

肝郁脾虚证和肝胆湿热证 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 功能性治愈患者 HBsAg 阴转特征及相关因素分析

于洪涛*, 肖志鸿, 阮清发, 孙莹莹, 陈霖怡, 钟佳洪
(福建中医药大学附属厦门中医院, 福建 厦门 361009)

摘要: 目的 探讨肝郁脾虚证与肝胆湿热证乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阴性慢性乙型肝炎(CHB)功能性治愈患者乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阴转特征及相关影响因素。方法 回顾性纳入 2021 年 1 月—2022 年 12 月厦门市中医院肝病中心接受聚乙二醇干扰素 α -2b(Peg-IFN α -2b)单药或联合核苷(酸)类似物(NAs)治疗并获得功能性治愈的 HBeAg 阴性 CHB 患者 87 例,其中肝郁脾虚证 51 例,肝胆湿热证 36 例。比较 2 种证型患者治疗第 12、24、48 周 HBsAg 阴性率、治疗疗程及停药 24 周 HBsAg 复阳率,并根据基线 HBsAg 和乙型肝炎病毒 DNA(HBV DNA)水平进行分层分析。在基线 HBV DNA $\leq 1\ 000$ IU/mL 的患者中,比较 2 种证型患者治疗 0~12 周和 13~24 周 HBsAg 阴性率。以治疗 13~24 周 HBsAg 是否阴转为因变量,采用二元 Logistic 回归分析中医证型与 HBsAg 阴转的相关性。结果 肝郁脾虚证患者在治疗 24 周和 ≤ 48 周结束 Peg-IFN α -2b 治疗者分别占 37.25%(19/51)和 88.23%(45/51),均高于肝胆湿热证患者的 11.11%(4/36)和 61.11%(22/36)($P < 0.05$);2 种证型患者治疗第 12、24、48 周 HBsAg 阴性率及停药 24 周 HBsAg 复阳率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。基线 HBsAg ≤ 10 IU/mL 和 ≤ 100 IU/mL 患者治疗第 12、24 周的 HBsAg 阴性率,分别高于基线 HBsAg > 10 IU/mL 和 > 100 IU/mL 患者($P < 0.05$);基线 HBV DNA ≤ 100 IU/mL 和 $\leq 1\ 000$ IU/mL 患者治疗第 24 周的 HBsAg 阴性率,分别高于基线 HBV DNA > 100 IU/mL 和 $> 1\ 000$ IU/mL 患者($P < 0.05$);基线 HBV DNA $\leq 1\ 000$ IU/mL 患者治疗第 12 周的 HBsAg 阴性率,高于基线 HBV DNA $> 1\ 000$ IU/mL 患者($P < 0.05$)。在基线 HBV DNA $\leq 1\ 000$ IU/mL 的患者中,肝郁脾虚证患者治疗 13~24 周 HBsAg 阴性率为 78.57%(22/28),高于肝胆湿热证患者的 46.67%(7/15)($P < 0.05$)。控制年龄、性别、既往抗病毒治疗情况及基线病毒学指标后,肝郁脾虚证与治疗 13~24 周 HBsAg 阴转存在相关性[OR=2.552, 95%CI(1.012, 6.436), $P < 0.05$]。2 组流感样症状、血细胞下降、甲状腺功能异常及自身免疫指标异常发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 在经 Peg-IFN α -2b 治疗后获得功能性治愈的 HBeAg 阴性 CHB 患者中,肝郁脾虚证患者达到 HBsAg 阴转所需疗程可能短于肝胆湿热证患者,肝郁脾虚证与治疗 13~24 周 HBsAg 阴转存在相关性。较低的基线 HBsAg 和 HBV DNA 水平可能有助于患者较早实现 HBsAg 阴转。

关键词: 慢性乙型肝炎;聚乙二醇干扰素 α -2b;功能性治愈;肝郁脾虚证;肝胆湿热证;乙型肝炎表面抗原

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)及其相关肝硬化和肝细胞癌仍是全球重大公共卫生威胁。根据《2024 年全球肝炎报告》,截至 2022 年,全球慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者约为 2.54 亿,超过 100 万人死于乙型肝炎相关并发症^[1]。CHB 功能性治愈,又称临床治愈,即完成有限疗程治疗后,血清乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和 HBV DNA 持续检测不到,乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阴转,伴或不伴 HBsAg 血清学转换,残留共价闭合环状 DNA(cccDNA)可持续存在,肝脏炎症缓解和肝组织病理学改善,终末期肝病发生率显著降低。功能性治愈已成为 CHB 治疗的重要目标之一,对延缓疾病进展、减少长期用药需求及降低医疗负担具有重要意义^[2]。聚乙二醇干扰素 α -2b(Peg-IFN α -2b)是目前 CHB 患者追求功能性治愈的重要治疗手段之

一,但其整体应答率有限,且疗效存在个体差异。因此,寻找能够预测干扰素疗效的有效指标,并筛选可能获益的优势人群,是 CHB 精准治疗中亟待突破的瓶颈。中医辨证论治是对患者特定阶段宏观病理状态的高度概括,或可为疗效预测提供新视角。然而,目前关于中医证型与干扰素功能性治愈疗效关系的临床研究仍较少。既往研究显示,肝郁脾虚证和肝胆湿热证是无肝硬化 CHB 的主要证型^[3]。鉴于此,本研究回顾性分析我中心接受 Peg-IFN α -2b 治疗并最终获得功能性治愈的 HBeAg 阴性 CHB 患者的临床资料,比较肝郁脾虚证与肝胆湿热证患者 HBsAg 阴转的阶段性特征,为进一步研究中医学证型与干扰素治疗应答的关系提供临床依据。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准 HBeAg 阴性 CHB 诊断参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[4]制定:HBsAg 阳性, HBeAg 持续阴性,多同时伴有乙型肝炎 e 抗体(HBeAb)阳性,HBV DNA 定量水平 $\geq 2 \times 10^3$ IU/mL,且伴有丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续或反复异常,或肝组织学有明显炎症坏死和/或纤维化[肝组织

收稿日期:2026-01-23;接受日期:2026-04-02

基金项目:陈国良福建省名老中医药专家传承工作室(2023)(闽卫中医函[2023]697号);厦门市科技局指导性项目(3502Z20244ZD1186)

通信作者:于洪涛, E-mail: yuhongtao007@163.com

DOI: 10.13260/j.cnki.fjtc.2026.09014

炎症坏死分级(G)≥2或肝纤维化分期(S)≥2]。

1.2 中医辨证标准 参考《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)》^[5]制定。肝胆湿热证主症:①胁肋胀痛,②舌苔黄腻;次症:①纳呆呕恶,厌油腻,②尿黄,③身目发黄。肝郁脾虚证主症为:①胁肋胀痛,②腹胀便溏;次症:①纳呆食少,②身倦乏力,③舌质淡有齿痕。上述2种证型均按以下条件判定:具备全部主症者,可诊断为本证;或具备主症①,并同时具备次症②、③者,可诊断为本证;或具备主症②,并具备任意2项次症者,可诊断为本证。

1.3 纳入标准 ① 18~65岁;②患者血清HBsAg阳性和HBeAg阴性,可伴有HBeAb阳性;③接受Peg-IFNα-2b或Peg-IFNα-2b联合核苷(酸)类似物(NAs)治疗,疗程24~96周,并获得功能性治愈者;④中医辨证由2名副主任医师及以上级别中医师进行,明确诊断为“肝郁脾虚证”或“肝胆湿热证”(两人判定结果完全一致)。

1.4 排除标准 ①合并丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)等其他病毒感染者;②合并自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎或明确药物性肝损伤等其他非HBV相关肝脏疾病;③存

在Peg-IFNα-2b绝对或相对禁忌证者,或因严重不良反应导致非计划提前停药者。其中,Peg-IFNα-2b绝对禁忌证包括妊娠或短期内有妊娠计划,具有精神分裂症或严重抑郁症等精神病史,未能控制的癫痫,失代偿期肝硬化,未控制的自身免疫病,以及严重感染、视网膜疾病、心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病等基础疾病;Peg-IFNα-2b相对禁忌证包括甲状腺疾病、未控制的糖尿病、高血压、心脏病等^[4];④器官移植术后、准备行器官移植、正在使用免疫抑制剂者;⑤酗酒、合并药物滥用史或合并其他严重原发性基础疾病导致预期寿命受限者。

1.5 一般资料 回顾性收集2021年1月—2022年12月期间厦门市中医院肝病科门诊及住院部接受Peg-IFNα-2b单药或联合NAs治疗并获得功能性治愈的CHB患者99例,严格对照前期设定的纳排标准,剔除治疗前基线数据缺失、未完成既定疗程等病例后,最终纳入HBeAg阴性CHB患者87例。其中肝郁脾虚证组51例,肝胆湿热证组36例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究已通过福建中医药大学附属厦门中医院伦理委员会审批(审批号:2026-K010-01)。

表1 2组一般资料比较[($\bar{x}\pm s$)/M(P_{25}, P_{75})]

组别	例数	性别		年龄/岁	治疗方案		既往抗病毒治疗情况	
		男	女		干扰素组	干扰素联合NAs组	NAs经治	初治
肝胆湿热证组	36	25	11	40.78±6.65	5	31	31	5
肝郁脾虚证组	51	35	16	39.50±7.38	7	44	44	7

组别	例数	基线HBsAg/(IU/mL)		基线HBV DNA/(IU/mL)		基线ALT/(IU/L)	基线AST/(IU/L)	中医证候积分/分
		≤10	≤100	≤100	≤1 000			
肝胆湿热证组	36	9	20	22	28	24.50(17.50,44.50)	23.00(16.50,29.00)	7.08±1.64
肝郁脾虚证组	51	14	29	31	42	24.00(16.00,50.21)	21.00(18.00,30.30)	7.24±1.93

2 方 法

2.1 治疗方法 ①所有入组患者均接受Peg-IFNα-2b(派格宾,厦门特宝生物工程股份有限公司,国药准字:S20160001,规格:180 μg/支),标准初始用法为180 μg/次,皮下注射,每周1次。治疗期间依据客观不良反应指标,严格遵循《慢性病毒性肝炎患者干扰素α治疗不良反应临床处理专家共识》^[6]进行规范的剂量阶梯下调或暂时停药;②对于既往已有抗病毒治疗史的经治患者,在延续此前用药基础上,采用Peg-IFNα-2b联合NAs方案:恩替卡韦片(ETV)(瑞夫恩,苏州东瑞制药有限公司,国药准字:H20100129,规格:0.5 mg/片),用法:0.5 mg/次,1次/d,餐前或餐后2 h口服;富马酸替诺福韦酯片(TDF)(纳信得,齐鲁制药有限公司,国药准字:H20173185,规格:300 mg/片),用法:300 mg/次,1次/d,空腹或与食物同服;富马酸丙酚替诺福韦

片(TAF)(维益青,江西青峰药业有限公司,国药准字:H20203566,规格:25 mg/片),用法:25 mg/次,1次/d,随食物口服。停药指征:获得HBsAg阴转或HBsAg/HBsAb血清学转换;所有患者在终止Peg-IFNα-2b治疗后,均统一完成至少24周的临床随访。

2.2 观察指标

2.2.1 一般资料和实验室指标 通过厦门市中医院电子病历系统及检验信息系统,回顾性提取患者性别、年龄、中医证型、治疗方案、既往抗病毒治疗情况及中医证候积分等资料。治疗方案分为单用Peg-IFNα-2b和Peg-IFNα-2b联合NAs。既往抗病毒治疗情况分为初治和NAs经治。其中,中医证候积分参照《慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)》^[5]进行评价,主症按无、轻、中、重分别计0、2、4、6分,次症分别计0、1、2、3分,各项评分之和为中医证候积分。评分越高表示证候越严重。

提取患者治疗前(基线)、治疗第 12、24、48 周及停药 24 周血清 HBsAg、HBsAb、HBV DNA、ALT 和天冬氨酸氨基转移酶(AST)检测结果。各时间节点检测样本均来源于临床常规采集的空腹晨起肘静脉血 5 mL,按医院检验科标准操作流程分离血清。采用罗氏诊断产品(上海)有限公司 COBAS®TaqMan®分析仪及其配套乙型肝炎病毒核酸检测试剂盒(PCR 荧光法)检测血清 HBV DNA 水平;采用美国雅培公司 ARCHITECT i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪及其配套 HBsAg 测定试剂盒、HBsAb 测定试剂盒,应用化学发光法分别检测血清 HBsAg 和 HBsAb 水平。采用美国贝克曼库尔特公司生产的 UniCel Dx C 800 全自动生化分析仪检测血清 ALT 和 AST 水平,配套试剂盒购自贝克曼库尔特实验系统(苏州)有限公司。

2.2.2 HBsAg 阴转时间及治疗疗程 HBsAg 阴转定义为血清 HBsAg 定量 <0.05 IU/mL。以治疗后首次检测到 HBsAg <0.05 IU/mL 的时间作为 HBsAg 阴转时间,分别统计治疗第 12、24、48 周 HBsAg 阴性人数及其占各组总人数比例。治疗疗程自首次使用 Peg-IFN α -2b 起计算至停止 Peg-IFN α -2b 治疗,分别统计疗程 24 周和疗程 ≤ 48 周的患者人数及其占各组总人数比例。HBsAg 阴性率=相应时间点 HBsAg 阴转人数/该组总人数 $\times 100\%$;疗程完成率=完成相应疗程人数/该组总人数 $\times 100\%$ 。

2.2.3 停药 24 周 HBsAg 复阳率 停药时已达到 HBsAg 阴转,而停药 24 周血清 HBsAg 定量再次 ≥ 0.05 IU/mL,判定为 HBsAg 复阳。停药 24 周 HBsAg 复阳率=复阳患者人数/停药时达到 HBsAg 阴转且完成随访的患者人数 $\times 100\%$ 。

2.2.4 不同基线病毒学水平患者各阶段 HBsAg 阴性率 根据治疗前 HBsAg 水平,分别按 HBsAg ≤ 10 IU/mL 和 >10 IU/mL、HBsAg ≤ 100 IU/mL 和 >100 IU/mL 进行分层;根据治疗前 HBV DNA 水平,分别按 HBV DNA ≤ 100 IU/mL 和 >100 IU/mL、HBV DNA $\leq 1\,000$ IU/mL 和 $>1\,000$ IU/mL 进行分层。比较各分层患者治疗第 12、24、48 周及停药 24 周的 HBsAg 阴性率。各时间点 HBsAg 阴性率=该时间点相应分层患者 HBsAg 阴性人数/相应分层患者总

人数 $\times 100\%$ 。

2.2.5 不同中医证型患者分阶段 HBsAg 阴性率 在治疗前 HBV DNA $\leq 1\,000$ IU/mL 的患者中,比较肝郁脾虚证与肝胆湿热证患者治疗 0~12 周及 13~24 周的 HBsAg 阴性率。0~12 周 HBsAg 阴性率=治疗第 12 周 HBsAg 阴性人数/相应证型患者总人数 $\times 100\%$;13~24 周 HBsAg 阴性率=治疗第 12 周 HBsAg 仍为阳性、至第 24 周新出现 HBsAg 转为阴性的人数/治疗第 12 周 HBsAg 仍为阳性的人数 $\times 100\%$ 。

2.2.6 干扰素相关不良反应 收集 Peg-IFN α -2b 治疗期间发生的干扰素相关不良反应,包括流感样症状、血细胞下降、甲状腺功能异常及自身免疫指标异常。分别统计不同中医证型患者各类不良反应发生人数及发生率。不良反应发生率=发生相应不良反应人数/该组总人数 $\times 100\%$ 。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。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;不符合正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 $(n, \%)$ 表示,最小理论频数 ≥ 5 ,采用 Pearson χ^2 检验,最小理论频数 <5 ,采用 Fisher 确切概率法。

在治疗第 12 周 HBsAg 仍为阳性的患者中,以治疗第 13~24 周是否发生 HBsAg 阴转为因变量,将年龄(岁)、性别(男/女)、既往抗病毒治疗情况(初治/NA 经治)、中医证型(肝郁脾虚证/肝胆湿热证)、基线 HBsAg ≤ 100 IU/mL(是/否)及基线 HBV DNA $\leq 1\,000$ IU/mL(是/否)纳入二元 Logistic 回归模型。其中年龄作为连续变量,性别、既往抗病毒治疗情况及中医证型作为无序分类变量,基线 HBsAg ≤ 100 IU/mL(是/否)和基线 HBV DNA $\leq 1\,000$ IU/mL(是/否)作为二分类变量。采用 Wald χ^2 检验评价各回归系数统计学意义,回归分析结果以比值比(OR)及其 95% 置信区间(CI)表示。所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 2 组各时间点 HBsAg 阴性率、治疗疗程及停药 24 周 HBsAg 复阳率比较 见表 2。

表 2 2 组各时间点 HBsAg 阴性率、治疗疗程及停药 24 周 HBsAg 复阳率比较($n, \%$)

组别	例数	HBsAg 阴转时间			治疗疗程		停药 24 周 HBsAg 复阳
		12 周 HBsAg 阴性	24 周 HBsAg 阴性	48 周 HBsAg 阴性	疗程 24 周	疗程 ≤ 48 周	
肝胆湿热证组	36	13(36.11)	23(63.89)	31(86.11)	4(11.11)	22(61.11)	4(11.11)
肝郁脾虚证组	51	16(31.37)	41(80.39)	44(86.27)	19(37.25) ¹⁾	45(88.23) ¹⁾	8(15.69)

注:与肝胆湿热证组比较,1) $P<0.05$ 。

3.2 不同基线 HBsAg 水平患者各时间点 HBsAg 阴性率比较 见表 3。

表 3 不同基线 HBsAg 水平患者各时间点 HBsAg 阴性率比较 (n, %)

组别	例数	12 周 HBsAg 阴性	24 周 HBsAg 阴性	48 周 HBsAg 阴性	停药 24 周 HBsAg 阴性
HBsAg≤10 IU/mL 组	23	14 (60.87)	22 (95.65)	22 (95.65)	22 (95.65)
HBsAg>10 IU/mL 组	64	15 (23.44) ¹⁾	42 (65.63) ¹⁾	53 (82.81)	53 (82.81)
HBsAg≤100 IU/mL 组	49	25 (51.02)	44 (89.80)	43 (87.76)	44 (89.80)
HBsAg>100 IU/mL 组	38	4 (10.53) ²⁾	20 (52.63) ²⁾	32 (84.21)	31 (81.58)

注:与 HBsAg≤10 IU/mL 组比较,1) $P<0.05$;与 HBsAg≤100 IU/mL 组比较,2) $P<0.05$ 。

表 4 不同基线 HBV DNA 水平患者各时间点 HBsAg 阴性率比较 (n, %)

组别	例数	12 周 HBsAg 阴性	24 周 HBsAg 阴性	48 周 HBsAg 阴性	停药 24 周 HBsAg 阴性
HBV DNA≤100 IU/mL 组	53	21 (39.62)	45 (84.91)	48 (90.57)	47 (88.68)
HBV DNA>100 IU/mL 组	34	8 (23.53)	19 (55.88) ¹⁾	27 (79.41)	28 (82.35)
HBV DNA≤1 000 IU/mL 组	70	27 (38.57)	56 (80.00)	61 (87.14)	63 (90.00)
HBV DNA>1 000 IU/mL 组	17	2 (11.76) ²⁾	8 (47.06) ²⁾	14 (82.35)	12 (70.59)

注:与 HBV DNA≤100 IU/mL 组比较,1) $P<0.05$;与 HBV DNA≤1 000 IU/mL 组比较,2) $P<0.05$ 。

3.4 基线 HBV DNA≤1 000 IU/mL 患者不同证型分阶段 HBsAg 阴性率比较 见表 5。

3.5 治疗 13~24 周 HBsAg 阴转相关因素的 二元 Logistic 回归分析 二元 Logistic 回归分析显示,在控制了年龄、性别、治法及基线指标等因素后,与肝胆湿热证比较,肝郁脾虚证和 13~24 周 HBsAg 转阴相关 [OR 值=2.552,95% CI (1.012,6.436), $P<0.05$]。见表 6。

3.3 不同基线 HBV DNA 水平患者各时间点 HBsAg 阴性率比较 见表 4。

3.6 2 组干扰素不良反应发生率比较 见表 7。

表 5 基线 HBV DNA≤1 000 IU/mL 患者不同证型分阶段 HBsAg 阴性率比较 (n, %)

组别	0~12 周 HBsAg 阴性	13~24 周 HBsAg 阴性
肝胆湿热证组	13 (46.43)	7 (46.67)
肝郁脾虚证组	14 (33.33)	22 (78.57) ¹⁾

注:与肝胆湿热证组比较,1) $P<0.05$ 。

表 6 治疗 13~24 周 HBsAg 阴转相关因素的 二元 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
年龄(岁)	0.015	0.034	0.200	0.655	1.015	(0.950,1.084)
性别(男/女)	0.306	0.505	0.367	0.545	1.358	(0.505,3.651)
既往治法(NAs 经治/初治)	0.181	0.518	0.122	0.727	1.198	(0.435,3.305)
中医证型(肝郁脾虚证/肝胆湿热证)	0.937	0.472	3.943	0.047	2.552	(1.012,6.436)
基线 HBsAg≤100 IU/mL(是/否)	-0.355	0.511	0.483	0.487	0.701	(0.258,1.908)
基线 HBV DNA≤1 000 IU/mL(是/否)	0.453	0.652	0.483	0.487	1.573	(0.439,5.642)

表 7 2 组干扰素不良反应发生率比较 (n, %)

组别	例数	流感样症状	血细胞下降	甲状腺功能异常	自身免疫指标异常
肝胆湿热证组	36	30 (83.33)	27 (75.00)	2 (5.56)	1 (2.78)
肝郁脾虚证组	51	40 (78.43)	41 (80.39)	3 (5.88)	2 (3.92)

4 讨 论

功能性治愈是 CHB 抗病毒治疗的重要目标,但不同患者达到 HBsAg 阴转所需时间及停药后应答维持情况存在差异。本研究纳入的 87 例患者均为经 Peg-IFN α -2b 治疗后最终获得功能性治愈的 HBeAg 阴性 CHB 患者。因此,本研究主要反映已获得功能性治愈患者中不同中医证型的 HBsAg 阴转时间、治疗疗程及停药后复阳特征。

本研究结果显示,肝郁脾虚证与肝胆湿热证患者治疗第 12、24、48 周 HBsAg 阴性率及停药后

24 周 HBsAg 复阳率比较,差异均无统计学意义;但肝郁脾虚证患者疗程 24 周和≤48 周的比例均高于肝胆湿热证患者。鉴于本研究以获得 HBsAg 阴转或 HBsAg 血清学转换作为 Peg-IFN α -2b 停药指征,上述结果提示,在最终获得功能性治愈的患者中,肝郁脾虚证患者达到治疗终点所需疗程可能短于肝胆湿热证患者,但 2 种证型患者的最终 HBsAg 阴转情况及停药后应答维持情况总体相近。

进一步分析发现,在基线 HBV DNA≤1 000 IU/mL 的患者中,肝郁脾虚证组治疗 13~24 周 HBsAg 阴

性率高于肝胆湿热证组。二元 Logistic 回归分析显示,在控制了年龄、性别、既往抗病毒治疗情况、基线 HBsAg 及基线 HBV DNA 水平后,肝郁脾虚证与治疗 13~24 周 HBsAg 阴转存在统计学关联[OR=2.552, 95%CI(1.012, 6.436)]。但该置信区间较宽且下限接近 1,提示结果的稳定性仍有限。因此,肝郁脾虚证与已治愈患者较早出现 HBsAg 阴转存在一定关联。

肝郁脾虚证和肝胆湿热证反映了 CHB 患者不同的中医病理状态。既往研究显示,肝郁脾虚型 HBsAg 阴性率高于湿热蕴结型等其他证型^[7];另有研究发现,湿热证 CHB 患者肝损伤指标高于脾虚证患者^[8]。从中医病机来看,CHB 迁延难愈与“伏邪”致病特点相近。邪伏于肝,肝失疏泄,横逆犯脾,可形成肝郁脾虚;若脾虚湿滞日久,土壅木郁,郁久化热,则可表现为湿热内蕴。由此推测,肝郁脾虚证可能处于病理损伤相对较轻的阶段。现代研究表明,CHB 患者普遍存在 CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺比值下降,调节性 T 细胞上升等 T 细胞亚群失衡状态,导致反复的炎症及持续的病毒感染^[9-10]。进一步研究发现,与湿热证或血瘀证相比,肝郁脾虚证 CD4⁺/CD8⁺比值最高,调节性 T 细胞水平最低,肝组织中程序性死亡受体 1(PD-1)的表达水平亦较低^[11-12];同时,肝郁脾虚证肝脏炎症及凝血功能损害轻于湿热内蕴证患者^[13]。据此推测,肝郁脾虚证患者可能具有相对较轻的免疫耗竭状态,保留较好的免疫调节和细胞毒性 T 淋巴细胞介导的病毒清除能力,且不易发生过度的免疫损伤与纤维化,因而可能更易对干扰素治疗产生免疫应答。上述机制尚属推测,未来仍需结合免疫学指标及前瞻性研究进一步验证。

除中医证型外,基线病毒学特征也与 HBsAg 阴转时间有关。本研究中,基线 HBsAg≤10 IU/mL 和 ≤100 IU/mL 患者治疗第 12、24 周的 HBsAg 阴性率,分别高于基线 HBsAg>10 IU/mL 和 >100 IU/mL 患者;基线 HBV DNA≤100 IU/mL 和 ≤1 000 IU/mL 患者治疗第 24 周的 HBsAg 阴性率,分别高于基线 HBV DNA>100 IU/mL 和 >1 000 IU/mL 患者,其中基线 HBV DNA≤1 000 IU/mL 患者治疗第 12 周的 HBsAg 阴性率亦高于基线 HBV DNA>1 000 IU/mL 患者。血清 HBsAg 定量一定程度上反映了 cccDNA 转录以及信使核糖核酸(mRNA)翻译活性。研究已证实,较低的基线 HBsAg 和 HBV DNA 水平通常提示病毒学基础相对有利于获得功能性治愈^[2]。此外,本研究的多因素分析未显示基线 HBsAg≤100 IU/mL 和 HBV DNA≤1 000 IU/mL 与治疗 13~24 周 HBsAg 阴转存在独立关联。因此,现有结果仅提示较低的基线 HBsAg 和 HBV DNA 水平与较早出现 HBsAg 阴转

相关。

安全性方面,2 组流感样症状、血细胞下降、甲状腺功能异常及自身免疫指标异常发生率比较,差异均无统计学意义,提示在最终完成治疗并获得临床治愈的患者中,不同中医证型患者的 Peg-IFNα-2b 相关不良反应分布基本相近,安全性尚可。

本研究存在以下局限:① 本研究属于回顾性研究范畴,模型中的关键因素证型诊断可能受诊断者的主观因素影响,同时缺少阴性对照设计,未来亟待开展大样本的前瞻性队列研究,并引入标准化的中医证候量表及客观化的四诊仪以提升基线评估的信效度。② 肝郁脾虚证是病理状态,其与肝胆湿热证免疫状态差别虽有相关研究,但该优势证型介导 HBsAg 清除及维持特异性免疫控制的微观机制尚不明确,未来需依托单细胞测序或多组学等技术予以解析。③ 本研究患者在接受干扰素干预期间,部分可能合并中医药干预,这种真实世界的协同用药及治法是否作为独立效应变量放大了特定证型的临床获益仍需分层分析。但受限于回顾性研究,样本量不足未能进行严格的分层校正,未来需通过严谨的随机对照试验设计,剥离中医药协同干预的混杂效应,以进一步确证单一中医证型对干扰素疗效的真实预测价值。④ 在亚组基线 HBV DNA≤1 000 IU/mL 的单因素分析中,肝郁脾虚证表现出治疗 13~24 周的较高 HBsAg 转阴率,但二元 Logistic 回归分析未显示出基线 HBV DNA≤1 000 IU/mL 与治疗 13~24 周的 HBsAg 转阴率的相关性,考虑可能与样本量不足有关,未来需通过扩大样本量等进一步验证。

综上,在 Peg-IFNα-2b 治疗获得功能性治愈的 HBeAg 阴性慢性乙肝患者中,肝郁脾虚证和肝胆湿热证患者的总体 HBsAg 阴转情况及停药后复阳情况相近;肝郁脾虚证患者在较短疗程内完成治疗的比例较高,并可能更易在治疗 13~24 周出现 HBsAg 阴转。较低的基线 HBsAg 和 HBV DNA 水平亦与较早出现 HBsAg 阴转有关。此外,研究推测肝郁脾虚证患者可能因具有相对较好的免疫应答基础,从而更易在干扰素治疗过程中实现免疫功能重建。该发现为从中医证型角度识别潜在获益人群、辅助优化 CHB 功能性治愈方案提供了临床线索,但仍需前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global hepatitis report 2024: action for access in low-and middle-income countries [R/OL]. (2024-04-09) [2026-07-25]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>.
- [2] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J].临床肝胆病杂志,2019,35(8):1693-1701.

(下转第 75 页)