

HBeAg 阳性慢性乙型肝炎低病毒血症患者 HBV RNA 状态及干预后变化

张域爽,吴娟丽,高涵,张毅恒,李涛,王磊

(山东大学第二医院肝病科,山东 济南 250033)

摘要:目的 探讨核苷(酸)类似物(nucleoside/nucleotide analogues, NAs)治疗后乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性慢性乙型肝炎低病毒血症(low-level viremia, LLV)患者的血清乙型肝炎病毒RNA(hepatitis B virus RNA, HBV RNA)水平及其在NAs干预后的变化。方法 采用巢式病例对照研究,根据LLV病例数1:1匹配抗病毒治疗后达到维持病毒学应答(maintained virological response, MVR)患者。共纳入62例LLV及62例MVR患者。根据患者治疗意愿将LLV患者分为NAs维持治疗组及更改方案组,收集其临床资料并进行随访。通过实时荧光恒温扩增检测技术(simultaneous amplification and testing, SAT)对血清HBV RNA进行定量检测。结果 与MVR组患者相比,LLV组在基线、随访24周及48周时血清HBV RNA水平均较高(P 均 <0.001)。随访期间LLV患者血清HBV RNA水平较基线有所下降,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。LLV患者在维持治疗组和更改方案组随访至24、48周时血清HBV RNA变化幅度仅在更改方案组的48周有所下降,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。结论 与MVR组相比,LLV患者血清HBV RNA水平更高且下降缓慢,调整NAs治疗后HBV RNA水平较维持方案组下降并不明显,提示需要联合其它干预措施以进一步降低HBV转录活性。

关键词:低病毒血症;维持病毒学应答;乙型肝炎病毒RNA;核苷(酸)类似物;乙型肝炎e抗原

中图分类号:R512.6+2

文献标志码:A

HBV RNA status and changes after intervention in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with low level viremia

ZHANG Yushuang, WU Juanli, GAO Han, ZHANG Yiheng, LI Tao, WANG Lei

(Department of Hepatology, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate serum HBV RNA levels in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with low-level viremia (LLV) following long-term nucleoside/nucleotide analogues (NAs) therapy and to assess changes after NAs intervention. **Methods** This was a nested case-control study and patients with LLV were matched 1:1 with who achieved a maintained virological response (MVR) after antiviral therapy. LLV patients were then categorized into an NAs intervention group and a control group based on their willingness to undergo further treatment. Clinical data were collected and followed up. Serum HBV RNA was quantified using the Specific RNA Target Capture combined with the Simultaneous Amplification and Testing (SAT) method. **Results** A total of 62 LLV patients and 62 MVR patients were enrolled. Serum HBV RNA levels are higher in the LLV group compared with the MVR group at baseline, 24 weeks and 48 weeks of follow-up ($P < 0.001$). During the follow-up period, serum HBV RNA decreased from baseline in the LLV patients, but the results were not statistically different. The decrease in serum HBV RNA changes in LLV patients in the control and intervention groups followed up to 24 and 48 weeks only decreased in the intervention group at 48 weeks, but there was no statistically significant difference. **Conclusion** Serum HBV RNA levels are higher in the

LLV patients compared to the MVR group and decline slowly. The decrease in HBV RNA levels after adjustment for NAs treatment is not significant compared to the maintained regimen group. It is suggested that combinations of other interventions are necessary to further reduce HBV transcriptional activity.

Key words: Low-level viremia; Maintained virological response; Hepatitis B virus RNA; Nucleoside/ nucleotide analogues; Hepatitis B e antigen

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染导致的慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B, CHB)等肝病是全球性公共卫生问题^[1-3]。抗病毒治疗极大地改善CHB患者的预后,但部分患者经长期的抗病毒治疗仍可检测出HBV DNA,即存在低病毒血症(low-level viremia, LLV)的现象。既往临床研究表明,相对于抗病毒治疗后实现维持病毒学应答(maintained virological response, MVR),LLV更易发生肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[4-8]。目前针对LLV患者进一步治疗策略的研究证据还不够充分,仅通过HBV DNA水平无法为这部分患者提供足够的临床指导,而乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)的阴转不易实现且往往需要相当长的时间。临床上亟需新的指标来反映这部分患者治疗后病毒转录及复制情况,以对后续治疗提供帮助。

由于共价闭环环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)检测操作的有创性,临床上较难被常规使用。而血清中的HBV RNA作为cccDNA的直接转录产物^[9-11],已被证实在疾病自然史判定、抗病毒疗效评估及停药预后预测等方面具有重要价值^[6,9,12-16]。然而,目前极少有研究关注到LLV患者HBV RNA水平及其干预后的变化。本研究旨在探索LLV患者HBV RNA水平及其在更改治疗策略后的动态变化,并与抗病毒治疗后实现MVR的患者进行比较,以评估LLV患者病毒转录及复制水平的变化,从而为该类患者干预策略的选择提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为巢式病例对照研究。连续纳入2023年5月至2024年2月就诊于山东大学第二医院肝病科门诊核苷(酸)类似物(nucleoside/nucleotide analogues, NAs)抗病毒治疗超过48周的LLV及MVR患者共237例,入组本研究基线时HBeAg均为阳性,收集其临床资料并进行随访,对随访到24、48周的患者资料进行整理分析。根据2022版中国

《慢性乙型肝炎防治指南》^[17],将LLV患者定义为接受恩替卡韦(entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)或艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF)治疗48周及以上、依从性良好的CHB患者,仍可检测到HBV DNA(20~2 000 IU/mL)。MVR患者定义为使用以上一线抗病毒药物治疗48周及以上后血清HBV DNA达到定量值的下限(<20 IU/mL)并在随访期间持续病毒抑制的患者。纳入标准如下:①年龄≥18岁;②抗病毒治疗前确认HBsAg阳性持续时间≥6个月;③正在接受ETV、TDF、TAF或TMF抗病毒治疗;④抗病毒治疗时长≥48周;⑤患者有良好的依从性,定义为在随访期间内,漏服药物的天数少于10%。排除标准包括:①合并感染丙型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒;②合并失代偿期肝硬化、肝癌及其它肝脏疾病。

研究程序遵循赫尔辛基宣言要求,并已得到医院伦理委员会的批准(KYLL-2023-431)。研究已取得所有入组患者的知情同意。

1.2 主要检测技术

高敏HBV DNA水平采用实时聚合酶链反应(real-time polymerase chain reaction, PCR)技术来进行定量(Roche, 瑞士),定量下限(lower limit of quantification, LLQ)为20 IU/mL。血清HBV RNA定量应用RNA实时荧光恒温扩增检测技术(simultaneous amplification and testing, SAT)(上海仁度, 中国)测定,定量下限为100 copies/mL。HBsAg和HBeAg通过i2000化学发光免疫分析仪(Abbott, 美国)和Abbott试剂进行定量。

1.3 统计学处理

使用R统计软件(4.3.1版, <http://www.R-project.org>)和Free Statistics分析平台(1.8版, 中国北京)进行。连续变量符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的以中位数[四分位数间距(interquartile range, IQR)]表示。组间比较采用Student *t* 检验或Mann-Whitney *U* 检验。分类变量以计数和百分比表示。分类变量的组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用倾向性评分匹配方法对两组患者进

行 1:1 匹配,匹配因素包括年龄、性别、抗病毒时间、抗病毒方案、是否为肝硬化,卡钳值设置为 0.2。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入人群的入组基线特征

连续入组 237 例患者,其中 LLV 患者为 62 例。按 1:1 匹配 MVR 患者 62 例,研究最终纳入 124 例患者,平均 (44.6 ± 11.1) 岁。124 例中男 81 例 (65.3%)、肝硬化患者 13 例 (10.5%);90 例接受替

诺福韦 (tenofovir, TFV) 系列药物 (包括 TDF、TAF、TMF) 治疗。LLV 患者入组基线 HBV DNA 中位水平为: $1.78 (1.44, 2.10) \log_{10} \text{IU/mL}$ 。与 MVR 组相比,LLV 组患者的谷丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) ($P = 0.001$)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) ($P = 0.045$)、HBsAg ($P < 0.001$)、HBeAg ($P < 0.001$) 及血清 HBV RNA 水平 ($P < 0.001$) 更高。两组在年龄、性别、抗病毒时间、抗病毒方案、是否肝硬化及总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 水平上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 纳入人群的入组基线特征

Table 1 Baseline characteristics of the enrolled patients

指标	LLV 组 ($n=62$)	MVR 组 ($n=62$)	统计量	P
年龄/岁	44.5 ± 11.8	44.6 ± 10.5	$t = 0.089$	0.930
男性/ $n(\%)$	42 (67.7)	39 (62.9)	$\chi^2 = 0.320$	0.571
抗病毒时间/月	33.5 (19.2, 53.8)	49.0 (13.5, 70.0)	$Z = -0.789$	0.430
肝硬化/ $n(\%)$	8 (12.9)	5 (8.1)	$\chi^2 = 0.773$	0.379
ALT/ (U/L)	25.5 (18.2, 36.8)	19.0 (14.0, 27.0)	$Z = -3.212$	0.001
AST/ (U/L)	22.0 (17.2, 25.0)	20.0 (17.0, 23.0)	$Z = -2.003$	0.045
TBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)	13.4 (9.9, 17.3)	12.4 (9.7, 17.1)	$Z = -0.875$	0.382
HBsAg/ (IU/mL)	7 555.9 (3 143.8, 18 831.4)	1 755.7 (1 003.5, 4 952.0)	$Z = -5.286$	< 0.001
HBeAg/ (S/Co)	400.9 (93.7, 852.9)	7.4 (4.4, 19.6)	$Z = -7.746$	< 0.001
HBV RNA/ ($\log_{10} \text{copies/mL}$)	6.8 (6.2, 7.3)	4.1 (3.2, 4.9)	$Z = -8.301$	< 0.001

2.2 完成 24 周及 48 周随访的两组人群的比较

共有 43 例 LLV 患者及 53 例 MVR 患者随访至 24 周。LLV 患者中有 23 例 (53.49%) 患者 HBV DNA 达到定量值下限,20 例未转阴患者的 HBV DNA 中位水平为: $1.82 (1.45, 2.31) \log_{10} \text{IU/mL}$ 。

与 MVR 组相比,LLV 组的 ALT ($P = 0.046$)、HBsAg ($P < 0.001$)、HBeAg ($P < 0.001$) 及血清 HBV RNA ($P < 0.001$) 水平仍然较高。两组在年龄、性别、抗病毒方案、抗病毒时间、是否肝硬化、AST 及 TBIL 水平上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 完成 24 周随访时 LLV 组和 MVR 组患者的临床特征

Table 2 Clinical characteristics of patients in the LLV and MVR groups by 24 weeks of follow-up

指标	LLV 组 ($n=43$)	MVR 组 ($n=53$)	统计量	P
年龄/岁	44.4 ± 12.0	44.4 ± 10.2	$t = -0.028$	0.977
男性/ $n(\%)$	28 (65.1)	34 (64.2)	$\chi^2 = 0.010$	0.922
抗病毒时间/月	35.0 (22.5, 59.5)	43.0 (12.0, 69.0)	$Z = -0.377$	0.706
肝硬化/ $n(\%)$	5 (11.6)	4 (7.5)	Fisher	0.508
ALT/ (U/L)	27.0 (16.2, 36.5)	19.0 (14.0, 30.0)	$Z = -1.996$	0.046
AST/ (U/L)	21.0 (18.0, 27.0)	20.0 (16.0, 25.0)	$Z = -1.397$	0.162
TBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)	11.8 (9.6, 15.1)	12.4 (9.2, 15.0)	$Z = -0.008$	0.994
HBsAg/ (IU/mL)	6 968.2 (3 048.4, 14 901.1)	2 108.6 (1 038.2, 5 205.5)	$Z = -4.093$	< 0.001
HBeAg/ (S/Co)	346.7 (74.6, 772.0)	8.4 (3.4, 20.7)	$Z = -6.723$	< 0.001
HBV RNA/ ($\log_{10} \text{copies/mL}$)	6.7 (5.7, 7.6)	4.2 (3.1, 4.9)	$Z = -6.728$	< 0.001

随访至 48 周时,LLV 组有 34 例患者,MVR 组有 50 例患者。LLV 患者中有 25 例 (73.53%) 患者 HBV DNA 达到定量值下限,9 例未转阴患者的 HBV DNA 中位水平为: $1.47 (1.39, 2.20)$

$\log_{10} \text{IU/mL}$ 。完成 48 周随访的结果与 24 周时类似,LLV 组有较高的 HBsAg ($P = 0.002$)、HBeAg ($P < 0.001$) 及血清 HBV RNA ($P < 0.001$) 水平。见表 3。

表3 完成48周随访时LLV组和MVR组患者的临床特征
Table 3 Clinical characteristics of patients in the LLV and MVR groups by 48 weeks of follow-up

指标	LLV组(n=34)	MVR组(n=50)	统计量	P
年龄/岁	43.7±10.6	44.4±10.2	$t=0.314$	0.755
男性/n(%)	24(70.6)	30(60)	$\chi^2=0.988$	0.320
抗病毒时间/月	37.0(26.2,58.8)	41.5(12.0,70.0)	$Z=-0.394$	0.694
肝硬化/n(%)	4(11.8)	4(8)	Fisher	0.709
ALT/(U/L)	25.0(20.0,36.0)	22.5(16.8,32.0)	$Z=-1.371$	0.170
AST/(U/L)	25.0(18.0,29.0)	21.0(18.8,25.2)	$Z=-1.079$	0.280
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	11.0(9.4,13.5)	11.3(9.4,15.5)	$Z=-0.402$	0.688
HBsAg/(IU/mL)	6 774.4(2 382.9,9 332.0)	2 731.9(785.4,5 497.7)	$Z=-3.114$	0.002
HBeAg/(S/Co)	251.4(38.2,433.6)	8.0(3.4,16.7)	$Z=-5.622$	<0.001
HBV RNA/($\log_{10}\text{copies/mL}$)	6.3(5.4,7.3)	3.6(2.8,4.7)	$Z=-5.892$	<0.001

2.3 LLV组完成24周及48周随访患者的HBV RNA水平比较

与入组基线血清HBV RNA水平相比,随访至第24周和第48周时,LLV组血清HBV RNA水平较前有所下降,分别由6.9lg降为6.7lg和6.7lg降为6.3lg,但差异均无统计学意义($P>0.05$,图1),而MVR组也呈现类似的结果。

根据患者治疗意愿,将LLV组患者分为更改方案组(在原治疗方案基础上,进行NAs加药或换药治疗)和维持治疗组(继续原治疗方案),并比较两组血清HBV RNA变化情况及完全病毒学应答(complete virological response, CVR)率。部分LLV患者在入组前确定为LLV时曾调整过NAs治疗药物,故对这部分患者入组前6个月使用的

抗病毒药物进行回顾,如抗病毒NAs药物更改,则纳入更改方案组;如入组前6个月内抗病毒NAs药物未变,则纳入维持治疗组。结果显示,无论是维持治疗组还是更改方案组,CVR随NAs治疗而提高;更改方案组由入组时的LLV,经随访至第24周和第48周时CVR率分别达到42.1%和72.7%,而维持治疗组随访至第24周和第48周CVR率分别达到62.5%和73.9%;但两组患者之间的CVR率变化差异无统计学意义($P>0.05$)。对于血清HBV RNA的下降,维持治疗组和更改方案组均无明显变化,两组患者随访至第24和第48周时血清HBV RNA变化幅度仅在更改方案组的第48周时有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

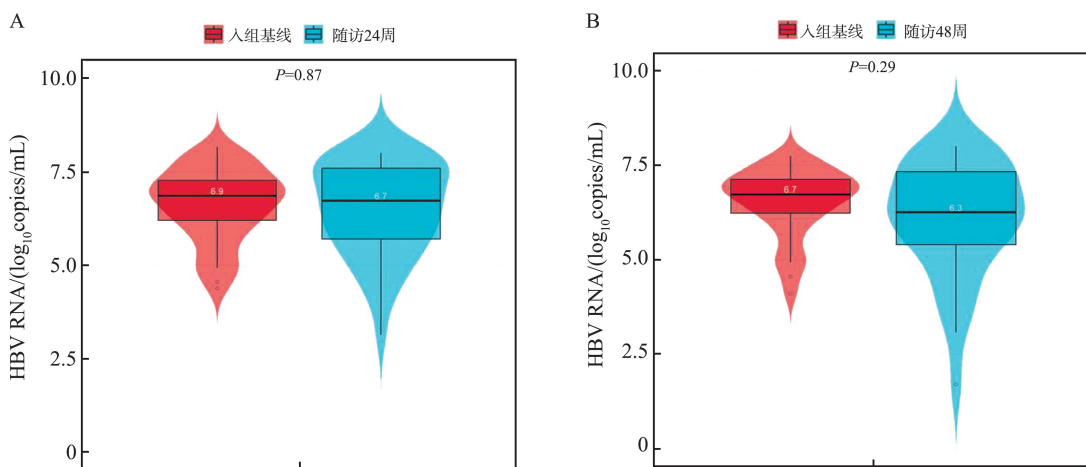


图1 LLV组入组基线和随访24周及48周血清HBV RNA水平比较

A: 表示完成24周随访的LLV患者基线与随访24周血清HBV RNA水平比较; B: 表示完成48周随访的LLV患者基线与随访48周血清HBV RNA水平比较。

Figure 1 Comparison of serum HBV RNA levels in the LLV group at baseline and at 24 or 48 weeks of follow-up

A: Comparison of serum HBV RNA levels at baseline and 24 weeks of follow-up in the LLV group who completed the 24-week follow-up; B: Comparison of serum HBV RNA levels at baseline and 48 weeks of follow-up in the LLV group who completed the 48-week follow-up.

表4 LLV 维持治疗组及更改方案组完成 24 周及 48 周随访血清 HBV RNA 变化比和 CVR 率比较
Table 4 Comparison of serum HBV RNA change ratios and CVR rates between the intervention group and control group of LLV at 24 and 48 weeks of follow-up

变量	24 周				48 周			
	维持治疗组 (n=24)	更改方案组 (n=19)	统计量	P	维持治疗组 (n=23)	更改方案组 (n=11)	统计量	P
HBV RNA 变化比	1.6(0.4,3.0)	1.0(0.1,3.9)	Z=-0.538	0.591	1.3(0.1,3.0)	0.4(0.0,2.3)	Z=-1.086	0.277
CVR/n(%)	15(62.5)	8(42.1)	$\chi^2=1.773$	0.183	17(73.9)	8(72.7)	Fisher	1.000

注:HBV RNA 变化比=随访至 24 或 48 周 HBV RNA/基线 HBV RNA

3 讨论

临床实践中 LLV 患者并不少见,随着 HBV DNA 检测手段的不断进步以及抗病毒指征的扩大,可检测到的 LLV 患者数量也在逐渐上升。经过长期抗病毒治疗后仍存在 LLV 的患者,其肝硬化、肝癌等肝脏相关不良事件的发生风险明显高于 MVR 的人群^[20-21]。更灵敏的检测方法(QIAamp MinElute Virus 试剂盒,HBV DNA 和 HBV RNA 定量下限分别为 10 IU/mL 和 51.5 IU/mL)可检测到血清 HBV DNA 和 HBV RNA 与 HCC 发生相关^[6]。Kim 等^[5]学者的研究表明,ETV 单药治疗的肝硬化合并 LLV 的患者 HCC 发生风险明显高于 MVR 患者。CHB 经治患者发生 LLV 已经成为备受关注的临床问题。

目前国内外指南对于 LLV 患者临床管理策略的推荐意见仍有争议。2016 年美国肝病研究协会建议对接受 ETV、TDF 或 TAF 单药治疗的 LLV 患者可继续维持单药治疗^[22];2017 年欧洲肝病学会建议血清 HBV DNA 在 69~2 000 IU/mL 范围的患者可考虑换药或两种药物联合治疗^[23]。我国 2022 版慢乙肝指南建议在排除依从性和检测误差后,可换药或联合两种药物治疗,也可以联合聚乙二醇干扰素 α (peginterferon- α , Peg-IFN- α) 治疗^[17]。然而,相关指南推荐意见的证据等级不高,对于这部分患者应当如何治疗及随访的循证医学证据仍需要完善。近年来国内外有多项针对 ETV 经治发生 LLV 的患者更换抗病毒策略的研究,如增加 ETV 剂量^[24],ETV 换用或联合 TDF 或 TAF^[25-31],以及联合 Peg-IFN- α 治疗^[32-33]。但目前研究多通过观察血清 HBV DNA 转阴率、HBeAg 下降或血清学转换情况来判断 LLV 患者更换抗病毒策略后的疗效,最终得到的结论并不一致。一项来自欧洲的多中心前瞻性队列研究显示,对于 NAs 初治 48 周及以上仍可检测到 HBV DNA 的患者,继续 ETV 单药治疗至 144 周,81%(29/36)的患者可达到病毒学应答^[34]。而 Chung 等^[35]学者的一项回顾性研究表明,对 ETV

治疗 48 周及以上 HBV DNA 未转阴的患者,TDF 与 ETV 联合治疗组的病毒抑制率高于继续 ETV (0.5 mg) 治疗及增加 ETV 剂量(1.0 mg) 治疗组(随访至 72 周时 3 组完全病毒学抑制率:100% vs. 70.2% vs. 33.3%, $P<0.0001$);而继续 ETV (0.5 mg) 治疗与增加 ETV 剂量(1.0 mg) 治疗组,两组的差别无统计学意义($P=0.114$)。为了更全面评估 LLV 患者更换治疗策略长期随访过程中的病毒复制,除了目前临床常规病毒学指标外,临床实践中还需要新的标志物用来评估 LLV 患者的后续治疗的疗效。

肝细胞核内 cccDNA 的存在是慢性 HBV 感染难以被清除的主要原因。近年研究发现,HBV RNA 主要由 cccDNA 直接转录产生,其反映肝细胞内病毒活性的重要性逐渐受到重视^[9]。对比 HBV DNA,血清 HBV RNA 更接近病毒复制源头。多项研究表明,血清 HBV RNA 不仅与 HCC 的发生有关,还与疾病的严重程度和长期预后有关^[6,10,18]。

本课题组近期的一项横断面研究发现^[19],在 HBeAg 阳性 HBV 感染患者中,LLV 患者和曾经 LLV(已达到 MVR)患者血清 HBV RNA 水平明显高于 MVR 患者。本研究纳入连续入组的 LLV 患者并进行随访,进一步探讨血清 HBV RNA 的动态变化及不同治疗策略 HBV RNA 的下降幅度,再次证明 LLV 患者较 MVR 患者在确定 LLV 时血清 HBV RNA 水平更高;并发现 HBV RNA 水平在随访至 24 周和 48 周时 LLV 患者仍高于 MVR 患者;即使随访至 48 周,一部分 LLV 患者血清高敏 HBV DNA 达到检测定量值下限即 CVR 后,其 HBV RNA 仍处于较高水平。

对 LLV 患者据不同的 NAs 干预措施进行分层,维持治疗组和更改方案组的 LLV 患者,随继续治疗时间的延长,CVR 率逐步提高。随访至 48 周时,两组 CVR 率已达 70% 以上;而血清 HBV RNA 变化则不明显。维持治疗组患者在确定 LLV 后,据 HBV DNA 具体情况和患者意愿,多数患者已调整了 NAs 方案,HBV DNA 有下降但在入组时仍为 LLV;而更改方案组是入组前 6 个月内或入组时即

调整了 NAs 方案的,该组患者随访至 48 周时 CVR 率较 24 周提高较明显,其原因考虑为更改方案后 HBV DNA 在较短的时间内有较明显的下降。对 LLV 患者经过 NAs 换药或加药和继续原方案观察,即使达到了 HBV DNA 低于高敏定量值的下限即 CVR,仍应关注血清 HBV RNA 水平并进行长期随访。根据 HBV 复制过程和 NAs 的抗病毒机制,在对 LLV 患者进行随访和疗效评估时,除高敏 HBV DNA 和 HBsAg、HBeAg 等常规指标外,新型标志物血清 HBV RNA 也是重要的疗效评估指标;尤其在 HBeAg 阴转或 HBeAg 阴性的 CHB 而 HBsAg 仍阳性时,更显示出其重要性,从而更全面的判定 HBV 的转录及复制。本研究针对 LLV 患者进行了血清 HBV RNA 随访和初步观察,从目前结果来看,血清 HBV RNA 水平在 LLV 时的高水平和治疗干预后的变化,可以考虑将该指标作为判定 LLV、治疗策略调整后评估疗效和对改善患者长期预后提供更大帮助的临床指标。结合 NAs 和 Peg-IFN- α 不同的抗病毒作用机制,联合 Peg-IFN- α 的治疗策略对改变 LLV 患者和血清 HBV RNA 阳性的 MVR 患者病毒复制活性可能会起到更大的作用。

本研究仍存在不足,①作为单中心的研究,本研究样本数量较少,部分患者抗病毒时间长,且启动抗病毒治疗时其检测方法也有所不同,无法精准地全部获得其启动抗病毒时病毒载量的资料,所以未对基线 HBV DNA 水平进行匹配;②随访时间不足,部分患者未到 48 周的随访周期,因此未对随访时间进行匹配,导致 LLV 和 MVR 患者非 1:1 匹配关系,影响了统计效能等;③阶段性的结果已初步证明 LLV 患者较高的 HBV RNA 水平及其 NAs 治疗后较缓慢的下降趋势,未来还需要大样本前瞻性队列来证实相关结论。

综上,与 MVR 组相比,LLV 患者血清 HBV RNA 水平更高且呈缓慢下降趋势。调整 NAs 治疗后 HBV RNA 水平较维持治疗组下降并不明显,提示需要联合其它干预措施以进一步降低 HBV 转录活性。血清 HBV RNA 可考虑作为判定 LLV 和评估 LLV 患者干预后疗效的参考指标。

参考文献:

- [1] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B [J]. *Semin Liver Dis*, 2003, 23(1): 47-58.
- [2] Organization WH. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection (text extract); executive summary [J]. *Infect Dis Immun*, 2024, 4(3): 103-105.
- [3] 范玉琛. 乙型肝炎病毒母婴传播预防研究进展 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(5): 46-51, 67. FAN Yuchen. Current progress on prevention of mother to child transmission of hepatitis B virus [J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2021, 59(5): 46-51, 67.
- [4] Chen H, Fu JJ, Li L, et al. Risk factors of low-level viremia in chronic hepatitis B patients receiving Entecavir monotherapy: a retrospective cohort study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39(1): 180-184.
- [5] Kim JH, Sinn DH, Kang W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment [J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 335-343.
- [6] Mak LY, Huang Q, Wong DK, et al. Residual HBV DNA and pgRNA viraemia is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on antiviral therapy [J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(5): 479-488.
- [7] Sun FR, Liu ZF, Wang BY. Correlation between low-level viremia and hepatitis B-related hepatocellular carcinoma and recurrence: a retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1103.
- [8] Zhang Q, Peng H, Liu XQ, et al. Chronic hepatitis B infection with low level viremia correlates with the progression of the liver disease [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(6): 850-859.
- [9] Deng R, Liu S, Shen S, et al. Circulating HBV RNA: From biology to clinical applications [J]. *Hepatology*, 2022, 76(5): 1520-1530.
- [10] Wang J, Shen T, Huang XB, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 700-710.
- [11] Hong XP, Hu JM. Serum HBV RNA composition dynamics as a marker for intrahepatic HBV cccDNA turnover [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(8): 935-937.
- [12] Fan R, Zhou B, Xu M, et al. Association between negative results from tests for HBV DNA and RNA and durability of response after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 719-727.
- [13] Ghany MG, King WC, Lisker-Melman M, et al. Comparison of HBV RNA and hepatitis B core related antigen with conventional HBV markers among untreated adults with chronic hepatitis B in North America [J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2395-2409.
- [14] Ji X, Xia MY, Zhou B, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels predict HBeAg seroconversion and virologi-

- cal response in chronic hepatitis B patients with high viral load treated with nucleos(t)ide analog[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 22,(13): 1881-1888.
- [15] Liu YY, Jiang M, Xue JY, et al. Serum HBV RNA quantification: useful for monitoring natural history of chronic hepatitis B infection [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 53.
- [16] Xia MY, Chi H, Wu YB, et al. Serum hepatitis B virus RNA level is associated with biochemical relapse in patients with chronic hepatitis B infection who discontinue nucleos(t)ide analogue treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(5): 709-714.
- [17] You H, Wang FS, Li TS, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(6): 1425-1442.
- [18] Luo H, Zhang XX, Cao LH, et al. Serum hepatitis B virus RNA is a predictor of HBeAg seroconversion and virological response with entecavir treatment in chronic hepatitis B patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(6): 719-728.
- [19] Li T, Chen Y, Zhang YS, et al. Elevated hepatitis B virus RNA levels in HBeAg-positive patients with low-level viraemia or previous low-level viraemia[J]. *J Viral Hepat*, 2024, 31(8): 504-507.
- [20] 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(11): 2582-2591.
- [21] Zhang Q, Peng H, Liu XQ, et al. Chronic hepatitis B infection with low level viremia correlates with the progression of the liver disease[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(6): 850-859.
- [22] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 261-283.
- [23] 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.
- [24] Yin GQ, Li J, Zhong B, et al. New therapeutic options for persistent low-level viremia in patients with chronic hepatitis B virus infection: Increase of entecavir dosage [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(8): 666-676.
- [25] Yim HJ, Kim IH, Suh SJ, et al. Switching to tenofovir vs continuing entecavir for hepatitis B virus with partial virologic response to entecavir: a randomized controlled trial[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(11): 1321-1330.
- [26] 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]. *Clin Ther*, 2017, 39(9): 1870-1880.
- [27] 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.
- [28] Yamada S, Uchida Y, Kouyama JI, et al. Switching from combination therapy with entecavir hydrate plus tenofovir alafenamide fumarate to tenofovir alafenamide fumarate monotherapy in patients with chronic hepatitis B based on nucleotide sequences of hepatitis B virus pregenome RNA[J]. *Hepatol Res*, 2024, 54(10): 877-887.
- [29] 李光海. NAs 治疗慢乙肝低病毒血症危险因素分析及治疗策略选择[D]. 海口: 海南医学院, 2023.
- [30] 王玉珊. 探讨不同转换治疗策略对经治慢乙肝低病毒血症患者疗效转归的影响: 单中心回顾性研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2022.
- [31] 张培星. 恩替卡韦/替诺福韦酯经治慢乙肝患者发生低病毒血症的相关影响因素和治疗策略分析研究[D]. 湛江: 广东医科大学, 2023.
- [32] 胡鹏, 尚佳, 张文宏, 等. 核苷(酸)类似物治疗部分应答的乙型肝炎患者通过聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗获得 HBsAg 消失: New Switch 研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(10): 756-764.
- HU Peng, SHANG Jia, ZHANG Wenhong, et al. HBsAg loss with Pegylated-interferon alfa-2a in hepatitis B patients with partial response to nucleos(t)-ide analog: new switch study [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2018, 26(10): 756-764.
- [33] Yeh ML, Huang JF, Yu ML, et al. Hepatitis b infection: progress in identifying patients most likely to respond to peginterferon Alfa [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(4): 427-435.
- [34] Zoutendijk R, Reijnders JGP, Brown A, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naïve patients with a partial virological response[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2): 443-451.
- [35] Chaung KT, O'Brien C, Ha NB, et al. Alternative therapies for chronic hepatitis B patients with partial virological response to standard entecavir monotherapy [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(4): 338-344.