

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH250810

聚乙二醇干扰素 α -2b治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者 发生HBsAg清除的影响因素以及预测模型的构建

张映媛¹, 许丹青¹, 木 唤¹, 何愿强¹, 王远珍², 刘春云¹, 李卫昆¹, 牟春燕¹, 刘 立¹

1 昆明市第三人民医院云南省传染病临床医学中心, 昆明 650041

2 大理大学公共卫生学院, 云南大理 671000

通信作者: 刘立, liuli197210@163.com (ORCID: 0000-0001-7712-4931); 牟春燕, 784652835@qq.com (ORCID: 0009-0000-7301-3302)

摘要: 目的 探讨HBeAg阴性慢性乙型肝炎(CHB)患者在接受聚乙二醇干扰素(PEG-IFN- α -2b)治疗后发生HBsAg清除的预测因素,比较不同特征下各指标对HBsAg清除率的影响,建立联合预测模型,并评估模型的诊断价值。方法 收集2021年5月—2023年5月于昆明市第三人民医院就诊的HBeAg阴性的CHB患者,共125例,入组患者使用PEG-IFN- α -2b联合核苷(酸)类似物(NUC)治疗,疗程满48周,分为HBsAg清除组和HBsAg未清除组,分别观察患者一般资料和治疗中不同时间节点的血清学生化指标、病毒学指标。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,不同时间点比较采用多配对样本秩和检验的Friedman检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。Logistic回归分析筛选变量,建立多参数联合预测模型,采用受试者操作特征曲线(ROC曲线)评价单个指标以及联合预测模型对HBsAg清除的诊断价值。结果 两组患者治疗前基线HBsAg水平($Z=-3.997$)和治疗经历($\chi^2=8.221$)差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。治疗中WBC($\chi^2=104.944$)、中性粒细胞(NEUT)($\chi^2=132.036$)、PLT($\chi^2=162.881$)、促甲状腺激素(TSH)($\chi^2=83.304$)逐渐下降(P 值均 <0.05),ALT($\chi^2=157.618$)、AFP($\chi^2=159.472$)逐渐升高(P 值均 <0.05)。治疗48周时两组患者治疗经历($OR=0.232, 95\%CI: 0.071 \sim 0.753$)、HBsAg基线值($OR=13.423, 95\%CI: 3.276 \sim 54.997$)、HBsAg治疗12周较基线下降水平($OR=0.143, 95\%CI: 0.040 \sim 0.515$)、治疗过程中ALT最大值($OR=0.986, 95\%CI: 0.980 \sim 0.993$)、治疗过程中TSH最小值($OR=3.281, 95\%CI: 1.413 \sim 7.619$)是HBsAg清除的独立影响因素(P 值均 <0.05)。构建HBsAg清除的联合预测模型 $Y=-1.603-1.462 \times$ 治疗经历 $+2.597 \times$ HBsAg基线值 $-1.944 \times$ HBsAg治疗12周较基线下降水平 $-0.014 \times$ 治疗中ALT最大值 $+1.188 \times$ 治疗中TSH最小值。单个指标预测HBsAg清除的ROC曲线下面积(AUC)从高到低依次为治疗中ALT最大值(AUC=0.824)、HBsAg基线值(AUC=0.727)、治疗中TSH最小值(AUC=0.707)、HBsAg治疗12周较基线下降水平(AUC=0.641)、治疗经历(AUC=0.636),而联合模型的预测价值更高(AUC=0.921);联合预测模型的诊断效能与单一指标比较,显著提升(P 值均 <0.05)。结论 由HBsAg基线值、HBsAg治疗12周较基线下降水平、治疗中ALT最大值、治疗中TSH最小值等构建的联合预测模型对PEG-IFN- α -2b治疗HBeAg阴性的CHB患者48周发生HBsAg清除的预测价值较高,可为筛选适合治疗的患者和预测临床治愈提供参考。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 干扰素 α ; 乙型肝炎e抗原; 乙型肝炎表面抗原

基金项目: 云南省科技计划项目(2017FH001-088)

Analysis of influencing factors and construction of predictive model for HBsAg clearance in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B treated with PEG-IFN- α -2b

ZHANG Yingyuan¹, XU Danqing¹, MU Huan¹, HE Yuanqiang¹, WANG Yuanzhen², LIU Chunyun¹, LI Weikun¹, MOU Chunyan¹, LIU Li¹

1. Yunnan Infectious Disease Clinical Medical Center, Kunming Third People's Hospital, Kunming 650041, China; 2. School of Public Health, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China

Corresponding authors: LIU Li, liuli197210@163.com (ORCID: 0000-0001-7712-4931); MOU Chunyan, 784652835@qq.com

(ORCID: 0009-0000-7301-3302)

Abstract: Objective To investigate the predictive factors for the occurrence of HBsAg clearance in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) receiving peginterferon alfa-2b (PEG-IFN- α -2b) treatment, analyze the effects of various indicators on the HBsAg clearance rate under different characteristics, and construct and evaluate a combined predictive model. **Methods** We included 125 patients with HBeAg-negative CHB at Kunming Third People's Hospital from May 2021 to May 2023. After treatment with PEG-IFN- α -2b combined with nucleoside analogues for a course of 48 weeks, they were divided into HBsAg clearance group and HBsAg non-clearance group. Their general information and serological, biochemical, and virological indicators at different time points during treatment were recorded. Continuous data in normal distribution were compared using the *t* test. Continuous data in non-normal distribution were compared using the Mann-Whitney *U* test, and comparisons across different time points were performed using the multiple paired-sample Friedman test. Categorical data were compared using the χ^2 test. A Logistic regression analysis was used to select variables to establish a combined multi-parameter predictive model. Receiver operating characteristic (ROC) curves were generated to evaluate the diagnostic value of individual indicators and the combined predictive model for HBsAg clearance. **Results** Before treatment, there were significant differences in baseline HBsAg level ($Z=-3.997, P<0.05$) and treatment history ($\chi^2=8.221, P<0.05$) between the two groups. During treatment, gradually decreasing trends were observed in white blood cell count ($\chi^2=104.944$), neutrophil count ($\chi^2=132.036$), platelet count ($\chi^2=162.881$), and thyroid-stimulating hormone level (TSH, $\chi^2=83.304$, all $P<0.05$), while alanine aminotransferase (ALT, $\chi^2=157.618$) and alpha fetoprotein ($\chi^2=159.472$) showed gradually increasing trends (both $P<0.05$). At 48 weeks of treatment, treatment history (odds ratio [OR]=0.232, 95% confidence interval [CI]: 0.071—0.753), baseline HBsAg level (OR=13.423, 95%CI: 3.276—54.997), the extent of decrease in HBsAg from baseline after 12 weeks of treatment (OR=0.143, 95%CI: 0.040—0.515), the maximum ALT level during treatment (OR=0.986, 95%CI: 0.980—0.993), and the minimum TSH level during treatment (OR=3.281, 95%CI: 1.413—7.619) were independent factors affecting HBsAg clearance (all $P<0.05$). A combined predictive model for HBsAg clearance was built: $Y=-1.603-1.462\times$ treatment history $+2.597\times$ baseline HBsAg value $-1.944\times$ the extent of HBsAg reduction from baseline after 12 weeks of treatment $-0.014\times$ the maximum ALT value during treatment $+1.188\times$ the minimum TSH value during treatment. The diagnostic value of the individual indicators for HBsAg clearance from high to low was as following: the maximum ALT value during treatment (AUC=0.824), baseline HBsAg value (AUC=0.727), the minimum TSH value during treatment (AUC=0.707), the extent of HBsAg reduction from baseline after 12 weeks of treatment (AUC=0.641), and treatment history (AUC=0.636). The combined model showed better predictive performance than the individual indicators, with the AUC being 0.921 (all $P<0.05$). **Conclusion** The combined model, constructed with baseline HBsAg value, the extent of HBsAg reduction from baseline after 12 weeks of treatment, the maximum ALT value during treatment, and the minimum TSH value during treatment, has high predictive value for the occurrence of HBsAg clearance in patients with HBeAg-negative CHB after 48 weeks of treatment with PEG-IFN- α -2b, which can provide a reference for identifying suitable patients for treatment and predicting clinical outcome.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Interferon-alpha; Hepatitis B e Antigens; Hepatitis B Surface Antigens

Research funding: Yunnan Province Science and Technology Plan Project (2017FH001-088)

HBV感染是全球重大公共卫生问题,其复制会诱导肝细胞免疫损伤,目前尚无针对特异性靶向共价闭合环状DNA(cccDNA)的药物,无法彻底清除肝内cccDNA达到完全治愈,肝脏持续处于炎症活动状态,从而进展为肝纤维化,甚至失代偿期肝硬化、肝细胞癌(HCC)等,如何通过药物最大限度提高抗病毒疗效、减轻肝脏炎症一直是临床所追求的主要目标^[1]。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》^[2]首次提出临床治愈,即将持续病毒学应答且HBsAg阴转、ALT复

常、肝组织病变轻微或无病变作为慢性乙型肝炎(CHB)患者治疗的目标,我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》强调对于条件合适的患者应当追求临床治愈^[3],这提示如何选择条件合适的患者将成为关键。聚乙二醇干扰素 α -2b(PEG-IFN- α -2b)对HBV具有相对持久的病毒学应答率和免疫调控的双重作用^[4],部分患者通过治疗已获得临床治愈,但关于CHB患者发生HBsAg清除的影响因素研究的观点不一^[5]。本文旨在探讨PEG-IFN- α -2b治疗HBeAg阴性的CHB患者48

周获得HBsAg清除的影响因素,为实现临床治愈提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2021年5月—2023年5月于昆明市第三人民医院就诊并给予PEG-IFN- α -2b治疗的HBeAg阴性的CHB患者。

1.2 纳入标准 (1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[3]中CHB诊断标准同时HBeAg阴性者(2022年之前纳入的患者按照2022年版指南重新诊断);(2)18岁 \leq 年龄 \leq 65岁;(3)ALT \leq 10倍正常值上限(ULN);(4)使用PEG-IFN- α -2b治疗,疗程满48周。

1.3 排除标准 (1)合并慢性HCV或HDV感染;(2)合并人类免疫缺陷病毒(HIV)和梅毒感染者;(3)合并有酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝炎、失代偿期肝硬化(Child-Pugh评分 \geq 5分);(4)合并肝癌或其他部位肿瘤;(5)合并系统自身免疫性疾病、严重感染、心力衰竭、未控制稳定的糖尿病、甲状腺疾病等其他器官功能障碍;(6)妊娠或短期内有妊娠计划者;(7)近半年内使用过PEG-IFN- α 、IFN、糖皮质激素、抗肿瘤药物等免疫调节剂患者。

1.4 治疗方法 入组患者中分别口服使用4种核苷(酸)类似物(NUC):恩替卡韦(entecavir, ETV)和艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide, TMF)、富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)、富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)治疗。ETV 0.5 mg/次,口服,1次/d;TMF 25 mg/次,口服,1次/d;TDF 300 mg/次,口服,1次/d;TAF 25 mg/次,口服,1次/d。在NUC治疗的基础上联合PEG-IFN- α -2b治疗,135~180 μ g/次,皮下注射,1次/周,疗程满48周(PEG-IFN- α -2b的剂量和疗程由专科医师依据患者体质量、耐受情况、复查检验结果等情况综合决定)。如果出现中性粒细胞(NEUT) $<0.50 \times 10^9/L$ 、PLT $<25 \times 10^9/L$ 或发生严重不良事件,则停止治疗^[6]。根据48周时是否实现临床治愈将患者分为HBsAg清除组和HBsAg未清除组。

1.5 观察指标 (1)一般资料:性别、年龄、治疗方案和治疗经历等;(2)血清学生化指标、病毒学指标:HBV DNA,肝硬度值(LSM)、ALT、TBil、AFP、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、WBC、NEUT、Hb和PLT等以及基线、治疗12周、治疗24周时NEUT、PLT、ALT、TSH、AFP、HBV DNA、HBsAg;(3)治疗期间的不良反应。

1.6 统计学方法 采用SPSS 27.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。非正态分布数据的同组间不同时间点比较采用多配对样本秩和检验的Friedman检验,两两比较时,采用Bonferroni法对 P 值进行校正。应用单因素和多因素Logistic回归分析实现临床治愈的影响因素,并构建联合预测模型。采用受试者操作特征曲线(ROC曲线)分析单个指标以及联合预测模型对临床治愈的诊断价值,比较各指标敏感度、特异度、最佳截断值、约登指数;采用DeLong检验比较ROC曲线下面积(AUC)的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共入组125例患者,其中男88例(70.40%),女37例(29.60%),平均(34.07 \pm 12.46)岁;根据48周时HBsAg是否清除分为HBsAg清除组($n=37$)和HBsAg未清除组($n=88$),两组基线资料对比发现,基线HBsAg水平和治疗经历差异均有统计学意义(P 值均 <0.05),其余指标差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表1)。

2.2 治疗前后生化指标的变化 HBeAg阴性CHB患者采用PEG-IFN- α -2b联合NUC治疗过程中,WBC、NEUT、PLT、TSH逐渐下降(P 值均 <0.05),ALT、AFP逐渐升高(P 值均 <0.05)(表2)。

2.3 单因素和多因素Logistic回归分析影响因素 单因素Logistic分析结果显示,治疗48周时两组患者治疗经历($OR=0.320, 95\%CI: 0.144 \sim 0.708$)、HBsAg基线值($OR=2.102, 95\%CI: 1.481 \sim 2.983$)、HBsAg治疗12周较基线下降水平($OR=1.473, 95\%CI: 1.092 \sim 1.988$)、HBsAg治疗24周较基线下降水平($OR=1.832, 95\%CI: 1.317 \sim 2.548$)、治疗过程中ALT最大值($OR=0.992, 95\%CI: 0.988 \sim 0.997$)、治疗过程中TSH最小值($OR=2.718, 95\%CI: 1.476 \sim 5.003$)是HBsAg清除的影响因子(P 值均 <0.05)。多因素Logistic分析结果显示,治疗48周时两组患者治疗经历($OR=0.232, 95\%CI: 0.071 \sim 0.753$)、HBsAg基线值($OR=13.423, 95\%CI: 3.276 \sim 54.997$)、HBsAg治疗12周较基线下降水平($OR=0.143, 95\%CI: 0.040 \sim 0.515$)、治疗过程中ALT最大值($OR=0.986, 95\%CI: 0.980 \sim 0.993$)、治疗过程中TSH最小值($OR=3.281, 95\%CI: 1.413 \sim 7.619$)是HBsAg清除的独立影响因素(P 值均 <0.05)(表3)。构建

表1 125例 HBeAg 阴性 CHB 患者 PEG-IFN- α -2b 联合 NUC 治疗的基线特征Table 1 Baseline characteristics of PEG-IFN- α -2b combined with NUC treatment in 127 HBeAg negative CHB patients

指标	总计(n=125)	48周时 HBsAg 状态		统计值	P 值
		HBsAg 清除组(n=37)	HBsAg 未清除组(n=88)		
性别[例(%)]				$\chi^2=0.136$	0.712
男	88(70.40)	24(64.86)	54(61.36)		
女	37(29.60)	13(35.14)	34(38.64)		
年龄(岁)	34.07 \pm 12.46	35.59 \pm 13.50	33.42 \pm 12.02	$t=0.885$	0.378
治疗经历[例(%)]				$\chi^2=8.221$	0.004
经治联合	47(37.60)	21(56.76)	26(29.55)		
初治联合	78(62.40)	16(43.24)	62(70.45)		
治疗方案[例(%)]				$\chi^2=2.765$	0.429
PEG-IFN- α -2b 联合 TEV	44(35.20)	9(24.32)	35(39.77)		
PEG-IFN- α -2b 联合 TMF	38(30.40)	13(35.14)	25(28.41)		
PEG-IFN- α -2b 联合 TDF	25(20.00)	9(24.32)	16(18.18)		
PEG-IFN- α -2b 联合 TAF	18(14.40)	6(16.22)	12(13.64)		
HBV DNA 状态				$\chi^2=2.637$	0.104
阳性	68(54.40)	16(43.24)	36(40.91)		
阴性	57(45.60)	21(56.76)	52(59.09)		
HBsAg (\log_{10} IU/mL)	3.04(2.03 ~ 3.89)	1.94(0.78 ~ 3.33)	3.12(2.57 ~ 3.94)	$Z=-3.997$	<0.001
WBC ($\times 10^9$ /L)	5.14 \pm 1.57	5.17 \pm 1.90	5.13 \pm 1.44	$t=0.102$	0.919
NEUT($\times 10^9$ /L)	2.65(1.71 ~ 3.30)	2.31(1.51 ~ 3.27)	2.65(1.75 ~ 3.29)	$Z=-0.430$	0.667
Hb(g/L)	155.95 \pm 28.15	153.56 \pm 31.88	156.94 \pm 26.61	$t=-0.605$	0.546
PLT($\times 10^{12}$ /L)	212.00(159.50 ~ 257.00)	221.00(167.00 ~ 263.00)	211.00(164.25 ~ 258.25)	$Z=-0.914$	0.361
TBil(μ mol/L)	13.00(9.45 ~ 19.20)	13.60(9.80 ~ 19.40)	12.75(9.55 ~ 17.83)	$Z=-0.357$	0.721
ALT(U/L)	46.00(23.00 ~ 105.00)	49.00(23.00 ~ 125.00)	43.00(22.25 ~ 99.50)	$Z=-0.281$	0.778
TSH(μ IU/mL)	2.67(2.16 ~ 3.87)	2.72(2.16 ~ 3.69)	2.62(2.15 ~ 4.15)	$Z=-0.327$	0.744
AFP(ng/mL)	2.80(2.14 ~ 1.05)	2.92(1.97 ~ 4.74)	2.78(2.11 ~ 3.89)	$Z=-0.149$	0.882
LSM(kPa)	6.37(4.80 ~ 8.95)	6.60(4.50 ~ 8.90)	6.20(4.70 ~ 9.30)	$Z=-0.008$	0.994

表2 HBeAg 阴性 CHB 患者经 PEG-IFN- α -2b 联合 NUC 治疗前后生化指标的变化Table 2 Changes of biochemical indexes of HBeAg negative CHB patients before and after PEG-IFN- α -2b combined with NUC treatment

指标	基线	治疗 12 周	治疗 24 周	χ^2 值	P 值
WBC($\times 10^9$ /L)	5.16(4.21 ~ 5.94)	3.52(2.85 ~ 4.51) ¹⁾	3.25(2.61 ~ 4.33) ¹⁾	104.944	<0.001
NEUT($\times 10^9$ /L)	2.65(1.71 ~ 3.30)	1.47(1.16 ~ 1.85) ¹⁾	1.05(0.82 ~ 1.51) ¹⁾²⁾	132.036	<0.001
PLT($\times 10^{12}$ /L)	212.0(159.50 ~ 257.00)	132.00(99.00 ~ 159.50) ¹⁾	98.00(80.00 ~ 131.00) ¹⁾²⁾	162.881	<0.001
ALT(U/L)	46.00(23.00 ~ 105.00)	52.00(39.50 ~ 94.50)	100.00(61.00 ~ 158.50) ¹⁾²⁾	157.618	<0.001
TSH(μ IU/mL)	2.67(2.16 ~ 3.87)	2.14(1.25 ~ 3.25)	1.59(0.89 ~ 2.26) ¹⁾²⁾	83.304	<0.001
AFP(ng/mL)	2.80(2.14 ~ 4.05)	4.52(2.70 ~ 6.50) ¹⁾	8.16(5.32 ~ 13.81) ¹⁾²⁾	159.472	<0.001

注:与基线比较,1) $P<0.05$;与治疗 12 周比较,2) $P<0.05$ 。

HBsAg 清除的联合预测模型 $Y=-1.603-1.462 \times$ 治疗经历 $+2.597 \times$ HBsAg 基线值 $-1.944 \times$ HBsAg 治疗 12 周较基线下降水平 $-0.014 \times$ 治疗中 ALT 最大值 $+1.188 \times$ 治疗中 TSH 最小值。

2.4 单个指标以及联合预测模型的诊断价值比较 单个指标预测 HBsAg 清除效能从高到低依次为治疗中 ALT 最大值(AUC=0.824)、HBsAg 基线值(AUC=0.727)、治疗中 TSH 最小值(AUC=0.707)、HBsAg 治疗 12 周较基线下降水平(AUC=0.641)、治疗经历(AUC=0.636),而联合模

型的预测价值更高(AUC=0.921)。运用 Delong 检验将联合预测模型的 AUC 分别与单个指标的 AUC 进行比较,结果显示联合预测模型的诊断效能较单一指标均得到提升(P 值均 <0.05)(表4、图1)。

2.5 比较不同特征下 HBsAg 清除率 治疗经历为经治联合时 HBsAg 清除率为 44.68%,经治联合和初治联合组间比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.221, P=0.004$);HBsAg 基线值 $\leq 2.13 \log_{10}$ IU/mL 时 HBsAg 清除率为 65.63%,与 HBsAg 基线值 $>2.13 \log_{10}$ IU/mL 比较,差异有统计学意义($\chi^2=26.787, P<$

表3 单因素和多因素Logistic回归分析HBeAg阴性CHB患者治疗48周HBsAg清除的影响因素
Table 3 Univariate and multivariate Logistic regression analysis of influencing factors on HBsAg clearance in HBeAg negative CHB patients after 48 weeks of treatment

指标	单因素分析				多因素分析			
	β 值	P值	OR	95%CI	β 值	P值	OR	95%CI
性别(男/女)	-0.368	0.381	0.692	0.304 ~ 1.575				
年龄(岁)	-0.014	0.375	0.986	0.956 ~ 1.017				
治疗经历(经治联合/初治联合)	-1.141	0.005	0.320	0.144 ~ 0.708	-1.462	0.015	0.232	0.071 ~ 0.753
HBV DNA状态(阴性/阳性)	-0.640	0.107	0.527	0.243 ~ 1.147				
HBsAg基线值(\log_{10} IU/mL)	0.743	<0.001	2.102	1.481 ~ 2.983	2.597	<0.001	13.423	3.276 ~ 54.997
HBsAg 12周较基线下降水平(\log_{10} IU/mL)	0.388	0.011	1.473	1.092 ~ 1.988	-1.944	0.003	0.143	0.040 ~ 0.515
HBsAg 24周较基线下降水平(\log_{10} IU/mL)	0.605	<0.001	1.832	1.317 ~ 2.548	0.370	0.135	1.447	0.892 ~ 2.349
治疗中WBC最小值($\times 10^9/L$)	0.186	0.346	1.204	0.818 ~ 1.772				
治疗中NEUT最小值($\times 10^9/L$)	1.243	0.081	3.468	0.857 ~ 14.030				
治疗中PLT最小值($\times 10^{12}/L$)	0.010	0.108	1.010	0.998 ~ 1.022				
治疗中ALT最大值(U/L)	-0.008	0.001	0.992	0.988 ~ 0.997	-0.014	<0.001	0.986	0.980 ~ 0.993
治疗中TSH最小值($\mu IU/mL$)	1.000	0.001	2.718	1.476 ~ 5.003	1.188	0.006	3.281	1.413 ~ 7.619
治疗中AFP最大值(ng/mL)	-0.032	0.071	0.968	0.935 ~ 1.003				

表4 单个指标以及联合预测模型诊断价值比较
Table 4 Comparison of diagnostic value between individual indicators and combined predictive model

指标	AUC	截断值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	95%CI	Z值	P值
治疗经历(经治联合/初治联合)	0.636		0.273	56.80	70.50	0.527 ~ 0.745	-5.794	<0.001
HBsAg基线值(\log_{10} IU/mL)	0.727	2.13	0.443	56.80	87.50	0.624 ~ 0.830	-3.766	<0.001
HBsAg 12周较基线下降水平(\log_{10} IU/mL)	0.641	1.81	0.348	56.80	75.00	0.535 ~ 0.748	-4.911	<0.001
治疗中ALT最大值(U/L)	0.824	152.00	0.594	73.00	86.40	0.612 ~ 0.802	-2.077	0.006
治疗中TSH最小值($\mu IU/mL$)	0.707	1.26	0.427	75.50	67.00	0.612 ~ 0.802	-4.133	<0.001
联合预测	0.921		0.758	83.80	92.00	0.866 ~ 0.975		

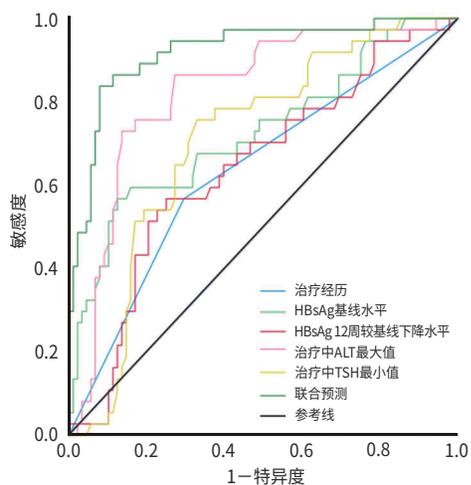


图1 单个指标以及联合预测模型预测48周HBsAg清除的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of individual indicators and combined predictive model for HBsAg clearance at 48 weeks

0.001); 治疗中ALT最大值 ≥ 152 U/L的HBsAg清除率为70.00%,与治疗中ALT最大值 < 152 U/L比较,差异有统计学意义($\chi^2=46.073, P<0.001$); 治疗中TSH最小值 $\leq 1.26 \mu IU/mL$

的HBsAg清除率为48.28%,与治疗中TSH最小值 $> 1.26 \mu IU/mL$ 比较,差异有统计学意义($\chi^2=18.112, P<0.001$) (表5)。

3 讨论

HBV感染导致肝脏处于慢性炎症刺激状态,肝细胞反复经历坏死和修复的过程可增加失代偿期肝硬化、HCC的发病率。现阶段的目标要追求患者停药后仍能维持HBsAg清除(伴或不伴抗-HBs出现)同时HBV DNA检测不到的临床治愈,这意味着患者对HBV能处于持续免疫控制状态,肝功能和肝组织学得到改善,从而提高生存质量^[7]。HBsAg清除是临床治愈的重要标志,长期使用NUC或有限疗程IFN治疗能在一定程度上促进HBsAg清除,降低不良结局的发生。目前临床常见抗病毒药物对cccDNA均无直接作用,单用NA或IFN难以维持免疫学应答状态,利用这两种药物的不同作用机制,将NUC和IFN联合治疗,能互补协同提高CHB患者临床治愈率^[8-9]。

基于PEG-IFN- α 治疗的多项研究表明,治疗前基线

表5 不同特征下 HBsAg 的清除率比较

Table 5 Comparison of the HBsAg clearance rates in CHB patients with different characteristics

指标	例数	HBsAg 清除	HBsAg 未清除	χ^2 值	P 值
治疗经历[例(%)]				8.221	0.004
经治联合	47	21(44.68)	26(55.32)		
初治联合	78	16(20.51)	62(79.49)		
HBsAg 基线值[例(%)]				26.787	<0.001
$\leq 2.13 \log_{10}$ IU/mL	32	21(65.63)	11(34.37)		
$> 2.13 \log_{10}$ IU/mL	93	16(17.20)	77(82.80)		
HBsAg 治疗12周较基线下降水平[例(%)]				1.266	0.261
$\geq 1.81 \log_{10}$ IU/mL	82	27(32.93)	55(67.07)		
$< 1.81 \log_{10}$ IU/mL	43	10(23.26)	33(76.74)		
治疗中ALT最大值[例(%)]				46.073	<0.001
≥ 152 U/L	40	28(70.00)	12(30.00)		
< 152 U/L	85	9(10.59)	76(89.41)		
治疗中TSH最小值[例(%)]				18.112	<0.001
$\leq 1.26 \mu$ IU/mL	58	28(48.28)	30(51.72)		
$> 1.26 \mu$ IU/mL	67	9(13.43)	58(86.57)		

HBsAg 水平越低, HBsAg 后期的清除率就越高, 故多数学者将基线 HBsAg $<1\ 500$ IU/mL 作为选择 PEG-IFN- α 治疗优势人群的节点, 可使联合治疗中 HBsAg 的清除率得到更大提升^[10-13]。Li 等^[14]针对基线 HBsAg <200 IU/mL CHB 患者短期 PEG-IFN- α -2b 治疗效果的研究提出, 基线 HBsAg 水平是 HBsAg 清除的重要预测因素。Zhong 等^[15]在 PEG-IFN- α -2b 治疗 HBeAg 阴性 CHB 患者实现功能性治愈的研究中发现, 基线 HBsAg <182 IU/mL、第 24 周 HBsAg <4 IU/mL 和第 24 周 HBsAg 下降 >12 IU/mL 是预测 HBsAg 消失的良好指标。Iannazzo 等^[16]研究中基线 HBsAg 定量是 HBsAg 清除最重要的因素, 当基线 HBsAg <100 IU/mL 时, HBsAg 清除率可达 53.9%。顾琳琳等^[17]研究也发现当基线 HBsAg 对数值为 1.68 时, HBeAg 阴性 CHB 患者实现临床治愈的 AUC 为 0.802。本研究得出 HBsAg 基线值和 HBsAg 治疗 12 周较基线下降水平是 PEG-IFN- α -2b 联合 NUC 治疗 48 周 HBeAg 阴性 CHB 患者发生 HBsAg 清除的独立影响因素, 当 HBsAg 基线值 ≤ 135 IU/mL(研究中经对数后 HBsAg 基线值为 $2.13 \log_{10}$ IU/mL)时 AUC 为 0.727, HBsAg 清除率为 65.60%, 12 周较基线下降水平越高, 后期 HBsAg 清除率就越高。

IFN 治疗中出现 ALT 升高, 原因可能与清除 HBV 同时发生炎症反应有关, ALT 可间接反映肝脏炎症程度, 由于炎症活动时肝细胞的损伤和再生, ALT 升高表明患者免疫应答反应更强烈。目前已有多个研究发现 PEG-IFN- α -2b 治疗中出现 ALT 升高峰值大的患者, 临床治愈率更高, 但有关 ALT 的最佳截断值如何, 仍需进一步研究^[18-19]。吴丽丽等^[20]在 CHB 的 HBsAg 阴转的预测因子分

析中提出, 治疗过程中 ALT 升高为 HBsAg 阴转的直接影响因素。Tang 等^[21]发现治疗中第 12 周 ALT 水平 ≥ 80 U/L, 是建立功能性治愈的多参数预测模型指标之一。本研究中发现治疗中 ALT 升高是影响 48 周 HBeAg 阴性 CHB 患者发生 HBsAg 清除的独立影响因素, 当治疗中 ALT ≥ 152 U/L 时 AUC 为 0.824, HBsAg 清除率为 70.00%。

肝脏是甲状腺激素转化及排泄的重要器官, 甲状腺功能障碍是 CHB 患者接受 IFN 治疗的常见的不良反应, 其作用机制可能是 IFN 对免疫系统激活, 导致免疫细胞过度攻击甲状腺组织, 增强淋巴细胞、巨噬细胞及自然杀伤细胞等免疫细胞活性, 产生细胞毒性, 影响甲状腺素生成、分泌及代谢, 从而对甲状腺造成损伤^[22]。TSH 是评估甲状腺功能的重要指标, 目前 TSH 的变化对 IFN 的疗效以及最终结局影响的相关研究较少。皇甫彤等^[23]发现 IFN 治疗中 CHB 出现病毒学应答组的 TSH 水平明显低于未应答组。木唤等^[24]在研究 PEG-IFN- α -2b 治疗乙型肝炎患者 HBsAg 与 TSH 的关系时发现, 治疗第 24 周和第 48 周时 TSH 降低组对 HBsAg 清除能力明显优于 TSH 正常组。本研究发现, 经 PEG-IFN- α -2b 联合 NUC 治疗 48 周患者 TSH 均较前有下降趋势, 多因素 Logistic 回归分析表明低水平 TSH 与 HBsAg 清除相关, 当治疗中 TSH $\leq 1.26 \mu$ IU/mL 时对预测 HBsAg 清除有较高诊断价值。

本研究通过 Logistic 回归分析对变量进行筛选, 建立了由 HBsAg 基线值、HBsAg 治疗 12 周较基线下降水平、治疗过程中 ALT 最大值、治疗过程中 TSH 最小值等变量组成的联合预测模型, 经 ROC 曲线和 DeLong 检验分析显示联合预测模型的诊断价值更高。在后期临床中,

将结合实际情况,扩大样本量,延长研究时间,联合多中心进行进一步验证。力求使患者在承受最小的不良反应和经济负担的情况下,更高效地实现HBsAg清除,为获得临床治愈提供依据。

伦理学声明:本研究方案于2024年1月31日经由昆明市第三人民医院伦理委员会审批,批号:KSL2024013007,所纳入患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:张映媛、刘立、牟春燕等负责课题设计;张映媛负责资料分析,撰写论文;牟春燕、许丹青负责文献查找及分析;木唤、何愿强、王远珍、刘春云、李卫昆参与收集分析数据;刘立负责拟定写作思路;张映媛、牟春燕负责修改论文并最后定稿。

参考文献:

- [1] YANG XA, ZHANG K, XU QH, et al. Interferon add-on therapy increased clinical cure significantly for interferon-experienced chronic hepatitis B patients with low HBsAg[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 997608. DOI: 10.3389/fimmu.2022.997608.
- [2] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(12): 1941-1960. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.002.
中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J].*临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1941-1960. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.002.
- [3] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. *J Prac Hepatol*, 2023, 26(3): Suppl. 1-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.040.
中华医学会肝病学会,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].*实用肝脏病杂志*, 2023, 26(3): 后插1-后插22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.03.040.
- [4] OGUNNAIKE M, DAS S, RAUT SS, et al. Chronic hepatitis B infection: New approaches towards cure[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(8): 1208. DOI: 10.3390/biom13081208.
- [5] YAN Y, CHANTSALMAA D, LYU CY, et al. Predictive value of baseline serum marker levels for the effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Sichuan Univ Med Sci*, 2024, 55(2): 383-390. DOI: 10.12182/20240360105.
阎岩, Davgadorj Chantsalmaa, 吕春燕,等.慢性乙型肝炎患者的血清标志物基线水平对干扰素治疗效果的预测价值[J].*四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(2): 383-390. DOI: 10.12182/20240360105.
- [6] ZHANG WH, ZHANG DZ, DOU XG, et al. Consensus on pegylated interferon alpha in treatment of chronic hepatitis B[J]. *Chin J Hepatol*, 2017, 25(9): 678-686. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.09.007.
张文宏, 张大志, 龚晓光,等.聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识[J].*中华肝脏病杂志*, 2017, 25(9): 678-686. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.09.007.
- [7] LI YP, LIU CR, HE L, et al. Hepatitis B cure: Current situation and prospects[J]. *World J Hepatol*, 2024, 16(6): 900-911. DOI: 10.4254/wjh.v16.i6.900.

- [8] FARAG MS, van CAMPENHOUT MJH, SONNEVELD MJ, et al. Addition of PEG-interferon to long-term nucleos(t)ide analogue therapy enhances HBsAg decline and clearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B: Multicentre Randomized Trial (PAS Study)[J]. *J Viral Hepat*, 2024, 31(4): 197-207. DOI: 10.1111/jvh.13918.
- [9] WU FP, YANG Y, LI M, et al. Add-on pegylated interferon augments hepatitis B surface antigen clearance vs continuous nucleos(t)ide analog monotherapy in Chinese patients with chronic hepatitis B and hepatitis B surface antigen \leq 1 500 IU/mL: An observational study[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(13): 1525-1539. DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1525.
- [10] LI K, NING HB, JIN HM, et al. Effect of pegylated interferon α -2b on serum HBsAg clearance rate in treatment of patients with chronic hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(8): 1819-1824. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.009.
李宽, 宁会彬, 靳慧鸣,等.聚乙二醇干扰素 α -2b治疗慢性乙型肝炎患者血清HBsAg清除率的效果分析[J].*临床肝胆病杂志*, 2023, 39(8): 1819-1824. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.009.
- [11] WANG JL, XI DY, YAN XB, et al. Predictors of HBsAg clearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon α -2b and the construction of a nomogram model[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(12): 2809-2816. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.010.
王佳露, 席德扬, 颜学兵,等.聚乙二醇干扰素 α -2b治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者实现HBsAg清除的预测因素及列线图构建[J].*临床肝胆病杂志*, 2023, 39(12): 2809-2816. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.12.010.
- [12] ZANG HY, LI WN, LIU SS, et al. Predictive factors for functional cure after sequential therapy with nucleos(t)ide analogues and pegylated interferon Alfa-2b in treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(2): 299-306. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.008.
臧海洋, 李伟娜, 刘守胜,等.核苷(酸)类似物序贯派格宾治疗慢性乙型肝炎实现功能性治愈的预测因素[J].*临床肝胆病杂志*, 2023, 39(2): 299-306. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.008.
- [13] HE XJ, LONG YZ, ZHOU J, et al. Serum hepatitis B virus RNA monitoring pegylated interferon therapy nucleos(t)ide analogues in the treatment of low viral load in patients with chronic hepatitis B curative effect[J]. *Clin J Med Offic*, 2023, 51(10): 1091-1095. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.10.27.
贺清瑾, 龙云铸, 周娟,等.血清乙型肝炎病毒RNA监测聚乙二醇干扰素治疗核苷(酸)类似物经治低病毒载量慢性乙型肝炎患者疗效[J].*临床军医杂志*, 2023, 51(10): 1091-1095. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.10.27.
- [14] LI YY, YANG SQ, LI C, et al. Efficacy of short-term Peg-IFN α -2b treatment in chronic hepatitis B patients with ultra-low HBsAg levels: A retrospective cohort study[J]. *Viral J*, 2024, 21(1): 231. DOI: 10.1186/s12985-024-02512-w. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.008.
- [15] ZHONG WT, YAN LZ, ZHU YG, et al. A high functional cure rate was induced by pegylated interferon alpha-2b treatment in postpartum hepatitis B e antigen-negative women with chronic hepatitis B virus infection: An exploratory study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1426960. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1426960.
- [16] IANNAZZO S, COCO B, BRUNETTO MR, et al. Individualized treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B using pegylated interferon- α 2a as first-line and week-12 HBV DNA/HBsAg stopping rule: A cost-effectiveness analysis[J]. *Antivir Ther*, 2013, 18(4): 623-633. DOI: 10.3851/IMP2555.
- [17] GU LL, HU R, DOU YM, et al. Predictors associated with functional cure in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon α -2b[J]. *Chin Hepatol*, 2023, 28(3): 313-319. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.03.014.
顾琳琳, 胡瑞, 窦宇明,等.聚乙二醇干扰素 α -2b治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎实现临床治愈的预测因素分析[J].*肝脏*, 2023, 28(3): 313-319. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.03.014.

- [18] WONG D, LITTLEJOHN M, EDWARDS R, et al. ALT flares during nucleotide analogue therapy are associated with HBsAg loss in genotype A HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2018, 38(10): 1760-1769. DOI: 10.1111/liv.13716.
- [19] CHIEN RN, LIAW YF. Re-treatment for severe hepatitis flare in HBeAg-negative chronic hepatitis B: An appraisal with combined HBsAg/ALT kinetics[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(5): 544-547. DOI: 10.1111/jvh.13253.
- [20] WU LL, GAO ZL. Predictive factors for HBsAg-negative seroconversion in chronic hepatitis B after antiviral therapy[J]. *Chin J Hepatol*, 2024, 32(2): 186-192. DOI: 10.3760/cm3.j.cn501113-20231213-00278. 吴丽丽, 高志良. 抗病毒治疗后慢性乙型肝炎HBsAg阴转的预测因子[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(2): 186-192. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20231213-00278.
- [21] TANG QQ, YE J, ZHANG YF, et al. Establishment of a multi-parameter prediction model for the functional cure of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon α and decision process based on response-guided therapy strategy[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 456. DOI: 10.1186/s12879-023-08443-1.
- [22] MA ZX, QIN YL, JIA YD, et al. Thyroid dysfunction incidence and risk factors in Chinese chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alpha: A long-term follow-up study[J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(6): 412-419. DOI: 10.1111/jvh.13667.
- [23] HUANG FT, LIN YM, RAO KM, et al. Effect of α -interferon in treating chronic hepatitis B on liver function, hepatitis B surface antigen and thyroid function[J]. *Lab Med Clin*, 2024, 21(19): 2920-2924. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.0274. 皇甫彤, 蒲咏梅, 饶珂萌, 等. α -干扰素治疗慢性乙型肝炎对患者肝功能、乙型肝炎表面抗原及甲状腺功能的影响[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(19): 2920-2924. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.0274.
- [24] MU H, XU DQ, LIU CY, et al. Relationship between HBsAg and TSH during interferon treatment in hepatitis B patients with low HBsAg level[J]. *Chongqing Med J*, 2024, 53(18): 2826-2829. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.020. 木唤, 许丹青, 刘春云, 等. 低HBsAg水平乙型肝炎患者使用干扰素治疗期间HBsAg与TSH的关系[J]. *重庆医学*, 2024, 53(18): 2826-2829. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2024.18.020.

收稿日期: 2024-11-27; 录用日期: 2025-01-21

本文编辑: 王亚南

引证本文: ZHANG YY, XU DQ, MU H, et al. Analysis of influencing factors and construction of predictive model for HBsAg clearance in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B treated with PEG-IFN- α -2b[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(8): 1525-1532. 张映媛, 许丹青, 木唤, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2b治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者发生HBsAg清除的影响因素以及预测模型的构建[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(8): 1525-1532.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Liver International | 用于预测布加综合征再通治疗患者长期预后的新型评分系统

布加综合征(BCS)是指由各种原因引起的肝静脉及其开口以上下腔静脉近右心房处发生梗阻,造成的门静脉和/或下腔静脉压力增高,继而引起的一系列综合征。在BCS推荐的阶梯式治疗策略中,再通是首选的有创手术,但相关研究存在样本量小、普适性受限等问题,且目前缺乏再通治疗特异性预后评分,故本研究旨在开发一种新的评分系统,用于BCS接受再通治疗患者的结局预测和风险评估。

2025年7月,由西安国际医学中心医院韩国宏教授牵头国内6家中心在*Liver International*发表的研究,纳入2010年1月—2019年5月共834例接受再通治疗的BCS患者,采用Cox多变量回归法构建模型,通过1000次bootstrap法进行内部验证,并与现有BCS预后模型(如Clichy评分)比较性能。最终的BCS-再通评分包括:静脉曲张出血史、腹水程度、白蛋白、肌酐、尿素、白细胞计数和碱性磷酸酶。该评分在预测全队列、内部验证及大多数亚组的未使用经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPS-free)患者生存率方面表现出色,具有良好的区分度(C-index:0.74)和校准度,优于其他现有模型。此外,使用X-tile软件将患者分为低风险组(BCS-再通评分 \leq 2.0)、中风险组(2.0~2.6)和高风险组($>$ 2.6),其5年TIPS-free生存率分别为92.2%(95%CI:89.5%~95.0%)、84.7%(95%CI:80.0%~90.0%)和67.8%(95%CI:59.4%~77.5%)($P<$ 0.001)。在不同风险分层中,总生存率、TIPS-free生存率以及竞争风险调整结局(再狭窄、症状复发、TIPS转换)均存在显著差异。

总之,该研究首次提出针对BCS再通治疗患者的特异性预后评分,解决了现有模型缺乏再通治疗针对性的问题,该评分能精准识别高风险患者以优化治疗策略和随访计划,为个体化医疗提供依据,也为后续外部验证和临床应用奠定基础,具有重要临床价值。

摘译自 XIA D, LUO B, WANG Q, et al. A novel score for predicting long-term outcomes in recanalisation-treated patients with Budd-Chiari syndrome: a multicentre study[J]. *Liver Int*, 2025, 45(9): e70259. DOI: 10.1111/liv.70259.

(西安国际医学中心医院消化与外周血管介入科 雒博晗 报道)