

HIV/HBV 共感染者抗病毒治疗 2 年 HBsAg 水平监测的相关研究

李冰洁¹, 钱克莉^{2*}, 田小星¹

¹重庆市第五人民医院 感染性疾病科 重庆

²重庆医科大学附属第一医院 重庆

【摘要】目的 探讨 HBsAg 定量检测在 HIV/HBV 共感染者抗病毒治疗过程中的变化。**方法** 观察随访 36 例 HIV/HBV 共感染患者在接受含替诺福韦及拉米夫定方案的抗逆转录病毒治疗后 HBsAg 及相关指标改变情况。**结果** HBeAg 阳性患者在治疗 2 年后 HBsAg 水平下降 0.93 log IU/mL, HBeAg 阴性患者仅有 0.56 log IU/mL。10 例(45%)HBeAg 阳性患者治疗后出现 HBeAg 阴转, 其中 2 例出现 HBsAg 阴转。HBsAg 水平与 CD4+T 淋巴细胞计数水平相关。抗病毒治疗后 CD4+T 淋巴细胞计数上升明显患者 HBsAg 水平下降较明显。**结论** HBsAg 在治疗早期的下降趋势可以预测 HBsAg 清除可能以及 HBsAg 下降与 CD4+T 淋巴细胞计数水平改变相关性均提示 HBsAg 水平与患者免疫状态相关。

【关键词】 HIV/HBV 共感染; 高效抗逆转录病毒治疗

【基金项目】 重庆市南岸区卫计委科研项目 (2017-38)

Quantitative hepatitis B surface antigen levels in patients co-infected with hepatitis B and human immunodeficiency virus after 2 years of combined antiretroviral therapy

Bingjie Li¹, Keli Qian^{2*}, Xiaoxing Tian¹

¹Infectious Diseases Section The Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing, China

²The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes of HBsAg in patients coinfecting with HBV and human immunodeficiency virus (HIV) who receive antiviral therapy. **Methods** To observe the changes of HBsAg and related indexes in 36 HBV/HIV co-infected patients after receiving antiretroviral therapy containing tenofovir and lamivudine. **Results** Baseline and on treatment parameters were associated with longitudinal HBsAg levels. HBeAg-positive patients achieved a decline of 0.93 log IU/mL in HBsAg, whereas HBeAg-negative patients only achieved a decline of 0.56 log IU/mL during 2 years of cART. 10(45%) patients of the HBeAg-positive population achieved HBeAg loss and 2(5%) achieved HBsAg loss. HBsAg levels correlated with CD4 T-cell counts. HBsAg levels were significantly lower in patients who had a stronger increase between nadir CD4 and current CD4 T-cell counts during cART. HBsAg decline is dependent on an effective immune status. **Conclusion** HBsAg kinetics early during treatment were predictive of HBsAg seroclearance and correlated with an increased CD4 T-cell counts, underlining the importance of immune restoration in HBV clearance.

【Keywords】 HIV/HBV co-infection; HAART

HBV 感染呈世界性流行, 据世界卫生组织报道, 1/3 的人口血清学证据提示既往或现症的 HBV 感染, 其中 3 亿 5 千万人为慢性 HBV 感染者, 每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬

化和肝细胞癌 (HCC) [1]。HBsAg 清除及伴随的 HBsAb 血清学转换是 HBV 感染者的终极治疗目标, 标志着乙肝的治愈。HBV cccDNA 作为 HBV 基因组的复制中间体、mRNA 及前基因组 RNA 的模板,

*通讯作者: 钱克莉

在 HBV 持续感染、治疗停止后病情复发及耐药等方面起着关键性作用^[2]。但临床常用监测抗病毒治疗效果的 HBVDNA 定量并不能完全反映肝内 HBV cccDNA 水平^[3]。研究表明血清 HBsAg 滴度可以反映肝内 HBV cccDNA 的水平以及 cccDNA 的转录活性^[4-6]。因此,血清 HBsAg 定量监测广泛应用于 HBV 抗病毒治疗时以预测抗病毒治疗效果及患者对抗病毒治疗的反应^[7-11]。但目前关于 HIV/HBV 共感染者 HBsAg 滴度监测的研究较少。本研究收集本单位 HIV/HBV 合并感染者,行以 TDF+3TC 为骨干的抗病毒治疗,并监测治疗过程中患者 HBsAg 滴度、HBV DNA 定量改变以及 HIV 相关因素包括 CD4+T 淋巴细胞、HIVRNA 定量改变情况,初步探讨 HIV/HBV 共感染病例进行高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 后 HBsAg 改变与机体免疫重建的关系,为临床 HIV/HBV 合并感染者早期行 HAART 以减少肝脏相关疾病发生及死亡的必要性提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象选择

表 1 基线一般人口学特征、HBV DNA 定量、HBsAg、ALT、HBV 基因型、CD4+T 淋巴细胞、HIVRNA 定量及治疗方案比较。

	HBsAg 阳性 (n=22)	HBsAg 阴性 (n=14)	P
年龄 (岁)	39±13	42±11	>.05
性别 (男性/女性)	19/3	12/2	
ALT (IQR)	27 (7-88)	22 (7-36)	>.05
HBV DNA 定量, log ₁₀ IU/mL, mean ± SD	5.99±1.48	3.44±2.08	<.01
HBsAg level, log ₁₀ IU/mL, mean ± SD	4.21±0.26	3.37±0.37	<.01
HBV genotype			
B	10	10	
C	12	4	
CD4+T 淋巴细胞, 个/ul, median (IQR)	266 (87-522)	285 (65-498)	>.05
HIV RNA 定量, log ₁₀ copies/mL, mean ± SD	4.73±0.46	4.43±0.44	>.05
治疗方案			
TDF+3TC+EFV	19	13	
TDF+3TC+LPV/r	1	0	
TDF+3TC+DTG	2	1	

1.3 统计学分析

所有数据均采用 SPSS19.0 统计学软件处理。HBVDNA 定量与 HBsAg 定量进行对数转换以改善

收集 2017 年-2019 年来我院就诊治疗的 HIV/HBV 共感染者共 36 名。纳入标准: ①年龄≥18 岁; ②抗 HIV-1/2 阳性; ③慢性 HBV 感染 (HBsAg 阳性>6 月)。排除标准: ①器官移植史; ②同时服用免疫调节药物或者免疫抑制药物 (包括干扰素和皮质类固醇); ③伴有肝细胞癌、失代偿性肝硬化; ④合并 HCV 或 HDV 感染。

1.2 研究方法

对入组患者行含替诺福韦及拉米夫定方案的 HAART。检测基线 HBsAg 滴度、HBV 基因型、HBVDNA 定量、HIVRNA 定量、CD4+T 淋巴细胞计数及 ALT 水平。在治疗过程中 (6 月, 12 月, 18 月, 24 月) 监测 HBsAg 滴度、HBV DNA 定量、ALT 以及 HIV 相关因素包括 CD4+T 淋巴细胞、HIVRNA 定量改变情况。根据基线 HBeAg 情况分组为 HBeAg 阳性组 22 例及 HBeAg 阴性组 14 例, 比较两组基线一般人口学特征、HBsAg 滴度、HBV 基因型、HBVDNA 定量、HIVRNA 定量、CD4+T 淋巴细胞计数及 ALT 等指标 (表 1)。

正态性。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数比较采用独立样本 t 检验, 多样本均数比较采用单因素方差分析, 两样本率的比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验,

相关分析采用 Pearson 相关分析或 Spearman 相关分析。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

本研究共纳入 36 例患者。研究人群的基线特征见表 1。大多数患者为男性 (80.5%), 平均年龄 $38 (\pm 13)$ 岁。根据患者基线时的 HBeAg 状态将其分为两组: HBeAg 阳性 ($n=22, 61%$) 和 HBeAg 阴性 ($n=14, 39%$)。基线 HBsAg 和 HBV DNA 定量水平分别为 $3.88 (\pm 0.51)$ 和 $4.99 (\pm 2.13)$ log IU/mL。HBsAg 和 HBV DNA 定量水平 HBeAg 阳性组患者较 HBeAg 阴性组高, 且二者呈正相关 ($r=0.84, p < 0.001$)。HBsAg 水平与 CD4+T 淋巴

细胞计数呈显著负相关 ($r=-0.59, p < 0.001$)。ALT 水平及 HIV RNA 定量与基线 HBsAg 水平无明显相关 ($P=0.55, P=0.26$)。

2.2 治疗后 HBsAg 下降情况

治疗 2 年期间 HBsAg, HBV DNA 定量, CD4+T 淋巴细胞计数, HIV RNA 定量及 ALT 水平的变化情况。HBsAg 水平在 HBeAg 阳性组及 HBeAg 阴性组均有下降, HBeAg 阳性组下降更明显 (0.93 Vs 0.56 log IU/mL, $P < 0.001$) (图 1)。HBeAg 阳性人群中 27% 的患者 HBsAg 水平至少下降 1log, 在 HBeAg 阴性组只有 8% 的患者下降大于 1log。

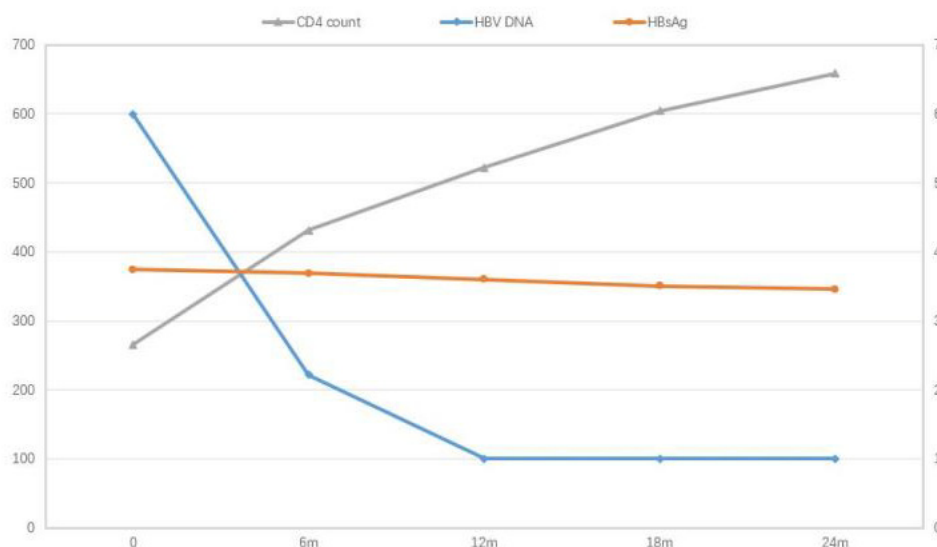


图 1 HBeAg 阳性组 HBsAg、HBV DNA 定量及 CD4+T 淋巴细胞变化。

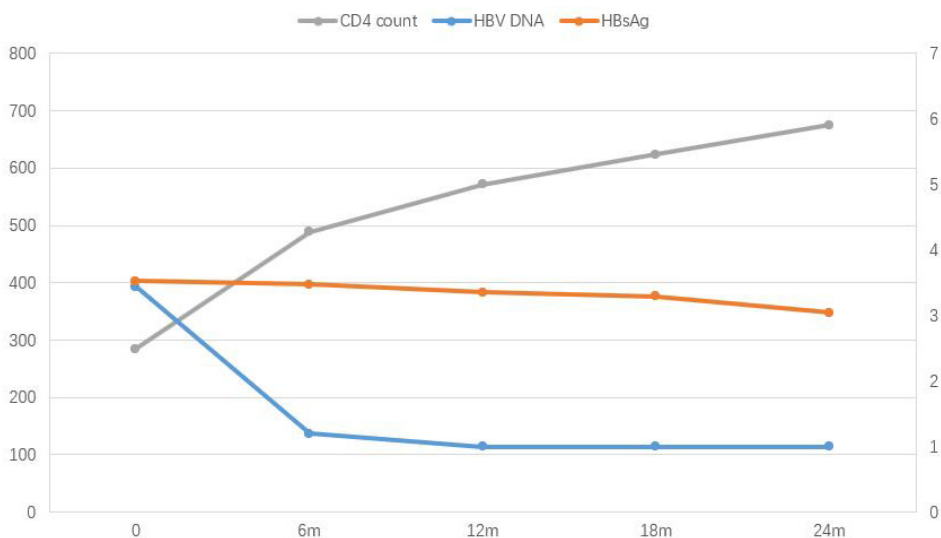


图 2 HBeAg 阴性组 HBsAg、HBV DNA 定量及 CD4+T 淋巴细胞变化

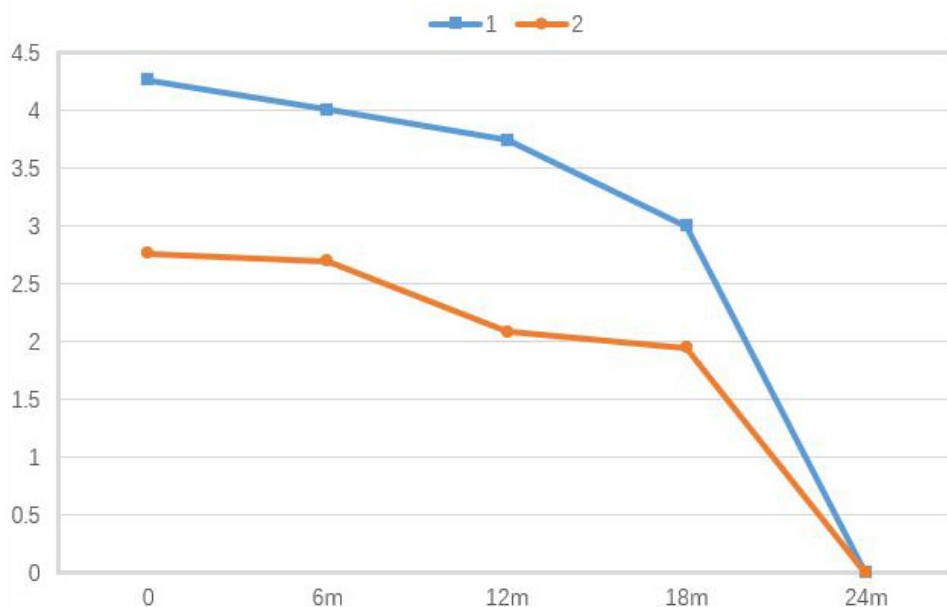


图 3 2 例 HBsAg 转阴患者 HBsAg 水平变化。

在 HAART 期间, 两组患者的 HBV DNA 定量及 HIV RNA 定量均稳步下降, 在治疗 2 年结束时均达到检测不出水平。HBsAg 水平与 HBV DNA 定量有明显相关 ($r=0.52$, $P<0.001$), 但与 HIV RNA 定量及 ALT 水平无明显相关。在治疗前 6 月, 小部分患者 (多数为 HBeAg 阳性) 有轻-中度 ALT 升高 ($<5ULN$)。

同时, 两组患者的 CD4+T 淋巴细胞计数在 HAART 后均有上升, 在治疗前半年上升速度最明显 (HBeAg 阳性组 150 ± 121 个/ul, HBeAg 阴性组 75 ± 56 个/ul)。HBsAg 下降值与治疗 2 年结束时 CD4+T 淋巴细胞计数有显著相关性 ($r=0.44$, $p=0.005$)。为进一步了解 HIV 相关的免疫缺陷与 HBsAg 水平之间的关系, 我们分析了 HAART 后免疫重建对 HBsAg 的影响。以 CD4+T 淋巴细胞计数净增值 ($\Delta CD4$) 高低代表患者免疫重建情况。治疗 2 年结束患者的平均 $\Delta CD4$ 297 ± 151 个/ul。 $\Delta CD4$ 与治疗时间 ($r=0.51$, $P=0.01$) 及 HBsAg 水平 ($r=0.43$, $P=0.01$) 均呈显著相关。 $\Delta CD4>200$ 个/ul 的患者 HBsAg 下降水平较 $\Delta CD4<200$ 个/ul 明显 (0.95 VS $0.41\log_{10}$ IU/mL, $P<0.01$), 提示 HBsAg 水平下降与免疫功能恢复有相关性。免疫重建对 HBsAg 水平的影响在 HBeAg 阳性组更为明显。

2.3 HBeAg 及 HBsAg 转阴

本研究中, 10 例 (45%) HBeAg 阳性患者出现 HBeAg 转阴, 两例 (5%) 出现 HBsAg 转阴。HBeAg 消失的患者基线 HBsAg 水平较低 (4.01 vs 4.33 log IU/mL, $P<0.01$)。治疗 2 年结束时, HBeAg 转阴的患者 HBsAg 水平下降为 $1.49\log$ IU/mL, HBeAg 仍阳性者 HBsAg 水平下降仅为 $0.53\log$ IU/mL ($P<0.001$)。两例 HBsAg 转阴的患者均来自于 HBeAg 阳性组, 其基线 HBsAg 水平较治疗结束时 HBsAg 仍阳性患者低 (3.56 vs 3.91 log IU/mL, $P<0.01$)。两例患者 HBsAg 水平均在治疗第 1 年下降明显 (>0.5 log₁₀ IU/mL), 且伴随明显的 CD4+T 淋巴细胞计数增长 (>200 个/ul)。

3 讨论

HBsAg 定量在乙肝自然史及抗病毒治疗疗效分析的作用越来越明显^[12, 13]。简言之, 较低的 HBsAg 滴度反映慢性乙型肝炎的免疫耐受期以及较少的病毒活动。患者在抗病毒治疗过程中, 如果 HBsAg 下降较迅速, 也更容易达到血清学目标如 HBeAg 的转换或者 HBsAg 清除, 以及病毒学目标包括持久的病毒抑制。有研究指出在 HIV/HBV 共感染患者中低 CD4+T 淋巴细胞水平示 HBV DNA 持续存在的危险因素之一^[14, 15]。目前在 HIV/HBV 共感染人群中关于影响 HBsAg 下降或消失的研究较少, 本研究通过观察 36 例 HIV/HBV 共感染患者在抗病毒治疗前后的相关指标, 并分析 HBsAg 水平

改变情况, 进而分析影响 HBsAg 改变的相关因素。

本研究发现 HBeAg 阳性组患者基线 HBsAg 水平较 HBeAg 阴性组高, 这一现象在 HBV 单纯感染的患者同样存在。HBeAg 阳性患者在接受 2 年的 HAART 后, HBsAg 水平下降 0.82 log IU/mL, HBeAg 阴性组患者 HBsAg 水平下降较低。

在单纯 HBV 感染患者行核(昔)酸类似物抗病毒治疗中, 仅有 2% 的患者可达到 HBsAg 消失这一目标^[16,17]。即便使用强效抗病毒药物如恩替卡韦或替诺福韦, HBsAg 转阴依然不多见, 尤其是在亚洲人群 HBsAg 转阴更为少见。在一项包含 95 名亚洲 HBV 患者的研究中^[18], 在经过恩替卡韦抗病毒治疗 24 月后无 HBsAg 转阴患者; 在另两个较大规模的替诺福韦治疗单纯 HBV 感染者的研究中, 在非亚洲人群 HBsAg 转移率为 3-8%^[19], 而亚洲人群为 0%^[20]。这些研究提示直接抑制 HBV 聚合酶的药物对 HBsAg 水平影响有限。在我们的研究中, 2 例患者在治疗 2 年后获得 HBsAg 转阴, 6 例 HBeAg 阳性患者的 HBsAg 水平下降至少 1log。所有这些患者都有一个共性: HBsAg 快速下降并伴随明显的 CD4+T 淋巴细胞计数上升。这个现象提示在 HIV/HBV 共感染患者中, HAART 后免疫重建对 HBV 清除有重要的作用。含有对 HBV 有抑制作用的抗逆转病毒治疗, 不仅仅对 HBV 复制有直接抑制作用, 伴随抗病毒治疗而来的免疫重建可以促进 HBV 的清除。这也提示 HIV/HBV 共感染人群中 HBsAg 清除是 HAART 导致的 CD4+T 淋巴细胞计数上升的继发效应, 而非替诺福韦/拉米夫定对病毒的直接抑制作用。

我们的研究发现, 2 例 HBsAg 清除的患者在 HAART 治疗第一年, 其 HBsAg 下降明显 ($> 0.5 \log_{10}$ IU/mL)。抗病毒治疗过程中 HBsAg 早期快速下降的动力学高度预示 HBsAg 的清除, 这一现象在 HBV 单纯感染患者采用替比夫定抗病毒治疗时也有发现^[21]。

同时, 本研究发现 HIV/HBV 共感染者 HAART 中 HBsAg 水平下降多见于 HBeAg 阳性者, 并且如果 HBeAg 转阴者其 HBsAg 水平下降更明显。这两个现象在 HBV 单纯感染者中也有发现, 提示除了充分的病毒抑制, 基线 HBeAg 状态及 HBeAg 阴转对 HBsAg 清除也有重要的作用^[22, 23]。

本研究仍有许多不足之处, 首先是入组患者量较小, 其次是观察时间也只有 2 年。但本研究的重要意义也是显而易见的, 这是国内第一个关于 HIV/HBV 共感染者在 HAART 后 HBsAg 动态观察的研究。我们的结果也清晰的证实 HBsAg 定量是 HIV/HBV 共感染患者 HAART 中预测 HBsAg 清除的有用手段; HBsAg 水平改变与 CD4+T 淋巴细胞水平以及 HBsAg 清除者在 HAART 治疗第一年 HBsAg 快速下降, 都证实了免疫重建对 HBsAg 下降的重要性。

由于 HIV 患者需要长期终身服药, 一方面随着患者老龄化, 需要合并使用的药物增多, 另一方面在长期治疗中维持且提高患者治疗依从性, 都对 HIV 抗病毒治疗方案的简化提出新要求。因此, HIV/HBV 共感染者在 HAART 后, 监测 HBsAg 水平使得预测 HBsAg 清除时间以及随之的替诺福韦或者拉米夫定的撤除变得不再遥不可及。

参考文献

- [1] Hepatitis B.: World Health Organization; 2011.
- [2] Mallet VO, Dhalluinvenier V, Verkarre V et al. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection[J]. *Antiviral Therapy*. 2007, 12(2): 279-283.
- [3] Unal ER. HIV-HBV Coinfection — A Global Challenge[J]. *New England Journal of Medicine*. 2012, 367(24): 1749-1752.
- [4] Quasdorff M, Protzer U. Control of hepatitis B virus at the level of transcription[J]. *Journal of Viral Hepatitis*. 2010, 17(8): 527-536.
- [5] Sung JJ, Wong ML, Bowden S et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy[J]. *Gastroenterology*. 2005, 128(7): 1890-1897.
- [6] Chan HLY, Wong VWS, Tse AML et al. Serum Hepatitis B Surface Antigen Quantitation Can Reflect Hepatitis B Virus in the Liver and Predict Treatment Response[J]. *Clinical Gastroenterology & Hepatology the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2007, 5(12): 1462-1468.

- [7] Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy[J]. *Gastroenterology*. 2004, 126(7): 1750-1758.
- [8] Volz T, Lutgehetmann M, Wachtler P et al. Impaired Intrahepatic Hepatitis B Virus Productivity Contributes to Low Viremia in Most HBeAg-Negative Patients[J]. *Gastroenterology*. 2007, 133(3): 843-852.
- [9] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: A guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*. 2009, 49(4): 1141-1150.
- [10] Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective[J]. *J Hepatol*. 2010, 52(4): 514-522.
- [11] Wursthorn K, Jung M, Riva A et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients[J]. *Hepatology*. 2010, 52(5): 1611-1620.
- [12] Peng, C.Y., et al., Early serum HBsAg level as a strong predictor of sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012. 35(4): p. 458-68.
- [13] Reijnders, J.G., et al., Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol*, 2011. 54(3): p. 449-54.
- [14] Landrum, M.L., et al., The effect of human immunodeficiency virus on hepatitis B virus serologic status in co-infected adults. *PLoS One*, 2010. 5(1): p. e8687.
- [15] Bodsworth, N.J., D.A. Cooper, and B. Donovan, The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis*, 1991. 163(5): p. 1138-40.
- [16] Chang, T.T., et al., A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006. 354(10): p. 1001-10.
- [17] Marcellin, P., et al., Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003. 348(9): p. 808-16.
- [18] Lee, J.M., et al., Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology*, 2011. 53(5): p. 1486-93.
- [19] Heathcote, E.J., et al., Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2011. 140(1): p. 132-43.
- [20] Pan, C.Q., et al., Similar efficacy and safety of tenofovir in Asians and non-Asians with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2015. 21(18): p. 5524-31.
- [21] Wursthorn, K., et al., Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology*, 2010. 52(5): p. 1611-20.
- [22] Zoutendijk, R., et al., Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss. *J Infect Dis*, 2011. 204(3): p. 415-8.
- [23] Manesis, E.K., et al., Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther*, 2007. 12(1): p. 73-82.

收稿日期: 2021 年 12 月 10 日

出刊日期: 2022 年 1 月 12 日

引用本文: 李冰洁, 钱克莉, 田小星, HIV/HBV 共感染者抗病毒治疗 2 年 HBsAg 水平监测的相关研究[J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(1): 13-18.
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220025

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS