·肝纤维化及肝硬化·

DOI: 10.12449/JCH250814

乙型肝炎核心抗体定量对国际标准化比值正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的预测价值

徐佰国[1,2,3,4,5], 王佳音[1,2,3,4,5], 向慧玲[1,2,3,4,5]

1 天津大学中心医院消化(肝病)科, 天津 300170
2 天津市第三中心医院, 天津 300170
3 天津市重症疾病体外生命支持重点实验室, 天津 300170
4 天津市人工细胞工程技术研究中心, 天津 300170
5 天津市肝胆疾病研究所, 天津 300170

通信作者: 向慧玲, huilingxiang@163.com (ORCID: 0000-0003-3678-4225)

摘要: 目的 测定血清乙型肝炎核心抗体定量(qAnti-HBc)在国际标准化比值(INR)正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者中的水平,探讨其在该目标人群中预后的价值。**方法** 纳入2018年10月1日—2021年4月1日在天津市第三中心医院诊治的INR正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者120例,收集基线指标,测定血清qAnti-HBc水平,随访预后情况。根据预后,分为生存组和死亡组。计量资料两组间比较采用成组*t*检验或Mann-Whitney *U*检验。计数资料两组间比较采用χ^2检验。采用单因素和多因素Cox回归分析筛选影响预后的候选变量,构建该人群预后模型,绘制受试者操作特征曲线(ROC曲线)。**结果** 入组患者的平均随访时间为(32.17±13.09)个月,生存组99例(82.5%),死亡组21例(17.5%),生存组与死亡组比较,性别(χ^2=2.151, *P*=0.014)、年龄(*t*=−3.218, *P*=0.003)、TBil(*Z*=−0.901, *P*=0.027)、Alb(*t*=3.353, *P*=0.001)、Child-Pugh分级(χ^2=1.144, *P*=0.010)差异均有统计学意义。单因素及多因素Cox分析提示,血清qAnti-HBc(*HR*=0.57, 95%*CI*: 0.32~1.00, *P*=0.043)、年龄(*HR*=1.06, 95%*CI*: 1.00~1.12, *P*=0.044)、性别(*HR*=3.82, 95%*CI*: 1.46~10.00, *P*=0.006)、血小板(*HR*=0.98, 95%*CI*: 0.97~1.00, *P*=0.037)、Alb(*HR*=0.87, 95%*CI*: 0.79~0.95, *P*=0.002)为影响INR正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的独立风险预测因素,据此建立预测模型为: $h(t,x)/h0(t)=\exp(1.34X_1+0.06X_2-0.14X_3-0.02X_4-0.57X_5)$,其中$X_1$为性别,$X_2$为年龄,$X_3$为Alb,$X_4$为PLT,$X_5$为qAnti-HBc。该预测模型ROC曲线下面积为0.842,其敏感度为0.79,特异度为0.73,预测模型的C指数为0.85。**结论** 在INR正常(0.8~1.2)的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者中,血清qAnti-HBc为患者死亡的独立风险预测因素之一,其联合其他指标建立的预测模型可有效预测预后。

关键词: 乙型肝炎核心抗体; 肝硬化; 预后; 危险因素

基金项目: 天津市卫生健康科技项目重点学科专项(TJWJ2022XK029)

Value of quantitative hepatitis B core antibody in predicting the prognosis of decompensated hepatitis B cirrhosis patients with normal international normalized ratio

XU Baiguo[1,2,3,4,5], *WANG Jiayin*[1,2,3,4,5], *XIANG Huiling*[1,2,3,4,5]

1. Department of Gastroenterology and Hepatology, The Central Hospital of Tianjin University, Tianjin 300170, China; 2. Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China; 3. Tianjin Key Laboratory of Extracorporeal Life Support for Critical Diseases, Tianjin 300170, China; 4. Artificial Cell Engineering Technology Research Center, Tianjin 300170, China; 5. Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin 300170, China

Corresponding author: XIANG Huiling, huilingxiang@163.com (ORCID: 0000-0003-3678-4225)

Abstract: Objective To determine the serum level of quantitative hepatitis B core antibody (qAnti-HBc) in decompensated

hepatitis B cirrhosis patients with normal international normalized ratio (INR), and to investigate its prognostic value in this target population. **Methods** A total of 120 decompensated hepatitis B cirrhosis patients with normal INR who were diagnosed and treated in Tianjin Third Central Hospital from October 1, 2018 to April 1, 2021 were enrolled. Baseline indicators were collected, the serum level of qAnti-HBc was measured, and the prognosis was followed up. According to the prognosis, the patients were divided into survival group and death group. The independent-samples *t* test or the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of continuous data between two groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to investigate the candidate variables affecting the prognosis and establish a prognostic model for this population, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted. **Results** The patients enrolled were followed up for 32.17±13.09 months, and there were 99 patients (82.5%) in the survival group and 21 patients (17.5%) in the death group. There were significant differences between the survival group and the death group in sex (χ^2=2.151, *P*=0.014), age (*t*=−3.218, *P*=0.003), total bilirubin (*Z*=−0.901, *P*=0.027), albumin (*t*=3.353, *P*=0.001), and Child-Pugh class (χ^2=1.144, *P*=0.010). The univariate and multivariate Cox regression analyses showed that serum qAnti-HBc (hazard ratio [*HR*]=0.57, 95% confidence interval [*CI*]: 0.32—1.00, *P*=0.043), age (*HR*=1.06, 95%*CI*: 1.00—1.12, *P*=0.044), sex (*HR*=3.82, 95%*CI*: 1.46—10.00, *P*=0.006), platelet count (*HR*=0.98, 95%*CI*: 0.97—1.00, *P*=0.037), and albumin (*HR*=0.86, 95%*CI*: 0.79—0.95, *P*=0.002) were independent risk predictive factors for the prognosis of decompensated hepatitis B cirrhosis patients with normal INR. Based on these factors, a predictive model was established as $h(t, x)/h0(t)=\exp(1.34X_1+0.06X_2-0.14X_3-0.02X_4-0.57X_5)$, where X_1=sex, X_2=age, X_3=albumin, X_4=platelet count, X_5=qAnti-HBc. This predictive model had an area under the ROC curve of 0.842, with a sensitivity of 0.79, a specificity of 0.73, and a C-index of 0.85. **Conclusion** In decompensated hepatitis B cirrhosis patients with normal INR (0.8—1.2), serum qAnti-HBc is one of the independent risk predictive factors for death, and the predictive model established based on the combination of serum qAnti-HBc and other indicators can effectively predict the prognosis of patients.

Key words: Hepatitis B Core Antibody; Liver Cirrhosis; Prognosis; Risk Factors

Research funding: Science and Technology Project of Tianjin Health Commission for Special Supporting Key Disciplines (TJWJ2022XK029)

HBV感染是威胁人类健康的公共卫生问题之一,也是人类面临的重要挑战之一。估计全球有2.96亿人患有慢性乙型肝炎(CHB)[1]。随着疾病的不断发展,慢性HBV感染可发展为肝硬化。肝硬化自然史可表现为从相对静默、无症状或症状轻微阶段逐步进展至门静脉高压和肝功能减退,出现相关并发症[2-5]。肝硬化患者进入失代偿期后,中位生存时间由代偿期的12年以上降至2~4年。早期发现、诊断和治疗是控制疾病发展的重要策略。在HBV感染管理中,无创血清病毒学标志物检测是监测病情的重要手段,其中乙型肝炎核心抗体定量(quantitative hepatitis B core antibody, qAnti-HBc)的临床价值正受到日益广泛的关注和研究。研究表明,qAnti-HBc在HBV感染自然史分期[6]、抗病毒疗效监测及停药后的复发监测[7-8]、肝内炎性反应及纤维化进展评估[9-11]等方面具有重要价值,但其在肝硬化阶段中的研究较少。本研究拟通过测定qAnti-HBc在乙型肝炎肝硬化失代偿期患者中的水平,进一步探讨其在该目标人群预后中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2018年10月1日—2021年4月1日在天津市第三中心医院就诊的HBV慢性感染者建立前瞻性研究队列。纳入标准:(1)年龄18~80岁,明确诊断乙型肝炎肝硬化失代偿期患者;(2)国际标准化比值(INR)在正常参考范围内(0.8~1.2);(3)临床指标、随访资料完整。排除标准:(1)合并除HBV感染以外的其他肝病病因:①合并HCV感染者;②合并酒精性或非酒精性脂肪性肝病患者;③合并遗传代谢性肝病患者;④合并原发性胆汁性胆管炎、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎患者;⑤合并血吸虫病患者;⑥合并布加综合征患者;⑦合并心源性肝硬化患者。(2)存在严重基础疾病(如心力衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭)者。(3)正在或入组前3个月内接受抗凝治疗(如华法林、利伐沙班、低分子肝素等)者。根据患者预后,分为生存组和死亡组。

1.2 诊断标准 乙型肝炎肝硬化失代偿期的诊断参考

《慢性乙型肝炎防治指南（2015年更新版）》[12]：（1）HBsAg阳性>6个月，并排除其他病因者。（2）如肝组织活检，病理学应符合肝硬化表现，肝组织学诊断标准参考国际上常用的Metavir评分系统[13]。（3）满足以下三项中的两项：①影像学检查显示肝硬化和/或门静脉高压征象；②内镜检查显示食管胃底静脉曲张；③肝硬化硬度值测定符合肝硬化。（4）出现严重并发症的一种或几种，如食管胃底静脉曲张破裂出血、肝衰竭、腹水、肝性脑病等。临床诊断需要满足（1）、（3）和（4），病理学诊断标准满足（1）、（2）和（4）。2型糖尿病诊断标准参照《中国2型糖尿病防治指南（2017年版）》[14]。

1.3 数据收集 收集纳入患者的基线临床资料，包括性别、年龄、入院日期、乙型肝炎病史、乙型肝炎家族史、肝癌家族史、2型糖尿病病史、抗病毒情况（抗病毒治疗开始时间、抗病毒药物）、Child-Pugh分级、血常规、肝肾功能、凝血指标（INR）、病毒学指标（HBsAg、抗-HBs、HBeAg、qAnti-HBc、HBV DNA）。

1.4 仪器检测 血清HBsAg定量检测：采用Abbott ARCHITECT i4000SR化学发光微粒子免疫分析法（Abbott Diagnostics，美国），检测范围为0.05～250 IU/mL。浓度>250 IU/mL的样品稀释500倍后复测。使用商品化的免疫试剂盒检测抗-HBs、HBeAg水平（Abbott Diagnostics，美国）。HBV DNA检测：使用Anadas9850平台（厦门安普利生物工程有限公司）全自动核酸提取实时PCR系统及商品化试剂，检测程序按照制造商的说明进行检测和定量，检出下限为20 IU/mL。qAnti-HBc检测：利用我国具有自主知识产权的商品化免疫试剂，按照制造商的说明通过双抗体夹心法的酶联免疫吸附试验进行HBV核心抗体定量检测（厦门万泰凯瑞生物技术有限公司），该方法经世界卫生组织标准（NIBSC，英国）校准的标准确认。有效线性范围为100～100 000 IU/mL，当测定结果高于100 000 IU/mL时，对样本稀释100倍后重新检测。

1.5 随访资料收集 将入组后的人口学、既往史、生化学指标、病毒学指标、影像学资料及抗病毒治疗情况等作为基线指标，随访患者预后情况。每3个月随访1次，随访至2022年11月，随访2.59～48.26个月，平均随访时间（32.17±13.09）个月。

1.6 统计学方法 应用EmpowerStats4.2（基于R软件）进行统计分析。正态分布计量资料以$\bar{x}\pm s$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。采用单因素Cox回归分析筛选影响预后的候选变量，单因素分析中P<0.15的变量纳入多因素Cox回归分析，并用*HR*及95%*CI*表示变量的影响，多因素分析采用逐步Cox比例风险回归模型，基于似然比检验（Forward：LR法）筛选变量。最终构建乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后预测模型，绘制受试者操作特征曲线（ROC曲线），计算曲线下面积（AUC），明确各变量对死亡事件的预测效能。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入INR正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者120例，男93例（77.50%），女27例（22.50%），平均年龄（50.76±10.63）岁，HBeAg阳性31例（25.83%），HBeAg阴性89例（74.17%），HBV DNA阳性33例（27.50%），HBV DNA阴性87例（72.50%），Child-Pugh A、B、C级分别为78例（65.00%）、38例（31.67%）、4例（3.33%），qAnti-HBc（3.27±0.93）$\log_{10}$ IU/mL。随访期间死亡21例，其中上消化道出血9例（43%）、原发性腹膜炎3例（14%）、肝衰竭3例（14%）、肝肾综合征1例（5%）、肝性脑病2例（10%）、肺炎及皮肤软组织感染2例（10%）、顽固性腹水1例（5%）。生存组与死亡组的性别、年龄、TBil、Alb、Child-Pugh分级均存在统计学差异（P值均<0.05），两组基线特征具体见表1。

2.2 单因素和多因素Cox回归分析 将INR正常的120例患者基线资料作为自变量，是否死亡作为因变量进行单因素及多因素Cox回归分析，结果显示，qAnti-HBc（*HR*=0.57，95%*CI*：0.32～1.00，*P*=0.043）、年龄（*HR*=1.06，95%*CI*：1.00～1.12，*P*=0.044）、性别（*HR*=3.82，95%*CI*：1.46～10.00，*P*=0.006）、血小板（*HR*=0.98，95%*CI*：0.97～1.00，*P*=0.037）、Alb（*HR*=0.87，95%*CI*：0.79～0.95，*P*=0.002）为影响失代偿期肝硬化患者预后的独立影响因素，随着qAnti-HBc水平的升高，病死率降低（表2）。

2.3 预测模型的建立及评价 根据性别、年龄、Alb、PLT、qAnti-HBc建立预测模型：$h(t,x)/h0(t)=\exp(1.34X_1+0.06X_2-0.14X_3-0.02X_4-0.57X_5)$。$X_1$为性别，$X_2$为年龄，$X_3$为Alb，$X_4$为PLT，$X_5$为qAnti-HBc。结果显示，该预测模型的AUC为0.842。按照约登指数最大，对应cut-off值为0.94，其敏感度为0.79，特异度为0.73，预测模型的C指数为0.85。其诊断INR正常的失代偿期肝硬化患者发生死亡的ROC曲线见图1。

表1 INR正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者生存组与死亡组的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of death versus survival group in decompensated hepatitis B cirrhosis with normal INR patients

指标	生存组(n=99)	死亡组(n=21)	统计值	P值
性别[例(%)]			χ^2=2.151	0.014
男	81(81.82)	12(57.14)		
女	18(18.18)	9(42.86)		
年龄(岁)	54.37±10.51	62.29±8.79	t=−3.218	0.003
乙型肝炎家族史[例(%)]			χ^2=0.092	0.999
有	29(29.29)	6(28.57)		
无	70(70.71)	15(71.43)		
乙型肝炎病史(年)	6.00(0.83 ~ 14.50)	7.00(3.00 ~ 12.00)	Z=−0.623	0.416
肝癌家族史[例(%)]			χ^2=0.251	0.956
有	5(5.05)	1(4.76)		
无	94(94.95)	20(95.24)		
2型糖尿病[例(%)]			χ^2=0.572	0.670
有	18(18.18)	3(14.29)		
无	81(81.82)	18(85.71)		
入组前抗病毒治疗[例(%)]			χ^2=0.887	0.342
有	87(87.88)	16(76.19)		
无	12(12.12)	5(23.81)		
入组前抗病毒时间[例(%)]			χ^2=0.358	0.734
≥1年	81(81.82)	14(66.67)		
<1年	18(18.18)	7(33.33)		
抗病毒治疗药物[例(%)]			χ^2=2.950	0.451
未抗病毒	16(16.16)	2(9.52)		
核苷类药物	64(64.65)	16(76.19)		
核苷酸类药物	11(11.11)	2(9.52)		
核苷(酸)类联合	8(8.08)	1(4.76)		
INR	1.19±0.08	1.21±0.05	t=−2.551	0.349
ALT(U/L)	25.00(17.00 ~ 37.00)	19.00(13.00 ~ 27.00)	Z=1.346	0.537
AST(U/L)	32.00(22.00 ~ 48.00)	28.00(21.00 ~ 44.00)	Z=1.247	0.559
TBil(μmol/L)	20.10(14.55 ~ 28.95)	24.30(21.10 ~ 43.10)	Z=−0.901	0.027
Na(mmol/L)	139.44±2.85	139.62±3.30	t=−0.244	0.808
Cr(μmol/L)	67.00(61.00 ~ 75.00)	60.00(49.50 ~ 79.00)	Z=−0.638	0.201
PLT($\times10^9$/L)	62.00(43.00 ~ 96.00)	60.00(43.00 ~ 76.00)	Z=2.277	0.134
Alb(g/L)	36.92±5.65	32.40±5.40	t=3.353	0.001
HBsAg($\log_{10}$ IU/mL)	2.76(1.39 ~ 3.30)	2.21(1.30 ~ 3.14)	Z=0.700	0.511
HBeAg[例(%)]			χ^2=0.264	0.797
阳性	26(26.26)	5(23.81)		
阴性	73(73.74)	16(76.19)		
HBV DNA($\log_{10}$ IU/mL)	2.00(1.70 ~ 2.78)	2.00(1.70 ~ 3.77)	Z=−0.363	0.772
qAnti-HBc($\log_{10}$ IU/mL)	3.34±0.93	2.90±0.84	t=1.926	0.057
Child-Pugh分级[例(%)]			χ^2=1.144	0.010
A级	70(70.71)	8(38.10)		
B级	27(27.27)	11(52.38)		
C级	2(2.02)	2(9.52)		

表2　INR正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者发生死亡风险的Cox回归分析

Table 2　Cox regression of death events in decompensated hepatitis B cirrhosis with normal INR patients

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%*CI*	*P*值	*HR*	95%*CI*	*P*值
乙型肝炎家族史（是=1，否=0）	0.93	0.36～2.40	0.875			
乙型肝炎病史（年）	1.02	0.98～1.06	0.385			
肝癌家族史（是=1，否=0）	0.98	0.13～7.33	0.985			
2型糖尿病（是=1，否=0）	0.82	0.24～2.28	0.743			
入组前抗病毒治疗（是=1，否=0）	1.37	0.56～3.35	0.496			
抗病毒治疗方案						
未抗病毒	1.00					
核苷类药物	1.63	0.37～7.12	0.518			
核苷酸类药物	1.20	0.17～8.56	0.853			
核苷（酸）类联合	0.01	0.00～Inf	0.998			
入组前抗病毒时间（>1年=1，≤1年=0）	1.08	0.32～3.71	0.898			
ALT（U/L）	0.98	0.95～1.01	0.218			
AST（U/L）	1.00	0.98～1.01	0.477			
TBil（μmol/L）	1.00	0.99～1.01	0.544			
Na（mmol/L）	1.02	0.87～1.19	0.814			
HBsAg（$\log_{10}$ IU/mL）	0.67	0.20～2.28	0.519			
HBeAg（阳性=1，阴性=0）	0.85	0.31～2.35	0.759			
HBV DNA（$\log_{10}$ IU/mL）	1.40	0.56～3.49	0.466			
Cr（μmol/L）	1.01	1.00～1.01	0.090	1.00	1.00～1.01	0.056
Child-Pugh分级						
A级	1.00					
B级	3.32	1.32～8.33	0.001	2.50	0.83～7.48	0.102
C级	9.08	1.87～44.05	0.006	1.54	0.13～18.66	0.736
性别（男性=1，女性=2）	2.84	1.19～6.77	0.019	3.82	1.46～10.00	0.006
年龄（岁）	1.09	1.03～1.14	<0.001	1.06	1.00～1.12	0.044
PLT（$\times10^9$/L）	0.99	0.98～1.00	0.099	0.98	0.97～1.00	0.037
Alb（g/L）	0.88	0.81～0.95	<0.001	0.87	0.79～0.95	0.002
qAnti-HBc（$\log_{10}$ IU/mL）	0.57	0.33～1.00	0.049	0.57	0.32～1.00	0.043

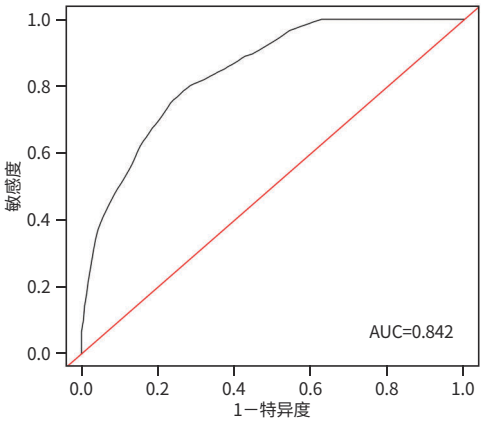

图1　qAnti-HBc联合其他指标诊断INR正常的失代偿期肝硬化患者预后的时间依赖性ROC曲线

Figure 1　Time-dependent ROC curve for the prognostic diagnosis of qAnti-HBc combined with other indicators in decompensated cirrhosis patients with normal INR

3　讨论

目前HBV感染的管理依赖于对病毒活性、治疗效果和疾病进展的规律监测。传统的HBV血清病毒学标志物在预测临床结局及治疗效果等方面存在许多局限性。抗-HBc是临床最经典的HBV标志物之一，既往对抗-HBc的认识局限于提示既往感染和现症感染，Li等[15]优化了重组HBcAg纯化和颗粒组装技术，并建立了基于双抗原夹心法的酶联免疫吸附试验来定量抗-HBc，且采用世界卫生组织抗-HBc标准品（NIBSC code：95/522）进行标定，为研究qAnti-HBc的临床意义提供了可靠的方法学平台。血清qAnti-HBc为经典的HBV血清病毒学标志物[16]，既往研究多集中在CHB感染阶段，其在乙型肝炎肝硬化失代偿期患者中的研究数据较少。尽管失代偿期肝硬化

患者常伴随凝血功能异常（INR>1.3），仍有部分患者因抗病毒治疗或代偿机制而维持INR正常。INR正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者可表现为少量腹水、门静脉高压所致的食管胃底静脉曲张破裂出血等特征，此类人群的预后特征尚未明确。

本研究通过定量检测乙型肝炎肝硬化失代偿期患者的血清qAnti-HBc水平，探讨其对患者预后的临床预测价值。在INR正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者中，基线qAnti-HBc水平为其预后的预测因子之一，qAnti-HBc水平越高，其预后越好，这与Li等[17]关于HBV相关慢加急性肝衰竭患者的研究中得到的结论相似，其指出无论是训练组还是验证组，预后较差的患者qAnti-HBc水平均较低，qAnti-HBc与病情严重程度相关，死亡组qAnti-HBc水平明显低于生存组，其对预后诊断的AUC大于终末期肝病评分模型。

既往研究表明，CHB患者中高水平的qAnti-HBc与较好的病毒学应答相关[18-19]。本研究首次针对接受核苷酸类似物长期治疗的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者，探讨基线qAnti-HBc水平对抗病毒治疗应答的预测价值。既往对使用聚乙二醇干扰素治疗的HBeAg阳性CHB患者进行随访发现：基线qAnti-HBc水平是聚乙二醇干扰素治疗后获得血清学应答（serological response，SR）和病毒学应答（virological response，VR）的最强预测因子，qAnti-HBc≥4.48 $\log_{10}$ IU/mL的患者治疗后获得SR、VR和综合应答（combinedresponse，CR）的概率更高（*P*值均<0.01）[7]；另外一项对口服恩替卡韦治疗CHB患者的研究发现：基线qAnti-HBc水平是预测治疗144周后获得SR的最强预测因子（*OR*=5.78，*P*<0.01）和获得VR的唯一预测因子（*OR*=3.76，*P*<0.01）[20]。对口服替诺福韦治疗CHB患者的研究也提示，基线抗-HBc水平越高，治疗36个月后获得SR的比例越高（*HR*=1.49，95%*CI*：1.08～2.07）[21]。另一项同时纳入了应用聚乙二醇干扰素和核苷酸类似物治疗CHB患者的队列研究显示：基线qAnti-HBc水平是除治疗方法不同外，预测治疗后获得SR的最强影响因素（*OR*=2.178，*P*<0.001）[19]。上述研究表明，基线较高水平的qAnti-HBc提示有较高SR、VR、CR率。本研究中所有患者均长期接受口服抗病毒药物治疗，并在随访期间持续用药，qAnti-HBc升高常提示后续抗病毒治疗中良好的VR，病毒抑制可能更彻底，炎症进一步得到控制，进而控制病情进展，改善预后。

qAnti-HBc作为一种新型无创生物标志物，在多种疾病的诊断和疗效预测中具有潜在应用价值[9,21-22]，然而，qAnti-HBc无法作为单一的诊断或预测指标解决所有临床问题，需与其他指标联合使用，以提高诊断和预测的准确性。本研究提示其联合性别、年龄、PLT、Alb建立的预测模型具有较高敏感度及特异度。其中，男性、年龄均是INR正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的危险因素，PLT、Alb、qAnti-HBc是其预后的保护因素，这与我国学者研发的慢性肝病患者肝细胞癌风险预测评分模型中使用的预测因子（年龄、性别、Alb、PLT）部分重叠[23]，提示这些预测因子在慢性肝病进展中具有稳定的预测价值，且在不同阶段的慢性肝炎感染中均适用。

肝脏合成功能指标显著影响失代偿肝硬化患者的预后[24-25]，而肝脏炎症控制、病毒学的抑制可降低肝病患者病情进展、改善肝功能，促进肝脏合成功能恢复[26]。qAnti-HBc水平的变化受病毒抗原水平及宿主免疫状态影响，可以反映肝脏炎症及患者免疫状态。本研究中INR正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者，ALT、AST等反映肝脏炎症指标多在正常值范围内，此时qAnti-HBc水平常反映患者免疫状态。文献研究亦支持该观点，现有研究表明qAnti-HBc水平在HBV感染的免疫清除期及再活动期明显升高，可反映免疫状态[27]。较高水平的qAnti-HBc不仅提示患者存在更强的免疫清除能力，可有效抑制疾病进展并降低并发症风险；在失代偿期肝硬化患者常见的中性粒细胞功能缺陷（包括迁移、细菌识别及吞噬能力障碍）背景下[28]，其水平升高还与宿主对细菌感染的固有免疫应答增强相关，体现出对细菌性炎症更有效的控制作用。最近的研究表明在CHB患者和HBV小鼠模型中，qAnti-HBc与HBcAg特异性$CD8^+$T淋巴细胞的数量及T淋巴细胞活化相关[29]，HBV特异性$CD8^+$T淋巴细胞的增加有利于HBV免疫控制[30]。此外，体外实验可观察到抗-HBc对HBV复制的直接抑制作用[29]。

综上，本研究明确了血清qAnti-HBc在INR正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者中的预测价值，基于qAnti-HBc建立的预测模型具有较高的敏感度和特异度。该模型可用于评估临床预后，并指导调整监测、治疗策略，后续将扩大研究人群及人群类别，探索血清qAnti-HBc在乙型肝炎肝硬化失代偿、再代偿、新发肝癌发生中的应用价值。

伦理学声明：本研究方案于2019年12月27日经由天津市第三中心医院医学伦理委员会审批，批号：IRB2019-040-01。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：徐佰国负责研究设计，数据整理，统计分析，文章撰写；徐佰国、王佳音负责样本收集，数据整理；向慧玲负责论文审阅及研究设计指导。

参考文献：

[1] GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(9): 796-829. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8.

[2] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.

[3] GINÈS P, KRAG A, ABRALDES JG, et al. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1359-1376. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)01374-x.

[4] D'AMICO G, GARCIA-TSAO G, PAGLIARO L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies[J]. J Hepatol, 2006, 44(1): 217-231. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.

[5] JALAN R, D'AMICO G, TREBICKA J, et al. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis[J]. J Hepatol, 2021, 75(Suppl 1): S14-S26. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.018.

[6] JIA W, SONG LW, FANG YQ, et al. Antibody to hepatitis B core antigen levels in the natural history of chronic hepatitis B: A prospective observational study[J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(29): e322. DOI: 10.1097/MD.0000000000000322.

[7] HOU FQ, SONG LW, YUAN Q, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level is a new predictor for treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving peginterferon[J]. Theranostics, 2015, 5(3): 218-226. DOI: 10.7150/thno.10636.

[8] CHI H, LI ZD, HANSEN BE, et al. Serum level of antibodies against hepatitis B core protein is associated with clinical relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(1): 182-191. e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.047.

[9] ZHANG ZQ, SHI BS, LU W, et al. Quantitative anti-HBc in liver pathological states in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2019, 2019: 6545642. DOI: 10.1155/2019/6545642.

[10] LI MR, ZHENG HW, MA SM, et al. Correlations between serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antibody titers and liver fibrosis in treatment-naïve CHB patients[J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(12): 1052-1059. DOI: 10.1016/j.jcma.2018.05.007.

[11] WU Z, DONG XQ, WANG GQ, et al. Clinical noninvasive markers for antiviral therapy decision in chronic hepatitis B with alanine aminotransferase less than two times upper limit of normal[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(2): 287-296. DOI: 10.1111/jvh.13030.

[12] 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.

[13] BEDOSSA P, POYNARD T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group[J]. Hepatology, 1996, 24(2): 289-293. DOI: 10.1002/hep.510240201.

[14] Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition)[J]. Chin J Diabetes, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.

[15] LI A, YUAN Q, HUANG ZY, et al. Novel double-antigen sandwich immunoassay for human hepatitis B core antibody[J]. Clin Vaccine Immunol, 2010, 17(3): 464-469. DOI: 10.1128/CVI.00457-09.

[16] LIAW YF, CHU CM. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2009, 373(9663): 582-592. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60207-5.

[17] LI J, GONG QM, XIE PL, et al. Prognostic value of anti-HBc quantification in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(5): 1291-1299. DOI: 10.1111/jgh.15310.

[18] YUAN Q, SONG LW, LIU CJ, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level may help predict treatment response in chronic hepatitis B patients[J]. Gut, 2013, 62(1): 182-184. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302656.

[19] FAN R, SUN J, YUAN Q, et al. Baseline quantitative hepatitis B core antibody titre alone strongly predicts HBeAg seroconversion across chronic hepatitis B patients treated with peginterferon or nucleos(t)ide analogues[J]. Gut, 2016, 65(2): 313-320. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308546.

[20] XU JH, SONG LW, LI N, et al. Baseline hepatitis B core antibody predicts treatment response in chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir[J]. J Viral Hepat, 2017, 24(2): 148-154. DOI: 10.1111/jvh.12626.

[21] DEZANET LNC, MAYLIN S, GABASSI A, et al. Kinetics of hepatitis B core-related antigen and anti-hepatitis B core antibody and their association with serological response in human immunodeficiency virus-hepatitis B coinfection[J]. J Infect Dis, 2020, 221(11): 1826-1837. DOI: 10.1093/infdis/jiaa013.

[22] LI J, MAO RC, LI XL, et al. A novel noninvasive index for the prediction of moderate to severe fibrosis in chronic hepatitis B patients[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(5): 482-489. DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.028.

[23] FAN R, PAPATHEODORIDIS G, SUN J, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis[J]. J Hepatol, 2020, 73(6): 1368-1378. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.025.

[24] FENG XS, WANG G, LI N, et al. The association between fasting blood glucose and the risk of primary liver cancer in Chinese males: A population-based prospective study[J]. Br J Cancer, 2017, 117(9): 1405-1411. DOI: 10.1038/bjc.2017.296.

[25] CHEN RC, CAI YJ, WU JM, et al. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B-related cirrhosis[J]. J Viral Hepat, 2017, 24(3): 238-245. DOI: 10.1111/jvh.12638.

[26] LI SM, LIU B, PENG SL, et al. Correlation between HBV DNA load, serum IL-2R, GP73, miR-21 and HBVM expression pattern, liver histopathological changes in patients with chronic hepatitis B[J]. J Clin Exp Med, 2024, 23(10): 1017-1021. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.10.003.
李述美, 刘冰, 彭思璐, 等. 慢性乙型肝炎患者HBV DNA载量及血清IL-2R、GP73、miR-21与HBVM表达模式、肝组织病理学改变的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(10): 1017-1021. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.10.003.

[27] SONG LW, LIU PG, LIU CJ, et al. Quantitative hepatitis B core antibody levels in the natural history of hepatitis B virus infection[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(2): 197-203. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.10.002.

[28] BERNSMEIER C, van der MERWE S, PÉRIANIN A. Innate immune cells in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2020, 73(1): 186-201. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.027.

[29] YE GF, CHEN CC, ZHOU YJ, et al. Anti-HBc mirrors the activation of HBV-specific $CD8^+$ T cell immune response and exhibits a direct effect on HBV control[J]. Antiviral Res, 2024, 230: 105975. DOI: 10.1016/j.antiviral.2024.105975.

[30] TANG LB, CHEN CC, GAO XP, et al. Interleukin 21 reinvigorates the antiviral activity of hepatitis B virus (HBV)-specific $CD8^+$ T cells in chronic HBV infection[J]. J Infect Dis, 2019, 219(5): 750-759. DOI: 10.1093/infdis/jiy576.

收稿日期：2025-02-16；**录用日期：**2025-03-21

本文编辑：王莹

引证本文： XU BG, WANG JY, XIANG HL. Value of quantitative hepatitis B core antibody in predicting the prognosis of decompensated hepatitis B cirrhosis patients with normal international normalized ratio[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1556-1562.
徐佰国, 王佳音, 向慧玲. 乙型肝炎核心抗体定量对国际标准化比值正常的乙型肝炎肝硬化失代偿期患者预后的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1556-1562.