

江苏省2012—2014年HBeAg阳性慢性HBV感染者HBeAg阴转的特征分析

朱立国 姜洁 宋词 邹艳 徐建芳 刘红建 彭红 胡志斌 朱凤才
沈洪兵 翟祥军

210009 南京,江苏省疾病预防控制中心重大专项执行办公室(朱立国、姜洁、彭红、朱凤才、翟祥军); 210029 南京医科大学公共卫生学院(宋词、沈洪兵),医药实验动物中心(胡志斌); 215600 江苏省张家港市疾病预防控制中心防疫科(邹艳); 212310 丹阳市疾病预防控制中心防疫科(徐建芳); 225400 泰兴市疾病预防控制中心重大专项执行办公室(刘红建)

通信作者:翟祥军, Email: jszsj@jscdc.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.02.009

【摘要】 目的 了解HBeAg阳性慢性HBV感染者发生HBeAg阴转的流行病学特征,为推进慢性HBV感染者的规范管理提供依据。**方法** 2012—2014年对江苏省传染病防治示范区HBeAg阳性慢性HBV感染者队列开展定期随访。通过Cox回归分析HBeAg阳性慢性HBV感染者HBeAg阴转特征及影响因素,通过重复测量数据方差分析方法分析不同HBeAg转归者HBV DNA的变化趋势。**结果** 2012年721例HBeAg阳性慢性HBV感染者(平均年龄45.2岁±14.2岁)随访到2014年时393例发生HBeAg阴转,观察1 058人年,HBeAg阴转率为37.2/100人年。有抗病毒治疗史的感染者HBeAg阴转率为32.4/100人年。年长者的HBeAg阴转率较高,从<20岁年龄组的7.0/100人年上升到≥60岁年龄组的62.0/100人年。HBV DNA<2 000 IU/ml的感染者HBeAg阴转率为75.8/100人年,高于≥200 000 IU/ml者的阴转率(16.1/100人年)。通过Cox多元回归分析,相对于HBV DNA<2 000 IU/ml者,HBV DNA≥200 000 IU/ml的感染者HBeAg阴转可能性降低($HR=0.18, 95\%CI:0.13 \sim 0.23, P<0.001$)。HBeAg阴转组的HBV DNA较HBeAg持续阳性组下降更快($P<0.001$)。**结论** HBeAg阳性慢性HBV感染者HBeAg阴转率与年龄和HBV病毒载量有关,对不同特征的HBeAg阳性感染者应采取针对性的管理和干预措施。

【关键词】 肝炎病毒,乙型; 乙肝e抗原; 阴转; 队列

基金项目: 国家科技重大专项(2009ZX10004-904, 2011ZX10004-902, 2013ZX10004-905); 国家自然科学基金(81502861)

A cohort study on the epidemiological characteristics of HBeAg sero-clearance in HBeAg positive chronic hepatitis B patients in Jiangsu province from 2012 to 2014 Zhu Ligu, Jiang Jie, Song Ci, Zou Yan, Xu Jianfang, Liu Hongjian, Peng Hong, Hu Zhibin, Zhu Fengcai, Shen Hongbing, Zhai Xiangjun

Major Project Executive Office, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China (Zhu LG, Jiang J, Peng H, Zhu FC, Zhai XJ); School of Public Health (Song C, Shen HB), Animal Care Facility (Hu ZB), Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; Epidemic Prevention Section, Zhangjiagang City Center for Disease Control and Prevention, Zhangjiagang 215600, China (Zou Y); Epidemic Prevention Section, Danyang City Center for Disease Control and Prevention, Danyang 212310, China (Xu JF); Major Project Executive Office, Taixing City Center for Disease Control and Prevention, Taixing 225400, China (Liu HJ)

Corresponding author: Zhai Xiangjun, Email: jszsj@jscdc.cn

【Abstract】 Objective To understand the epidemiological characteristics and influencing factors related to HBeAg sero-clearance in chronic hepatitis B patients so as to provide evidence for regular management on chronic HBV patients. **Methods** From 2012 to 2014, a cohort study was conducted among HBeAg positive chronic HBV patients in Jiangsu province. Association between the

characteristics and incidence of HBeAg sero-clearance was analyzed by Cox regression method. The changing trend on HBV DNA between patients with HBeAg sero-clearance and those with persistent HBeAg positive status was compared by repeated measure data variance analysis method. **Results** In 2012, there were 721 HBeAg positive hepatitis B patients aged (45.2 ± 14.2) years enrolled in this study. By 2014, the follow-up observation period was 1 058 person-years, and 393 cases had lost their HBeAg status, with the rate as 37.2/100 person-years. The HBeAg sero-clearance rate was 32.4/100 person-years in hepatitis B patients who received antiviral treatment. The probability of HBeAg clearance in HBeAg positive hepatitis B patients aged ≥ 60 year (62.0/100 person-years) was higher than those of aged < 20 year (7.0/100 person-years). The rate of HBeAg sero-clearance in HBeAg positive patients with HBV DNA $< 20\ 000$ IU/ml (75.8/100 person-years) was higher than those whose HBV DNA were $\geq 200\ 000$ IU/ml (16.1/100 person-years). By Cox regression analysis, the HBV DNA level was an important influencing factor on the progress of HBeAg sero-clearance. Patients with HBV DNA level as $\geq 200\ 000$ IU/ml, had a lower HBeAg clearance rate ($HR=0.18$, 95%CI: 0.13–0.23, $P<0.001$). Compared to the persistent HBeAg positive group, HBV DNA showed a more dramatic fall in the HBeAg-lost group ($P<0.001$). **Conclusion** The rate of HBeAg sero-clearance among HBeAg positive hepatitis B patients was correlated with age and HBV DNA status of the patients that called for comprehensive management and intervention programs to develop for the HBeAg positive hepatitis B patients with different characteristics.

【Key words】 HBV; Hepatitis B e antigen; Clearance; Cohort

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2009ZX10004–904, 2011ZX10004–902, 2013ZX10004–905); National Natural Science Foundation of China (81502861)

HBeAg 阳性是慢性 HBV 感染者病毒复制的重要标志, HBeAg 转阴或消失表示病毒复制已减少, 预后相对良好^[1], 传染性降低。在无治疗状态下, 部分感染者会发生 HBeAg 自然转阴^[2]。HBeAg 转阴也是当前各类抗病毒药物治疗追求的目标^[3–4]。分析社区 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者 HBeAg 阴转的流行病学特征及其影响因素, 可为慢性 HBV 感染者的规范治疗和科学管理提供依据。在国家科技重大专项等项目资助下, 江苏省传染病防治示范区自 2010 年起建立了基于社区人群的慢性 HBV 感染者队列, 并定期随访, 现将其中 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者 HBeAg 阴转的流行病学特征报告如下。

对象与方法

1. 研究对象: 选择江苏省传染病防治示范区(江苏省经济、卫生和疾病流行水平不同的张家港市、丹阳市和泰兴市)为研究现场, 建立江苏省传染病防治示范区社区慢性 HBV 感染者前瞻性队列, 具体信息参见文献[5]。调查对象入选标准: 2012 年 HBeAg 阳性, 排除 2013 年和 2014 年均未进行队列随访者、随访未及 1 年死亡者。2012 年共有 806 例 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者, 剔除 85 例(81 例未参加 2013 年、2014 年的调查, 4 例随访未及 1 年死亡)后, 纳入 721 例 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者作为研究对象。调查对象在 2012 年的年龄、饮酒史、HBV DNA 和 ALT 值定为基线值。

2. 研究内容: 主要包括人口学特征、生活方式(饮酒史)、乙肝诊断治疗史(干扰素包括 α -干扰素、

聚乙二醇干扰素; 核苷类药物包括拉米夫定、阿德福韦、替比夫定、恩替卡韦、替诺福韦)等信息。随访时, 采集研究对象 5 ml 空腹静脉血。采用上海科华生物工程股份有限公司试剂盒, 运用速率法检测 ALT, 其判断标准为 < 40 U/L。运用 ELISA 方法检测 HBsAg、抗-HBe、HBeAg。运用 PCR-荧光探针法检测 HBV DNA, 检测下限为 100 IU/ml。参考《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[6]对 HBeAg 阴转进行判定: 既往 HBeAg 阳性患者的 HBeAg 变成阴性。

3. 统计学分析: 应用 EpiData 3.1 软件对流行病学资料和实验室数据进行录入和管理, 资料分析采用 SPSS 18.0 软件。对性别、年龄、饮酒史、ALT、HBV DNA 等基线数据和抗病毒治疗史与 HBeAg 阴转的关联分析采用单因素和多因素 Cox 比例风险模型, 计算风险比值比(HR)及其 95%CI; Cox 分析风险模型的建立采用基于最大似然估计的向前逐步回归法, 逐步回归分析模型变量入选的显著性水平为 $P<0.05$, 剔除标准为 $P>0.10$ 。分析不同 HBeAg 转归分组者 HBV DNA 的变化趋势, 通过重复测量数据方差分析计算, 根据“球对称”假设检验结果, 如果满足“球对称”假设, 则采用未校正的 F 界值, 如果不满足, 用 Greenhouse-Geisser 方法对 F 界值进行校正^[7]。全部统计学检验均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况: 2012 年 721 例 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者, 男性 363 例, 占 50.3%; 2012 年平均年

龄(45.2±14.2)岁, <20、20~、30~、40~、50~和≥60岁对象分别占3.7%、7.6%、24.8%、27.5%、18.2%和18.2%;21.6%的研究对象有饮酒史;70.2%的研究对象ALT<40 U/L;HBV DNA(IU/ml)<2 000、2 000~、20 000~和≥200 000者分别占HBV携带者的27.0%、8.0%、8.7%和51.9%;26.9%的研究对象有抗病毒治疗史。

2. HBeAg阴转的特征及影响因素分析:2012年721例HBeAg阳性慢性HBV感染者随访到2014年时393例发生HBeAg阴转,累计HBeAg阴转率为54.5%,共观察1 058人年,HBeAg阴转率为37.2/100人年。HBeAg阴转率从<20岁组的7.0/100人年上升到≥60岁组的62.0/100人年。ALT<40 U/L的感染者HBeAg阴转率为41.7/100人年,高于ALT≥40 U/L者(27.7/100人年)。HBV DNA<2 000 IU/ml的感染者HBeAg阴转率为75.8/100人年,低于HBV DNA在2 000~19 999 IU/ml范围者(80.6/100人年),高于HBV DNA在20 000~199 999 IU/ml范围者(48.8/100人年)和≥200 000 IU/ml者(16.1/100人年)。有抗病毒治疗史的感染者HBeAg阴转率为32.4/100人年,无抗病毒治疗史的感染者HBeAg阴转率为39.0/100人年。

Cox单因素分析显示,相对于<20岁组,30~39岁组($HR=3.87, 95\%CI: 1.22 \sim 12.29, P=0.022$)、40~49岁组($HR=6.07, 95\%CI: 1.93 \sim 19.08, P=0.002$)、50~59岁组($HR=6.18, 95\%CI: 1.95 \sim 19.57, P=0.002$)、≥60岁组($HR=8.99, 95\%CI: 2.85 \sim 28.36, P<0.001$)感染者HBeAg阴转的可能性增加。相对于ALT<40 U/L的感染者,ALT≥40 U/L者的HBeAg阴转的可能性降低($HR=0.65, 95\%CI: 0.51 \sim 0.82, P<0.001$)。相对于HBV DNA<2 000 IU/ml者,HBV DNA为20 000~199 999 IU/ml范围($HR=0.60, 95\%CI: 0.43 \sim 0.85, P=0.004$)和≥200 000 IU/ml($HR=0.18, 95\%CI: 0.14 \sim 0.23, P<0.001$)的感染者HBeAg阴转的可能性降低。不同性别、饮酒史和抗病毒治疗史慢性HBV感染者HBeAg阴转率差异无统计学意义($P>0.05$)。

Cox多因素分析显示,感染者的年龄、ALT、抗病毒治疗史和HBV DNA是发生HBeAg阴转的影响因素。相对于<20岁组,≥60岁年龄组的感染者HBeAg阴转的可能性增加($HR=3.53, 95\%CI: 1.10 \sim 11.26, P=0.033$);相对于ALT<40 U/L的感染者,ALT≥40 U/L者的HBeAg阴转可能性增加($HR=1.37, 95\%CI: 1.05 \sim 1.79, P=0.022$);相对于

有抗病毒治疗史的感染者,无抗病毒治疗史者HBeAg阳性的可能性更大($HR=1.39, 95\%CI: 1.09 \sim 1.77, P=0.008$);相对于HBV DNA<2 000 IU/ml者,HBV DNA在20 000~199 999 IU/ml($HR=0.58, 95\%CI: 0.41 \sim 0.83, P=0.003$)范围和≥200 000 IU/ml($HR=0.18, 95\%CI: 0.13 \sim 0.23, P<0.001$)的感染者HBeAg阴转的可能性降低(表1)。

3. 不同抗病毒治疗史HBeAg阳性慢性HBV感染者HBeAg阴转特征分层分析:194例有抗病毒治疗史的HBeAg阳性慢性HBV感染者中,169例(87.1%)采用核苷类药物治疗,7例(3.6%)采用干扰素药物治疗,18例(9.3%)采用核苷类干扰素联合治疗,3种药物治疗后的HBeAg阴转率分别为32.2/100人年、54.5/100人年和26.7/100人年。Cox多因素分析显示,有抗病毒治疗史的HBeAg阳性慢性HBV感染者,ALT和HBV DNA是发生HBeAg阴转的影响因素。相对于ALT<40 U/L者,ALT≥40 U/L感染者的HBeAg阴转的可能性增加($HR=1.82, 95\%CI: 1.13 \sim 2.92, P=0.013$);相对于HBV DNA<2 000 IU/ml的感染者,HBV DNA≥200 000 IU/ml者HBeAg阴转的可能性降低($HR=0.26, 95\%CI: 0.15 \sim 0.45, P<0.001$)。

对527例无抗病毒治疗史的HBeAg阳性慢性HBV感染者,Cox多因素分析显示,HBV DNA是发生HBeAg阴转的影响因素。相对于HBV DNA<2 000 IU/ml者,HBV DNA在20 000~199 999 IU/ml范围($HR=0.59, 95\%CI: 0.39 \sim 0.90, P=0.014$)和≥200 000 IU/ml($HR=0.14, 95\%CI: 0.10 \sim 0.18, P<0.001$)的感染者HBeAg阴转的可能性降低(表2)。

4. 不同HBeAg变化特征与HBV DNA变化趋势的关系分析:通过重复测量数据方差分析,不同HBeAg转归组间HBV DNA差异有统计学意义($F=10.524, P<0.001$),提示在考虑了重复测量之后,两组间HBV DNA下降趋势不同,HBeAg阴转组的HBV DNA下降更快。按照亚组分析,结果显示,无论有无抗病毒治疗史,HBeAg阴转组的HBV DNA较HBeAg持续阳性组均下降更快($P<0.001$)。见表3。

103例基线HBV DNA≥200 000 IU/ml的HBeAg阴转者,2014年HBV DNA≥200 000 IU/ml者占16.1%。253例基线HBV DNA<20 000 IU/ml的感染者中,随访观察期间25例尚未发生HBeAg阴转(18例有抗病毒治疗史),其中5例在2012—2014年间HBV DNA检测值上升了1 log IU/ml以上(4例有抗病毒治疗史)。

表1 2012—2014年江苏省721例HBsAg阳性慢性HBV感染者发生HBsAg阴转的影响因素分析

变 量	观察人数	观察人年数	HBsAg阴转人数	HBsAg阴转率 (/100人年)	Cox单因素分析		Cox多因素分析	
					HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值
性别								
男	363	529	198	37.4	1.00			
女	358	529	195	36.9	0.97(0.80 ~ 1.18)	0.768		
年龄组(岁)								
<20	27	43	3	7.0	1.00		1.00	
20~	55	98	15	15.3	2.16(0.62 ~ 7.45)	0.225	1.65(0.48 ~ 5.74)	0.428
30~	179	277	73	26.4	3.87(1.22 ~ 12.29)	0.022	2.45(0.76 ~ 7.84)	0.131
40~	198	289	123	42.6	6.07(1.93 ~ 19.08)	0.002	2.95(0.93 ~ 9.39)	0.067
50~	131	189	78	41.3	6.18(1.95 ~ 19.57)	0.002	2.78(0.87 ~ 8.90)	0.086
≥60	131	163	101	62.0	8.99(2.85 ~ 28.36)	0.000	3.53(1.10 ~ 11.26)	0.033
饮酒史								
有	156	217	93	42.8	1.00			
无	565	841	300	35.7	0.83(0.66 ~ 1.05)	0.120		
HBV DNA(IU/ml) ^a								
<2 000	195	228	173	75.8	1.00		1.00	
2 000~	58	68	55	80.6	1.02(0.75 ~ 1.39)	0.897	0.98(0.72 ~ 1.34)	0.898
20 000~	63	84	41	48.8	0.60(0.43 ~ 0.85)	0.004	0.58(0.41 ~ 0.83)	0.003
≥200 000	374	640	103	16.1	0.18(0.14 ~ 0.23)	0.000	0.18(0.13 ~ 0.23)	0.000
ALT(U/L)								
<40	506	715	298	41.7	1.00		1.00	
≥40	215	343	95	27.7	0.65(0.51 ~ 0.82)	0.000	1.37(1.05 ~ 1.79)	0.022
抗病毒治疗史								
有	194	296	96	32.4	1.00		1.00	
无	527	762	297	39.0	1.22(0.97 ~ 1.54)	0.086	1.39(1.09 ~ 1.77)	0.008
合 计	721	1 058	393	37.2				

注: *31例缺少HBV DNA检测结果

表2 2012—2014年江苏省721例不同抗病毒治疗史HBsAg阳性慢性HBV感染者HBsAg阴转的特征分层分析

变 量	有抗病毒治疗史					无抗病毒治疗史						
	观察人数	观察人年数	阴转人数	HBsAg阴转率 (/100人年)	多因素分析		观察人数	观察人年数	阴转人数	HBsAg阴转率 (/100人年)	多因素分析	
					HR值(95%CI)	P值					HR值(95%CI)	P值
性别												
男	122	185	62	33.5			241	344	136	39.5		
女	72	111	34	30.5			286	418	161	38.6		
年龄组(岁)												
<20	3	6	0	0.0			24	37	3	8.1		
20~	19	30	7	23.7			36	68	8	11.7		
30~	47	75	21	28.2			132	202	52	25.8		
40~	61	89	32	35.8			137	199	91	45.7		
50~	36	56	19	33.8			95	133	59	44.5		
≥60	28	41	17	42.0			103	123	84	68.6		
饮酒史												
有	39	56	24	42.8			117	161	69	42.8		
无	155	240	72	30.0			410	601	228	38.0		
HBV DNA(IU/ml) ^a												
<2 000	52	70	35	50.1	1.00		143	158	138	87.2	1.00	
2 000~	11	14	10	69.4	1.38(0.68 ~ 2.80)	0.367	47	54	45	83.6	0.88(0.62 ~ 1.24)	0.460
20 000~	26	38	15	39.6	0.59(0.31 ~ 1.14)	0.115	37	46	26	56.3	0.59(0.39 ~ 0.90)	0.014
≥200 000	98	166	33	19.9	0.26(0.15 ~ 0.45)	0.000	276	474	70	14.8	0.14(0.10 ~ 0.18)	0.000
ALT(U/L)												
<40	105	158	50	31.7	1.00		401	557	248	44.5		
≥40	89	138	46	33.3	1.82(1.13 ~ 2.92)	0.013	126	204	49	24.0		
抗病毒治疗药物												
核苷类	169	261	84	32.2								
干扰素	7	9	5	54.5								
核苷类+干扰素	18	26	7	26.7								
合 计	194	296	96	32.4			527	762	297	39.0		

注: *31例缺少HBV DNA检测结果,其中有抗病毒治疗史7例,无抗病毒治疗史者24例

表3 2012—2014年江苏省721例不同HBeAg转归分组的HBeAg阳性慢性HBV感染者HBV DNA(log IU/ml)变化趋势比较^a

抗病毒治疗史	HBeAg不同转归分组	2012年		2013年		2014年		分组 ^b		时间 ^c		分组×时间 ^d	
		检测人数	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$)	检测人数	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$)	检测人数	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$)	F值	P值	F值	P值	F值	P值
有	HBeAg持续阳性	94	6.10±2.23	90	5.79±2.26	77	5.63±2.30	48.433	<0.001	29.998	<0.001	5.863	0.004
	HBeAg阴转	93	4.40±2.09	82	3.63±1.94	81	2.95±1.35						
无	HBeAg持续阳性	224	7.38±1.36	200	7.26±1.70	189	6.93±1.68	664.258	<0.001	33.188	<0.001	5.747	0.004
	HBeAg阴转	279	3.95±2.08	246	3.30±1.76	252	2.92±1.30						
合计	HBeAg持续阳性	318	7.00±1.76	290	6.80±2.00	266	6.55±1.97	553.105	<0.001	60.803	<0.001	10.524	<0.001
	HBeAg阴转	372	4.06±2.09	328	3.38±1.81	333	2.92±1.31						
合计		690 ^e	5.42±2.44	618	4.99±2.55	599	4.53±2.43						

注：^a经检验不满足“球对称”假设，用Greenhouse-Geisser方法对F界值进行校正；^bHBeAg不同转归分组之间比较；^c2012、2013、2014年之间进行比较；^dHBeAg不同转归分组与2012—2014年不同观察时间的交互效应；^e31例缺少HBV DNA检测结果

讨 论

在宿主免疫压力或抗病毒治疗下，HBeAg阳性感染者HBeAg阴转，减缓了患者肝脏的病损进程，同时降低了人群传播的风险，具有重要的公共卫生意义。本研究结果显示，721例HBeAg阳性慢性HBV感染者，随访1 058人年，发生HBeAg阴转393人，累计阴转率为54.5%，平均阴转率为37.2/100人年。对于HBeAg阳性慢性HBV感染者固定队列或定群，累计HBeAg阴转率受该队列分年龄段人口构成和各年龄段的HBeAg阴转率影响。本研究结果和既往研究结果显示^[8-10]，慢性HBV感染者中年长者的HBeAg阴转率较高，因而，随着随访观察时间延长，该队列平均年龄逐渐增加，高年龄段人口偏多，累计HBeAg阴转的人数逐渐增加。

本研究结果显示，有抗病毒治疗史的感染者HBeAg阴转率为32.4/100人年，其中20~29岁年龄组和30~39岁年龄组的HBeAg阴转率分别为23.7/100人年和28.2/100人年。Xie等^[3]对72例采用干扰素治疗的患者（平均年龄29.5岁）随访发现HBeAg年阴转率为25.9%，对73例联合干扰素和核苷类药物治疗的患者（平均年龄30.0岁）随访发现HBeAg年阴转率为16.9%。Minde等^[4]对480例采用核苷类药物治疗患者（平均年龄31.0岁）随访1年时HBeAg阴转率为14.0%，5年时HBeAg阴转率为50.0%。本研究同年龄段有抗病毒治疗史的感染者HBeAg阴转率相对稍高，差异可能由研究人群差异、治疗时长、治疗结束后间隔时长等原因造成。

Chen等^[11]研究发现相对于在30岁之前就发生HBeAg阴转的慢性HBV感染者，40岁以后才发生HBeAg阴转的对象预后相对较差。本研究发现年长的慢性HBV感染者HBeAg阴转率高于年轻者，无抗病毒史者与有抗病毒感染者相比，阴转率受年龄的影响更大。由于宿主机体免疫系统、肝细胞与

病毒的相互作用，低年龄段感染者常处于免疫耐受期，不易发生HBeAg阴转^[12-13]。本课题组前期研究发现^[14]，在HBV感染者中，HBeAg阳性率随着年龄增大而逐渐降低，从<30岁年龄组的36.4%下降到≥40岁年龄组的5.9%。尽管大部分感染者最终可发生HBeAg阴转，但部分患者阴转时间晚，或部分患者不发生阴转，因而，进一步提高<30岁HBeAg阳性感染者的HBeAg阴转率，及时发现≥40岁符合抗病毒治疗指征的HBeAg阳性感染者，对于降低感染者总HBeAg阳性率和提升HBeAg阴转者良好预后具有重大价值。

高水平HBV DNA载量降低了HBeAg阴转可能性，HBeAg阴转组的HBV DNA的下降趋势明显快于HBeAg持续阳性者，提示HBeAg消失伴随着HBV DNA水平的快速下降。Song等^[15]同样发现低水平的HBV DNA是预测HBeAg阴转的重要因素。本研究结果显示，253例HBV DNA<20 000 IU/ml的感染者中，随访观察期间25例尚未发生HBeAg阴转，其中18例有抗病毒治疗史，因此对于低病毒载量的HBeAg持续阳性感染者，尤其是给予抗病毒治疗的研究对象，应定期检测HBV DNA。基线HBV DNA≥200 000 IU/ml的HBeAg阴转者中，16.1%的对象在HBeAg阴转后，HBV DNA水平仍≥200 000 IU/ml，可能是发生了病毒PC区1 896位和BCP区1 762/1 764位核苷酸突变，这些突变停止或下调了HBeAg的表达，但不影响病毒的复制，导致成为HBeAg阴性慢性肝炎^[16]。

Cox多因素分析结果显示，对于所有感染者和抗病毒治疗者，除了较低的HBV DNA水平外，ALT≥40 U/L增加了HBeAg阴转的可能性(HR值分别为1.37和1.82, P<0.05)。Liaw^[17]的综述发现更高值的ALT可能反映机体对HBV有更强的免疫清除作用，此时更有可能发生HBV DNA水平的下降和HBeAg的阴转。本研究所有感染者和无抗病毒

治疗史的对象中,虽然 ALT < 40 U/L 者 HBeAg 阴转率均高于 ALT ≥ 40 U/L 者,但经过 Cox 多因素分析后,所有感染者中出现 ALT ≥ 40 U/L 增加了 HBeAg 阴转的可能性,而无抗病毒治疗史者 ALT 不是影响 HBeAg 阴转的因素。在发生 HBeAg 阴转之前,ALT 值常处于一个较长期的正常值,但会出现一个或多个短的先上升再下降的峰波^[17-19]。本研究 ALT 基线值仅是一个点,这个点值可能处于波峰前、峰波上或波峰后,如果该点处于峰波上(即 ALT 异常),在此后随访期间常可发生 HBeAg 阴转;如果 ALT 值正常,无法准确判断其处于波峰前或波峰后,因而无法判断其对 HBeAg 阴转的影响。

本研究存在局限性。基线仅有 1 次 ALT 检测结果,当连续监测 ALT 的变化趋势时,才可分析其与 HBeAg 阴转的时间关系^[15]。病毒基因型别是影响乙肝相关疾病转归的重要因素,文献报道感染 C 病毒基因型的 HBeAg 阳性不易发生 HBeAg 阴转^[13],江苏省以 C 基因型为主^[20]。由于目前无法对队列研究对象全部检测病毒基因型,本研究尚未将对象感染病毒基因型纳入影响因素分析。

本课题基本阐明了江苏省传染病防治示范区 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者 HBeAg 阴转的总体特征,小年龄段和高病毒载量对象的 HBeAg 阴转率相对较低,当发生 HBeAg 阴转时,病毒载量有较快速度的下降。建议对低年龄段的社区 HBeAg 阳性感染者加强管理和干预,对采取抗病毒治疗的 HBeAg 阳性感染者加强监测 ALT 和 HBV DNA。

志谢 本研究得到张家港市、丹阳市和泰兴市疾病预防控制中心和基层医疗卫生机构工作人员以及南京市第二医院张小玉、冯艳红主任医师的大力支持,在此表示感谢

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2002, 35 (6): 1522-1527. DOI: 10.1053/jhep.2002.33638.
- [2] Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels [J]. *Am J Med*, 2004, 116 (12): 829-834. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.040.
- [3] Xie Q, Zhou HJ, Bai XF, et al. A randomized, open-label clinical study of combined pegylated interferon Alfa-2a (40 KD) and entecavir treatment for hepatitis B "e" antigen-positive chronic hepatitis B [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59 (12): 1714-1723. DOI: 10.1093/cid/ciu702.
- [4] Minde Z, Yimin M, Guangbi Y, et al. Five years of treatment with adefovir dipivoxil in Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *Liver Int*, 2011, 32 (1): 137-146. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02641.x.
- [5] 朱立国, 田华, 姜洁, 等. 江苏省 2012-2014 年慢性 HBV 感染者 HBeAg 血清学转换后再逆转的特征分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38 (1): 43-48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.01.008.
- [6] 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 年版) [J]. *中华实验和临床感染病学杂志: 电子版*, 2015, 9 (5): 570-589. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.001.
- [7] 高俊岭, 杨春, 朱美英, 等. 应用重复测量统计分析方法评价高血压自我管理的效果 [J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29 (9): 869-872. DOI: 10.3321/j.issn.0254-6450.2008.09.005.
- [8] 闫红静, 张新江, 贾慧娟, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者 HBeAg 自然血清学转换的纵向队列研究 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2013, 33 (1): 15-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2013.01.006.
- [9] 巫贵成, 周卫平, 赵有蓉, 等. 慢性乙型肝炎 HBeAg 和 HBsAg 的远期转阴率随访 [J]. *重庆医科大学学报*, 2003, 28 (2): 169-171. DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2003.02.015.
- [10] Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Gastroenterology*, 1987, 92 (6): 1839-1843. DOI: 10.1016/0016-5085(87)90613-5.
- [11] Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (2): 435-444. DOI: 10.1002/hep.23348.
- [12] Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase [J]. *Hepatology*, 2007, 46 (2): 395-401. DOI: 10.1002/hep.21724.
- [13] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment [J]. *Liver Int*, 2009, 29 Suppl 1: S100-107. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01941.x.
- [14] 常宝龙, 翟祥军, 许卫国, 等. 乙肝病毒慢性感染者 HBeAg、ALT 水平分布及其影响因素的现状调查 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2012, 32 (2): 160-162.
- [15] Song GJ, Rao HY, Feng B, et al. Prediction of spontaneous HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients during the immune clearance phase [J]. *J Med Virol*, 2014, 86 (11): 1838-1844. DOI: 10.1002/jmv.24032.
- [16] Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9959): 2053-2063. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8.
- [17] Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18 (3): 246-252. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02976.x.
- [18] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, 2015 [EB/OL]. [2016-05-31]. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.
- [19] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (11): 1118-1129. DOI: 10.1056/NEJMra031087.
- [20] Yin JH, Zhang HW, He YC, et al. Distribution and hepatocellular carcinoma-related viral properties of hepatitis B virus genotypes in Mainland China: a community-based study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19 (3): 777-786. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1001.

(收稿日期: 2016-08-09)
(本文编辑: 万玉立)