

聚乙二醇干扰素 α -2b治疗低水平乙型肝炎表面抗原慢性乙型肝炎临床治愈列线图模型的构建

张映媛¹, 木 唤¹, 常丽仙¹, 许丹青¹, 王远珍², 刘春云¹, 李卫昆¹, 张黄成昊³, 牟春燕¹, 刘 立¹

1 昆明市第三人民医院肝病免疫科, 云南省传染性疾病临床医学中心, 昆明 650041

2 旺苍县疾病预防控制中心, 地方病与慢性非传染性疾病预防控制科, 四川 旺苍 628200

3 昆明市儿童医院泌尿外科, 昆明 650103

通信作者: 牟春燕, 784652835@qq.com (ORCID: 0009-0000-7301-3302); 刘立, liuli197210@163.com (ORCID: 0000-0001-7712-4931); 张黄成昊, zhanghuangchenghao@163.com (ORCID: 0000-0001-6421-767X)

摘要: **目的** 筛选聚乙二醇干扰素 α -2b(PEG-IFN- α -2b)治疗乙型肝炎表面抗原(HBsAg)低水平慢性乙型肝炎(CHB)患者实现HBsAg清除的相关预测因素,构建基于多因素的联合预测模型并绘制列线图,为临床个体化治疗方案制定及疗效预判提供参考依据。**方法** 回顾性分析2022年1月—2024年1月于昆明市第三人民医院就诊并接受PEG-IFN- α -2b治疗的HBsAg $<1\ 500$ IU/mL的167例CHB患者,根据其是否实现临床治愈将患者分为HBsAg清除组和HBsAg未清除组。收集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采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料采用Mann-Whitney U 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。多因素Logistic回归分析独立影响因素。受试者操作特征(ROC)曲线分析单个指标以及联合预测因子对评估临床治愈的诊断价值,绘制校准曲线,对风险预测模型进行评价。**结果** 单因素分析显示,两组患者的年龄($t=-6.839$)、核苷(酸)类似物(NA)治疗史1年以上($\chi^2=59.339$)、基因分型($\chi^2=4.610$)、非酒精性脂肪性肝病($\chi^2=5.319$)、治疗前乙型肝炎病毒DNA状态($\chi^2=60.861$)、代偿期肝硬化($\chi^2=10.960$)、治疗前乙型肝炎e抗原(HBeAg)状态($\chi^2=19.060$)、有IFN治疗史($\chi^2=8.162$)、治疗后出现IFN抗体($\chi^2=12.858$)、治疗前HBsAg水平($Z=-7.412$)、基线丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平($Z=-6.117$)、治疗12周ALT水平($Z=-7.171$)、治疗24周血小板(PLT)水平($Z=-3.622$)、治疗24周促甲状腺激素(TSH)水平($Z=-2.830$)比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。多因素Logistic回归分析显示,年龄[比值比(OR)=1.230, $P=0.007$]、NA治疗史1年以上($OR=0.008$, $P=0.011$)、治疗前HBeAg状态($OR=0.003$, $P=0.012$)、治疗前HBsAg水平($OR=1.005$, $P=0.014$)、基线ALT水平($OR=0.949$, $P=0.014$)、治疗12周ALT水平($OR=0.969$, $P=0.016$)、治疗24周PLT水平($OR=0.969$, $P=0.022$)、治疗24周TSH水平($OR=3.608$, $P=0.045$)是HBsAg $<1\ 500$ IU/mL的CHB患者治疗48周实现HBsAg清除的独立影响因素。Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示 $\chi^2=1.398$, $P=0.994$,提示模型拟合良好。用Bootstrap法对列线图模型进行内部验证,校准曲线与理想曲线拟合良好,校准曲线平均绝对误差为0.029。ROC曲线分析显示,联合预测因子的曲线下面积为0.982(95%CI: 0.961~0.999),敏感度为94.10%,特异度为93.10%,提示列线图模型具有较好的区分能力。进一步分析显示,不同特征下HBsAg $<1\ 500$ IU/mL的CHB患者治疗48周的HBsAg清除率比较,治疗前HBsAg水平 ≤ 67.65 IU/mL时,HBsAg清除率为69.60%;基线ALT水平 ≥ 62.50 U/L时,HBsAg清除率为58.30%;治疗12周ALT水平 ≥ 92.50 U/L时,HBsAg清除率为68.30%;治疗24周PLT水平 $\geq 104 \times 10^9$ /L时,HBsAg清除率为42.40%;治疗24周TSH水平 ≤ 1.38 μ IU/mL时,HBsAg清除率为48.30%,两组间比较差异均有统计学意义(P 值均 <0.001)。**结论** 年龄、NA治疗史1年以上、治疗前HBeAg状态、治疗前HBsAg水平、基线ALT水平、治疗12周ALT水平、治疗24周PLT水平和治疗24周TSH水平为独立预测因素,所构建的联合预测列线图模型对PEG-IFN- α -2b治疗HBsAg $<1\ 500$ IU/mL的CHB患者治疗48周实现临床治愈具有较高的预测价值,可为筛选适合治疗人群和预测临床治愈提供参考。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 干扰素 α ; 乙型肝炎表面抗原; 列线图

基金项目: 云南省科技厅昆医联合专项-面上项目(202301AY070001-108); 云南省科技计划项目(2017FH001-088); 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目(2025-03-08-008)

Construction of a nomogram model for clinical cure of chronic hepatitis B with a low level of hepatitis B surface antigen treated with pegylated interferon α -2b

ZHANG Yingyuan¹, MU Huan¹, CHANG Lixian¹, XU Danqing¹, WANG Yuanzhen², LIU Chunyun¹, LI Weikun¹, ZHANG Huangchenghao³, MOU Chunyan¹, LIU Li¹

1. Department of Immunopathology and Hepatology, Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Infectious Diseases, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming 650041, China; 2. Department for Prevention and Control of Endemic and Chronic Non-communicable Diseases, Wangcang County Center for Disease Control and Prevention, Wangcang, Sichuan 628200, China; 3. Department of Urology, Kunming Children's Hospital, Kunming 650103, China

Corresponding authors: MOU Chunyan, 784652835@qq.com (ORCID: 0009-0000-7301-3302); LIU Li, liuli197210@163.com (ORCID: 0000-0001-7712-4931); ZHANG Huangchenghao, zhanghuangchenghao@163.com (ORCID: 0000-0001-6421-767X)

Abstract: Objective To investigate the predictive factors for HBsAg clearance in chronic hepatitis B (CHB) patients with a low level of hepatitis B surface antigen (HBsAg) treated with pegylated interferon α -2b (PEG-IFN- α -2b), to establish a combined predictive model and a nomogram based on multiple factors, and to provide a reference for formulating individualized treatment regimens and predicting treatment outcome in clinical practice. **Methods** A retrospective analysis was performed for 167 CHB patients with HBsAg <1 500 IU/mL who attended The Third People's Hospital of Kunming from January 2022 to January 2024 and were treated with PEG-IFN- α -2b. According to whether clinical cure was achieved, the patients were divided into HBsAg clearance group and HBsAg non-clearance group. Related data were collected, including general information and serological/biochemical/virological indicators at different time points during treatment. The independent samples *t*-test was used for comparison of normally distributed continuous data, and the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data; the chi-square test was used for comparison of categorical data. The multivariate logistic regression analysis was used to identify independent influencing factors. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the value of indicators used alone or in combination in predicting clinical cure, and calibration curves were plotted to assess the risk prediction model. **Results** The univariate analysis showed that there were significant differences between the two groups in age ($t=-6.839$, $P<0.05$), history of nucleos(t)ide analogue treatment for over 1 year ($\chi^2=59.339$, $P<0.05$), genotype ($\chi^2=4.610$, $P<0.05$), nonalcoholic fatty liver disease ($\chi^2=5.319$, $P<0.05$), hepatitis B virus DNA status before treatment ($\chi^2=60.861$, $P<0.05$), compensated liver cirrhosis ($\chi^2=10.960$, $P<0.05$), HBeAg status before treatment ($\chi^2=19.060$, $P<0.05$), a history of interferon treatment ($\chi^2=8.162$, $P<0.05$), presence of interferon antibodies after treatment ($\chi^2=12.858$, $P<0.05$), HBsAg level before treatment ($Z=-7.412$, $P<0.05$), alanine aminotransaminase (ALT) level at baseline ($Z=-6.117$, $P<0.05$), ALT level at 12 weeks of treatment ($Z=-7.171$, $P<0.05$), platelet count (PLT) at 24 weeks of treatment ($Z=-3.622$, $P<0.05$), and thyroid stimulating hormone (TSH) level at 24 weeks of treatment ($Z=-2.830$, $P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that age (odds ratio [OR]=1.230, $P=0.007$), history of nucleos(t)ide analogue treatment for over 1 year ($OR=0.008$, $P=0.011$), HBeAg status before treatment ($OR=0.003$, $P=0.012$), HBsAg level before treatment ($OR=1.005$, $P=0.014$), ALT level at baseline ($OR=0.949$, $P=0.014$), ALT level at 12 weeks of treatment ($OR=0.969$, $P=0.016$), PLT at 24 weeks of treatment ($OR=0.969$, $P=0.022$), and TSH level at 24 weeks of treatment ($OR=3.608$, $P=0.045$) were independent influencing factors for HBsAg clearance at 48 weeks of treatment in CHB patients with HBsAg <1 500 IU/mL. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test yielded $\chi^2=1.398$, $P=0.994$, indicating that the model had good fitting. The Bootstrap method was used to perform internal validation of the nomogram model, and there was a good degree of fitting between the calibration curve and the ideal curve, with a mean absolute error of 0.029. The ROC curve analysis showed that the combination of predictive factors had an area under the ROC curve of 0.982 (95% confidence interval: 0.961—0.999), with a sensitivity of 94.10% and a specificity of 93.10%, suggesting that the nomogram model had a good discriminatory ability. For the CHB patients with HBsAg <1 500 IU/mL and different features, further analysis of HBsAg clearance rate at 48 weeks of treatment showed an HBsAg clearance rate of 69.60% for those with HBsAg ≤ 67.65 IU/mL before treatment, 58.30% for those with a baseline ALT level of ≥ 62.50 U/L, 68.30% for those with an ALT level of ≥ 92.50 U/L at 12 weeks of treatment, 42.40% for those with PLT $\geq 104 \times 10^9/L$ at 24 weeks of treatment, and 48.30% for

those with a TSH level of ≤ 1.38 $\mu\text{IU/mL}$ at 24 weeks of treatment, with significant differences between the two groups (all $P < 0.001$). **Conclusion** Age, history of nucleos(t)ide analogue treatment for over 1 year, HBeAg status before treatment, HBsAg level before treatment, baseline ALT level, ALT level at 12 weeks of treatment, PLT level at 24 weeks, and TSH level at 24 weeks of treatment are independent predictive factors. The combined prediction nomogram model constructed in this study has a relatively high value in predicting clinical cure at 48 weeks of PEG-IFN- α -2b treatment in CHB patients with HBsAg $< 1\ 500$ IU/mL, thereby providing a reference for selecting suitable treatment population and predicting clinical cure.

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

Research funding: Yunnan Provincial Department of Science and Technology Kunming Medical Joint Special Project-General Project (202301AY070001-108); Yunnan Provincial Science and Technology Planning Project (2017FH001-088); Kunming Municipal Health Commission Health Research Project (2025-03-08-008)

由于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)共价闭合环状DNA在肝细胞内难以被彻底清除,实现临床治愈已成为当前慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)治疗的目标,实现乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)的持续清除对改善患者远期预后至关重要^[1]。近年来,我国自主研发的聚乙二醇干扰素- α -2b(polyethylene glycol interferon- α -2b, PEG-IFN- α -2b)获批新增适应证,推动了CHB治疗策略从病毒抑制向临床治愈的升级^[2]。然而,临床实践表明,并非所有接受PEG-IFN- α -2b治疗的患者均能从中获益,且关于HBsAg清除预测因素的研究结论尚不一致,精准筛选优势人群成为临床关键问题^[3]。基于此,本研究聚焦于HBsAg $< 1\ 500$ IU/mL的优势患者,分析经PEG-IFN- α -2b治疗48周后实现临床治愈的预测因素,并构建联合预测的列线图模型,以期临床筛选优势人群、提升治愈成功率提供实证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2022年1月—2024年1月于昆明市第三人民医院就诊并接受PEG-IFN- α -2b治疗的167例CHB患者,所有患者的HBsAg $< 1\ 500$ IU/mL。

1.2 纳入标准 (1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[4]中CHB的诊断标准,且HBsAg $< 1\ 500$ IU/mL;慢性HBV感染(HBsAg阳性持续6个月以上);(2)年龄18~65岁;(3)基线丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransaminase, ALT) ≤ 10 倍正常值上限;(4)接受PEG-IFN- α -2b治疗,且疗程满48周。

1.3 排除标准 (1)合并慢性丙型或丁型肝炎病毒感染;(2)合并人类免疫缺陷病毒和梅毒感染;(3)合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、药物性肝炎和失代偿期肝硬化(蔡尔德-皮尤评分 ≥ 5 分);(4)合并肝癌或其他部位

肿瘤;(5)合并系统性自身免疫性疾病、严重感染、心力衰竭、未控制稳定的糖尿病、高血压以及甲状腺疾病等其他器官功能障碍;(6)处于妊娠期或短期内有妊娠计划;(7)近6个月内使用过PEG-IFN- α -2b、PEG-IFN- α -2a、普通干扰素(interferon, IFN)、糖皮质激素和抗肿瘤药物等免疫调节剂;(8)对PEG-IFN- α -2b或其成分过敏。

1.4 治疗方法 采用PEG-IFN- α -2b注射液(厦门特宝生物)进行抗病毒治疗,135~180 μg /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重、耐受情况和复查检验结果等动态调整。如果出现中性粒细胞(neutrophil, NEUT) $< 0.50 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板(platelet, PLT) $< 25 \times 10^9/\text{L}$ 或发生严重不良事件,则停止治疗^[5]。根据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、核苷(酸)类似物[nucleo(s)ide analogue, NA]治疗史、基因分型、非酒精性脂肪性肝病、直系三代内肝癌家族史以及代偿期肝硬化等;(2)血清学生化指标、病毒学指标:HBV DNA状态、治疗前乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)状态、治疗前后是否出现IFN抗体,以及ALT、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、白细胞、NEUT和PLT等。采集治疗基线、治疗12周和治疗24周时的白细胞、NEUT、PLT、ALT和TSH水平。甲状腺功能异常的处理原则如下:①当TSH > 10 mIU/L时,考虑进展风险,可开始小剂量左甲状腺素替代治疗;②当出现临床甲状腺功能减退(TSH升高),伴有明显疲劳、畏寒等症状时,应开始左甲状腺素治疗;③当出现甲状腺毒症(甲状腺功能亢进),表现为心慌、多汗、体重下降以及TSH降低,则应暂停IFN并使用抗甲状腺药物。

1.6 统计学方法 采用SPSS 27.0和R 4.4.1软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组

间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析中有统计学意义的变量经多重共线性检验后,纳入多因素Logistic回归分析以确定独立影响因素。使用“rms”程序包构建列线图风险预测模型,使用Hosmer-Lemeshow检验评估模型拟合度。绘制受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析单个指标以及联合预测因子对临床治愈的诊断价值,比较各指标敏感度、特异度、最佳截断值和约登指数;采用DeLong检验比较ROC曲线下面积(area under curve, AUC)之间的差异。使用“Calibration Curves”程序包绘制校准曲线,对风险预测模型进行评价。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入167例HBsAg $<1\,500$ IU/mL CHB患者,其中男96例,女71例。HBsAg清除组和HBsAg未清除组分别有51例、116例。两组患者的年龄、NA治疗史1年以上、基因分型、非酒精性脂肪性肝病、治疗前HBV DNA状态、代偿期肝硬化、治疗前HBeAg状态、有IFN治疗史、治疗后出现IFN抗体、治疗前HBsAg水平、基线ALT水平、治疗12周ALT水平、治疗24周PLT水平、治疗24周TSH水平比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表1)。

2.2 多因素Logistic回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归分析,结果显示:年龄、NA治疗史1年以上、治疗前HBeAg状态、治疗前HBsAg水平、基线ALT水平、治疗12周ALT水平、治疗24周PLT水平和治疗24周TSH水平是HBsAg $<1\,500$ IU/mL的CHB患者治疗48周实现HBsAg清除的独立影响因素(表2)。共线性诊断结果显示,年龄、NA治疗史1年以上、治疗前HBeAg状态、治疗前HBsAg水平、基线ALT水平、治疗12周ALT水平、治疗24周PLT水平和治疗24周TSH水平的方差膨胀因子分别为1.229、1.327、1.104、1.321、1.408、1.544、1.045和1.086,提示8个指标间不存在共线性。

2.3 列线图构建 根据多因素Logistic回归分析结果,以HBsAg清除为结局变量,构建动态列线图(图1)。结果显示,患者年龄为37岁,NA治疗史未滿1年,HBeAg阴性,治疗前HBsAg水平为5.70 IU/mL,治疗24周PLT水平为 125×10^9 /L,治疗前ALT水平为105 U/L,治疗12周ALT水平为93 U/L,治疗24周TSH水平为1.82 μ IU/mL,

其治疗48周实现HBsAg清除的预测概率为0.524。

2.4 模型评价 通过自抽样法进行1 000次内部随机抽样绘制校准曲线,结果显示,该模型预测HBsAg $<1\,500$ IU/mL的CHB患者治疗48周实现HBsAg清除的实际值与预测值的一致性较高;预测模型的验证与评价中,Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示 $\chi^2=1.398$, $P=0.994$,用Bootstrap法对列线图模型进行内部验证,校准曲线与理想曲线拟合良好,校准曲线平均绝对误差为0.029(图2)。进一步绘制ROC曲线(图3),联合预测因子的AUC为0.982(95%CI: 0.961~0.999),敏感度为94.10%,特异度为93.10%,提示列线图模型具有较好的区分能力(表3)。

2.5 不同特征下HBsAg $<1\,500$ IU/mL的CHB患者治疗48周的HBsAg清除率比较 治疗前HBsAg水平 ≤ 67.65 IU/mL时,HBsAg清除率为69.60%;基线ALT水平 ≥ 62.50 U/L时,HBsAg清除率为58.30%;治疗12周ALT水平 ≥ 92.50 U/L时,HBsAg清除率为68.30%;治疗24周PLT水平 $\geq 104 \times 10^9$ /L时,HBsAg清除率为42.40%;治疗24周TSH水平 ≤ 1.38 μ IU/mL时,HBsAg清除率为48.30%,以上指标两组间比较差异均有统计学意义(P 值均 <0.001)(表4)。

3 讨论

CHB的临床治愈被国内外指南公认为理想的治疗目标,其定义是实现持续的病毒学抑制和免疫控制^[6-7]。近年来,针对特定患者群体制定个体化治疗方案,包括NA、PEG-IFN- α -2b或两者序贯/联合应用,已取得令人鼓舞的结果^[7]。尽管现有疗法可使部分患者获益,但整体治愈率仍不足10%^[8-9]。

PEG-IFN- α -2b通过激活机体免疫系统发挥抗病毒作用。年轻患者的免疫功能更强,对IFN治疗的耐受性更好,更易完成全疗程并获得理想疗效;且年轻患者多处于免疫清除期,联合PEG-IFN- α -2b治疗可进一步增强抗病毒免疫应答,疗效更突出^[10-11]。两项预测模型研究证实,年龄可作为预测HBsAg清除的关键变量之一^[12-13]。本研究亦显示,年龄是HBsAg $<1\,500$ IU/mL的CHB患者治疗48周实现临床治愈的独立影响因素,可作为建立预测模型的重要参数。

长期NA治疗可抑制病毒复制,减少肝细胞内共价闭合环状DNA补充及HBV抗原表达,进而降低HBsAg水平;同时,其有助于恢复宿主免疫功能,为实现HBsAg清除奠定基础^[14-15]。已有相关研究将NA治疗超过

表1 167例HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者基本临床资料比较

Table 1 Comparison of baseline clinical characteristics in 167 CHB patients with HBsAg<1 500 IU/mL

指标	HBsAg清除组(<i>n</i> =51)	HBsAg未清除组(<i>n</i> =116)	统计值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			$\chi^2=0.327$	0.567
男	31(60.8)	65(56.0)		
女	20(39.2)	51(44.0)		
年龄(岁)	28.29±10.01	40.29±10.63	$t=-6.839$	<0.001
NA治疗史1年以上[例(%)]			$\chi^2=59.339$	<0.001
是	44(86.3)	26(22.4)		
否	7(13.7)	90(77.6)		
有IFN治疗史[例(%)]			$\chi^2=8.162$	0.004
是	22(43.1)	25(21.6)		
否	29(56.9)	91(78.4)		
基因分型[例(%)]			$\chi^2=4.610$	0.032
B型	28(54.9)	43(37.1)		
C型	23(45.1)	73(62.9)		
非酒精性脂肪性肝病[例(%)]			$\chi^2=5.319$	0.021
有	17(33.3)	20(17.2)		
无	34(66.7)	96(82.8)		
直系三代内肝癌家族史[例(%)]			$\chi^2=0.151$	0.697
有	11(21.6)	22(19.0)		
无	40(78.4)	94(81.0)		
代偿期肝硬化[例(%)]			$\chi^2=10.960$	0.001
有	5(9.8)	40(34.5)		
无	46(90.2)	76(65.5)		
治疗前HBV DNA状态[例(%)]			$\chi^2=60.861$	<0.001
阴性	46(90.2)	29(25.0)		
阳性	5(9.8)	87(75.0)		
治疗前HBeAg状态[例(%)]			$\chi^2=19.060$	<0.001
阴性	43(84.3)	56(48.3)		
阳性	8(15.7)	60(51.7)		
治疗前出现IFN抗体[例(%)]			$\chi^2=0.658$	0.417
是	4(7.8)	14(12.1)		
否	47(92.2)	102(87.9)		
治疗后出现IFN抗体[例(%)]			$\chi^2=12.858$	<0.001
是	5(9.8)	43(37.1)		
否	46(90.2)	73(62.9)		
治疗前HBsAg水平(IU/mL)	91.18(5.47~62.44)	597.35(149.24~1 206.01)	$Z=-7.412$	<0.001
基线水平				
WBC($\times 10^9/L$)	5.32(4.38~6.58)	5.26(4.46~6.25)	$Z=-0.248$	0.804
NEUT($\times 10^9/L$)	2.88(1.98~4.51)	2.90(2.05~3.75)	$Z=-0.182$	0.855
PLT($\times 10^9/L$)	226.00(174.00~266.00)	215.50(164.25~260.75)	$Z=-0.787$	0.431
ALT(U/L)	93.00(68.00~145.00)	38.00(23.25~69.50)	$Z=-6.117$	<0.001
TSH($\mu IU/mL$)	2.72(2.16~3.71)	2.89(2.21~4.77)	$Z=-1.058$	0.290
治疗12周水平				
WBC($\times 10^9/L$)	3.12(2.45~4.07)	3.25(3.65~4.16)	$Z=-1.437$	0.151
NEUT($\times 10^9/L$)	1.32(1.04~1.63)	1.34(0.99~1.85)	$Z=-0.224$	0.823
PLT($\times 10^9/L$)	125.00(100.00~175.00)	145.00(105.75~195.25)	$Z=-1.712$	0.087
ALT(U/L)	141.00(120.00~156.00)	54.00(42.70~85.00)	$Z=-7.171$	<0.001
TSH($\mu IU/mL$)	2.65(1.46~4.15)	2.54(1.61~4.16)	$Z=-0.127$	0.899

表1
Table 1(continued)

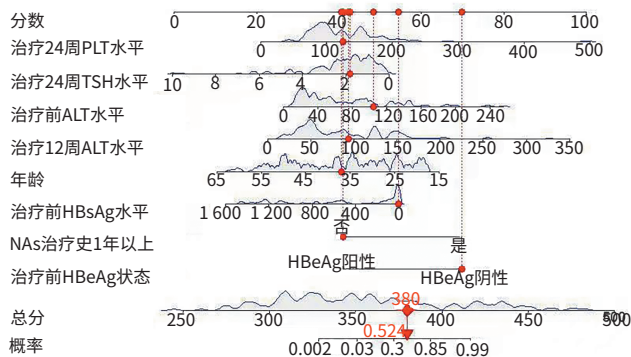
指标	HBsAg清除组(<i>n</i> =51)	HBsAg未清除组(<i>n</i> =116)	统计值	<i>P</i> 值
治疗24周水平				
WBC($\times 10^9/L$)	2.65(2.47~3.55)	3.15(3.59~3.98)	$Z=-1.189$	0.235
NEUT($\times 10^9/L$)	0.99(0.84~1.14)	1.04(0.88~1.46)	$Z=-1.747$	0.081
PLT($\times 10^9/L$)	135.00(115.00~156.00)	100.00(85.00~152.00)	$Z=-3.622$	<0.001
ALT(U/L)	89.00(74.00~103.00)	85.00(60.00~125.00)	$Z=-0.108$	0.914
TSH($\mu IU/mL$)	1.25(0.84~2.43)	1.97(1.28~2.97)	$Z=-2.830$	0.005

注:CHB,慢性乙型肝炎;NA,核苷(酸)类似物;HBV,乙型肝炎病毒;HBeAg,乙型肝炎e抗原;IFN,干扰素;HBsAg,乙型肝炎表面抗原;WBC,白细胞;NEUT,中性粒细胞;PLT,血小板;ALT,丙氨酸氨基转移酶;TSH,促甲状腺激素。

表2 HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者治疗48周实现HBsAg清除的多因素Logistic回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of HBsAg clearance in CHB patients with HBsAg<1 500 IU/mL after 48 weeks of treatment

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.207	0.077	7.264	1.230	1.058~1.430	0.007
NA治疗史1年以上	-4.858	1.917	6.423	0.008	0.001~0.332	0.011
有IFN治疗史	-0.878	1.075	0.667	0.415	0.051~3.418	0.414
基因分型	-1.703	1.409	1.460	0.182	0.012~2.883	0.227
非酒精性脂肪性肝病	0.674	1.114	0.366	1.963	0.221~17.436	0.545
代偿期肝硬化	1.680	1.533	1.202	5.367	0.226~108.206	0.273
治疗前HBV DNA状态	-1.978	1.265	2.444	0.138	0.012~1.651	0.118
治疗前HBeAg状态	-5.802	2.299	6.372	0.003	0.001~0.273	0.012
治疗后出现IFN抗体	-2.359	1.647	6.008	0.095	0.004~2.384	0.152
治疗前HBsAg水平	0.005	0.002	6.008	1.005	1.001~1.010	0.014
治疗24周PLT水平	-0.031	0.014	5.258	0.969	0.944~0.995	0.022
基线ALT水平	-0.052	0.021	6.058	0.949	0.910~0.989	0.014
治疗12周ALT水平	-0.031	0.013	5.785	0.969	0.945~0.994	0.016
治疗24周TSH水平	1.283	0.641	4.006	3.608	1.027~12.673	0.045

注:CHB,慢性乙型肝炎;NA,核苷(酸)类似物;HBV,乙型肝炎病毒;HBeAg,乙型肝炎e抗原;IFN,干扰素;HBsAg,乙型肝炎表面抗原;PLT,血小板;ALT,丙氨酸氨基转移酶;TSH,促甲状腺激素;*OR*,比值比;*CI*,置信区间。



注:CHB,慢性乙型肝炎;NA,核苷(酸)类似物;HBsAg,乙型肝炎表面抗原;PLT,血小板;ALT,丙氨酸氨基转移酶;TSH,促甲状腺激素。

图1 HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者治疗48周实现HBsAg清除的动态列线图模型
Figure 1 Nomogram model for predicting HBsAg clearance in CHB patients with HBsAg < 1 500 IU/mL after 48 weeks of treatment

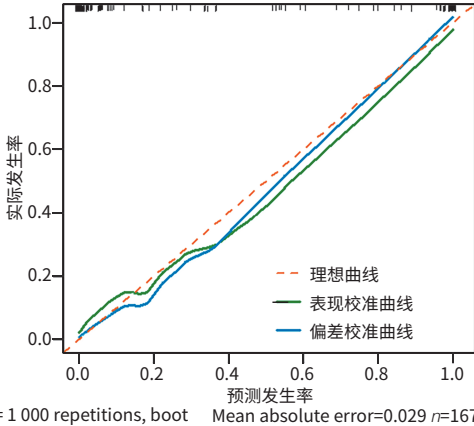
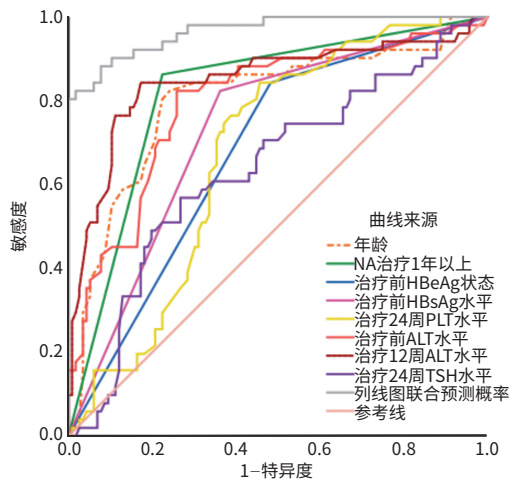


图2 列线图模型预测HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者治疗48周实现HBsAg清除的校准曲线
Figure 2 Calibration curve of the Nomogram model for predicting HBsAg clearance in CHB patients with HBsAg<1 500 IU/mL after 48 weeks of treatment



注:CHB,慢性乙型肝炎;NA,核苷(酸)类似物;HBeAg,乙型肝炎e抗原;HBsAg,乙型肝炎表面抗原;PLT,血小板;ALT,丙氨酸氨基转移酶;TSH,促甲状腺激素;ROC曲线,受试者操作特征曲线。

图3 单个指标以及联合预测模型预测HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者治疗48周实现HBsAg清除的ROC曲线
Figure 3 ROC curves of individual indicators and the combined prediction model for diagnosing HBsAg clearance after 48 weeks of treatment in CHB patients with HBsAg<1 500 IU/mL

1年作为接受PEG-IFN- α -2b序贯治疗的筛选标准^[16]。本研究亦发现,NA治疗史1年以上是HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者治疗48周实现临床治愈的独立影响因素,可作为建立联合预测模型的重要参数。这也表明超过1年的NA治疗为后续PEG-IFN- α -2b发挥免疫清除作用提供了关键基础^[7,13]。

HBeAg阴性提示CHB感染进入后期,机体对HBV的免疫控制能力增强,是获得HBsAg清除的有利条件。无论是自发性清除还是基于PEG-IFN治疗,其实现HBsAg清除概率均显著高于HBeAg阳性患者^[17-18]。本研究结果证实,HBeAg阴性可作为HBsAg<1 500 IU/mL

的CHB患者治疗48周实现临床治愈预测模型的变量。经治的非肝硬化HBeAg阴性患者,在PEG-IFN治疗后,HBsAg清除率更高^[19]。在PEG-IFN- α -2b治疗中,HBsAg消失时间主要受HBeAg状态影响^[20]。

关于HBsAg低水平CHB患者的疗效和预后研究发现,基线HBsAg水平(如<100 IU/mL)越低,其临床治愈率越高^[21-22]。基线HBsAg水平是PEG-IFN- α 治疗CHB患者实现HBsAg清除的核心可靠标志物,可独立识别优势人群^[23-25]。Zhang等^[19]研究指出,当基线HBsAg水平为100 IU/mL时,HBsAg清除率可达53.9%;而当HBsAg基线水平升至10 000 IU/mL时,清除率则降至7.9%。本研究表明,治疗前HBsAg水平为PEG-IFN- α -2b治疗HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者48周实现HBsAg清除的独立影响因素,当治疗前HBsAg水平为67.65 IU/mL时,AUC为0.861,HBsAg $\leq$ 67.65 IU/mL的HBsAg清除率为69.60%。梁晗等^[16]和Huang等^[26]研究同样表明,基线HBsAg<1 500 IU/mL与HBsAg清除率呈正相关。另有研究也证实,HBsAg<10 IU/mL时,HBsAg清除率为81.82%^[27]。对于非活动性HBsAg携带者,尤其是HBsAg水平<200 IU/mL者,采用PEG-IFN治疗有望获得临床治愈^[28]。

在PEG-IFN- α -2b治疗期间,基线或治疗中出现的适度ALT升高(通常 $\leq$ 5倍正常值上限)是免疫系统激活的标志;这种可控的肝脏炎症可打破免疫耐受,被视为推动HBsAg清除的重要驱动力,ALT水平可作为HBsAg清除的重要预测因子之一^[29-32]。本研究发现,基线ALT水平和治疗12周ALT水平是HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者治疗48周实现临床治愈的独立影响因素,可作为建立预测模型的重要参数。Huang等^[26]研究同样证实,基线HBsAg水平、ALT、病毒载量和年龄是PEG-IFN- α 治疗获得临床治愈的预测模型的重要变量。

表3 单个指标以及联合预测模型的诊断价值比较

Table 3 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
年龄	0.801	34岁	0.583	82.40	75.90	0.722 ~ 0.880	-4.631	<0.001
NA治疗史1年以上	0.819		0.639	86.30	77.60	0.758 ~ 0.880	-5.745	<0.001
治疗前HBeAg状态	0.680		0.360	84.30	51.70	0.612 ~ 0.748	-8.648	<0.001
治疗前HBsAg水平	0.861	67.65 IU/mL	0.627	76.50	86.20	0.795 ~ 0.927	-3.771	0.001
基线ALT水平	0.797	62.50 U/L	0.565	82.40	74.10	0.721 ~ 0.874	-4.972	<0.001
治疗12周ALT水平	0.849	92.50 U/L	0.671	84.30	82.80	0.774 ~ 0.923	-3.918	<0.001
治疗24周PLT水平	0.676	103.50 $\times 10^9$ /L	0.386	84.30	54.30	0.594 ~ 0.758	-7.168	<0.001
治疗24周TSH水平	0.638	1.38 μ IU/mL	0.302	56.90	73.30	0.545 ~ 0.731	-7.131	<0.001
联合预测因子	0.982		0.872	94.10	93.10	0.961 ~ 0.999		

注:NA,核苷(酸)类似物;HBeAg,乙型肝炎e抗原;HBsAg,乙型肝炎表面抗原;PLT,血小板;ALT,丙氨酸氨基转移酶;TSH,促甲状腺激素;AUC,受试者操作特征曲线下面积;CI,置信区间。

表4 不同特征下CHB患者治疗48周后HBsAg清除率的比较

Table 4 Comparison of HBsAg clearance rates in CHB patients after 48 weeks of treatment under different characteristics

指标	例数	HBsAg清除组	HBsAg未清除组	χ^2 值	P值
治疗前HBsAg水平[例(%)]				60.733	<0.001
≤67.65 IU/mL	56	39(69.60)	17(30.40)		
>67.65 IU/mL	111	12(10.80)	99(89.20)		
基线ALT水平[例(%)]				46.094	<0.001
≥62.50 U/L	72	42(58.30)	30(41.70)		
<62.50 U/L	95	9(9.50)	86(90.50)		
治疗12周ALT水平[例(%)]				67.836	<0.001
≥92.50 U/L	63	43(68.30)	20(31.70)		
<92.50 U/L	104	8(7.70)	96(92.30)		
治疗24周PLT水平[例(%)]				13.566	<0.001
≥104×10 ⁹ /L	92	39(42.40)	53(57.60)		
<104×10 ⁹ /L	75	12(16.00)	63(84.00)		
治疗24周TSH水平[例(%)]				13.978	<0.001
≤1.38 μIU/mL	60	29(48.30)	31(51.70)		
>1.38 μIU/mL	107	22(20.60)	85(79.40)		

注:CHB,慢性乙型肝炎;HBsAg,乙型肝炎表面抗原;ALT,丙氨酸氨基转移酶;PLT,血小板;TSH,促甲状腺激素。

本研究结果显示,治疗24周PLT水平是HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者PEG-IFN-α-2b治疗48周实现临床治愈的独立影响因素,可纳入联合预测模型。PEG-IFN-α-2b可抑制骨髓造血干细胞分化成熟、减少血小板生成,并通过激活免疫介导血小板破坏,其对HBV清除的间接作用或与该药免疫学机制协同^[32]。若治疗中PLT水平过快下降,可能导致PEG-IFN-α-2b减量或中止,进而影响HBsAg清除,因此PLT水平可作为临床治愈疗效评估的间接指标^[33-34]。

在PEG-IFN-α-2b治疗期间,新发TSH异常不仅是一种不良反应,更可能是通过调节T细胞、自然杀伤细胞等免疫功能影响治疗结局的重要指标^[35-37]。本研究表明,两组患者治疗期间的TSH水平均呈下降趋势,且HBsAg清除组下降更为显著($P<0.05$),且治疗24周TSH水平为HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者PEG-IFN-α-2b治疗48周获得临床治愈的独立影响因素。甲状腺功能亢进是PEG-IFN-α治疗中常见的不良反应,但该状态可能与更高的临床治愈率相关,治疗中出现甲状腺功能亢进者HBsAg清除的免疫应答更强^[38]。

本研究采用多因素Logistic回归分析,以HBsAg清除为终点,纳入年龄、NA治疗史1年以上、HBeAg阴性、治疗前HBsAg水平、基线及治疗12周时ALT水平、治疗24周时PLT和TSH水平等指标作为预测因素,构建针对HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者在PEG-IFN-α-2b治疗48周获得临床治愈的联合预测模型,并绘制动态列线

图,以直观呈现联合预测模型的预测效能。在临床实践中,应基于模型制定个体化方案以最大化获益,未来可通过扩大样本量、延长随访时间并开展多中心研究,在保障疗效与安全性的基础上进一步推动临床治愈。

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:KSLL2024013007。

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、牟春燕和刘立负责课题设计;张映媛负责资料分析,撰写论文;木唤、常丽仙、许丹青、刘春云和李卫昆参与收集及分析数据;王远珍负责查找文献;张黄成昊负责统计学指导、修改论文;张映媛、牟春燕和刘立负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

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] 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.

[3] MO ZS, XIE DY, LIN BL, et al. Therapeutic strategies, practice, and prospect of a clinical cure for chronic hepatitis B in China[J]. Chin J Hepatol, 2024, 32(5): 411-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240325-00156-1.

莫志硕, 谢冬英, 林炳亮, 等. 慢性乙型肝炎临床治愈的中国实践、治疗策略和展望[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 411-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240325-00156-1.

[4] 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]. J Prac Hepatol, 2023, 26(3): Posterior Insertion 1-Posterior Insertion 22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.03.040.
- 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]. 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.
- [5] 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, 窦晓光, 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.
- [6] 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.
- [7] 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 $\leq$ 1500 IU/mL: An observational study [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(13): 1525-1539. DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1525.
- [8] JENG WJ, LOK ASF. What will it take to cure hepatitis B? [J]. Hepatol Commun, 2023, 7(4): e0084. DOI: 10.1097/hc9.0000000000000084.
- [9] DUSHEIKO G. Hepatitis B cure: How and when [J]. Liver Int, 2021, 41(Suppl 1): 24-29. DOI: 10.1111/liv.14837.
- [10] HONG S, HWANG JH, KIM K, et al. Predictive value of HBeAg titer dynamics for HBsAg clearance in pediatric chronic hepatitis B [J]. Front Pediatr, 2025, 13: 1539300. DOI: 10.3389/fped.2025.1539300.
- [11] WU XL, YAO ZZ, LAI X, et al. Age at treatment initiation predicts response in children with chronic hepatitis B [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2023, 58(9): 866-873. DOI: 10.1111/apt.17667.
- [12] YE YM, LIN Y, SUN F, et al. A predictive model for functional cure in chronic HBV patients treated with pegylated interferon alpha: A comparative study of multiple algorithms based on clinical data [J]. Virol J, 2024, 21(1): 333. DOI: 10.1186/s12985-024-02599-1.
- [13] SONG KM, ZENG DW, ZHENG YJ, et al. A simple-to-use score system for predicting HBsAg clearance to peginterferon Alfa-2b in nucleoside analogs-experienced chronic hepatitis B patients [J]. Front Med, 2023, 10: 1243202. DOI: 10.3389/fmed.2023.1243202.
- [14] JIA R, WANG WX, ZHOU ZP, et al. Analysis of the therapeutic efficacy and factors influencing sequential combination of nucleos(t)ide analogues with pegylated interferon alpha for 48~96 weeks in the treatment of patients with chronic hepatitis B [J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(12): 1290-1296. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20231124-00227.
- 贾瑞, 王文鑫, 周志平, 等. 核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者序贯联合聚乙二醇干扰素 α 治疗48~96周的疗效及影响因素分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(12): 1290-1296. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20231124-00227.
- [15] JIA R, WANG WX, GAO YY, et al. Early reduction of serum RANTES can predict HBsAg clearance in patients with chronic hepatitis B treated with nucleos(t)ide analogues combined with peginterferon alpha [J]. Chin J Hepatol, 2021, 29(7): 666-672. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210706-00322.
- 贾瑞, 王文鑫, 高莹莹, 等. 血清RANTES早期下降可预测联合聚乙二醇干扰素 α 治疗核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者的HBsAg清除 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(7): 666-672. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20210706-00322.
- [16] LIANG H, WANG C, ZHU PF, et al. A study of the clinical curative effect of nucleos(t)ide analogues treated to pegylated interferon- α add-on therapy in patients with chronic hepatitis B [J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(12): 1297-1305. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230505-00206.
- 梁晗, 王晨, 朱鹏飞, 等. 核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者加用聚乙二醇干扰素 α 治疗的临床治愈效果研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(12): 1297-1305. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230505-00206.
- [17] HU CG, SONG YD, TANG CR, et al. Effect of pegylated interferon plus tenofovir combination on higher hepatitis B surface antigen loss in treatment-naïve patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A real-world experience [J]. Clin Ther, 2021, 43(3): 572-581. e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.12.022.
- [18] BRAKENHOFF SM, de MAN RA, BOONSTRA A, et al. Hepatitis B virus RNA decline without concomitant viral antigen decrease is associated with a low probability of sustained response and hepatitis B surface antigen loss [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(2): 314-320. DOI: 10.1111/apt.16172.
- [19] ZHANG PX, TANG QQ, ZHU J, et al. Predictive models for functional cure in patients with CHB receiving PEG-IFN therapy based on HBsAg quantification through meta-analysis [J]. Hepatol Int, 2024, 18(4): 1110-1121. DOI: 10.1007/s12072-024-10666-6.
- [20] CHEN QX, JIANG XM. Research progress on the factors affecting the clearance of hepatitis B virus surface antigen [J]. Chin J Infect Chemother, 2024, 24(4): 462-468. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2024.04.014.
- 陈巧霞, 蒋雪梅. 乙型肝炎病毒表面抗原清除影响因素的研究进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(4): 462-468. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2024.04.014.
- [21] HAN LX, WANG ZL, KANG LY, et al. Predicting relapse after achieving a functional cure for chronic hepatitis B (CHB) using baseline HBsAg and end-of-treatment HBsAb levels [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 13873. DOI: 10.1038/s41598-025-86555-1.
- [22] WANG J, FAN T, ZHANG ZY, et al. Incidence and determinants of achieving HBsAg <100 IU/mL in HBeAg-negative CHB patients with nucleos(t)ide analogue treatment [J]. Emerg Microbes Infect, 2025, 14(1): 2552718. DOI: 10.1080/22221751.2025.2552718.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] WANG WX, JIA R, GAO YY, et al. Quantitative anti-HBc combined with quantitative HBsAg can predict HBsAg clearance in sequential combination therapy with PEG-IFN- α in NA-suppressed chronic hepatitis B patients [J]. Front Immunol, 2022, 13: 894410. DOI: 10.3389/fimmu.2022.894410.
- [26] HUANG L, ZHANG H, KANG XT, et al. Efficacy of pegylated interferon α -2b plus entecavir therapy and predictors of treatment success in children with chronic hepatitis B [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1282922. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1282922.
- [27] LIU HM, GONG HM, TAN ZX, et al. Short-term pegylated interferon alpha in chronic HBV patients with ultra-low HBsAg: A retrospective study [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1582997. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1582997.
- [28] LI H, LIANG S, LIU LL, et al. Clinical cure rate of inactive HBsAg carrier

- ers with HBsAg <200 IU/mL treated with pegylated interferon[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1091786. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1091786.
- [29] HAN C, JIN LL, ZHU MJ, et al. Efficacy and predictors of pegylated-interferon in hepatitis B surface antigen seroclearance in immune active and inactive chronic hepatitis B patients[J]. J Virus Erad, 2025, 11(4): 100616. DOI: 10.1016/j.jve.2025.100616.
- [30] ZHOU DQ, JIA JR, ZHAO F, et al. Determinants of functional cure in interferon-treated chronic hepatitis B: A retrospective cohort analysis of HBsAg dynamics and clinical predictors[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1615327. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1615327.
- [31] WANG WX, JIA R, JIN XY, et al. Serum cytokine change profile associated with HBsAg loss during combination therapy with PEG-IFN- α in NAs-suppressed chronic hepatitis B patients[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1121778. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1121778.
- [32] İNKAYA AÇ, TÜRK ARİBAŞ E, KANDEMİR B, et al. Role of tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms in interferon related side effects in chronic hepatitis B patients under interferon alpha 2b treatment[J]. Acta Med, 2019, 50(2): 32-38. DOI: 10.32552/2019.actamedica.345.
- [33] MEI SQ, FENG Y, CUI LL, et al. Thrombotic thrombocytopenic Purpura developed after pegylated interferon treatment for hepatitis B infection[J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 400. DOI: 10.1186/s12882-022-03034-9.
- [34] HUANG CF, YEH ML, HUANG CI, et al. Interference of hepatitis B virus dual infection in platelet count recovery in chronic hepatitis C patients with curative antiviral therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(5): 1108-1114. DOI: 10.1111/jgh.14017.
- [35] ZHANG P, WANG WX, LI J, et al. CD300A⁺ CD8⁺ T cells as predictive biomarkers for achieving functional cure in chronic hepatitis B patients undergoing pegylated interferon-alpha therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2025, 62(5): 512-525. DOI: 10.1111/apt.70214.
- [36] LU R, ZHANG M, LIU ZH, et al. Recurrence and influencing factors of hepatitis B surface antigen seroclearance induced by peginterferon alpha-based regimens[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(44): 4725-4737. DOI: 10.3748/wjg.v30.i44.4725.
- [37] WANG T, TANG F, LI FH, et al. Discussion on the duration of response following HBsAg clearance in patients with chronic hepatitis B treated with PegIFN α -2b[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1518048. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1518048.
- [38] LIU YS, ZHENG YH, LIN X, et al. Analysis of clinical characteristics of thyroid disorders in patients with chronic hepatitis B treated with pegylated-interferon alpha[J]. BMC Endocr Disord, 2023, 23(1): 115. DOI: 10.1186/s12902-023-01371-w.

收稿日期: 2025-12-02; 录用日期: 2026-03-03

本文编辑: 王亚南

引证本文: ZHANG YY, MU H, CHANG LX, et al. Construction of a nomogram model for clinical cure of chronic hepatitis B with a low level of hepatitis B surface antigen treated with pegylated interferon α -2b[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(5): 1038-1047.

张映媛, 木映, 常丽仙, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2b治疗低水平乙型肝炎表面抗原慢性乙型肝炎临床治愈列线图模型的构建[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(5): 1038-1047.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Hepatology | 中央静脉周围肝细胞中的染色质重塑通过细胞色素 P450 活性 调控代谢相关脂肪性肝炎

代谢相关脂肪性肝病(MASLD)及其进展阶段代谢相关脂肪性肝炎(MASH)的发生发展与肝脏代谢稳态失衡密切相关。虽然已有研究证明富含亮氨酸重复序列 G 蛋白偶联受体 5(Lgr5)阳性细胞在维持肝脏区域代谢稳态中发挥重要作用,但其在 MASLD/MASH 中的具体生理功能及调控机制尚不明确。

2026 年 4 月,复旦大学畅磊、邵春林与南方科技大学陈曦共同通信在 *Journal of Hepatology* 发表的研究发现, SWI/SNF 染色质重塑复合物亚基 DPF2 在 Lgr5⁺肝细胞中通过调控细胞色素 P450 家族 2 亚家族(Cyp2)活性参与 MASLD/MASH 的发生发展。DPF2 在 Lgr5⁺肝细胞中通过限制 Cyp2 启动子区域的染色质开放程度及 H3K4me3 组蛋白修饰水平,抑制 CYP2 酶表达并维持全反式维甲酸(atRA)代谢。适当的 atRA 水平可进一步维持全肝腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶(AMPK)磷酸化水平及肝脏脂质代谢稳态,从而减少肝脏脂质沉积、炎症及脂肪性肝炎病变。

该研究首次揭示了中央静脉周围 Lgr5⁺肝细胞中特异性的染色质重塑机制在肝脏代谢稳态维持中的关键作用,提出了“DPF2-CYP2-atRA-AMPK”代谢调控轴,阐明了肝脏空间分区中中央静脉周围 Lgr5⁺肝细胞对全肝代谢调控的重要意义,并为 MASLD/MASH 的精准治疗提供了新的潜在靶点。

摘译自 ZHANG Z, LU S, SHU Y, et al. Chromatin remodeling in pericentral hepatocytes modulates MASH through CYP450 activity[J]. J Hepatol, 2026. DOI: 10.1016/j.jhep.2026.03.035. [Epub ahead of print]

(复旦大学放射医学研究所 张舒惠 报道)