

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.09.006

◆ 校庆约稿 ◆



任红

专家简介

任红(1960-),男,教授,博士研究生导师,重庆医科大学病毒性肝炎研究所所长、感染性疾病分子生物学教育部重点实验室主任,重庆医科大学国家重点学科传染病学学科带头人,重庆市政府参事。1983-1985年在川北医学院任教,1988年毕业于重庆医科大学获医学硕士学位,1993-1995年在英国伦敦大学皇家费里医学院作访问学者,1999年在美国加州大学(UCLA)作高级访问学者。中华医学会肝病学会第4-8届副主任委员兼肝炎学组组长,1999年-2020年任重庆医科大学附属第二医院院长。国家首批“百千万人才工程”第一、二层次人选,国家教育部首批跨世纪优秀人才、长江学者创新团队负责人。《中华肝脏病杂志》《肝博士》总编辑,《Journal of clinical and translational Hepatology》(JCTH)主编,第八届国务院学位委员会学科评议组临床医学组成员,华夏肝脏病学联盟学术委员会主席,中国人民政治协商会议第十三届全国委员,重庆市党外知识分子联谊会会长。全国高等学校规划教材《传染病学》第7、8、9版主编,《传染病学》国家级精品课程负责人。曾先后参加国家“七五”“八五”慢乙肝发病机制和重症肝炎的国家科技攻关项目。近年来主持国家及省部项目10余项,在著名国际刊物发表论文100余篇。主持的“十二五”国家传染病科技重大专项“慢性乙型肝炎转归预警预测项目”取得重大突破,New Switch研究作为全球第一个以HBSAg为治疗终点的多中心临床研究,为乙肝临床治愈的提出提供了循证医学证据,其成果写入2015、2019年新版的《中国慢性乙型肝炎防治指南》并被多个国外指南所引用。主研项目先后获得国家科技进步三等奖、重庆市科技进步一等奖、中华医学科技二等奖和教育部高等学校科学研究优秀成果二等奖等多项奖项。



蔡大川

专家简介

蔡大川(1971-),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,重庆医科大学附属第二医院感染病科副主任、传染病学教研室副主任。1993年毕业于川北医学院,2004年毕业于重庆医科大学获得医学博士学位,2004年在香港大学巴斯德研究所学习,2012年在德国因戈尔施塔特医院进修,2014年-2015年在美国哈佛大学医学院附属麻省总医院博士后。《中华肝脏病杂志》编辑部副主任,中华医学会肝病学会第七届委员会青年委员、中华医学会肝病学会第八届委员会药物性肝病学组委员、中国研究型医院协会肝病专业委员会重症肝病学组委员、中华医学会肝病学会遗传代谢性肝病协作组第一届委员会委员、中国医师协会医学科普分会肝病科普专业委员会会员、重庆市医学会肝病专委会委员兼秘书、重庆市药学会药物临床试验专业委员会委员、重庆市医院协会传染病管理专业委员会委员。

慢性乙肝抗病毒治疗过程中低病毒血症对病毒学与肝脏获益的影响

邹铭南¹,蔡大川^{1,2},任红^{1,2}

(1.重庆医科大学附属第二医院感染病科;2.重庆医科大学病毒性肝炎研究所·感染性疾病分子生物学教育部重点实验室,重庆 400010)

作者简介:邹铭南(1994-),女,硕士,住院医师。E-mail:1512351301@qq.com

通讯作者:蔡大川。E-mail:cqmucdc@cqmu.edu.cn

任红。E-mail:renhong0531@vip.sina.com

【摘要】 目前各大指南已将恩替卡韦、替诺福韦作为乙肝抗病毒治疗一线药物,大部分患者经治疗后可以获得持续性病毒学应答,但随着检测技术提升,发现仍有部分患者经乙肝一线抗病毒方案正规治疗 1 年后其 HBV DNA 水平低于 2 000 IU/mL,但间歇或持续高于最低检测下限,即处于低病毒血症状态。已有研究表明在慢性乙型肝炎的治疗中,病毒的抑制情况与疾病的进展密切相关,病毒载量越低,进展为肝硬化、肝细胞癌的风险也越低。目前研究已证实低病毒血症可导致慢性 HBV 感染患者出现肝纤维化程度加重、肝功能失代偿发生率增加、肝癌发生率增加等后果。但同样有研究表明,大部分低病毒血症患者实际上 HBV DNA 水平在 20~200 IU/mL 之间,如此低病毒血症的概念是否足以涵盖极低病毒血症在临床上的影响呢? 本文将对低病毒血症对乙肝病毒学及肝脏病理生理等的影响做一综述,以引起临床医师对低病毒血症患者的重视以及对极低病毒血症的思索,为临床医生更合理治疗及随访乙肝患者提供依据。

【关键词】 乙型病毒性肝炎;低病毒血症;部分病毒应答;完全病毒学应答

【中图分类号】 R512.62 **【文献标志码】** A

Effects of low level viremia on virological and liver benefits during antiviral therapy for chronic hepatitis B

ZOU Ming-nan¹, CAI Da-chuan^{1,2}, REN Hong^{1,2}

(1. Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Key Laboratory of Molecular Biology of Infectious Diseases, Institute of Viral Hepatitis, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 At present, entecavir and tenofovir have been recommended as first-line antiviral drugs for chronic hepatitis B in major guidelines. Most patients can achieve sustained virologic response after treatment. However, with the improvement of detection technology, it is founded that even after 1 year of regular treatment with first-line antiviral program, HBV DNA level of some patients is still lower than 2 000 IU/mL, but intermittently or continuously above the minimum detection limit, which is called the state of low level viremia or hypoviremia. It has been shown that during the treatment of chronic hepatitis B, the inhibition of the replication of HBV virus is closely related to the progression of the disease, and the lower the viral load, the lower the risk of progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Current studies have confirmed that hypoviremia can lead to aggravation of liver fibrosis, increased incidence of liver decompensation and increased incidence of liver cancer in patients with chronic HBV infection. However, studies have also shown that most patients with low level viremia actually have HBV DNA levels between 20~200 IU/mL, so is the concept of low level viremia sufficient to cover the clinical effects of very low level viremia? It is reviewed here the influence of low level viremia on hepatitis B virology and liver pathophysiology, so as to arouse clinicians' attention to patients with low level viremia and provide basis for clinicians to treat and follow up this special sub-group of patients with hepatitis B more rationally.

【Key words】 Hepatitis B; Low level viremia; Partial virological response; Complete virological response

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染呈世界性流行,据 WHO 报道全球约有 2.57 亿慢性 HBV 感染患者,每年约有 88.7 万人死于 HBV 感染,其中肝硬化和原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者中由 HBV 所致者分别为 30% 和 45%^[1]。据估计,目前我国一般人群 HBsAg 流行率为 5%~6%,慢性 HBV 感染者约 7 000 万例,其中慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者约 2 000~3 000 万例^[2]。未经治疗的 CHB 肝硬化年发生率为 2%~10%,而在我国肝硬化患者中,由乙型肝炎病毒所致者占 77%。代偿期肝硬化患者进展为失代偿期的年发生率为 3%~5%,失代偿期肝硬化患者 5 年生存率仅 14%~35%。非肝硬化 HBV 感染者的肝细胞癌年发生率为 0.5%~1.0%,肝硬化患者肝细胞癌年发生率则为 3%~6%^[1]。

在 CHB 的治疗中,病毒的抑制情况与疾病的进展密切相关,病毒载量越低,进展为肝硬化 HCC 的风险也越低。来自中国台湾的 REVEAL 研究报

道^[3],作为 HBV 感染自然史的标志性研究,发现 HBV DNA 水平与肝硬化和 HCC 发生有关。此后亦有多项研究证明了此观点^[4-6]。因此,为了降低 HBV 感染相关病死率,抗病毒是基本的治疗措施,对减少肝功能失代偿、肝硬化和肝癌的发生率十分重要。

为了减少乙肝相关并发症,降低肝硬化、肝硬化失代偿和肝癌的发生率,降低与此相关的病死率、改善患者生活质量,各大指南对于符合治疗标准的慢乙肝人群有明确的推荐意见,目前将丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide, TAF)、替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、恩替卡韦 (entecavir, ETV) 作为抗乙肝病毒治疗的一线药物。新版中国慢乙肝防治指南也提出 CHB 的治疗目标是最大限度地长期抑制 HBV 复制,延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝细胞癌和其他并发症的发生。对此,国内专家共识^[7]推荐长期抗乙肝病毒治疗后 HBV DNA < 20 IU/mL,国外指南^[8-9]则要求 HBV DNA < 10

IU/mL。

然而研究^[10-13]表明,即使是使用恩替卡韦、替诺福韦这样的一线药物抗乙肝病毒治疗,仍有20%~37.9%的患者在长期随访过程中仍未获得完全病毒学应答(complete virologic response, CVR)或不能维持持续病毒学应答(maintain virologic response, MVR),其HBV DNA水平低于2 000 IU/mL,但间歇或持续高于最低检测下限,即为低病毒血症状态(low-level viremia, LLV)。低病毒血症一词最初来源于艾滋病抗病毒治疗领域,然而目前在乙肝领域也发现低病毒血症的存在,且与较差的临床结局相关^[12-14]。目前认为低病毒血症状态有两种类型,其一为HBV感染后处于免疫控制期,即e抗原(HBeAg)阴性的非活动性HBsAg携带状态,另一种则为慢性HBV感染患者经核苷(酸)类似物[(nucleos(t)ide analogues, NAs)]治疗后仍未取得完全性病毒学应答的状态。本文所讨论的即为后一种。

1 低病毒血症发生的影响因素

药物用量、服药方式、患者的依从性等现实因素是导致LLV的重要原因^[15-17],但研究表明仍有部分患者在规范使用ETV、TAF、TDF这类一线抗乙肝病毒药物治疗1年以上后仍处于低病毒血症状态^[10-13]。其原因可能如下:(1)耐药:一项回顾性队列研究^[13]纳入258例接受ETV单药治疗的慢乙肝患者,回顾性对比耐药患者与非耐药患者在ETV治疗24周时的特征,耐药组中部分应答(PVR)的患者比例显著高于非耐药组,提示抗病毒治疗后HBV DNA水平和治疗24周时的病毒学应答可能与耐药紧密关联。(2)与肝细胞内HBV RNA、肝纤维化病理分期相关:Wang等^[18]纳入接受恩替卡韦治疗大于1年且血清HBV DNA未检出的慢乙肝患者的研究结果表明,慢乙肝患者HBV抑制不充分,其血清和肝细胞内HBV RNA与肝纤维化病理分期显著相关。(3)与cccDNA相关:共价闭合环状DNA(cccDNA)半衰期长,难以从体内彻底清除,这可能是导致检出低水平的HBV DNA的原因之一^[19]。(4)基线高HBV DNA水平:Yuen等^[20]的对恩替卡韦初治的222例患者进行了为期三年的研究发现,所有基线时HBV DNA水平 $<10^8$ 拷贝/mL的患者在恩替卡韦三年的治疗后均可达到HBV DNA低于检出下限,而在基线时HBV DNA $>10^8$ 拷贝/mL的34例患者中,有8例治疗三年后仍可检测到HBV DNA病毒,8例中有6例为乙肝低病毒血症状态。(5)治疗方案的影响:在艾滋病领域,有研究认为LLV的发生还与高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HARRT)的方案选择相关^[21]。但在

乙肝领域,以往使用阿德福韦酯、拉米夫定等抗病毒药物治疗,其有效性低于目前的恩替卡韦、替诺福韦,完全病毒应答率相对较低,但目前各大指南已将恩替卡韦和替诺福韦作为乙肝抗病毒治疗的一线用药,临床亦可见大部分患者使用恩替卡韦和替诺福韦抗病毒治疗,但目前似乎较少研究对于两种药物使用后的低病毒血症发生率进行比较。既往EASL指南提到ETV治疗48周或52周,HBeAg阳性或阴性患者的HBV DNA检出率为33%和10%(HBV DNA $<60\sim 80$ IU/mL),TDF治疗48周或52周,HBeAg阳性或阴性患者的HBV DNA检出率为24%和7%^[22]。TAF治疗48周HBeAg阳性或阴性患者的HBV DNA检出率为36%和7%(HBV DNA >29 IU/mL)^[23-24]。具体对不同一线药物之间出现LLV的情况还需要进一步研究实践。

2 LLV与临床结局

2.1 与乙肝抗病毒治疗患者的耐药发生相关

2017年发表在Clinical and Molecular Hepatology上的一项研究^[25]分析比较了恩替卡韦治疗后耐药患者与非耐药患者的临床特征差异,发现ETV耐药与治疗24周时未达到完全病毒学应答显著相关。该研究纳入258例接受恩替卡韦单药治疗的慢乙肝患者,其中56例为NAs经治患者,202例为恩替卡韦初治患者,结果8例患者出现基因耐药,但分析显示恩替卡韦经治与否与耐药的出现并无统计学意义。多因素分析显示基线治疗后6个月HBV DNA载量和CVR缺失是发生耐药的显著独立影响因素。提示不完全病毒学应答与发生乙肝抗病毒耐药相关。香港的一项回顾性队列研究^[26],纳入440例随访(34±9)月的慢乙肝患者(其中HBeAg阴性者160例),这些患者均使用恩替卡韦0.5 mg/d抗乙肝病毒治疗并且治疗疗程至少24个月,至少每6个月复查1次HBV DNA,该研究中HBV DNA检测下限为20 IU/mL,结果发现在第1、2、3年的累积维持病毒抑制率分别为76.5%、83.0%、88.3%。第12月时HBV DNA不可测者324例,可测者116例。12月时HBV DNA不可测组的3年累积维持病毒抑制率为99.1%(95% CI:98.6~99.6),与之相比未获得完全病毒学应答者,继续维持原方案治疗,其3年累积病毒学抑制率仅为57.5%(95% CI:52.7~62.3, $P<0.001$)。并且在该研究中,还发现12月时未完全获得病毒学应答的患者随着时间延长(1、2、3年分别为1.7%、2.6%、2.6%),其累积耐药发生率高于获得完全病毒学应答的患者(1~3年均均为0%, $P=0.004$)。

2.2 与肝纤维化进展相关

研究^[27]发现,即使经过有效的乙肝抗病毒治疗,仍有 11% 的患者出现肝纤维化进展。北京友谊医院的一项研究^[12],探讨了接受 ETV 治疗的 CHB 患者肝纤维化进展的危险因素,共纳入具有基线和治疗后 78 周肝组织活检结果的患者 239 例,所有患者均为初治的慢性 HBV 感染患者,其中位基线 HBV DNA 水平为 6.5logmL,研究 HBV DNA 检测下限为 20 IU/mL,均予以恩替卡韦治疗。单因素和多因素分析显示,78 周时 HBV DNA 的检出率与肝纤维化的进展相关(OR = 4.84, 95% CI: 1.3 ~ 17.98, $P = 0.019$)。78 周时血清中 HBV DNA 的检出率在肝纤维化进展的患者中较高(50%),而肝纤维化减轻患者为 19%,肝纤维程度不清组为 26% ($P = 0.015$)。同时发现与肝纤维化逆转患者相比,肝纤维化进展的患者病毒应答率更低,且多数患者病毒载量维持在 20 ~ 200 IU/mL,因此他们推测低病毒血症仍然可能促进肝纤维化进展。土耳其的研究员开展了一项回顾性研究^[28],在年轻的未抗病毒治疗的慢乙肝 LLV 患者中,依然有近三分之一存在明显的肝纤维化。肝活检提示 139 例 LLV (HBV DNA < 2 000 IU/mL) 中 42 例出现明显的肝纤维化,达到 30.2%。这也说明低病毒血症亦可出现肝纤维化程度进展。

2.3 与肝癌发生相关

韩国 Sinn 等^[29]纳入了符合研究标准的 385 例无抗病毒治疗史的基线低病毒载量 (HBV DNA 12 ~ 1 999 IU/mL) HBV 感染代偿期肝硬化患者,将完全病毒学应答定义为血清 HBV DNA 水平不可测 (< 12 IU/mL),中位随访 5.6 年,基线低病毒血症的代偿期肝硬化患者其 5 年肝癌累积发病率为 2.2%。在未行抗病毒治疗的患者中,HBV DNA 升高组、HBV DNA 维持可测但处于低水平组 (12 ~ 1 999 IU/mL)、HBV DNA 维持不可测组 (< 12 IU/mL) 的 HCC 的 5 年累积发病率分别为 13.3%、8.8%、1.4%。所有随访患者中,共 37 例患者发展为 HCC,其中 4 人基线时 HBV DNA 不可测,33 人为低病毒载量者,在后续的随访过程中,其中 2 人仍保持 HBV DNA 不可测,22 人为低病毒载量状态,13 人出现过 HBV DNA 载量升高。即使是随访期内仍维持低病毒血症的患者其 5 年累积肝癌发病率也可达到 8.8%。与之相比,低于检测下限组的患者其 HCC 发生率明显降低。因此作者认为代偿期肝硬化患者只要病毒可测,即使病毒水平低,其发生 HCC 的风险也并不低,都应该考虑抗病毒治疗。另一项韩国回顾性研究^[13]则纳入 875 例符合纳入标

准的基线 HBV DNA $\geq 2 000$ IU/mL 的接受恩替卡韦单药初治抗病毒治疗患者,中位随访 4.5 年 (1.0 ~ 8.7 年),85 例 (9.7%) 发展为 HCC,他们将维持病毒学应答 (MVR) 定义为持续 HBV DNA 不可测 (< 12 IU/mL),在这项研究中 MVR 率较低,仅为 57%。结果显示比起 MVR 患者,HCC 更常见于有过 LLV 的患者,LLV 患者发生 HCC 的风险是 MVR 患者的 1.98 倍。这一数据在肝硬化患者中更为显著,肝硬化 LLV 患者发生肝癌的风险明显高于 MVR (5 年 HCC 累积发病率: 23.4% vs. 10.3%, HR = 2.20, 95% CI: 1.34 ~ 3.60, $P = 0.002$)。多因素分析显示,LLV 是发生 HCC 的独立危险因素。因此,ETV 治疗期间出现 LLV 与更高的 HCC 风险有关,尤其是肝硬化的 LLV 患者 HCC 风险增加更为明显,提示一线抗病毒治疗过程中的 LLV 不可忽视。

病毒学应答的速度亦与 HCC 的发生存在关联。Nam 等^[30]的研究中纳入 325 例 HBeAg 阳性的高 HBV DNA 病毒载量的 NAs 初治慢乙肝患者,予以恩替卡韦或替诺福韦治疗,随访 4 年,该研究中 HBV DNA 检测下限为 12 IU/mL,将完全 MVR 定义为经治疗 HBV DNA 病毒载量低于 12 IU/mL。随访 1 年时仅 124 例获得 CVR,而 201 例未获得 CVR。而即便是使用一线抗病毒药物恩替卡韦和替诺福韦治疗,至随访 4 年时仍有 68 例未获得 CVR。研究中共出现 17 例 HCC,56 例进展为肝硬化。结果发现治疗 1 年 (HR = 4.54, 95% CI: 1.03 ~ 19.93, $P = 0.045$) 或 2 年 (HR = 3.38; 95% CI: 1.24 ~ 9.23; $P = 0.018$) 内未获得 CVR 的患者比 1 年内 (HR = 1.95, 95% CI: 1.04 ~ 3.66, $P = 0.037$) 或 2 年内 (HR = 2.44, 95% CI: 1.41 ~ 4.22, $P = 0.037$) 获得 CVR 的患者具有更高的累积肝癌发病率。而在 2 年内经抗病毒治疗获得乙肝病毒 CVR 是与降低 HCC 发生风险和减轻肝硬化进展相关的。但当达到 CVR 时间大于 2 年时,无论是否获得 CVR,其 HCC 累积发病率无明显差异。有意思的是当该研究将 HBV DNA 检测下限设定为 80 IU/mL 和 2 000 IU/mL 时并未发现这一病毒抑制速度与 HCC 发生率的相关性,这也提示更低更精确的 HBV DNA 检测技术对于慢乙肝的治疗、监测、预后相当关键,而为了减少慢乙肝进展为 HCC、肝硬化,不仅需要获得 CVR,更要快速获得 CVR。对于那种 NAs 治疗 2 年仍未获得 CVR 的患者,或许应当考虑更换治疗方案。

2.4 降低肝癌生存率相关

Kim 等^[31]进行了一项研究 HBV DNA 水平与肝癌生存率的研究,该研究纳入 565 例 HBV 相关的诊断肝癌时存在低病毒血症的肝癌患者,其 HBV DNA

水平波动在 51 ~ 579 IU/mL, 其中 143 例基线时即已使用乙肝抗病毒药物, 使用的乙肝抗病毒药物以恩替卡韦为主, 此外还有阿德福韦酯、拉米夫定、替比夫定、替诺福韦等, 结果 33% 维持 CVR, 39% 出现 LLV, 28% 经历病毒反跳, 将这几组患者进行对比, 三组间基线 HBV DNA 水平分别为 84 (26 ~ 326) IU/mL、124 (50 ~ 384) IU/mL、546 (134 ~ 999) IU/mL。平均随访 (4.1 ± 2.1) 年的随访期限内, 175 例患者 (31%) 去世, 整个研究队列的 5 年存活率为 68.1%。MVR 组、LLV 组、病毒反跳组的 5 年存活率分别为 74.3%、67.3% 和 61.7%, 差异具有统计学意义 ($P = 0.015$)。表明病毒反跳与更差的预后相关, 病毒反跳组与 MVR 组相比预后更差 ($HR = 1.71, 95\% CI: 1.15 \sim 2.55, P = 0.007$); 与 MVR 组相比, 持续 LLV 的患者生存率更差 ($HR = 1.39, 95\% CI: 0.95 \sim 2.04, P = 0.083$)。提示在 HCC 合并 LLV 的患者要早期抗病毒治疗, 抑制病毒复制, 减少 LLV 和病毒反跳的出现, 增加 HCC 患者的生存率。

3 治疗

2017 EASL^[32]、2016 年 APASL^[33] 和 2018 年 AASLD^[9] 均推荐失代偿和代偿期肝硬化患者, 不管其 HBV DNA 和 ALT 水平如何都进行抗病毒治疗。2019 年中国新版的慢乙肝防治指南则推荐对于血清 HBV DNA 阳性的代偿期乙型肝炎肝硬化患者和 HBs Ag 阳性失代偿期乙型肝炎肝硬化患者, 建议抗病毒治疗。对于低病毒血症患者, 尤其是已经使用非一线甚至是一线抗病毒药物如恩替卡韦治疗但仍不能获得或者维持完全 MVR 的患者, 他们是否应继续原方案治疗, 还是更换不同的治疗方案, 目前各大指南对此无明确推荐。2018 年 AASLD 建议不管 ALT 水平如何, 使用恩替卡韦或替诺福韦单药治疗的持续低病毒血症的患者继续单药治疗, 但证据等级较低, 未提示是否应该更换治疗方案, 2016 年韩国指南^[34] 则推荐对于正在使用高屏障药物抗病毒治疗的患者, 可选择换用另一种高屏障药物或继续原方案治疗, 但证据等级仍较低。2015 年更新版的中国慢性乙肝防治指南^[35] 中将乙肝抗病毒应答不佳定义为 NAs 抗病毒治疗中依从性良好的患者, 治疗 24 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $> 2\log_{10}$ IU/mL, 但仍然可以检测到。2019 年新版中国慢性乙肝防治指南中推荐应答不佳的患者, 即采用恩替卡韦、TDF 或 TAF 治疗 48 周, 若 HBV DNA $> 2 \times 10^3$ IU/mL, 排除依从性和检测误差后, 可调整 NAs 治疗方案 (采用恩替卡韦者换用 TDF 或 TAF, 采用 TDF 或 TAF 者换用恩替卡韦, 或两种药物联合使用)。然

而, 上述中国指南中仅提及对于抗病毒治疗应答不佳的患者的治疗策略, 指南中无明确的 HBV DNA 检测下限规定, 对于那些 HBV DNA $< 2 \times 10^3$ IU/mL 但仍可被检测到的患者尚无更多推荐, 中国乙肝抗病毒指南尚未提及低病毒血症的定义。2016 年 APASL、2017 年 EASL 亦未提及针对这类患者该如何处理。因此对已经规范使用 NAs 抗病毒治疗但仍处于低病毒血症状态的患者其治疗策略仍属盲区, 尚缺乏统一的标准。

目前学界对于低病毒血症患者治疗方案的讨论层出不穷。中华医学会肝病学会肝炎学组专家推荐^[7], 使用敏感的检测方法检测治疗后的 HBV DNA 水平, 如果是应用一线药物应答不佳患者, 可调整 NAs 治疗方案, 换用其他一线药物或两种一线药物联合使用。

实际上基线时的 HBV DNA 水平与患者使用 NAs 抗病毒治疗后达到 CVR 的时间相关, 延长其治疗时间, 部分患者最终可以获得 CVR^[20]。但对于部分 LLV 患者延长原治疗方案, 亦可能仍不能获得 CVR, 另外, HBV DNA 的持续存在有可能导致肝病进展、肝脏相关并发症发生风险增加。我国香港一项回顾性研究^[26] 纳入 446 例 ETV 治疗的慢乙肝患者, 治疗 12 个月应答不佳者继续原方案治疗, 其 3 年累积病毒学抑制率仅 57.5%。韩国团队进行了一项开放标签多中心的随机对照研究^[36], 纳入符合研究标准的 45 例 ETV 初治治疗疗程超过 12 个月但 HBV DNA 大于 60 IU/mL 除外 ETV 耐药的病毒学应答的慢乙肝患者, 随机分为 TDF 治疗组 (22 例) 和维持 ETV 治疗组 (23 例), 结果 TDF 治疗组的病毒抑制率明显高于维持 ETV 治疗组, 其 HBV DNA 水平明显较维持 ETV 治疗组更低, 提示对于 ETV 治疗后 PVR 患者更换治疗方案比维持原方案更佳。

日本九州大学一项多中心、回顾性研究^[10] 发现 NAs 治疗 48 周但 HBV DNA 水平在 20 ~ 2 000 IU/mL 的患者定义为部分病毒学应答 (partial virologic response, PVR), 纳入 313 例 NAs 治疗大于 2 年慢乙肝患者更换其抗病毒治疗方案为 TAF, 313 例患者中 ETV 组 191 例, ETV 治疗的患者中有 38 例 (19.9%) 为 PVR, 122 例为 NA 联用组 (包括 LAM/ADV, LAM/TDF, ETV/ADF, ETV/TDF), 在联合组中 9 例 (7.4%) 为 PVR。转换为 TAF 治疗 48 周后, 几乎所有患者都获得 CVR (HBV DNA < 20 IU/mL), ETV 经治组 97.1% (33/34), NAs 联合组 77.8% (7/9), 尤其在 ETV 组, 第 48 周的 HBV DNA 抑制率显著增加, 从 75.9% 增加到 96.9% ($P < 0.001$)。

对于使用恩替卡韦后仅获得 PVR 的患者,既往研究^[37-39]显示在 PVR 的慢性乙肝患者中,TDF 单药治疗与 ETV + TDF 联合治疗在获得 CVR 方面作用相当,而使用联合治疗可能导致患者的治疗成本增加、依从性下降。但目前四川大学华西医院团队进行了一项回顾性研究^[40]对此则有不同的看法,他们对 ETV 治疗后获得 PVR 的慢性乙肝患者更换为 TDF 单药治疗和 TDF + ETV 联合治疗的效果和安全性进行比较。研究纳入 143 例经 ETV 治疗仅获得 PVR 的 HBeAg 阳性的慢性乙肝患者,更换其治疗方案为 TDF 单药治疗,或 TDF + ETV 联合治疗,其中 TDF 单药治疗组 63 例,TDF + ETV 联合治疗组 80 例,治疗 48 周时,TDF + ETV 联合治疗组病毒学应答率高于 TDF 单药治疗组 (88.8% vs. 71.4%; $P=0.009$)。然而目前对于 NAs 经治,尤其是一线 NAs 经治疗后仍呈低病毒血症的治疗管理尚无统一标准,目前尚需要更多研究来探索更换、联合或维持原治疗方案,哪种方式对治疗 LLV 患者更佳。

4 讨论与总结

结合目前已发表的文献^[9,13],可将 LLV 定义为 HBV DNA 持续或间歇大于检测下限但小于 2 000 IU/mL,研究发现 LLV 与抗病毒药物耐药、肝纤维化进展、肝癌发生风险增加、肝癌存活率下降相关,对于 LLV 患者可考虑继续用药、换药或者加用抗病毒药物的方法进一步降低病毒水平,但选择哪种方案更优目前尚无定论。如今随着临床检测方法进步,对 HBV DNA 的检测已可使用更高灵敏度的方法,普通检测方式其检测下限可达 100 ~ 200 IU/mL,高精度检测其检测下限已可达 10 IU/mL 以下,现中国国内常用的高灵敏度检测下限多为 20 IU/mL,对于已经接受 NAs 治疗且治疗时间大于 24 周的慢性乙肝患者,使用该种高灵敏度方法检测其 HBV DNA 大于检测下限,可以认为应答不佳或部分病毒学应答^[16]。因此当 HBV DNA 检测技术不断提升、HBV DNA 检测下限下降,仅谈论低病毒血症或许不足以描述低水平 HBV DNA 对 HBV 感染患者肝脏病理生理的长期影响。依据指南对乙肝治疗最大限度抑制病毒的目标,临床探讨乙肝治疗应将目标投向更低限度的 HBV DNA 水平。Sun 等^[12]研究亦发现这些处于低病毒血症状态的患者其 HBV DNA 水平多为 20 ~ 200 IU/mL,远低于低病毒血症定义的 2 000 IU/mL。因此对比低病毒血症,这些患者更适合描述为极低病毒血症 (very low-level viremia, VLLV) 患者。但目前尚无更多研究探讨极低病毒血症患者在肝纤维化进展、肝功能失代偿、肝癌发生率、总生存

率等方面的影响。低病毒血症对慢乙肝患者的病理生理影响是否可以涵盖极低病毒血症带来的影响?不同的低水平 HBV DNA 检测下限之间有无临床意义?我们是否应该无尽地追求更低的 HBV DNA 检测水平?通过一线药物治疗发生的低病毒血症与自然状态下取得的低病毒血症在病毒学、免疫学和临床结局间有无差别?除了现有的 NAs 间的相互转换,干扰素在减少低病毒血症方面有无价值?总之,目前尚需要更多研究来探索 NAs 经治未获得完全病毒应答而存在 VLLV 的 CHB 患者其不同 HBV DNA 水平对于 HBV 慢性感染患者的肝脏及生存率远期影响,为临床医生治疗及治疗后监测乙肝患者提供科学依据。

参考文献

- [1] 王贵强,段钟平.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].肝脏,2019,24(12):1335-1356.
- [2] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3):230-238.
- [3] Chen C, Yang H, Su J, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level[J]. JAMA, 2006, 295(1):65-73.
- [4] Chen JD, Yang H, Loeje 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.
- [5] Liu C, Wang L, Xie H, et al. The relationship between serum hepatitis B virus DNA level and liver histology in patients with chronic HBV infection[J]. Plos One, 2018, Doi.org/10.1371/journal.
- [6] Zhang W, Wang X, Wang Y, et al. Effective viral suppression is necessary to reduce hepatocellular carcinoma development in cirrhotic patients with chronic hepatitis B: Results of a 10-year follow up[J]. Medicine, 2017, 96(44):e8454.
- [7] 中华医学会肝病学会分会肝炎学组,中华肝脏病杂志.非一线核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者治疗策略调整专家共识[J].中华肝脏病杂志,2019,27(5):343-346.
- [8] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2):370-398.
- [9] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4):1560-1599.
- [10] Ogawa E, Nomura H, Nakamura M, et al. Tenofovir alafenamide after switching from entecavir or nucleos(t)ide combination therapy for patients with chronic hepatitis B[J]. Liver International, 2020, Doi.org/10.1111/liv.14482.
- [11] Meng X, Liu S. Chronic Hepatitis B Management in Clinical Practice in Fuzhou Province, China: Retrospective Cross-Sectional Analysis of Electronic Medical Record Data [J]. APASL, 2020, 2020.03.
- [12] Sun YM, Wu XN, Zhou JL, et al. Persistent Low Level of Hepatitis B Virus Promotes Fibrosis Progression During Therapy [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18:2582-2591.
- [13] Kim JH, Sinn DH, Kang W, et al. Low-level viremia and the in-

- creased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment[J]. *Hepatology*,2017,66(2):335-343.
- [14] Kim T,Sinn DH,Kang W, *et al.* Hepatitis B virus DNA levels and overall survival in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma patients with low-level viremia[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*,2019,34(11):2028-2035.
- [15] Shin JW,Jung SW, Lee SB, *et al.* Medication Nonadherence Increases Hepatocellular Carcinoma, Cirrhotic Complications, and Mortality in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Entecavir[J]. *The American College of Gastroenterology*,2018,113(7):998-1008.
- [16] Tao YC,Wang ML,Zhang DM, *et al.* Optimal drug administration manner would rescue partial virological response in chronic hepatitis B patients with entecavir or tenofovir treatment[J]. *Journal of viral hepatitis*,2020,27(7):731-738.
- [17] Liu Y,Corsa AC,Buti M, *et al.* No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment[J]. *Journal of Viral Hepatitis*,2017,Doi. org/10. 1111/jvh. 12613.
- [18] Wang J,Sheng Q,Ding Y, *et al.* HBV RNA virion-like particles produced under nucleos(t)ide analogues treatment are mainly replication-deficient[J]. *J Hepatol*,2018,68(4):16-24.
- [19] Dandri M,Petersen J. Mechanism of hepatitis B virus persistence in hepatocytes and its carcinogenic potential[J]. *Clinical Infectious Diseases*,2016,62(suppl_4):S281-S288.
- [20] Yuen MF,Seto WK,Fung J, *et al.* Three Years of Continuous Entecavir Therapy in Treatment-Naive Chronic Hepatitis B Patients: VIRAL Suppression, Viral Resistance, and Clinical Safety[J]. *American Journal of Gastroenterology*,2011,106(7):1264-1271.
- [21] Wi Dd Rington J,Payne B,Medhi M, *et al.* The significance of very low-level viraemia detected by sensitive viral load assays in HIV infected patients on HAART[J]. *J Infect*,2011,62(1):87-92.
- [22] European Association for The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2012,57(1):167-185.
- [23] Buti M,Gane E,Seto WK, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2016,1(3):196-206.
- [24] Chan HL,Fung S,Seto WK, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2016,1(3):185-195.
- [25] Kim HJ,Cho YK,Jeon WK, *et al.* Clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B who developed genotypic resistance to entecavir: Real-life experience[J]. *Clinical and molecular hepatology*,2017,23(4):323-330.
- [26] Wong LH,Wong WS,Chan HY, *et al.* Undetectable HBV DNA at month 12 of entecavir treatment predicts maintained viral suppression and HBeAg-seroconversion in chronic hepatitis B patients at 3 years[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*,2012,35(11):1326-1335.
- [27] Sun Y,Zhou J,Wang L, *et al.* New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment[J]. *Hepatology*,2017,65(5):1438-1450.
- [28] Yenilmez E,Cetinkaya RA,Tural E, *et al.* Diagnostic Dilemma for Low Viremia with Significant Fibrosis; is Hepatitis B Virus DNA Threshold Level a Good Indicator for Predicting Liver Damage[J]. *Balkan Medical Journal*,2018,35(4):326-332.
- [29] Sinn DH, Lee JH, Goo J, *et al.* Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load[J]. *Hepatology*,2015,62(3):694-701.
- [30] Nam JY,Chang Y,Cho H, *et al.* Delayed viral suppression during antiviral therapy is associated with increased hepatocellular carcinoma rates in HB eAg-positive high viral load chronic hepatitis B[J]. *Journal of Viral Hepatitis*,2018,25(5):552-560.
- [31] Kim T,Sinn DH,Kang W, *et al.* Hepatitis B virus DNA levels and overall survival in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma patients with low-level viremia[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*,2019,34(11):2028-2035.
- [32] Lampertico P,Agarwal K,Berg T, *et al.* EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *Journal of Hepatology*,2017,67(2):370-398.
- [33] Sarin SK,Kumar M,Lau GK, *et al.* Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatology International*,2016,10(1):1-98.
- [34] Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*,2016,22(1):18-75.
- [35] 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 更新版)[J]. *传染病信息*,2015,28(6):321-340.
- [36] Yim HJ, Kim IH, Suh SJ, *et al.* Switching to Tenofovir vs Continuing Entecavir for HBV with Partial Virologic Response to Entecavir: A Randomized Controlled Trial[J]. *Journal of Viral Hepatitis*,2018,25(11):1321-1330.
- [37] Lu L, Yip BH, Trinh H, *et al.* Tenofovir-based alternate therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to entecavir[J]. *Journal of Viral Hepatitis*,2015,22(8):675-681.
- [38] Lim YS, Yoo BC, Byun KS, *et al.* Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial[J]. *Gut*,2016,65(6):1042-1051.
- [39] Chen J,Zhao SS, Liu XX, *et al.* Comparison of the Efficacy of Tenofovir Versus Tenofovir plus Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B in Patients With Poor Efficacy of Entecavir: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Clinical Therapeutics*,2017,39(9):1870-1880.
- [40] 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.