

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH251211

## HBeAg阴性慢性乙型肝炎初治不完全应答患者联合或序贯抗病毒疗效比较分析

康富标, 王 燕, 李 东, 张联丽, 杨新英, 孙殿兴, 王 辰

中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院肝病科, 石家庄 050082

通信作者: 康富标, kangfb@hebmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-9945-8657)

**摘要:** 目的 探讨HBeAg阴性慢性乙型肝炎(CHB)患者在初次抗病毒治疗发生不完全应答后,采用联合或序贯方案的疗效及安全性差异,为临床实践提供证据支持。方法 纳入2020年1月—2023年12月在中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院肝病科门诊就诊的117例符合不完全应答标准的HBeAg阴性CHB患者(抗病毒治疗1年HBV DNA $\geq$ 20 IU/mL),根据临床实际,将患者分为联合组(原抗病毒药物联合第二种药物)和序贯组(停用原药换用新药)。主要疗效指标为联合或序贯治疗4、12、24、48周时的HBV DNA阴转率,次要疗效指标为各随访时间点患者ALT复常率及肾功能、心肌酶和血脂水平。符合正态分布的计量资料2组间比较采用成组 $t$ 检验;计数资料2组间比较采用 $\chi^2$ 检验和Fisher精确概率检验。结果 117例CHB患者中,联合组49例,序贯组68例。联合或序贯治疗24、48周,联合组HBV DNA阴转率显著高于序贯组(24周:95.92% vs 80.88%, $\chi^2=5.761$ , $P=0.016$ ;48周:97.96% vs 86.76%, $\chi^2=4.566$ , $P=0.044$ ),组间比较差异均有统计学意义。与序贯组相比,联合治疗对高病毒载量(HBV DNA $\geq$ 10<sup>4</sup> IU/mL)患者的病毒抑制水平更显著(12周:73.33% vs 19.05%, $\chi^2=10.609$ , $P=0.002$ ;24周:86.67% vs 47.62%, $\chi^2=5.783$ , $P=0.033$ )。在低病毒载量患者中,联合或序贯方案组间疗效无明显差异( $P$ 值均 $>0.05$ )。联合组4、12、24、48周随访点ALT复常率分别为65.31%、89.80%、81.63%和95.92%,序贯组分别为54.41%、89.71%、86.76%和94.12%,2组间比较,差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。联合和序贯治疗48周内,两组均未出现肾功能、心肌酶、血脂等相关指标异常。结论 对于HBeAg阴性CHB初治不完全应答患者,联合治疗在高病毒载量亚组中显著优于序贯治疗,能更快实现病毒学抑制;而低病毒载量患者中两者疗效趋同。联合和序贯治疗总体安全性良好。

**关键词:** 乙型肝炎,慢性;乙型肝炎e抗原;抗病毒药;治疗结果**基金项目:** 河北省医学科学研究课题计划项目(20240328)

### Efficacy of combined versus sequential antiviral therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients achieving incomplete virological response during initial antiviral therapy

KANG Fubiao, WANG Yan, LI Dong, ZHANG Lianli, YANG Xinying, SUN Dianxing, WANG Chen

Department of Liver Diseases, The 980<sup>th</sup> Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Shijiazhuang 050082, China

Corresponding author: KANG Fubiao, kangfb@hebmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-9945-8657)

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and safety of combined versus sequential antiviral regimens in HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) patients achieving incomplete virological response during initial antiviral therapy, and to provide evidence for clinical practice. **Methods** A total of 117 HBeAg-negative CHB patients who attended The 980<sup>th</sup> Hospital of PLA Joint Logistics Support Force from January 2020 to December 2023 and met the criteria for incomplete virological response were enrolled, and according to the clinical treatment regimen, they were divided into combination group (the original antiviral agent combined with another type of drug) and sequential group (switching to a new drug). The primary outcome measure was HBV DNA clearance rate at weeks 4, 12, 24, and 48 of combined or sequential therapy, and the secondary outcome measures were alanine aminotransferase (ALT) normalization rate, renal function, myocardial enzymes, and blood lipid profiles. The independent-

samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the chi-square test and the Fisher's exact test were used for comparison of categorical data between two groups. **Results** Among the 117 CHB patients, there were 49 patients in the combination group and 68 patients in the sequential group. At weeks 24 and 48 of combined or sequential therapy, the combination group had a significantly higher HBV DNA clearance rate than the sequential group (week 24: 95.92% vs 80.88%,  $\chi^2=5.761$ ,  $P=0.016$ ; week 48: 97.96% vs 86.76%,  $\chi^2=4.566$ ,  $P=0.044$ ). Compared with the sequential group, the combination group showed a significantly higher level of viral inhibition in patients with a high viral load (HBV DNA  $\geq 10^4$  IU/mL) (week 12: 73.33% vs 19.05%,  $\chi^2=10.609$ ,  $P=0.002$ ; week 24: 86.67% vs 47.62%,  $\chi^2=5.783$ ,  $P=0.033$ ). There was no significant difference in treatment outcome between the two groups among the patients with a low viral load ( $P>0.05$ ). The combination group had an ALT normalization rate of 65.31%, 89.80%, 81.63%, and 95.92%, respectively, at 4, 12, 24, and 48 weeks, while the sequential group had an ALT normalization rate of 54.41%, 89.71%, 86.76%, and 94.12%, respectively; there were no significant differences between the two groups (all  $P>0.05$ ). There were no abnormalities in renal function, myocardial enzymes, and blood lipids in either group within 48 weeks of combined or sequential therapy. **Conclusion** In HBeAg-negative CHB patients with incomplete virological response, combination therapy has significantly better efficacy than sequential therapy in the high viral load subgroup and can achieve virological suppression more rapidly, and the two regimens have similar efficacy in patients with a low viral load. Both combined and sequential therapies have a favorable safety profile.

**Key words:** Hepatitis B, Chronic; Hepatitis B e Antigens; Antiviral Agents; Treatment Outcome

**Research funding:** Medical Science Research Project of Hebei (20240328)

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由HBV持续感染引发的慢性传染性疾病。近年来, HBeAg阴性CHB患者呈增多趋势,其病情隐匿, ALT常为正常或轻度异常,但组织学多存在明显炎症和肝纤维化,进展至肝硬化甚至肝细胞癌的风险更高。研究表明,有效的抗病毒治疗可明显改善HBeAg阴性CHB患者预后,显著延长患者生存期<sup>[1-2]</sup>。

目前,国内上市的一线口服抗病毒药物主要有恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦酯(tenofvir disoproxil fumarate, TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(tenofvir alafenamide fumarate, TAF)和艾米替诺福韦(tenofvir amibufenamide, TMF)等。随着国家集采政策的推行, ETV、TDF和TAF等在抗病毒治疗适应证明确的CHB人群中覆盖率大幅增加,取得显著临床效果<sup>[3-5]</sup>。但仍有部分患者存在不完全应答情况。CHB抗病毒不完全应答指治疗48周采用高灵敏度的定量PCR法仍可检测到HBV DNA,包括应答不佳(HBV DNA  $> 2\ 000$  IU/mL)及低病毒血症( $20$  IU/mL  $<$  HBV DNA  $< 2\ 000$  IU/mL)患者<sup>[6]</sup>。多项研究提示,抗病毒治疗后不完全应答与病情进展、肝硬化及肝细胞癌风险增加、长期生存率降低密切相关<sup>[7-9]</sup>。《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》<sup>[6]</sup>推荐, CHB患者初始抗病毒治疗48周,若HBV DNA仍可检出(HBV DNA  $> 20$  IU/mL),应考虑调整治疗:应用ETV者可序贯调整为TDF或TAF,应用TDF或TAF者可调整为

ETV,或两种药物联合使用。但目前真实世界中关于序贯调整和联合使用的疗效差异、优势人群及副作用发生率的研究较少。本研究通过分析初始抗病毒不完全应答的HBeAg阴性CHB患者采用联合或序贯治疗的疗效和安全性,为临床抗病毒治疗决策提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2020年1月—2023年12月在中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院肝病科门诊就诊,且符合纳入与排除标准的所有HBeAg阴性CHB患者的诊治资料。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》<sup>[6]</sup>诊断标准的HBeAg阴性CHB患者;(2)年龄18~65岁;(3)初治方案采用ETV、TDF或TAF,治疗过程规范,但用药1年时检测HBV DNA  $\geq 20$  IU/mL;(4)治疗依从性良好,接受联合或序贯治疗后,至少按4、12、24、48周的时间节点规律随访满48周。排除标准:(1)合并其他肝炎病毒(如丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒等)感染或HIV感染;(2)合并自身免疫性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病等其他类型肝病;(3)有明确证据提示存在肝硬化和肝细胞癌;(4)合并其他系统恶性肿瘤;(5)重要脏器功能不全;(6)妊娠状态;(7)有免疫抑制剂(如糖皮质激素、生物制剂等)使用史。

1.3 治疗方法 根据临床实际,选择联合(ETV加用TDF或TAF,TDF/TAF加用ETV)或序贯(ETV换用TDF或TAF,TDF/TAF换用ETV)方案,进而将患者分为联合组和序贯组。

1.4 疗效指标 主要疗效指标是联合或序贯治疗4、12、24、48周时患者的HBV DNA阴转率(检测下限20 IU/mL),次要疗效指标包括各随访时间点ALT复常率(ALT<40 U/L),以及肾功能、肌酶和血脂水平。

1.5 检测方法 采用ABI 7500实时荧光定量PCR仪进行HBV DNA定量检测,HBV DNA<20 IU/mL被定义为完全病毒学应答。采用ADVIA Centaur XP全自动化学发光免疫分析系统进行乙型肝炎血清学标志物半定量检测,结果以S/CO值报告,HBsAg阳性阈值为1.0。肝功能、肾功能、肌酶及血脂检测采用Beckman AU-5800全自动生化分析仪检测,检测指标正常上限分别为:ALT 40 U/L、血肌酐 97  $\mu$ mol/L、肌酸磷酸肌酶 310 U/L、总胆固醇 5.18 mmol/L、甘油三酯 1.7 mmol/L。

1.6 统计学方法 应用SPSS 22.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 $t$ 检验;计数资料两组间比较采用 $\chi^2$ 检验和Fisher精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基线资料 共入组HBeAg阴性CHB患者117例,其中,初治应用ETV患者48例,采用联合治疗20例(联合TDF 10例、TAF 10例),序贯治疗28例(TDF 12例、TAF 16例);初治应用TDF患者29例,联合ETV治疗12例,序贯ETV治疗17例;初治应用TAF 40例,联合ETV 17例,序贯23例。联合组和序贯组患者基线特征比较,差异均无统计学意义( $P$ 值均>0.05)(表1)。

## 2.2 病毒学应答情况

2.2.1 整体病毒学应答情况 治疗4、12周时联合组与序贯组间HBV DNA阴转率比较,差异无统计学意义( $P$ 值分别为0.856、0.050),24、48周时2组间HBV DNA阴转率比较,差异均有统计学意义( $P$ 值分别为0.016、0.044)(表2、图1a)。

2.2.2 不同HBV DNA水平患者病毒学应答情况 根据联合或序贯治疗前HBV DNA水平,以HBV DNA  $1 \times 10^4$  IU/mL为截点,将患者划分为高HBV DNA亚组( $\geq 10^4$  IU/mL)和低HBV DNA亚组( $< 10^4$  IU/mL),在高HBV DNA亚组中,治疗12、24周时联合组与序贯组间HBV DNA阴转率比较,差异均有统计学意义(12周: $P=0.002$ ;24周: $P=0.033$ )(图1b)。在低HBV DNA亚组中,各随访时间点2组间HBV DNA阴转率比较,差异均无统计学意义( $P$ 值均>0.05)(表2、图1c)。

2.2.3 其他基线情况对病毒学应答的影响 按照初始抗病毒药物进行亚组分析,TDF亚组分析中,联合组与序贯组治疗24周HBV DNA阴转率比较,差异有统计学意义( $P=0.028$ );其他亚组中各治疗时间点2组间HBV DNA阴转率均未见统计学差异( $P$ 值均>0.05)(表2)。初始应用ETV患者联合TDF与联合TAF的HBV DNA阴转率无明显差异,序贯TDF或TAF之间也未见各随访时间点HBV DNA阴转率存在统计学差异( $P$ 值均>0.05)。

2.3 生化学应答情况 联合或序贯治疗4、12、24、48周时,联合组ALT复常率分别为65.31%(32/49)、89.80%(44/49)、81.63%(40/49)和95.92%(47/49),序贯组ALT复常率分别为54.41%(37/68)、89.71%(61/68)、86.76%(59/68)、94.12%(64/68),各随访点比较,差异均无统计学意义(4周: $\chi^2=1.397$ , $P=0.237$ ;12周: $\chi^2=0.000$ , $P=0.987$ ;24周: $\chi^2=0.576$ , $P=0.448$ ;48周: $\chi^2=0.190$ , $P>0.05$ )(图1d)。

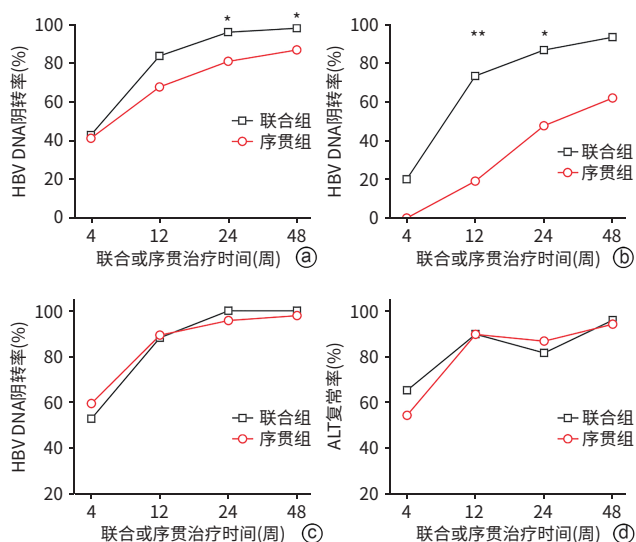
表1 117例HBeAg阴性CHB患者基线特征

Table 1 Demographic and clinical characteristics of 117 HBeAg-negative CHB patients

指标	联合组( $n=49$ )	序贯组( $n=68$ )	统计值	$P$ 值
性别(男/女,例)	32/17	47/21	$\chi^2=0.189$	0.664
年龄(岁)	48.06 $\pm$ 10.81	45.97 $\pm$ 9.95	$t=1.082$	0.282
初治药物(ETV/TDF/TAF,例)	20/12/17	28/17/23	$\chi^2=0.010$	0.995
HBV DNA( $\log_{10}$ IU/mL)	3.15 $\pm$ 1.32	3.29 $\pm$ 1.29	$t=-0.595$	0.553
ALT(U/L)	48.41 $\pm$ 22.59	43.94 $\pm$ 20.50	$t=1.114$	0.268
血清白蛋白(g/L)	41.20 $\pm$ 1.67	40.95 $\pm$ 1.79	$t=0.744$	0.458
总胆红素( $\mu$ mol/L)	14.42 $\pm$ 4.45	15.23 $\pm$ 4.59	$t=-0.948$	0.345
血小板计数( $\times 10^9$ /L)	181.67 $\pm$ 39.23	183.71 $\pm$ 39.52	$t=-0.275$	0.784
血肌酐( $\mu$ mol/L)	54.98 $\pm$ 13.18	58.00 $\pm$ 12.40	$t=-1.266$	0.208
肌酸磷酸肌酶(U/L)	146.12 $\pm$ 67.89	166.13 $\pm$ 69.90	$t=-1.546$	0.125
总胆固醇(mmol/L)	4.47 $\pm$ 1.17	4.57 $\pm$ 1.61	$t=-0.370$	0.712
甘油三酯(mmol/L)	1.29 $\pm$ 0.54	1.19 $\pm$ 0.56	$t=0.987$	0.326

表2 联合或序贯治疗患者HBV DNA 应答情况  
Table 2 Virological responses of patients receiving combination or sequential therapy

项目	随访时间(周)	联合组	序贯组	$\chi^2$ 值	P值
		HBV DNA 阴转率	HBV DNA 阴转率		
总计	4	42.86%(21/49)	41.18%(28/68)	0.033	0.856
	12	83.67%(41/49)	67.65%(46/68)	3.836	0.050
	24	95.92%(47/49)	80.88%(55/68)	5.761	0.016
	48	97.96%(48/49)	86.76%(59/68)	4.566	0.044
	高 HBV DNA 亚组	4	20.00%(3/15)	0.00%(0/21)	4.582
高 HBV DNA 亚组	12	73.33%(11/15)	19.05%(4/21)	10.609	0.002
	24	86.67%(13/15)	47.62%(10/21)	5.783	0.033
	48	93.33%(14/15)	61.90%(13/21)	4.610	0.051
	低 HBV DNA 亚组	4	52.94%(18/34)	59.57%(28/47)	0.354
低 HBV DNA 亚组	12	88.24%(30/34)	89.36%(42/47)	0.025	>0.05
	24	100.00%(34/34)	95.74%(45/47)	1.483	0.507
	48	100.00%(34/34)	97.87%(46/47)	0.732	>0.05
	ETV 亚组	4	45.00%(9/20)	53.57%(15/28)	0.343
ETV 亚组	12	90.00%(18/20)	78.57%(22/28)	1.097	0.440
	24	95.00%(19/20)	89.29%(25/28)	0.499	0.631
	48	95.00%(19/20)	89.29%(25/28)	0.499	0.631
	TDF 亚组	4	33.33%(4/12)	41.18%(7/17)	0.184
TDF 亚组	12	83.33%(10/12)	52.94%(9/17)	2.876	0.126
	24	100.00%(12/12)	64.71%(11/17)	5.340	0.028
	48	100.00%(12/12)	70.59%(12/17)	4.265	0.059
	TAF 亚组	4	47.06%(8/17)	26.09%(6/23)	1.890
TAF 亚组	12	76.47%(13/17)	65.22%(15/23)	0.589	0.443
	24	94.12%(16/17)	82.61%(19/23)	1.184	0.373
	48	100.00%(17/17)	95.65%(22/23)	0.758	>0.05



注:a,整体HBV DNA 阴转率比较;b,高HBV DNA 亚组HBV DNA 阴转率;c,低HBV DNA 亚组HBV DNA 阴转率;d,整体ALT复常率。  
\*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ 。

图1 联合或序贯治疗患者HBV DNA 阴转率和ALT复常率比较

Figure 1 Comparison of virological responses and ALT normalization for patients undergoing combination or sequential therapies

2.4 HBsAg 定量变化情况 联合或序贯治疗48周时,联合组有3例(3/49)、序贯组有1例(1/68)HBsAg S/CO 值下降至1 000 以下,2 组间比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.866, P=0.307$ )。4 例均为联合或序贯治疗前HBV DNA 低于100 IU/mL 的低病毒血症患者(联合组3 例HBsAg S/CO 值分别为49.27、54.95、80.62;序贯组1 例为71.60),且4 例均于联合或序贯治疗4 周后即达到HBV DNA 定量低于检测下限(20 IU/mL)。

2.5 安全性 联合组和序贯组患者在随访过程中均未出现治疗相关不良反应,随访48 周生化检测未出现肾功能、肌酶和血脂异常变化,联合组和序贯组相应各指标组间比较,差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )(表3)。

表3 联合或序贯治疗患者48 周生化指标比较

Table 3 Comparison of 48-week biochemical safety profiles between patients receiving combination or sequential therapy

指标	联合组 (n=49)	序贯组 (n=68)	t 值	P 值
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	56.69 $\pm$ 14.26	60.75 $\pm$ 15.29	-1.456	0.148
肌酸磷酸肌酶(U/L)	165.10 $\pm$ 74.16	153.85 $\pm$ 66.87	0.858	0.393
总胆固醇(mmol/L)	3.85 $\pm$ 1.33	4.10 $\pm$ 1.10	-1.147	0.254
甘油三酯(mmol/L)	1.36 $\pm$ 0.43	1.46 $\pm$ 0.44	-1.257	0.211

### 3 讨论

最大限度长期抑制HBV复制是CHB治疗的首要目标,是减轻炎症和纤维化、延缓病情进展、改善患者生活质量、追求临床治愈的基础。HBeAg阴性CHB因更显著的炎症坏死和肝纤维化组织学特点,病情进展可能性更大,因此有效且彻底的抗病毒治疗尤为重要<sup>[6,10]</sup>。CHB初始治疗患者宜选择强效、低耐药药物,包括ETV、TDF、TAF和TMF,部分患者也可尝试用聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 治疗<sup>[11-12]</sup>。然而,虽然强效、低耐药抗病毒治疗在绝大多数初治患者中取得了满意效果,但仍有部分患者可能应答不佳(HBV DNA $>2\ 000$  IU/mL)或维持低病毒血症( $20$  IU/mL $<$ HBV DNA $<2\ 000$  IU/mL),统称为“不完全应答”<sup>[6]</sup>。研究显示,抗病毒治疗后不完全应答与病情进展、肝硬化及肝细胞癌风险增加、长期生存率降低密切相关<sup>[7,9]</sup>。《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》推荐,CHB患者抗病毒治疗48周仍可通过高精度HBV DNA定量检测到病毒时,应考虑调整用药(序贯)或联合治疗<sup>[6]</sup>。然而,关于联合或序贯治疗策略疗效、副作用差异、成本效益比及各自的优势人群仍需进一步评估<sup>[13-14]</sup>。因此,本研究通过对比HBeAg阴性CHB初治不完全应答患者中联合与序贯治疗的效果差异,分析两种治疗策略在不同基线特征患者中的适用性,为进一步优化临床决策提供依据。

研究发现,初治不完全应答HBeAg阴性CHB患者采用联合或序贯治疗在病毒学应答的时效性上存在差异。联合治疗组在24周及48周的HBV DNA阴转率(95.92%、97.96%)显著高于序贯组(80.88%、86.76%),表明联合治疗能更快实现病毒学抑制。这一结果与前期研究一致,即早期联合可降低耐药风险并加速病毒清除<sup>[15-16]</sup>。对于高病毒载量(HBV DNA $\geq 10^4$  IU/mL)患者,联合治疗在12周和24周的阴转率(73.33%、86.67%)显著优于序贯组(19.05%、47.62%);而低病毒载量患者中,两种策略的疗效趋同,提示基线HBV DNA水平是选择联合治疗的重要依据。ETV是鸟嘌呤核苷类似物,通过竞争性抑制HBV逆转录酶底物,阻断病毒DNA链的合成。TDF/TAF是腺嘌呤核苷酸类似物,代谢产物可直接整合到病毒DNA链中,终止DNA链延长。联合治疗既通过互补作用靶点发挥协同抗病毒作用,又提高了耐药基因屏障水平,覆盖更广泛耐药突变位点,有望成为高病毒载量CHB患者治疗的重要策略<sup>[17-18]</sup>。同时,研究发现序贯治疗在低病毒载量患者

中与联合治疗等效(48周阴转率:97.87% vs 100.00%),提示绝大多数低病毒载量患者单药治疗即可达到有效HBV DNA抑制水平,从疗效、副作用及经济性平衡考虑,应首选单药序贯治疗。

通过对不同初始抗病毒药物进行亚组分析显示,在TDF亚组中,联合治疗24周阴转率达100.00%,显著高于序贯组的64.71%,而在其他随访时间点及ETV和TAF亚组中两种策略无显著差异,可能与亚组样本量较小有关,需进一步扩大样本量或开展前瞻性研究。需关注的是,初始应用ETV的患者联合TDF与TAF的疗效无统计学差异,提示两种药物在联合治疗中具有等效性,临床选择可基于患者耐受性和经济条件。

CHB抗病毒治疗后HBsAg水平一定程度上反映cccDNA(共价闭合环状DNA)转录以及mRNA翻译活性<sup>[19]</sup>。HBsAg水平明显下降有助于识别CHB临床治愈优势人群<sup>[20-21]</sup>。研究发现,联合组HBsAg S/CO值下降至1 000以下的比例(3/49)略高于序贯组(1/68),但未见明显统计学差异;且总体HBsAg清除率较低,可能与本研究随访时间较短有关,未来研究需进一步延长随访时间,以明确联合治疗在实现CHB临床治愈方面是否较序贯治疗更具优势。4例HBsAg下降患者均来自基线低病毒载量亚组,也提示早期快速病毒抑制可能通过免疫调节间接影响HBsAg水平。

此外,联合组和序贯组患者在随访过程中均未出现明显不适反应,也未见肾功能、肌酶和血脂异常,初步提示联合治疗的安全性,但不排除与本研究病例数较少、随访时间较短有关,需进一步加大样本量、延长随访时间以获取更可靠结论。

本研究存在以下局限性:首先,作为回顾性研究,治疗方案可能存在选择偏倚,未来需开展多中心随机对照实验进一步验证结论;其次,作为真实世界研究,样本量偏少,尤其在亚组分析中,可能降低统计效力;最后,48周的随访周期不足以评估CHB抗病毒治疗的长期结局,需延长至5年甚至更长时间。因此,本课题仍在继续延长观察时间,进一步扩大样本量,并在必要时准备开展前瞻性研究。

综上所述,对于HBeAg阴性CHB初治不完全应答患者,联合治疗在高病毒载量亚组中显著优于序贯治疗,能更快实现病毒学抑制;而在低病毒载量患者中两者疗效趋同。未来需通过扩大样本量、延长随访时间,并结合机制探索与成本效益分析,进一步优化针对HBeAg阴性CHB患者的治疗策略。

**伦理学声明:** 本研究方案经由中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院医学伦理委员会审查批准,批号: 2025-KY-154。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 康富标负责拟定研究思路、论文撰写;王燕、李东、张联丽、杨新英负责资料收集、整理;王燕、李东参与部分资料分析工作;孙殿兴负责指导论文撰写及定稿;王辰参与资料分析工作。

### 参考文献:

- [1] van BÖMMEL F, STEIN K, HEYNE R, et al. A multicenter randomized-controlled trial of nucleos(t)ide analogue cessation in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(5): 926-936. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.018.
- [2] MUTIMER D, ELSHARKAWY A, HATHORN E, et al. Rate and determinants of antiviral treatment initiation for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2023, 30(8): 694-699. DOI: 10.1111/jvh.13841.
- [3] ZHAO XY, LI M, WANG H, et al. Impact of national centralized drug procurement policy on antiviral utilization and expenditure for hepatitis B in China[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(3): 420-428. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00167.
- [4] ZHANG Y, YANG S. Interpretation of 2024 World Health Organization guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection[J/CD]. *Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Edition)*, 2024, 18(3): 129-134. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.03.001.  
张雨,杨松. 世界卫生组织《慢性乙型肝炎预防、诊断、关怀及治疗指南(2024年版)》解读[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2024, 18(3): 129-134. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.03.001.
- [5] JIN MH, JIANG SW, HU AR, et al. Research progress on differential improvement and mechanism of nucleoside analogues or nucleotide analogues in HBV-related hepato-cellular carcinoma[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2025, 30(6): 835-848. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.06.014.  
金梦涵, 蒋素文, 胡爱荣, 等. 核苷与核苷酸类抗病毒药物对乙型肝炎相关肝细胞癌的差异性改善及其机制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(6): 835-848. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.06.014.
- [6] 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[J]. *Infect Dis Info*, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.  
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]. *传染病信息*, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
- [7] LU FM, FENG B, ZHENG SJ, et al. Current status of the research on low-level viremia in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide analogues[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(6): 1268-1274. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.06.007.  
鲁凤民, 封波, 郑素军, 等. 核苷(酸)类似物治疗的慢性乙型肝炎患者低病毒血症的研究现状[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(6): 1268-1274. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.06.007.
- [8] HE MW, CUI L, CHEN DD, et al. Efficacy and safety of switching from entecavir to tenofovir alafenamide in chronic hepatitis B patients with low-level viremia: A real-world 48-week extension study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2025, 69(3): e01827-24. DOI: 10.1128/aac.01827-24.
- [9] LI ZB, CHEN DD, JIA YF, et al. Risk factors related to low-level viraemia in chronic hepatitis B patients receiving entecavir treatment[J].

*Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1413589. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1413589.

- [10] WONG GL, LEMOINE M. The 2024 updated WHO guidelines for the prevention and management of chronic hepatitis B: Main changes and potential implications for the next major liver society clinical practice guidelines[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(5): 918-925. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.12.004.
- [11] LUMLEY SF, MOKAYA J, MAPONGA TG, et al. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogue therapy: WHO consultation on questions, challenges, and a roadmap for the field[J]. *Lancet Microbe*, 2025, 6(8): 101076. DOI: 10.1016/j.lanmic.2025.101076.
- [12] CHOI J, CHOI WM, LIM YS. Are the new nucleos(t)ide analogs better than the old nucleos(t)ide analogs?[J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(4): 809-818. DOI: 10.1016/j.cld.2023.05.005.
- [13] HUANG SC, KAO JH. Combining therapeutic agents to target the immune systems of hepatitis B patients: What do we need to consider?[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 19(4): 371-375. DOI: 10.1080/17474124.2025.2477256.
- [14] EMERY JS, FELD JJ. Treatment of hepatitis B virus with combination therapy now and in the future[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31(3): 347-355. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.04.007.
- [15] ALI SH, SHAH MH, ROY S, et al. Efficacy and safety of tenofovir plus entecavir combination therapy versus tenofovir monotherapy in chronic hepatitis B virus patients with resistance or partial response to entecavir: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2025, 15(4): 102541. DOI: 10.1016/j.jceh.2025.102541.
- [16] WANG YH, LIAO J, ZHANG DM, et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir plus entecavir combination therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis patients with partial virological response to entecavir[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(3): 302-308. DOI: 10.1002/jmv.25608.
- [17] WOO HY, PARK JY, BAE SH, et al. Entecavir+tenofovir vs. lamivudine/telbivudine+adefovir in chronic hepatitis B patients with prior suboptimal response[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(3): 352-363. DOI: 10.3350/cmh.2019.0044n.
- [18] LIU LP. Analysis of efficacy and factors influencing sequential combination therapy with tenofovir alafenamide fumarate after treatment with entecavir in chronic hepatitis B patients with low-level viremia[D]. Nanchang: Medical School of Nanchang University, 2024.  
刘丽萍. 恩替卡韦经治后低病毒血症的慢性乙型肝炎患者序贯联合富马酸丙酚替诺福韦治疗的疗效及影响因素分析[D]. 南昌: 南昌大学医学部, 2024.
- [19] BAZINET M, ANDERSON M, PÂNTEA V, et al. Analysis of HBsAg immune complexes and cccDNA activity during and persisting after NAP-based therapy[J]. *Hepatol Commun*, 2021, 5(11): 1873-1887. DOI: 10.1002/hep4.1767.
- [20] LIU T, WANG H, ZHAO Y, et al. Drug development for chronic hepatitis B functional cure: Recent progress[J]. *World J Hepatol*, 2025, 17(4): 105797. DOI: 10.4254/wjh.v17.i4.105797.
- [21] LI S, SHI LC, HUANG C, et al. Impact of hepatitis B surface antigen quantification on achieving a functional cure in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hepatol*, 2025, 30(2): 101921. DOI: 10.1016/j.aohp.2025.101921.

收稿日期: 2025-05-21; 录用日期: 2025-07-25

本文编辑: 刘晓红

**引证本文:** KANG FB, WANG Y, LI D, et al. Efficacy of combined versus sequential antiviral therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients achieving incomplete virological response during initial antiviral therapy[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(12): 2506-2511.  
康富标, 王燕, 李东, 等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎初治不完全应答患者联合或序贯抗病毒疗效比较分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(12): 2506-2511.