

不确定期慢性乙型肝炎病毒感染患者抗病毒疗效及安全性分析

艾 骞^{1,2)}, 赵智蓉¹⁾, 吴 月^{1,2)}, 李海雯¹⁾, 李生浩¹⁾, 杨永锐¹⁾

(1)昆明市第三人民医院肝病中心/云南省传染性疾病预防控制临床中心, 云南 昆明 650041;
2)大理大学公共卫生学院, 云南 大理 671003)

[摘要] **目的** 分析新版指南(2022年版《慢性乙型肝炎防治指南》)下不确定期慢性乙型肝炎病毒感染患者进行抗病毒治疗的疗效和安全性。**方法** 选取2020年8月1日至2024年7月31日期间在昆明市第三人民医院就诊的170例初治HBV感染患者为研究对象,分析其中ALT正常的患者抗病毒治疗后12周、24周、48周及未抗病毒治疗48周临床指标变化。**结果** (1)在170例ALT正常的患者中,治疗组125例(HBeAg阳性36例,HBeAg阴性89例),未治疗组45例;治疗组48周HBV-DNA载量和HBsAg滴度较治疗前降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);而未治疗组HBV-DNA载量呈上升趋势,HBsAg滴度略降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);(2)HBeAg阳性的治疗组患者48周CVR率为66.67%(24/36),HBeAg阴性的患者为95.51%(85/89),差异有统计学意义($P < 0.05$);(3)治疗组48周GGT和AFP较治疗前明显下降,未治疗组ALT、GGT和AFP则反而升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);(4)治疗组48周的纤维化指标APRI、FIB-4和LSM较治疗前明显下降,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);(5)治疗组48周的安全性指标CREA、血钙、血磷较治疗前明显下降,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 按照新版指南扩大抗病毒适应症相关标准对ALT正常的患者进行抗病毒治疗,在HBV-DNA控制、CVR率和纤维化指标改善等方面均具有良好的疗效,且具有较好的肾脏安全性,但可能存在钙磷代谢紊乱导致骨质疏松的风险,需要加强检测与预防。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 不确定期; 抗病毒治疗

[中图分类号] R512.62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2025)01-0051-09

Analysis of Antiviral Efficacy and Safety in Patients with Chronic Hepatitis B in Indeterminate Phase

AI Qian^{1,2)}, ZHAO Zhirong¹⁾, WU Yue^{1,2)}, LI Haiwen¹⁾, LI Shenghao¹⁾, YANG Yongrui¹⁾

(1) Center of Liver Disease / Yunnan Clinical Center of Infectious Diseases, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan 650041; 2) School of Public Health, Dali University, Dali Yunnan 671003, China)

[Abstract] **Objective** To analysis the efficacy and safety of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B virus in indeterminate phase based on the new guidelines (2022 Edition of the Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B). **Methods** A total of 170 patients with newly diagnosed HBV infection who visited the Third People's Hospital of Kunming from August 1, 2020, to July 31, 2024, were selected as study subjects. The clinical indicators of patients with normal ALT in the indeterminate phase were analyzed after 12 weeks, 24 weeks, and 48 weeks of antiviral treatment, as well as those who did not receive antiviral treatment for 48 weeks. **Results** (1) Among the 170 patients with normal ALT during the indeterminate phase of HBV infection, the treatment group consisted of 125 patients (36 HBeAg positive and 89 HBeAg negative),

[收稿日期] 2024-09-05

[基金项目] 国家自然科学基金(822604408); 昆明市科技计划(2023-1-NS-033)

[作者简介] 艾骞(1998~), 男, 湖南常德人, 在读硕士研究生, 主要从事公共卫生和慢性肝炎研究工作。

[通信作者] 李生浩, E-mail: doctorlee3h@163.com; 杨永锐, E-mail: 595144613@qq.com

while the untreated group had 45 patients. In the treatment group, the HBV-DNA load and HBsAg titer decreased significantly after 48 weeks compared to before treatment, with statistically significant differences (both $P < 0.05$). In the untreated group, the HBV-DNA load showed an upward trend, and the HBsAg titer slightly decreased, with statistically significant differences (both $P < 0.05$). (2) The CVR rate in the treatment group after 48 weeks was 66.67% (24/36) for HBeAg positive patients and 95.51% (85/89) for HBeAg negative patients, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). (3) The treatment group showed a significant decrease in GGT and AFP after 48 weeks compared to before treatment, while the untreated group saw an increase in ALT, GGT, and AFP, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). (4) The fibrosis indicators APRI, FIB-4, and LSM in the treatment group significantly decreased after 48 weeks compared to before treatment, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). (5) The safety indicators CREA, blood calcium, and blood phosphorus in the treatment group significantly decreased after 48 weeks compared to before treatment, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusion** Expanding the antiviral treatment indications according to the new guidelines for patients with normal ALT in the indeterminate phase of HBV infection demonstrates good efficacy in controlling HBV-DNA, improving CVR rates, and enhancing fibrosis indicators, while also showing favorable renal safety. However, there may be a risk of osteoporosis due to calcium and phosphorus metabolism disorders, necessitating enhanced monitoring and prevention.

[**Key words**] Chronic hepatitis B virus infection; Alanine aminotransferase; Indeterminate phase; Antiviral treatment

2022 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]中指出,慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的自然史分为四期:即 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染、HBeAg 阳性 CHB、HBeAg 阴性慢性 HBV 感染和 HBeAg 阴性 CHB。但在实际临床中部分未经抗病毒治疗的慢性 HBV 患者随访一年,按其 HBV-DNA、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平及组织学未能符合上述分期中任何一期,这部分患者目前被称为不确定期,也称灰区(gray zone, GZ)^[2]。不确定期患者在慢性 HBV 感染者中占比较高,约占 28%~55%^[3-5],且存在进展为肝炎、肝硬化甚至肝癌的风险^[6]。

对比国外乙肝防治指南,我国 2022 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]对抗病毒适应症进一步拓宽,提出了目前最宽泛的抗病毒治疗指征^[7],同时对感染自然史重新进行了划分,旨在扩大抗病毒治疗人群;该指南首次在国内提出不确定期的定义,认为这部分患者可能也需要抗病毒治疗^[8]。不确定期患者往往 ALT 正常,无法按照传统的思路根据 HBsAg 和/或 HBV-DNA 将其划分在慢性 HBV 感染自然史的四期之中。目前,对这部分患者进行抗病毒治疗的疗效和安全性尚不清楚。本研究以 2022 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]中的分期为标准,分析不确定期患者的相关临床资料,评价采用核苷(酸)类似物对这类患者进行抗病毒治疗时 HBV-DNA 抑制、CVR 率和纤维化

指标改善情况,同时评价肾脏、钙磷代谢等方面的安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 8 月 1 日至 2024 年 7 月 31 日期间在昆明市第三人民医院肝病中心就诊的不确定期 HBV 感染患者为研究对象。纳入标准^[1]:(1)入组前患者首次使用抗病毒药物治疗;(2)HBsAg 和/或 HBV-DNA 阳性 6 个月以上 HBV 感染患者;(3)随访 1 年 HBV-DNA、ALT 水平及组织学不符合 2022 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]四期内 HBV 感染患者;(4)ALT < 40 U/L;(5)依从性良好,定期复查。排除标准^[9]:(1)合并活动性甲肝、丙肝、丁肝、戊肝和/或 HIV 感染;(2)肝硬化失代偿期的患者,肝脏影像学检查提示肝脏肿瘤,或合并其他恶性肿瘤;(3)有酗酒、吸毒、严重心脏疾病或精神疾病史;(4)妊娠期、哺乳期妇女及近期准备生育的患者;(5)病例资料严重缺失、未规律服药患者。本研究经昆明市第三人民医院伦理委员会审查批准(KSL20240130004),研究方案符合医学伦理道德规范。

1.2 患者分组及干预措施

根据是否接受抗病毒治疗,将符合上述纳入标准的 170 例不确定期患者分为治疗组($n = 125$)和未治疗组($n = 45$),其中,治疗组又根据

HBeAg 状态分为 HBeAg 阳性组 ($n = 36$) 和 HBeAg 阴性组 ($n = 89$)。治疗组给予指南^[1]推荐的一线抗病毒药物抗病毒治疗, 包括: 恩替卡韦 (entecavir, ETV)、富马酸替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF)、艾米替诺福韦 (tenofovir amibufenamide, TMF); ETV(生产企业: 重庆药友制药有限责任公司, 国药准字 H20193104, 用药方法: 空腹口服, 0.5 mg, 1 次/d)、TDF(生产企业: 成都倍特药业有限公司, 国药准字 H20163436, 用药方法: 空腹口服, 300 mg, 1 次/d)、TAF(生产企业: 美国 Patheon Inc, 进口药品注册证号: H20180060, 用药方法: 随食物服用, 25 mg, 1 次/d)、TMF(生产企业: 江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20210029, 用药方法: 随食物服用, 25 mg, 1 次/d); 疗程: HBsAg、HBV-DNA 指标低于检测下限前长期服用; 未治疗组未使用抗病毒药物治疗, 仅进行常规随访。

1.3 评价指标

分析各组基线和随访 12 周、24 周、48 周等时间位点的临床指标变化, 包括: HBV-DNA 载量、完全病毒学应答 (complete virological response, CVR) 率、HBsAg 滴度、肝功能、甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP), 肝纤维化指标 [肝脏硬度值测定 (liver stiffness measurements, LSM)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和血小板比率指数 (aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI) 评分、肝纤维化 4 因子指数 (fibrosis 4 score, FIB-4)]、骨肾安全性指标 [血清磷 (P)、血清钙 (Ca)、尿素 (carbamide, UREA)、肌酐 (creatinine, CREA)、尿酸 (uric acid, UA)]。

1.4 统计学分析

所有数据用 SPSS26.0 软件进行统计学分析。对 HBV-DNA 及 HBsAg 进行对数转换后分析。计量资料服从正态分布采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 方差分析有统计学差异时使用 Bonferroni 法进行两两比较; 不服从正态分布采用中位数和四分位间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验, 随机区组设计中多组比较采用 Friedman 检验, Friedman 检验有统计学差异时, 两两比较需调整

检验水准 (0.05/比较次数 $6 = 0.008$); 两组治疗前后比较, 差值正态分布使用配对 t 检验, 非正态分布使用符号秩和检验。分类资料采用频数和百分比 [$n(\%)$] 表示, 根据样本量大小或理论频数采用卡方检验或 Fisher's 精确检验进行组间比较。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。缺失值采用 SPSS 中多重插补, 并对多组进行可靠性分析 (克隆巴赫系数), 择选最优组。用 GraphPad Prism 9.5.0 软件绘图。

2 结果

2.1 基线资料

在符合纳排标准的 170 例不确定慢性 HBV 感染患者中, 治疗组 125 例 (HBeAg 阳性组 36 例, HBeAg 阴性组 89 例), 未治疗组 45 例。患者的性别、ALT、AST、TBIL、ALB、ALP 在 3 组间比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

2.2 各组患者 HBV-DNA 水平变化

抗病毒治疗 48 周后, HBeAg 阳性的治疗组患者 HBV-DNA 较治疗前下降 3.106 lg IU/mL, CVR 率为 66.67% (24/36), HBeAg 阴性患者较治疗前下降 1.725 lg IU/mL, CVR 率为 95.51% (85/89), 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 未治疗组患者随访 48 周时 HBV-DNA 较基线上升 0.513 lg IU/mL, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1、表 2。

2.3 各组患者 HBsAg 滴度变化

抗病毒治疗 48 周后, HBeAg 阳性的治疗组患者 HBsAg 滴度中位数从 3.553 lg IU/mL 下降至 3.383 lg IU/mL, HBeAg 阴性患者从 2.788 lg IU/mL 降至 2.628 lg IU/mL, 中位数下降幅度分别为 0.170 lg IU/mL 和 0.160 lg IU/mL, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。未治疗组基线和随访 48 周时的 HBsAg 滴度中位数分别为 2.921 lg IU/mL 和 2.871 lg IU/mL, 下降 0.050 lg IU/mL, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2。

2.4 各组患者血清生化学指标变化

治疗组 (HBeAg 阴性或阳性) 患者在随访 12、24 或 48 周时的 ALT 水平与基线比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 而 HBeAg 阳性患者 48 周 GGT 和 AFP 较基线分别下降 3.50 U/L、0.93 ng/mL, HBeAg 阴性患者 24 周 GGT 和 AFP 较基线分别下降 1.16 U/L、0.21 ng/mL, 48 周时较基线分别下降 1.71 U/L、0.85 ng/mL, 差异有统计学意

表 1 入组 ALT 正常不确定期 HBV 感染患者的基线临床特征 [n(%)]/($\bar{x} \pm s$)/M(P_{25}, P_{75})]Tab. 1 Baseline clinical features of HBV infection in patients enrolled with normal and uncertain ALT periods [n(%)]/($\bar{x} \pm s$)/M(P_{25}, P_{75})]

项目	治疗组		未治疗组 (n=45)	F/H/ χ^2	P
	HBeAg阳性 (n=36)	HBeAg阴性 (n=89)			
年龄(岁)	36.69 ± 11.99	48.03 ± 13.24	39.91 ± 12.78	6.464	0.002*
性别				3.247	0.197
男	16(44.44)	42(47.19)	14(31.11)		
女	20(55.56)	47(52.81)	31(68.89)		
HBV-DNA(Ig IU/mL)	5.77(4.10, 6.64)	3.05(2.40, 3.67)	2.45(2.00, 3.57)	27.374	< 0.001*
HBsAg(Ig IU/mL)	3.55(3.08, 3.87)	2.79(1.78, 3.45)	2.92(2.15, 3.55)	7.907	0.019*
ALT(U/L)	22.50(17.00, 31.50)	21.00(16.00, 29.00)	19.00(16.00, 25.50)	1.880	0.391
AST(U/L)	27.00(19.50, 33.00)	25.79(24.00, 26.89)	24.00(20.50, 28.00)	2.652	0.265
TBIL(μ mol/L)	15.60(11.88, 19.53)	15.86(13.30, 17.86)	14.80(11.30, 17.65)	1.042	0.594
ALB(g/L)	42.80(41.15, 44.90)	44.50(42.20, 46.60)	45.40(43.15, 47.40)	6.496	0.039*
GGT(U/L)	23.50(17.50, 31.00)	24.68(19.00, 26.68)	17.00(14.00, 20.50)	18.153	< 0.001*
ALP(U/L)	82.50(75.25, 100.25)	89.50(80.50, 92.50)	82.00(67.50, 97.50)	1.865	0.394
AFP(ng/mL)	3.75(2.87, 4.63)	4.01(2.19, 4.49)	2.18(1.78, 2.69)	21.363	< 0.001*
APRI	0.40(0.32, 0.46)	0.36(0.28, 0.46)	0.28(0.24, 0.31)	21.288	< 0.001*
FIB-4	1.54(1.17, 1.63)	1.57(1.03, 1.61)	0.97(0.67, 1.08)	27.524	< 0.001*
LSM	7.87(6.62, 7.97)	6.55(6.15, 7.55)	5.63(4.63, 6.63)	36.810	< 0.001*
UREA(mmol/L)	4.76(3.84, 5.79)	4.69(4.64, 4.99)	4.51(3.68, 5.19)	6.878	0.032*
CREA(μ mol/L)	57.31(47.50, 67.00)	65.88(63.50, 66.88)	62.00(52.50, 66.17)	11.861	0.003*
UA(μ mol/L)	311.50(281.00, 359.36)	339.74(329.00, 349.74)	311.44(267.50, 351.00)	8.456	0.015*
P (mmol/L)	1.04(1.01, 1.12)	1.01(0.99, 1.09)	0.97(0.95, 1.01)	27.113	< 0.001*
CA(mmol/L)	2.20(2.18, 2.23)	2.26(2.24, 2.30)	2.31(2.29, 2.33)	47.379	< 0.001*

* $P < 0.05$ 。

义(均 $P < 0.008$); 48 周 ALP 与基线比较差异无统计学差异 ($P > 0.008$); AST、TBIL、ALB 在各时间点之间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

随访 48 周, 未治疗组患者的 ALT、GGT、AFP 高于基线水平, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.5 各组患者肝纤维指标变化

治疗组中, 48 周时两组 APRI 评分、FIB-4 指数和 LSM 较治疗前均明显下降, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 另外, 随访 48 周时, 未治疗组患者 APRI 评分和 FIB-4 指数与基线比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 但 LSM 较基线下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

2.6 各组患者骨肾安全性指标变化

随访 48 周时, 治疗组(HBeAg 阴性或阳性) CREA、血磷、血钙较治疗前明显下降, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 未治疗组 48 周 UREA、

CREA、UA、血磷、血钙水平与基线比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 5。

3 讨论

HBV 感染是全球重要的公共卫生问题^[10]。据估计, 我国慢性 HBV 感染者约为 7000 万例^[11], 其中近 1/3 的 HBV 复制可导致肝硬化和肝癌^[12], 据估计, 至 2040 年慢性乙型肝炎相关死亡人数将超过结核、疟疾和艾滋病毒相关疾病总死亡率^[13]。而在 HBV 感染者中不确定期人群更需要值得关注, 因其具有占比高、进展肝炎、肝硬化甚至肝癌风险高等特点, 对于是否需抗病毒治疗值得探讨^[14]。本研究根据新版指南^[1]提出的标准, 收集 ALT 正常的不确定期慢性 HVB 感染患者临床资料, 分析治疗组和未治疗组 HBV-DNA 病毒、HBsAg 滴度、血清生化学、肝脏纤维化等变化。

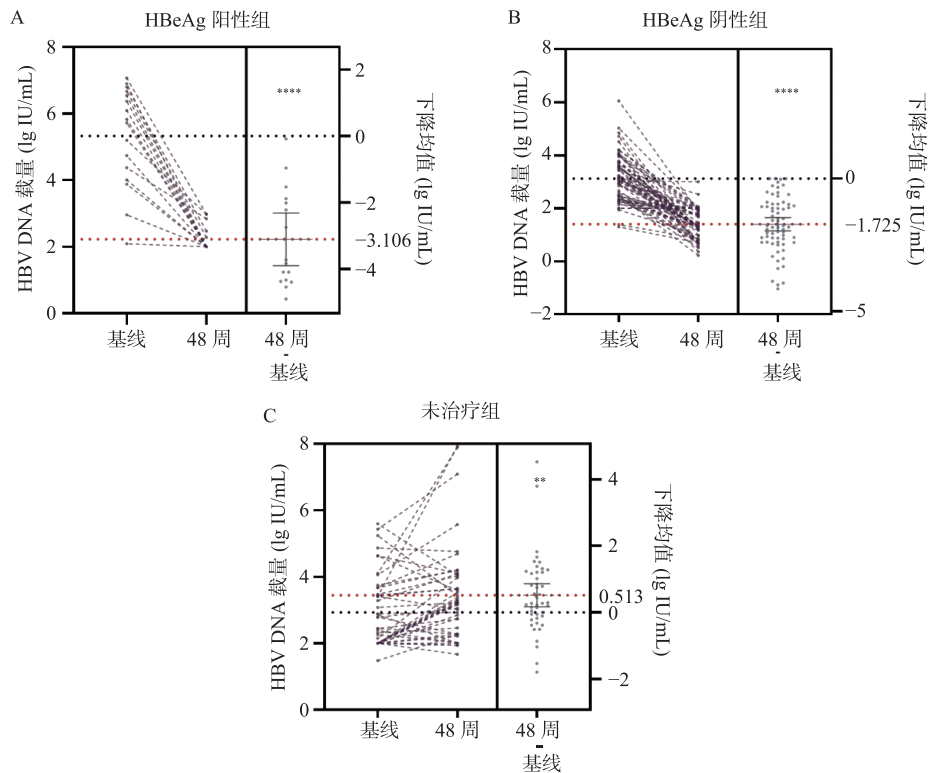


图 1 48 周 ALT 正常不确定期 HBV 感染患者 HBV-DNA 载量对比

Fig. 1 Comparison of HBV-DNA load in patients with normal ALT in indeterminate phase of HBV infection at 48 weeks

A: HBeAg 阳性治疗组; B: HBeAg 阴性治疗组; C: 未治疗组。红色虚线代表下降均值; 3 个组差值均符合正态分布, 进行配对样本 *t* 检验; **P* < 0.05; ***P* < 0.01; ****P* < 0.001; *****P* < 0.0001。

表 2 治疗组 ALT 正常不确定期 HBV 感染患者各时间段完全病毒学应答率情况 [n(%)]

Tab. 2 Complete virological response rate of patients with HBV infection in indeterminate phase of ALT in the treatment group [n(%)]

项目	时间(周)	治疗组		χ^2	<i>P</i>
		HBeAg阳性组 (n=36)	HBeAg阴性组 (n=89)		
CVR率	12	10(27.78)	65(73.03)	21.874	< 0.001*
	24	20(55.56)	77(86.52)	14.135	< 0.001*
	48	24(66.67)	85(95.51)	19.099	< 0.001*

以HBV DNA ≤ 2 lg IU/mL即为检测不到; **P* < 0.05。

3.1 病毒学变化

本研究中 48 周治疗组 HBeAg 阳性患者 HBV-DNA、HBsAg 滴度水平较基线下降 3.106 lg IU/mL、0.170 lg IU/mL, 差异有统计学意义(均 *P* < 0.05); HBeAg 阴性患者 HBV-DNA、HBsAg 滴度水平较基线下降 1.725 lg IU/mL、0.160 lg IU/mL, 差异有统计学意义(均 *P* < 0.05); 而未治疗组在观察 48 周时, HBV-DNA、HBsAg 滴度水平较基线上升 0.513 lg IU/mL、下降 0.050 lg IU/mL, 差异有统计学意义(均 *P* < 0.05); 观察治疗组两组 CVR 率: HBeAg 阳性患者 66.67%(24/36), HBeAg 阴性患

者 95.51(85/89), 组间差异有统计学意义(*P* < 0.05)。HBV-DNA、HBsAg 水平均是反映病毒复制活动和疾病进展风险的标志^[15], CVR 率可反映抗病毒治疗效果和疾病预后; 本研究发现, 对新版指南^[1]中 ALT 正常不确定期 HBV 感染患者给予抗病毒治疗, 无论病毒载量水平还是疾病进展风险均显著降低(*P* < 0.05); 同时, HBeAg 阳性患者 HBV-DNA 水平较 HBeAg 阴性患者下降数值更高, 这可能和患者基线水平相关, 不确定期 HBeAg 阳性患者的 HBV-DNA 水平在基线大多数就处于高线值, 而反观两组 CVR 率, HBeAg 阴

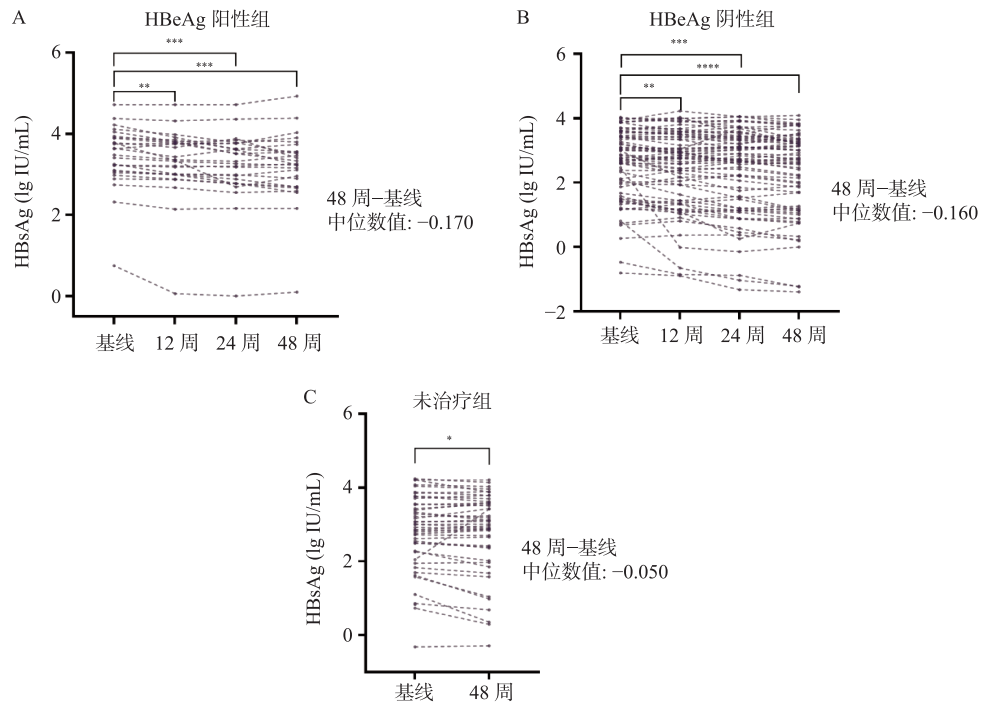


图 2 各组 ALT 正常不确定期 HBV 感染患者各时间段 HBsAg 水平对比

Fig. 2 Comparison of HBsAg levels in patients with HBV infection in indeterminate phase of ALT in each group

A: HBeAg 阳性治疗组; B: HBeAg 阴性治疗组; C: 未治疗组。3 个组差值均未符合正态分布, 进行 Wilcoxon 配对符号秩和检验; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$ 。

性患者在 48 周相较于 HBeAg 阳性患者能更好的获得病毒学应答, 这与 Wu 等^[16]的研究一致。而在未治疗组中, 可发现病毒复制活动指标持续存在, 并未因自身免疫等原因而消除, 且在随访 48 周后较基线显著升高, 存在疾病进展风险。

3.2 血清生化学变化

本研究中 ALT 正常不确定期 HBV 感染患者在血清生化学方面, 治疗组两组 GGT、AFP 在 48 周较基线均显著下降, 而 HBeAg 阴性患者相较于 HBeAg 阳性患者在抗病毒治疗 24 周时较基线值显著下降(均 $P < 0.008$), 而反观未治疗组, 48 周时, ALT、GGT、AFP 较基线值均显著增高(均 $P < 0.05$)。其中 ALT、GGT 是反映肝脏炎症及损害程度指标, 若存在肝损伤时其浓度均会升高^[17]; AFP 在肝病患者中水平与肝细胞损伤相关, 同时也是诊断 HCC 和反映肝脏纤维化的重要指标^[18]。因本研究纳入不确定期 HBV 感染患者为 ALT 正常患者, 可发现治疗组 48 周 ALT 较基线无明显变化, 但从 GGT 水平来看, 给予抗病毒治疗后能显著降低肝损伤程度, 这也侧面说明在 HBV 感染患者中若 ALT 正常, 无法从其中观察肝损伤变化, GGT 也可作为一项关键治疗疗效指标, 这与国内研究报道^[17]一致; 但未治疗组即使在 ALT 正常范围内若未给予抗病毒治疗, 在观察 48

周时 ALT、GGT 水平较基线会显著增高。从不定期 HBV 感染患者发生 HCC 风险上来看, 国内有研究^[5]报道, 经过长期随访观察, 若未给予抗病毒干预, 该期患者发生 HCC 的风险是自然史分期四期内免疫耐受期和非活动期患者的数倍; 本研究结果也显示在 48 周, 未给予抗病毒治疗的 ALT 正常不确定期 HBV 感染患者 AFP 水平较基线有显著增高($P < 0.05$)。

3.3 肝脏纤维化变化

本研究中治疗组两组在 48 周 APRI 评分、FIB-4 指数和 LSM 较治疗前均有所下降, 组内差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且组间对照分析, HBeAg 阳性患者 APRI 评分和 LSM 无论在基线还是 48 周位点上较 HBeAg 阴性患者和未治疗患者均略高, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$), 提示在短期治疗和观察上, 给予 ALT 正常不确定期 HBV 感染患者抗病毒治疗可降低纤维化进展风险, 同时尤为需要关注当中 HBeAg 阳性患者; 未治疗组 48 周 APRI 评分和 FIB-4 指数较基线无明显变化, 而 LSM 较基线有所下降, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 考虑本研究中纳入均为肝纤维指标程度较轻、非肝硬化患者, 或患者虽然未进行抗病毒治疗但有口服保肝、抗纤维化药物治疗等因素影响, 同时 HBV 感染者疾病进展多较为缓慢,

表 3 各组患者血清生化指标变化 [$M(P_{25}, P_{75})$]
 Tab. 3 Changes of serum biochemical indexes in each group [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	时间(周)	治疗组		未治疗组 (n=45)	Z/H	P
		HBeAg阳性组 (n=36)	HBeAg阴性组 (n=89)			
ALT (U/L)	基线	22.50(17.00, 31.50)	21.00(16.00, 29.00)	19.00(16.00, 25.50)	1.880	0.391
	12	25.79(17.25, 33.00)	19.75(15.34, 27.00)		-1.456	0.145
	24	22.75(17.63, 27.75)	21.00(16.50, 28.41)		-0.495	0.621
	48	22.54(14.25, 29.50)	21.00(15.50, 27.19)	22.00(16.00, 31.50)	0.778	0.678
	M/Z	2.904	2.991	-2.519		
	P	0.407	0.393	0.012*		
AST (U/L)	基线	27.00(19.50, 33.00)	25.79(24.00, 26.89)	24.00(20.50, 28.00)	2.652	0.265
	12	26.00(21.25, 31.50)	25.29(24.50, 26.50)		-0.663	0.507
	24	25.07(20.75, 28.00)	24.05(22.00, 25.05)		-1.064	0.287
	48	24.81(17.75, 27.00)	24.29(22.00, 26.00)	24.00(19.00, 27.50)	0.285	0.867
	M/Z	6.136	4.027	-0.802		
	P	0.105	0.191	0.423		
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	基线	15.60(11.88, 19.53)	15.86(13.30, 17.86)	14.80(11.30, 17.65)	1.042	0.594
	12	13.91(12.38, 15.40)	14.55(13.05, 14.68)		-0.568	0.570
	24	16.32(12.43, 19.40)	13.49(12.80, 14.49)		-2.711	0.007*
	48	14.53(11.03, 16.15)	14.53(12.60, 15.53)	13.40(9.85, 17.70)	0.582	0.747
	M/t	4.846	7.061	1.346		
	P	0.183	0.091	0.185		
ALB (g/L)	基线	42.80(41.15, 44.90)	44.50(42.20, 46.60)	45.40(43.15, 47.40)	6.496	0.039*
	12	43.00(41.45, 44.28)	45.65(44.10, 46.65)		-3.594	0.005*
	24	43.18(41.10, 45.53)	44.14(43.85, 45.40)		-2.232	0.026*
	48	42.26(41.08, 42.85)	43.37(42.70, 44.40)	44.60(42.80, 46.55)	18.464	0.001*
	M/t	3.038	8.456	0.505		
	P	0.386	0.086	0.616		
GGT (U/L)	基线	23.50(17.50, 31.00)	24.68(19.00, 26.68)	17.00(14.00, 20.50)	18.153	<0.001*
	12	23.23(15.25, 32.00)	23.90(18.50, 25.90)		-0.034	0.973
	24	21.57(14.00, 30.00)	23.07(18.50, 25.07)		-0.561	0.575
	48	20.00(11.75, 24.00)	22.97(20.00, 24.97)	18.00(14.00, 25.00)	5.215	0.074
	M/Z	22.788	39.000	-2.331		
	P	<0.001*	<0.001*	0.020*		
ALP(U/L)	基线	82.50(75.25, 100.25)	89.50(80.50, 92.50)	82.00(67.50, 97.50)	1.865	0.394
	12	94.93(74.50, 104.00)	93.97(82.00, 99.97)		-1.130	0.259
	24	90.00(70.50, 112.71)	94.97(82.50, 98.37)		-1.418	0.156
	48	82.96(69.50, 93.00)	90.87(81.00, 97.78)	78.00(64.00, 95.00)	8.596	0.014*
	M/Z	13.980	12.987	-1.673		
	P	0.003*	0.006*	0.094		
AFP (ng/mL)	基线	3.75(2.87, 4.63)	4.01(2.19, 4.49)	2.18(1.78, 2.69)	21.363	<0.001*
	12	3.43(2.64, 3.86)	3.90(2.25, 4.11)		-0.377	0.706
	24	3.08(2.93, 3.25)	3.80(2.27, 4.08)		-1.554	0.120
	48	2.82(2.24, 3.12)	3.16(2.09, 3.76)	2.46(1.92, 2.62)	8.645	0.013*
	M/Z	30.132	55.591	-1.993		
	P	<0.001*	<0.001*	0.043*		

* $P < 0.05$ 。

表 4 各组患者肝纤维指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]Tab. 4 Comparison of liver fiber indexes in each group [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	时间(周)	治疗组		未治疗组 (n=45)	H	P
		HBeAg阳性组 (n=36)	HBeAg阴性组 (n=89)			
APRI	基线	0.40(0.32, 0.46)	0.36(0.28, 0.46)	0.28(0.24, 0.31)	21.288	< 0.001*
	48	0.37(0.30, 0.42)	0.32(0.28, 0.35)	0.28(0.25, 0.30)	12.327	0.002*
	Z	-2.694	-5.288	-0.011		
	P	0.007*	< 0.001*	0.991		
FIB-4	基线	1.54(1.17, 1.63)	1.57(1.03, 1.61)	0.97(0.67, 1.08)	27.524	< 0.001*
	48	1.31(0.97, 1.49)	1.47(1.05, 1.77)	0.93(0.56, 1.00)	24.542	< 0.001*
	Z	-2.745	-2.395	-1.051		
	P	0.006*	0.017*	0.064		
LSM	基线	7.87(6.62, 7.97)	6.55(6.15, 7.55)	5.63(4.63, 6.63)	36.810	< 0.001*
	48	7.10(6.28, 8.96)	5.86(4.71, 6.97)	5.36(5.33, 5.38)	38.244	< 0.001*
	Z	-2.819	-5.705	-3.781		
	P	0.005*	< 0.001*	0.001*		

* $P < 0.05$ 。表 5 各组患者骨肾安全性指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]Tab. 5 Comparison of safety indexes of bone and kidney in each group [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	时间(周)	治疗组		未治疗组 (n=45)	H	P
		HBeAg阳性组 (n=36)	HBeAg阴性组 (n=89)			
UREA(mmol/L)	基线	4.76(3.84, 5.79)	4.69(4.64, 4.99)	4.51(3.68, 5.19)	6.878	0.032*
	48	4.54(4.11, 4.90)	4.51(4.22, 4.71)	4.70(4.18, 4.99)	5.429	0.066
	Z/t	0.676	-1.717	-1.407		
	P	0.501	0.082	0.160		
CREA(μ mol/L)	基线	57.31(47.50, 67.00)	65.88(63.50, 66.88)	62.00(52.50, 66.17)	11.861	0.003*
	48	57.30(50.50, 63.83)	61.03(57.00, 63.03)	62.50(52.00, 70.00)	3.079	0.215
	Z/t	3.421	-4.974	-0.182		
	P	0.001*	< 0.001*	0.856		
UA(μ mol/L)	基线	311.50(281.00, 359.36)	339.74(329.00, 349.74)	311.44(267.50, 351.00)	8.456	0.015*
	48	329.23(261.75, 398.00)	328.82(305.00, 338.28)	318.78(280.00, 347.50)	2.300	0.317
	Z	-0.245	-3.631	-1.729		
	P	0.807	< 0.001*	0.084		
血磷(mmol/L)	基线	1.04(1.01, 1.12)	1.01(0.99, 1.09)	0.97(0.95, 1.01)	27.113	< 0.001*
	48	0.97(0.76, 0.97)	0.92(0.84, 0.99)	0.96(0.85, 1.05)	19.939	< 0.001*
	Z	-3.407	-6.437	-2.025		
	P	0.001*	< 0.001*	0.064		
血钙(mmol/L)	基线	2.20(2.18, 2.23)	2.26(2.24, 2.30)	2.31(2.29, 2.33)	47.379	< 0.001*
	48	2.18(2.14, 2.26)	2.25(2.16, 2.35)	2.33(2.24, 2.43)	46.976	< 0.001*
	Z	-2.202	-2.526	-2.062		
	P	0.041*	0.012*	0.061		

* $P < 0.05$ 。

从肝炎进展到肝硬化、肝癌是长期、慢性过程，而本研究观察时长较短，较有一定局限性。

3.4 服药后骨肾安全性

本研究中治疗组在经 48 周抗病毒治疗后，肌酐、血清磷、血清钙较治疗前显著下降，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。从本研究结果分析，在短期治疗上，HBV 感染者在服用乙肝抗病毒药物

后肾功能有所改善，有文献^[19]指出乙肝相关性肾炎与乙肝可能会同时存在、不只是因果关系，可能会存在相互影响，在乙肝病毒得到控制后，肾功能也得到改善，可能本研究纳入的患者中同时存在一定比例肾炎患者。骨密度方面，有研究^[20]表明长期服用部分抗病毒药物，会增加骨质疏松风险；本研究分析了患者口服不同抗病毒药物的

使用情况,发现治疗组中使用一代抗病毒药物(ETV、TDF)的比例为72.80%(91/125),考虑即使在短期48周抗病毒治疗上,部分抗病毒药物对骨密度仍会存在影响。未治疗组在48周观察上,骨肾安全性指标较基线均无明显变化。

关于ALT正常不确定期HBV感染患者是否需要抗病毒治疗一直是国内外研究的重点及其存在争议的问题^[6]。而从本研究的研究结论发现对于我国新版指南^[1]下ALT正常CHB不确定期患者给予抗病毒治疗,无论从HBsAg滴度、HBV-DNA水平,还是各项代表性的血清生化学、肝纤维化指标上分析,治疗组在48周抗病毒治疗后较治疗前均有较好的表现,且对于HBeAg阴性患者获益程度更大;而未治疗组虽从肝纤维化指标上未看出差异,但其HBV-DNA、ALT、GGT、AFP水平较48周前均显著增高;提示这部分患者可能存在炎症活动及疾病进展的风险。综上所述,针对我国ALT正常CHB不确定期患者,尤为HBeAg阳性者,建议积极抗病毒治疗,以降低患者肝脏的炎症、纤维化、肝硬化甚至HCC风险,改善患者预后。但本研究存在一定局限性,需扩大样本量、设计前瞻性队列研究或RCT试验进一步深入探索。本研究为优化国内新版指南下ALT正常CHB患者抗病毒治疗策略提供了一定的数据基础和理论价值。

【参考文献】

- [1] 尤红,王福生,李太生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].实用肝脏病杂志,2023,26(3):457-478.
- [2] 杨雪芳,胥莹,张帮婷.关注慢性乙型肝炎病毒感染“灰区”患者[J].胃肠病学和肝病杂志,2022,31(8):938-941,946.
- [3] Huang D Q, Li X, Le M H, et al. Natural history and hepatocellular carcinoma risk in untreated chronic hepatitis B patients with indeterminate phase[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(8): 1803-1812.
- [4] Yao K, Liu J, Wang J, et al. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(7): 1025-1033.
- [5] 庄辉.不确定慢性乙型肝炎应否治疗?[J].临床肝胆病杂志,2021,37(9):2033-2036.
- [6] 徐京杭,徐小元,于岩岩.不确定慢性HBV感染者可能获益于抗病毒治疗[J].临床肝胆病杂志,2021,37(11):2539-2540.
- [7] 谢艳迪,封波,饶慧瑛.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)解读[J].临床肝胆病杂志,2023,39(7):1553-1559.
- [8] 庄辉.不确定慢性乙型肝炎抗病毒治疗再探讨[J].临床肝胆病杂志,2023,39(10):2273-2276.
- [9] 中联肝健康促进中心.慢性乙肝“领航项目”启动探索优化1900万患者治疗方案[EB/OL].(2022-8-16)[2024-11-9]. <https://liver.org.cn/portal.php?mod=view&aid=2098>.
- [10] 万千,陈谏,张鸿,等.上海浦东新区15~65岁人群乙肝感染状况及危险因素分析[J].公共卫生与预防医学,2024,35(5):33-36.
- [11] 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.
- [12] The Lancet. Carving a new path to a hepatitis B cure[J]. Lancet, 2019, 394(10216): 2202.
- [13] Foreman K J, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 2052-2090.
- [14] 王源.免疫灰区慢性HBV感染者肝组织学进展人群筛查模型研究[D].昆明:昆明医科大学,2023.
- [15] 皇旭,姚磊,邓泽润,等.481例低病毒载量HBV相关肝硬化患者临床特征分析[J].中华肝脏病杂志,2021,29(3):227-233.
- [16] Wu Z, Ma A L, Xie Q, et al. Significant histological changes and satisfying antiviral efficacy in chronic hepatitis B virus infection patients with normal alanine aminotransferase. Antiviral therapy decision in chronic HBV patients with normal ALT[J]. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2021, 45(2): 101463.
- [17] 余文君,余婷婷,李丽华,等.血清HBsAg、HBV RNA、GGT及GPR联合检测对慢性HBV感染自然史的诊断价值[J].昆明医科大学学报,2024,45(7):99-104.
- [18] 杨乐梅,黎荣,刘菲.血清GP73以及AFP高表达预测慢性乙型肝炎肝纤维化进展的临床研究[J].标记免疫分析与临床,2018,25(9):1272-1275.
- [19] 陈征,石书梅.合并肾损伤的乙肝患者的临床及病理分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2023,24(7):599-600.
- [20] 宋玉文.TAF治疗中国青岛60岁及以上CHB患者有效性和安全性研究[D].青岛:青岛大学,2023.