

# 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

朱立国 田华 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),急性传染病防治所(田华); 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 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)

朱立国、田华同为第一作者

通信作者:朱凤才, Email: jszfc@vip.sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.01.008

**【摘要】** 目的 了解慢性HBV感染者HBeAg血清学转换后发生HBeAg逆转的流行病学特征,为推进慢性HBV感染者的规范管理提供依据。方法 2012—2014年对在江苏省传染病防治示范区建立的已发生HBeAg血清学转换的慢性HBV感染者队列开展定期随访。通过Cox回归分析慢性HBV感染者HBeAg血清学转换后HBeAg逆转的特征及影响因素,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5 068例已发生HBeAg血清学转换的慢性HBV感染者[平均年龄(51.9±12.8)岁]随访至2014年时121例发生HBeAg逆转,观察9 359人年,HBeAg逆转率为1.3/100人年。HBeAg逆转率随年龄增长逐渐降低,从<20岁年龄组的4.7/100人年下降至≥60岁年龄组的1.0/100人年。HBV DNA<2 000 IU/ml的感染者HBeAg逆转率为1.1/100人年,低于≥200 000 IU/ml者(3.8/100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逆转可能性增大( $HR=3.44, 95\%CI: 1.91 \sim 6.20, P=0.000$ )。HBeAg逆转组的HBV DNA和ALT较HBeAg持续阴性组均上升更快( $P=0.000$ )。结论 社区人群中已发生HBeAg血清学转换的慢性HBV感染者有一定比例会发生HBeAg逆转,低年龄段和高病毒载量者的HBeAg逆转率高。对已发生HBeAg血清学转换的慢性HBV感染者应定期随访管理。

**【关键词】** 肝炎病毒,乙型;乙型肝炎E抗原;逆转;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)

**Epidemiological characteristics of HBeAg reversion in chronic hepatitis B patients with HBeAg seroconversion in Jiangsu province, 2012–2014** Zhu Ligu, Tian Hua, Jiang Jie, Song Ci, Zou Yan, Xu Jianfang, Liu Hongjian, Peng Hong, Hu Zhibin, Zhu Fengcai, Shen Hongbing, Zhai Xiangjun  
Major Project Executive Office (Zhu LG, Jiang J, Peng H, Zhu FC, Zhai XJ), Acute Infectious Disease Prevention Section (Tian H), Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; School of Public Health (Song C, Shen HB), Animal Care Facility (Hu ZB), Nanjing Medical University 210029, China; Epidemic Prevention Section, Zhangjiagang County Center for Disease Control and Prevention, Zhangjiagang 215600, China (Zou Y); Epidemic Prevention Section, Danyang County Center for Disease Control and Prevention, Danyang 212310, China (Xu JF); Major Project Executive Office, Taixing County Center for Disease Control and Prevention, Taixing 225400, China (Liu HJ)  
Zhu Ligu and Tian Hua are the first authors who contributed equally to the article  
Corresponding author: Zhu Fengcai, Email: jszfc@vip.sina.com

**【Abstract】 Objective** To understand characteristics and influencing factors of reversion of HBeAg in chronic hepatitis B patients with HBeAg sero-conversion, and provide epidemiological evidence for the regular management of chronic hepatitis B patients. **Methods** From 2012 to 2014, a cohort study was conducted among the chronic hepatitis B patients with sero-conversion of HBeAg in Jiangsu province. Association between participants' demographics, ALT, HBV DNA and incidence of HBeAg reversion was analyzed by Cox regression model. HBV DNA changing trend between patients with HBeAg reversion and patients with persistent HBeAg sero-conversion was compared by repeated measure data variance analysis. **Results** In 2012, there were 5 068 HBeAg seroconverted chronic hepatitis B patients aged ( $51.9 \pm 12.8$ ) years enrolled. By 2014, HBeAg had reversed in 121 cases with the rate of 1.3/100 person-years. The probability of HBeAg reversion decreased with the age of the patients. By Cox regression analysis, HBV DNA level was an important influencing factor for the progress of HBeAg reversion. The patients with HBV DNA  $\geq 200\ 000$  IU/ml had a higher HBeAg reversion rate DNA (3.8/100 person-years) than those with HBV DNA  $< 2\ 000$  IU/ml (1.1 person-years) ( $HR=3.44$ , 95%  $CI$ : 1.91–6.20,  $P=0.000$ ). Compared with the persistent HBeAg sero-conversion group, HBV DNA and ALT showed a more dramatic increase in the HBeAg reversion group ( $P=0.000$ ). **Conclusions** There was a certain HBeAg reversion rate in chronic hepatitis B patients with HBeAg sero-conversion. Younger chronic CHB patients with HBeAg sero-conversion and those with higher HBV DNA lever had higher HBeAg reversion rate. Following up and management of chronic CHB patients with HBeAg sero-conversion is important and helpful for the control of hepatitis B.

**【Key words】** Hepatitis B; HBeAg; Reversion; Cohort

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

慢性HBV感染是一种严重危害我国人群健康的传染性疾病。慢性HBV感染者HBeAg血清学转换(血清学HBeAg阴性、抗-HBe阳性)后,病毒复制减少,传染性降低,预后相对良好<sup>[1-2]</sup>,部分对象甚至会发生HBsAg血清学阴转<sup>[3]</sup>。我国台湾地区和美国等学者研究发现,在HBeAg血清学转换者中,2%~32%可再次逆转为HBeAg阳性,即HBeAg发生逆转<sup>[4-5]</sup>。HBeAg逆转者常表现出HBV复制再次活动,导致肝脏疾病进展。在来源于社区的已发生HBeAg血清学转换的慢性HBV感染者人群中,弄清HBeAg逆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在2010年起建立了基于社区人群的慢性HBV感染者队列,组织定期随访,现将其中慢性HBV感染者HBeAg逆转的流行病学特征研究情况报告如下。

## 对象与方法

1. 研究对象:在江苏省传染病防治示范区选择经济、卫生和疾病流行水平不同的张家港、丹阳和泰兴市为研究现场。2009年9月至2010年3月共14.9万人参加了社区人群HBV感染率横断面调查,发现了1.1万例HBsAg阳性者。在2010年9—11月对这些HBsAg阳性者进行二次调查,共8 006人参加。将二次调查HBsAg仍阳性、抗-HCV阴性、抗病毒治疗史信息齐全的7 250例感染者确定为随访对

象,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,2012—2014年每年进行一次随访。调查对象入选标准为2012年HBeAg阴性、抗-HBe阳性者,排除2013和2014年均未参加队列随访者。2012年有6 393例HBeAg阴性慢性HBV感染者,剔除1 325例(422例未参加2013年、2014年的调查,903例2012年抗-HBe阴性),以2012年5 068例已发生HBeAg血清学转换的慢性HBV感染者作为研究对象。2012年调查对象的年龄、饮酒史、HBV DNA和ALT值定为基线值。

2. 研究方法:调查前,向每位调查对象发放体检通知单,说明调查项目、体检内容以及其他注意事项,并签署知情同意书。本研究方案通过江苏省CDC伦理委员会批准。

3. 流行病学调查:流行病学调查内容主要包括人口学特征、生活方式(饮酒史)、乙型肝炎(乙肝)诊断治疗史(干扰素包括 $\alpha$ -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。调查问卷主要参考2006年全国乙肝流行病学调查和重大专项《重大传染病社区综合防治实施方案和操作规程(试行版)》,并在预调查后进行了完善。在接受过培训小组(由江苏省CDC和南京医科大学流行病专业人士、南京市第二医院临床医生组成)统一培训后,在每个调查点(乡镇卫生院/社区卫生服务中心),由10~12人的调查小组(包括医生、护士和乡村医生)开展流行病学调查。每次随访调查结束后,查阅江苏省传染病

防治示范区县级医疗机构信息系统,核实研究对象的肝硬化和肝癌对象诊疗过程。

4. B超和实验室检测:由有资质的B超检查医师经统一培训后负责体检对象的肝脏B超检查。随访时,采集研究对象5 ml空腹静脉血。实验室检测包括肝功能(ALT)、乙肝血清学标志物(HBsAg、抗-HBe、HBeAg),自2012年起增加HBV DNA定量检测。运用速率法检测ALT,其判断标准为 $<40$  U/L,采用上海科华生物工程股份有限公司试剂盒运用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。每次随访时,HBeAg、抗-HBe和HBsAg等检测由调查点所在县CDC完成,ALT检测由调查点所在医院检验科完成,HBV DNA检测由江苏省CDC完成。所有检测试剂由江苏省CDC统一配送。

5. 质量控制:采用条形码技术标识调查对象的调查问卷、采血管、冻存管等,确保信息关联正确;调查当天核实问卷,现场未获得信息者及时追访;未能参加集中调查对象,在集中调查结束后3个月内反复动员并在春节等节假日补充调查,减少失访。

6. 病例定义<sup>[6]</sup>:HBeAg逆转(HBeAg reversion)定义为既往HBeAg阴性、抗-HBe阳性的慢性HBV感染者再次出现HBeAg阳性。

7. 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软件分析。性别、年龄、饮酒史、ALT、HBV DNA基线水平和抗病毒治疗史与HBeAg逆转的关联关系通过简单和多变量Cox比例风险模型计算HR值及其95%CI,Cox分析风险模型采用基于最大似然估计的向前逐步回归法,逐步回归分析模型选入变量的显著性水平为 $P<0.05$ ,剔除变量为 $P>0.10$ 。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<sup>[7]</sup>。全部统计学检验均为双侧概率检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 基本情况:2012年5 068例HBeAg阴性、抗-HBe阳性的慢性HBV感染者,男性2 419例,占47.7%;2012年平均年龄为(51.9±12.8)岁, $<20$ 岁、20~29岁、30~39岁、40~49岁、50~59岁和 $\geq 60$ 岁的研究对象分别占0.6%、2.3%、14.5%、29.1%、

24.4%和29.1%;27.0%的对象有饮酒史;87.5%的研究对象ALT $<40$  U/L;HBV DNA(IU/ml) $<2 000$ 、2 000~19 999、20 000~199 999和 $\geq 200 000$ 者分别占感染者的71.3%、14.1%、5.8%和3.7%;23.9%的研究对象有抗病毒治疗史;HBV携带者、慢性乙肝、肝硬化和肝癌者所占比例分别为71.8%、27.2%、0.9%和0.1%。

2. HBeAg逆转的特征及影响因素分析:2012年5 068例已发生HBeAg血清学转换的慢性HBV感染者随访至2014年时121例发生HBeAg逆转,累计HBeAg逆转率为2.3%,共观察9 359人年,HBeAg逆转率为1.3/100人年。男性HBeAg逆转率(1.5/100人年)略高于女性(1.1/100人年)。HBeAg逆转率随年龄增加逐渐降低,从 $<20$ 岁年龄组的4.7/100人年下降至 $>60$ 岁组的1.0/100人年。ALT $<40$  U/L的感染者HBeAg逆转率为1.2/100人年,低于ALT $\geq 40$  U/L者(2.0/100人年)。HBV DNA水平 $<2 000$  IU/ml的感染者HBeAg逆转率为1.1/100人年,低于 $\geq 200 000$  IU/ml者(3.8/100人年)。有抗病毒治疗史的感染者HBeAg逆转率为1.7/100人年,无抗病毒治疗史的感染者HBeAg逆转率为1.2/100人年。随着临床病程加重,感染者HBeAg逆转率逐渐增加,从携带者的1.2/100人年上升到肝癌患者的8.3/100人年。

单因素Cox回归分析,相对于 $<20$ 岁组,50~59岁、 $\geq 60$ 岁组感染者HBeAg逆转的可能性降低( $HR=0.15$ ,95%CI:0.03~0.63, $P=0.010$ ; $HR=0.19$ ,95%CI:0.04~0.78, $P=0.021$ );相对于HBV DNA $<2 000$  IU/ml者,HBV DNA $\geq 200 000$  IU/ml的感染者HBeAg逆转的可能性更大( $HR=3.28$ ,95%CI:1.82~5.91, $P=0.000$ );相对于ALT $<40$  U/L的感染者,ALT $\geq 40$  U/L者的HBeAg逆转的可能性更大( $HR=1.72$ ,95%CI:1.10~2.69, $P=0.017$ );性别、饮酒史、抗病毒治疗史和临床分型在HBeAg逆转发生的风险差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

Cox多元回归分析显示,感染者的年龄和HBV DNA是发生HBeAg逆转的影响因素。相对于 $<20$ 岁组,40~49岁、50~59岁、 $\geq 60$ 岁年龄组的感染者HBeAg逆转的可能性增加( $HR=0.24$ ,95%CI:0.06~0.99, $P=0.049$ ; $HR=0.14$ ,95%CI:0.03~0.62, $P=0.009$ ; $HR=0.17$ ,95%CI:0.04~0.71, $P=0.015$ );相对于HBV DNA $<2 000$  IU/ml者,HBV DNA在 $\geq 200 000$  IU/ml的感染者HBeAg逆转的可能性增大( $HR=3.44$ ,95%CI:1.91~6.20, $P=0.000$ )。见表1。



表1 2012年江苏省已发生HBeAg转换的慢性HBV感染者发生HBeAg逆转的影响因素分析

变 量	观察人数	观察人年数	逆转人数	HBeAg逆转率 (/100人年)	单因素分析		多因素分析	
					HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值
总体	5 068	9 359	121	1.3				
性别								
男	2 419	4 481	68	1.5	1.00			
女	2 649	4 879	53	1.1	0.72(0.50 ~ 1.02)	0.067		
年龄组(岁)								
<20	28	42	2	4.7	1.00		1.00	
20~	116	202	6	3.0	0.56(0.11 ~ 2.79)	0.482	0.58(0.12 ~ 2.87)	0.501
30~	736	1 341	29	2.2	0.40(0.10 ~ 1.70)	0.216	0.35(0.08 ~ 1.46)	0.149
40~	1 474	2 739	38	1.4	0.25(0.06 ~ 1.05)	0.058	0.24(0.06 ~ 0.99)	0.049
50~	1 237	2 295	18	0.8	0.15(0.03 ~ 0.63)	0.010	0.14(0.03 ~ 0.62)	0.009
≥60	1 477	2 740	28	1.0	0.19(0.04 ~ 0.78)	0.021	0.17(0.04 ~ 0.71)	0.015
饮酒史								
有	1 366	2 521	27	1.1	1.00			
无	3 702	6 838	94	1.4	1.28(0.83 ~ 1.96)	0.266		
HBV DNA(IU/ml) <sup>a</sup>								
<2 000	3 611	6 680	76	1.1	1.00		1.00	
2 000~	717	1 317	15	1.1	1.00(0.57 ~ 1.74)	0.994	1.00(0.57 ~ 1.74)	0.999
20 000~	295	544	8	1.5	1.30(0.63 ~ 2.70)	0.477	1.34(0.65 ~ 2.79)	0.427
≥200 000	189	347	13	3.8	3.28(1.82 ~ 5.91)	0.000	3.44(1.91 ~ 6.20)	0.000
ALT(U/L) <sup>a</sup>								
<40	4 436	8 181	97	1.2	1.00			
≥40	629	1 173	24	2.0	1.72(1.10 ~ 2.69)	0.017		
抗病毒治疗史								
有	1 213	2 288	38	1.7	1.00			
无	3 855	7 071	83	1.2	0.71(0.49 ~ 1.05)	0.082		
临床分型								
HBV携带	3 636	6 699	79	1.2	1.00			
慢性乙肝	1 379	2 565	38	1.5	1.23(0.84 ~ 1.82)	0.288		
肝硬化	47	83	3	3.6	3.08(0.97 ~ 9.75)	0.056		
肝癌	6	12	1	8.3	6.70(0.93 ~ 48.18)	0.059		

注：<sup>a</sup>数据有缺失

3. 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模型计算,HBeAg持续阴性组和发生HBeAg逆转组之间HBV DNA的变化趋势差异有统计学意义( $F=36.263, P=0.000$ ),提示在考虑了重复测量之后,两组间HBV DNA变化趋势不同,HBeAg逆转组从2012年基线( $3.10 \pm 1.54$ )log IU/ml上升至2014年的( $3.58 \pm 2.01$ )log IU/ml,而HBeAg持续阴性组在2012—2014年期间在2.75 log IU/ml上下波动(表2)。

4. 不同HBeAg变化特征与ALT变化趋势的关

系分析:HBeAg逆转组ALT平均值从2012年基线24.0(17.0~38.0)U/L逐渐上升至2014年的28.0(18.0~44.5)U/L,而HBeAg持续阴性组ALT平均值2012—2014年在20.0~22.0U/L范围内波动。通过重复测量数据的方差分析模型计算(表3),不同HBeAg转归组间ALT变化趋势差异有统计学意义( $F=68.422, P=0.000$ ),提示在考虑了重复测量之后,两组间ALT变化趋势不同,HBeAg逆转组相对于HBeAg持续阴性组,ALT平均值呈现较为明显的上升趋势。HBeAg逆转组ALT≥40U/L者比例从2012年基线的19.8%逐渐上升至2014年的34.5%,

表2 2012—2014年江苏省HBV慢性感染者不同HBeAg转归分组的HBV DNA(log IU/ml)变化趋势比较<sup>a</sup>

HBeAg不同转归分组	2012年		2013年		2014年		分组		时间		分组×时间	
	检测人数 <sup>b</sup>	HBV DNA检测值( $\bar{x} \pm s$ )	检测人数 <sup>b</sup>	HBV DNA检测值( $\bar{x} \pm s$ )	检测人数 <sup>b</sup>	HBV DNA检测值( $\bar{x} \pm s$ )	F值	P值	F值	P值	F值	P值
持续阴性	4 700	2.78±1.06	4 469	2.74±1.10	4 245	2.74±1.06	36.263	0.000	21.498	0.000	22.364	0.000
逆转	112	3.10±1.54	103	3.68±2.27	111	3.58±2.01						

注：<sup>a</sup>经检验满足“球对称”假设,采用未校正的F界值;<sup>b</sup>数据有缺失

表3 2012—2014年江苏省慢性HBV感染者不同HBeAg转归分组的ALT(U/L)变化趋势比较<sup>a</sup>

HBeAg不同转归分组	2012年			2013年			2014年			分组		时间		分组×时间	
	检测人数 <sup>b</sup>	ALT检测值 <sup>c</sup>	ALT异常值比例	检测人数 <sup>b</sup>	ALT检测值 <sup>c</sup>	ALT异常值比例	检测人数 <sup>b</sup>	ALT检测值 <sup>c</sup>	ALT异常值比例	F值	P值	F值	P值	F值	P值
持续阴性	4 944	20.0 (15.0~29.0)	12.2	4 533	20.0 (14.0~28.0)	11.2	4 298	22.0 (16.0~31.0)	14.9	68.422	0.000	25.640	0.000	34.062	0.000
逆转	121	24.0 (17.0~38.0)	19.8	113	25.0 (16.0~44.0)	29.2	110	28.0 (18.0~44.5)	34.5						

注：<sup>a</sup>经检验满足“球对称”假设，采用未校正的F界值；<sup>b</sup>数据有缺失；<sup>c</sup>M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)

而HBeAg持续阴性组ALT≥40 U/L者比例2012—2014年在11.2%~14.9%范围内波动。

### 讨 论

HBeAg阴性感染者发生HBeAg逆转，加快了患者肝脏的病损进程<sup>[8]</sup>，降低了患者抗病毒治疗的效果，同时增加了人群传播的风险，研究HBeAg逆转人群分布特征及其同期临床和病毒学表现对于科学管理慢性HBV感染者具有重要价值。本研究依托于大规模社区人群的队列研究显示，2012年5 068例已发生HBeAg血清学转换的慢性HBV感染者随访至2014年时121例发生HBeAg逆转，累计HBeAg逆转率为2.3%，共观察9 359人年，HBeAg逆转率为1.3/100人年，高于我国台湾地区（随访8.6年累计HBeAg逆转率4.2%）<sup>[8]</sup>，低于我国香港地区（随访1年HBeAg逆转率为7.8%，7/93）<sup>[9]</sup>。

本研究显示，已发生HBeAg血清学转换的慢性HBV感染者HBeAg逆转率随年龄增加逐渐降低。由于宿主机免疫系统、肝细胞与病毒的相互作用，感染者病程迁延复杂，低年龄段感染者常处于免疫耐受期或免疫清除期，HBeAg常呈阳性<sup>[10-11]</sup>。本课题组前期研究发现<sup>[12]</sup>，HBV感染者HBeAg阴性率随着年龄增大而逐渐增大，从<20岁年龄组的53.2%上升至≥50岁年龄组的94.8%。本研究结果提示，部分小年龄段对象在自身免疫压力下或在抗病毒治疗情况下即使发生了HBeAg血清学转换，但还是相对易发生HBeAg逆转，成为HBeAg阳性感染者。因而，对<30岁发生HBeAg血清学转换的感染者加强HBeAg检测，以早期发现HBeAg逆转者。

HBeAg逆转组HBV DNA基线值高于同期HBeAg持续阴性组，提示前者在发生HBeAg逆转前HBV DNA水平常较高。Chan等<sup>[13]</sup>研究发现当HBV DNA≥10<sup>5</sup>拷贝/ml（约20 000 IU/ml）可预测发生HBeAg逆转以及病毒再现，本研究显示，基线高水平的HBV DNA是影响HBeAg逆转的独立危险因素，基线HBV DNA≥200 000 IU/ml者，累计6.9%（13/189）发生HBeAg逆转，而<2 000 IU/ml者累计

2.1%（76/3 611）发生HBeAg逆转，提示已发生HBeAg血清学转换的慢性HBV感染者缺少足够有效的病毒抑制常会增加病毒再现的风险。HBeAg逆转常伴随着HBV DNA载量的升高，本研究HBeAg逆转者HBV DNA水平从2012年基线（3.10±1.54）log IU/ml上升到2014年的（3.58±2.01）log IU/ml，上升幅度高于HBeAg持续阴性组，HBeAg逆转意味着在基线HBV DNA水平较高的情况下，进一步加快了病毒的复制。需加强对高病毒载量的HBeAg阴性感染者的随访，定期检测HBV DNA和HBeAg，以早期发现HBeAg逆转者。

本研究Cox单因素分析显示，ALT≥40 U/L增加了HBeAg逆转的风险（HR=1.72，P=0.017），提示在发生HBeAg逆转前，感染者肝脏已存在一定程度的炎症活动。相对于HBeAg持续阴性者，HBeAg逆转者ALT平均值在随访期间上升明显，ALT≥40 U/L者比例增加至近35.0%，而HBeAg持续阴性组ALT≥40 U/L者比例保持在15.0%以下，提示HBeAg逆转者肝脏炎症活动相对更加活跃。另一方面，ALT正常的HBeAg阴性感染者虽然HBeAg发生风险较小，也仍存在一定程度的HBeAg逆转可能性<sup>[13]</sup>。

Tseng等<sup>[14]</sup>研究认为经核苷类药物治疗HBeAg血清学转换者肝炎再活动的风险比自然HBeAg转换者高，本研究显示有抗病毒治疗史的感染者HBeAg逆转率为1.7/100人年，这些对象的HBeAg逆转率高于无抗病毒治疗史者，但差异无统计学意义。有抗病毒治疗史的对象在治疗前，肝脏炎症活动常比无治疗史者较重，病毒载量水平常较高，通过抗病毒治疗降低了患者的病毒载量，缓减了肝脏炎症程度，但是否更能减少HBeAg血清学逆转风险尚不确定。HBeAg血清学转换者经抗病毒治疗后发生HBeAg逆转，影响了抗病毒治疗的效果，病毒复制加快，预后不良，因而对于经抗病毒治疗的HBeAg阴性感染者在治疗过程中或治疗结束后，有必要定期检测HBeAg，以早期发现HBeAg逆转对象。

研究发现虽然携带者HBeAg逆转率低于乙肝临床患者，但差异无统计学意义，提示携带者与乙肝

临床病例具有相近的HBeAg逆转率。由于慢性HBV感染者中,携带者规模大,临床特征不明显,相对于乙肝临床患者,携带者发生HBeAg逆转后传染HBV的风险更大,因而要重视对携带者定期检测HBeAg。

本研究存在不足。临床分型诊断依据主要依靠社区随访调查时的B超检查和核实医疗机构诊疗记录,准确性不足。已有研究表明HBeAg延迟清除的病例HBeAg逆转率较高<sup>[15]</sup>,而本研究对象在2012年均已发生HBeAg血清学转换,但转换时间不清楚。文献报道HBeAg逆转可能是由于缺少病毒PC区1 896位和BCP区1 762/1 764位核苷酸持续突变<sup>[4,16]</sup>,逆转为野毒株,野毒株的重现及其所致的HBV DNA的再次升高使HBeAg阳性,本研究尚未观察HBeAg逆转对象,尤其是13名基线HBV DNA $\geq 200\ 000$  IU/ml的HBeAg逆转者感染病毒基因在随访过程中是否发生短暂的突变,这些突变与HBeAg逆转的分子流行病学特征关系值得进一步研究。由于无法准确获得调查者的感染时间,没有将感染时长纳入分析。病毒基因型别是影响乙肝相关疾病转归的重要因素,但由于队列规模大,病毒基因型检测成本巨大,目前无法对队列研究对象全部检测病毒基因型,难以分析HBV型别与HBeAg逆转的关系。

志谢 本研究得到张家港市、丹阳市和泰兴市CDC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] 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.
- [2] Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9959) : 2053-2063. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8.
- [3] Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus [J]. *Hepatology*, 2010, 51 (5) : 1531-1537. DOI: 10.1002/hep.23464.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [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杂志:电子版,2015,9(5):570-589.  
Chinese Medical Association Branch of Liver Disease, Infection Epidemiology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for chronic hepatitis B prevention (2015) [J]. *Chin J Exp Clin Infec Dis: Electronic Ed*, 2015, 9(5):570-589.
- [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.  
Gao JL, Yang C, Zhu MY, et al. Using repeated measurement of analysis of variance on hypertension patients to evaluate the self-management program in the communities [J]. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29 (9) : 869-872. DOI: 10.3321/j.issn.0254-6450.2008.09.005.
- [8] 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.
- [9] Yuan HJ, Ka-Ho Wong D, Doutreloigne J, et al. Precore and core promoter mutations at the time of HBeAg seroclearance in Chinese patients with chronic hepatitis B [J]. *J Infect*, 2007, 54 (5):497-503. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.08.011.
- [10] 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.
- [11] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment [J]. *Liver Int*, 2009, 29 Suppl 1:100-107. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01941.x.
- [12] 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况调查[J].南京医科大学学报:自然科学版,2012,32(2):160-162.  
Chang BL, Zhai XJ, Xu WG, et al. Cross section investigation of HBeAg and ALT distribution and influence factor in chronic hepatitis B patients [J]. *Acta Univ Med Nanjing: Nat Sci*, 2012, 32(2):160-162.
- [13] Chan HL, Wong ML, Hui AY, et al. Use of hepatitis B virus DNA quantitation to predict hepatitis B e antigen reversion in cases of chronic hepatitis B [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(10):4793-4795. DOI: 10.1128/JCM.41.10.4793-4795.2003.
- [14] Tseng TC, Liu CJ, Su TH, et al. Young chronic hepatitis B patients with nucleos (t) ide analogue-induced hepatitis B e antigen seroconversion have a higher risk of HBV reactivation [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206 (10) : 1521-1531. DOI: 10.1093/infdis/jis569.
- [15] 骆抗先,陈金军,李平.乙型肝炎:基础和临床[M].4版.北京:人民卫生出版社,2012.  
Luo KX, Chen JJ, Li P. Hepatitis B: basic and clinical [M]. 4<sup>th</sup>. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.
- [16] Yuan HJ, Yuen MF, Wong DK, 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.

(收稿日期:2016-08-09)

(本文编辑:万玉立)