

HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者停用核苷(酸)类似物治疗后 HBsAg、HBV DNA 及 ALT 的变化特征分析

吕樵岚^{1,2}, 刘丽³, 卿松³, 吉英杰³, 刘妍², 张超², 王福生^{1,2*}, 程勇前^{3*}

¹中国科学技术大学附属第一医院, 安徽合肥 230001; ²解放军总医院第五医学中心感染病医学部/国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京 100039; ³解放军总医院第五医学中心老年医学科, 北京 100039

[中图分类号] R575.1 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0641.2025.0613

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 吕樵岚, 刘丽, 卿松, 等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者停用核苷(酸)类似物治疗后 HBsAg、HBV DNA 及 ALT 的变化特征分析[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(9): 1076-1082.

[收稿日期] 2025-04-03 [录用日期] 2025-05-15 [上线日期] 2025-06-13

[摘要] **目的** 分析乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(HBsAg) < 1000 IU/ml 的乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg) 阴性慢性乙型肝炎(CHB) 患者停用核苷(酸)类似物(NAs) 治疗后 HBsAg、HBV 脱氧核糖核酸(DNA) 及谷丙转氨酶(ALT) 水平的变化特征。**方法** 本研究为回顾性队列研究。收集 2020 年 1 月—2023 年 6 月就诊于解放军总医院第五医学中心的 73 例 HBeAg 阴性的 CHB 患者进行分析。按基线 HBsAg 水平及停药策略将患者分为 3 组: HBsAg 阴性停药组($n=14$)、HBsAg 阳性停药组($n=25$) 及 HBsAg 阳性未停药组($n=34$)。所有患者均随访 48 周。比较 3 组的基线临床特征及随访期间病毒学、肝功能指标的变化情况; 采用单因素 logistic 回归分析各临床指标与 HBsAg 阳性停药患者 HBV DNA 复阳的相关性, 以及各临床指标与 HBsAg 阳性停药患者 HBsAg 下降是否 $>0.5 \log \text{IU/ml}$ 的相关性。**结果** 三组患者的性别、年龄、白蛋白、总胆红素基线水平差异无统计学意义($P>0.05$)。HBsAg 阳性停药组基线直接胆红素水平明显高于其余两组($P<0.05$), 而 HBsAg 阴性停药组淋巴细胞计数明显高于其余两组($P<0.05$)。随访 48 周后, HBsAg 阳性停药组 HBV DNA 复阳率(72.0%) 明显高于其余两组($P<0.001$), 3 组 ALT 升高累积发生率差异无统计学意义($P=0.260$)。HBsAg 阳性停药组 HBsAg 下降 $>0.5 \log \text{IU/ml}$ 的患者比例(24.0%) 明显高于 HBsAg 阳性未停药组(5.9%, $P<0.05$)。HBsAg 阳性停药组 HBsAg 上升 $>0.5 \log \text{IU/ml}$ 的患者比例(12.0%) 明显高于 HBsAg 阳性未停药组(0, $P<0.05$)。单因素 logistic 回归分析显示, 纳入分析的各项临床指标与 HBsAg 下降均无明显相关性($P>0.05$)。**结论** HBsAg 阴性患者停用 NAs 治疗安全性较高, 停药后 HBsAg 持续保持阴性, 病毒学复发及肝功能异常的风险较低。对于 HBsAg 阳性患者, 停药可促进部分患者 HBsAg 水平下降, 但也伴随 HBV DNA 复阳及 HBsAg 升高的风险, 应结合患者基线 HBsAg 水平及临床特征综合评估其停药决策。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 核苷(酸)类似物; 停药; HBV 表面抗原; HBV 脱氧核糖核酸(DNA) 复阳

Characteristics of changes in HBsAg, HBV DNA and ALT after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B

Lyu Qiao-Lan^{1,2}, Liu Li³, Qing Song³, Ji Ying-Jie³, Liu Yan², Zhang Chao², Wang Fu-Sheng^{1,2*}, Chen Yong-Qian^{3*}

¹First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China

²Department of Infectious Disease Medicine/National Clinical Research Center of Infectious Diseases, ³Department of Geriatrics, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

*Corresponding author. Wang Fu-Sheng, E-mail: fswang302@163.com; Chen Yong-Qian, E-mail: chengyq302@126.com

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2023YFC2308104, 2019YFC0840704), and the National Natural Science Foundation of China (82130019)

[Abstract] **Objective** To investigate the characteristics of changes in hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B virus

[基金项目] 国家重点研发计划(2023YFC2308104, 2019YFC0840704); 国家自然科学基金重点项目(82130019)

[作者简介] 吕樵岚, 硕士研究生, 主要从事乙肝功能性治愈方面的研究

[通信作者] 王福生, E-mail: fswang302@163.com; 程勇前, E-mail: chengyq302@126.com

(HBV) deoxyribonucleic acid (DNA), and alanine aminotransferase (ALT) levels following the cessation of nucleos(t)ide analogues (NAs) therapy in hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative chronic hepatitis B (CHB) patients with baseline HBsAg levels <1000 IU/ml.

Methods This retrospective cohort study analyzed 73 HBeAg-negative CHB patients treated at the Fifth Medical Centre of Chinese PLA General Hospital from January 2020 to June 2023. Patients were divided into 3 groups according to baseline HBsAg level and discontinuation strategy: HBsAg-negative discontinuation group ($n=14$), HBsAg-positive discontinuation group ($n=25$), and HBsAg-positive continuation group ($n=34$). All patients were followed for 48 weeks. Baseline clinical characteristics and changes in virological and hepatic biochemical indicators during follow-up were compared among the 3 groups. Univariate logistic regression analysis was performed to assess the correlation between clinical indicators and HBV DNA reappearance in HBsAg-positive discontinuation group, and between clinical indicators and HBsAg decline >0.5 log IU/ml in this group. **Results** There were no significant differences in the baseline levels of gender, age, albumin, and total bilirubin among the 3 groups ($P>0.05$). The baseline direct bilirubin level was significantly higher in HBsAg-positive discontinuation group than that in other groups ($P<0.05$), while the lymphocyte counts were significantly higher in HBsAg-negative discontinuation group ($P<0.05$). During the 48-week follow-up period, the HBV DNA reappearance rate in HBsAg-positive discontinuation group (72.0%) was significantly higher than that in other groups ($P<0.001$). There was no significant difference in the incidence of ALT elevation among the three groups ($P=0.260$). The proportion of patients with HBsAg decline >0.5 log IU/ml in HBsAg-positive discontinuation group (24.0%) was significantly higher than that in HBsAg-positive continuation group (5.9%, $P<0.05$). The proportion of patients with HBsAg increase >0.5 log IU/ml in HBsAg-positive discontinuation group (12.0%) was also significantly higher than that in HBsAg-positive continuation group (0%, $P<0.05$). Univariate logistic regression analysis revealed no significant association between the analyzed clinical indicators and HBsAg decline ($P>0.05$). **Conclusions** Discontinuation of NAs therapy in HBsAg-negative patients demonstrates high safety, with sustained HBsAg negativity post-cessation and low risks of viral relapse and liver function abnormalities. For HBsAg-positive patients, discontinuation may promote HBsAg decline in some individuals but is associated with risks of HBV DNA reappearance and HBsAg elevation. The decision to discontinue therapy should be comprehensively evaluated based on patients' baseline HBsAg levels and clinical characteristics.

[Key words] chronic hepatitis B; nucleos(t)ide analogues; drug discontinuation; hepatitis B surface antigen (HBsAg); HBV deoxyribonucleic acid (DNA) reappearance

慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是全球范围内重要的公共卫生问题, 与肝硬化和肝细胞癌等终末期肝病密切相关^[1], 严重危害国民健康^[2]。核苷(酸)类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 是全球慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的标准抗病毒治疗药物^[3-4], 能够有效抑制 HBV 的复制, 延缓疾病进展。然而, NAs 难以实现 HBV 表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 的清除, 仅约 1% 的乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBV e antigen, HBeAg) 阴性患者在长期治疗后达到功能性治愈的目标。因此, 大多数患者需终身服药, 而长期治疗存在依从性问题及潜在的药物毒性^[5]。

近年来, NAs 治疗“有限疗程”策略受到广泛关注, 逐步被视为实现 HBsAg 清除和功能性治愈新的探索方向。从 2012 年一项欧洲研究^[6]开始, 多项回顾性及前瞻性研究试图探索 NAs 停药的安全性及有效性^[7-10]。有研究发现, 停药后部分患者可出现 HBsAg 下降甚至清除, 其临床状态得到改善; 但与此同时, 病毒学复发和肝炎再激活的风险亦不容忽视^[11]。目前, 对于 HBeAg 阴性患者是否应停药仍缺乏统一共识。多项研究提示, 停药时的 HBsAg 水平可能是预测复发风险和判断预后的关键指标之一^[12-13]。在此背景下, 本研究对比分析了 HBsAg 阳

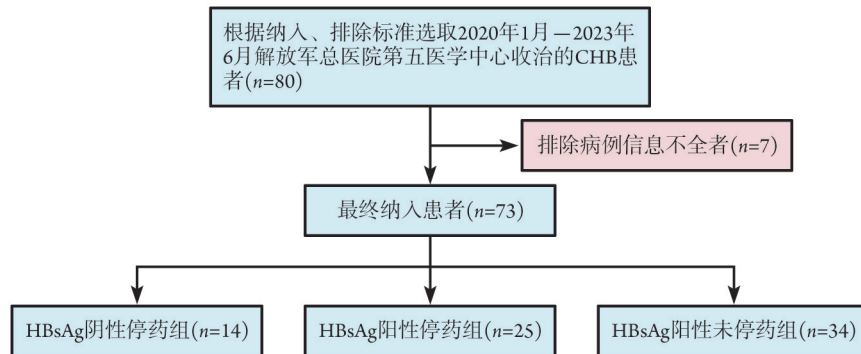
性停药组、HBsAg 阴性停药组及 HBsAg 阳性未停药组在 48 周随访期间 HBsAg 水平、HBV 脱氧核糖核酸 (DNA) 复阳、谷丙转氨酶 (ALT) 水平的变化特征, 旨在为 NAs 有限疗程策略的优化提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性队列研究。选取 2020 年 1 月—2023 年 6 月解放军总医院第五医学中心收治的 73 例 HBeAg 阴性 CHB 患者为研究对象。纳入标准: (1) 符合我国《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)》的诊断标准; (2) 达到 2015 年亚太肝病研究学会 (Asian Pacific Association for the Study of Liver, APASL) 慢性乙型肝炎诊疗指南推荐的停药标准: 应用 NAs 抗病毒治疗前 HBeAg 阳性, 达到 HBV DNA 低于检测下限、ALT 恢复正常、HBeAg 血清学转换后, 再使用 NAs 巩固治疗至少 3 年 (每隔 6 个月复查一次) 仍保持不变; (3) HBsAg <1000 IU/ml, 总胆红素 (total bilirubin, TBil) <20 $\mu\text{mol/L}$; (4) 年龄 18~60 岁; (5) 有完整记录的慢性 HBV 感染抗病毒治疗资料 (包括接受 NAs 抗病毒治疗前的肝功能、HBV DNA、乙肝血清学标志物化验结果、HBeAg 血清学转换时间等)。排除标准: (1) 妊娠或哺乳期; (2) 同时伴有甲型肝炎病毒 (HAV)、丙型肝炎病毒 (HCV)、丁型肝炎病毒

(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染;(3)曾应用任何一种干扰素进行抗病毒治疗;(4)诊断为肝硬化或既往有肝功能失代偿病史;(5)有肝细胞癌病史;(6)曾接受过或正在接受免疫调节剂治疗;(7)接受过实体器官或骨髓移植;(8)除乙型肝炎外还存在其他原因导致的肝脏疾病;(9)

曾长期使用可能具有肝毒性或肾毒性的药物。本研究获解放军总医院第五医学中心伦理委员会审批(2020053D)。根据停药状态及基线HBsAg水平(是否 <0.05 IU/ml)将患者分为3组:HBsAg阴性停药组($n=14$)、HBsAg阳性停药组($n=25$)和HBsAg阳性未停药组($n=34$)。患者筛选及分组情况见图1。



CHB, 慢性乙型肝炎; HBsAg, 乙型肝炎病毒表面抗原

图1 CHB患者筛选及分组流程

Fig.1 Patient screening and grouping process of CHB patients

1.2 实验室检测方法

1.2.1 生化检测 采用Beckman Coulter AU5831全自动生化分析仪及其试剂(德国Beckmann公司)检测ALT等。ALT <40 U/L为阴性。

1.2.2 HBsAg定量检测 采用Alinity全自动化学发光免疫分析仪(美国雅培公司)检测, HBsAg定量检测下限为0.05 IU/ml。

1.2.3 HBV DNA定量检测 采用HBV核酸定量检测试剂盒(湖南圣湘生物科技有限公司), 在ABI7500荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems公司)上采用实时荧光定量聚合酶链式反应法检测血清HBV DNA水平, HBV DNA <20 IU/ml为阴性。

1.3 复查及分组 根据病例资料, 收集所有患者每4周一度的复查结果, 于医院病历系统中收集患者的病情变化情况, 以及HBsAg、HBV DNA、ALT、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)、白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、白蛋白(albumin, ALB)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、TBil、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)等。根据指南及相关研究, ALT >40 U/L为ALT升高, HBV DNA >20 IU/ml为HBV DNA复阳, HBsAg阳性停药组停药后HBsAg高于基线水平即为HBsAg升高。

1.4 指标分析 比较3组间停药后ALT水平升高和HBV DNA复阳事件发生率的差异; 采用单因素logistic回归分析探讨收集的各项临床指标与HBsAg阳性停药组患者HBV DNA复阳的相关性。此外, 将停药后HBsAg变化幅度 >0.5 log IU/ml(上升或下降)定义为显著变化, 对比分析HBsAg阴性停药组与

HBsAg阳性停药组患者显著变化的比例及组间差异, 并对各项临床指标与HBsAg阳性停药组患者发生HBsAg下降 >0.5 log IU/ml的相关性进行单因素logistic回归分析。

1.5 统计学处理 采用SPSS 27.0软件进行统计分析。计量资料以Kolmogorov-Smirnov检验进行正态分布检验, 正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析; 非正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验, 进一步两两比较采用Dunn检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素logistic回归分析HBsAg、HBV DNA变化的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组基线资料比较 三组患者停药时的年龄、性别、HBsAg、淋巴细胞、白蛋白、胆碱酯酶、ALT、AST、TBil、WBC、Hb、PLT等一般临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 但HBsAg阳性停药组DBil水平明显高于其余两组($P<0.05$)(表1)。

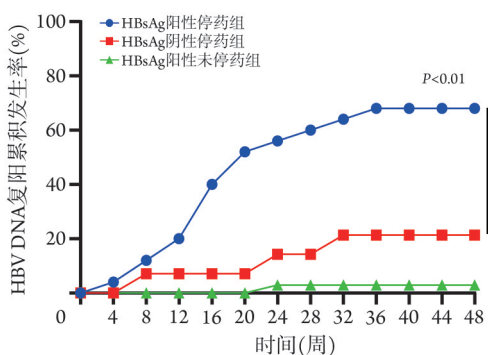
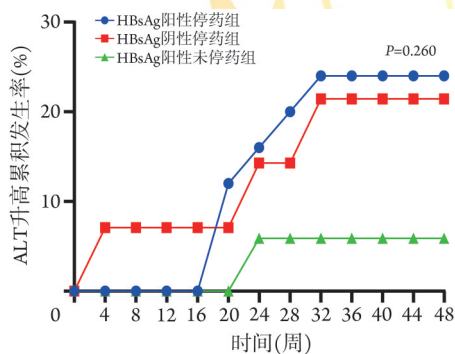
2.2 三组患者复查期间发生ALT水平升高和HBV DNA复阳事件的比较 三组CHB患者复查48周内的ALT升高累积发生率差异无统计学意义($P>0.05$); 三组患者的ALT水平升高集中发生在16~32周(图2A)。HBsAg阳性停药组复查48周时HBV DNA复阳累积发生率(72.0%)明显高于HBsAg阴性停药组(21.4%)及HBsAg阳性未停药组(5.9%)($P<0.01$ 或 $P<0.001$); HBsAg阳性停药组患者HBV DNA复阳主要集中在停药初期20周内(图2B)。此外, 纳入分析的各项临床

表1 HBsAg 阳性停药组、HBsAg 阴性停药组和HBsAg 阳性未停药组 CHB 患者停药时的基线资料

Tab.1 Baseline clinical characteristics of CHB patients upon treatment cessation in HBsAg-positive discontinuation, HBsAg-negative discontinuation, and HBsAg-positive continuation groups

项目	HBsAg 阴性停药组 (n=14)	HBsAg 阳性未停药组 (n=34)	HBsAg 阳性停药组 (n=25)	F/ χ^2	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	48(42, 54)	46(42, 51)	51(42, 58)	0.213	0.899
性别[例(%)]				0.913	0.634
男	10(71.4)	26(76.5)	21(84.0)		
女	4(28.6)	8(23.5)	4(16.0)		
HBsAg[IU/ml, M(Q ₁ , Q ₃)]	<0.05 ^a	167.9(49.9, 418.9)	157.7(13.1, 431.6)	3.270	0.190
淋巴细胞[×10 ⁹ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.9(1.6, 2.7)	1.7(1.4, 2.2)	1.5(1.4, 1.9)	4.746	0.093
白蛋白[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	45.0(44.0, 46.0)	47.0(44.0, 49.5)	47.0(44.0, 49.5)	2.228	0.328
DBil[μmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	3.75(2.1, 4.7)	3.7(2.9, 4.9)	4.9(3.9, 6.8) ⁽¹⁾⁽²⁾	7.236	0.027
胆碱酯酶[U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	8466.5(8043.5, 9032.3)	9033.0(7606.5, 9901.3)	8529.0(7725.0, 9371.5)	0.603	0.740
ALT[U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	21.0(16.5, 30.0)	20.50(16.8, 32.0)	21.0(15.5, 28.5)	0.230	0.893
AST[U/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	24.5(19.3, 31.3)	23.0(19.0, 27.3)	22.0(17.5, 28.0)	1.560	0.458
TBil[μmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	14.3(11.1, 17.2)	12.9(9.9, 16.5)	16.7(11.4, 22.3)	3.725	0.155
WBC[×10 ⁹ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	5.4(4.4, 7.4)	5.3(4.3, 6.1)	5.3(4.6, 6.2)	0.185	0.912
Hb[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	158.0(154.3, 165.0)	152.0(144.8, 159.3)	158.5(145.8, 165.0)	2.960	0.228
PLT[×10 ⁹ /L, M(Q ₁ , Q ₃)]	224.0(169.0, 265.0)	203.5(164.0, 241.5)	197.5(156.5, 228.3)	1.177	0.555

HBsAg. 乙型肝炎病毒表面抗原; CHB. 慢性乙型肝炎; DBil. 直接胆红素; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; TBil. 总胆红素; WBC. 白细胞; PLT. 血小板; Hb. 血红蛋白; ^a该组患者 HBsAg<0.05 IU/ml, 均低于检测下限; 与 HBsAg 阴性停药组比较, (1)P<0.05; 与 HBsAg 阳性未停药组比较, (2)P<0.05



HBsAg. 乙型肝炎病毒表面抗原; CHB. 慢性乙型肝炎; ALT. 谷丙转氨酶; HBV DNA. 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸

图2 三组 CHB 患者在随访复查期间的 ALT 水平升高累积发生率(A)和 HBV DNA 复阳累积发生率(B)的比较

Fig.2 Comparison of cumulative incidence of ALT elevation (A) and HBV DNA re-positivity (B) among the three CHB patient groups

指标与 HBV DNA 复阳均无明显相关性(P>0.05, 表2)。

2.3 HBsAg 阳性停药组与未停药组复查 48 周 HBsAg 变化情况 HBsAg 阳性停药组 25 例中有 6 例(24.0%) HBsAg 下降>0.5 log IU/ml, 占比明显高于 HBsAg 阳性

表2 HBsAg 阳性停药组 HBV DNA 复阳影响因素的单因素 logistic 回归分析

Tab.2 Univariate logistic regression analysis of factors related to HBV DNA reappearance in HBsAg-positive patients after discontinuation of therapy

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
年龄	0.003	0.042	0.001	0.995	1.002(0.921~1.086)
性别	0.182	1.252	0.021	0.884	1.200(0.103~13.951)
HBsAg	0.006	0.004	2.809	0.094	1.006(0.999~1.014)
ALT	0.066	0.063	1.093	0.296	1.068(0.944~1.210)
AST	0.060	0.079	0.570	0.450	1.061(0.909~1.239)
TBil	-0.042	0.075	0.313	0.576	0.959(0.828~1.111)
WBC	0.629	0.473	1.767	0.184	1.876(0.742~4.744)
Hb	-0.005	0.034	0.025	0.874	0.995(0.931~1.063)
PLT	0.016	0.012	1.841	0.175	1.061(0.993~1.040)
淋巴细胞	3.151	2.167	2.115	0.146	23.368(0.334~1633.397)
白蛋白	-0.052	0.156	0.112	0.738	0.949(0.699~1.289)
DBil	0.166	0.208	0.639	0.424	1.181(0.785~1.776)
胆碱酯酶	0.000	0.000	0.108	0.743	1.000(1.000~1.001)

HBsAg. HBV 表面抗原; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; TBil. 总胆红素; WBC. 白细胞; Hb. 血红蛋白; PLT. 血小板; DBil. 直接胆红素

未停药组[5.9%(2/34), $P<0.05$, 图3A]。同时, 停药也增加了患者HBsAg升高的风险, HBsAg阳性停药组有3例(12.0%)HBsAg上升 >0.5 log IU/ml, 占比明显高于HBsAg阳性未停药组[0(0/34), $P<0.05$, 图3B]。HBsAg阴性停药组复查48周内全部保持HBsAg阴性。纳入分析的各项临床指标与HBsAg下降 >0.5 log IU/ml均无明显相关性($P>0.05$, 表3)。

3 讨论

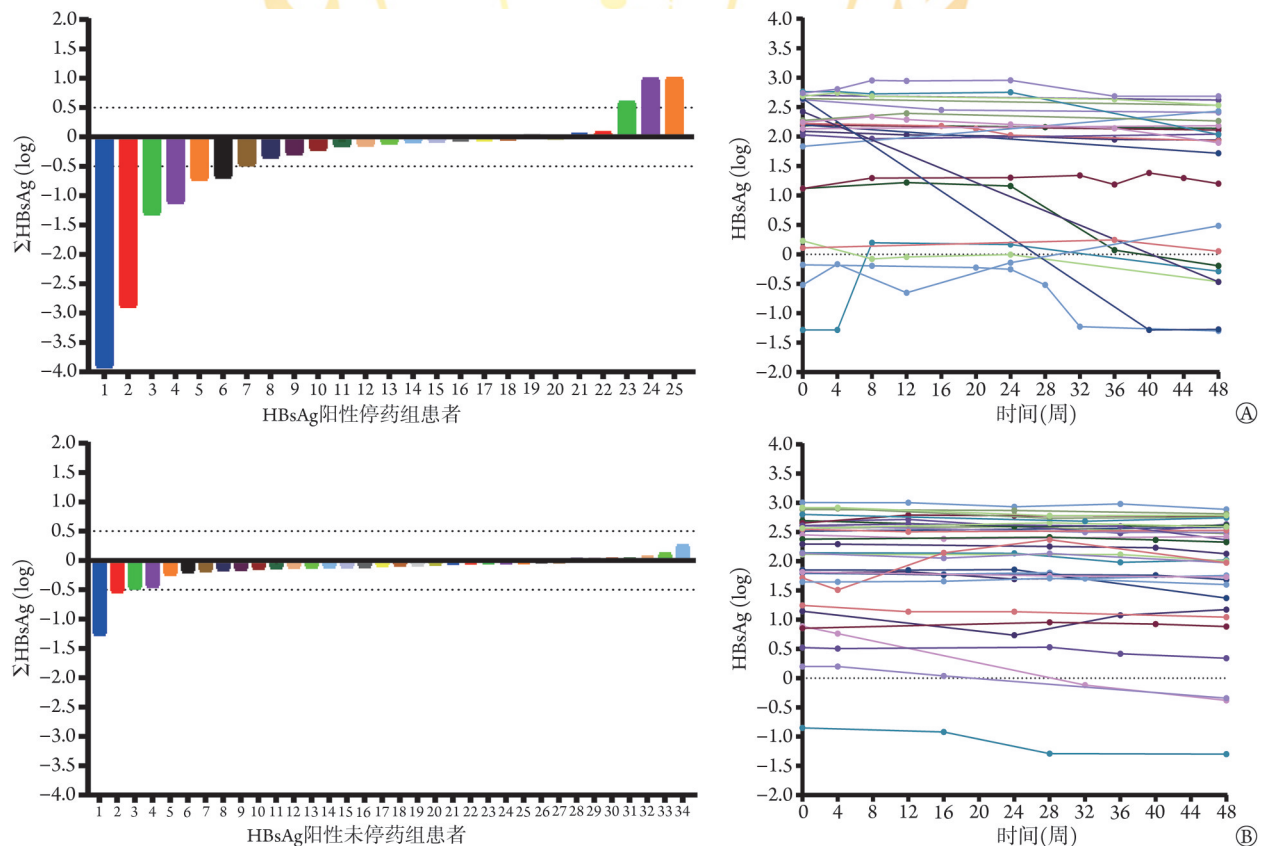
由于现行的抗病毒治疗很少能实现HBsAg清除, 需要探索新的策略来实现HBsAg的清除(即功能性治愈)。NAs有限疗程是CHB治疗的一种新策略, 也是国际上治疗CHB的热点方向之一。随着NAs治疗的进行, HBV DNA和HBsAg水平下降, HBV特异性T细胞免疫功能恢复, 即可清除HBsAg。目前停止NAs治疗的研究结果大多不一致^[14-15], 可能与NAs停药时的HBsAg水平或抗病毒治疗持续时间有关。停药后病毒反弹呈现“双刃剑效应”: 部分患者经历短暂肝炎活动后伴随HBsAg清除(“有益复发”), 另一部分则发展为持续病毒活跃甚至肝功能失代偿(“有害复发”)。决定这两种结局的关键在于宿主

表3 HBsAg阳性停药患者HBsAg下降 >0.5 log IU/ml影响因素的单因素logistic回归分析

Tab. 3 Univariate logistic regression analysis of whether a decrease in HBsAg >0.5 log IU/ml in HBsAg-positive patients after discontinuation of therapy

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
年龄	0.031	0.047	0.415	0.519	1.031(0.940~1.131)
性别	1.447	1.144	1.600	0.206	4.250(0.451~40.013)
ALT	0.038	0.063	0.371	0.542	1.039(0.919~1.175)
AST	0.049	0.071	0.467	0.495	1.050(0.913~1.207)
TBil	-0.088	0.088	1.011	0.315	0.916(0.771~1.087)
HBsAg	0.001	0.002	0.34	0.560	1.001(0.997~1.006)
WBC	0.163	0.444	0.135	0.713	1.177(0.493~2.812)
Hb	0.022	0.045	0.237	0.626	1.022(0.936~1.116)
PLT	-0.013	0.013	1.051	0.305	0.987(0.963~1.012)
淋巴细胞	-2.686	1.891	2.017	0.156	0.068(0.002~2.774)
白蛋白	-0.185	0.173	1.147	0.284	0.831(0.592~1.166)
DBil	-0.120	0.212	0.321	0.571	0.887(0.585~1.344)

HBsAg, HBV表面抗原; ALT, 谷丙转氨酶; AST, 谷草转氨酶; TBil, 总胆红素; WBC, 白细胞; PLT, 血小板; Hb, 血红蛋白; DBil, 直接胆红素



HBsAg, 乙型肝炎病毒表面抗原; CHB, 慢性乙型肝炎

图3 HBsAg阳性停药组($n=25$)及HBsAg阳性未停药组($n=34$)CHB患者随访48周后HBsAg相对于基线的变化值及相应的每例患者HBsAg在各个随访时间点的变化曲线

Fig. 3 Changes in HBsAg levels from baseline to week 48 and the HBsAg fluctuation curves at each follow-up time point of individual patients in 25 HBsAg-positive treatment-discontinued CHB patients and 34 HBsAg-positive treatment-continued CHB patients

特异性免疫清除能力的恢复。研究证实,符合亚太停药标准且未接受再治疗者的HBsAg阴转率明显高于再治疗组^[16],提示适度的病毒反弹可能激活机体的免疫应答。这一发现将研究的焦点转向宿主免疫重建的机制。本研究分析了HBeAg阴性CHB患者停止NAs治疗后的复发风险,希望能为CHB患者NAs的有限疗程策略提供更多证据。

本研究对HBsAg<1000 IU/ml的HBeAg阴性CHB患者停用NAs治疗后HBsAg、HBV DNA及ALT水平的变化特征进行分析,结果发现所有HBsAg阴性患者(停药时HBsAg<0.05 IU/ml)停药后,在复查48周内HBsAg持续保持阴性,且ALT水平升高及HBV DNA复阳风险较低,与未停药组接近,表明停药策略对于HBsAg阴性患者安全性良好,推荐符合该条件的患者结合临床指标尝试停药。目前的NAs停药临床研究设计中多缺乏HBsAg阴性患者停药的数据,本研究为HBsAg阴性患者的停药提供了新的证据。对于HBsAg阳性患者(停药时0.05 IU/ml<HBsAg<1000 IU/ml),停药后HBV DNA复阳的风险明显高于未停药组,但ALT升高的风险与未停药组无明显差异。此外,本研究发现,停药组患者HBsAg平均下降幅度更大,且HBsAg下降>0.5 log IU/ml的患者比例也明显高于未停药组,提示停药有助于促进HBsAg的清除。然而,部分患者HBsAg水平出现反弹,HBsAg上升>0.5 log IU/ml的风险亦高于未停药组,提示在这一人群中,需谨慎制定停药策略,未来应进一步探索预测HBsAg反弹的影响因素。

2019年一项纳入11项研究1716例亚洲CHB患者的系统评价结果显示,NAs停药时的HBsAg水平与病毒学复发及临床复发均有关,停药时HBsAg<100 IU/ml的患者,停药后39个月时其功能性治愈率为21.1%~58.8%^[12]。因此,NAs停药时HBsAg的水平引起了研究者的关注。2022年一项纳入1552例CHB患者的国际多中心、多人种队列研究(RETRACT-B Study)显示,在NAs停药后随访4年,停药时HBsAg水平低的患者HBsAg清除率更高,且存在种族、地域等差异^[17]。该研究发现,对于亚洲CHB患者,停药时HBsAg水平<100 IU/ml者,其HBsAg清除率为33%;对于欧洲白种人CHB患者,停药时HBsAg水平<1000 IU/ml者,其HBsAg清除率为41%。一项结合其他病毒学指标的研究发现,HBsAg<100 IU/ml+HBV RNA(-),或HBsAg<100 IU/ml+乙型肝炎核心相关抗原(hepatitis B core-related antigen, HBcrAg)<4 log IU/ml的CHB患者,其停药后的复发率更低^[18]。综上,停药时的HBsAg水平与患者停药后的预后密切相关。

对于哪些患者可安全地实现停药后功能性治愈,

目前的研究仍缺乏准确性和稳定性。Sonneveld等^[19]发现,HBsAg阳性且HBeAg阴性的患者停药后第24周时HBV DNA<100 IU/ml且HBsAg<100 IU/ml与后续临床复发风险低及HBsAg的清除呈正相关。根据既往研究结果,HBV DNA和HBcrAg均为CHB患者停药后HBsAg下降的强预测因子^[20-21]。但这两种标志物也有其局限性。HBcrAg水平在治疗过程中降低可能导致低于检测的下限,尤其是在HBeAg阴性患者中,因此该检测可能无法反映持续较低的共价闭环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)水平。同样,Liu等^[22]发现,缺乏高敏感度的HBV RNA检测方法可能导致较低水平的RNA无法被检测到。在检测和定量方法方面,病毒标志物(尤其是HBV RNA)检测临界值的标准化对于各项不同研究的比较至关重要。Sonneveld等^[23]汇总了多个大规模队列的研究发现,停药时联合分析HBcrAg、HBsAg水平可预测HBsAg的血清清除率。此外,病毒标志物的各种组合也显示出了预测治疗结束后免疫反应恢复情况的潜力,但预测乙肝停药复发风险模型(surface antigen, core-related antigen, age, ALT, and tenofovir for HBV, SCALE-B)评分的证据最为充分^[24],已在临床复发、再治疗和HBsAg清除方面得到验证。本研究未发现纳入的各项停药时的临床指标与HBsAg下降或清除具有明显相关性,可能与样本量较小或纳入考察的临床指标较少有关,此外还需考虑影响HBsAg清除率的地域因素,如HBV基因型、HBV感染的持续时间和宿主遗传因素,这可能是亚洲研究中HBsAg清除率持续较低的原因^[17,25]。

本研究存在的不足之处:(1)队列建立较早,基于2015年APASL CHB诊疗指南纳入患者,当时的停药标准为HBsAg<1000 IU/ml,而最新的CHB防治临床指南(2022年版)建议的患者停药标准为HBsAg<100 IU/ml。(2)样本量较小且随访时间较短,未能将HBV RNA和HBcrAg等关键指标纳入随访监测,也未全面收集未停药组的治疗方案差异及吸烟、饮酒、体重指数(BMI)等混杂因素信息,可能影响结果的可靠性。本研究观察到的部分HBsAg阳性患者出现HBV DNA复阳及ALT异常现象,可能与患者个体异质性及检测敏感度有关。由于样本量小,无法进行多因素分析以明确停药后DNA复阳的影响因素。因此,下一步需建立符合最新临床指南的停药队列、延长随访时间,并完善随访及各项指标的检测,以更全面准确地解读和阐明不同分组患者停药后HBsAg、HBV DNA及ALT等主要指标的动态变化。

综上所述,本研究验证了HBsAg阴性患者停药的安全性,同时证实了NAs经治的、HBsAg达到低水平(<1000 IU/ml)的CHB患者在停止抗病毒治疗后

存在不同的临床转归。未来需进一步探讨影响NAs经治患者临床转归的免疫学和病毒学影响因素，从而精准指导HBsAg<1000 IU/ml患者停药的临床决策。

【参考文献】

- [1] 冯芷倩, 鲍春梅, 汪海燕, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染患者中性粒细胞活性氧的生成特点及临床意义[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(8): 936-943.
- [2] World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. [2025-04-15]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [3] 纪冬, 杨永平. 慢性乙型肝炎临床热点问题解析[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(2): 132-137.
- [4] 贺潇瑾, 龙云铸, 周娟, 等. 血清乙型肝炎病毒RNA监测聚乙二醇干扰素治疗核苷(酸)类似物经治低病毒载量慢性乙型肝炎患者疗效[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(10): 1091-1095.
- [5] Wong GL, Lemoine M. The 2024 updated WHO guidelines for the prevention and management of chronic hepatitis B: main changes and potential implications for the next major liver society clinical practice guidelines[J]. J Hepatol, 2025, 82(5): 918-925.
- [6] Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir[J]. Gastroenterology, 2012, 143(3): 629-636.e1.
- [7] Ha M, Zhang G, Diao S, et al. A prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients with stringent cessation criteria for adefovir[J]. Arch Virol, 2012, 157(2): 285-290.
- [8] Karakaya F, Özer S, Kalkan Ç, et al. Discontinuation of lamivudine treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a pilot study with long-term follow-up[J]. Antivir Ther, 2017, 22(7): 559-570.
- [9] Cao J, Chi H, Yu T, et al. Off-treatment hepatitis B virus (HBV) DNA levels and the prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: a prospective stop study[J]. J Infect Dis, 2017, 215(4): 581-589.
- [10] Papatheodoridis GV, Rigopoulou EI, Papatheodoridi M, et al. DARING-B: discontinuation of effective entecavir or tenofovir disoproxil fumarate long-term therapy before HBsAg loss in non-cirrhotic HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther, 2018, 23(8): 677-685.
- [11] Anderson RT, Choi HSJ, Lenz O, et al. Association between seroclearance of hepatitis B surface antigen and long-term clinical outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection: systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(3): 463-472.
- [12] Liu J, Li T, Zhang L, et al. The role of hepatitis B surface antigen in nucleos(t)ide analogues cessation among Asian patients with chronic hepatitis B: a systematic review[J]. Hepatology, 2019, 70(3): 1045-1055.
- [13] Huang D, Wu D, Wang P, et al. End-of-treatment HBcrAg and HBsAb levels identify durable functional cure after Peg-IFN-based therapy in patients with CHB[J]. J Hepatol, 2022, 77(1): 42-54.
- [14] Liem KS, Fung S, Wong DK, et al. Limited sustained response after stopping nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B: results from a randomised controlled trial (Toronto STOP study) [J]. Gut, 2019, 68(12): 2206-2213.
- [15] Seto WK, Hui AJ, Wong VW, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study[J]. Gut, 2015, 64(4): 667-672.
- [16] van Bömmel F, Berg T. Risks and benefits of discontinuation of nucleos(t)ide analogue treatment: a treatment concept for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatol Commun, 2021, 5(10): 1632-1648.
- [17] Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, et al. Off-therapy response after nucleos(t)ide analogue withdrawal in patients with chronic hepatitis B: an international, multicenter, multiethnic cohort (RETRACT-B study) [J]. Gastroenterology, 2022, 162(3): 757-771.e4.
- [18] Xie Y, Li M, Ou X, et al. HBeAg-positive patients with HBsAg < 100 IU/ml and negative HBV RNA have lower risk of virological relapse after nucleos(t)ide analogues cessation[J]. J Gastroenterol, 2021, 56(9): 856-867.
- [19] Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, et al. HBV DNA and HBsAg levels at 24 weeks off-treatment predict clinical relapse and HBsAg loss in HBeAg-negative patients who discontinued antiviral therapy [J]. Gastroenterology, 2024, 166(1): 168-177.e8.
- [20] 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.e7.
- [21] Hume SJ, Wong DK, Yuen MF, et al. High end-of-treatment hepatitis B core-related antigen levels predict hepatitis flare after stopping nucleos(t)ide analogue therapy[J]. Liver Int, 2024, 44(10): 2605-2614.
- [22] Liu Y, Xue J, Liao W, et al. Serum HBV RNA dynamic and drug withdrawal predictor value in patients with chronic HBV infection on long-term nucleos(t)ide analogue (NA) therapy[J]. J Clin Gastroenterol, 2020, 54(8): e73-e82.
- [23] Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, et al. Probability of HBsAg loss after nucleos(t)ide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels[J]. J Hepatol, 2022, 76(5): 1042-1050.
- [24] Kaewdech A, Assawasuwannakit S, Sripongpun P, et al. Clinical utility of SCALE-B to predict hepatitis B virus relapse, hepatitis B surface antigen loss after antiviral cessation in Asian patients after 2-year follow-up[J]. Front Med, 2022, 9: 859430.
- [25] Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: a systematic review[J]. Hepatology, 2016, 63(5): 1481-1492.

(责任编辑: 张小利)