·病毒性肝炎·

DOI：10.12449/JCH250609

调整抗病毒治疗方案对慢性乙型肝炎低病毒血症患者预后的影响

贺梦雯[1]，杨武才[2]，王春艳[2]，付懿铭[2]，郭 畅[2]，王建军[2]，纪 冬[1,2]

1 北京大学三〇二临床医学院，北京 100039

2 中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部，北京 100039

通信作者：纪冬，jidg302@126.com（ORCID：0000-0001-8214-462X）

摘要：目的 探讨慢性乙型肝炎低病毒血症（LLV）（20 IU/mL≤HBV DNA<2 000 IU/mL）患者调整治疗后原发性肝癌（PLC）发生率和肝纤维化进展的情况，以期为临床实践提供更充分的证据支持。**方法** 回顾性分析2007年8月—2017年4月于中国人民解放军总医院第五医学中心初始接受核苷（酸）类似物（NAs）治疗至少48周，并接受后续NAs调整的LLV患者的临床资料，根据调整治疗48周后的病毒学应答情况分为LLV组和完全病毒学应答（CVR）组（HBV DNA<20 IU/mL），每3～6个月随访1次，观察至主要终点事件PLC发生或2024年10月。观察PLC发生率和肝纤维化进展情况，肝纤维化进展定义为FIB-4分级增加≥1级。连续变量若符合正态分布两组间比较采用成组*t*检验；偏态分布两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验。分类资料采用χ^2检验进行组间比较。采用Kaplan-Meier方法计算PLC累积发生率，Log-rank法检验组间差异，采用Cox回归分析PLC的危险因素；采用Logistic回归分析肝纤维化进展的影响因素。**结果** 共纳入307例患者，平均年龄为50.0岁，男性占80.5%，调整NAs方案后治疗48周时，82.7%（254例）获得CVR，17.3%（53例）仍为LLV。LLV组的PLC发生率为30.2%，肝纤维化进展率为22.6%；CVR组的PLC发生率为13.4%，肝纤维化进展率为7.5%。多因素回归分析显示，LLV是PLC发生（*HR*=2.623，95%*CI*：1.315～5.234，*P*=0.006）和肝纤维化进展（*OR*=3.213，95%*CI*：1.385～7.455，*P*=0.007）的独立危险因素。**结论** LLV一经诊断需积极调整治疗以提高CVR，若调整治疗后仍为LLV，需加强肝纤维化进展及PLC监测，以期早诊早治。

关键词： 乙型肝炎，慢性；低病毒血症；核苷（酸）类似物；肝肿瘤；肝纤维化

基金项目： 国家自然科学基金面上项目（82470632）；国家重点研发计划（2023YFC2306800）

Influence of antiviral treatment adjustment on the prognosis of chronic hepatitis B patients with low-level viremia

HE Mengwen[1], *YANG Wucai*[2], *WANG Chunyan*[2], *FU Yiming*[2], *GUO Chang*[2], *WANG Jianjun*[2], *JI Dong*[1,2]

1. Peking University 302 Clinical Medical School, Beijing 100039, China; 2. Senior Department of Hepatology, The Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: JI Dong, jidg302@126.com (ORCID: 0000-0001-8214-462X)

Abstract: Objective To investigate the incidence rate of primary liver cancer (PLC) and the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis B (CHB) patients with low-level viremia (LLV) (HBV DNA<2 000 IU/mL but ≥20 IU/mL) after treatment adjustment, and to provide more robust evidence for clinical practice. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of LLV patients who initially received nucleos(t)ide analogue (NAs) for at least 48 weeks at the Fifth Medical Center of PLA General Hospital from August 2007 to April 2017 and subsequently underwent NAs adjustment due to LLV, and according to the virologic response after 48 weeks of treatment adjustment, the patients were divided into LLV group and complete virological response (CVR) group (HBV DNA<20 IU/mL). The patients were followed up once every 3—6 months till the primary endpoint event of PLC or October 2024. The incidence rate of PLC and the progression of liver fibrosis were observed, and the progression of liver fibrosis was defined as an increase of ≥1 grade in fibrosis-4 (FIB-4) index. The independent-samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of

continuous data with skewed distribution between two groups; the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. The Kaplan-Meier method was used to calculate the cumulative incidence rate of PLC, and the Log-rank test was used for comparison between groups; the Cox regression analysis was used to investigate the risk factors for PLC, and the Logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors for the progression of liver fibrosis. **Results** A total of 307 patients were enrolled, with a mean age of 50.0 years, and the male patients accounted for 80.5%. After 48 weeks of treatment with the adjusted NAs regimen, 254 patients (82.7%) achieved CVR, and 53 patients (17.3%) still had LLV. For the LLV group, the incidence rate of PLC was 30.2% and the rate of liver fibrosis progression was 22.6%, while for the CVR group, the incidence rate of PLC was only 13.4%, and the rate of liver fibrosis progression was 7.5%. The multivariate regression analyses showed that LLV was an independent risk factor for the onset of PLC (hazard ratio=2.623, 95% confidence interval [*CI*]: 1.315—5.234, *P*=0.006) and the progression of liver fibrosis (odds ratio=3.213, 95%*CI*: 1.385—7.455, *P*=0.007). **Conclusion** Active adjustment of treatment is needed immediately after the diagnosis of LLV to improve CVR, and if LLV persists after treatment adjustment, it is necessary to enhance the monitoring of liver fibrosis progression and PLC, so as to facilitate early diagnosis and treatment.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Low-level Viremia; Nucleos(t)ide Analogs; Liver Neoplasms; Liver Fibrosis

Research funding: General Project of National Natural Science Foundation of China (82470632); National Key Research and Development Program of China (2023YFC2306800)

HBV感染是全球性的重大公共卫生挑战,约有2.96亿人受到影响,其中相当一部分患者发展为慢性乙型肝炎(CHB)[1-2]。随着核苷(酸)类似物(NAs)的广泛应用,CHB患者的预后有了显著改善[3]。然而仍不少患者接受规范抗病毒治疗后,发生低病毒血症(low-level viremia,LLV),即在治疗48周后HBV DNA水平低于2 000 IU/mL,但仍可检测到[4]。LLV的出现揭示了病毒复制抑制的不完全,可能与药物的竞争性抑制、共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA,cccDNA)的持久存在以及宿主免疫反应的复杂互动有关[4-7]。临床研究显示,LLV不仅预示着可能的病毒耐药,还与肝脏炎症持续存在、肝纤维化进展以及原发性肝癌(PLC)发生风险密切相关[8-11],成为当前CHB治疗领域的热点之一。

鉴于LLV对患者长期预后的潜在威胁,优化和调整治疗策略显得尤为必要。本研究回顾性分析调整NAs治疗方案后LLV患者的临床数据,拟探讨LLV患者治疗方案的调整对PLC发生率和肝纤维化进展的影响,从而提供更科学的管理和治疗决策依据,以期改善CHB患者的生活质量和预后。

1 资料与方法

1.1 *研究对象* 本研究回顾性纳入2007年8月—2017年4月于中国人民解放军总医院第五医学中心初始接受抗病毒治疗并诊断为LLV的CHB患者。纳入标准:(1)年龄≥18岁且≤75岁;(2)符合CHB的诊断标准,并接受NAs抗病毒治疗至少48周,HBV DNA水平持续<2 000 IU/mL,但仍可检测到;(3)接受换药或加药,并每3~6个月随访1次。排除标准:(1)临床依从性差(即不规律服药或自行停药);(2)存在HBV耐药突变;(3)同时感染HCV或HIV;(4)合并失代偿期肝硬化、酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、肝癌等其他肝病;(5)合并其他严重脏器疾病或恶性肿瘤;(6)妊娠期或哺乳期妇女;(7)临床资料严重缺失。

1.2 *研究方法* 主要终点事件为随访期内发生PLC,诊断依据参考2009年《原发性肝癌规范化诊治的专家共识》[12],随访开始时间(零时刻)为调整抗病毒药物的日期,随访截止到终点事件发生或2024年10月。根据调整治疗48周后病毒学应答情况(每12~24周进行病毒学、生化学及影像学检查)将患者分为LLV组(HBV DNA水平持续<2 000 IU/mL,但≥20 IU/mL)和完全病毒学应答(complete virological response,CVR)组(HBV DNA水平维持<20 IU/mL)。通过电子病历系统检索并收集性别、年龄、抗病毒药物方案、HBV血清学标志物、HBV DNA定量(COBAS,最低检测下限20 IU/mL)、PLT和肝功能指标,记录末次随访时间、PLC发生情况等。肝纤维化评价指标为肝纤维化4因子指数(fibrosis 4 score,FIB-4),FIB-4=(年龄×AST)/(PLT×$ALT^{1/2}$),肝纤维化进展定义为FIB-4分级增加≥1级,其中FIB-4分级标准为:1级(FIB-4<1.45);2级(1.45≤FIB-4<3.25);3级(FIB-4≥3.25)[1,13]。

1.3 *统计学方法* 采用R 4.1.3软件进行数据分析,连续变量若符合正态分布以$\bar{x}\pm s$表示,两组间比较采用成组t检验;偏态分布以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示,两组间比较采

用Mann-Whitney *U*检验。分类资料采用χ^2检验进行组间比较。采用Kaplan-Meier方法计算PLC累积发生率，Log-rank法检验组间差异，采用Cox回归分析PLC的危险因素。采用Logistic回归分析肝纤维化进展的影响因素，单因素分析中*P*<0.2的变量纳入多因素回归模型。*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者纳入及分组情况 本研究纳入307例LLV患者（图1），所有患者在接受初始NAs治疗至少48周后（中位治疗时间86周，最长144周）仍存在LLV。在排除患者依从性问题后对治疗方案进行调整：44例（14.3%）患者由阿德福韦酯（adefovir dipivoxil，ADV）联合拉米夫定（lamivudine，LAM）或替比夫定（telbivudine，LDT）调整为恩替卡韦（entecavir，ETV）联合富马酸替诺福韦二吡呋酯（tenofovir disoproxil fumarate，TDF）或富马酸丙酚替诺福韦（tenofovir alafenamide fumarate，TAF）；99例（32.2%）患者由ETV/LAM/LDT调整为ETV联合TDF/TAF；164例（53.4%）患者由ETV/LAM/LDT调整为TDF/TAF。治疗方案调整48周后，82.7%（254例）的患者获得了CVR，17.3%（53例）的患者仍为LLV。各治疗方案调整组的CVR率分别为86.4%、84.8%和80.5%，组间差异无统计学意义（χ^2=0.122，*P*=0.941）（表1）。

表1 调整抗病毒治疗的方案及相应的病毒学应答情况

Table 1 Virological response under different antiviral treatment adjustment

NAs治疗调整方案	例数	CVR[例（%）]
ADV+LAM/LDT→ETV+TDF/TAF	44	38（86.4）
ETV/LAM/LDT→ETV+TDF/TAF	99	84（84.8）
ETV/LAM/LDT→TDF/TAF	164	132（80.5）

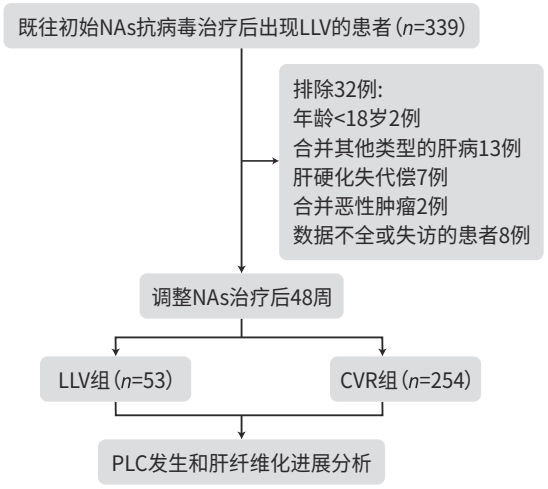

图1 研究流程图

Figure 1 Study design and flowchart

2.2 调整治疗前后两组患者的临床指标比较 调整治疗前，两组基线特征无显著差异，患者平均年龄为（50.0±11.5）岁，男性占80.5%。调整治疗48周后，LLV组的ALT、AST、乙型肝炎表面抗原定量（qHBsAg）和FIB-4≥3.25占比均显著高于CVR组，PLT低于CVR组（*P*值均<0.05），且血清HBeAg阳性比例也显著高于CVR组（*P*<0.001）（表2、3）。

2.3 PLC发生率分析 在随访期间（中位随访时间48.5个月），LLV组16例（30.2%）发生了PLC，CVR组34例（13.4%）发生了PLC。Kaplan-Meier分析显示，LLV组的8年PLC累积发生率显著高于CVR组（53.5% vs 19.3%，*P*<0.001）（图2）。多因素Cox回归分析显示，年龄（*HR*=1.042，*P*=0.007）、PLT（*HR*=0.995，*P*=0.027）和LLV（*HR*=2.623，*P*=0.006）是PLC发生的独立影响因素（表4）。

2.4 肝纤维化进展分析 调整治疗前LLV组和CVR组

表2 调整治疗前LLV组与CVR组临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics between LLV group and CVR group before adjusting treatment

变量	总计（*n*=307）	LLV组（*n*=53）	CVR组（*n*=254）	统计值	*P*值
年龄（岁）	50.0±11.5	52.3±9.9	49.5±11.7	*t*=1.983	0.051
男性[例（%）]	247（80.5）	43（81.1）	204（80.3）	χ^2<0.001	>0.999
PLT（×10^9/L）	134.0（76.5～195.0）	121.0（70.0～180.0）	138.5（79.8～196.8）	*Z*=−1.486	0.137
ALT（U/L）	27.0（19.0～41.0）	27.0（21.0～37.0）	27.0（19.0～41.0）	*Z*=0.128	0.898
AST（U/L）	28.0（21.0～43.0）	34.0（25.0～58.0）	28.0（21.0～42.5）	*Z*=1.362	0.173
TBil（μmol/L）	14.3（10.3～20.1）	14.9（9.9～21.8）	14.2（10.4～19.8）	*Z*=0.281	0.779
HBeAg阳性[例（%）]	188（61.2）	35（66.0）	153（60.2）	χ^2=0.401	0.526
HBV DNA（IU/mL）	287.0（100.0～827.5）	279.0（114.0～1 070.0）	290.5（100.0～756.8）	*Z*=0.669	0.503
qHBsAg（IU/mL）	5 196.0（3 232.5～6 699.5）	4 759.0（3 273.0～6 606.0）	5 312.5（3 183.8～6 727.0）	*Z*=−0.376	0.707
FIB-4[例（%）]				χ^2=2.589	0.274
<1.45	102（33.2）	14（26.4）	88（34.6）		
1.45～3.25	100（32.6）	16（30.2）	84（33.1）		
≥3.25	105（34.2）	23（43.4）	82（32.3）		

表3 调整治疗48周后LLV组与CVR组临床特征比较

Table 3 Comparison of clinical characteristics between LLV group and CVR group after 48 weeks of adjusted treatment

变量	总计（n=307）	LLV组（n=53）	CVR组（n=254）	统计值	P值
年龄（岁）	51.0±11.5	53.3±9.9	50.5±11.7	t=1.983	0.051
男性[例（%）]	247（80.5）	43（81.1）	204（80.3）	χ^2<0.001	>0.999
PLT（×10^9/L）	162.0（94.0～210.5）	123.0（61.0～181.0）	170.0（103.8～215.8）	Z=−3.043	0.002
ALT（U/L）	24.0（18.0～33.50）	29.0（21.0～40.0）	23.0（17.0～32.0）	Z=2.966	0.003
AST（U/L）	25.0（21.0～34.0）	34.0（25.0～58.0）	24.0（20.0～32.0）	Z=4.584	<0.001
TBil（μmol/L）	13.1（9.7～19.7）	14.8（10.2～21.5）	12.9（9.7～19.4）	Z=0.831	0.406
HBeAg阳性[例（%）]	153（49.8）	40（75.5）	113（44.5）	χ^2=15.622	<0.001
HBV DNA（IU/mL）	0（0～0）	553.0（115.0～4 690.0）	0（0～0）	Z=17.194	<0.001
qHBsAg（IU/mL）	4 783.0（1 588.0～6 478.5）	6 145.0（4 462.0～7 326.0）	4 237.0（1 482.0～6 363.0）	Z=3.605	<0.001
FIB-4[例（%）]				χ^2=14.444	0.001
<1.45	128（41.7）	11（20.8）	117（46.1）		
1.45～3.25	95（30.9）	18（34.0）	77（30.3）		
≥3.25	84（27.4）	24（45.2）	60（23.6）		

表4 PLC发生风险的单因素和多因素Cox回归分析

Table 4 Univariable and multivariable Cox analysis for PLC risk

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR（95%*CI*）	P值	*HR*（95%*CI*）	P值
男性	1.240（0.601～2.557）	0.561		
年龄（岁）	1.047（1.019～1.076）	0.001	1.042（1.011～1.074）	0.007
PLT（×10^9/L）	0.992（0.988～0.996）	<0.001	0.995（0.991～0.999）	0.027
ALT（U/L）	1.013（1.005～1.021）	0.001	1.001（0.987～1.015）	0.927
AST（U/L）	1.017（1.010～1.023）	<0.001	1.010（0.998～1.022）	0.089
TBil（μmol/L）	1.008（1.003～1.012）	0.001	1.001（0.995～1.007）	0.724
HBeAg阳性	0.909（0.516～1.603）	0.742		
LLV	4.451（2.404～8.240）	<0.001	2.623（1.315～5.234）	0.006
qHBsAg（IU/mL）	1.000（1.000～1.000）	0.602		

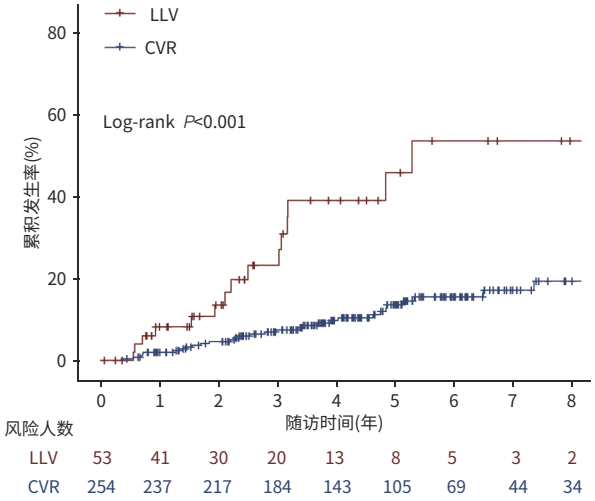

图2 PLC累积发生率Kaplan-Meier曲线

Figure 2 Kaplan-Meier curve of cumulative incidence of PLC

FIB-4评分无显著统计学差异（χ^2=2.589，P=0.274）。调整治疗后，LLV组中FIB-4≥3.25的比例较治疗前升高（45.2% vs 43.4%），FIB-4<1.45的比例较治疗前降低（20.8% vs 26.4%）；而CVR组中FIB-4≥3.25的比例降低（23.6% vs 32.3%），FIB-4<1.45的比例升高（46.1% vs 34.6%）；两组患者的肝纤维化情况存在显著差异（χ^2=14.444，P=0.001）（图3）。LLV组患者发生肝纤维化进展的比例也显著高于CVR组（22.6% vs 7.5%，χ^2=9.496，P=0.002）；多因素Logistic回归分析显示，LLV是肝纤维化进展的独立危险因素（OR=3.213，P<0.001）（表5）。

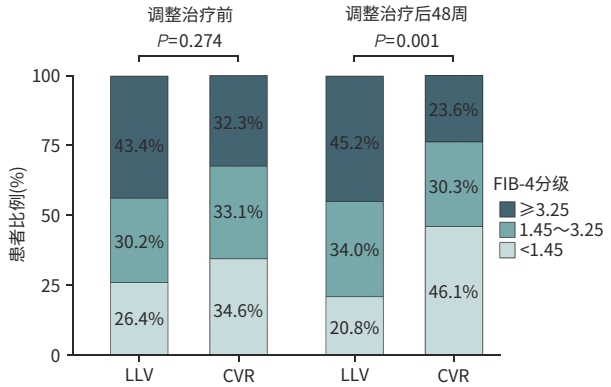

图3 调整治疗前后FIB-4水平比较

Figure 3 Comparison of FIB-4 levels before and after adjusting treatment regimens between LLV group and CVR group

表5 肝纤维化进展的单因素和多因素Logistic回归分析

Table 5 Univariable and multivariable Logistic analysis for fibrosis progression

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%*CI*)	*P*值	*OR*(95%*CI*)	*P*值
男性	1.294(0.475～3.524)	0.614		
TBil(μmol/L)	0.995(0.976～1.014)	0.585		
HBeAg阳性	1.678(0.784～3.589)	0.182	1.159(0.491～2.734)	0.737
LLV	3.620(1.634～8.018)	0.002	3.213(1.385～7.455)	0.007
qHBsAg(IU/mL)	1.000(1.000～1.000)	0.135	1.000(1.000～1.000)	0.526

3 讨论

尽管NAs的应用显著改善了CHB的预后，但在长期抗病毒治疗过程中，LLV的出现仍然是不容忽视的临床挑战。LLV与肝病进展和PLC风险升高相关，提示现有治疗策略存在局限性[9,14]。鉴于此，深入了解抗病毒治疗调整策略对LLV患者临床结局，尤其是PLC发生率和肝纤维化进展的影响至关重要。

本研究显示，LLV经过NAs治疗方案调整后有82.7%获得CVR，提示在目前药物可及性的情况下，LLV一经发现就应及时调整治疗方案，但仍有17.3%的患者持续处于LLV状态。更重要的是，研究发现LLV患者的PLC累积发生率显著高于CVR患者，这一结果与多项研究结论一致，强调LLV患者即使病毒载量低，仍面临着PLC发生的风险，需要密切监测和积极干预[4,9,15]。LLV患者PLC发生风险增加的机制可能与cccDNA的持续存在有关。cccDNA是HBV复制的模板，即使在NAs抑制病毒DNA复制的情况下，cccDNA仍可在肝细胞核内持续存在，并持续转录病毒mRNA，导致HBsAg的持续表达以及肝脏的持续炎症和损伤，最终增加PLC的发生风险[5-6,16-17]。本研究中，LLV组患者的血清qHBsAg水平显著高于CVR组，也间接支持了这一观点。此外，本研究还发现LLV组HBeAg阳性患者的比例显著高于CVR组，HBeAg阳性通常与更高的病毒复制水平和更活跃的疾病状态相关，这可能也间接反映了LLV组患者体内cccDNA的活跃程度[18]。然而，需要指出的是，本研究未直接检测cccDNA水平，限制了对cccDNA在LLV患者PLC发生机制中确切作用的评估(如其与LLV、qHBsAg、HBeAg以及PLC发生风险之间的关系)，但此目的的完成有赖于cccDNA检测方法的标准化，目前还不能实现。

此外，本研究还发现持续LLV与肝纤维化进展密切相关，表明持续的病毒复制，即使低水平也可通过持续刺激肝脏炎症反应，激活肝星状细胞，促进细胞外基质的沉积，从而导致肝纤维化的进展[19]。此结果与既往研究一致[8-11]，但本研究结果表明即使出现LLV，但经调整治疗并获得CVR后肝纤维化仍可逆转，从而提示LLV一经发现就需及时调整治疗，以免肝纤维化持续进展。本研究另一个局限性在于没有进行肝活检以评估肝纤维化的程度。肝活检虽被认为是金标准，但其有创、费用高、重复性差、存在样本误差及病理评价误差等缺陷，其临床实用性较低。而FIB-4尽管同样存在不足，但其无创、简便、经济、重复性强，并已有大量研究证实其可靠性和准确性，具有更高的临床应用价值[20-21]。

值得注意的是虽然既往有较多关于LLV的研究，但笔者未检索到调整治疗方案后持续LLV对预后影响的研究，因此本研究可以增进临床对于LLV的理解。但受限于回顾性分析固有的不足，本研究可能存在选择偏倚和信息偏差，未来需要开展前瞻性、多中心、大样本的临床队列研究，以进一步验证LLV的临床意义和探索更有效的治疗策略。

总之，LLV是NAs抗病毒治疗过程中出现的不可忽视的现象，LLV一经发现，需要积极调整治疗方案以进一步提高病毒学应答率，若调整治疗后仍持续处于LLV状态，则面临着更高的肝纤维化进展以及PLC发生风险，需要更加严密地监测PLC发生，以期做到早诊断早治疗。

伦理学声明：本研究于2020年7月14日经由中国人民解放军总医院第五医学中心伦理委员会审批，批号：No.2020056D。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：贺梦雯负责数据收集与分析，稿件撰写和修改；杨武才、王春艳、付懿铭、郭畅、王建军负责数据收集与分析，稿件修改；纪冬负责研究设计与指导，并最终定稿。

参考文献：

[1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chi-

nese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.
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]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.

[2] ZHUANG H. Progress towards elimination of hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 857-860. DOI: 10.12449/JCH240501.
庄辉. 消除乙型肝炎进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 857-860. DOI: 10.12449/JCH240501.

[3] 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.

[4] ZHANG Q, CAI DC, HU P, et al. Low-level viremia in nucleoside analog-treated chronic hepatitis B patients[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(23): 2810-2817. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001793.

[5] MARTINEZ MG, BOYD A, COMBE E, et al. Covalently closed circular DNA: The ultimate therapeutic target for curing HBV infections[J]. J Hepatol, 2021, 75(3): 706-717. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.013.

[6] SHI Y, ZHENG M. Hepatitis B virus persistence and reactivation[J]. BMJ, 2020, 370: m2200. DOI: 10.1136/bmj.m2200.

[7] JIN Y, SHEN YL, LI T. Research progress of low-level viremia in chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogues [J]. Chin Hepatol, 2024, 29(8): 896-899. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2024.08.004.
金燚, 沈泳利, 李佟. 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进展[J]. 肝脏, 2024, 29(8): 896-899. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2024.08.004.

[8] 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.

[9] 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.

[10] CHEN H, FU JJ, LI L, et al. Risk factors of low-level viremia in chronic hepatitis B patients receiving Entecavir monotherapy: A retrospective cohort study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2024, 39(1): 180-184. DOI: 10.1111/jgh.16357.

[11] LI ZB, CHEN DD, JIA YF, et al. Risk factors related to low-level viraemia in chronic hepatitis B patients receiving entecavir treatment[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1413589. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1413589.

[12] Chinese Society of Liver Cancer, Chinese Anti-Cancer Association; Chinese Society of Clinical Oncology, Chinese Anti-Cancer Association; Liver Cancer Group, Chinese Society of Hepatology. Expert consensus on standardized diagnosis and treatment of primary liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2009, 25(2): 83-92.
中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2009, 25(2): 83-92.

[13] LYU GJ, CHEN C, HE MW, et al. Curative effect evaluation of compound Biejia Ruangan tablet on hepatic fibrosis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Infect Dis Inf, 2024, 37(1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2024.01.001.
吕桂基, 陈椿, 贺梦雯, 等. 复方鳖甲软肝片对非酒精性脂肪性肝病肝纤维化的疗效评价[J]. 传染病信息, 2024, 37(1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2024.01.001.

[14] CHENG QQ, YANG LX, CAI TP, et al. Influencing factors for low-level viremia and their dynamic changes in patients with chronic hepatitis B treated with nucleos(t)ide analogues for the first time [J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(12): 2716-2722. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.12.008.
程齐齐, 杨丽霞, 蔡天盼, 等. 核苷(酸)类似物初治的慢性乙型肝炎患者发生低病毒血症的影响因素及其动态变化分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(12): 2716-2722. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.12.008.

[15] CHEN SH, WANG CY, GUO C, et al. Establishment of a nomogram model for predicting the survival of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(7): 1566-1571. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.020.
陈松海, 王春艳, 郭畅, 等. 预测HBV相关肝细胞癌生存的列线图模型的建立[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(7): 1566-1571. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.020.

[16] ALLWEISS L, DANDRI M. The role of cccDNA in HBV maintenance [J]. Viruses, 2017, 9(6): 156. DOI: 10.3390/v9060156.

[17] WANG Y, LI YM, ZAI WJ, et al. HBV covalently closed circular DNA minichromosomes in distinct epigenetic transcriptional states differ in their vulnerability to damage[J]. Hepatology, 2022, 75(5): 1275-1288. DOI: 10.1002/hep.32245.

[18] Coorerative Group of Basic Research and Experimental Diagnosis of Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Expert consensus on the clinical application of the markers of hepatitis B virus[J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(4): 389-400. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230314-00113.
中华医学会肝病学分会基础医学与实验诊断协作组. 乙型肝炎病毒标志物临床应用专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 389-400. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230314-00113.

[19] ZHENG RJ, LU XB. Low-level viremia in chronic hepatitis B patients treated with first-line treatment with nucleos(t)ide analogues and its treatment strategies[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 880-883. DOI: 10.12449/JCH240506.
郑嵘炅, 鲁晓擘. 一线核苷(酸)类似物经治的慢性乙型肝炎患者低病毒血症的发生及治疗策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 880-883. DOI: 10.12449/JCH240506.

[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] LIN CL, LIU CH, WANG CC, et al. Serum biomarkers predictive of significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49(8): 705-713. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000250.

收稿日期：2024-11-11；**录用日期：**2024-12-26

本文编辑：刘晓红

引证本文：HE MW, YANG WC, WANG CY, et al. Influence of antiviral treatment adjustment on the prognosis of chronic hepatitis B patients with low-level viremia[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(6): 1056-1061.
贺梦雯, 杨武才, 王春艳, 等. 调整抗病毒治疗方案对慢性乙型肝炎低病毒血症患者预后的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(6): 1056-1061.