·病毒性肝炎·

DOI：10.12449/JCH250714

聚乙二醇干扰素α治疗非活动性HBsAg携带者血清肿瘤坏死因子α水平的变化趋势及其与HBsAg清除的关系

吴凤萍，何　玲，刘晨瑞，王文浩，李　茹，党双锁

西安交通大学第二附属医院感染科，西安 710004

通信作者：党双锁，dang212@126.com（ORCID：0000-0003-0918-9535）

摘要：目的　观察聚乙二醇干扰素α（PEG-IFN-α）治疗非活动性乙型肝炎表面抗原（HBsAg）携带者（IHC）过程中血清肿瘤坏死因子α（TNF-α）水平的变化，探索其动态变化与HBsAg清除之间的关系，并评估TNF-α作为预测PEG-IFN-α疗效的潜在生物标志物的价值。**方法**　前瞻性纳入2018年1月—2023年3月就诊于西安交通大学第二附属医院的IHC患者455例，分为治疗组210例，自愿接受PEG-IFNα-2b治疗48周并随访24周；IHC对照组245例，仅随访观察72周。分别于研究的0、12、24、48、72周时检测血清TNF-α水平，并在72周时将治疗组分为HBsAg清除组与未清除组。比较各组不同时间点TNF-α水平差异。采用Logistic回归分析评估TNF-α对HBsAg清除的预测价值。正态分布的计量资料两组间比较采用*t*检验，多组间比较采用单因素方差分析；正态分布的重复测量资料的组内和组间比较采用重复测量数据的方差分析；计数资料组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法。使用单因素和多因素Logistic回归分析HBsAg清除的预测因素，使用受试者操作特征曲线（ROC曲线）确定TNF-α预测HBsAg清除的cut-off值。**结果**　72周时治疗组的HBsAg清除率（46.2%）和血清学转换率（34.8%）均显著高于IHC对照组（HBsAg清除率为1.2%；HBsAg血清学转换率为0.8%）（χ^2值分别为133.333、94.650，*P*值均<0.001）。HBsAg清除组和未清除组在治疗期间血清TNF-α水平较基线均显著升高，在停药后逐渐恢复至基线水平（*F*值分别为351.733、76.434，*P*值均<0.001）。组间比较显示，在12、24及48周时血清TNF-α水平HBsAg清除组>HBsAg未清除组>IHC对照组（*P*值均<0.001）。多因素Logistic回归分析显示，基线HBsAg水平（*OR*=0.329，95%*CI*：0.189～0.571，*P*<0.001）、基线HBV DNA<20 IU/mL（*OR*=1.414，95%*CI*：1.057～1.787，*P*=0.045）、12周时ALT≥2倍的正常值上限（*OR*=1.127，95%*CI*：1.028～1.722，*P*=0.043）、12周时TNF-α水平（*OR*=1.336，95%*CI*：1.018～1.754，*P*=0.037）和24周时TNF-α水平（*OR*=1.879，95%*CI*：1.477～2.391，*P*<0.001）是HBsAg清除的独立预测因素。ROC曲线分析显示，12周时血清TNF-α水平预测72周时HBsAg清除的ROC曲线下面积（AUC）为0.846（95%*CI*：0.814～0.889），敏感度和特异度分别为76.3%、81.0%；24周时AUC为0.912（95%*CI*：0.758～0.972），敏感度和特异度分别为81.4%、96.2%。**结论**　PEG-IFN-α治疗可导致IHC血清TNF-α水平升高，且治疗12周和24周时血清TNF-α水平可有效预测PEG-IFN-α诱导的HBsAg清除。

关键词：干扰素α；乙型肝炎表面抗原；肿瘤坏死因子α

基金项目：陕西省自然科学基础研究计划青年项目（2024JC-YBQN-0928）；西安交通大学第二附属医院院基金［YJ（QN）202309］；西安交通大学第二附属医院IIT临床研究基金（M094）

Changing trend of serum tumor necrosis factor-alpha level during pegylated interferon-alpha treatment in inactive HBsAg carriers and its association with HBsAg clearance

WU Fengping, HE Ling, LIU Chenrui, WANG Wenhao, LI Ru, DANG Shuangsuo

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: DANG Shuangsuo, dang212@126.com (ORCID: 0000-0003-0918-9535)

Abstract: Objective　To observe the changes in the serum level of tumor necrosis factor-α (TNF-α) during pegylated interferon-alpha (PEG-IFN-α) treatment in inactive HBsAg carriers (IHCs), to investigate the association between the dynamic changes of TNF-α and HBsAg clearance, and to assess the value of TNF-α as a potential biomarker for predicting the therapeutic efficacy of

PEG-IFN-α. **Methods** A prospective study was conducted among 455 IHCs who attended our hospital from January 2018 to March 2023, and they were divided into treatment group and IHC control group. The 210 IHCs in the treatment group voluntarily received PEG-IFNα-2b treatment for 48 weeks, followed by follow-up for 24 weeks, and the 245 IHCs in the IHC control group were followed up for 72 weeks without treatment. The serum level of TNF-α was measured at baseline (week 0) and at weeks 12, 24, 48, and 72, and at week 72, the treatment group was further divided into HBsAg clearance group and non-clearance group. The serum level of TNF-α at different time points was compared between groups. The logistic regression analysis was used to assess the value of TNF-α in predicting HBsAg clearance. The *t*-test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and a one-way analysis of variance used for comparison between multiple groups; the repeated measures analysis of variance was used for comparison of normally distributed repeated measurement data within each group and between groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to investigate the predictive factors for HBsAg clearance, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the cut-off value of TNF-α in predicting HBsAg clearance. **Results** At week 72, compared with the IHC control group, the treatment group had significantly higher HBsAg clearance rate (46.2% *vs* 1.2%, χ^2=133.333, *P*<0.001) and seroconversion rate (34.8% *vs* 0.8%, χ^2=94.650, *P*<0.001). The HBsAg clearance group and the non-clearance group had a significant increase in the serum level of TNF-α during treatment, which gradually returned to the baseline level after drug withdrawal (*F*=351.733 and 76.434, both *P*<0.001). Comparisons between groups showed that the HBsAg clearance group had the highest serum level of TNF-α at weeks 12, 24, and 48, followed by the non-clearance group and the IHC control group (all *P*<0.001). The multivariate logistic regression analysis showed that baseline HBsAg level (odds ratio [*OR*]=0.329, 95% confidence interval [*CI*]: 0.189—0.571, *P*<0.001), baseline HBV DNA <20 IU/mL (*OR*=1.414, 95%*CI*: 1.057—1.787, *P*=0.045), ALT≥2×upper limit of normal at week 12 (*OR*=1.127, 95%*CI*: 1.028—1.722, *P*=0.043), TNF-α level at week 12 (*OR*=1.336, 95%*CI*: 1.018—1.754, *P*=0.037), and TNF-α level at week 24 (*OR*=1.879, 95%*CI*: 1.477—2.391, *P*<0.001) were independent predictive factors for HBsAg clearance. The ROC analysis showed that TNF-α level at week 12 had an area under the ROC curve (AUC) of 0.846 (95%*CI*: 0.814—0.889) in predicting HBsAg clearance at week 72, with a sensitivity of 76.3% and a specificity of 81.0%, while TNF-α level at week 24 had an AUC of 0.912 (95%*CI*: 0.758—0.972), with a sensitivity of 81.4% and a specificity of 96.2%. **Conclusion** PEG-IFN-α can increase the serum level of TNF-α in IHCs, and the serum level of TNF-α at weeks 12 and 24 can effectively predict HBsAg clearance induced by PEG-IFN-α.

Key words: Interferon-alpha; Hepatitis B Surface Antigens; Tumor Necrosis Factor-alpha

Research funding: Youth Program of the Shaanxi Provincial Natural Science Basic Research Program (2024JC-YBQN-0928); Fund of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (YJ(QN)202309); IIT Clinical Research Fund of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (M094)

我国非活动性乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带者(inactive HBsAg carrier,IHC)在慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者中占比约为36.08%[1],推算IHC人群规模约为3 096万人。尽管IHC的疾病进展相对缓慢,但仍有部分患者面临病毒再激活、肝功能恶化,进展为肝硬化或肝癌的风险[2]。聚乙二醇干扰素α(PEG-IFN-α)作为一种广泛应用的免疫调节治疗手段,其疗效个体差异显著[3-6],迫切需要寻找可靠的疗效预测生物标志物以优化治疗决策。肿瘤坏死因子α(TNF-α)作为一种重要的促炎细胞因子,参与机体免疫反应和炎症过程,在HBV感染相关的免疫病理损伤及清除过程中发挥关键作用[7]。因此,本研究旨在探讨PEG-IFN-α治疗IHC过程中血清TNF-α水平的变化趋势及其作为HBsAg清除预测指标的潜力,以期为临床治疗提供科学依据及新型预测工具,以提高HBsAg清除率并推动个体化治疗策略的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入2018年1月—2023年3月本院诊治的IHC,所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》中IHC诊断标准[8]。纳入标准包括年龄18~65岁、HBsAg阳性超过6个月、HBeAg阴性、HBV DNA<2.0×10^3 IU/mL、ALT和AST水平正常、未接受过抗病毒治疗、FibroScan值<12.4 kPa、上腹部影像显示无肝硬化。排除标准包括合并其他嗜肝病毒或HIV感染、严重系统性疾病、精神病史、酗酒或吸毒史、失代偿期肝硬化、恶性肿瘤、妊娠、哺乳期及对干扰素过敏者。同时纳入HBsAg阴

性、抗-HBs阳性的健康人群作为健康对照组。

1.2 研究方法 入组的IHC根据其治疗意愿分为治疗组和IHC对照组。治疗组接受PEG-IFNα-2b（派格宾，厦门特宝生物工程股份有限公司生产；180 μg/次，皮下注射，1次/周）治疗，预期疗程为48周，治疗结束后随访24周。IHC对照组仅定期随访观察72周。在0、12、24、48和72周时检测血常规、肝功能、HBV标志物、HBV DNA及血清TNF-α水平。健康对照组仅在基线检测血清TNF-α水平。治疗组患者于72周时进一步分为HBsAg清除组与未清除组。比较各组不同时间点TNF-α水平，并分析血清TNF-α水平与HBsAg清除的关系。

1.3 检测方法 血清HBV DNA检测采用罗氏COBAS AmpliPrep/TaqMan 48系统及配套试剂（检测下限为20 IU/mL）；HBV标志物检测使用雅培Architect i2000化学发光免疫分析仪及试剂（HBsAg检测下限为0.05 IU/mL）；肝功能检测使用科华生物奥林巴斯AU2700生化仪；肝硬度测定由Echosens FibroScan 502完成（单位kPa）。血清TNF-α的检测由本院检验科完成（西门子公司生产的IMMULITE1000化学发光免疫分析仪）。HBsAg清除定义为血清HBsAg<0.05 IU/mL伴或不伴抗-HBs≥10 mIU/mL，且HBV DNA<20 IU/mL；HBsAg血清学转换定义为血清HBsAg<0.05 IU/mL伴抗-HBs≥10 mIU/mL，且HBV DNA<20 IU/mL。

1.4 统计学方法 鉴于PEG-IFN-α相关副作用是导致本研究患者终止治疗、脱落的最主要原因，因此本研究采用意向性分析（intention-to-treat，ITT）以提高临床实际意义。对于脱落患者，根据ITT原则，治疗结局定义为HBsAg未清除，缺失数据使用期望最大化法进行插补。计数资料组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用t检验，多组间比较采用方差分析，进一步两两比较采用Bonferroni检验；正态分布的重复测量数据的组间及组内比较采用重复测量数据的方差分析。使用单因素和多因素Logistic回归分析HBsAg清除的预测因素，使用受试者操作特征曲线（ROC曲线）确定TNF-α预测HBsAg清除的cut-off值。统计分析使用SPSS 25.0软件，制图使用GraphPad Prism和Rstudio软件。P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 本研究纳入455例IHC，男299例，女156例；年龄18～65岁，平均（37.0±10.4）岁。其中治疗组210例，IHC对照组245例。治疗组有16例患者脱落，对照组有21例患者脱落。同时纳入健康对照组47例，男30例，女17例，年龄19～60岁，平均（37.5±9.8）岁。根据ITT分析，72周时治疗组中97例患者实现HBsAg清除（HBsAg清除组），113例未清除（HBsAg未清除组）。HBsAg清除组的FibroScan值、基线HBsAg水平及基线HBV DNA阳性患者比例显著低于未清除组和IHC对照组（P值均<0.05）（表1）。

2.2 HBsAg清除率及血清学转换率分析 48周时，治疗组的HBsAg清除率为41.0%（86/210），血清学转换率为28.6%（60/210），显著高于IHC对照组的0.8%（2/245）和0.4%（1/245），差异均具有统计学意义（χ^2值分别为116.766、77.257，P值均<0.001）。72周时，治疗组的HBsAg清除率为46.2%（97/210），血清学转换率为34.8%（73/210），均显著高于对照组的1.2%（3/245）和0.8%（2/245），差异亦均具有统计学意义（χ^2值分别为133.333、94.650，P值均<0.001）（图1）。

2.3 基线血清TNF-α水平的比较 HBsAg清除组、未清除组、IHC对照组和健康对照组的基线血清TNF-α水平分别为（6.2±2.4）pg/mL、（6.2±2.1）pg/mL、（6.2±2.2）pg/mL、（6.6±2.1）pg/mL，各组间差异无统计学意义（F=0.834，P=0.476）（图2）。

表1 HBsAg清除组、未清除组、IHC对照组和健康对照组的基线资料

Table 1 Baseline characteristics of HBsAg clearance, non-clearance, IHC control, and healthy control groups

指标	HBsAg清除组（n=97）	HBsAg未清除组（n=113）	IHC对照组（n=245）	健康对照组（n=47）	统计值	P值
男/女（例）	59/38	85/28	155/90	30/17	χ^2=6.266	0.100
年龄（岁）	36.5±9.4	38.8±10.5	37.2±10.7	37.5±9.8	F=0.962	0.411
ALT（U/L）	30.1±10.4	32.5±8.7	31.5±9.7	29.0±10.2	F=0.979	0.402
AST（U/L）	26.8±11.0	29.5±12.2	27.9±9.5	28.6±10.0	F=1.134	0.335
FibroScan值（kPa）	6.6±2.9	8.9±1.8[1)]	9.3±2.6[1)]		F=19.024	0.043
HBsAg（$\log_{10}$IU/mL）	1.5±1.1	2.5±0.8[1)]	2.4±0.6[1)]		F=31.837	<0.001
HBV DNA（阳/阴，例）	31/66	66/47[1)]	149/96[1)]		χ^2=24.442	<0.001

注：与HBsAg清除组比较，1）P<0.05。

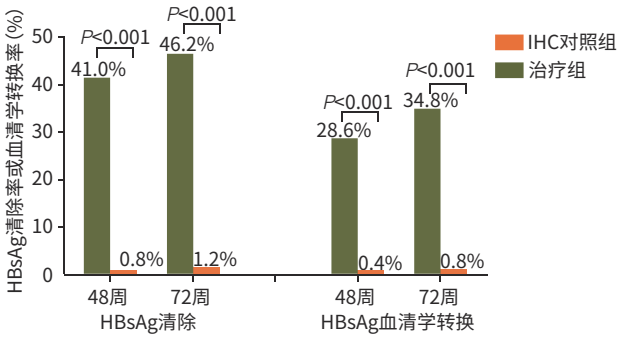

图1　治疗组和IHC对照组的HBsAg清除率及血清学转换率比较

Figure 1　Comparison of HBsAg clearance rate and HBsAg seroconversion rate between the treatment and IHC control groups

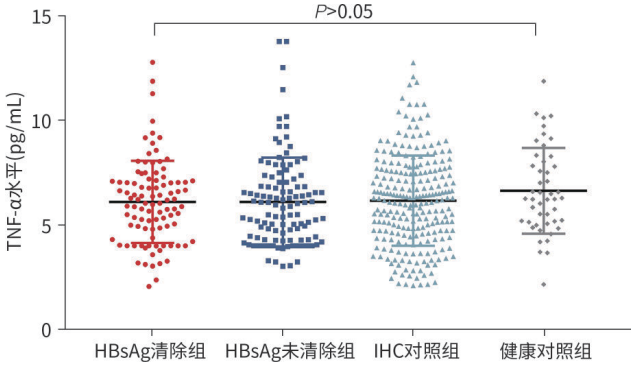

图2　HBsAg清除组、未清除组、IHC对照组和健康对照组基线TNF-α水平比较

Figure 2　Comparison of baseline TNF-α levels between the HBsAg clearance，non-clearance，IHC control，and healthy control groups

2.4　不同时间点血清TNF-α水平的动态变化　将HBsAg清除组、未清除组和IHC对照组在不同时间点的血清TNF-α水平进行纵向分析。结果显示，IHC对照组血清TNF-α水平无显著变化（F=1.486，P=0.206）；而HBsAg清除组和未清除组在治疗期间血清TNF-α水平显著升高，停药后逐渐恢复至基线水平（F值分别为351.733、76.434，P值均<0.001）。组间比较显示，12、24和48周时，血清TNF-α水平呈现HBsAg清除组>未清除组>IHC对照组的趋势（P值均<0.001）（表2）。

2.5　治疗早期血清TNF-α水平对72周时PEG-IFN-α诱导的HBsAg清除的预测作用　通过单因素和多因素Logistic回归分析评估治疗早期（0、12、24周）血清TNF-α水平对72周时HBsAg清除的预测价值。结果显示，基线HBsAg水平（$\log_{10}$ IU/mL）（OR=0.329，95%CI：0.189～0.571，P<0.001）、基线HBV DNA<20 IU/mL（OR=1.414，95%CI：1.057～1.787，P=0.045）、12周时ALT≥2倍正常值上限（ULN）（OR=1.127，95%CI：1.028～1.722，P=0.043）、12周时TNF-α水平（OR=1.336，95%CI：1.018～1.754，P=0.037）和24周时TNF-α水平（OR=1.879，95%CI：1.477～2.391，P<0.001）是HBsAg清除的独立预测因素（表3）。

2.6　血清TNF-α预测72周时PEG-IFN-α诱导的HBsAg清除的效能评价　通过绘制12周和24周时血清TNF-α的ROC曲线，评估其预测72周时HBsAg清除的效能（图3）。12周和24周时，血清TNF-α在区分72周HBsAg清除与未清除患者方面均表现出显著诊断效能[12周：ROC曲线下面积（AUC）=0.846，95%CI：0.814～0.889；24周：AUC=0.912，95%CI：0.758～0.972]（表4）。

表2　HBsAg清除组、未清除组及IHC对照组血清TNF-α水平随时间的动态变化

Table 2　Dynamic changes in serum TNF-α levels in the HBsAg clearance，non-clearance，and IHC control groups

时间	HBsAg清除组	HBsAg未清除组	IHC对照组	F值	P值
0周	6.1±2.4	6.1±2.1	6.2±2.2	0.406	0.666
12周	12.5±2.8[a]	9.4±2.3[1) a]	6.2±2.0[1) 2)]	307.758	<0.001
24周	14.9±2.9[ab]	10.1±1.7[1) a]	6.3±2.1[1) 2)]	505.691	<0.001
48周	12.5±4.6[ac]	9.6±2.7[1) a]	6.3±1.9[1) 2)]	192.945	<0.001
72周	5.8±1.7[bcd]	6.0±1.7[bcd]	5.9±2.1	0.063	0.939
F值	351.733	76.434	1.486		
P值	<0.001	<0.001	0.206		
整体性检验					
组别（F值，P值）	424.894，<0.001				
时间（F值，P值）	318.051，<0.001				
组别×时间（F值，P值）	246.128，<0.001				

注：组间比较：与HBsAg清除组比较，1）P<0.001；与HBsAg未清除组比较，2）P<0.001。组内比较：与0周比较，a，P<0.001；与12周比较，b，P<0.001；与24周比较，c，P<0.001；与48周比较，d，P<0.001。

表3　早期预测72周时PEG-IFN-α诱导的HBsAg清除的因素分析

Table 3　Factors analysis for early prediction of HBsAg clearance induced by PEG-IFN-α at week 72

预测因素	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%*CI*	*P*值	*OR*	95%*CI*	*P*值
男性	0.712	0.535～0.946	0.025	1.504	0.434～5.217	0.520
基线LSM（kPa）	0.784	0.558～0.981	0.043	0.814	0.628～1.202	0.869
年龄（岁）	0.977	0.950～1.004	0.100			
基线HBsAg水平（$\log_{10}$ IU/mL）	0.356	0.251～0.505	<0.001	0.329	0.189～0.571	<0.001
基线HBV DNA<20 IU/mL	1.828	1.315～2.541	<0.001	1.414	1.057～1.787	0.045
基线ALT水平（U/L）	0.997	0.987～1.007	0.536			
12周ALT≥2×ULN（U/L）	1.357	1.037～1.844	0.036	1.127	1.028～1.722	0.043
24周ALT≥2×ULN（U/L）	0.995	0.988～1.033	0.223			
基线TNF-α水平（pg/mL）	1.017	0.901～1.148	0.785			
12周时TNF-α水平（pg/mL）	1.713	1.456～2.016	<0.001	1.336	1.018～1.754	0.037
24周时TNF-α水平（pg/mL）	2.173	1.774～2.661	<0.001	1.879	1.477～2.391	<0.001

表4　血清TNF-α预测72周时PEG-IFN-α诱导的HBsAg清除的ROC曲线分析

Table 4　ROC analysis of serum TNF-α for predicting HBsAg clearance induced by PEG-IFN-α at week 72

影响因素	AUC	最佳cut-off值	敏感度	特异度	HBsAg清除率
基线HBsAg	0.770	<2.0	63.9%	79.6%	72.1%（62/86）
12周TNF-α水平	0.846	>10.0	76.3%	81.0%	74.3%（78/105）
24周TNF-α水平	0.912	>13.0	81.4%	96.2%	90.4%（75/83）

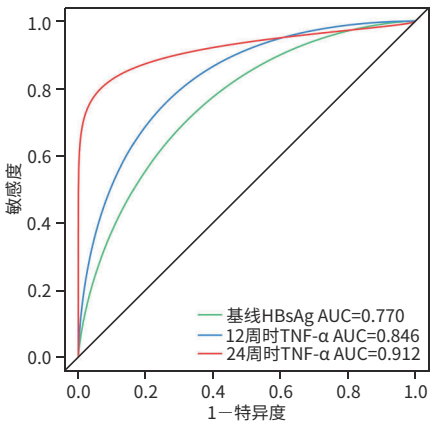

图3　血清TNF-α预测72周时PEG-IFN-α诱导的HBsAg清除的ROC曲线

Figure 3　ROC curve of serum TNF-α for predicting HBsAg clearance induced by PEG-IFN-α at week 72

3　讨论

近年来，追求IHC功能性治愈的探索成为目前慢性HBV感染研究的热点。本研究前瞻性纳入210例接受PEG-IFN-α单药治疗的IHC，并与245例未接受治疗的IHC进行比较。结果显示，治疗组HBsAg清除率显著提高（达46.2%），且治疗安全性良好，进一步验证了笔者前期的研究结论[4]，并与近期相关研究结果一致[9-11]。通过扩大样本量，本研究巩固了证据，表明PEG-IFN-α在实现IHC功能性治愈方面具有重要应用价值。

本研究首先探讨了慢性HBV感染对IHC血清TNF-α水平的影响。结果显示，IHC组的血清TNF-α水平与健康对照组相比，差异无统计学意义。这一结果虽与既往针对慢性乙型肝炎患者的研究结论有所不同[12]，但提示未经治疗的IHC其体内炎症状态与健康人群相似。这可能与IHC较低的HBsAg和HBV DNA水平对免疫系统刺激较弱有关[13]。

本研究进一步探讨了PEG-IFN-α治疗IHC过程中血清TNF-α水平的变化趋势及其预测HBsAg清除的价值。结果显示，在治疗的前24周内，HBsAg清除组的TNF-α水平在第12周和24周显著高于其他组，随后逐渐下降，并在治疗结束后接近基线水平。未清除组亦呈现类似趋势，但TNF-α峰值明显较低，提示TNF-α升高幅度与HBsAg清除显著相关，表明TNF-α可能在免疫调节及HBsAg清除中发挥关键作用。此外，第12周和24周时血清TNF-α水平的升高与第72周HBsAg清除密切相关，特别是第24周的TNF-α水平在ROC曲线分析中表现出较高的预测效能（AUC=0.912），是早期预测HBsAg清除的可靠指标。与既往研究一致[14]，基线HBsAg水平、基线HBV DNA水平和第12周ALT升高也是HBsAg清除的重要预测因素。本研究的结果为临床实践提供了新策略：通过早期监测TNF-α水平及其他预测指标，医生能够更准确评估治疗效果，优化个体化治疗方案，从而提高HBsAg清除率。本研究创新之处在于系统评

估了TNF-α在治疗中的作用，深化了对其在HBV免疫清除机制中的理解，并提供了指导临床治疗的新证据。

本研究揭示了PEG-IFN-α治疗过程中血清TNF-α水平的动态变化及其与HBsAg清除之间的关系，但仍存在一定局限性。首先，作为单中心研究，样本量相对有限，且部分患者脱落可能影响结果的稳健性。其次，随访时间较短，未能评估TNF-α水平变化对长期治疗效果的影响。再者，研究未涉及其他可能影响HBsAg清除的免疫因子，可能限制结果的全面性。尽管本研究存在一定局限性，但整体证明了血清TNF-α水平在PEG-IFN-α治疗IHC中的动态变化具有重要意义，并首次提出了基于TNF-α水平预测HBsAg清除的潜在可能性。该发现不仅为深入探讨TNF-α在HBV感染治疗中的机制提供了新视角，也为个体化治疗方案的制定奠定了基础。未来研究应通过多中心、大样本的验证，进一步巩固这些结果，推动其在临床实践中的应用与推广。

伦理学声明：本研究方案于2018年1月14日经由西安交通大学第二附属医院伦理委员会审批，批号：2018033，所纳入患者均签署了书面知情同意书。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：吴凤萍负责课题设计，资料收集、分析，撰写论文；何玲、王文浩参与收集临床资料；刘晨瑞参与收集血液标本、修改论文；李茹参与收集血液标本及临床资料；党双锁负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] YAO KF, LIU JC, WANG J, et al. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(7): 1025-1033. DOI: 10.1111/jvh.13511.

[2] INVERNIZZI F, VIGANÒ M, GROSSI G, et al. The prognosis and management of inactive HBV carriers[J]. Liver Int, 2016, 36(S1): 100-104. DOI: 10.1111/liv.13006.

[3] YOU H, WANG FS, LI TS, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(6): 1425-1442. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00320.

[4] WU FP, LU R, LIU YX, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha monotherapy in Chinese inactive chronic hepatitis B virus carriers[J]. Liver Int, 2021, 41(9): 2032-2045. DOI: 10.1111/liv.14897.

[5] WONG GLH, GANE E, LOK ASF. How to achieve functional cure of HBV: Stopping NUCs, adding interferon or new drug development?[J]. J Hepatol, 2022, 76(6): 1249-1262. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.024.

[6] HE XJ, LONG YZ, ZHOU J, et al. Monitoring serum hepatitis B virus RNA to assess the efficacy of pegylated interferon therapy in nucleos(t)ide analog-experienced chronic hepatitis B patients with low viral load[J]. Clin J Med Offic, 2023, 51(10): 1091-1095. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.10.27.
贺潇瑾, 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.

[7] XIAO LX, TANG K, FU T, et al. Cytokine profiles and virological markers highlight distinctive immune statuses, and effectivenesses and limitations of NAs across different courses of chronic HBV infection[J]. Cytokine, 2024, 173: 156442. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156442.

[8] 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.

[9] CAO ZH, LIU YL, MA LN, et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1058-1066. DOI: 10.1002/hep.29213.

[10] ZENG QL, YU ZJ, SHANG J, et al. Short-term peginterferon-induced high functional cure rate in inactive chronic hepatitis B virus carriers with low surface antigen levels[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(6): ofaa208. DOI: 10.1093/ofid/ofaa208.

[11] WU FP, WANG YK, CUI D, et al. Short-term peg-IFN alpha-2b retreatment induced a high functional cure rate in patients with HBsAg recurrence after stopping PEG-IFN alpha-based regimens[J]. J Clin Med, 2023, 12(1): 361. DOI: 10.3390/jcm12010361.

[12] BEKCIBASI M, DEVECI O, OGUZ A, et al. Serum TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 levels in chronic HBV-infected patients[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(8): e14292. DOI:10.1111/ijcp.14292.

[13] LE BERT N, GILL US, HONG M, et al. Effects of hepatitis B surface antigen on virus-specific and global T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Gastroenterology, 2020, 159(2): 652-664. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.019.

[14] 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≤1 500 IU/mL: An observational study[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(13): 1525-1539. DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1525.

收稿日期：2024-11-05；**录用日期：**2025-04-14

本文编辑：王亚南

引证本文：WU FP, HE L, LIU CR, et al. Changing trend of serum tumor necrosis factor-alpha level during pegylated interferon-alpha treatment in inactive HBsAg carriers and its association with HBsAg clearance[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(7): 1313-1318.
吴凤萍, 何玲, 刘晨瑞, 等. 聚乙二醇干扰素α治疗非活动性HBsAg携带者血清肿瘤坏死因子α水平的变化趋势及其与HBsAg清除的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7): 1313-1318.