.2147/dms0.S369824.
- [30] Cheuk-Fung Yip T, Wai-Sun Wong V, Lik-Yuen Chan H, et al. Effects of diabetes and glycemic control on risk of hepatocellular carcinoma after seroclearance of hepatitis B surface antigen[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(5):765-773.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2017.12.009.
- [31] Li X, Xu HQ, Gao PJ. Diabetes mellitus is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection in China[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:6729-6734. DOI:10.12659/msm.911702.
- [32] Fu SC, Huang YW, Wang TC, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with new onset diabetes: a nationwide cohort study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(11): 1200-1209. DOI: 10.1111/apt.13191.
- [33] Wong VWS, Chan HLY, Hui AY, et al. Clinical and histological features of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong Chinese[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(1):45-49. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02012.x.
- [34] Sanyal AJ, van Natta ML, Clark J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(17):1559-1569. DOI:10.1056/NEJMoa2029349.

- [35] Zheng Q, Zou BY, Wu YK, et al. Systematic review with meta-analysis: prevalence of hepatic steatosis, fibrosis and associated factors in chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(9): 1100-1109. DOI: 10.1111/apt.16595.
- [36] Mak LY, Hui RWH, Fung J, et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4):800-806. DOI:10.1016/j.jhep.2020.05.040.
- [37] Liu LL, Li H, Zhang Y, et al. Hepatitis B virus infection combined with nonalcoholic fatty liver disease: interaction and prognosis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(1):e13113. DOI:10.1016/j.heliyon.2023.e13113.
- [38] Yang M, Wei L. Impact of NAFLD on the outcome of patients with chronic hepatitis B in Asia[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9):1981-1990. DOI:10.1111/liv.15252.
- [39] Diao YT, Hu DQ, Hu X, et al. The role of metabolic factors and steatosis in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B and normal alanine aminotransferase[J]. *Infect Dis Ther*, 2022, 11(3): 1133-1148. DOI: 10.1007/s40121-022-00629-5.
- [40] Cho H, Chang YN, Lee JH, et al. Radiologic nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with suppressed chronic hepatitis B[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2020, 54(7): 633-641. DOI: 10.1097/mcg.0000000000001217.
- [41] Peleg N, Issachar A, Sneh Arbib O, et al. Liver steatosis is a strong predictor of mortality and cancer in chronic hepatitis B regardless of viral load[J]. *JHEP Rep*, 2019, 1(1):9-16. DOI:10.1016/j.jhepr.2019.02.002.
- [42] Li J, Yang HI, Yeh ML, et al. Association between fatty liver and cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(2): 294-302. DOI: 10.1093/infdis/jiaa739.
- [43] Lee YB, Ha Y, Chon YE, et al. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2019, 25(1): 52-64. DOI: 10.3350/cmh.2018.0040.
- [44] van Kleef LA, Choi HSJ, Brouwer WP, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease increases risk of adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(5): 100350. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100350.
- [45] Choi HSJ, Brouwer WP, Zanfir WMR, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with liver-related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 539-548. DOI: 10.1002/hep.30857.
- [46] Fisher DA, Huffam SE. Management of chronic hepatitis B virus infection in remote-dwelling aboriginals and Torres strait islanders: an update for primary healthcare providers[J]. *Med J Aust*, 2003, 178(2): 82-85. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05070.x.
- [47] Huang SC, Kao JH. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic hepatitis B[J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(11): 2148-2151. DOI: 10.1016/j.jfma.2022.07.013.
- [48] Huang SC, Liu CJ. Chronic hepatitis B with concurrent metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: challenges and perspectives[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2):320-331. DOI:10.3350/cmh.2022.0422.
- [49] Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline[J]. *Br J Gen Pract*, 2017, 67(658):235-236. DOI: 10.3399/bjgp17X690857.
- [50] Ren JJ, Liu Y, Ren W, et al. Role of general practitioners in prevention and treatment of hepatitis B in China[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014, 13(5):495-500. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60313-1.
- [51] 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]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): S18-39. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.03.040. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. *J Pract Hepatol*, 2023, 26(3): S18-39. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.03.040.
- [52] Xiao J, Wang F, Wong NK, et al. Global liver disease burdens and research trends: analysis from a Chinese perspective[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 212-221. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.004.
- [53] 杨玲. 社区慢性病规范管理与绩效评估实践[J]. *江苏卫生事业管理*, 2022, 33(9): 1274-1277. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7803.2022.09.036. Yang L. Practice of Standardized Management and Performance Evaluation of Chronic Diseases in Communities[J]. *Jiangsu Health Syst Manage*, 2022, 33(9): 1274-1277. DOI:10.3969/j.issn.1005-7803.2022.09.036.
- [54] Starfield B, Shi LY, Macinko J. Contribution of primary care to health systems and health[J]. *Milbank Quart*, 2005, 83(3):457-502. DOI:10.1111/j.1468-0009.2005.00409.x.
- [55] Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(20):2269-2276. DOI:10.1001/archinte.162.20.2269.
- [56] Liu J, Liang WN, Jing WZ, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. *Bull World Health Organ*, 2019, 97(3): 230-238. DOI: 10.2471/blt.18.219469.
- [57] Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9836): 37-43. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60240-2.
- [58] van Spall HGC, Toren A, Kiss A, et al. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review[J]. *JAMA*, 2007, 297(11): 1233-1240. DOI: 10.1001/jama.297.11.1233.
- [59] Elwyn G, Laitner S, Coulter A, et al. Implementing shared decision making in the NHS[J]. *BMJ*, 2010, 341: c5146. DOI:10.1136/bmj.c5146.
- [60] Paukkonen L, Oikarinen A, Kähkönen O, et al. Adherence to self-management in patients with multimorbidity and associated factors: a cross-sectional study in primary health care[J]. *J Clin Nurs*, 2022, 31(19/20): 2805-2820. DOI:10.1111/jocn.16099.
- [61] Lorig KR, Holman HR. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms[J]. *Ann Behav Med*, 2003, 26(1): 1-7. DOI: 10.1207/s15324796abm2601_01.