

慢乙肝患者经一线抗病毒药物治疗后 低病毒血症研究现状

张译文¹, 曾爱中^{2*}

¹重庆医科大学第一临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘 要

研究发现仍有一部分长期、规律接受一线核苷(酸)类似物治疗的慢性乙型肝炎患者存在低病毒血症, 且低病毒血症与多种不良临床结局相关, 因此低病毒血症已逐渐成为抗病毒治疗关注的难点。本文拟对一线核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者低病毒血症的研究进展进行综述, 以供临床参考。

关键词

慢性乙型病毒性肝炎, 核(苷)酸类似物, 低病毒血症

Study on Low-Level Viremia in First-Line Antiviral-Treated Chronic Hepatitis B Patients

Yiwen Zhang¹, Aizhong Zeng^{2*}

¹The First Clinical College, Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 27th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

Abstract

Researches have found that a portion of chronic hepatitis B patients receiving standard NAs antiviral therapy still develop Low-level viremia (LLV), which is associated with a variety of adverse

*通讯作者。

文章引用: 张译文, 曾爱中. 慢乙肝患者经一线抗病毒药物治疗后低病毒血症研究现状[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1386-1391. DOI: 10.12677/acm.2025.152487

clinical outcomes. Low-level viremia has gradually become a difficulty in antiviral treatment. This article aims to review the research progress of LLV in patients with chronic hepatitis B treated with first-line nucleoside (acid) analogues for clinical reference.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Nucleoside/Nucleotide Analog Treatment, Low-Level Viremia

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乙型肝炎病毒(HBV)感染是一个全球性的健康问题。据 2022 年世界卫生组织统计[1], 全球慢性 HBV 感染者有 2.54 亿人, HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化或肝细胞癌死亡人数为 110 万, 尽管疫苗接种和预防可以降低 HBV 感染率, 但新发 HBV 感染病例仍达 120 万例, 乙型病毒性肝炎仍是近 10 年来一项巨大的公共卫生挑战。为达到长期抑制 HBV 复制, 减轻肝细胞炎症坏死及肝脏纤维组织增生, 延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、原发性肝细胞癌(HCC)和其他并发症的发生, 改善患者生活质量, 延长其生存时间的治疗目标[2], 最新国内外指南[2]-[4]均推荐具有抗病毒治疗适应症的成年人、青少年、2 岁及以上的儿童使用具有较高耐药遗传屏障的核苷(酸)类似物(NAs), 目前将丙酚替诺福韦(TAF)、替诺福韦酯(TDF)或恩替卡韦(ETV)作为抗病毒治疗的一线药物。即使使用高遗传屏障的强效药物, 一些患者在治疗后仍存在应答不佳, 美国肝病协会(AASLD)和欧洲肝病协会(EASL)都指出[3] [4], 乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性的慢性乙型肝炎(CHB)初治患者中 HBV DNA 的完全抑制率仅约 70%。此外, 许多研究[5] [6]也发现, 长期接受 NAs 抗病毒治疗的患者中有 20%~40%仍处于低水平病毒血症(LLV)状态。国内外多项研究结果提示, 抗病毒治疗后低病毒血症与 CHB 肝纤维化进展、发生失代偿期肝硬化及 HCC 风险, 以及长期生存率降低密切相关。现如今缺乏对规范 NAs 抗病毒治疗后的 LLV 患者统一的治疗管理策略标准。本文就低病毒血症流行病学定义、可能发生机制、危害及治疗进行总结, 为临床患者管理提供参考。

2. LLV 定义

在 2016 年之前的研究中, LLV 被称为部分病毒学反应(PVR), 最早在 2015 年亚太肝病协会(APASL)乙型肝炎指南[7]中提出 PVR 指依从性良好的患者接受 NAs 至少 6 个月或 12 个月的治疗后, HBV DNA 定量下降超过 1 log₁₀ IU/mL, 但仍可被检测到。而 2017 年欧洲肝病协会(EASL)相关指南[4]定义 PVR 为: 依从性良好的患者在接受至少 12 个月的 NAs 治疗后, HBV DNA 下降超过 1 log₁₀ IU/mL, 但 HBV DNA 仍为阳性。直至 2018 年美国肝病学会(AASLD)指南[3]才正式定义低病毒血症是指: 患者接受 ETV 或 TAF 单药治疗后仍可检测到 HBV DNA < 2000 IU/ml, 但高于检测阈值下限。鲁民凤[8]等学者在 2021 年提出将 LLV 定义为: 在排除依从性问题、病毒耐药突变、治疗基线时高病毒载量及检测假阳性等, CHB 患者接受 ETV、TDF 或 TAF 等一线药物治疗至少 48 周以上, 采用灵敏 qPCR 法(最低检测限值为 20 IU/ml 或 10 IU/ml)仍可持续或间断检测到血清 HBV DNA, 但 < 2000 IU/ml。该定义也最终收录进我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》一文。目前关于低病毒血症(LLV)的定义并未达成一致共识, 核酸检测技术的不断进步及大量的临床观察研究得出的经验有助于制订更合适的 HBV DNA 定量的 PCR 检测下限及治疗监测时机。

3. LLV 的临床危害

虽然关于 LLV 的定义国内外尚未统一认定, 但多项研究观察到抗病毒治疗期间 LLV 促进不良临床结局发生。我国一项队列研究[9]纳入 239 例 CHB 患者分析肝纤维化进展的危险因素, 经 ETV 抗病毒治疗 78 周时进行配对肝活检, 发现不完全病毒学反应与组织学纤维化进展之间存在关联, 持续低水平 HBV 病毒仍可能促进肝纤维化进展。韩国一项回顾性队列研究[10]评估了病毒载量低(HBV DNA 水平处于 12-1999 IU/ml)的初治 CHB 代偿期肝硬化患者 HCC 累积发病率, 中位随访 5.6 年期间发现 LLV 组患者的 5 年 HCC 累积发病率显著高于完全病毒学反应(CVR: 血清 HBV-DNA 检测不到)组(10.0% vs 2.2%; $P = 0.006$), LLV 组 HCC 风险是 CVR 组 5 倍以上。提示 LLV 的发生会增加 HCC 风险。同样, 在我国西南地区一项[5]接受 NAs 治疗一年以上的 674 名 CHB 患者的队列研究中, MVR 组 5 年和 10 年终末期肝病(包括失代偿期肝硬化和 HCC)累积发生率分别为 0.77% 和 5.52%, 低于 LLV 患者(5 年和 10 年终末期累积发生率分别为 7.73% 和 15.85%; $P = 0.000$)。韩国的另一项回顾性队列研究[6], 纳入了 875 例接受 ETV 单药治疗的初治 CHB 患者, MVR 患者 3 年和 5 年时 HCC 的累积发生率分别为 3.2% 和 7.5%, 低于 LLV 患者(3 年和 5 年 HCC 累积发生率分别为 6.2% 和 14.3%, $P = 0.016$), LLV 组患 HCC 风险是 MVR 组的 1.98 倍(95% CI = 1.28~3.06, $P = 0.002$)。以上临床研究均表明经历 LLV 状态的患者比维持性病毒学反应(MVR)患者更频繁地发展为终末期肝病。考虑到肝硬化是 HCC 的重要驱动因素, 该研究根据肝硬化分层后, 发现 HCC 的累积发病率更高(MVR 与 LLV 相比 5 年分别为 10.3% 和 23.4%; $P = 0.001$), 提示 LLV 是肝硬化患者 HCC 的独立危险因素(OR = 2.20, 95% CI = 1.34~3.60)。与西南地区队列研究结论相符合, 在此项研究中[6], 肝硬化 LLV 组高危人群发生 HCC 的风险更高(在 CU-HCC 模型中, MVR 患者 5 年和 10 年 HCC 累积发生率分别为 0.78% 和 9.31%, 低于 LLV 患者 5 年和 10 年分别为 10.91% 和 24.91%; $P = 0.006$)。并且 LLV 组肝硬化患者的长期预后较差。通过 Cox 比例风险模型分析, LLV 不仅是 HCC 的独立危险因素(HR = 5.108, 95% CI = 1.392~18.737; $P = 0.014$), 还是终末期肝病的独立危险因素(HR = 6.280, 95% CI = 2.081~18.951; $P = 0.001$)。因此, 不能忽视抗病毒治疗过程中的 LLV, 因为 LLV 与肝纤维化进展、失代偿期肝硬化和 HCC 发生风险密切相关。即使是已进展至终末期肝病, LLV 的危害仍不容小觑。有研究[11]在 HBV 相关的 HCC 患者中发现处于 LLV 状态的患者生存率明显低于持续病毒学抑制患者。综上所述, 在未接受过治疗或使用目前推荐的一线抗病毒药物的肝纤维化和肝硬化患者, 或已发展为 HCC 的终末期肝病患者中, 未能实现完全病毒学抑制都会极大地降低患者的生活质量及预后。

虽然我国台湾地区一项[12]纳入了 16,859 例 CHB 患者的队列研究, 在平均随访 5.78 年后得出结论: LLV 患者与 MVR 组患者发展为 HCC 风险相当($P = 0.970$), LLV 不会促进不良结局发生。尽管差异没有统计学意义, 但与 MVR 患者相比, LLV 患者的 HCC 发病率更高, 这可能是因为持续的 LLV 状态仍可能导致肝脏慢性低度炎症和纤维化变化, 最终导致 HCC 的发展, 故需提高临床警惕。然而已经规范使用 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。

4. LLV 的危险因素

低病毒血症的发生与患者的服药方式、药物用量、依从性等现实因素密切相关, 但有研究[13]发现慢性乙型肝炎患者在规范使用 ETV、TAF、TDF 等一线抗乙型肝炎病毒药物治疗至少 1 年以后仍处于低病毒血症状态。原因可能如下: 1) HBV DNA 水平、HBeAg 阳性、HBeAg 水平: 多项临床研究[14]-[16]认为基线及接受一线抗病毒药物治疗 24 周、48 周[16]时较高 HBV DNA 水平、HBeAg 阳性、较高 HBeAg 水平是 LLV 的危险因素。研究认为基线 HBV DNA 载量过高可能会影响核苷(酸)类似物的抗病毒效果, 使 NAs 无法完全终止部分 HBV DNA 复制, 导致患者在治疗后血清仍存在低水平的 HBV DNA [17]。抗病毒治

疗前 HBeAg 阳性的 CHB 患者 HBV DNA 载量较高, 更易发生病毒学应答不全或发生病毒学突破[18]。

2) 首次 CVR (完全病毒学反应) 时间: 有研究[16]发现抗病毒治疗中 HBV DNA 载量下降幅度大是 LLV 发生的保护因素, 首次 CVR 时间越晚, 发生 LLV 的风险越高[6]。

3) 共价闭环状 DNA(cccDNA): cccDNA 结构稳定, 半衰期长, 且 HBV 聚合酶/逆转录酶(Pol/RT)缺乏阅读校正活性, 病毒基因组频繁变异致 HBV 耐药株出现[14], NAs 不能阻止新感染肝细胞中 cccDNA 的形成, 也不能彻底地抑制 HBV 复制[19]。

4) 耐药性: 治疗过程中 HBV DNA 下降的程度与 NAs 耐药性的发展密切相关, 尽管 ETV、TDF 对初治患者耐药性低[19], 但国内外均有研究发现在长期恩替卡韦抗病毒治疗后仍发生 LLV, 这可能表示恩替卡韦具有更高的、更隐匿的耐药性。

5) 低增殖状态: 包括 cccDNA 拷贝数在内的所有病毒学指标的表达式在快速代偿性增殖过程中迅速降低。相反, 随着肝细胞的代偿性增殖减慢, 上述病毒学标志物开始反弹[20]。故处于低增殖状态的肝细胞容易被 HBV 感染, 低 ALT (丙氨酸氨基转移酶) 水平 (ALT < 100 U/L) 是 LLV 的独立危险因素[21]。

5. 发生 LLV 的 CHB 患者管理

5.1. 抗病毒治疗随访

建议在第 24 周即检测出未达到 HBV DNA 抑制的患者, 早期采用转换或附加策略。

5.2. LLV 患者治疗

一线抗病毒药物经治疗后的 LLV 患者是否应继续原有治疗或换用其他药物尚无定论。AASLD (美国肝病协会) 建议[3], 接受 ETV 或 TDF 单药治疗的患者应继续单药治疗, 证据质量和确定性较低。尹国庆[22]等学者提出对于依从性好的患者, 调整抗病毒治疗方案可能是不必要的, 可以增加 ETV 的剂量来治疗 LLV, 该研究将未接受过 NAs 治疗的患者分为服用恩替卡韦 0.5 mg/d 和 1.0 mg/d 治疗两组, 发现后者抗病毒活性明显更高, 治疗 24 周后 HBV DNA 减少至 < 400 拷贝/mL。EASL 建议[4]对于 HBV DNA 稳定不下降的 (69 < HBV DNA < 2000 IU/mL) 患者更换另一种药物或在使用 ETV 的基础上联合使用 TDF 或 TAF, 证据的质量和确定性也很低。我国慢性肝炎防治指南提出[2] CHB 患者应用 ETV、TDF、TAF 或 TMF 治疗 48 周, HBV DNA 可检出者 (HBV DNA > 20 IU/mL), 排除依从性和检测误差后, 可调整 NAs 治疗 (应用 ETV 者换用 TDF 或 TAF, 应用 TDF 或 TAF 者换用 ETV, 或两种药物联合使用), 且特别提出合并肝硬化的 CHB 患者发生 LLV 时应在 24 周即更换治疗方案。张倩[5]等学者纳入 TDF 或 ETV 经治的 201 例 LLV 患者, 24 例 LLV 患者加用其他一线 NAs 治疗, 179 例患者维持初始治疗方案, 观察 24 周, 调整治疗方案组获得 CVR 的比率为 80%, 高于初始治疗方案组 27.1% ($P < 0.001$), 且患者 5 年和 10 年终末期肝病累积发生率低于继续原始治疗的患者 (0% vs 12.78%; 0% vs 26.95%, $P = 0.027$), 提示改变治疗方案的患者比继续原治疗方案的患者更容易达到完全病毒学抑制, 且有更好的长期临床结局。冉书容[17]团队针对 ETV 经治 CHB 患者发生 LLV 后转换为 TAF 继续治疗 48 周, 发现 55 例 LLV 患者获得 CVR 者 36 例 (65.5%), 日本学者 Ogawa 团队[23]对 34 例 ETV 经治后发生 LLV 患者转换为 TAF 治疗 48 周后, 发现 97.1% 的患者实现了 CVR。提示了对于接受 ETV 治疗的 LLV 患者, 转换为 TAF 是足够安全的, 并且在病毒学和生物化学方面都优于继续 ETV 单药治疗[24] [25]。

6. 总结

随着核酸检测技术的提高, 对 CHB 患者 HBV DNA 的监测可能有助于识别更多的 LLV 患者。持续的 LLV 状态揭示了当前 NAs 治疗的困境, 一线 NAs 经治 LLV 患者治疗策略仍缺乏统一共识。在 LLV 患者中继续原有治疗或改变策略获益的比较证据不足, 因此需要进一步的临床研究来阐明这些选择。

参考文献

- [1] World Health Organization (2024) Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Care and Treatment for People with Chronic Hepatitis B Infection. World Health Organization.
- [2] 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.
- [3] Terrault, N.A., Lok, A.S.F., McMahon, B.J., Chang, K., Hwang, J.P., Jonas, M.M., *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>
- [4] Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H.L.A., Papatheodoridis, G., *et al.* (2017) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **67**, 370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- [5] Zhang, Q., Peng, H., Liu, X., Wang, H., Du, J., Luo, X., *et al.* (2021) Chronic Hepatitis B Infection with Low Level Viremia Correlates with the Progression of the Liver Disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **9**, 850-859. <https://doi.org/10.14218/jeth.2021.00046>
- [6] Kim, J.H., Sinn, D.H., Kang, W., Gwak, G., Paik, Y., Choi, M.S., *et al.* (2016) 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>
- [7] Sarin, S.K., Kumar, M., Lau, G.K., Abbas, Z., Chan, H.L.Y., Chen, C.J., *et al.* (2015) Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B: A 2015 Update. *Hepatology International*, **10**, 1-98. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
- [8] 鲁凤民, 封波, 郑素军, 等. 核苷(酸)类似物经治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.
- [9] Sun, Y., Wu, X., Zhou, J., Meng, T., Wang, B., Chen, S., *et al.* (2020) Persistent Low Level of Hepatitis B Virus Promotes Fibrosis Progression during Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2582-2591.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.001>
- [10] Sinn, D.H., Lee, J., Goo, J., Kim, K., Gwak, G., Paik, Y., *et al.* (2015) Hepatocellular Carcinoma Risk in Chronic Hepatitis B Virus-Infected Compensated Cirrhosis Patients with Low Viral Load. *Hepatology*, **62**, 694-701. <https://doi.org/10.1002/hep.27889>
- [11] Kim, T., Sinn, D.H., Kang, W., Gwak, G., Paik, Y., Choi, M.S., *et al.* (2019) Hepatitis B Virus DNA Levels and Overall Survival in Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma Patients with Low-Level Viremia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **34**, 2028-2035. <https://doi.org/10.1111/jgh.14750>
- [12] Chen, Y., Yang, C., Kuo, H., Sheu, M., Feng, I., Liu, C., *et al.* (2024) Risk Factors and Nomogram Model for Hepatocellular Carcinoma Development in Chronic Hepatitis B Patients with Low-Level Viremia. *International Journal of Medical Sciences*, **21**, 1661-1671. <https://doi.org/10.7150/ijms.95861>
- [13] 邹铭南, 蔡大川, 任红. 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[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(9): 1117-1123.
- [14] 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]: [硕士学位论文]. 海口: 海南医学院, 2023.
- [15] Yoo, E. and Cho, H. (2017) Clinical Response to Long-Term Tenofovir Monotherapy in Korean Chronic Hepatitis B Patients. *Clinica Chimica Acta*, **471**, 308-313. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.06.019>
- [16] 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]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2024.
- [17] 冉书容, 刘洋, 雷兰. 恩替卡韦经治的慢性乙型肝炎患者发生低病毒血症危险因素及转换 TAF 治疗疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(5): 681-684.
- [18] Han, J., Guo, Y., Zhang, X., Zhang, Y., Sun, J., He, J., *et al.* (2023) Prevalence and Associated Factors of Low-Level Viremia in Chronic Hepatitis B Patients after Long-Term Therapy with Nucleos(t)ide Analogs. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, **34**, 53-61. <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.21978>
- [19] Koumbi, L. (2015) Current and Future Antiviral Drug Therapies of Hepatitis B Chronic Infection. *World Journal of Hepatology*, **7**, Article 1030. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i8.1030>
- [20] Allweiss, L., Volz, T., Giersch, K., Kah, J., Raffa, G., Petersen, J., *et al.* (2017) Proliferation of Primary Human Hepatocytes and Prevention of Hepatitis B Virus Reinfection Efficiently Deplete Nuclear CccDNA *in vivo*. *Gut*, **67**, 542-552. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312162>
- [21] Zhang, Q., Cai, D., Hu, P. and Ren, H. (2021) Low-Level Viremia in Nucleoside Analog-Treated Chronic Hepatitis B Patients. *Chinese Medical Journal*, **134**, 2810-2817. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001793>

-
- [22] Yin, G., Li, J., Zhong, B., Yang, Y. and Wang, M. (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>
- [23] Ogawa, E., Nomura, H., Nakamuta, M., Furusyo, N., Koyanagi, T., Dohmen, K., *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>
- [24] Li, Z., Li, L., Niu, X., Chen, S., Fu, Y., Wang, C., *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>
- [25] 谢露, 刘亚楠, 刘光伟, 等. 经治慢性乙型肝炎患者低病毒血症发生率和影响因素的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(7): 1334-1342.