

非活动性HBsAg携带者HBV再激活及其临床特征

廖雪姣¹, 孙丽琴², 董京科¹, 张丽娜¹, 马拯华¹, 韦秋煜¹, 郑国琴¹, 刘甲野^{3,4} (1.深圳市第三人民医院 肝病研究所, 广东 深圳 518112; 2.深圳市第三人民医院 感染科, 广东 深圳 518112; 3.深圳大学 公共卫生学院, 广东 深圳 518073; 4.山东省疾病预防控制中心 免疫预防管理所, 济南 250014)

摘要: 目的 探讨非活动性乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 携带者乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 再激活的发生率及临床特征。方法 以2014年1月至2019年12月于深圳市第三人民医院随访的64例非活动性HBsAg携带者为研究对象, 6~12个月随访1次, 收集HBV再激活发生情况、肝功能 [包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil) 和 γ -谷氨酰转氨酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT)] 及肝组织病理学结果、HBV再激活发生后的临床结局等。采用Kaplan-Meier法估计累积HBV再激活率; 采用单因素和多因素Cox比例风险模型进行HBV再激活的影响因素分析。结果 与基线相比, 发现HBV再激活时研究对象的ALT [7.69% (2/26) vs 0% (0/26)], AST [0% (0/26) vs 0% (0/26)], TBil [19.23% (5/26) vs 19.23% (5/26)] 和GGT [3.85% (1/26) vs 0% (0/26)] 异常率差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。基线和发现HBV再激活时研究对象HBV DNA ≥ 2000 IU/ml比例分别为0% (0/26)、46.15% (12/26), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15.600$, $P < 0.001$); HBV再激活者基线HBeAg均为阴性, 发现HBV再激活时有1例HBeAg复阳 ($P = 1.000$)。HBV再激活后共6例进行了肝脏穿刺病理检查, 4例为G1S1, 1例为G1-2S2, 1例为G1S2。多因素Cox比例风险模型分析表明基线HBV DNA ≥ 100 IU/ml者发生HBV再激活的风险是基线HBV DNA < 100 IU/ml者的2.62倍 ($HR = 2.62$, 95%CI: 1.04~6.58, $P = 0.041$)。随访12个月时累积HBV再激活率为37.1% (26/64, 95%CI: 21.4%~49.6%)。基线HBV DNA ≥ 100 IU/ml者随访12个月时累积HBV再激活率 (43.8%, 95%CI: 22.4%~59.3%) 显著高于基线HBV DNA < 100 IU/ml者 (24.3%, 95%CI: 2.9%~40.9%), 差异有统计学意义 (Log-rank $\chi^2 = 4.50$, $P = 0.03$)。HBV再激活后的2次随访发现, 累积3例未经抗病毒治疗实现病毒学抑制, 5例启动抗病毒治疗后实现了病毒学抑制, 1例实现HBsAg自发清除; 随访患者ALT均在正常范围内。结论 非活动性HBsAg携带者可出现HBV再激活, 基线较高的HBV DNA水平 (≥ 100 IU/ml) 是非活动性HBsAg携带者HBV再激活的独立危险因素。提示对于非活动性HBsAg携带者应加强随访, 及时发现HBV再激活, 并对HBV再激活者采取更积极的组织学检查和抗病毒治疗策略。

关键词: HBsAg携带者; 非活动性; HBV再激活; 发生率; 影响因素; 临床特征

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.04.009

基金项目: 国家自然科学基金 (81803299); 深圳市基础研究专项 (JCYJ20190809160213289); 山东省自然科学基金 (ZR2019PH046); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2015WS0285)

通讯作者: 刘甲野 Email: liujiaye1984@163.com

Incidence and clinical characteristics of HBV reactivation in inactive hepatitis B virus surface antigen carriers

Liao Xuejiao¹, Sun Liqin², Dong Jingke¹, Zhang Lina¹, Ma Zhenghua¹, Wei Qiuyu¹, Zheng Guoqin¹, Liu Jiaye^{1,3} (1. Institute of Hepatology, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, Guangdong Province, China; 2. Department of Infectious Diseases, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, Guangdong Province, China; 3. School of Public Health, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China; 4. Department of Immune Prevention Management, Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250014, China)

Abstract: Objective To investigate the incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus (HBV) reactivation in inactive hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) carriers.

Methods A total of 64 inactive HBsAg carriers in Shenzhen Third People's Hospital from January 2014 to December 2019 were enrolled and followed up every 6~12 months. Information including HBV reactivation, liver biochemistry [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil) and gamma-glutamyltransferase (GGT)], pathological characteristics of liver injury and outcomes of HBV reactivation were collected during the following-up. Kaplan-Meier method was used to estimate cumulative probabilities of HBV reactivation and multivariable Cox proportional hazards model was used to explore the risk factors of HBV reactivation. **Results** Compared with baseline, there were no significant differences on the abnormal rate of ALT [7.69% (2/26) vs 0% (0/26)], AST [0% (0/26) vs 0% (0/26)], TBil [19.23% (5/26) vs 19.23% (5/26)] and GGT [3.85% (1/26) vs 0% (0/26)] of objects when HBV reactivation was found. The ratio of objects with HBV DNA \geq 2000 IU/ml were 0% (0/26) and 46.15% (12/26) on baseline and when HBV reactivation was found, respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 15.600$, $P < 0.001$). HBeAg of objects with HBV reactivation was negative on baseline, and there was one case whose HBeAg converted from negative to positive when HBV reactivation was found ($P = 1.000$). A total of six cases underwent liver puncture pathology after HBV reactivation, among whom four patients presented G1S1, one presented G1-2S2 and one presented G1S2, respectively. Multivariable Cox proportional hazards model showed that patients with baseline HBV DNA \geq 100 IU/ml had a 2.62-fold risk of HBV reactivation than those with baseline HBV DNA $<$ 100 IU/ml ($HR = 2.62$, 95%CI: 1.04~6.58, $P = 0.041$). The cumulative probabilities of HBV reactivation was 37.1% (26/64, 95%CI: 21.4%~49.6%) at 12 months of follow-up. The cumulative probabilities of HBV reactivation in patients with baseline HBV DNA \geq 100 IU/ml (43.8%, 95%CI: 22.4%~59.3%) was significantly higher than that in patients with baseline HBV DNA $<$ 100 IU/ml (24.3%, 95%CI: 2.9%~40.9%), and the difference was statistically significant (Log-rank $\chi^2 = 4.50$, $P = 0.03$). During the follow-up after HBV reactivation, a total of 3 cases achieved HBV DNA suppression, without antiviral therapy, 5 cases achieved HBV DNA suppression after antiviral therapy, one case achieved HBsAg clearance, and all the patients presented normal ALT levels. **Conclusions** HBV reactivation can occur in inactive HBsAg carriers. Higher baseline HBV DNA level (\geq 100 IU/ml) was an independent risk factor of HBV reactivation. Surveillance should be strengthened in inactive HBsAg carriers to detect HBV reactivation timely. Histology examination and aggressive antiviral strategy are necessary for HBsAg carriers with HBV reactivation.

Key words: Hepatitis B virus surface antigen carriers, inactive; HBV reactivation; Incidence; Influence factors; Clinical characteristics

乙型肝炎一直是我国重点控制的传染病之一。据估计,目前我国一般人群乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性率为5%~6%,慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者约7000万例,其中慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者有2000万~3000万例^[1-3]。目前我国现存的慢性HBV感染者多为围生期或婴幼儿时期感染,随着HBV自然史的演变,乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性的慢性HBV感染(非活动性HBsAg携带)者所占比例逐渐增高。既往研究发现,在接受化学治疗、免疫抑制剂治疗或器官移植的非活动性HBsAg携带者中HBV再激活发生率可达90%以上,最高可引发50%以上的急性肝衰竭和25%的病死率^[4-6]。但非活动性HBsAg携带者自发的HBV再激活发生率、临床特征和转归尚未明确,了解该人群HBV再激活发生强度和特征对HBV再激活的临床诊断和治疗具有重要意义。为此,本研究通过一项回顾性队列研究分析了非活动性HBsAg携带者的HBV再激活发生率及临床特征,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以2014年1月至2019年12月在深圳市第三人民医院随访的非活动性HBsAg携带者作为研究对象进行回顾性队列研究。纳入标准:①诊断为非活动性HBsAg携带者,即血清HBsAg阳性、HBeAg阴性、乙型肝炎病毒e抗体(hepatitis B virus e antibody, HBeAb)阳性,HBV DNA $< 2 \times 10^3$ IU/ml,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)在正常范围内(0~45 U/L),影像学检查无疾病进展征象^[7];②基线HBV血清学指标、肝脏生物化学指标及HBV DNA等信息完整;③既往未接受过抗病毒治疗或保肝药物治疗;④至少有1次随访记录,且在随访中进行HBV DNA和肝脏生物化学检查。排除标准:①合并人类免疫缺陷病毒、结核分枝杆菌、除HBV外的其他肝炎病毒感染;②患有肿瘤、免疫缺陷病及严重肝、肾等系统疾病;③接受化学治疗、免疫抑制剂治疗或器官移植。本研究经深圳市第三人民医院伦理委员会审批同意(2019-133)。

1.2 资料收集及随访 研究对象的基线信息为首次来医院并明确诊断为非活动性HBsAg携带者时的数据。随后每间隔约6~12个月随访1次,随访终止时间为2020年6月31日。每次随访收集所有研究对象的HBV DNA、HBV血清学指标及肝脏生物化学指标,并收集部分研究对象的肝组织病理学检查结

果。研究主要结局为HBV再激活,其判定标准为处于免疫控制期的非活动性HBsAg携带者HBV DNA较基线升高 $\geq 2 \times \lg$ IU/ml及以上,或HBV DNA由低于检测下限到可检测^[7]。此外,本研究还评估了研究对象出现HBV再激活后HBV DNA和ALT的动态变化。

参考《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》^[8]中抗病毒治疗的推荐意见,本院在非活动性HBsAg携带者出现HBV再激活后推荐其进行肝组织活检或无创性检查,若有明显肝脏炎症或纤维化,不论ALT水平如何均推荐进行抗病毒治疗;如患者拒绝进行肝组织活检或无创性检查,则ALT持续升高 ≥ 2 倍正常值上限(normal upper limit, ULN)时推荐进行抗病毒治疗;有肝硬化或肝癌家族史,年龄 > 30 岁,ALT正常者也推荐抗病毒治疗。临床实践中,抗病毒治疗结合指南推荐意见、适应证和患者意愿综合考虑。

1.3 实验室检查 采用实时荧光聚合酶链式反应(real-time fluorescent polymerase chain reaction, RT-PCR)定量检测HBV DNA,检测试剂购自德国罗氏诊断有限公司,检测下限为20 IU/ml。采用化学发光微粒子免疫分析法(美国雅培ARCHITECT-i2000免疫分析仪及试剂)检测HBV血清学指标,参考区间(阴性)分别为HBsAg < 0.05 IU/ml, HBeAg < 1 S/CO, HBeAb > 1 S/CO。采用紫外-苹果酸脱氢酶法检测ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST),采用钼酸盐氧化法检测总胆红素(total bilirubin, TBil),采用L-γ-谷氨酰-3-羧基-4-硝基苯胺法检测γ-谷氨酰转移酶(gamma-glutamyltransferase, GGT),正常值范围分别为ALT 0~45 U/L, AST 0~45 U/L, TBil 1.7~21 μmol/L, GGT 0~49 U/L。

1.4 病理检查 研究对象出现HBV再激活后,在主治医师建议下,结合患者个人意愿,对部分患者进行肝组织活检。具体操作方法为超声引导下使用自动活检枪和16G穿刺针多点穿刺,深度为肝包膜下2~3 cm,组织标本长度至少为15 mm,包括6个以上汇管区,将取得的标本固定后切片,使用苏木素-伊红进行染色,在100倍或200倍光学显微镜下观察结果。肝组织病理(炎症活动度及纤维化程度)参照《病毒性肝炎防治方案》^[9]中关于慢性肝炎的组织病理学诊断标准。炎症坏死分级分为G0~G4,纤维化分期分为S0~S4。病理结果由两位临床经验丰富的病理医师进行判定。

1.5 统计学处理 采用SAS 9.3和R 3.6.1软件进行数

据统计分析。年龄、BMI、ALT、AST、TBil、GGT、ALB、甲胎蛋白和HBsAg等计量资料不符合正态分布,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,两组间比较采用Wilcoxon符号秩检验。性别、吸烟、饮酒、乙型肝炎家族史、合并非酒精性脂肪性肝病、HBV DNA分布、ALT异常率、AST异常率、TBil异常率、GGT异常率、HBeAg阳性率等计数资料以例数和百分数表示,其中吸烟、饮酒、合并非酒精性脂肪性肝病、ALT异常率采用连续校正 χ^2 检验,AST异常率、GGT异常率、HBeAg阳性率采用Fisher确切概率法,其他均采用Pearson χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法估计累积HBV再激活率,研究对象在随访期间接受抗病毒治疗时按删失处理;不同组间累计HBV再激活率的比较采用Log-rank法。采用单因素Cox比例风险模型进行HBV再激活的影响因素分析,单因素分析中 $P < 0.2$ 的自变量,或者 $P \geq 0.2$ 但结合临床专业知识认为可能为影响HBV再激活的重要因素纳入多因素Cox比例风险模型。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共64例非活动性HBsAg携带者纳入研究。随访期内,共26例出现HBV再激活。两组研究对象在年龄、性别、吸烟、饮酒、乙型肝炎家族史、合并非酒精性脂肪性肝病、体重指数(body mass index, BMI)、肝脏生物化学指标、甲胎蛋

白、HBV DNA及HBsAg等差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

2.2 HBV再激活者基线与发现HBV再激活时肝功能及病毒学指标 HBV再激活者基线和发现HBV再激活时ALT、AST、TBil和GGT异常率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),发现HBV再激活时ALT异常的2例(均有饮酒史)患者ALT升高幅度均在 $1 \times \text{ULN}$ 内。本研究纳入的研究对象为非活动性HBsAg携带者,基线时HBV DNA均 $< 2000 \text{ IU/ml}$,HBV DNA升高至 2000 IU/ml 以上时提示研究对象的病毒复制水平和体内免疫状态都可能发生重要改变。为此,我们以 2000 IU/ml 作为界值,统计了发现HBV再激活时HBV DNA变化的特征,结果发现HBV再激活者HBV DNA $\geq 2000 \text{ IU/ml}$ 比例由再激活前的0%(0/26)升高至发现HBV再激活时的46.15%(12/26),差异有统计学意义($\chi^2 = 15.600, P < 0.001$);HBV再激活者基线HBeAg均为阴性,发现HBV再激活时有1例HBeAg复阳($P = 1.000$)。见表2。所有研究对象在HBV再激活时均无明显临床症状。

2.3 HBV再激活时患者肝组织病理 共6例非活动性HBsAg携带者在HBV再激活后进行了肝组织穿刺病理检查,结果显示4例为G1S1(其中1例合并肝细胞脂肪变性、1例合并非酒精性脂肪性肝炎),1例为G1-2S2,1例为G1S2。见图1。

表1 HBV未再激活组与HBV再激活组非活动性HBsAg携带者基线资料

项目	HBV未再激活组(38例)	HBV再激活组(26例)	统计量值	P值
年龄 [$M(p_{25}, p_{75})$, 岁]	37 (33, 46)	37 (32, 44)	$z = -0.014$	0.989
男性 [例 (%)]	25 (65.79)	17 (65.38)	$\chi^2 = 0.001$	0.973
吸烟 [例 (%)]	6 (15.79)	5 (19.23)	$\chi^2 = 0.001^*$	0.983
饮酒 [例 (%)]	6 (15.79)	5 (19.23)	$\chi^2 = 0.001^*$	0.983
乙型肝炎家族史 [例 (%)]	18 (47.3)	8 (30.77)	$\chi^2 = 1.763$	0.184
合并非酒精性脂肪性肝病 [例 (%)]	6 (15.79)	6 (23.08)	$\chi^2 = 0.166^*$	0.684
BMI [$M(p_{25}, p_{75})$, kg/m^2]	23.22 (21.09, 25.56)	22.29 (21.61, 24.07)	$z = 0.991$	0.322
ALT [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	21 (17, 34)	23 (15, 41)	$z = -0.412$	0.680
AST [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	21 (18, 25)	23 (19, 26)	$z = -0.840$	0.401
TBil [$M(p_{25}, p_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	14.0 (10.6, 16.8)	14.2 (12.0, 18.3)	$z = -0.603$	0.547
GGT [$M(p_{25}, p_{75})$, U/L]	22 (13, 32)	23 (17, 33)	$z = -0.213$	0.832
ALB [$M(p_{25}, p_{75})$, g/L]	47.0 (45.9, 48.6)	47.1 (45.6, 49.8)	$z = -0.565$	0.572
甲胎蛋白 [$M(p_{25}, p_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	2.46 (1.80, 3.09)	2.28 (1.76, 3.18)	$z = 0.271$	0.786
HBsAg [$M(p_{25}, p_{75})$, IU/ml]	61.60 (3.53, 3570.56)	1290.38 (308.36, 2994.38)	$z = -1.665$	0.096
HBV DNA [例 (%)]				
< 20 IU/ml	10 (26.32)	3 (11.54)	$\chi^2 = 2.083$	0.149
$\geq 20 \text{ IU/ml}$	28 (73.68)	23 (88.46)		

注: * 连续性校正 χ^2 检验。

表 2 26 例 HBV 再激活的非活动性 HBsAg 携带者基线和发现 HBV 再激活时肝功能及病毒学指标异常率 [例 (%)]

项目	基线	发现HBV再激活时	χ^2 值	P值
ALT				
≤ ULN	26 (100)	24 (92.31)	0.520*	0.471
> ULN	0 (0)	2 (7.69)		
AST				
≤ ULN	26 (100)	26 (100)	-	1.000
> ULN	0 (0)	0 (0)		
TBil				
≤ ULN	21 (80.77)	21 (80.77)	0.000	1.000
> ULN	5 (19.23)	5 (19.23)		
GGT				
≤ ULN	26 (100)	25 (96.15)	-	1.000
> ULN	0 (0)	1 (3.85)		
HBV DNA				
< 2000 IU/ml	26 (100)	14 (53.75)	15.600	< 0.001
≥ 2000 IU/ml	0 (0)	12 (46.15)		
HBsAg				
阳性	0 (0)	1 (3.85)	-	1.000
阴性	26 (100)	25 (96.15)		

注: ALT 的 ULN 为 45 U/L, AST 的 ULN 为 45 U/L, TBil 的 ULN 为 21 μ mol/L, GGT 的 ULN 为 49 U/L; * 为采用连续校正 χ^2 检验, “-” 为采用 Fisher 检验, 无具体统计量值, 其余均采用 Pearson χ^2 检验。

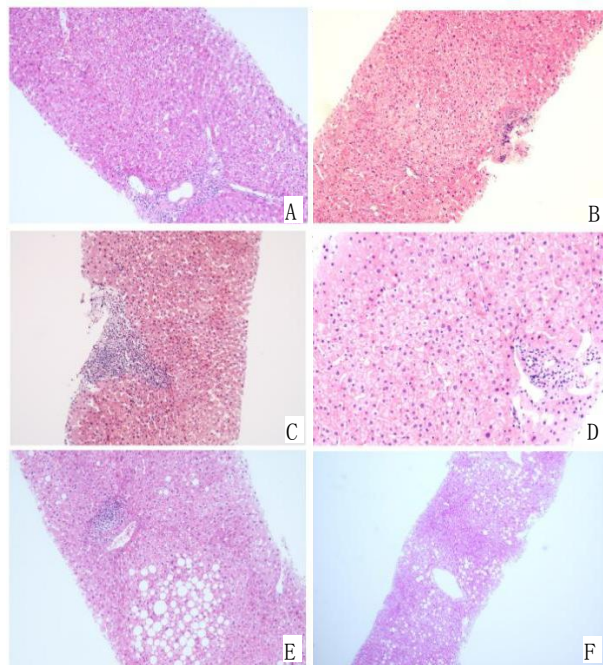


图 1 6 例非活动性 HBsAg 携带者 HBV 再激活时肝组织病理 (苏木素 - 伊红染色)

注: A ($\times 100$) 病例为 G1-2S2, 病理结果示肝小叶结构尚完整, 肝细胞部分变性肿胀, 少数脂肪变性, 见点、灶状坏死, 未见淤胆及胆栓, 汇管区少量淋巴细胞浸润, 界面性炎不明显; B ($\times 100$) 病例为 G1S1, 病理结果示肝小叶结构完整, 肝板排列整齐, 肝小叶内少许点灶状坏死, 局灶肝细胞肿胀, 约 2% 肝细胞含大、小脂滴, 可见毛玻璃样细胞, 易见肝细胞核空泡变, 未见淤胆及胆栓, 汇管区少许淋巴细胞浸润, 无界面性炎; C ($\times 100$) 病例为 G1S2, 病理结果示肝小叶结构完整, 肝板排列尚整齐; 肝小叶内少许点灶状坏死, 局灶肝细胞肿胀, 少数肝细胞含脂滴, 可见毛玻璃样细胞, 未见淤胆及胆栓, 汇管区较多淋巴细胞浸润, 界面性炎不明显; D ($\times 200$) 病例为 G1S1, 病理结果示肝小叶结构完整, 肝板排列整齐, 肝小叶内少数点灶状坏死, 局灶肝细胞肿胀, 少许肝细胞含脂滴, 可见肝细胞核空泡变, 未见淤胆及胆栓, 汇管区少许淋巴细胞浸润, 无界面性炎; E ($\times 100$) 病例为 G1S1 伴肝细胞脂肪变性 (F1, 约 18%), 病理结果示肝小叶结构完整, 肝板排列整齐, 肝实质内部分肝细胞变性肿胀, 点状坏死不明显, 约 18% 肝细胞脂肪变性, 以大脂滴为主, 未见淤胆及胆栓, 汇管区少量淋巴细胞浸润, 无界面性炎; F ($\times 100$) 为 G1S1 合并非酒精性脂肪性肝炎 F2, 病理结果示肝小叶结构较清晰, 肝细胞弥漫性浊肿变性伴大小空泡脂肪变 (30% ~ 50%), 局部可见“毛玻璃样”改变及气球样变, 并可见个别核内包涵体、点状坏死, 个别汇管区纤维稍增生、呈星芒状, 少数淋巴细胞浸润及窦内少数炎性细胞浸润

2.4 HBV再激活的影响因素 将基线年龄、吸烟、饮酒、乙型肝炎家族史、基线HBV DNA及基线HBsAg纳入单因素Cox比例风险模型(表3),单因素分析中 $P < 0.2$ 的自变量或 $P \geq 0.2$,但结合临床专业知识认为可能是影响HBV再激活的重要因素的自变量纳入多因素Cox比例风险模型(向后似然比法的逐步回归),包括乙型肝炎家族史、基线HBV DNA和基线HBsAg。参考同类研究中对HBV DNA^[10,11]以及HBsAg^[12]基线预测界值的划分并结合本研究中数据分布特征,将100 IU/ml作为基线HBV DNA预测HBV再激活的界值、将1000 IU/ml作为基线HBsAg预测HBV再激活的界值。结果表明较高的基线HBV DNA (HBV DNA ≥ 100 IU/ml)是HBV再激活的危险因素,基线HBV DNA ≥ 100 IU/ml者发生HBV再激活的风险是基线HBV DNA < 100 IU/ml者的2.62倍($\beta = 0.96$, $SE = 0.47$, $Wald = 4.162$, $HR = 2.62$, $95\%CI: 1.04 \sim 6.58$, $P = 0.041$)。

2.5 不同基线HBV DNA水平研究对象的HBV再激活率 64例研究对象的随访时间为1~58个月,中位随访时间为8.2个月,随访6个月、12个月、24个月

时累积HBV再激活率分别为18.6% (95%CI: 7.4%~28.4%)、37.1% (95%CI: 21.4%~49.6%)、61.3% (95%CI: 40.1%~75.0%)。基线HBV DNA ≥ 100 IU/ml者和基线HBV DNA < 100 IU/ml者随访6个月、12个月时HBV再激活发生率差异均无统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 1.29$ 、 0.72 , $P = 0.26$ 、 0.40) ; 基线HBV DNA ≥ 100 IU/ml者随访24个月时HBV再激活率(77.5%, 95%CI: 45.6%~90.7%)显著高于基线HBV DNA < 100 IU/ml者(33.7%, 95%CI: 4.9%~53.8%) (Log-rank $\chi^2 = 4.50$, $P = 0.03$)。见表4、图2。

2.6 HBV再激活者的临床转归 26例非活动性HBsAg携带者发现HBV再激活后有19例进行了1次随访,8例进行了2次随访。6例在再激活后启动了抗病毒治疗,其中3例在第1次随访时实现了病毒学抑制,2例在第2次随访时实现了病毒学抑制,另外1例最后1次随访时间距离启动抗病毒治疗仅4 d,尚未实现病毒学抑制。所有HBV再激活者无论是否接受抗病毒治疗,在随访期ALT均处于正常水平。见表5。

表3 非活动性 HBsAg 携带者 HBV 再激活的单因素 Cox 回归分析

变量	β	SE	Wald	HR	95%CI	P值
年龄						
≤ 45岁				1		
> 45岁	-0.459	0.499	0.845	0.632	0.238~1.681	0.358
性别						
男				1		
女	0.058	0.420	0.019	1.060	0.465~2.415	0.891
体重指数 (kg/m ²)	-0.037	0.066	0.323	0.963	0.847~1.095	0.570
吸烟						
否				1		
是	0.004	0.501	0.001	1.004	0.376~2.683	0.993
饮酒						
否				1		
是	0.171	0.252	0.464	1.187	0.725~1.945	0.496
乙型肝炎家族史						
否				1		
是	0.292	0.215	1.843	1.339	0.879~2.039	0.175
HBV DNA						
< 100 IU/ml				1		
≥ 100 IU/ml	0.961	0.471	4.162	2.615	1.038~6.583	0.041
HBsAg						
< 1000 IU/ml				1		
≥ 1000 IU/ml	0.502	0.397	1.594	1.652	0.758~3.599	0.207

表 4 不同基线 HBV DNA 水平非活动性 HBsAg 携带者随访 6 个月、12 个月和 24 个月的再激活率（%）

组别	6个月		12个月		24个月	
	再激活率	95%CI	再激活率	95%CI	再激活率	95%CI
HBV DNA < 100 IU/ml	13.4	0~26.7	24.3	2.9~40.9	33.7	4.9~53.8
HBV DNA ≥ 100 IU/ml	25.6	8.5~39.5	43.8	22.4~59.3	77.5	45.6~90.7
χ^2 值	1.29		0.72		4.50	
P值	0.26		0.40		0.03	

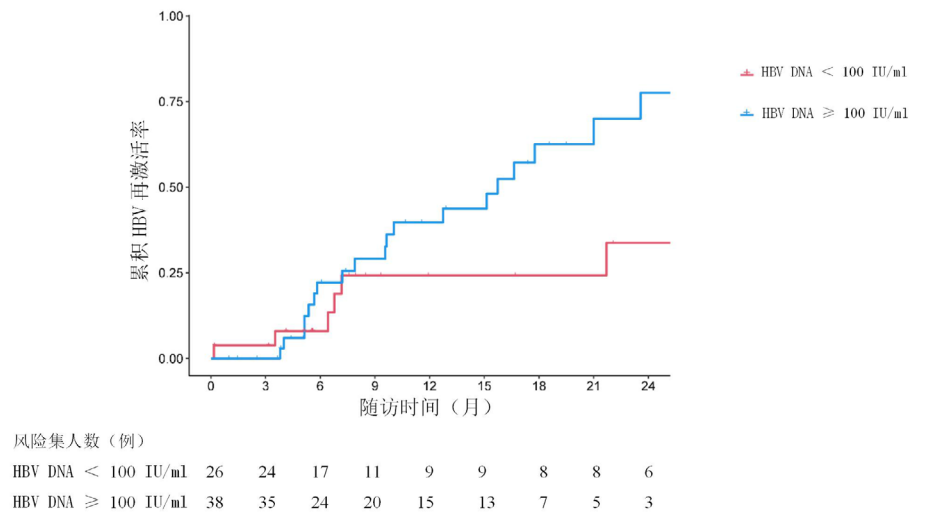


图 2 不同基线 HBV DNA 水平非活动性 HBsAg 携带者 HBV 再激活率

表 5 HBV 再激活的非活动性 HBsAg 携带者的临床转归

编号	发现HBV再激活时					抗病毒治疗		发现HBV再激活后第1次随访			发现HBV再激活后第2次随访		
	年龄 (岁)	HBV DNA (IU/ml)	ALT (U/L)	肝组织 病理	肝无创性 检查	是/否	距离再激 活时间	距离再激 活时间（月）	HBV DNA (IU/ml)	ALT (U/L)	距离再激活时 间间隔（月）	HBV DNA (IU/ml)	ALT (U/L)
病例1	28	16340	31	G1-S2		否		3	< 20	27	7	< 20	23
病例2	44	12800	19	G1S1		否		1	16600	25	6	23000	28
病例3	37	1820	26			否		11	2980	29	18	2210	27
病例4	32	3940	23	G1S2		是	8个月	10	135	30	13	< 20	21
病例5	47	2000	12			是	74个月	46	1777	29	80	未检测到	12
病例6	32	2736	28			否		14	562	33	18	963	28
病例7	30	1913	46		F0-F1	否		5	6610	28	11	747	23
病例8	32	940	12			否		38	277	23	47	未检测到	19
病例9	43	1333	24	G1S1		是	12 d	1	< 20	26			
病例10	37	533	13	G1S1		是	1个月	1	< 20	14			
病例11	28	2569	16			否		10	14764.1	22			
病例12	44	22439	16			否		6	1720	9			
病例13	31	4510	34			是	4 d	6	560	17			
病例14	37	317	41	G1S1		是	42 d	4	< 20	37			
病例15	34	910	15			否		33	1300	16			
病例16	47	680	27			否		8	564	27			
病例17	56	16203	20			否		5	293000	22			
病例18	42	693	13			否		8	< 20	15			
病例19	40	2640	49			否		8	865	36			

注：病例 1 在第 2 次随访时实现 HBsAg 清除。

19例完成1次随访的研究对象距HBV再激活的随访时间为1~46个月,中位随访时间为8个月,其中病例1和病例18自发实现了病毒学抑制(病例1自发HBsAg清除,该病例年龄28岁,HBsAg阳性10余年,自述无乙型肝炎家族史,无吸烟饮酒史),3例(病例9、10、14)启动抗病毒治疗后实现了病毒学抑制,8例HBV DNA水平有不同程度的下降,6例HBV DNA水平有不同程度上升。8例患者完成了第2次随访,距离HBV再激活的随访时间为6~80个月,中位随访时间为15.5个月,1例(病例1)在第1次随访时实现自发病病毒抑制的患者持续性病毒抑制,2例(病例4、5)启动抗病毒治疗后实现病毒抑制,另有1例(病例8)自发实现病毒学抑制,2例HBV DNA水平较上次随访有所升高,2例HBV DNA水平较上次随访有所降低。

3 讨论

与CHB患者相比,非活动性HBsAg携带者常因感染进程更为稳定而被忽视。目前,在接受化学治疗、免疫抑制剂治疗或器官移植的非活动性HBsAg携带者中HBV再激活特征及应对策略较为完善^[13-15],但对于未接受医疗干预的非活动性HBsAg携带者HBV再激活发生强度及特征的认识仍不足。随着现存感染者感染史演变,非活动性HBsAg携带者所占比例逐渐增高,因此,研究非活动性HBsAg携带者HBV再激活对该人群的管理具有重要指导意义。

本研究中非活动性HBsAg携带者随访12个月累积HBV再激活率为37.1%,高于孙国栋等^[16]研究结果(8.5%),可能因为孙国栋等采用的为国产HBV DNA定量检测试剂盒(检测下限为100 IU/ml),而本研究采用了更为敏感的实时荧光PCR反应(Real-Time PCR)(检测下限为20 IU/ml);此外,孙国栋等研究基线后每间隔2年集中随访1次,部分非活动性HBsAg携带者再激活可能表现为一过性的HBV DNA升高,因此,本研究较短的时间间隔和较高的随访频次亦能更敏感地发现HBV再激活。但本研究 and 孙国栋等研究样本量均较小,未来仍需基于大样本队列、采用高灵敏度的HBV DNA检测试剂明确非活动性HBsAg携带者在不同随访时间发生再激活的强度。

HBV再激活受宿主免疫系统、病毒和环境因素的协同影响^[17-19]。本研究经单因素和多因素分析发现,基线HBV DNA较高(≥ 100 IU/ml)是HBV再激活的独立危险因素,这与其他多项研究结果一致^[11,16,20]。这提示对于基线HBV DNA较高者更应该密切关注HBV DNA监测。此外,也有研究表明男性、中年

人群更容易出现HBV再激活^[16],但本研究未发现性别和年龄对HBV再激活的独立效应,可能本研究对象年龄相对年轻且较为集中有关。

在接受化学治疗、免疫抑制剂治疗或器官移植的非活动性HBsAg携带者中发生HBV再激活后ALT异常率较高^[4,21,22],但对未接受上述治疗且处于稳定期的非活动性HBsAg携带者出现HBV再激活时肝功能变化的研究较少。本研究发现非活动性HBsAg携带者HBV再激活后7.69%患者出现ALT升高,低于孙国栋等^[16]报道的44.4%,可能与孙国栋等研究中采用 < 40 U/L作为ALT的正常值范围且患者基线ALT异常率已高达25%有关。尽管ALT是反映肝脏炎症最主要、最灵敏、最方便的指标,但其与肝脏炎症活动程度不完全一致。既往有研究显示ALT正常的HBeAg阴性慢性HBV感染者经肝组织活检后发现较高比例的中度炎症或纤维化^[23-25]。本研究中6例HBV再激活者中2例为存在明显的炎症或纤维化。因此,非活动性HBsAg携带者出现HBV再激活后,有必要进行肝功能检查和病理学诊断。近年来,瞬时弹性成像已在美国、欧洲和亚太地区等获得批准应用^[26,27],可较准确地识别进展期肝纤维化及早期肝硬化。因其测定值受肝脏炎症坏死、胆汁淤积和重度脂肪变等多种因素影响^[28,29],将瞬时弹性成像结果与肝功能、代谢性指标等结合使用可提高诊断效能。

既往一项长达25年的随访研究表明,HBV再激活的非活动性HBsAg携带者生存率显著低于病毒稳定在低复制期的患者^[30],这提示HBV再激活可能与患者远期不良预后有关。本研究通过对部分非活动性HBsAg携带者HBV再激活后的随访发现,经过抗病毒治疗后,HBV复制很快得到抑制,ALT也稳定在正常范围内;而未接受抗病毒治疗者的HBV DNA水平仍存在持续上升或下降的波动情况,尽管ALT都在正常范围内,因未定期开展肝组织活检或瞬时弹性成像检查,肝脏炎症和纤维化是否存在进展尚未明确。与《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》^[8]相比,《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[7]进一步扩大了针对非活动性HBsAg携带者的抗病毒治疗指征,鉴于该人群再激活后存在潜在的远期不良结局风险、ALT在反映肝脏炎症活动程度时与肝活检的不一致性以及频繁进行肝活检的可行性差和风险高等原因,对于非活动性HBsAg携带者出现HBV再激活后建议采取更积极的抗病毒治疗策略,但未来尚需更多研究探讨该人群HBV再激活后抗病毒治疗的效果、安全性以及成本效益等。

本研究尚存在一定的局限性。第一, 鉴于①多数非活动性HBsAg携带者都没有规律地依托一个定点医院进行随访; ②部分患者随访时HBV DNA检测试剂灵敏度较低, 而本研究需采用高灵敏度HBV DNA检测试剂; ③近年来, 更多的临床工作者和治疗指南倾向于对非活动性HBsAg携带者进行抗病毒治疗, 导致本研究样本量较小。第二, 依托本院随访的部分非活动性HBsAg携带者不符合纳入标准, 尽管纳入研究和未纳入研究的人群在各项临床特征上基本一致, 但仍可能存在选择性偏倚。第三, 本研究为回顾性队列研究, 无法收集和验证HBV基因型、HBV新型标志物等其他可能影响再激活的因素; 此外, 除人口学特征、行为生活方式和临床特征外, 本研究也未深入探索其他可能导致HBV再激活的诱因。第四, HBV再激活后患者随访人数较少, 随访时间较短, 无法评价HBV再激活对非活动性HBsAg携带者远期结局的影响。因此, 未来有必要进行多中心、大样本的深入研究, 深度挖掘非活动性HBsAg携带者HBV再激活的诱因具有重要的临床意义。

综上, 本研究发现非活动性HBsAg携带者可出现HBV再激活, 基线较高的HBV DNA (≥ 100 IU/ml) 是HBV再激活的独立危险因素; HBV再激活后可出现较低比例的肝功能异常, 肝组织学检查可发现一定比例的肝脏炎症或纤维化; HBV再激活后行抗病毒治疗可实现病毒学抑制和持续的肝功能正常, 未抗病毒治疗者存在HBV DNA波动, 但肝功能仍在正常范围内。建议在非活动性HBsAg携带者中加强随访, 及时发现HBV再激活, 并对HBV再激活者采取更积极的组织病理学检查和抗病毒治疗策略。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 383-403.
- [3] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1736-1788.
- [4] Alvarez-Suárez B, de-la-Revilla-Negro J, Ruiz-Antorán B, et al. Hepatitis B reactivation and current clinical impact[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2010, 102(9): 542-552.
- [5] BESSONE F, DIRCHWOLF M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations[J]. World J Hepatol, 2016, 8(8): 385-394.
- [6] PERRILLO RP, GISH R, FALCK-YTTER Y T. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. Gastroenterology, 2015, 148(1): 221-244.e3.
- [7] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(6): 7-32.
- [8] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 20(12): 5-22.
- [9] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1): 62-68.
- [10] 赵雪, 吕静, 颜丙玉, 等. 农村社区非活动性HBsAg携带者HBV再激活发生率及特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(9): 1553-1558.
- [11] TOHME RA, BULKOW L, HOMAN C E, et al. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B-Alaska, 2001-2010[J]. J Clin Virol, 2013, 58(2): 396-400.
- [12] MARTINOT-PEIGNOUX M, LAPALUS M, LAOUÉAN C, et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA[J]. J Clin Virol, 2013, 58(2): 401-407.
- [13] PERRILLO R P, MARTIN P, LOK A S. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments[J]. Jama, 2015, 313(16): 1617-1618.
- [14] DI BISCEGLIE A M, LOK A S, MARTIN P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: Just the tip of the iceberg?[J]. Hepatology, 2015, 61(2): 703-711.
- [15] LUNEL-FABIANI F, MASSON C, DUCANCELLE A, et al. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation[J]. Joint Bone Spine, 2014, 81(6): 478-484.
- [16] 孙国栋, 王安辉, 王宇飞, 等. 武威市某社区人群HBsAg携带者自发性再激活的流行病学特征[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(4): 332-335.
- [17] HAMMOND S P, CHEN K, PANDIT A, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib[J]. Blood, 2018, 131(17): 1987-1989.
- [18] MURT A, ELVERDI T, ESKAZAN A E, et al. Hepatitis B reactivation in hematopoietic stem cell transplanted patients: 20 years of experience of a single center from a middle endemic country[J]. Ann Hematol, 2020, 99(11): 2671-2677.
- [19] LIU W, HUANG W, WANG M, et al. Risk of hepatitis B reactivation is controllable in patients with B-cell lymphoma receiving anti-CD19 CAR T cell therapy[J]. Br J Haematol, 2020, 191(1): 126-129.
- [20] CHU C M, LIAW Y F. Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(7): 1693-1699.
- [21] PAUL S, SAXENA A, TERRIN N, et al. Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy: a systematic review and Meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2016, 164(1): 30-40.
- [22] TAVAKOLPOUR S, ALAVIAN S M, SALI S. Hepatitis B reactivation during immunosuppressive therapy or cancer chemotherapy, management, and prevention: a comprehensive review-screened[J]. Hepat Mon, 2016, 16(4): e35810.
- [23] DUAN M, CHI X, XIAO H, et al. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-

- negative chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2):318-327.
- [24] ZHANG L, LI M H, YI W, et al. AST and HBeAg level can help to distinguish non-minimal liver inflammation in persistently normal alanine aminotransferase of chronic HBV infection[J]. Hepat Mon, 2020, 20(10):e99580.
- [25] TERRAULT N A, LOK A S F, MCMAHON B J, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4):1560-1599.
- [26] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. J Hepatol, 2015, 63(1):237-364.
- [27] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3):182-191.
- [28] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10):2163-2172.
- [29] 程小飞, 梁雄波, 熊晓青, 等. 多普勒超声测定乙型肝炎肝硬化患者肾动脉血流参数与Fibroscan测值的相关性分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016, 8(2):107-109.
- [30] FATTOVICH G, OLIVARI N, PASINO M, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years[J]. Gut, 2008, 57(1):84-90.

收稿日期: 2021-04-30

廖雪姣, 孙丽琴, 董京科, 等. 非活动性HBsAg携带者HBV再激活及其临床特征[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(4):54-63.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿参考文献格式的要求

本刊执行 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用, 确需引用时, 可将其在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写, 勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过3人全部著录; 超过3人可以只著录前3人, 后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点; 不同作者姓名之间用“,”隔开, 不用“和”、“and”等连词。请于文献题名项后增加标注文献类型标志项目, 示例如下:

[1] 陈登原. 国史旧闻 [M]. 北京: 中华书局, 2000:29.

[2] 袁训来, 陈哲, 肖书海, 等. 蓝田生物群: 一个认识多细胞生物起源和早期演化的新窗口 [J]. 科学通报, 2012, 55(34):3219.

[3] 余建斌. 我们的科技一直在追赶: 访中国工程院院长周济 [N/OL]. 人民日报, 2013-01-12(2). [2013-03-20]. http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm.

本刊编辑部