

• 临床研究 •

核苷(酸)类药物停药时血清 HBcrAg 水平
对慢性乙型肝炎复发风险的预测价值

李笑央, 郑琼娜, 叶莎莎, 赵晖

【摘要】目的 探讨核苷(酸)类药物(NAs)停药时血清乙型肝炎核心相关抗原(HBcrAg)水平对慢性乙型肝炎(CHB)复发风险的预测价值。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月在乐清市人民医院就诊经 NAs 治疗满足停药指征的 120 例 CHB 患者作为研究对象,根据停药 2 年内是否病毒性复发分为复发组和未复发组,比较两组患者临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析探究病毒性复发的危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析危险因素对病毒性复发的预测效能。**结果** 最终纳入 116 例 CHB 患者,有 84 例(72.41%)患者发生病毒学复发,其中 39 例(46.43%)患者为临床复发。两组患者服药时间、HBcrAg、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)及乙型肝炎病毒核糖核酸(HBV RNA)水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示:HBcrAg、HBsAg 水平是 CHB 患者 NAs 停药后复发的独立危险因素($OR=3.969, 4.356$, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线显示:HBcrAg 水平的曲线下面积(AUC)为 0.842(95%CI: 0.762 ~ 0.903),HBsAg 水平的 AUC 为 0.700(95%CI: 0.608 ~ 0.782)。**结论** CHB 患者 NAs 停药后复发风险较高,停药时 HBcrAg 和 HBsAg 水平是其独立危险因素;其中 HBcrAg 水平对 NAs 停药后复发具有较好预测价值,有待作为评估 CHB 患者 NAs 停药后复发风险的独立指标。

【关键词】 慢性乙型肝炎;核苷(酸)类药物;复发;预测;乙型肝炎核心相关抗原

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.009

【中图分类号】 R512.6² **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)05-0479-04

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)系指因持续感染乙型肝炎病毒引发的肝脏慢性炎症性疾病,是国内负担最重的传染病之一^[1-2]。针对此类患者,指南推荐的治疗方案为长期服用低耐药、强效力的一线核苷(酸)类药物[nucleos(t)ide analogues, NAs]^[3]。血清学转换或乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)消失是 CHB 患者停止抗病毒治疗的公认标准,但临床诊疗发现,要想达到此标准并不容易^[4]。因此,目前尚无统一、明确的 NAs 停药标准。部分 CHB 患者可能因费用、生育、不良反应等原因停药,导致疾病复发,对患者生活质量和身心健康造成困扰^[5-6]。机体特异性免疫清除乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的能力和肝细胞内残存 HBV 共价闭环状脱氧核糖核酸(covalently closed circular Deoxyribonucleic acid, cccDNA)的复制能力是 NAs 安全停药的两个关键因素^[7-8]。Wang 等^[9]发现,血清乙型肝炎核心相关抗原(Hepatitis B

core associated antigen, HBcrAg)水平可较好地反映肝内 HBV cccDNA 水平。本研究以 120 例 NAs 治疗满足停药指征的 CHB 患者作为研究对象,分析其血清 HBcrAg 水平与复发的相关性,旨在降低 NAs 停药后复发风险提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2022 年 7 月在乐清市人民医院就诊经 NAs 治疗满足停药指征的 CHB 患者 120 例。其中男 69 例,女 51 例;年龄 18 ~ 62 岁,平均(42.1±7.4)岁;病程 3 ~ 8 年,平均(4.56±1.05)年。纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[10]关于 CHB 的诊断标准,HBsAg 阴性;(2)年龄≥18 岁;(3)满足《慢性乙型肝炎防治指南》推荐的停药指征,即经抗病毒治疗后及随后 6 个月内的至少 3 次复查中,患者出现抗-HBs 和(或)HBsAg 消失,且 HBV DNA 载量小于检测下限;(4)基础资料完整。排除标准:(1)并发肝硬化、肝癌及其他导致肝炎的疾病;(2)并发结核分枝杆菌感染;(3)并发人类免疫缺陷病毒。终止标准:患者要求或

基金项目:温州市医药卫生科研项目(2024029)

作者单位:325600 浙江省乐清,乐清市人民医院

通信作者:赵晖,Email:zhangyir19795@163.com

失访。本研究获得温州医科大学附属乐清医院伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基础资料收集 通过电子病例档案收集患者基础资料,包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、病程、服药时间、初始乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(hepatitis B virus deoxyribonucleic acid, HBV DNA)载量及 CHB 家族史等。

1.2.2 临床指标检测 采取患者停药时空腹静脉血 3 ml, 1 000 r/min 离心 15 min 后,取出上清液并置于-80℃冰箱内保存备用。采用酶联免疫分析法检测 HBcrAg 水平,试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司;采用化学发光微粒子免疫法检测 HBsAg 水平,试剂盒购自美国 Abbott;采用 HBV pgRNA 定量测定试剂盒检测 HBV 核糖核酸(HBV Ribonucleic Acid, HBV RNA)含量,试剂盒购自湖南圣湘生物科技有限公司;采用放射免疫分析法检测甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平,试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司。

1.2.3 随访及复发标准 所有患者均随访 2 年及以上,期间以确诊为病毒学复发为主要终点事件,以临床复发和全因死亡为次要终点事件。病毒学复发标准:患者在获得病毒学应答停药后,于间隔 1 个月的两次 HBV DNA 检测均 $> 2 \times 10^3$ IU/ml;临床复发标准:在病毒学复发基础上,排除其他原因导致的丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)升高,检测到患者 ALT 超过 2 倍正常值的上限。

1.3 统计方法 采用 SPSS 25.0 统计软件处理数据,Shapiro-Wilk 检验计量资料的正态性,符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析;预测效能分析采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,并计算曲线下面积(area under curve, AUC)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发情况 随访期间,有 3 例患者失访,1 例患

者主动要求退出,最终纳入 CHB 患者 116 例。84 例(72.41%)患者发生病毒学复发(复发组),其中 39 例(46.43%)患者为临床复发;32 例(27.59%)患者未发生病毒学复发(未复发组)。

2.2 两组基础资料比较 两组患者服药时间、HBcrAg、HBsAg 及 HBV RNA 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);其余资料差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.3 影响 CHB 患者 NAs 停药后复发的多因素分析 以是否复发(是=1,否=0)为因变量,以服药时间、HBcrAg、HBsAg 及 HBV RNA 水平为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示:HBcrAg 和 HBsAg 水平是 CHB 患者 NAs 停药后复发的独立危险因素($OR=3.969, 4.356$, 均 $P < 0.05$),见表 2。

2.4 HBcrAg 及 HBsAg 水平预测 CHB 患者 NAs 停药后复发的 ROC 曲线 HBcrAg 水平的 AUC 为 0.842(95%CI: 0.762 ~ 0.903),HBsAg 水平的 AUC 为 0.700(95%CI: 0.608 ~ 0.782),见图 1。

3 讨论

CHB 患者 HBsAg 无论是阳性还是阴性,在确定 NAs 停药方案时都应权衡利弊,综合考虑停药后病情监测条件、并发症风险及远期复发风险等^[11]。NAs 是抗 HBV 的主要治疗药物,并且大量大规模临床试验数据证实,NAs 可减缓 CHB 的进展速度,降低 CHB 所致肝硬化、肝癌及全因死亡的发生率^[12-13]。CHB 患者接受 NAs 治疗后,虽经检测显示 HBV DNA 阴转,但并不能排除体内无 HBV cccDNA 的可能,仍存在复发的风险^[14]。本研究发现,发生病毒学复发 84 例(72.41%),其中 39 例为临床复发,占 46.43%,这提示 CHB 患者 NAs 停药后仍存在较高复发风险,亟需有效的预测手段。

HBcrAg 是包含 P22 蛋白、HBeAg 等由前 C/C 区编码的一系列蛋白。研究发现,HBcrAg 水平与肝组织 cccDNA 存在较好相关性,并且当患者 HBV DNA 阴性时,仍可被检测出^[15-16],这提示 HBcrAg 可成为替代 cccDNA 的可靠血清标志物。本研究显示,HBcrAg 是 CHB 患者 NAs 停药后复发的独立危险因素($OR=3.969, P < 0.05$),ROC 分析发现其 AUC 为 0.842,这提示停药时血清 HBcrAg 水平对 NAs 停

表 1 两组 CHB 患者基础资料比较

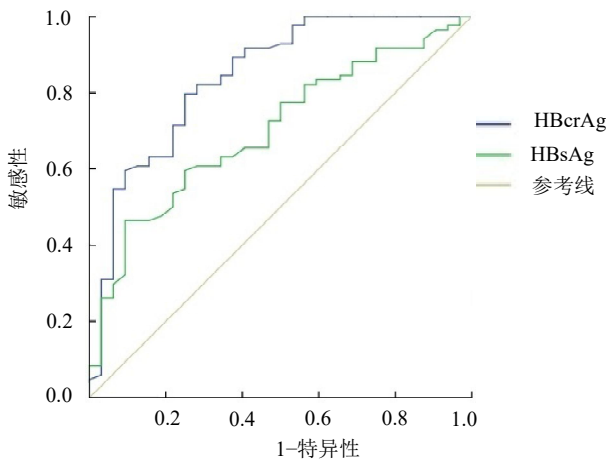
指标	复发组(<i>n</i> =84)	未复发组(<i>n</i> =32)	<i>t</i> (χ^2)值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	41.4±5.9	43.1±6.3	1.30	> 0.05
性别[例(%)]			(0.05)	> 0.05
男	48(57.14)	19(59.38)		
女	36(42.86)	13(40.62)		
BMI(kg/m ²)	22.91±2.46	23.14±2.38	0.46	> 0.05
病程(年)	4.22±1.14	4.16±1.08	0.26	> 0.05
服药时间(年)	1.89±0.38	2.10±0.42	2.47	< 0.05
初始 HBV DNA 载量(IgIU/ml)	6.79±1.33	6.35±1.42	1.52	> 0.05
CHB 家族史[例(%)]	23(27.38)	4(12.50)	(2.87)	> 0.05
AFP(μg/L)	45.28±6.79	43.86±6.35	1.06	> 0.05
HBcrAg(IgIU/ml)	6.82±1.08	5.31±1.04	6.92	< 0.05
HBsAg(IgIU/ml)	2.56±0.51	2.28±0.57	2.43	< 0.05
HBV RNA(Ig 拷贝/ml)	1.39±0.09	1.35±0.08	2.32	< 0.05

注:CHB 为慢性乙型肝炎,BMI 为体质指数,HBV DNA 为乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸,AFP 为甲胎蛋白,HBcrAg 为乙型肝炎核心相关抗原,HBsAg 为乙型肝炎病毒表面抗原,HBV RNA 为乙型肝炎病毒核糖核酸

表 2 影响 CHB 患者 NAs 停药后复发的多因素 Logistic 回归分析

相关指标	β 值	<i>SE</i> 值	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
服药时间	0.082	0.836	0.010	> 0.05	1.085	0.211 ~ 5.583
HBcrAg	1.378	0.296	21.725	< 0.05	3.969	2.223 ~ 7.086
HBsAg	1.472	0.596	6.098	< 0.05	4.356	1.355 ~ 14.005
HBV RNA	2.302	3.536	0.424	> 0.05	9.997	0.010 ~ 26.666
常数项	-14.262	5.550	6.604	< 0.05		

注:CHB 为慢性乙型肝炎,NAs 为核苷(酸)类药物,HBcrAg 为乙型肝炎核心相关抗原,HBsAg 为乙型肝炎病毒表面抗原,HBV RNA 为乙型肝炎病毒核糖核酸



注:HBcrAg 为乙型肝炎核心相关抗原,HBsAg 为乙型肝炎病毒表面抗原

图 1 HBcrAg 及 HBsAg 水平的 ROC 曲线

药后复发风险有较高预测效能。Huang 等^[17]研究发现,治疗结束时低水平 HBcrAg 与免疫反应有关,并且与持久的功能性治愈有关。另有研究^[18]显示,血清 HBcrAg 水平的 *AUC* 为 0.818,可能是早期预测 HBV 复发的独立相关指标,本研究结果与之相似。停药时血清 HBcrAg 水平可作为评估 CHB 患者 NAs 停药后复发风险的独立指标。

HBsAg 是由 cccDNA 转录成信使 RNA 翻译而

成,其定量已被证实与 HBV DNA 和 cccDNA 水平相关,因此其可作为反映 cccDNA 转录活性的相关标志物^[19]。Wang 等^[20]研究指出,停药时血清 HBsAg 水平是 CHB 患者停药后持续应答的独立因素。然而,有研究^[21]发现,血清 HBsAg 水平与 HBV DNA 呈弱或中度相关,与肝内 cccDNA 无相关性或呈弱相关。这可能与 HBsAg 的来源不仅有 cccDNA,还与整合的 HBV DNA 片段有一定关联^[22]。本研究多因素 Logistic 回归分析显示,HBsAg (*OR*=4.356) 水平也是 CHB 患者 NAs 停药后复发的独立危险因素,ROC 分析发现其 *AUC* 为 0.700,敏感性、特异性分别为 46.43%、90.62%。这提示停药时 HBsAg 水平的预测效能一般,且容易发生较高假阴性率,其能否作为 NAs 停药后复发风险的独立预测标志物仍有待进一步验证,不过临床在确定 NAs 停药方案时可将其作为参考指标。

综上所述,CHB 患者 NAs 停药后复发风险较高,停药时高 HBcrAg 和 HBsAg 水平是其复发的独立危险因素;其中 HBcrAg 水平对 NAs 停药后复发具有较好预测价值,有待作为评估 CHB 患者 NAs 停

药后复发风险的独立指标。但本研究仍存在一些缺陷：(1)本研究的样本量较少,可能影响试验结果的准确性；(2)本研究为回顾性联合前瞻性研究,前期数据获取有限,容易出现选择性偏差。因此,有待扩大样本量、前瞻性研究进一步探究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李笑央:实验操作、论文撰写;郑琼娜、叶莎莎:数据整理、统计学分析;赵晖:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] ZHANG S H, WANG C, LIU B, et al. Cost-effectiveness of expanded antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection in China: An economic evaluation[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 35: 100738.
- [2] 孙丽华,沙尼亚·尼亚孜,徐琴,等.再行动!应用慢病健康管理理念扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗指征[J].*中华肝脏病杂志*,2023,31(9):1002-1003.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
- [4] WU Y D, DING Y, SHEN C L. A systematic review of T cell epitopes defined from the proteome of hepatitis B virus[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(2): 257.
- [5] CHONG C H, LIM S G. When can we stop nucleoside analogues in patients with chronic hepatitis B?[J]. *Liver Int*, 2017, 37(Suppl 1): 52-58.
- [6] MARCIANO S, GADANO A. Why not to stop antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2018, 38(Suppl 1): 97-101.
- [7] LIM H C, GORDAN J D. Tumor hepatitis B virus RNA identifies a clinically and molecularly distinct subset of hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(2): e1008699.
- [8] CHEN E Q, FENG S, WANG M L, et al. Serum hepatitis B core-related antigen is a satisfactory surrogate marker of intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 173.
- [9] WANG M L, DENG R, CHEN E Q, et al. Performance of serum HBcrAg in chronic hepatitis B patients with 8-year nucleos(t)ide analogs therapy[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019, 43(3): 301-309.
- [10] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].*中华肝脏病杂志*,2022,30(12):1309-1331.
- [11] 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.
- [12] TSAI M C, CHEN C H, HU T H, et al. Long-term outcomes of hepatitis B virus-related cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogs[J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(7): 512-521.
- [13] JANG J W, CHOI J Y, KIM Y S, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1809-1820.
- [14] LARSSON S B, MALMSTRÖM S, HANNOUN C, et al. Mechanisms downstream of reverse transcription reduce serum levels of HBV DNA but not of HBsAg in chronic hepatitis B virus infection[J]. *Virol J*, 2015, 12: 213.
- [15] WANG B, CAREY I, BRUCE M, et al. HBsAg and HBcrAg as predictors of HBeAg seroconversion in HBeAg-positive patients treated with nucleos(t)ide analogues[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(8): 886-893.
- [16] FAN R, PENG J, XIE Q, et al. Combining hepatitis B virus RNA and hepatitis B core-related antigen: Guidance for safely stopping nucleos(t)ide analogues in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(4): 611-618.
- [17] 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.
- [18] 米克热尼沙·艾海提,哈肖别克·卡斯木.肝移植术后乙型肝炎核心相关抗原水平对乙型肝炎病毒复发的预测价值[J].*中华实用诊断与治疗杂志*,2020,34(12):1266-1269.
- [19] TERRAULT N A, WAHED A S, FELD J J, et al. Incidence and prediction of HBsAg seroclearance in a prospective multi-ethnic HBeAg-negative chronic hepatitis B cohort[J]. *Hepatology*, 2022, 75(3): 709-723.
- [20] WANG C C, TSENG K C, HSIEH T Y, et al. Assessing the durability of entecavir-treated hepatitis B using quantitative HBsAg[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(9): 1286-1294.
- [21] YAO C C, HUNG C H, HU T H, et al. Incidence and predictors of HBV relapse after cessation of nucleoside analogues in HBeAg-negative patients with HBsAg $\leq$ 200 IU/mL[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1839.
- [22] WANG J, DU M, HUANG H X, et al. Reply to: "serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity": Consistent loss of serum HBV RNA might predict the "Para-functional cure" of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2): 462-463.

收稿日期:2024-12-26

(本文编辑:孙海儿)