

江苏省非活动性 HBsAg 携带者代谢性疾病危险因素对乙型肝炎再活动影响的队列研究

徐建芳¹ 姜洁² 杨丽³ 钱姣² 王涵⁴ 陈海明⁵ 刘红建⁶ 宋词⁷ 徐昕⁷
朱凤才⁸ 朱立国⁸ 翟祥军²

¹丹阳市疾病预防控制中心急传与免疫规划科,丹阳 212310;²江苏省疾病预防控制中心重大项目办公室,南京 210009;³厦门大学公共卫生学院,厦门 361102;⁴南京医科大学公共卫生学院,南京 210029;⁵张家港市疾病预防控制中心传染病防治科,张家港 215600;⁶泰兴市疾病预防控制中心重大项目办公室,泰兴 225400;⁷南京医科大学肿瘤个体化医学省部共建协同创新中心,南京 210029;⁸江苏省疾病预防控制中心肠道病原微生物重点实验室,南京 210009

徐建芳和姜洁对本文有同等贡献

通信作者:翟祥军,Email:jszsj@jscdc.cn

【摘要】目的 分析代谢性疾病危险因素等对非活动性 HBsAg 携带者(IHC)发生乙型肝炎(乙肝)再活动的流行病学特征,为规范慢性 HBV 感染者的管理提供科学依据。**方法** 基于 2010 年建立的江苏省慢性 HBV 感染者队列,通过 2012–2020 年的 6 次随访,分析 IHC 发生乙肝再活动的流行病学特征以及超重、高血压、糖尿病、高血脂等代谢性疾病危险因素对乙肝再活动的影响。**结果** 2 527 例 IHC 随访至 2020 年,共随访 17 730 人年,平均随访时间为 7.0 人年,共发生乙肝再活动 98 例,累积发生率 3.9%,发病密度为 5.53/1 000 人年;多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,年龄、基线 HBV DNA 是 IHC 发生乙肝再活动的独立危险因素,与 ≥60 岁年龄组相比,40~49 岁组($aHR=2.16, 95\%CI: 1.20\sim 3.90$)及 20~29 岁组($aHR=5.48, 95\%CI: 2.07\sim 14.48$)发生乙肝再活动的风险显著升高;与基线时 HBV DNA < 100 IU/ml 者相比,存在低病毒水平者(HBV DNA=100~1 999 IU/ml)发生乙肝再活动的风险显著升高($aHR=1.67, 95\%CI: 1.11\sim 2.52$);按照年龄分层分析结果显示,在 ≥50 岁年龄组中,暴露于 ≥2 个代谢性疾病危险因素者发生乙肝再活动的风险显著高于无代谢性疾病危险因素者($aHR=2.73, 95\%CI: 1.08\sim 6.96$)。**结论** 江苏省社区人群中 IHC 仍有发生乙肝再活动的风险,尤其是青壮年和低病毒活动水平的 IHC;对于 ≥50 岁且合并 ≥2 个代谢性疾病危险因素的 IHC,发生乙肝再活动的风险显著升高。对这部分人群应加强监测和管理,对于符合抗病毒治疗指征者应及时启动治疗,降低疾病进展的风险。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 代谢性疾病; 队列研究; 非活动性乙型肝炎表面抗原携带者; 乙型肝炎再活动

基金项目: 国家科技重大专项(2018ZX10715-002); 国家自然科学基金(81502861, 81673244); 江苏省青年医学人才(QNRC2016546); 江苏省第五期“333 工程”(BRA2018399); 江苏省卫生健康委科研课题(H2018096, Y2018071)

Association between metabolic risk factors and the hepatitis B reactivation of inactive HBsAg carriers in Jiangsu province: a cohort study

Xu Jianfang¹, Jiang Jie², Yang Li³, Qian Jiao², Wang Han⁴, Chen Haiming⁵, Liu Hongjian⁶, Song Ci⁷, Xu Xin⁷, Zhu Fengcai⁸, Zhu Liguang⁸, Zhai Xiangjun²

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211203-00944

收稿日期 2021-12-03 本文编辑 斗智

引用格式:徐建芳,姜洁,杨丽,等.江苏省非活动性 HBsAg 携带者代谢性疾病危险因素对乙型肝炎再活动影响的队列研究[J].中华流行病学杂志,2022,43(8):1301-1308. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211203-00944.

Xu JF, Jiang J, Yang L, et al. Association between metabolic risk factors and the hepatitis B reactivation of inactive HBsAg carriers in Jiangsu province: a cohort study[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(8): 1301-1308. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211203-00944.



¹Department of Acute Infectious Diseases Control and Immunization Programmes, Danyang County Center for Disease Control and Prevention, Danyang 212310, China; ²Major Project Executive Office, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; ³School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China; ⁴School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ⁵Department of Infectious Disease Control, Zhangjiagang County Center for Disease Control and Prevention, Zhangjiagang 215600, China; ⁶Major Project Executive Office, Taixing County Center for Disease Control and Prevention, Taixing 225400, China; ⁷Collaborative Innovation Center For Cancer Personalized Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ⁸Key Laboratory of Intestinal Pathogenic Microbiology, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China

Xu Jianfang and Jiang Jie contributed equally to the article

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

【Abstract】 Objective To analyze the impact of metabolic risk factors on the epidemiological characteristics of the reactivation of inactive HBsAg carriers (IHC) and provide effective intervention measures to standardize the management of chronic hepatitis B infections. **Methods** Based on the chronic hepatitis B infection cohort established in 2010 in Jiangsu province, six follow-up visits from 2012 to 2020 were conducted to analyze the characteristics and influencing factors of the hepatitis B reactivation of IHC and the impact of metabolic risk factors, including obesity, high blood pressure, diabetes and hyperglycemia. **Results** From 2012 to 2020, 2 527 IHC and 17 730 person-years were observed during a median follow-up period of 7.0 person-years. Ninety-eight cases of hepatitis B reactivation, with a cumulative reaction rate, was 3.9%, and the incidence density was 5.53/1 000 person-years. Multivariate Cox proportional risk regression analysis showed that age and baseline HBV DNA were independent risk factors of HBV reactivation. Compared with the patients ≥ 60 years, 40-49 age group ($aHR=2.16$, $95\%CI:1.20-3.90$) and 20-29 age group ($aHR=5.48$, $95\%CI: 2.07-14.48$) were significantly associated with hepatitis B reactivation. Compared with the HBV DNA negative patients at baseline, the risk of hepatitis B reactivation was higher in the group with low HBV DNA level 100-1 999 IU/ml ($aHR=1.67$, $95\%CI: 1.11-2.52$). Stratification analysis results showed that compared with those without metabolic risk factors, in the ≥ 50 age group, patients with ≥ 2 metabolic risk factors showed adjusted HR of 2.73 ($95\%CI: 1.08-6.96$). **Conclusions** The risk of hepatitis B being reactive is the persistent existence of IHC in communities in Jiangsu province, especially young adults, low-level HBV DNA carriers, and IHC with ≥ 2 metabolic risk factors. Follow-up for these IHC should be strengthened to reduce the risk of disease progression by antiviral treatment at the right time.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Metabolic diseases; Cohort studies; Inactive HBsAg carriers; Hepatitis B reactivation

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX10715-002); National Natural Science Foundation of China (81502861, 81673244); Health Development Project with Science and Education of Jiangsu Province (QNRC2016546); The Fifth Periods 333 Project of Jiangsu Province (BRA2018399); Scientific Research Project of Jiangsu Health Commission (H2018096, Y2018071)

HBV 感染是全球公认的重大公共卫生问题。据 2017 年 WHO 发布的首个全球肝炎报告,全球约有 2.57 亿人感染 HBV,占一般人群的 3.5%^[1]。WHO 提出到 2030 年要消除病毒性肝炎的公共卫生威胁^[2],目前我国 HBsAg 流行率为 6.1%,仍有 8 600 万慢性 HBV 感染者^[3],实现消除乙型肝炎(乙肝)的目标仍然存在挑战。既往研究表明,慢性 HBV 感染者发生乙肝再活动的比例为 2%~35%,表现为肝脏慢性炎症^[4-5]或 HBeAg 的逆转^[6-7]。非活动性 HBsAg 携带者(IHC)是我国社区人群慢性 HBV 感染者的主要感染状态,与慢性乙肝患者(CHB)相

比,IHC 的疾病进展相对缓慢预后较好。但研究表明 IHC 进展为活动性肝炎、肝硬化或肝癌的风险仍然存在^[5],有研究发现,获得 HBeAg 血清学转换而成为 IHC 的人群中有 14%~24% 可能进展为 HBeAg 阴性 CHB,约 20% 可能逆转为 HBeAg 阳性 CHB^[8-9]。在慢性 HBV 感染者中,合并代谢性疾病危险因素(超重、肥胖、高血压、高血脂和糖尿病)的人群占有相当的比例^[10]。肝脏是血糖血脂代谢的重要器官,研究表明代谢性疾病危险因素会引起肝脏脂肪变性进而损伤肝功能,随着代谢性疾病危险因素的增加,慢性 HBV 感染者发生肝硬化、肝癌的风险增

加^[11-13]。IHC 合并这些代谢性疾病危险因素是否会影 响乙肝的转归,从而增加乙肝再活动的发病风 险,既往研究还相对较少。本研究在江苏省慢性 HBV 感染者队列的基础上,分析代谢性疾病危险 因素等对 IHC 发生乙肝再活动的影响,为规范慢性 HBV 感染者的管理提供参考依据。

对象与方法

1. 研究对象:来源于 2009–2010 年江苏省张家 港市、丹阳市和泰兴市建立的以社区人群为基础的 慢性 HBV 感染者队列 7 250 例,2012–2020 年开展 6 次随访,随访率均>80%。按照 IHC 判定标准,筛 选出 2012 年基线符合纳入标准的研究对象 2 527 例;纳入标准:①HBsAg 阳性,已发生 HBeAg 血清学转换(HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性);②HBV DNA<2 000 IU/ml,且未接受抗病毒治疗;③ALT 在 正常值范围内(<40 U/L);④排除基线时已发生慢 性肝炎、肝硬化及肝癌者。见图 1。本研究通过江 苏省 CDC 伦理审查委员会审批(批准文号: JSJK2018-B027-02)。

2. 流行病学调查:由培训合格的调查员对研究 对象进行面访问卷调查,基线与随访调查内容基本 一致,收集一般情况、个人疾病史、家族史、乙肝相 关免疫史、主要危险因素暴露史、生活方式(吸烟、饮 酒史)、慢性病病史(2 型糖尿病、高血压及高血脂患 病情况)和抗病毒治疗史等信息。由肝病专科医生 进行肝炎相关症状和体征检查,B 超医生进行腹部

B 超检查。由项目临床专家组结合疾病史、临床检 查、B 超检查和辅助检查结果综合作出临床诊断。

3. 样本采集和实验室检测:使用 3 个试管采集 静脉血样各 5 ml,分别进行血常规、血生化及肝功能、HBV 血清学标志物及 HBV DNA 等指标检测, 其中血常规、血生化及肝功能的检测由乡镇卫生院 检验科负责,其他指标检测由江苏省 CDC 负责。HBV 血清学标志物采用雅培 ARCHITECT i1000 全 自动化学发光分析法定量检测。HBV DNA 采用 PCR-荧光探针法检测(检测下限为 100 IU/ml)。

4. 相关定义:

(1) 乙肝五项指标:阳性:HBsAg \geq 0.05 IU/ml、 抗-HBs \geq 10 mIU/ml、HBeAg \geq 1 S/CO、抗-HBe \leq 1 S/CO、 抗-HBc \geq 1 S/CO,反之则阴性。

(2) IHC:又称 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者,处 于免疫控制期,观察指标表现为血清 HBsAg 阳性、 HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性、肝功能正常、HBV DNA< 2 000 IU/ml^[14]。

(3) 乙肝再活动:包括 HBeAg 逆转和 HBeAg 阴 性慢性肝炎。①HBeAg 逆转:已发生 HBeAg 血清 学转换的非活动性 HBsAg 携带者又发生 HBeAg 阳 转;②HBeAg 阴性慢性肝炎:非活动性 HBsAg 携带 者出现肝炎活动的临床表现,包括血清 ALT $>$ 80 U/L、 HBV DNA \geq 2 000 IU/ml^[14]。其中,低病毒水平的 HBV DNA 值为 100~1 999 IU/ml。

(4) 代谢性疾病危险因素:①超重:基线 BMI \geq 24 kg/m² 定义为超重;②高血压:基线血压值 \geq 140/ 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),或自述有高血压病

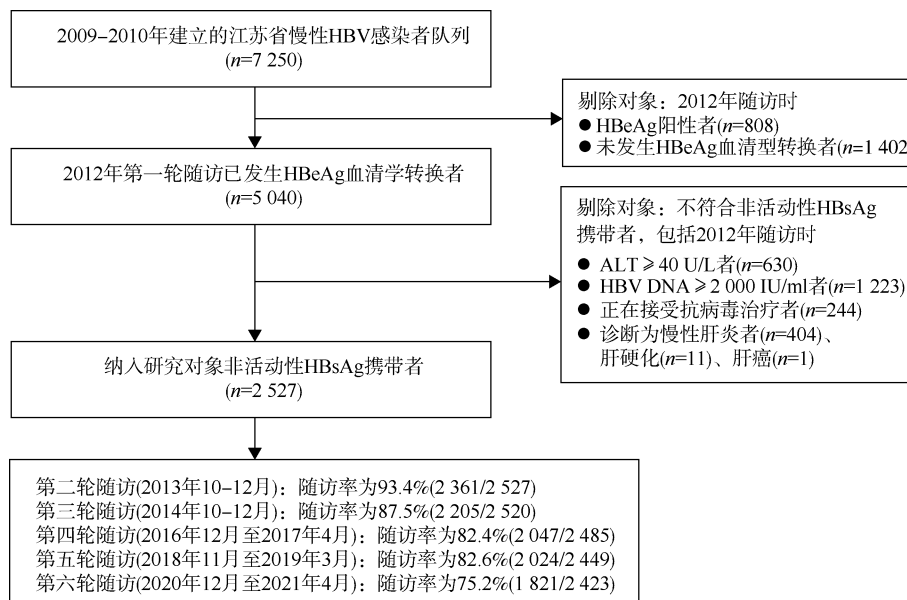


图 1 研究对象纳入流程

史,或正在接受高血压药物治疗者;③糖尿病:基线自述有 2 型糖尿病史,或正在接受糖尿病药物治疗者;④高血脂:基线自述有高血脂病史,或正在接受高血脂药物治疗者。分组依据为基线时研究对象暴露于 4 个代谢性疾病危险因素个数,分别按 0、1 和 ≥2 个进行分组。

(5)随访结局:发生乙肝再活动,起始日期为 2012 年基线调查日期,终止日期为研究对象发生乙肝再活动的日期、死亡日期和末次随访日期,以最早出现日期作为截止日期,计算随访人年。

5. 统计学分析:应用 EpiData 软件进行数据录入和管理,应用 Stata 14.0 软件和 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。定性资料采用 χ^2 检验,定量资料采用 t 检验及方差分析。采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析 IHC 队列发生乙肝再活动的影响因素。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 队列基线特征:共纳入 2 527 例 IHC,其中男

性 1 029 例(40.7%),女性 1 498 例(59.3%),基线年龄(52.5±12.7)岁,基线时暴露于 0、1 和 ≥2 个代谢性疾病危险因素的 IHC 分别为 987 例(39.0%)、932 例(36.9%)和 608 例(24.1%),4 个代谢性疾病危险因素中,以超重和高血压较多见,分别为 1 112 例(44.0%)和 921 例(36.5%)。在暴露于 0、1 和 ≥2 个代谢性疾病危险因素 IHC 中,年龄、性别、饮酒史的差异有统计学意义(表 1),相比于无代谢性疾病危险因素 IHC,同时暴露于 ≥1 个代谢性疾病危险因素 IHC 中,以年龄较大、男性和饮酒者占比较高。另外,即使 IHC 的 ALT 都处于正常水平,但在暴露于 ≥1 个代谢性疾病危险因素 IHC 中,ALT 水平显著高于无代谢性疾病危险因素 IHC。

2. IHC 发生乙肝再活动的特征及影响因素:截至 2020 年 12 月第六轮随访结束,2 527 例 IHC 共随访 17 730 人年,平均随访时间为 7.0 人年。共发生乙肝再活动 98 例,累积发生率 3.9%,发病密度为 5.53/1 000 人年。其中第二、第三、第四、第五和第六轮随访中,IHC 发生乙肝再活动分别为 41、14、23、24 和 3 例,其中 7 例为重复的乙肝再活动。

表 1 江苏省非活动性 HBsAg 携带者代谢性疾病危险因素队列研究基线情况

变量	代谢性疾病危险因素个数				F/ χ^2 值	P 值
	合计(n=2 527)	0(n=987)	1(n=932)	≥2(n=608)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	52.5±12.7	48.2±12.9	54.1±12.6	57.1±10.4	111.43 ^a	<0.001
年龄组(岁)					247.39	<0.001
20~	63(2.5)	48(4.9)	15(1.6)	0(0.0)		
30~	352(13.9)	230(23.3)	99(10.6)	23(3.8)		
40~	736(29.1)	319(32.3)	271(29.1)	146(24.0)		
50~	578(22.9)	182(18.4)	225(24.1)	171(28.1)		
≥60	798(31.6)	208(21.1)	322(34.6)	268(44.1)		
性别					6.89	0.032
男	1 029(40.7)	376(38.1)	381(40.9)	272(44.7)		
女	1 498(59.3)	611(61.9)	551(59.1)	336(55.3)		
吸烟史					3.26	0.196
否	1 875(74.2)	746(75.6)	694(74.5)	435(71.5)		
是	652(25.8)	241(24.4)	238(25.5)	173(28.5)		
饮酒史					24.52	<0.001
否	1 904(75.3)	794(80.4)	683(73.3)	427(70.2)		
是	623(24.7)	193(19.6)	249(26.7)	181(29.8)		
肝功能指标(U/L, $\bar{x} \pm s$)						
ALT	19.5±8.2	18.4±7.8	19.5±8.1	21.4±8.9	25.42 ^a	<0.001
AST	27.5±10.6	27.4±10.4	27.4±10.2	28.0±11.7	0.60 ^a	0.548
HBV DNA(IU/ml)					5.11	0.078
<100	1 494(59.1)	580(58.8)	532(57.1)	382(62.8)		
100~1 999	1 033(40.9)	407(41.2)	400(42.9)	226(37.2)		

注:^a方差分析

单因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,年龄是 IHC 发生乙肝再活动的危险因素,≥60 岁年龄组乙肝再活动发病密度较低(3.37/1 000 人年),而 40~49 岁组(HR=2.34, 95%CI: 1.35~4.08)和 20~29 岁组(HR=4.26, 95%CI: 1.69~10.74)发生乙肝再活动的风险显著升高。基线时 HBV DNA<100 IU/ml 者乙肝再活动的发病密度为 4.10/1 000 人年,而基线存在低病毒水平者乙肝再活动的发病密度为 7.59/1 000 人年,显著高于 HBV DNA<100 IU/ml 者(HR=1.84, 95%CI: 1.24~2.75)。多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,年龄、基线 HBV DNA 是 IHC 发生乙肝再活动的独立危险因素,与≥60 岁组相

比, 40~49 岁组(aHR=2.16, 95%CI: 1.20~3.90)及 20~29 岁组(aHR=5.48, 95%CI: 2.07~14.48)发生乙肝再活动的风险显著升高;与基线时 HBV DNA<100 IU/ml 者相比,存在低病毒水平者发生乙肝再活动的风险显著升高(aHR=1.67, 95%CI: 1.11~2.52)。见表 2。

3. 代谢性疾病危险因素与乙肝再活动的发生风险:在基线时无超重、高血压、2 型糖尿病和高血脂中任一代谢性疾病危险因素者,乙肝再活动的发病密度为 4.78/1 000 人年,暴露于 1 和≥2 个代谢性疾病危险因素者乙肝再活动的发病密度分别为 6.29/1 000 人年和 5.56/1 000 人年(表 3)。调整年

表 2 江苏省非活动性 HBsAg 携带者队列发生乙肝再活动的影响因素分析

变量	观察人数	观察人年数	乙肝再活动例数	再活动的发病密度 (/1 000 人年)	单因素分析		多因素分析 ^a	
					HR 值(95%CI)	P 值	aHR 值(95%CI)	P 值
性别								
男	1 029	7 167	38	5.30	1.00		1.00	
女	1 498	10 563	60	5.68	1.07(0.72~1.62)	0.724	1.17(0.65~2.14)	0.587
基线年龄组(岁)								
20~	63	430	6	13.95	4.26(1.69~10.74)	0.002	5.48(2.07~14.48)	0.001
30~	352	2 425	13	5.36	1.62(0.80~3.31)	0.183	1.69(0.78~3.66)	0.184
40~	736	5 333	41	7.69	2.34(1.35~4.08)	0.003	2.16(1.20~3.90)	0.010
50~	578	4 196	20	4.77	1.45(0.77~2.75)	0.250	1.43(0.75~2.73)	0.271
≥60	798	5 344	18	3.37	1.00		1.00	
吸烟史								
否	1 875	13 203	72	5.45	1.00		1.00	
是	652	4 527	26	5.74	1.05(0.67~1.64)	0.839	1.51(0.78~2.92)	0.220
饮酒史								
否	1 826	13 337	78	5.85	1.00		1.00	
是	603	4 393	20	4.55	0.78(0.48~1.28)	0.327	0.75(0.42~1.36)	0.343
基线 HBV DNA(IU/ml)								
<100	1 494	10 480	43	4.10	1.00		1.00	
100~1 999	1 033	7 250	55	7.59	1.84(1.24~2.75)	0.003	1.67(1.11~2.52)	0.013
基线 BMI(kg/m ²)								
<24	1 321	3 284	46	4.95	1.00		1.00	
24~	848	6 016	37	6.15	1.24(0.81~1.91)	0.327	1.24(0.79~1.94)	0.355
≥28	264	1 816	11	6.06	1.22(0.63~2.35)	0.558	1.14(0.58~2.25)	0.702
基线高血压								
否	1 606	11 264	64	5.68	1.00		1.00	
是	921	6 466	34	5.26	0.93(0.61~1.40)	0.714	1.21(0.75~1.94)	0.432
基线糖尿病								
否	2 379	16 670	92	5.52	1.00		1.00	
是	148	1 060	6	5.66	1.03(0.45~2.35)	0.945	1.12(0.48~2.62)	0.798
基线高血脂								
否	2 468	17 274	94	5.44	1.00		1.00	
是	59	456	4	8.77	1.66(0.61~4.52)	0.319	1.61(0.57~4.49)	0.367

注:^a调整变量包括性别、基线的年龄、吸烟史、饮酒史、HBV DNA、BMI、高血压、糖尿病和高血脂

龄、性别等混杂因素后,与无代谢性疾病危险因素者相比,暴露于 1 和≥2 个代谢性疾病危险因素者发生乙肝再活动的风险增加,但差异均无统计学意义。进行年龄分层分析以消除年龄的混杂因素影响,在<50 岁年龄组中,代谢性疾病危险因素与乙肝再活动发生风险的关联无统计学意义;在≥50 岁年龄组中,暴露于≥2 个代谢性疾病危险因素者发生乙肝再活动的风险显著高于无代谢性疾病危险因素者(aHR=2.73,95%CI:1.08~6.96)。

讨 论

IHC 发生乙肝再活动(包括发生 HBeAg 逆转和 HBeAg 阴性慢性肝炎),会加速肝脏的病变损害,加快 IHC 从慢性肝炎进展到肝硬化、肝癌的速度^[15]。本研究发现,2 527 例江苏省社区人群 IHC 队列,2012-2020 年共随访 17 730 人年,平均随访时间为 7.0 人年,共发生乙肝再活动 98 例,累积发生率为 3.9%,发病密度为 5.53/1 000 人年。国内研究对于社区人群中乙肝再活动的相关研究较少,且一般以 HBV DNA 的再激活作为观察指标,赵雪等^[16]对山

东省济南市 424 例非活动性 HBsAg 携带者随访 2 年,HBV 再激活的发病密度为 5.46/100 人年;孙国栋等^[17]对甘肃省武威市 852 例 HBsAg 携带者随访约 4 年,HBV 再激活发病密度为 2 746.8/10 万人年;本研究的乙肝再活动的发病密度低于该两项研究结果,可能原因:一是研究中以乙肝再激活作为观察结局,乙肝再激活的判定依据主要是 HBV DNA 的激活(较基线升高≥10 倍或由不可测到可测且≥1 000 IU/ml),而本研究除了 HBV DNA 还综合考虑了肝功能和 HBeAg 状态的变化,因此与 HBV 再激活的判定标准并非完全一致;二是该两项研究在队列入选标准未排除基线时已发生 ALT 异常或正在接受抗病毒治疗的人群,乙肝再活动/再激活率高于本研究结果。从慢性 HBV 感染的自然史看,IHC 是目前情况下慢性 HBV 感染者相对良好的阶段,其疾病进展相对缓慢,相比于 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性 CHB 发展为肝硬化、肝细胞癌(HCC)的风险明显降低,IHC 也有 1%~3% 的概率可发生 HBsAg 自然转阴和血清学转换^[18]。但通过长期随访研究,IHC 进展为活动期肝炎和发生肝硬化或肝癌甚至死亡的风险仍然存在,我国台湾地区一项研

表 3 代谢性疾病危险因素与乙肝再活动发病风险的关联

变 量	代谢性疾病危险因素个数		
	0(n=987)	1(n=932)	≥2(n=608)
全年龄组			
观察人数	987	932	608
观察人年数	6 901	6 515	4 313
乙肝再活动例数(发病密度,/1 000 人年)	33(4.78)	41(6.29)	24(5.56)
aHR 值(95%CI) ^a	1.00	1.59(1.00~2.55)	1.63(0.94~2.85)
Z 值		1.94	1.73
P 值		0.052	0.084
<50 岁年龄组			
观察人数	597	385	169
观察人年数	4 222	2 695	1 273
乙肝再活动例数(发病密度,/1 000 人年)	27(6.40)	26(9.65)	7(5.50)
aHR 值(95%CI)	1.00	1.51(0.87~2.63)	0.92(0.39~2.17)
Z 值		1.48	-0.19
P 值		0.140	0.847
≥50 岁年龄组			
观察人数	390	547	439
观察人年数	2 679	3 821	3 041
乙肝再活动例数(发病密度,/1 000 人年)	6(2.22)	15(3.92)	17(5.59)
aHR 值(95%CI)	1.00	1.89(0.73~4.89)	2.73(1.08~6.96)
Z 值		1.32	2.11
P 值		0.188	0.035

注:^a调整变量包括性别、基线的年龄、吸烟史、饮酒史和 HBV DNA

究对 IHC 随访 25 年, 逆转为 HBeAg 阳性 CHB 的比例为 20%, 复发更常发生于随访早期和男性患者^[9]; 另外一项大样本、长期随访研究表明, IHC 发展为 HBeAg 阴性 CHB 的比例为 20%~40%, 而获得 HBsAg 清除率仅为 0.5%~1.0%^[19]。目前, 对 IHC 是否需要启动抗病毒治疗目前尚未达成统一, 2015 年美国肝脏研究学会指南^[20]和 2018 年亚太肝脏研究学会指南^[21]中, 此期人群通常不推荐抗病毒治疗, 建议定期门诊复诊, 长期随访, 监测病情变化。慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)指出, IHC 处于免疫控制期, 但此类患者有发展成 HBeAg 阴性 CHB 的可能, 且长期随访仍有发生 HCC 的风险, 建议每 6~12 个月进行血常规、生物化学、病毒学、甲胎蛋白、腹部 B 超和无创肝纤维化等检查, 若符合抗病毒治疗指征, 应及时启动治疗^[14]。本研究发现, 年龄、基线 HBV DNA 水平是影响 IHC 发生乙肝再活动的危险因素, <50 岁青壮年、基线 HBV DNA 处于低病毒水平 (HBV DNA=100~1 999 IU/ml) 的 IHC 乙肝再活动的发生率较高, 因此对于这部分人群应加强 HBV DNA 和 ALT 的定期监测, 尽早治疗从而降低疾病进展的风险。

超重、高血压、糖尿病、高血脂是 MS 的主要组成成分, MS 患病率随着成年人年龄增长逐渐向增高, 按照 WHO 诊断标准, 我国 ≥50 岁人群中至少有 1 种 MS 主要组成成分的比例 >70%^[22]。本研究发现, 在 IHC 人群中暴露于 ≥1 个代谢性疾病危险因素的占 61%, 以超重和高血压较多见, 高年龄组、男性、饮酒者携带的代谢性疾病危险因素的个数越多, 且即使 IHC 人群的 ALT 都在正常范围内, 暴露于 ≥2 个代谢性疾病危险因素的 IHC 的 ALT 水平显著高于无代谢性疾病危险因素者。按年龄分层的 Cox 比例风险回归分析结果显示, ≥50 岁年龄组中, 随着基线时代谢性疾病危险因素个数增加, IHC 发生乙肝再活动的风险随之升高。既往研究表明, 合并 MS 会增加慢性 HBV 感染者肝纤维化、HCC 的风险。一项中国人群基于肝组织学相关研究发现, 较高 BMI 是 CHB 发生肝纤维化的危险因素^[23]。韩国一项研究分析了 317 856 例 CHB, 平均随访 8.5 年, 发现 CHB 合并代谢性疾病危险因素与 HCC、其他肿瘤、全死因死亡风险呈正相关^[24]。≥50 岁且合并代谢性疾病危险因素的 IHC, 应注意合理饮食、规律适度运动, 积极控制血脂和血糖代谢紊乱, 并加强肝功能、肝硬化和肝癌的筛查, 以减缓肝脏疾病的进展。

本研究存在不足。一是缺乏 HBV 基因型和突变检测, 有研究发现, HBV 前核心区和核心启动子区域的突变会影响 HBV 复制, 增加已发生 HBeAg 清除的慢性 HBV 感染者发生乙肝再活动的风险^[25]; 二是基线调查未检测血糖和血脂, 主要来自研究对象回忆和就诊记录, 可能存在信息偏倚。

综上所述, 江苏省社区人群中 IHC 仍有发生乙肝再活动的风险, 尤其是青壮年和低病毒活动水平的 IHC; 对于 ≥50 岁且合并 ≥2 个代谢性疾病危险因素的 IHC, 发生乙肝再活动的风险显著升高。对这部分人群应加强监测和管理, 对于符合抗病毒治疗指征者应及时启动治疗, 降低发生乙肝再活动等疾病进展的风险。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 感谢张家港市、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的大力支持

作者贡献声明 徐建芳: 现场调查实施、行政支持; 姜洁: 论文撰写、数据分析; 杨丽: 数据整理、数据分析; 钱姣、王涵: 现场调查实施、数据整理; 陈海明、刘红建: 现场调查实施; 宋词、徐昕: 数据分析、论文修改; 朱凤才: 经费支持、研究指导; 朱立国、翟祥军: 经费支持、研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global hepatitis report, 2017[EB/OL]. Geneva: World Health Organization. (2017-04-19) [2021-12-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>.
- [2] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021[EB/OL]. Geneva: World Health Organization. (2016-05-17) [2021-12-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06>.
- [3] The 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. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
- [4] 世界卫生组织. 慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南[J]. *中国病毒病杂志*, 2015, 5(5): 342-346. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2015.05.002. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[J]. *Chin J Viral Dis*, 2015, 5(5): 342-346. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2015.05.002.
- [5] Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1747-1754. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.042.
- [6] Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, et al. Evolution of precore/core promoter mutations in hepatitis B carriers with hepatitis B e antigen seroreversion[J]. *J Med Virol*, 2004, 74(2): 237-245. DOI:10.1002/jmv.20176.
- [7] 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.
- Zhu LG, Tian H, Jiang J, et al. Epidemiological characteristics of HBeAg reversion in chronic hepatitis B patients with HBeAg seroconversion in Jiangsu province, 2012-2014[J]. Chin J Epidemiol, 2017, 38(1): 43-48. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.01.008.
- [8] McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1 536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus [J]. Ann Intern Med, 2001, 135(9): 759-768. DOI: 10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00006.
- [9] 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.
- [10] 陈力元, 施军平. 慢性乙型肝炎与代谢综合征的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(11): 807-808. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.11.003.
- Chen LY, Shi JP. A review on the relationship between metabolic syndrome and chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2009, 17(11): 807-808. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.11.003.
- [11] Yu MW, Lin CL, Liu CJ, et al. Influence of metabolic risk factors on risk of hepatocellular carcinoma and liver-related death in men with chronic hepatitis B: a large cohort study [J]. Gastroenterology, 2017, 153(4): 1006-1017.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2017.07.001.
- [12] 林伟寅. 超重和肥胖对慢性乙型肝炎患者肝脏炎症及肝癌的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- Lin WY. Impact of overweight and obesity on hepatic inflammation and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019.
- [13] 程艳冬, 董晨, 杨东辉, 等. 合并 2 型糖尿病的乙型肝炎病毒感染者和普通感染者肝细胞损害和病毒学标志比较[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(3): 119-121. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.027.
- Cheng YD, Dong C, Yang DH, et al. Comparison of liver functions and viral markers between hepatitis B patients with and without type 2 diabetes mellitus[J]. J Med Res, 2020, 49(3): 119-121. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.027.
- [14] 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]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007.
- Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B(2019 version)[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(12): 938-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007.
- [15] Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49 Suppl 5:S156-165. DOI:10.1002/hep.22945.
- [16] 赵雪, 吕静静, 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00220.
- Zhao X, Lyu JJ, Yan BY, et al. Rates and characteristics for hepatitis B reactivation of inactive hepatitis B carriers in rural communities[J]. Chin J Epidemiol, 2021, 42(9): 1553-1558. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20210319-00220.
- [17] 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. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.04.003.
- Sun GD, Wang AH, Wang YF, et al. Epidemiological characteristics of the spontaneous reactivation of HBV carriers in community population in Wuwei City[J]. Chin J Dis Control Prev, 2017, 21(4): 332-335. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.04.003.
- [18] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study[J]. Gastroenterology, 2010, 139(2): 474-482. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.048.
- [19] Tai DI, Lin SM, Sheen IS, et al. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time[J]. Hepatology, 2009, 49(6): 1859-1867. DOI: 10.1002/hep.22878.
- [20] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
- [21] 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.
- [22] 陈蕾, 贾伟平, 陆俊茜, 等. 上海市成人代谢综合征流行病学调查[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(12): 909-912. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2003.12.007.
- Chen L, Jia WP, Lu JQ, et al. Prevalence of metabolic syndrome among Shanghai adults in China[J]. Chin J Cardiol, 2003, 31(12): 909-912. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2003.12.007.
- [23] Shi JP, Fan JG, Wu R, et al. Prevalence and risk factors of hepatic steatosis and its impact on liver injury in Chinese patients with chronic hepatitis B infection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(9): 1419-1425. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05531.x.
- [24] Lee YB, Moon H, Lee JH, et al. Association of metabolic risk factors with risks of cancer and all-cause mortality in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2021, 73(6): 2266-2277. DOI: 10.1002/hep.31612.
- [25] Yuan HJ, Yuen MF, Wong DKH, et al. Determinants for the occurrence of acute exacerbation of hepatitis B virus infection in Chinese patients after HBeAg seroclearance [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(4): 1594-1599. DOI: 10.1128/JCM.43.4.1594-1599.2005.