

慢性乙型肝炎患者合并非酒精性脂肪性肝病的大流行现状及影响

徐瑯芸

山东大学, 山东省立医院感染性疾病科, 山东 济南

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月9日; 发布日期: 2023年7月14日

摘要

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是全球性的公共卫生难题。由于人们生活习惯的转变, 中国及全球范围内的非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患病率呈现持续上升态势。基于此, CHB与NAFLD共患病的现象也日渐增多。本综述探讨了CHB合并NAFLD的流行现状以及CHB患者并发NAFLD的肝纤维化、心血管疾病、肿瘤事件的风险。最后, 本文探讨了NAFLD对CHB患者预后的影响。适当的管理和正确的治疗对CHB合并NAFLD患者不可或缺。

关键词

慢性乙型肝炎, 非酒精性脂肪性肝病, 纤维化, 心血管疾病, 癌症, 预后

Prevalence and Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Chronic Hepatitis B

Yayun Xu

Department of Infectious Diseases, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan Shandong

Received: Jun. 14th, 2023; accepted: Jul. 9th, 2023; published: Jul. 14th, 2023

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) is a public health problem globally. With the change of people's lifestyle, the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Asia and the world continues to rise. Based on this, the concurrence of CHB with NAFLD is increasing. This review discussed the preva-

lence and the risk of liver fibrosis, cardiovascular disease and tumor events in CHB patients concurrent with NAFLD. Finally, this article explores the impact of NAFLD on the prognosis of CHB patients. Proper management and correct treatment are essential for CHB patients concurrent with NAFLD.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Fibrosis, Cardiovascular Disease, Cancer, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性肝脏疾病负担在全球范围内正在加重。而导致慢性肝病的最常见的原因是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD), 这两类疾病也是导致肝硬化和肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等肝脏相关并发症发生和死亡风险增加的原因[1] [2] [3]。由于 NAFLD 也在全球范围内流行[2], 包括 CHB 流行的亚洲[3], 肝脏脂肪变性(hepatic steatosis, HS) 与 CHB 共存可能很常见[4] [5] [6]。基于此, 本文就 CHB 患者并发 NAFLD 的流行现状及影响作此综述。

2. 流行病学

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染目前仍是影响国际卫生关系的难题。CHB 是指 HBV 表面抗原(hepatitis b surface antigen, HBsAg)和/或 HBV 脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, HBV DNA)阳性 6 个月以上且 HBV 持续感染引起肝脏慢性炎症性疾病[7]。据估计, 在全球范围内, 2019 年, CHB 全年年龄段患病率约 4.1%, 相当于近 3.16 亿感染者, HBV 相关疾病估计导致 55.5 万人死亡, 占有肝炎相关死亡的 48.8%。CHB 是导致癌症死亡的主要病因(39.5%), 也是导致肝硬化死亡的第三大病因(22.5%); 其中约 331,000 人死于 HBV 相关肝硬化, 约 192,000 人死于 HBV 相关癌症[1]。

NAFLD 是一种与胰岛素抵抗联系紧密的代谢应激性肝脏损害病变, 在组织学上可包括非酒精性脂肪肝变和非酒精性脂肪性肝炎, 病理检查应满足肝脏活检提示肝细胞脂肪变性 $\geq 5\%$ [8]。随着其逐渐进展, 会出现肝纤维化、肝硬化和 HCC [8]。代谢综合征(肥胖、高血压、血脂紊乱和 2 型糖尿病)已被证明是 NAFLD 的预测因子[9]。由于现代社会人群高脂高糖的饮食习惯和久坐的生活方式, 肥胖和 2 型糖尿病等代谢综合征的日益流行, NAFLD 的患病率也随之而急剧增加[10]。2019 年, NAFLD 的全球患病率已至 30.6% [2]。一项纳入了 237 项研究进行的荟萃分析结果显示, 在亚洲总体人群中, NAFLD 的患病率为 29.62%且呈持续上升趋势。并且亚洲 NAFLD 相关 HCC 的年发病率为 1.8 例/1000 人, 每年总死亡率为 5.3 例/1000 人。其中, 中国 NAFLD 患病率更是高达 29.81% [3]。

不可忽视的是, 由于 CHB 和 NAFLD 的高患病率, 许多 CHB 患者同时合并 NAFLD 或者 HS。一项在中国东南部进行的以社区为基础的前瞻性研究显示, CHB 人群的 NAFLD 患病率估计为 26.76% [4]。PAISR 等人的研究指出 CHB 患者的肝脏脂肪变性的患病率分别为 21%和 43% ($p < 0.001$) [5]。Zheng 等人进行的一项纳入 28,648 名患者的荟萃分析结果显示, CHB 合并 HS 的患病率高达 32.8%, 其中男性和肥胖的 CHB 患者的 HS 患病率更高[6]。但根据 Gao 等人的研究资料表明, 即使在已进行抗病毒治疗的

CHB 病人中,NAFLD 的患病率仍高达 24.1% [11]。而 NAFLD 不但可能发展为肝硬化等慢性肝病的死亡,还与心血管疾病发生相关[12] [13] [14]。Targher 研究团队进行了一项荟萃分析,涉及 34,043 名成年个体(36.3%患有 NAFLD),约 2600 例患者出现心血管疾病结果。资料表明,与非 NAFLD 患者相比,患有 NAFLD 的患者发生心血管事件的风险更高(随机效应比值比 1.64),并且更“严重”的 NAFLD 患者也更有可能会发生心血管疾病事件(随机效应比值比 2.58) [12]。另外, Lee 的小组纳入了 5121 名既往无冠状动脉病史或大量饮酒的无症状个体进行前瞻性研究,1979 例患者经超声诊断为 NAFLD。结果显示动脉粥样硬化斑块(校正比值比 1.18, $p = 0.016$)和非钙化斑块(校正比值比 1.27, $p = 0.003$)在 NAFLD 患者中更易发生,这表明 NAFLD 患者心血管风险增加[13]。除此之外,NAFLD 与肿瘤的高发也密切相关。Kim 等研究者从韩国一家三级医院纳入 25,947 名受试者,其中 8721 人(33.6%)患有 NAFLD,平均随访 7.5 年,结果表明 NAFLD 组的癌症发病率高于非 NAFLD 组(782.9 比 592.8/10 万人/年,危险比 1.32, $p < 0.001$)。其中,NAFLD 与三种癌症最密切相关: HCC (危险比 16.73, $p = 0.008$), 男性大肠癌(危险比 2.01, $p = 0.02$), 女性乳腺癌(危险比 1.92, $p = 0.01$) [15]。同样地,在 Mantovani 等研究者开展的一项纳入 182,202 名中年人(24.8%患有 NAFLD)的荟萃分析中,8485 例病人出现不同部位的肝外癌。NAFLD 与患胃肠道癌(食道癌、胃癌、胰腺癌或结肠直肠癌)的风险增加近 1.5 倍至 2 倍。此外,NAFLD 与患肺癌、乳腺癌、妇科癌或泌尿系统癌的风险增加约 1.2 倍至 1.5 倍[16]。那么并发 NAFLD 的 CHB 患者是否有着同样的或者更高的肝脏纤维化风险、心血管疾病风险及癌症风险?

3. CHB 患者并发 NAFLD 的肝脏纤维化风险

CHB 并发 NAFLD 可能会协同加速肝脏纤维化的进展。Zheng 等人的荟萃分析结果显示,CHB 合并 HS 患者的显著纤维化患病率为 41.68%; 进展期纤维化的患病率为 37.96% [6]。Choi 等人对接受肝脏活检的 CHB 患者进行了一项回顾性研究。结果表明,在 1089 名 CHB 并发脂肪性肝炎的患者中,进展期肝纤维化的患病率为 40%。与单纯 CHB 患者相比,并发脂肪性肝炎的 CHB 患者更容易发展为进展期肝纤维化,出现肝脏相关结局或死亡的时间更短[17]。同时, Mak 等人招募 330 名 CHB 患者。4.2% 的患者在基线时患有进展期纤维化和肝硬化,随访 3 年后纤维化患病率增至 8.7%。持续严重的 HS 患者肝纤维化进展率高于无 HS 患者(41.3% vs. 23%, $p = 0.05$), HS 与 CHB 患者的纤维化进展独立相关[18]。并且, Hui 等人对 1202 例 CHB 患者研究发现,并发轻度 HS 和严重 HS 时肝脏纤维化的患病率分别为 12.6% 和 23.2% ($p = 0.005$), 这表明严重 HS 与 CHB 患者的纤维化增加有关[19]。除此之外,在涵盖 60,213 名 CHB 患者(37.1% 合并患有 HS)的 16 项研究中发现, HS 也与肝硬化风险增加有关, HS 是 CHB 患者肝硬化的独立危险因素[20]。由此见得, CHB 患者并发 NAFLD 可增加肝脏纤维化和肝硬化的风险。

4. CHB 患者并发 NAFLD 的心血管疾病风险

已有部分研究证明, HBV 感染与心血管疾病风险增加有关[21] [22] [23] [24]。Chun 等人 在研究中指出,在 CHB 患者中,显著的肝纤维化与心血管疾病的风险独立相关[25],而并发 HS 可促进 CHB 患者进展为肝纤维化和肝硬化,因而并发 HS 可能会加重 CHB 患者心血管疾病的风险。这在一些研究中得到了证实。香港学者进行了一项前瞻性研究,对 1466 名 CHB 患者开展了平均 88 ± 20 个月的长期追踪,其中有 188 名患者(12.8%)患有代谢综合征。结果显示并发代谢综合征的 CHB 病人中出现心血管疾病的累积几率大于无代谢综合征的病人(8.0% vs. 2.1%, $p < 0.001$) [26]。类似地, Leow 等人从 10 个亚洲医疗中心招募了 1080 名患者并开展了调查,结论表明,有和没有 HS 的 CHB 患者发生重大心血管疾病风险的比率分别是 48% 和 20% ($p < 0.001$),并且心血管疾病风险随着代谢综合征程度的增加而显著地逐步增加[27]。NAFLD 与心脏并发症相关的病理生理机制尚不完全清楚,低度全身炎症、内皮功能障碍、肝脏胰岛素抵

抗、氧化应激和脂质代谢改变等都是 NAFLD 增加心血管疾病风险的一些机制[28]。在 NAFLD 患者中,低级别全身炎症是由食物、胃肠道、遗传等宿主因素、内脏脂肪组织和肝脏之间的复杂相互关系产生的,其在与 NAFLD 相关的心肌病和心律失常的病理生理学中起着至关重要的作用[14]。

5. CHB 患者并发 NAFLD 的癌症风险

近期的一项纳入 60,213 名 CHB 患者(6.5%患有 HCC)的荟萃分析中发现,HS 可显著增加 CHB 发展为 HCC 的风险(合并风险比 = 1.59);在亚洲人群中,此类 HCC 患病风险的增加同样显著(合并风险比 = 1.506) [20]。此外,Peleg N 等学者回顾性研究了并发 HS 对 CHB 患者全因死亡率和癌症发展的个体影响。研究结果显示,有和没有 HS 的 CHB 患者的全因死亡率分别为 6.6%和 1.4% ($p = 0.01$)、HCC 患病率分别为 5.4%和 1.4% ($p = 0.01$),并且任何类型癌症的患病率分别为 13.3%和 3.2% ($p < 0.001$)。相较于无 HS 的病人,HS 促进 CHB 患者的肿瘤和死亡事件的发生,其风险增加了 4 倍(危险比 4.35; $p < 0.001$)。然而,基线 HBV DNA 与死亡率和癌症患病率没有显著相关性(危险比 1.65; $p = 0.29$) [29]。因此,HS 对 CHB 患者死亡率和癌症的影响强于 HBV 病毒载量的影响。无论患者病毒载量如何,我们都应密切监测 CHB 并发 NAFLD 患者。

6. NAFLD 对 CHB 患者病毒复制的影响

为探讨并发 NAFLD 对 CHB 患者病毒复制的影响,Hu 等研究者建立了一种有效的细胞内 HBV 持续复制且使用高脂饮食 14 周诱导 HS 的动物模型,结果显示,在 14 周结束时,相较于 HBV 组,血清乙型肝炎 e 抗原、HBsAg 和 HBV DNA 在 HBV + NAFLD 组更低[30]。此外,一些基于真实世界人群队列研究也发现,NAFLD 或 HS 可以在促进 CHB 患者纤维化进展的同时,抑制 CHB 患者的 HBV 复制[18] [19] [29]。在纳入 330 名 CHB 患者的研究中,48.8%和 28.8%在基线时分别患有 HS 和严重 HS,22 名患者(6.7%) 在随访期间实现了 HBsAg 血清清除,结果指出,HS 与 HBsAg 血清学清除率相关(危险比 3.246, $p = 0.013$) [18]。Hui 等人发现在未接受治疗的 CHB 患者中,并发 HS 患者的中位血清 HBVDNA 低于无 HS 患者($p < 0.05$),随着 HS 严重程度增加,中位 HBVDNA 水平逐步下降。HS 程度增加与血清 HBVDNA 水平降低独立相关,表明其对病毒复制的潜在负面影响[19]。Peleg N 等学者同样发现 HS 与乙肝病毒载量呈负相关[29]。

然而,一项纳入 1348 例 CHB 患者的荟萃分析[31]显示,在用核苷酸类似物抗病毒治疗 48 周后,通过评估 HBVDNA 转化率、ALT 正常化和 HBeAg 转化率,发现患有 NAFLD 的 CHB 患者的疗效低于单纯 CHB 患者。一方面 NAFLD 抑制 CHB 患者的 HBV 复制,但另一方面,NAFLD 可降低 CHB 患者抗病毒治疗的效果,这种差异性或许需要进一步研究。

总之,肝病专家和全科医生应定期监测所有慢性乙型肝炎患者除肝病外的代谢危险因素。同时患有代谢综合征的慢性乙型肝炎患者应控制其代谢危险因素,并密切监测心血管及肿瘤事件。联合使用保肝和抗病毒治疗可以更好地修复肝脏的损伤,改善肝功能,避免恶化。

7. 结论

CHB 并发 NAFLD 在临床上很常见,并且随着时间的推移呈上升趋势。NAFLD 可促进 CHB 患者发展为肝纤维化、肝硬化及 HCC,还可增加心血管疾病及癌症发生的风险,但是 NAFLD 具有抑制 CHB 患者病毒复制的同时,降低抗病毒治疗效果的两面性。最后,我们需要密切关注患者代谢危险因素,避免 NAFLD 对 CHB 患者的进一步危害。

参考文献

[1] Collaborators GBDHB (2022) Global, Regional, and National Burden of Hepatitis B, 1990-2019: A Systematic Analy-

- sis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 796-829. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00124-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00124-8)
- [2] Le, M.H., Yeo, Y.H., Li, X., *et al.* (2022) 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 2809-2817.e28. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>
- [3] Li, J., Zou, B., Yeo, Y.H., *et al.* (2019) Prevalence, Incidence, and Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asia, 1999-2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **4**, 389-398. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30039-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30039-1)
- [4] Zheng, Y., Xu, K., Hu, H., *et al.* (2021) Prevalence and Incidence of Non-Alcohol Fatty Liver Disease in Chronic Hepatitis B Population in Southeast China: A Community-Based Study. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **8**, Article ID: 683872. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.683872>
- [5] Pais, R., Rusu, E., Zilisteanu, D., *et al.* (2015) Prevalence of Steatosis and Insulin Resistance in Patients with Chronic Hepatitis B Compared with Chronic Hepatitis C and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *European Journal of Internal Medicine*, **26**, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.12.001>
- [6] Zheng, Q., Zou, B., Wu, Y., *et al.* (2021) Systematic Review with Meta-Analysis: Prevalence of Hepatic Steatosis, Fibrosis and Associated Factors in Chronic Hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **54**, 1100-1109. <https://doi.org/10.1111/apt.16595>
- [7] 王贵强, 段钟平, 王福生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 9-32.
- [8] Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., *et al.* (2018) The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **67**, 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- [9] Wong, V.W., Chu, W.C., Wong, G.L., *et al.* (2012) Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in Hong Kong Chinese: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy and Transient Elastography. *Gut*, **61**, 409-415. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300342>
- [10] Younossi, Z.M. (2019) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Global Public Health Perspective. *Journal of Hepatology*, **70**, 531-544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- [11] Gao, H., Kuang, Z., Zhong, C.X., *et al.* (2019) Prevalence and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Chronic Hepatitis B Receiving Antiviral Therapy. *Chinese Journal of Hepatology*, **27**, 347-351.
- [12] Targher, G., Byrne, C.D., Lonardo, A., *et al.* (2016) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Hepatology*, **65**, 589-600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013>
- [13] Lee, S.B., Park, G.M., Lee, J.Y., *et al.* (2018) Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Subclinical Coronary Atherosclerosis: An Observational Cohort Study. *Journal of Hepatology*, **68**, 1018-1024. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.12.012>
- [14] Targher, G., Byrne, C.D. and Tilg, H. (2020) NAFLD and Increased Risk of Cardiovascular Disease: Clinical Associations, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacological Implications. *Gut*, **69**, 1691-1705. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320622>
- [15] Kim, G.A., Lee, H.C., Choe, J., *et al.* (2017) Association between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cancer Incidence Rate. *Journal of Hepatology*.
- [16] Mantovani, A., Petracca, G., Beatrice, G., *et al.* (2022) Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Increased Risk of Incident Extrahepatic Cancers: A Meta-Analysis of Observational Cohort Studies. *Gut*, **71**, 778-788. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324191>
- [17] Choi, H.S.J., Brouwer, W.P., Zanjir, W.M.R., *et al.* (2020) Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated with Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **71**, 539-548. <https://doi.org/10.1002/hep.30857>
- [18] Mak, L.Y., Hui, R.W., Fung, J., *et al.* (2020) Diverse Effects of Hepatic Steatosis on Fibrosis Progression and Functional Cure in Virologically Quiescent Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **73**, 800-806. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.040>
- [19] Hui, R.W.H., Seto, W.K., Cheung, K.S., *et al.* (2018) Inverse Relationship between Hepatic Steatosis and Hepatitis B Viremia: Results of a Large Case-Control Study. *Journal of Viral Hepatitis*, **25**, 97-104. <https://doi.org/10.1111/jvh.12766>
- [20] Mao, X., Cheung, K.S., Peng, C., *et al.* (2022) Steatosis, HBV-Related HCC, Cirrhosis, and HBsAg Seroclearance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*, **77**, 1735-1745. <https://doi.org/10.1002/hep.32792>
- [21] Wu, V.C., Chen, T.H., Wu, M., *et al.* (2018) Comparison of Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Hepatitis B and C: A 13-Year Nationwide Population-Based Study in Asia. *Atherosclerosis*, **269**, 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.007>

-
- [22] Ranković, I., Milivojević, V., Pavlović Marković, A., *et al.* (2022) Interplay between Chronic Hepatitis B and Atherosclerosis: Innovative Perspectives and Theories. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 497-499. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i4.497>
- [23] Riveiro-Barciela, M., Marcos-Fosch, C., Martinez-Valle, F., *et al.* (2021) Naïve Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Patients Are at Risk of Carotid Atherosclerosis: A Prospective Study. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 5112-5125. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i30.5112>
- [24] Ishizaka, N., Ishizaka, Y., Takahashi, E., *et al.* (2002) Increased Prevalence of Carotid Atherosclerosis in Hepatitis B Virus Carriers. *Circulation*, **105**, 1028-1030. <https://doi.org/10.1161/hc0902.105718>
- [25] Chun, H.S., Lee, J.S., Lee, H.W., *et al.* (2022) Prevalence and Risk Factors of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Hepatitis B. *Digestive Diseases and Sciences*, **67**, 3412-3425. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07157-1>
- [26] Cheng, J.Y., Wong, V.W., Tse, Y.K., *et al.* (2016) Metabolic Syndrome Increases Cardiovascular Events but Not Hepatic Events and Death in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **64**, 1507-1517. <https://doi.org/10.1002/hep.28778>
- [27] Leow, Y.W., Chan, W.K., Goh, G.B.B., *et al.* (2023) Hepatic Steatosis and Metabolic Risk Factors among Patients with Chronic Hepatitis B: The Multicentre, Prospective CAP-Asia Study. *Journal of Viral Hepatitis*, **30**, 319-326. <https://doi.org/10.1111/jvh.13796>
- [28] Stahl, E.P., Dhindsa, D.S., *et al.* (2019) Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 948-963. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.050>
- [29] Peleg, N., Issachar, A., Sneh Arbib, O., *et al.* (2019) Liver Steatosis Is a Strong Predictor of Mortality and Cancer in Chronic Hepatitis B Regardless of Viral Load. *JHEP Reports*, **1**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.002>
- [30] Hu, D., Wang, H., Wang, H., *et al.* (2018) Non-Alcoholic Hepatic Steatosis Attenuates Hepatitis B Virus Replication in an HBV-Immunocompetent Mouse Model. *Hepatology International*, **12**, 438-446. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9877-7>
- [31] Chen, Y., Liu, Q., Han, J., *et al.* (2022) A Meta-Analysis of How Nonalcoholic Fatty Liver Disease Affect Antiviral Treatment of Patients with e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Emergency Medicine International*, **2022**, Article ID: 4774195. <https://doi.org/10.1155/2022/4774195>