

慢性乙型肝炎患者低病毒血症研究进展

张祥运

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月28日

摘要

近年来, 随着HBV检测技术的不断提高以及抗病毒治疗的逐渐发展, HBV感染患者出现低病毒血症的问题日益明显, 这使得低病毒血症成为临床关注的热点问题, 本文就慢性乙型肝炎患者出现低病毒血症的现有研究做一总结性综述, 从而为临床上该类患者的诊疗管理提供参考。

关键词

慢性乙型肝炎, 低病毒血症, 核苷(酸)类似物

Research Progress of Low-Level Viraemia in Patients with Chronic Hepatitis B

Xiangyun Zhang

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 28th, 2023

Abstract

In recent years, with the continuous improvement of HBV detection technology and the gradual development of antiviral treatment, the problem of low-level viraemia in HBV-infected patients has become increasingly obvious. This makes low-level viraemia become a hot issue of clinical concern. This article makes a summary of the existing research on low-level viraemia in patients with chronic hepatitis B, so as to provide a reference for clinical management of such patients.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Low-Level Viraemia, Nucleoside (Acid) Analogue



1. 前言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行, 是全球性重要的公共卫生问题, 已经引起世界范围内的关注, 全球约有 2.57 亿人是慢性 HBV 感染者[1], HBV 感染可发展成慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、代偿期或失代偿期肝硬化, 甚至肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 最终死于进展期肝病。近年来, 随着核酸检测技术的提高, 检测下限不断降低, 现有研究[2]发现即使服用一线 NAs 治疗, 仍存在大约 20% 的患者无法实现完全病毒学应答(complete virological response, CVR), 即血清 HBV 浓度保持在低病毒水平状态, 并且导致肝脏疾病进展, 这使 CHB 患者出现低病毒血症的问题日益凸显, 引起越来越多学者的关注。

2. 低病毒血症定义

低病毒血症(low-level viraemia, LLV)概念是 2009 年由 Cohen C 在人免疫缺陷病毒感染患者抗病毒治疗中提出的。目前国内最新 2022 年版防治指南将接受一线 NAs 经治且依从性好的 CHB 患者, 若治疗 48 周及以上, 仍可检测到 HBV DNA, 但 <2000 IU/mL 者定义为 LLV [3]。

3. 低病毒血症发病机制

目前发生 LLV 的机制较为复杂, 既往研究阐述了核苷(酸)类似物(NAs)竞争性抑制病毒复制, 是 HBV 感染慢性化和难以治愈的关键[4] [5]。还因其对共价闭合环状 DNA (cccDNA)无法直接作用的机制有关, cccDNA 通过逆转录合成新的环状 DNA (rcDNA), 从而感染正常的肝细胞并维持肝核中 cccDNA 池的稳定性[6] [7] [8] [9] [10]。而王雷婕等人认为[11]除了 NAs 药物竞争性抑制病毒复制所特有的局限性外, 还与宿主的特异性抗 HBV 免疫状态有关, 免疫较弱的宿主清除感染肝细胞的能力也较弱, 进而导致残存感染肝细胞的代偿性增殖能力差, 伴随的 cccDNA 池较为稳定, rcDNA 维持在较高的水平, 有利于 LLV 的发生。

ALT 水平可以反映机体自身免疫应答状态, NAs 治疗后 ALT 水平低的宿主机体免疫应答较弱, 不利于感染 HBV 的肝细胞清除和 cccDNA 的丢失[11] [12], 因此 ALT 水平低的患者可能易发生 LLV。另外, 受患者 NAs 服药方式影响, 餐后状态下 NAs 的生物利用度明显下降或肝细胞中的治疗浓度相对较低[13]。因部分患者的药物依从性较差, 患者依从性差是 LLV 的潜在风险因素, 而年龄、自费药物、治疗时间长短、是否合并慢性病或许是影响依从性的危险因素[14] [15]。

4. 低病毒血症流行特征

真实世界的研究表明, 即使使用一线药物, 20%~40% 的患者仍会发展为 LLV [2]。Kim 等人[16]的一项接受 ETV 抗病毒治疗的回顾性队列研究显示, 在随访期间, 有 377 (37.85%) 名患者出现 LLV。日本学者一项多中心的回顾性队列研究[17]发现, 191 名接受 ETV 单药治疗至少 2 年的 CHB 患者中, 有 38 名 (19.9%) 出现 LLV (检测下限为 20 IU/mL)。Lee 等人[18]在一项 894 名接受 ETV 治疗的回顾性观察研究表明, 5 年随访期间, 发现有 240 名 (26.80%) 患者出现 LLV (检测下限为 12 IU/mL)。我国一项研究纳入经过长期口服 ETV 抗病毒治疗的 602 名 CHB 患者中, 观察期结束后有 204 名 (33.89%) 患者处于 LLV 的状态[19]。通过以上国内外近期研究均充分提示即便使用一线 NAs 抗病毒药物治疗, 仍有部分的 CHB 患者

出现 LLV。

5. 低病毒血症预后

经过长期抗病毒治疗，仍存在一部分 LLV 患者，研究表明这类患者存在后续一系列风险，既包括耐药、病毒学突破在内的早期临床危害，同时包括对肝纤维化、肝细胞癌等长期临床结局的影响。

5.1. LLV 与耐药

一项回顾性队列研究[20]纳入 258 例接受 ETV 单药治疗的 CHB 患者，研究分析发生 ETV 耐药与未发生 ETV 耐药患者的临床特征，经多因素分析显示，基线治疗 24 周时的 HBVDNA 水平和未实现 CVR 是 CHB 患者 ETV 耐药性形成的独立和重要危险因素。因此 LLV 可能会增加 CHB 患者 ETV 耐药风险，但是发生耐药的具体机制仍须进一步明确。

5.2. LLV 与肝脏炎症、肝纤维化进展

青岛大学医学部通过比较 LLV、CVR 两组患者 NAs 治疗前后的 Δ AST、 Δ AFP 及 Δ APRI、 Δ FIB-4 等指标发现[21]，未进行抗病毒治疗的 LLV 患者，肝损伤由 50% 上升至 90%。发生 LLV 的可能性越低，肝脏炎症及肝纤维化进展程度就越缓慢。一项前瞻性队列研究纳入 239 例有基线且抗病毒治疗 78 周时接受 2 次肝活检的肝纤维化患者，随访期间发现 LLV 不利 CHB 患者的肝纤维化逆转，并且会导致肝纤维化的进展[22]。另外一项研究纳入观察了 HBeAg 阴性的非活动性 CHB 患者发生 LLV 与肝脏组织病理学变化之间的关系[23]，发现队列中发生显著肝组织学病变的患者比例高达 38.2%，包括 22.5% 患者的 Metavir 评分 2~3 级的肝纤维化和 24.5% 患者有中重度炎症。综上所述，无论是未经治疗的 LLV，还是经治过程中未达到 CVR 导致的 LLV，均可能会促进肝纤维化进展[24]。因此，临床中应严密监测患者的 HBV DNA 水平。

5.3. LLV 与 HCC

LLV 患者若合并肝硬化，其发生 HCC 风险也更高。一项回顾性队列研究分析了 ETV 初治 CHB 患者在随访期间 HCC 发生情况，发现 LLV 组患者 5 年 HCC 累积发生率显著高于 CVR 患者，且合并肝硬化的 LLV 患者发生 HCC 比例更高(14.3% 和 23.4%) [16]。另一研究发现 ETV 治疗 2 年后的部分病毒学反应增加了 HBV 相关性肝硬化患者发生 HCC 的风险[25]。因此，LLV 患者，特别是合并肝硬化者，应尽早启动抗病毒治疗，抑制病毒复制，降低发现终末期肝病的可能性。

6. 低病毒血症治疗策略

2022 年的扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见[26]指出，对于抗病毒治疗 1 年以上但仍存在 LLV 的患者，在排除依从性和检测误差后，使用 ETV 者换用或加用 TDF 或 TAF，使用 TDF 或 TAF 者换用或加用 ETV，也可考虑联合聚乙二醇化干扰素治疗。从目前研究来看，主要有继续原方案、增加药物剂量、换用或加用另一种一线 NAs 和换用或加用聚乙二醇干扰素(PEG-IFN α)四种方案。

6.1. 继续原方案

美国肝病研究协会(即 AASLD)推荐[27]接受 ETV 或 TDF 单药治疗的患者应继续单药治疗，但该建议证据等级较低。与上述不同的是已有多项研究显示，继续原方案治疗可能会对 LLV 患者的预后产生不良影响，会增加 LLV 的发病率，并且可检测到的耐药突变的出现。香港一项研究[28]发现，在 116 例 ETV 治疗 12 个月后 HBV DNA \geq 20 IU/mL 的患者中，继续 ETV 治疗 3 年时的累积 CVR 仅为 57.5%。韩国一

项研究[16]发现, ETV 治疗 24 周时未实现 CVR 是发生 ETV 耐药的独立危险因素。大量研究提示 ETV 经治 LLV 患者若继续 ETV 治疗, 并不利于患者的预后。因此考虑 LLV 的不良影响, 避免继续原方案治疗, 必要时调整治疗方案。

6.2. 增加药物剂量

美国食品和药物管理局(FAD)批准 ETV 0.5 mg qd 用于 CHB 患者的初次治疗[29], 这也是是目前 ETV 治疗的最常见剂量。Yin 等[29]研究发现将 ETV 剂量增至 2.5~20 mg qd 可提高抗病毒疗效, 并且 ETV 剂量(高达 20 mg/d)被认为是安全的, 因此认为可通过增加 ETV 剂量来治疗 ETV 经治的 LLV, 但目前需要更多的研究去评估 ETV 较高剂量对 LLV 患者的长期安全性。

6.3. 换用或加用另一种一线 NAs

近期大量研究表明[30] [31] [32] ETV 经治的 LLV 患者若换用或加用另一种一线 NAs 药物治疗后疗效均优于继续服用 ETV, 这对于临床中 LLV 患者的后期治疗方案有极大指导性意义。日本一项队列研究对 ETV 经治 CHB 患者转换为 TAF 治疗的药物依从性及满意度进行了探讨, 结果显示 TAF 组的药物满意度更高, 而且从 ETV 转换 TAF 的患者中, 药物依从性及满意度也更高[33]。因此对于 CHB 抗病毒 48 周后病毒应答水平仍欠佳的患者, 若考虑患者依从性、经济条件及满意度等因素, 换用另一种一线药物或更可取。

6.4. 换用或加用聚乙二醇干扰素(PEG-IFN α)

α -干扰素具有免疫调节和抗病毒的双重作用。陈新月教授等[34]报告, LLV 人群联用长效干扰素(PEG-IFN)治疗 48 周, 将较联用 NAs 获得更高的病毒学应答率(97.50% vs 85.90%, $P = 0.001$)。此外, ETV 或 TDF 与 PEG-IFN α 联合使用可以持续降低 HBsAg 水平[35]考虑到 PEG-IFN 对免疫系统的激活作用, 这应该是有效干预 LLV 的合理方案。我国指南推荐[26]选择强效一线 NAs 联合干扰素或其他新靶点药物将是未来治疗 LLV 的重要策略。

6.5. 新型的核衣壳抑制剂

因乙型肝炎是一种长期的肝脏病毒感染。目前的治疗方法可以抑制 HBV 病毒, 但不能提供治愈的机会, 因此需要新的治疗方法。一种新型的核衣壳抑制剂——Vebicorvir (VBR), 可与 NAs 联合使用增强病毒抑制, 干扰 HBV 复制的多个方面。在其二期研究中, 评估了 VBR 联合 ETV 治疗初治 CHB 患者的安全性和有效性。证明了 VBR 联用 NUC 治疗 24 周均能使更多患者的 HBV DNA 水平降至 5 IU/mL 以下[35] [36], 提示这些数据可能支持进一步开展核心抑制剂作为慢性 HBV 感染者潜在治疗药物的临床研究。不过, 专家考虑以上研究的时长仅 24 周, 联用 VBR 能否长时间维持病毒学抑制方面的优势, 并减少终点事件的发生, 还有待进一步研究。

7. 总结与展望

既往肝病指南均未明确提出对于接受抗病毒治疗的人群应在什么时限内获得病毒学应答, 因此可能需要更多大样本量、多中心的研究数据去说明。另外研究表明, 大部分 LLV 患者 HBV DNA 水平在 20~200 IU/mL 之间, 随着 HBV DNA 检测方法的发展, 更灵敏的 HBV DNA 核酸检测技术将会改变目前 LLV 相关研究现状, 随之而来的极低病毒血症(VLLV)对临床实践及患者预后有无指导性意义? 通过 NAs 经治发生的 LLV 与自然状态下获得的 LLV 在病毒学、免疫生物学和临床结局等各方面有无区别? 总之, 目前尚需要大量研究去探索, 争取早日实现消除乙肝计划。

参考文献

- [1] 邓亚, 张珊, 纪冬. 慢性乙型肝炎低水平病毒血症的研究进展[J]. 传染病信息, 2021, 34(4): 342-346.
- [2] Zhang, Q., Cai, D.C., Hu, P. and Ren, H. (2021) Low-Level Viremia in Nucleoside Analog-Treated Chronic Hepatitis B Patients. *Chinese Medical Journal (England)*, **134**, 2810-2817. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001793>
- [3] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版) [J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1-17.
- [4] Lai, C.L., Wong, D., Philip, L.P., et al. (2017) Reduction of Covalently Closed Circular DNA with Long-Term Nucleos(t)ide Analogue Treatment in Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **66**, 275-281. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.022>
- [5] Allweiss, L. and Dandri, M. (2017) The Role of cccDNA in HBV Maintenance. *Viruses*, **9**, Article No. 156. <https://doi.org/10.3390/v9060156>
- [6] 樊正勤, 曹灵芝, 李文颖. 扬州地区 67 例慢性乙型肝炎低病毒血症患者临床特征分析[J]. 临床医药实践, 2022, 31(4): 265-267.
- [7] Pollicino, T. and Caminiti, G. (2021) HBV-Integration Studies in the Clinic: Role in the Natural History of Infection. *Viruses*, **13**, Article No. 368. <https://doi.org/10.3390/v13030368>
- [8] Tu, T., Zehnder, B., Qu, B., et al. (2021) De Novo Synthesis of Hepatitis B Virus Nucleocapsids Is Dispensable for the Maintenance and Transcriptional Regulation of cccDNA. *JHEP Reports*, **3**, Article ID: 100195. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100195>
- [9] Wang, J., Huang, H., Liu, Y., et al. (2020) HBV Genome and Life Cycle. In: Tang, H., Ed., *Hepatitis B Virus Infection: Molecular Virology to Antiviral Drugs*, Springer, Berlin, 17-37. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9151-4_2
- [10] De Almeida, N.A.A. and de Paula, V.S. (2022) Occult Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Challenges for Hepatitis Elimination: A Literature Review. *Journal of Applied Microbiology*, **132**, 1616-1635. <https://doi.org/10.1111/jam.15351>
- [11] 王雷婕, 顾智强, 许梓萌, 等. 核苷(酸)类药物经治慢性乙型肝炎患者低病毒血症发生的可能机制[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(12): 1151-1155.
- [12] Yan, Y., Allweiss, L., Yang, D., et al. (2019) Down-Regulation of Cell Membrane Localized NTCP Expression in Proliferating Hepatocytes Prevents Hepatitis B Virus Infection. *Emerging Microbes & Infections*, **8**, 879-894. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1625728>
- [13] Jung, H.J., et al. (2018) Synthesis and Physicochemical Evaluation of Entecavir-Fatty Acid Conjugates in Reducing Food Effect on Intestinal Absorption. *Molecules*, **23**, Article No. 731. <https://doi.org/10.3390/molecules23040731>
- [14] Shin, J.W., et al. (2018) Medication Nonadherence Increases Hepatocellular Carcinoma, Cirrhotic Complications, and Mortality in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 998-1008. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0093-9>
- [15] 韩宗儒, 闵晓春, 沈启刚, 等. 慢性乙型肝炎患者服用核苷(酸)类药物的依从性调查及其影响因素分析[J]. 肝脏, 2020, 25(11): 1148-1152.
- [16] Kim, J.H., Sinn, D.H., Kang, W., et al. (2017) Low-Level Viremia and the Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients Receiving Entecavir Treatment. *Hepatology*, **66**, 335-343. <https://doi.org/10.1002/hep.28916>
- [17] Ogawa, E., Nomura, H., Nakamuta, M., et al. (2020) Tenofovir Alafenamide after Switching from Entecavir or Nucleos(t)ide Combination Therapy for Patients with Chronic Hepatitis B. *Liver International*, **40**, 1578-1589. <https://doi.org/10.1111/liv.14482>
- [18] Lee, S.B., Jeong, J., Park, J.H., et al. (2020) Low-Level Viremia and Cirrhotic Complications in Patients with Chronic Hepatitis B According to Adherence to Entecavir. *Clinical and Molecular Hepatology*, **26**, 364-375. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0012>
- [19] 陈贺, 傅涓涓, 李丽, 等. 长期恩替卡韦经治慢性乙型肝炎患者低病毒血症的相关影响因素[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 556-559.
- [20] Kim, H.J., Cho, Y.K., Jeon, W.K., et al. (2017) Clinical Characteristics of Patients with Chronic Hepatitis B Who Developed Genotypic Resistance to Entecavir: Real-Life Experience. *Clinical and Molecular Hepatology*, **23**, 323-330. <https://doi.org/10.3350/cmh.2017.0005>
- [21] 宣碧碧, 徐永红, 杜忠彩, 刘玉, 杨玉玲, 边城. 慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者发生低病毒血症的影响因素及其与肝脏炎症、肝纤维化进展的关系 o-展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(10): 2252-2259.
- [22] Sun, Y., Wu, X., Zhou, J., et al. (2020) Persistent Low Level of Hepatitis B Virus Promotes Fibrosis Progression during Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2582-2591. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.001>
- [23] Wang, H., Ru, G.Q., Yan, R., et al. (2016) Histologic Disease in Chinese Chronic Hepatitis B Patients with Low Viral

- Loads and Persistently Normal Alanine Aminotransferase Levels. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **50**, 790-796. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000544>
- [24] 赵西太, 聂青和. 重视慢性乙型肝炎临床管理中的低病毒血症[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(7): 661-665.
- [25] Shin, S.K., Yim, H.J., Kim, J.H., *et al.* (2021) Partial Virological Response after 2 Years of Entecavir Therapy Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B Virus-Associated Cirrhosis. *Gut and Liver*, **15**, 430-439. <https://doi.org/10.5009/gnl20074>
- [26] 中华医学会肝病学会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2): 131-136.
- [27] Terrault, N.A., Lok, A., McMahon, B.J., *et al.* (2018) Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, **67**, 1560-1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
- [28] Wong, G.L., Wong, V.W., Chan, H.Y., *et al.* (2012) Undetectable HBV DNA at Month 12 of Entecavir Treatment Predicts Maintained Viral Suppression and HBeAg-Seroconversion in Chronic Hepatitis B Patients at 3 Years. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **35**, 1326-1335. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05098.x>
- [29] Yin, G.Q., Li, J., Zhong, B., *et al.* (2021) New Therapeutic Options for Persistent Low-Level Viremia in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection: Increase of Entecavir Dosage. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 666-676. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i8.666>
- [30] 陈丽文, 祝达, 谢竟全, 张倩华, 高文军. 三种抗病毒治疗方案对 ETV 经治低病毒血症 CHB 患者 HBV DNA 转阴时间差异分析[J]. 海南医学, 2021, 32(6): 689-691.
- [31] Li, Z.B., Li, L., Niu, X.X., *et al.* (2021) Switching from Entecavir to Tenofovir Alafenamide for Chronic Hepatitis B Patients with Low-Level Viraemia. *Liver International*, **41**, 1254-1264. <https://doi.org/10.1111/liv.14786>
- [32] 陈文辉, 汤智勤, 高海兵. 富马酸替诺福韦单药或联合恩替卡韦治疗恩替卡韦治疗后的低病毒血症的慢乙肝的 48 周疗效观察[J]. 海峡药学, 2021, 33(5): 177-179.
- [33] Tamaki, N., Kurosaki, M., Nakanishi, H., *et al.* (2020) Comparison of Medication Adherence and Satisfaction between Entecavir and Tenofovir Alafenamide Therapy in Chronic Hepatitis B. *Journal of Medical Virology*, **92**, 1355-1358. <https://doi.org/10.1002/jmv.25692>
- [34] Chen, X.Y., Ren, S., Lu, J., *et al.* (2022) Combination Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Patients with Low-Level Viremia to Nucleos (Tide) Analogues. *Journal of Hepatology*, **77**, S844. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(22\)01984-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(22)01984-5)
- [35] Sulkowski, M.S., Agarwal, K., Ma, X., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Vebicorvir Administered with Entecavir in Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **77**, 1265-1275. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.027>
- [36] Yuen, M.F., Agarwal, K., Ma, X., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Vebicorvir in Virologically Suppressed Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **77**, 642-652. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.04.005>