

停用核苷（酸）类药物后诱发 HBV 相关慢加急性肝衰竭的临床特征及远期预后分析

石新星, 王 林, 张 鸿, 黄 亮, 曾义岚

【摘要】目的 探究慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）患者停用核苷（酸）类药物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 后诱发 HBV 相关慢加急性肝衰竭（HBV related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF）的临床特征及远期预后情况。**方法** 纳入 2014 年 6 月—2019 年 6 月我中心收治的所有 HBV-ACLF 患者共 1164 例，根据是否停用 NAs 分为停药组（ $n=187$ ）和非停药组（ $n=977$ ）。对患者进行随访，观察其临床特征，分析停药时间与 ACLF 发生的相关性和远期总体生存率。**结果** 停药组患者的 HBeAg 阳性率、HBV DNA 载量明显高于非停药组，ALB 和 PLT 水平低于非停药组（ P 均 < 0.05 ）；在肝病相关临床事件中，停药组患者的脓毒症和肺部感染发生率均高于非停药组（ P 均 < 0.05 ）；停药组患者的中位停药时间为 6.0（2.0, 20.6）个月。相关性分析结果显示，ACLF 的分期与停药时间无显著相关性（ $r=0.083$, $P=0.257$ ）；停药组 30 d 及 90 d 的总体生存率均显著低于非停药组（ P 均 < 0.05 ）；360 d 时，2 组患者的总体生存率差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。**结论** 患者因停药后诱发 HBV-ACLF，其 HBeAg 阳性率、HBV DNA 载量和脓毒症发生率显著上升；停药会影响 HBV-ACLF 患者的近期生存率，且停药组患者短期病死率更高，但停药时间与患者病情严重程度无明显相关。

【关键词】 慢性乙型肝炎；核苷（酸）类药物；诱发；慢加急性肝衰竭；预后

【中国图书资料分类号】 R512.63; R575.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-8134(2021)03-0222-05

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.03.006

Clinical features and long-term prognosis of HBV-related acute-on-chronic liver failure induced by discontinuation of nucleos(t)ide analogues

SHI Xin-xing, WANG Lin, ZHANG Hong, HUANG Liang, ZENG Yi-lan*

Third Department of Hepatology, Public Health Clinical Center of Chengdu, 610066, China

*Corresponding author, E-mail: 2499081791@qq.com

【Abstract】Objective To explore the clinical features and long-term prognosis of HBV-related acute-on-chronic liver failure (HBV-ACLF) in patients with chronic hepatitis B (CHB) induced by discontinuation of nucleos(t)ide analogues (NAs). **Methods** A total of 1,164 patients with HBV-ACLF who were admitted to our hospital from June 2014 to June 2019 were included in this study, and they were divided into drug withdrawal group ($n=187$) and non-drug withdrawal group ($n=977$) according to the use/discontinuation of NAs. The patients were followed up and their clinical features were observed. The correlation between the drug withdrawal time and ACLF, and the long-term overall survival rate were analyzed. **Results** The HBeAg positive rate and HBV DNA load of the drug withdrawal group were significantly higher, while ALB and PLT levels were lower than those of the non-drug withdrawal group ($P < 0.05$). For clinical events related to liver disease, the incidences of sepsis and pulmonary infection were higher in the drug withdrawal group than those in the non-drug withdrawal group ($P < 0.05$). The median drug withdrawal time of the drug withdrawal group was 6.0 (2.0, 20.6) months. The correlation analysis showed that there was no significant correlation between the classification of ACLF and the withdrawal time ($r=0.083$, $P=0.257$). The overall survival rates of the drug withdrawal group on 30 d and 90 d were significantly lower than those of the non-drug withdrawal group ($P < 0.05$). On 360 d, there was no significant difference in overall survival rate between 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusions** As HBV-ACLF is triggered after drug withdrawal, the HBeAg positive is rate, HBV DNA load and the incidence of sepsis in patients with ACLF increase significantly. Drug withdrawal will affect the patient's short-term survival rate. The short-term mortality of patients with ACLF in the drug withdrawal group is higher, but there is no significant correlation between the length of drug withdrawal and the severity of the disease.

【Key words】 chronic hepatitis B; nucleos(t)ide analogues; induction; acute-on-chronic liver failure; prognosis

慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）是一种因 HBV 感染而引起的肝脏炎症、肝纤维化的慢性疾病。应用核苷（酸）类药物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 持续治疗后，多数患者的 HBV DNA 水平、肝细胞炎症和纤维化等可得到有效控

制^[1-2]。尽管 NAs 是多数患者抗 HBV 治疗的主要选择，但由于多方面因素影响，患者可能会出现不规则停药现象。一项有关 CHB 患者停用恩替卡韦的研究发现，因未达到停药标准而停药的患者肝炎复发率高达 80%，且有部分患者诱发了 HBV 相关慢加急性肝衰竭（HBV related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF），预后较差^[3]。由于 NAs 可抑制 HBV DNA 复制，但难以清除病毒持续复制的来源——松弛环状双链 DNA（covalently

【基金项目】 “十三五”国家科技重大专项（2018ZX10725506-002）

【作者单位】 610066，成都市公共卫生临床医疗中心肝病三科（石新星、王林、张鸿、黄亮、曾义岚）

【通信作者】 曾义岚，E-mail: 2499081791@qq.com

closed circular DNA, cccDNA), 在尚未恢复 HBV 特异性的细胞免疫反应时停止使用 NAs, HBV DNA 会急速复制, 机体免疫应答被迅速激活, 对肝细胞造成严重的免疫损伤, 进而诱发肝炎^[4]。当前, 有关 CHB 患者停用 NAs 后诱发 HBV-ACLF 的临床特征及远期预后分析尚缺乏大样本量的研究, 有关影响 HBV-ACLF 患者的预后因素研究可能存在一定的偏倚。基于此, 本研究通过对 1164 例 CHB 患者的临床资料进行分析, 旨在探究 CHB 患者停药后诱发 HBV-ACLF 的临床特征及预后情况, 以期 CHB 患者停药诱发 HBV-ACLF 的临床诊治提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 纳入 2014 年 6 月—2019 年 6 月成都市公共卫生临床医疗中心收治的 HBV-ACLF 患者, 参考随机抽样样本量计算公式 $n=P(1-P)/[e^2/Z^2+P(1-P)/N]$, 其中置信度设置为 $P < 0.01$, 比例估计设置为 0.5, 精度值百分比分别设置为 0.03 和 0.04, 计算出样本量为 985 ~ 1543, 取整数 1200 作为目标样本量, 排除临床资料不完整患者后, 最终纳入患者 1164 例。根据发病前是否停用 NAs 分为停药组 ($n=187$) 和非停药组 ($n=977$)。根据 ACLF 进展情况将停药组患者分为 ACLF-早期 ($n=60$)、ACLF-中期 ($n=47$) 和 ACLF-晚期 ($n=80$) 3 组。纳入标准: ①临床检查符合《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》^[5] 中有关 ACLF 的诊断标准; ②患者性别不限, 年龄 ≥ 18 岁; ③临床资料完整。排除标准: ①合并其他类型肝炎病毒感染; ②因药物、酒精或其他原因导致的肝损伤者; ③经检查存在恶性肿瘤或合并其他重要脏器功能障碍患者; ④长期接受抗凝治疗患者; ⑤妊娠妇女。部分患者遵医嘱停药标准: ① HBeAg 阳性患者用药 1 年若 HBV DNA 低于检测下限, ALT 复常和 HBeAg 血清学转换后, 再巩固治疗至少 3 年(每隔 6 个月复查 1 次) 仍保持不变患者可停药随访; ② HBeAg 阴性患者用药治疗后, HBsAg 消失且 HBV DNA 检测为阴性, 可停药随访^[6]。本研究已获得患者知情同意及我中心伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料及临床资料 收集患者的一般资料及临床资料, 包括: 性别, 年龄, 住院时间, 平均动脉压, 饮酒史, 既往病史(肝硬化、糖尿病、高血压、慢性肾病), 停药患者抗病毒疗程, 自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)、肺部感染、脓毒症、电解质紊乱、腹水、出血、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)等

并发症发生情况以及 ACLF 分期。

1.2.2 实验室检查 收集患者的实验室检查资料, 包括: ① HBV 标志物(HBeAg、HBV DNA 载量), 采用实时荧光定量 PCR 法和化学发光法进行检测。② ALT、AST、TBIL、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、ALB、CRE、BUN、血清 Na^+ 等, 采用全自动生化分析仪(7600 型, 日立中国有限公司)进行检测。③ WBC、PLT、中性粒细胞(neutrophil, NEU)、HGB, 采用血液分析仪(XT-2000i 型, 日本 SYSMEX 株式会社)应用电阻抗法进行检测。④ PT、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR), 采用血液分析仪进行检测。⑤根据患者相关生化指标计算终末期肝病模型(model of end-stage liver disease, MELD)评分和估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)及 Child-Pugh 分级。

1.2.3 治疗及随访 所有患者入院后接受营养支持、抗感染等常规对症治疗和抗病毒治疗, 符合肝移植条件患者纳入肝移植等待队列。所有患者在发病后进行门诊及住院随访, 中位随访时间为 1 年, 随访终点为患者失访、死亡或接受肝移植。记录患者 28 d、90 d 和 360 d 的总体生存期(overall survival, OS)及相关严重并发症情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行独立样本 t 检验, 非正态分布以中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较行 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以例(%)表示, 比较行 χ^2 检验; 等级资料行秩和检验; 相关性采用 Spearman 相关性分析; 生存分析采用 Log-rank 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料及实验室检查结果 停药组患者停药前的抗病毒疗程为 18 (6, 36) 个月, 停药组患者的 HBeAg 阳性率、HBV DNA 载量显著高于非停药组, 而 ALB 和 PLT 水平低于非停药组 (P 均 < 0.05); 2 组患者的其他指标比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

2.2 2 组患者住院时间及并发症发生情况 停药组患者的中位住院时间长于非停药组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在肝病相关临床事件中, 停药组患者的肺部感染、脓毒症发生率均高于非停药组 (P 均 < 0.05); 2 组患者的 SBP、电解质紊乱、腹水、出血、HE 和 AKI 发生率比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2。

表 1 患者一般资料及实验室检查结果
Table 1 General information and laboratory test results of patients

项目	停药组 (n=187)	非停药组 (n=977)	<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性 [例 (%)]	163(87.17)	831(85.06)	0.560	0.454
年龄 (岁)	44.10±10.50	44.77±11.60	0.734*	0.463
平均动脉压 (mmHg)	78.01±21.29	79.09±20.33	0.660*	0.509
饮酒史 [例 (%)]	63(33.69)	342(35.01)	0.120	0.729
肝硬化 [例 (%)]	162(86.63)	880(90.07)	1.980	0.159
糖尿病 [例 (%)]	16(8.56)	68(6.96)	0.523	0.470
高血压 [例 (%)]	4(2.14)	51(5.22)	3.310	0.069
慢性肾病 [例 (%)]	2(1.07)	17(1.74)	0.440	0.507
MELD 评分 (分)	28.34±8.89	27.72±8.51	0.906*	0.365
HBsAg(+)[例 (%)]	101(54.01)	334(34.19)	25.803	0.000
HBV DNA 载量 (Log ₁₀ IU/L)	5.72±1.71	5.16±1.91	3.733*	0.000
ALT(U/L)	129.0(63.5, 306.5)	122.0(60.0, 428.0)	-0.020 [#]	0.665
AST(U/L)	169(106, 330)	156(98, 340)	0.984 [#]	0.506
TBIL(μmol/L)	446.04±193.19	426.83±179.05	1.327*	0.185
TBA(μmol/L)	263.40±109.89	252.27±143.11	1.008*	0.314
ALB(g/L)	31.77±4.91	32.69±5.25	2.321*	0.021
血清 Na ⁺ (mmol/L)	133.71±6.31	134.01±7.25	0.529*	0.591
Scr(μmol/L)	73.0(59.0, 106.6)	74.0(59.0, 112.0)	-0.155 [#]	0.877
BUN(mmol/L)	5.4(3.5, 9.1)	5.4(3.5, 9.4)	-0.001 [#]	0.999
WBC($\times 10^9$ /L)	8.66±5.42	9.18±5.96	1.109*	0.268
NEU(%)	73.49±10.77	71.87±11.49	1.784*	0.075
HGB(g/L)	112.35±25.06	113.10±24.11	0.387*	0.699
PLT($\times 10^9$ /L)	65.0(42.5, 93.5)	78.0(51.0, 133.0)	-3.258 [#]	0.000
PT(s)	31.24±12.13	30.71±12.87	0.521*	0.603
PTA(%)	27.94±12.71	28.76±12.52	0.819*	0.413
INR	2.59±0.99	2.53±1.05	0.722*	0.470
eGFR[ml/(min·1.73m ²)]	125.13(78.96, 164.91)	127.96(76.81, 162.88)	-0.080 [#]	0.937
Child-Pugh 分级 [例 (%)]			0.591	0.442
A 级	2(1.07)	11(1.13)		
B 级	74(39.57)	416(42.58)		
C 级	111(59.36)	550(56.29)		
ACLF 分期 [例 (%)]			1.805	0.179
早期	60(32.09)	330(33.78)		
中期	47(25.13)	299(30.60)		
晚期	80(42.78)	348(35.62)		

注: *. *t* 值; #. *Z* 值; Scr. 血清肌酐

2.3 患者停药时间与 ACLF 发生情况 停药组患者的中位停药时间为 6.0 (2.0, 20.6) 个月, 不同 ACLF 分级亚组中, ACLF- 早期停药时间为 5.5 (2.0, 14.5) 个月, ACLF- 中期停药时间为 5.0 (2.0, 18.7) 个月, ACLF- 晚期停药时间为 6.0 (3.0, 20.6) 个月。相关性分析结果显示, ACLF 的分期与停药时间无相关性 ($r=0.083$, $P=0.257$)。

2.4 患者随访及远期 OS 分析 所有患者进行定期门诊或住院随访, 中位随访时间为 1 年, 随访终点为患者失访、死亡或接受肝移植。1164 例患者中共计失访 81 例 (6.96%)。其中, 停药组出院即失访 8 例, 随访至 12 d 失访 1 例, 随访至 30 d 失访 3 例, 接受肝移植 1 例; 非停药组出院即失访 58 例, 随访至 30 d 失访 7 例, 随访至 79 d 失访 1 例, 随访至 90 d 失访 1 例, 接受肝移植 1 例。停药组 28 d 以及 90 d 的 OS 均显著低于非停药组

(P 均 < 0.05) ; 360 d 时, 2 组患者的 OS 相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) , 见图 1、表 3。

3 讨论

NAs 作为临床抗 HBV 治疗的主要药物, 在抑制 HBV 复制、减轻肝细胞炎症、延缓肝功能衰竭及其他并发症方面具有重要作用^[7-8]。尽管相关指南已对 NAs 的使用及停用标准提出了推荐意见, 但仍有部分患者存在依从性差, 不规律服药及随意停药的问题, 最终出现停药后复发, 甚至进展至肝衰竭^[9]。一项有关 CHB 患者停用抗病毒药物后的 Meta 分析研究显示, 患者停药后持续病毒学抑制率随着时间的延长而下降, 停药后 24 个月的复发率高达 93.3%^[10]。有关 NAs 停用后引发的不同临床结局, 已成为临床研究的热点与难点之一。对 CHB 患者停药后的临床特征及预后进行分析,

表 2 2 组患者住院时间及并发症发生情况
Table 2 Duration of hospitalization and complications of patients in 2 groups

项目	停药组 (n=187)	非停药组 (n=977)	Z/ χ^2 值	P 值
住院时间 (d)	28.00(9.50, 43.50)	23.00(7.75, 39.00)	-1.731 [*]	0.083
SBP[例 (%)]	94(50.27)	531(54.35)	1.052	0.305
肺部感染 [例 (%)]	39(20.86)	155(15.86)	4.855	0.028
脓毒症 [例 (%)]	16(8.56)	47(4.81)	4.301	0.038
电解质紊乱 [例 (%)]	158(84.49)	847(86.69)	0.645	0.422
腹水 [例 (%)]			0.047	0.829
无	34(18.18)	207(21.19)		
轻	55(29.41)	255(26.10)		
中	89(47.59)	463(47.39)		
重	9(4.81)	52(5.32)		
出血 [例 (%)]	29(15.51)	105(10.75)	3.489	0.062
HE[例 (%)]			0.757	0.384
无	120(64.17)	654(66.93)		
I 期	6(3.21)	15(1.54)		
II 期	36(19.25)	199(20.37)		
III 期	6(3.21)	64(6.55)		
IV 期	19(10.16)	45(4.61)		
AKI[例 (%)]			0.061	0.805
无	138(73.80)	718(73.49)		
1 期	18(9.63)	122(12.49)		
2 期	6(3.21)	54(5.53)		
3 期	25(13.37)	83(8.49)		

注：*. Z 值

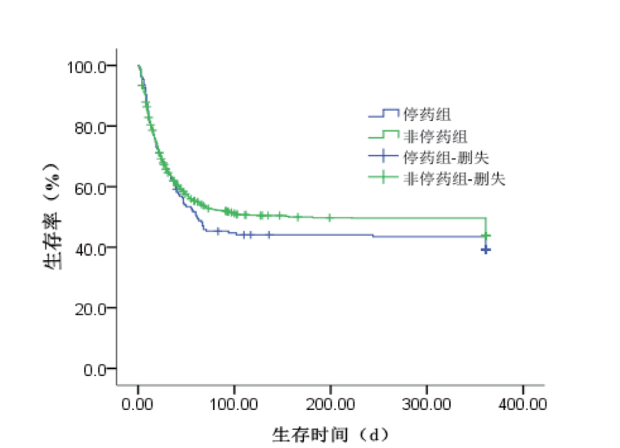


图 1 停药组及非停药组患者总体生存率
Figure 1 Overall survival rate of patients in drug withdrawal group and non-drug withdrawal group

表 3 2 组患者病后第 28 d、90 d 和 360 d 时的总体生存率情况分析 [例 (%)]
Table3 Analysis of overall survival rate on illness day 28, 90 and 360 of 2 groups[cases(%)]

组别	28 d	90 d	360 d
停药组 (n=174)	117(67.24)	77(44.25)	71(40.80)
非停药组 (n=909)	678(74.59)	515(56.66)	440(48.40)
χ^2 值	3.992	9.065	3.347
P 值	0.046	0.003	0.067

有利于了解 ACLF 对疾病严重程度的影响，为 CHB 患者停药诱发相关 ACLF 的临床诊治提供参考。
本研究基于一个大型队列研究 (n=1164)，

可准确反映 CHB 患者的停药率、临床特征、停药后诱发 ACLF 的整体情况。结果显示，因停用 NAs 抗病毒药物导致诱发 ACLF 的患者约占 16.07% (187/1164)，提示停用 NAs 是 CHB 患者发生 ACLF 的常见诱因。刘晓燕等^[11]对 698 例 ACLF 患者的临床资料进行回顾性分析，发现因停用 NAs 诱发 ACLF 的比例逐年上升，2016 年达到 21.49%，较本研究发生率高，这可能与两项研究之间样本量的不同及收集病例的时间早晚有关。对停药组与非停药组的临床及生化指标分析发现，停药组患者的 HBeAg 阳性率、HBV DNA 载量明显高于非停药组。NAs 主要通过抑制 HBV DNA 聚合酶或反转录酶而抑制 HBV DNA 的复制，对 cccDNA 无清除作用，一旦停药，极易导致病毒以 cccDNA 为模板继续复制，使 HBV 再激活^[12-14]，有研究表明，HBV DNA 水平与 HBeAg 阳性率呈正相关^[15]，这也是停药组患者 HBeAg 阳性率、HBV DNA 载量明显高于非停药组的原因。另外，停药组患者的 ALB 和 PLT 水平低于非停药组，提示停药后对肝脏功能的损害可能更大，直接影响肝脏功能。ALB 是由肝实质细胞合成的蛋白，在维持血液循环、调节血浆胶体渗透压方面具有重要作用，当患者存在恶性肿瘤或肝脏合成功能障碍时，其水平会明显下降^[16]。停药后，患者 HBV DNA 载量明显升高，一方面病毒可通过抑制巨核细胞的分裂来抑制 PLT 的生成，另一方

面可通过抑制机体免疫功能使 PLT 破坏增多, 从而降低患者 PLT 水平。肺部感染、脓毒症等均是 ACLF 的严重感染并发症^[17]。本研究发现, 在肝病相关临床事件中, 停药组患者的肺部感染、脓毒症发生率均高于非停药组, 提示因停药导致的 ACLF 患者发生严重并发症的几率更高。病原菌介导的肝细胞炎症和因 HBV 活化导致的免疫抑制, 可引起肝脏功能急剧衰竭, 进而导致 ACLF 患者出现严重感染并发症^[18]。

本研究分析 CHB 患者停药时间与 ACLF 发生情况的关系显示, 停药组患者的中位停药时间为 6.0 (2.0, 20.6) 个月, 不同 ACLF 分期亚组中, 各亚组停药时间差异无统计学意义, 提示 ACLF 病情严重程度与停药时间无关。但一项长达 10 年的随访研究发现, CHB 患者根据指南推荐停药标准停药后, 复发率高, 且在停药后的 6、12、24 个月, 复发率呈逐渐递增趋势^[19]。因此一旦发现患者停药, 不论停药时间长短都应当建议患者密切随访, 做到早发现、早治疗, 降低 ACLF 发生率。

CHB 患者停药后诱发 ACLF 的预后情况, 一直是临床研究的重点。本研究对所有患者进行随访, 研究结果显示, 停药组的 28 d、90 d 的 OS 均显著低于非停药组, 但 2 组患者 360 d 的 OS 无明显差异, 表明停药后患者出现的病死情况主要集中在 90 d 内, 对患者远期 OS 无明显影响。因此, 针对停用 NAs 的 CHB 患者, 临床应进行为期至少 3 个月的密切随访, 在发现异常时及时采取对症治疗措施, 以降低 ACLF 的复发, 提高患者生存质量。

综上所述, 因停药后诱发 ACLF 的患者 HBeAg 阳性率、HBV DNA 载量和脓毒症发生率显著上升; 停药会影响患者的近期生存率, 且停药组患者短期病死率更高, 但停药时间与患者病情严重程度无明显相关。本研究仍存在一定不足之处, 未对影响患者诱发 ACLF 的预后因素进行分析, 有待后续完善前瞻性随机研究进行验证与深入分析。

【参考文献】

- [1] 赵龙凤, 王艳. 临床一线抗病毒药物对慢性乙型肝炎治疗结局的影响 [J]. 中华肝病杂志, 2017, 25(7):485-489.
- [2] Maria B, Mar RB, Rafael E. Tenofovir alafenamide fumarate: a new tenofovir prodrug for the treatment of chronic hepatitis B infection [J]. J Infect Dis, 2017, 216(8):792-796.
- [3] Shouval D, Lai CL, Chang TT, *et al.* Relapse of hepatitis B in

HBeAg — negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy [J]. J Hepatol, 2008, 50(2):289-295.

- [4] Yang L, Lu M. Small molecule inhibitors of hepatitis B virus nucleocapsid assembly: a new approach to treat chronic HBV infection [J]. Current Med Chem, 2017, 24(7):1257-1261.
- [5] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2018 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(2):164-171.
- [6] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12):2648-2669.
- [7] Tavakolpour S, Darvishi M, Mirsafaei HS, *et al.* Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B infection during pregnancy: a systematic review [J]. Infect Dis, 2017, 10(9):95-116.
- [8] 王晶晶, 陈国凤, 廖家杰. 慢性乙型病毒性肝炎治疗现状和展望 [J]. 传染病信息, 2017, 30(2):65-69.
- [9] Wu T, Li J, Shao L, *et al.* Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure [J]. Gut, 2018, 67(12):2181-2185.
- [10] Papatheodoridis G, Vlachogiannakos VI, Cholongitas E, *et al.* Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review [J]. Hepatology, 2016, 63(5):1481-1492.
- [11] 刘晓燕, 陈婧, 肖珑, 等. 停用核苷和核苷酸类药物诱发 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者的临床特点分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9):1766-1769.
- [12] 李孝楼, 卓海燕, 刘志强, 等. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎停药后复发并进展为肝衰竭患者的临床特征及预后影响因素分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(7):62-66.
- [13] Papatheodoridis M, Papatheodoridis G. Can we stop nucleoside analogues before HBsAg loss? [J]. J Viral Hepat, 2019, 26(8):936-941.
- [14] 柳芳芳, 苏海滨, 王慧芬, 等. HBV 相关慢加急性肝衰竭发病诱因分析 [J]. 传染病信息, 2010, 23(3):161-164.
- [15] Chen P, Xie Q, Lu X, *et al.* Serum HBeAg and HBV DNA levels are not always proportional and only high levels of HBeAg most likely correlate with high levels of HBV DNA: a community-based study [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(33):e7766. DOI: 0.1097/MD.0000000000007766.
- [16] Piano S, Schmidt H, Ariza X, *et al.* Impact of acute-on-chronic liver failure (ACLF) on response to treatment with terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome [J]. Diges Liver Dis, 2017, 49(1):e54. DOI: 10.1016/S0168-8278(17)31564-31567.
- [17] 石磊, 徐斌, 于法涛, 等. 乙肝相关慢加急性肝功能衰竭患者并发肺部感染的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(21):4900-4902.
- [18] Cold F, Frank VS, Pott FC, *et al.* Sepsis-related organ failure assessment score is a strong predictor of survival in acute-on-chronic liver failure [J]. Danish Med J, 2019, 66(8):1253-1258.
- [19] Pan HY, Pan HY, Chen L, *et al.* Ten-year follow-up of hepatitis B relapse after cessation of lamivudine or telbivudine treatment in chronic hepatitis B patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(12):1123-1129.

(2020-09-24 收稿 2021-05-09 修回)

(本文编辑 闫晶晶)