

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250420

## 慢性乙型肝炎患者低病毒血症临床治疗的挑战与策略

甘惠琳, 石翠翠, 李光明

上海交通大学医学院附属新华医院消化内科, 上海 200082

通信作者: 李光明, liguangming@xinhumed.com.cn (ORCID: 0000-0001-9105-6867)

**摘要:** HBV 感染是全球性的公共卫生问题,影响着2.5亿人的健康。尽管抗HBV治疗取得了显著进展,但仍有一部分患者在接受抗病毒治疗后出现低病毒血症(LLV),即未达到病毒转阴,HBV DNA 载量持续维持在一个相对较低水平(20~2 000 IU/mL)。LLV 常由多种因素导致,如病毒的高度稳定性、抗病毒药物难以完全清除病毒、宿主免疫因素、耐药性等,增加了抗病毒治疗的难度。此外,LLV 同样会对肝脏造成损害,最终可能进展为肝细胞癌等严重结局。本文旨在综述乙型肝炎LLV 的诊断、影响因素、临床意义及其治疗策略。

**关键词:** 乙型肝炎, 慢性; 低病毒血症; 病毒载量; 抗病毒药

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(82170617); 上海交通大学医学院消化科学院2023年信谊消化病研究基金(KY-2023-04-02)

### Challenges and strategies for clinical treatment of low-level viremia in chronic hepatitis B patients

GAN Huilin, SHI Cuicui, LI Guangming

Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200082, China

Corresponding author: LI Guangming, liguangming@xinhumed.com.cn (ORCID: 0000-0001-9105-6867)

**Abstract:** Hepatitis B virus (HBV) infection is a global public health issue, affecting the health of 250 million people worldwide. Despite the significant progress in antiviral therapy for HBV, some patients still experience low-level viremia (LLV) after receiving antiviral therapy and fail to achieve viral clearance, with an HBV DNA load remaining at a relatively low level of 20—2 000 IU/mL. LLV is often caused by multiple factors such as the high stability of the virus, the difficulty in clearing the virus with antiviral drugs, host immune factors, and drug resistance, which increase the difficulties in antiviral therapy. In addition, LLV can also cause liver damage, which may eventually progress to severe outcomes such as hepatocellular carcinoma. This article reviews LLV in hepatitis B in terms of diagnosis, influencing factors, clinical significance, and treatment strategies.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Low-Level Viremia; Viral Load; Antiviral Agents

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (82170617); 2023 Xinyi Digestive Disease Research Fund from the School of Gastroenterology, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University (KY-2023-04-02)

根据世界卫生组织关于肝炎的最新报告,全球每年有130万人因病毒性肝炎而死亡<sup>[1]</sup>,是全球第二大传染性疾病死因,其中因HBV感染所致的肝脏相关疾病死亡患者约占85%。截至2022年,全球约2.57亿人感染HBV,约有120万新发HBV感染者<sup>[2]</sup>,与2019年相比略有下

降<sup>[3]</sup>,但病毒性肝炎的总体发病率仍然很高。为了有效控制和预防乙型肝炎,最为经济且高效的措施是接种乙型肝炎疫苗。乙型肝炎疫苗可有效降低乙型肝炎相关疾病的发病率和死亡率<sup>[4]</sup>,从而预防肝细胞癌(HCC)发生<sup>[5]</sup>。

在乙型肝炎的诊疗策略中,慢性乙型肝炎(CHB)及其相关并发症仍是目前的治疗重点。随着高效抗病毒药物,包括核苷(酸)类似物(NUC),如恩替卡韦(ETV)、富马酸替诺福韦酯(TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(TAF)、干扰素(IFN)和聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)等的广泛应用,大多数患者的病毒载量已能够实现有效管理<sup>[6-8]</sup>。然而,接受持续的抗病毒治疗(anti-viral therapy, AVT)后,仍有一部分CHB患者未能实现功能性治愈目标<sup>[9]</sup>,即血清中仍能检测到HBsAg和HBV DNA的存在。这些患者可能会出现肝脏相关并发症,特别是HCC的风险增加<sup>[10]</sup>,这可能与低病毒血症(low-level viremia, LLV)有关<sup>[11]</sup>,研究显示我国CHB患者中LLV的发生率高达32.8%<sup>[12]</sup>。这对乙型肝炎的治疗策略和患者管理提出了挑战。本文旨在综述LLV的诊断、影响因素、临床意义及治疗策略,以期在临床工作中CHB的管理带来新思路,提高治疗的精确性及效果。

## 1 LLV的定义

LLV通常指在接受AVT的CHB患者中,其血液HBV DNA的浓度被抑制到相对较低的水平,但仍略高于实验室设定的检测下限。目前国内外对于LLV尚未有统一的定义,一般认为HBV DNA定量在检测下限<sup>[13]</sup>(通常为20 IU/mL或10 IU/mL)以上,但低于治疗前的基线水平。2017年欧洲肝病学会HBV感染指南<sup>[14]</sup>并未明确提出LLV,而是使用病毒学应答(virological response, VR)的概念,其中部分病毒学应答(partial virological response, PVR)特指遵医嘱且治疗依从性高的患者在接受NUC治疗至少12个月后,其血液中的HBV DNA水平下降了至少1个对数单位( $\log_{10}$  IU/mL),但仍能在血液中检测到HBV DNA的情况。此外,指南还提出了在停止NUC治疗后,患者在至少12个月的随访期内其血清中的HBV DNA水平保持在2 000 IU/mL以下,则认为是持续病毒学应答(maintain virologic response, MVR)。美国肝病学会2018年发布的更新版指南<sup>[15]</sup>对LLV进行了明确的界定。该指南指出,LLV是指患者的血清HBV DNA水平持续或间歇性地高于检测阈值,通常该阈值设定为10 IU/mL,但其HBV DNA水平不超过2 000 IU/mL。而持续LLV是指已接受至少48周AVT的CHB患者,在使用高灵敏度的实时定量聚合酶链式反应(real-time quantitative PCR, qPCR)技术进行至少两次连续检测时(间隔时间为3~6个月),其血液中的HBV DNA始终呈阳性反应,但检测值均低于2 000 IU/mL。相比之下,间

歇性LLV则是指在使用同样高灵敏度的qPCR技术进行至少3次连续检测时(间隔同样为3~6个月),患者的血液中HBV DNA表现为间歇性的阳性结果,即有时能检测到,有时则不能,但无论何时检测,其HBV DNA水平均未超过2 000 IU/mL。在我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》<sup>[16]</sup>中,LLV被定义为那些接受至少48周AVT(包含ETV等NUC)的CHB患者中,其血清中检测到HBV DNA低于2 000 IU/mL。

石宇婧等<sup>[17]</sup>还提出了极低病毒血症这一新概念,其定义为HBV DNA低于20 IU/mL,但使用高灵敏度qPCR(检测下限为5~10 IU/mL)仍可检出。此外,一些研究提示,未接受AVT的CHB患者也可能发生LLV。在Duan等<sup>[18]</sup>的研究中,327例CHB患者中发现有221例为LLV(HBV DNA<2 000 IU/mL)。Lee等<sup>[19]</sup>的研究显示,567例CHB患者中有391例为LLV(HBV DNA 20~2 000 IU/mL)。由此可见,在自然状态下,即未接受AVT时,CHB患者也有可能出现LLV。

## 2 LLV形成原因

2.1 共价闭环状DNA(cccDNA)难以清除 HBV感染肝细胞后,释放含有HBV基因组的松弛环状DNA病毒核衣壳进入细胞质,并在DNA聚合酶和拓扑异构酶等的作用下,在细胞核内形成具有超螺旋结构的cccDNA<sup>[20]</sup>。cccDNA作为HBV mRNA唯一的转录模板,包括编码HBsAg、HBeAg、X蛋白以及其他病毒蛋白的mRNA,是HBV在肝细胞内不断复制的根本原因。其隐藏于宿主细胞核内,特性稳定,拥有较长的半衰期,使病毒能够躲避宿主免疫系统的攻击,延长病毒生存时间,在AVT下依然保持遗传信息的稳定性和活性,作为病毒基因组的储备池,随时重启病毒复制,在病毒的持久感染和复发中扮演着核心角色。

2.2 NUC治疗的局限性 目前,针对乙型肝炎的一线治疗药物如NUC,主要通过内源性脱氧核苷三磷酸竞争掺入病毒DNA链中以终止其延伸,从而抑制病毒的转录后病毒复制阶段,并不可逆地终止病毒DNA合成<sup>[21]</sup>。由于NUC对cccDNA无抑制作用,不能清除游离的cccDNA,故难以根本上清除HBV。cccDNA还可能在患者长期服用NUC时促使机体产生耐药性,导致停药后病情复发。因此,即使使用了高效的抗病毒药物,如ETV、TAF等,cccDNA依然能够逃避药物的作用,使部分患者出现LLV。

2.3 NUC耐药率增加及患者依从性下降 长期使用抗病毒药物可能会诱发HBV产生耐药性,这种现象可能是

由于病毒基因组的变异使其对药物产生抵抗作用。随着耐药性的增加,抗病毒药物的疗效减弱,导致病毒在患者体内以较低的水平持续存在,即LLV。韩国的一项回顾性研究纳入894例接受ETV的初治CHB患者,随访5年后发现240例患者发生LLV(26.8%),其中依从性良好的患者中仅发生108例LLV(17.5%)。研究进一步发现,男性、HBeAg阳性、高病毒载量为LLV的危险因素,且依从性差的患者发生LLV的风险显著高于对照组(依从性良好患者)( $P<0.001$ )<sup>[22]</sup>。日本的一项多中心回顾性研究分析了313例接受NUC治疗至少2年的CHB患者,研究发现,在使用ETV治疗的患者中,LLV的发生率达到了19.9%,而在接受其他NUC组合治疗的患者中,LLV的发生率为7.4%<sup>[23]</sup>。在中国香港威尔斯亲王医院的一项回顾性研究中,440例患者服用ETV治疗,在第12个月随访中25.9%患者仅达到PVR;与病毒应答者相比,无应答者3年时耐药的可能性更高( $P=0.004$ )<sup>[24]</sup>。我国一项纳入2 044例CHB患者的回顾性分析指出,不论是持续治疗还是间歇治疗,CHB患者均可面临耐药风险。然而,间歇治疗的患者相比持续治疗的患者,其耐药发生的例数显著增加( $P<0.01$ )。间歇治疗中的停药频率与病毒耐药变异的发生率之间存在显著的正相关( $P<0.01$ )。此外,该研究指出耐药性的发生还受到多种因素的影响,包括初始治疗时的HBV DNA载量、HBeAg状态(阳性或阴性)以及所选用的药物类型等<sup>[25]</sup>。

**2.4 宿主免疫因素与ALT水平** 一般观点认为,慢性感染根本原因在于宿主免疫系统的调控失衡,而CHB的病情演变则被视为病毒与宿主免疫反应互动的结果<sup>[26]</sup>。从宿主免疫的结果可以反映出CHB的四个不同的病理阶段,包含免疫耐受期、免疫清除期、低复制期和再活动期<sup>[27]</sup>,所以LLV的演变可能与患者免疫调节异常有关。在肝炎发生后会引起肝细胞的代偿性增殖,然而cccDNA缺乏着丝点,后者是细胞在有丝分裂中染色体正确分配到子代细胞的基础,因此在肝细胞分裂过程中cccDNA难以进入子代细胞的细胞核中,导致子代肝细胞cccDNA的丢失与稀释<sup>[13]</sup>。进一步提示,在NUC治疗下如肝细胞处于非增殖状态或患者免疫功能较弱,则致cccDNA不能被有效稀释,从而导致LLV。王雷婕等<sup>[28]</sup>认为高ALT是宿主免疫活跃的标志,在免疫清除期,患者出现肝炎活动,ALT升高可至正常值上限的五倍以上,而HBV DNA水平则开始显著下降,使CHB患者在接受AVT时更易获得VR。在NUC治疗下,如果患者未出现ALT显著升高或仅为轻度肝炎表现,患者则可能易发

生LLV。有些患者在未接受AVT的自然状态下也可能出现LLV,这可能与病毒的自然复制周期和宿主免疫系统的调控有关<sup>[29]</sup>。

**2.5 其他** 我国一项基于单中心横断面回顾性研究比较了CHB患者NUC治疗后发生LLV与MVR的相关危险因素,研究发现,接受一线NUC治疗后,仍有37.1%患者存在LLV,这一现象受到多种因素的影响,包含HBeAg阳性、C基因型HBV感染、基线高HBV DNA载量、高HBsAg水平、高HBeAg水平、高APRI或FIB-4值、基线低水平ALT、治疗中HBV DNA下降幅度低、同时合并有家族史、代谢性肝病史、年龄小于40岁等<sup>[30]</sup>。另一项Meta分析中也指出,HBeAg阳性、基线高HBV DNA载量、高HBsAg水平和ETV治疗史是经治CHB患者发生LLV的危险因素<sup>[12]</sup>。在这些因素下CHB患者在治疗过程中更容易发生LLV。

由此可见,LLV的形成是多种因素参与的结果,可能与cccDNA病毒库、宿主免疫因素、NUC的耐药及局限性、患者依从性有关。血清高HBV DNA基线水平、高HBeAg水平、低ALT水平等是治疗时发生LLV的早期预警。其他因素如HBV的高变异性<sup>[31]</sup>、使用非一线药物<sup>[32]</sup>等也易导致LLV。

### 3 LLV的临床意义

**3.1 肝纤维化和肝硬化进展** 在一项纵向研究中,研究人员对163例诊断为CHB且已有显著肝纤维化(Ishak评分 $\geq 3$ 期)的患者进行为期78周的ETV治疗并定期随访,结果发现,HBV DNA的可检测性与肝纤维化的进展密切相关。其中,未能实现VR则被确定为促进肝纤维化发展的独立风险因素( $P=0.019$ )<sup>[33]</sup>。另一项回顾性研究则分析了250例未接受AVT的HBV相关失代偿期肝硬化患者,这些患者的HBV DNA水平均低于2 000 IU/mL。研究发现,即使HBV DNA水平较低,这些患者仍然出现了严重的肝损伤,并且出现包括腹水(占比86.8%,共217例)、食管胃静脉曲张出血(占比26.0%,共65例)、HCC(占比14.0%,共35例)、门静脉血栓形成(占比11.6%,共29例)、肝性脑病(占比5.2%,共13例)及肝肾综合征(占比1.6%,共4例)在内的严重肝硬化并发症<sup>[34]</sup>。这两项研究强调了即使在HBV DNA水平较低的情况下,慢性HBV感染仍可导致肝纤维化和各种肝病不良结局。

**3.2 HCC风险增加** LLV患者的HCC发病率可能更高。重庆医科大学附属第二医院与贵州省人民医院纳入674例接受AVT超过12个月的CHB患者进行了回顾性队

列分析。根据随访期间的HBV DNA水平,患者被分成LLV组(HBV DNA $<2\ 000$  IU/mL)和MVR组(HBV DNA $<100$  IU/mL)。10年随访期间,MVR患者5年和10年终末期肝病的累积发生率显著低于LLV患者( $P<0.001$ )。MVR患者5年和10年失代偿期肝硬化累积发生率分别为0.44%和0.44%,HCC的累积发生率分别为0.33%和5.11%。与之相比,LLV患者失代偿期肝硬化累积发生率为3.27%和3.27%( $P=0.003$ ),HCC累积发生率为4.49%和12.44%( $P=0.009$ )<sup>[32]</sup>。韩国一项研究发现,与未检测到HBV DNA的患者相比,LLV组患者发生HCC的风险往往更高( $P=0.002$ )<sup>[11]</sup>。在Kim等<sup>[35]</sup>的一项研究中,LLV患者在3年和5年随访期间HCC累积发生率均高于MVR患者( $P=0.016$ ),而在肝硬化患者中,5年时HCC的累积发生率更高(23.4% vs 10.3%,校正风险比=2.20,95%CI: 1.34~3.60, $P=0.002$ )。Huang等<sup>[34]</sup>的研究也指出,低水平的HBV DNA是HCC的独立风险因素( $P<0.001$ )。

**3.3 对生存率的影响** LLV可能影响患者的长期生存率。Jang等<sup>[36]</sup>的研究指出,早期实现VR患者的短期病死率与未早期实现者比较无差异(4.0% vs 10.7%, $P=0.093$ )。而治疗后MVR则与长期病死率相关。在长期生存方面,MVR患者10年生存率(71.6%)显著高于PVR患者(实现VR后在随访期间HBV DNA水平再次出现持续或间歇大于20 IU/mL,即LLV)(57.2%),而无应答患者的10年生存率仅为18.8%( $P<0.003$ ),提示了治疗后LLV是导致失代偿期肝硬化患者预后不良、长期生存率降低的关键因素。

**3.4 增加病毒耐药及变异率** 中国香港的一项回顾性队列研究表明,440例乙型肝炎患者经ETV治疗12个月后,114例(25.9%)达PVR,2例(0.5%)为原发性无反应者(即HBV DNA减少小于1个对数单位);与检测不到HBV DNA的患者相比,可检测到HBV DNA的患者发生ETV耐药突变的累积概率显著增加(第1、2、3年分别为1.7%、2.6%、2.6%, $P=0.004$ )<sup>[24]</sup>。另一项研究也同样指出,发生ETV耐药的独立因素为治疗24周时HBV DNA高载量和治疗期间没有发生MVR<sup>[30]</sup>。

综上,LLV在CHB患者中可能引发一系列不良结局事件,如加速肝纤维化及肝硬化的进程、增加HCC的发病率、缩短患者的预期寿命,并增加对抗病毒药物耐药性的风险。鉴于这些潜在的不利影响,临床医生在面对LLV患者时,有必要审慎考量并适时调整治疗方案,以提升治疗成效,同时降低患者不良结局事件的概率。

## 4 管理策略

**4.1 药物治疗** 目前对于LLV的管理尚无统一的标准。一些专家建议加强监测,调整治疗方案,如更换或加用其他抗病毒药物,以达到有效的病毒抑制。也有观点认为,在无明显肝病进展证据的情况下,可以维持现有治疗并密切观察。美国肝病学会建议接受单药ETV或TDF治疗的LLV(HBV DNA $<2\ 000$  IU/mL)患者,无论ALT如何,应继续当前单药治疗,但其证据和质量都相对较低<sup>[15]</sup>。欧洲肝病学会则指出,当HBV DNA水平稳定低于69 IU/mL,可维持原有的单药治疗方案,但在治疗HBV DNA水平为69~2 000 IU/mL时,则可考虑改用另一种药物或ETV联合TDF或TAF的组合方式继续进行治疗<sup>[14]</sup>。而我国指南则提出了不同的观点,认为患者接受NUC治疗48周后,若HBV DNA仍可被检出(HBV DNA $>20$  IU/mL),在排除了依从性和检测误差的影响后,应考虑改变治疗方案,包括更换另一种药物(如应用ETV者应改用TDF或TAF)或采用两种药物联合治疗<sup>[37]</sup>。一项研究指出,LLV患者接受从ETV或NUC组合转换至TAF治疗48周后,几乎所有患者都实现了HBV DNA抑制( $<20$  IU/mL),同时慢性肾病组患者肾功能亦从中得到改善<sup>[23]</sup>。在一项前瞻性研究中,作者探讨了CHB患者从ETV转为TAF治疗或继续ETV治疗的临床结果。该研究纳入了211例患者,并在他们接受治疗24周后进行了评估。结果表明,TAF组在完全VR(HBV DNA $<20$  IU/mL)和ALT正常化方面的表现均优于ETV治疗组<sup>[38]</sup>。我国一项回顾性研究显示,患者在长期ETV治疗后,HBV DNA在低水平下,加用或改用PEG-IFN的治疗方案均比继续单用ETV治疗更容易获得HBsAg清除<sup>[39]</sup>。这些研究均提示了在长期ETV治疗后,改用另一种NUC、改用或加用PEG-IFN作为治疗方案可带来更好的临床结果。

**4.2 健康宣教** 患者的依从性对NUC治疗CHB的效果具有一定的影响。韩国的一项研究已经证实,依从性不佳显著增加了LLV的发生风险<sup>[22]</sup>。同样,我国的研究也表明,接受间断治疗的患者面临更高的耐药性发生风险<sup>[25]</sup>。因此,为了提升治疗的整体成效,应当采取适当措施增强患者的依从性。这包括加强患者教育、提供个性化的治疗计划、定期监测等,以确保患者能够持续并有效地遵循医嘱,从而将治疗效益最大化。

**4.3 新型抗病毒药物的研究** 在探讨功能性治愈中,如何有效清除cccDNA是目前CHB治疗的主要研究方

向<sup>[9]</sup>,已有不少的新型药物在临床测试中初见成效,包含病毒入核抑制剂、核酸聚合物、衣壳蛋白组装调节剂、RNA干扰剂、靶向cccDNA等,有望在将来实现功能性治愈目标。

## 5 结语

尽管乙型肝炎AVT较前取得了较大的进展,但目前还无法达到cccDNA根除,而治疗过程中出现的LLV是当前乙型肝炎治疗中的一个新难点。cccDNA的特性、宿主免疫因素、患者依从性及NUC的局限性等均可能导致LLV的形成。其对于CHB患者仍有肝损伤,增加患HCC的风险,并影响长期生存率。而对于LLV的治疗,可以选择改用另一种NUC、改用或加用PEG-IFN方案,加强对患者的健康宣教,实现定期随访及监测,提高患者依从性,通过研发新型抗病毒药物,以达到cccDNA的清除。虽然目前LLV在临床上是否启动治疗和管理策略仍在探索之中,但加强对LLV的认识和研究对于优化乙型肝炎患者的治疗方案具有重要意义。未来的研究需要进一步明确LLV的生物学机制,发展更加精准的诊断工具,并制订个体化的治疗策略,以改善患者的长期预后。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 甘惠琳负责文献阅读及综述撰写;李光明、石翠翠负责拟定写作思路,指导撰写文章及最后定稿。

## 参考文献:

- [1] BURKI T. WHO's 2024 global hepatitis report[J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(6): e362-e363. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00307-4.
- [2] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: A modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(10): 879-907. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00197-8.
- [3] CUI FQ, BLACH S, MANZENGO MINGIEDI C, et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(4): 332-342. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7.
- [4] PATTYN J, HENDRICKX G, VORSTERS A, et al. Hepatitis B vaccines[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(12 suppl 2): S343-S351. DOI: 10.1093/infdis/jjaa668.
- [5] KAO JH. Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015, 29(6): 907-917. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.09.011.
- [6] CHIEN RN, LIAW YF. Current trend in antiviral therapy for chronic hepatitis B[J]. *Viruses*, 2022, 14(2): 434. DOI: 10.3390/v14020434.
- [7] MIAO L, JIA CH, CHEN HD, et al. Study on the influencing factors of liver fibrosis reversal after entecavir treatment for chronic hepatitis B[J]. *Clin J Med Offic*, 2024, 52(2): 176-179. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.02.17.
- [8] DENG W, JIANG TT, BI XY, et al. Progress on the treatment of chronic hepatitis B with interferons[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2023, 15(2): 1-6. 邓雯, 蒋婷婷, 毕满月, 等. 干扰素治疗慢性乙型肝炎研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2023, 15(2): 1-6.
- [9] XIONG DP, ZHAO WF. Functional cure of chronic hepatitis B[J]. *Int J Epidemiol Infect Dis*, 2023, 50(6): 416-421. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230420-00065. 熊丹萍, 赵卫峰. 慢性乙型肝炎的功能性治愈[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2023, 50(6): 416-421. DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20230420-00065.
- [10] SINN DH, KIM SE, KIM BK, et al. The risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B virus-infected patients outside current treatment criteria[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(12): 1465-1472. DOI: 10.1111/jvh.13185.
- [11] YANG J, CHOI WM, SHIM JH, et al. Low level of hepatitis B viremia compared with undetectable viremia increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with untreated compensated cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2023, 118(6): 1010-1018. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002181.
- [12] XIE L, LIU YN, LIU GW, et al. Incidence rate of low-level viremia and related influencing factors in treatment-experienced chronic hepatitis B patients: A Meta-analysis[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(7): 1334-1342. DOI: 10.12449/JCH240709. 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. DOI: 10.12449/JCH240709.
- [13] LU FM, FENG B, ZHENG SJ, et al. Current status of the research on low-level viremia in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide analogues[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(6): 1268-1274. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.06.007. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.06.007.
- [14] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [15] TERRAULT NA, LOK ASF, MCMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
- [16] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 version)[J]. *Chin J Infect Dis*, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050. 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(2022年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.
- [17] SHI YJ, DING Y, AO L, et al. Very low-level viremia: New clinical attention-requiring problem during the course of anti-hepatitis B virus treatment[J]. *Chin J Hepatol*, 2021, 29(12): 1147-1150. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210830-00442. 石宇婧, 丁银, 敖玲, 等. 极低病毒血症: 抗乙型肝炎病毒治疗过程中需要关注的临床新问题[J]. *中华肝脏病杂志*, 2021, 29(12): 1147-1150. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210830-00442.
- [18] DUAN MH, CHI XL, XIAO HM, 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. DOI: 10.1007/s12072-021-10153-2.
- [19] LEE HW, PARK SY, LEE YR, et al. Episodic detectable viremia does not affect prognosis in untreated compensated cirrhosis with serum

- hepatitis B virus DNA<2 000 IU/mL[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(2): 288-294. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001497.
- [20] WEI L, PLOSS A. Mechanism of hepatitis B virus cccDNA formation[J]. *Viruses*, 2021, 13(8): 1463. DOI: 10.3390/v13081463.
- [21] LIU YZ, LIU H, HU ZY, et al. Hepatitis B virus virions produced under nucleos(t)ide analogue treatment are mainly not infectious because of irreversible DNA chain termination[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 463-476. DOI: 10.1002/hep.30844.
- [22] LEE SB, JEONG J, PARK JH, et al. Low-level viremia and cirrhotic complications in patients with chronic hepatitis B according to adherence to entecavir[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(3): 364-375. DOI: 10.3350/cmh.2020.0012.
- [23] OGAWA E, NOMURA H, NAKAMUTA M, et al. Tenofovir alafenamide after switching from entecavir or nucleos(t)ide combination therapy for patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2020, 40(7): 1578-1589. DOI: 10.1111/liv.14482.
- [24] WONG GLH, WONG VWS, CHAN HY, et al. Undetectable HBV DNA at month 12 of entecavir treatment predicts maintained viral suppression and HBeAg-seroconversion in chronic hepatitis B patients at 3 years[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(11): 1326-1335. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05098.x.
- [25] DUAN SH, YUAN XD, LIU XY, et al. Clinical observation of continuous and intermittent application of lamivudine or entecavir resistance mutations in patients with chronic hepatitis B[J]. *Chin J Hepatol*, 2018, 26(9): 646-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.09.002. 段淑红, 苑晓冬, 刘晓燕, 等. 持续及间断应用拉米夫定或恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎出现病毒耐药变异概率的临床观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(9): 646-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.09.002.
- [26] WANG FS, ZHANG Z. Host immunity influences disease progression and antiviral efficacy in humans infected with hepatitis B virus[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 3(5): 499-512. DOI: 10.1586/egh.09.50.
- [27] LIAW YF, CHU CM. Hepatitis B virus infection[J]. *Lancet*, 2009, 373(9663): 582-592. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60207-5.
- [28] WANG LJ, GU ZQ, XU ZM, et al. A possible mechanism for low-level viremia occurrence in nucleos(t)ide analog-treated chronic hepatitis B patients[J]. *Chin J Hepatol*, 2021, 29(12): 1151-1155. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211124-00578. 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20211124-00578.
- [29] YAN MM, SUN LH. Natural history of chronic hepatitis B virus infection under low-level viremia[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(3): 322-326. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220907-00461. 严梅梅, 孙丽华. 自然状态下乙型肝炎病毒慢性感染中的低病毒血症[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(3): 322-326. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220907-00461.
- [30] LI T, KONG Y, LIU YY, et al. Demographic characteristics and associated influencing factors in treated patients with chronic hepatitis B with hypoviremia: A single-center retrospective cross-sectional study[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(1): 42-48. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220121-00039. 李彤, 孔银, 刘元元, 等. 经治慢性乙型肝炎低病毒血症患者人群特征及其相关影响因素: 一项单中心横断面回顾性研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(1): 42-48. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220121-00039.
- [31] HUANG YX, CHEN XY, LI Z. Variation of hepatitis B virus and its significance[J]. *Int J Virol*, 2006, 13(4): 100-104. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2006.04.002. 黄雁翔, 陈新月, 李卓. 乙型肝炎病毒变异及其意义[J]. *国际病毒学杂志*, 2006, 13(4): 100-104. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2006.04.002.
- [32] ZHANG Q, PENG H, LIU XQ, et al. Chronic hepatitis B infection with low level viremia correlates with the progression of the liver disease[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(6): 850-859. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00046.
- [33] SUN YM, WU XN, ZHOU JL, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(11): 2582-2591. e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.001.
- [34] HUANG X, YAN MM, DENG ZR, et al. Natural history of decompensated cirrhosis with serum hepatitis B DNA<2 000 IU/mL: A retrospective study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 452. DOI: 10.1186/s12876-022-02541-1.
- [35] KIM JH, SINN DH, KANG W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment[J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 335-343. DOI: 10.1002/hep.28916.
- [36] JANG JW, CHOI JY, KIM YS, et al. Effects of virologic response to treatment on short- and long-term outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection and decompensated cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(12): 1954-1963. e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.04.063.
- [37] XIE YD, FENG B, RAO HY. Interpretation of guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 edition) [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(7): 1553-1559. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.007. 谢艳迪, 封波, 饶慧瑛. 《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》解读[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(7): 1553-1559. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.007.
- [38] LI ZB, LI L, NIU XX, et al. Switching from entecavir to tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B patients with low-level viraemia[J]. *Liver Int*, 2021, 41(6): 1254-1264. DOI: 10.1111/liv.14786.
- [39] YAN L, ZHU CW, LI J, et al. Entecavir add-on or switch-to pegylated interferon improves HBsAg clearance in HBe antigen negative chronic hepatitis B patients[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 2001-2009. DOI: 10.2147/IDR.S175707.

收稿日期: 2024-07-27; 录用日期: 2024-10-29

本文编辑: 王莹

引证本文: GAN HL, SHI CC, LI GM. Challenges and strategies for clinical treatment of low-level viremia in chronic hepatitis B patients[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(4): 736-741. 甘惠琳, 石翠翠, 李光明. 慢性乙型肝炎患者低病毒血症临床治疗的挑战与策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(4): 736-741.