

慢性乙型肝炎临床治愈预测指标

刘晨瑞, 李亚萍, 党寒香, 何玲, 党双锁 (西安交通大学第二附属医院 感染科, 陕西 西安 710004)

摘要: 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 临床治愈的研究进展迅速, 以聚乙二醇干扰素 (peginterferon, Peg-IFN) 为基础的治疗方案是CHB临床治愈的主要方案。治疗基线和治疗中病毒载量水平及乙型肝炎病毒血清学标志物等指标变化是预测疗效的重要指标。随着治疗的精细化管理, 对CHB临床治愈预测因素的探索取得了一定进展。本文从宿主及病毒两方面对CHB临床治愈疗效的预测指标进行总结, 以期临床实践提供参考。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 临床治愈; 预测指标

Predictors of clinical cure for chronic hepatitis B

Liu Chenrui, Li Yaping, Dang Hanxiang, He Ling, Dang Shuangsoo (*Department of Infection, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China*)

Abstract: Research on the clinical cure of chronic hepatitis B (CHB) is progressing rapidly, and the treatment regimen based on pegylated interferon (Peg-IFN) is the main regimen for the clinical cure of CHB. Changes from baseline, on-treatment viral quantitative levels and hepatitis B virus serologic markers are important predictors of efficacy. With the requirement of refined management of treatment, some progress has been made in exploring the predictors of clinical cure of hepatitis B. This article reviewed and analyzed the indicators related to the prediction of clinical cure of CHB from both host and viral perspectives, with the expectation that they would provide a reference for the practice of clinical cure.

Keywords: Hepatitis B, chronic; Clinical cure; Predictors

自2015年《慢性乙型肝炎防治指南》提出部分适合的患者应尽可能追求慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 临床治愈以来^[1], 经过积极探索和临床实践, 目前CHB已成为部分可临床治愈的疾病。其中以干扰素为基础的治疗方案在特定人群中已实现了超过30%的持久HBsAg清除率^[2]。然而, 在实现CHB临床治愈过程中, 研究人员发现不同类型的患者对聚乙二醇干扰素 (peginterferon, Peg-IFN) 治疗后的反应不同, 乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 清除率存在差异。CHB临床治愈受病毒、宿主等多方面影响, 除了常规的乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 血清学标志物可用于指导临床治疗外, 更多新型标志物也在不断被发掘并应用于临床。因此,

对现有预测指标的系统整理和再评价有利于对接受Peg-IFN治疗的患者予以精准指导, 使患者获益最大化。

1 病毒相关因素

1.1 HBV基因型 HBV基因型在干扰素治疗应答中具有重要作用, 不同HBV基因型患者的治疗反应显著不同。依据HBV遗传物质差异, 可将其划分为A~J共10个基因型, 我国HBV基因型以B型和C型为主^[3]。欧洲学者的一项长期研究发现HBV基因A型的患者在接受干扰素治疗后HBsAg清除率显著高于非基因A型患者^[4]。基因A型的患者大多分布在西欧、北欧等地区, 我国较少, 而对于我国常见的HBV基因B型和C型患者, 有研究表明基因B型患者对干扰素治疗的反应优于基因C型患者 [39% (12/31) 比17% (7/42); $P = 0.034$]^[5]。我国台湾学者的研究同样发现HBV基因B型患者对干扰素的48周总体应答率 [丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 复常、乙型肝炎病毒e抗原

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.001

基金项目: 国家重点研发计划“病原学与防疫技术体系研究”(2023YFC2308102); 西安交通大学第二附属医院基金自由探索项目-2020 (2020YJ(ZYTS)175)

通信作者: 党双锁 Email: dang212@126.com

(hepatitis B virus e antigen, HBeAg) 及HBV DNA 转阴] 显著高于HBV基因C型患者(41%比15%, $P=0.045$)^[6]。在此基础上, Ma等^[7]还发现混合基因型感染者对干扰素治疗反应最差。

目前, 对于干扰素治疗的优势人群(HBeAg阴性, HBV DNA低于检测下限, HBsAg < 1500 IU/ml) 可追求临床治愈。有研究表明, 干扰素治疗的优势人群接受含有Peg-IFN的治疗方案后, 其72周HBsAg清除率可达40%^[8]。然而, 许多患者在核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs] 治疗的基础上加用干扰素后, 由于NAs的高效抑制病毒作用, 患者HBV DNA多不可测或水平较低, 难以进行HBV基因型检测, 可能因此错失评估患者对干扰素应答的重要指标。因此在抗病毒治疗、HBV DNA低于检测下限前, 应尽量完善HBV基因型检测, 以便为患者干扰素治疗反应的评估提供充分证据。

1.2 HBV核酸—共价闭合环状DNA(covalent closed circular DNA, cccDNA)及HBV RNA 在CHB临床治愈的研究中, 病毒核酸的特性逐渐成为预测治疗效果的重要研究领域。特别是HBV的cccDNA和HBV RNA, 这些HBV核酸标志物不仅可反映病毒的活性, 还可为治疗应答提供关键的预测信息。ccc DNA是存在宿主体内稳定的HBV转录模板, 现有NAs对其清除作用十分有限。目前认为只有彻底清除肝细胞内的cccDNA才能实现CHB的完全治愈。而干扰素对ccc DNA的清除作用则显著强于NAs, 有研究表明无论是普通干扰素 α 还是Peg-IFN- α , 治疗48周后, 患者肝内cccDNA水平及检出率、HBV DNA水平、组织学及生物化学指标均显著下降^[9]。Gao等^[10]研究表明, 肝内整合的具有转录活性的HBV DNA和cccDNA可能参与HBsAg复阳。目前临床中并未普遍开展cccDNA的检测, 但随着检测手段的成熟和成本的降低, 未来其或可作为预测CHB临床治愈的重要指标。

HBV RNA是与临床治愈密切相关的另一种新型标志物。实质上, HBV RNA是cccDNA的转录产物, cccDNA也是HBV RNA的唯一来源, 因此认为HBV RNA能反映肝内cccDNA水平, 可用于反映病毒的转录活性。有研究显示, 在未经抗病毒治疗的HBeAg阳性人群中, 血清HBV RNA与肝内cccDNA的相关性系数约为0.781, 优于血清乙型肝炎病毒核心相关抗原(hepatitis B virus core related antigen, HBcrAg)、HBV DNA及HBsAg^[11], 且HBV RNA的检测相对cccDNA更简单, 已经有部分机构开展HBV RNA的痕量检测。一项对133例接受Peg-IFN

治疗的HBeAg阴性患者血清HBV RNA水平检测的研究表明, 早期(12周)应答者的HBV RNA下降幅度显著高于无应答者, 且最终实现HBsAg清除的患者中, 12周时的HBV RNA水平显著低于未清除者^[12]。然而单一HBV RNA指标对HBsAg清除的预测价值有限, 后续研究在探索HBsAg清除的影响因素时, 应该将HBV RNA与其他指标联合, 可能有助于提高预测的精确性。

1.3 HBV血清学标志物—HBsAg、乙型肝炎病毒表面抗体(hepatitis B virus surface antibody, HBsAb)及HBcrAg CHB临床治愈的主要指标是HBsAg清除, 因此基线及治疗过程中的HBsAg水平及变化也被作为预测功能性治愈的重要指标。我国开展的诸多以实现HBsAg清除为目标的研究, 如我国首个CHB临床治愈的真实世界研究“乙肝脱帽”项目以及多中心临床研究“珠峰项目”等, 均表明基线HBsAg是预测患者临床治愈的良好指标, 基线HBsAg水平越低, 患者在有限观察时间内的HBsAg清除率及血清学转换率越高^[13]。此外, 治疗过程中HBsAg的变化也具有重要的预测价值。对HBeAg阳性患者的研究表明, Peg-IFN治疗第12周时HBsAg < 1500 IU/ml是Peg-IFN应答良好的预测因子^[14,15]; 与之相反, Peg-IFN治疗24周时, 如HBsAg仍> 20 000 IU/ml则提示Peg-IFN治疗无反应^[16,17]。有研究表明, Peg-IFN- α 治疗12周、24周时HBsAg下降对临床治愈预测的截断值分别为1.89 lg IU/ml(敏感度85.3%, 特异度82.5%)和1.46 lg IU/ml(敏感度94.1%, 特异度78.9%)^[8]。由此可见治疗过程中HBsAg下降水平具有良好的临床治愈预测价值。HBsAg由大表面蛋白(large hepatitis B surface antigen, LHBs)、中表面蛋白(medium hepatitis B surface antigen, MHBs)及小表面蛋白(small hepatitis B surface antigen, SHBs)3部分共同组成, 而Pfefferkorn等^[18]研究发现, 在实现HBsAg清除的患者中, MHBs和LHBs的比例在治疗中均快速下降, 而在未发生HBsAg清除的患者中则未观察到这一现象, 且MHBs在HBsAg清除前的平均12.8个月即低于检测下限。目前, 关于LHBs、MHBs及SHBs对CHB临床治愈的相关研究仍较少, 其临床价值有待进一步挖掘。

健康人体内的HBsAb具有较好的保护作用, 临床实践中观察到部分HBV感染者体内也会产生较低滴度的HBsAb, 其作用尚不明确。近期研究发现, 在Peg-IFN- α 治疗的患者中, 基线时即存在HBsAb特异性B细胞的患者中有41.2%最终实现

HBsAg血清学转换,而基线体内无HBsAb特异性B细胞的患者中仅13.6%达到HBsAg血清学转换($P = 0.006$)^[19],该研究表明HBsAb及产生HBsAb的B细胞可能作为干扰素治疗过程中预测HBsAg清除的有价值指标。此外,有研究发现在Peg-IFN治疗结束时,HBcrAg < 4 lg U/ml和HBsAb > 2 lg IU/L的组合对患者获得持久功能性治愈的阳性预测值为100%^[20],该研究结果提示HBsAb在已实现HBsAg清除的人群中同样具有重要作用。HBcrAg主要包含3种病毒蛋白:乙型肝炎病毒核心抗原(hepatitis B virus core antigen, HBcAg)、HBeAg和22 kD的前核心蛋白,现有研究发现其与HBV DNA和肝内cccDNA相关^[21]。多项研究均发现基线HBcrAg水平无法预测Peg-IFN的应答和HBsAg清除,但治疗过程中HBcrAg的下降似乎更有意义,Peg-IFN应答者HBcrAg下降水平显著高于无应答者^[22]。因此在追求临床治愈的过程中,监测HBcrAg的变化或许可起到与HBsAg变化相同的预测作用,都可用来早期识别Peg-IFN- α 应答不佳的患者。总之,HBV血清学标志物(HBsAg、HBsAb以及HBcrAg)在CHB治疗中的动态变化对临床治愈的预测具有重要参考价值,尤其是在Peg-IFN治疗过程中,这些标志物的变化可帮助早期识别治疗应答不佳的患者,从而优化治疗策略。

2 宿主因素

2.1 性别、年龄 除了病毒本身的影响外,宿主因素如性别、年龄、遗传背景及免疫状态也在CHB临床治愈中发挥至关重要的作用。这些宿主因素与病毒因素相互作用,共同决定了最终的治疗效果。肝癌具有明显的性别倾向性,HBV感染者中男性肝癌发病率约为女性的3倍,在干扰素治疗中,不同性别患者的疗效也不完全一致。最近的一项Meta分析纳入了27项研究,合计7913例接受Peg-IFN治疗的患者,该研究对Peg-IFN治疗的影响因素分析后发现,女性患者在接受Peg-IFN治疗后的HBsAg清除率显著高于男性($OR = 0.537$, 95%CI: 0.371~0.777, $I^2 = 0\%$)^[23],性别是Peg-IFN治疗效果的独立影响因素。然而本中心进行的相关前期研究并未发现不同性别患者对Peg-IFN- α 的应答存在显著差异^[8,24]。

在年龄因素方面,现有研究普遍认为儿童CHB患者的治疗效果优于成人,且治疗越早,效果越好^[25]。有研究表明HBsAg阳性,1~7岁患儿的临床治愈率可达40%以上,而1~3岁组患儿的临床治愈率更是高达60%^[25,26]。然而对于成人患者,治疗效果的

差异依然存在争议。Zhang等^[27]对人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)/HBV合并感染者的研究发现,富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)联合抗逆转录病毒治疗后实现HBsAg清除患者的中位年龄(37岁)显著高于HBsAg未清除者(32岁)。Choi等^[28]的研究同样发现接受Peg-IFN- α 治疗患者基线年龄>40岁与较高的HBsAg清除相关。此外,Meta分析发现Peg-IFN治疗时间超过48周的患者中,年龄较小与较高的HBsAg血清清除率相关($OR = 0.917$, 95%CI: 0.875~0.961, $I^2 = 0\%$)。

2.2 宿主遗传背景 宿主的遗传背景差异对Peg-IFN- α 治疗效果的影响已成为近年来研究的热点,相关研究证据日益丰富。Guan等^[29]研究发现1号染色体上rs7519753的C等位基因与CHB患者Peg-IFN- α 治疗后HBsAg高清除率相关,并在两个独立的患者队列中得到了验证,该研究发现携带rs7519753 C等位基因个体的肝内P53结合蛋白2(tumor protein p53 binding protein 2, TP53BP2)表达较高,且HBsAg清除患者中肝脏TP53BP2水平显著升高。Luo等^[30]以HBeAg血清学转换作为Peg-IFN- α 的应答指标,发现携带CXCR4_rs28367495 CC基因型的HBeAg阳性CHB患者经Peg-IFN- α 治疗后,其联合应答(combined response, CR)率更高,HBsAg水平更低,HBsAg降幅更大。IL28B基因型多态性对CHB患者干扰素治疗应答影响的研究较多,但结果并不一致。在接受Peg-IFN- α 治疗的HBeAg阳性患者中,IL28B基因型(rs12980275AA和rs12979860CC)与HBeAg血清学转换和HBsAg清除独立相关^[31];而另一项纳入101例接受普通IFN或Peg-IFN- α 治疗的HBeAg阴性患者的回顾性研究发现,IL28B rs12979860 CC基因型与更好的治疗反应相关^[32];一项纳入701例CHB患者(其中HBeAg阳性465例,HBeAg阴性236例)的研究显示IL28B基因型与对Peg-IFN- α 治疗的反应间没有关联^[33]。值得注意的是,宿主遗传背景的多样性对Peg-IFN- α 应答的影响同时也受到病毒基因型等其他因素的影响,种族的差异往往也与病毒基因型地域分布差异的影响因素交织在一起,因此在进行宿主遗传多态性对Peg-IFN- α 应答差异的研究时,结果间的可比性需要更加细致地分析。表1总结了遗传多态性对Peg-IFN- α 应答影响的相关研究。

2.3 治疗中ALT水平变化 多项研究均将ALT水平作为治疗过程中宿主对Peg-IFN应答的预测指标之一。Jiang等^[23]的Meta分析显示Peg-IFN治疗12周

表1 遗传多态性对 Peg-IFN-α 应答的影响

文献	遗传多态性位点	作用效应	国家
Wang等, 2023 ^[34]	rs10838543-C	TRIM22中SNP rs10838543 CC基因型与Peg-IFN-α反应相关	中国
Zhang等, 2023 ^[35]	rs76438938-C	rs76438938 C等位基因可改善HBV感染者体内IFN-α的治疗效果	中国
Limothai等, 2022 ^[36]	rs7574865-T	rs7574865 T等位基因与泰国CHB患者对Peg-IFN治疗反应有关, 而与基线HBsAg状态无关	泰国
Enomoto等, 2020 ^[37]	rs738409 rs17047200	PNPLA3 (rs738409) 和TLL1 (rs17047200) 单核苷酸多态性的组合可能与NAs治疗后Peg-IFN单药治疗的疗效有关	日本
Mostafa-Hedeab等, 2018 ^[38]	rs10735810	维生素D受体FOKI基因多态性是预测HBV感染者Peg-IFN治疗反应的独立预测因素	埃及

时的ALT升高水平可作为预测Peg-IFN应答情况的有力因素。这种在治疗过程中出现的ALT水平升高被定义为ALT骤升（ALT flare），不同研究定义的ALT骤升水平不一致，有的研究定义为瞬时ALT水平 > 3倍基线值或 > 2倍正常值上限（normal upper limit, ULN），亦有研究将其定义为ALT水平 ≥ 5 × ULN^[39]。

一项纳入651例接受含Peg-IFN方案治疗的慢性HBV感染者的研究发现，13%的患者在治疗中出现ALT骤升（ALT > 5 × ULN），且出现ALT骤升的患者多为HBV基因A型或D型的高加索人群，该研究还发现Peg-IFN单药治疗（18%）或与NAs初始联合治疗（24%）患者的ALT骤升发生率显著高于Peg-IFN序贯联合NAs（2%）及NAs单药治疗（1%）患者，且在最终实现临床治愈的22例患者中，16例（73%）出现ALT骤升^[39]。一项针对接受Peg-IFN治疗的非活动性HBsAg携带者（inactive HBsAg carriers, IHC）的研究发现，10.6%（15/142）的患者发生ALT骤升（ALT > 5 × ULN），但患者ALT水平会在治疗的72周左右恢复至与对照组同等水平，治疗中ALT > 2 × ULN可作为HBsAg清除的预测因素^[24]。Peg-IFN治疗期间的ALT水平升高被认为是机体免疫功能恢复和重建的有利信号，可能通过上调NK细胞（natural killer cell, NK cell）和T细胞活性从而实现病毒学应答^[40]。然而，治疗过程中ALT水平升高虽然可能会加速HBV DNA和HBsAg的清除^[41]，但长期的炎症状态还可能导致肝纤维化甚至肝硬化。此外，在未实现功能性治愈前，CHB患者在治疗停药后也可能出现ALT水平升高，这种ALT水平升高通常是无益甚至致命的。治疗过程中的ALT骤升可能是宿主免疫功能恢复和重建的结果，也可能是病毒介导的结果，有研究认为在出现ALT骤升时HBV DNA水平下降 > 1 lg IU/ml可能是由宿主免疫机制介导的，而HBV DNA水平升高 > 1 lg IU/ml则提示ALT骤升是病毒因素导致的^[40]。总之，ALT水平变化特别是ALT骤升，在CHB患者Peg-IFN治疗中的预测作用日益得到认可。ALT的升高不仅反映了宿主免

疫功能的恢复，还与临床治愈密切相关。由于ALT的变化也可能是病毒因素所介导，因此在临床中ALT水平的监测应与其他病毒学和免疫学指标结合使用，以全面评估治疗应答和调整治疗策略。

2.4 与临床治愈相关的免疫指标 在CHB的临床治愈过程中，免疫因素发挥至关重要的作用。宿主的免疫反应不仅决定了抗病毒治疗的效果，还直接影响HBsAg的清除与病毒的持久抑制。HBV感染的慢性化与宿主的免疫状态密切相关，现有研究已经证实慢性HBV感染时，持续存在的HBsAg及HBV DNA可作为抗原持续刺激T细胞，导致T细胞高表达免疫抑制性分子。在这些免疫抑制分子中，程序性死亡受体1（programmed death receptor 1, PD-1）是HBV感染中T细胞表达最多的抑制性分子，且体外研究表明在众多免疫检查点抑制剂中，PD-1抑制剂对HBV特异性T细胞的功能恢复作用最强^[42]。因此学者也在探索与HBV临床治愈相关的宿主免疫标志物。有研究纳入1046例HBsAg阴性的初治患者，随访6464人年后，共有390例患者实现HBsAg清除，研究中对患者血清可溶性PD-1（soluble sPD-1, sPD-1）水平进行分层后发现，sPD-1 < 125 ng/L的患者HBsAg清除率是sPD-1 > 4000 ng/L患者的5.1倍（95%CI: 2.8~9.5），该研究表明sPD-1可能作为预测CHB患者HBsAg清除即临床治愈的免疫标志物^[43]。PD-1表达水平升高可能导致治疗应答不佳。分析其原因，可能是干扰素通过JAK-STAT通路上调了PD-1的表达，而PD-1通过抑制T细胞的功能间接削弱了干扰素信号通路的抗病毒效应^[44]。在这一过程中，存在一种反馈机制：干扰素诱导的PD-1表达可能作为一种负反馈机制，限制免疫反应的强度。然而，PD-1抑制剂可解除这一限制，增强干扰素的抗病毒作用。这一发现为干扰素治疗过程中免疫反应的调控提供了新的视角，提示我们在设计CHB治疗方案时可考虑联合使用免疫检查点抑制剂以提高疗效。此外，Peg-IFN治疗过程中免疫细胞尤其是NK细胞的变化也被认为对预测治疗效果具有重要意义。有学者对接受Peg-IFN-α联合阿德福韦酯治疗的CHB患

者进行了为期48周的随访,并分析了7例功能治愈患者、匹配7例未实现功能治愈患者和7例健康对照者的NK细胞功能和表型,研究表明接受联合治疗的CHB患者CD56^{bright} NK细胞的绝对数量和比例显著增加,而CD56^{dim} NK细胞的绝对数量和比例显著降低^[45]。Cao等^[46]比较了经过48周Peg-IFN治疗后,发生或未发生HBsAg血清学转换IHC患者中NK细胞的变化,发现HBsAg血清转换组中NK细胞的比例、IFN- γ 分泌水平及CD107a表达水平均显著高于未发生HBsAg血清学转换组。因此,治疗过程中的免疫细胞变化,尤其是NK细胞的功能检测或许可作为预测Peg-IFN治疗应答及临床治愈的免疫指标。总之,患者接受Peg-IFN治疗到实现临床治愈的过程中,机体的免疫应答发挥重要作用,宿主免疫因素通过调控宿主的免疫反应,尤其是T细胞和NK细胞的功能,在HBsAg的清除和病毒抑制中发挥关键作用,因此深入研究宿主免疫应答以寻找更多有价值的预测标志物尤为重要。

2.5 合并症—非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 慢性HBV感染者可能合并其他疾病,而这些合并症也可能对HBsAg的清除产生影响,目前研究较多的是NAFLD对HBsAg清除的影响。HBV感染可能影响代谢改变,导致NAFLD的发生,HBV诱导的炎症反应和分子通路可能是肝脂肪变性的加重因素,而NAFLD疾病中失调的脂肪酸代谢和脂毒性也能启动促炎反应,破坏肝细胞稳态,最终可影响HBV的复制和结局,NAFLD与HBV感染间的因果关系目前尚未完全阐明^[47]。有趣的是,目前多数研究都发现,合并肝脏脂肪变的HBV感染者其HBsAg清除率高于无脂肪性肝病的患者,脂肪变与HBsAg清除相关^[48]。有荟萃分析也同样发现,NAFLD是HBsAg清除的有利因素,但值得注意的是,NAFLD也会显著增加肝硬化和肝细胞癌的发病风险^[49]。这提示在临床实践中,关注HBV感染者的肝脏脂肪变并对合并肝脏脂肪变的患者积极治疗可能有助于提高临床治愈率。

3 结语

在当前直接抗病毒药物快速发展的时代,尽管Peg-IFN相较于NAs有不良反应多、给药方式不便的缺点,但不可否认的是Peg-IFN仍然是CHB临床治愈的基石。总体而言,治疗过程中HBsAg水平的变化仍然是当前预测Peg-IFN治疗效果最有价值的指标,治疗过程中ALT的变化也是重要的参考依据,而HBsAb水平则对HBsAg清除后复发具有重要

的预测价值。除此之外,一些新的生物标志物,如HBV RNA、HBcrAg等需要更多的临床研究验证其应用价值。因此,在未来CHB的治疗中,结合病毒和宿主因素,尤其是深入探索新型生物标志物的临床应用,是提升治疗效果和实现更高治愈率的关键。只有通过不断完善和优化治疗策略,才能在抗病毒药物的新时代中为更多患者带来真正的临床治愈希望。

参考文献

- [1] 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年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [2] WU F, WANG Y, CUI D, et al. Short-term Peg-IFN α -2b re-treatment induced a high functional cure rate in patients with HBsAg recurrence after stopping Peg-IFN α -based regimens[J]. J Clin Med,2023,12(1):361.
- [3] 孙奎霞, 李杰, 闫玲, 等. 中国慢性乙型肝炎病毒感染者病毒基因型及基因亚型分布[J]. 中国病毒病杂志,2011,1(3):177-182.
- [4] MARCELLIN P, BONINO F, LAU G K, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a[J]. Gastroenterology,2009,136(7):2169-2179.
- [5] WAI C T, CHU C J, HUSSAIN M, et al. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C[J]. Hepatology,2002,36(6):1425-1430.
- [6] KAO J H, WU N H, CHEN P J, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy[J]. J Hepatol,2000,33(6):998-1002.
- [7] MA J C, WANG L W, LI X J, et al. Relationship between HBV genotypes and anti-viral therapeutic efficacy of interferon-alpha[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2007,6(2):166-171.
- [8] WU F P, 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 ≤ 1500 IU/ml: an observational study[J]. World J Gastroenterol,2020,26(13):1525-1539.
- [9] LIU S, ZHENG H, HUANG Y, et al. The effect of peginterferon alpha-2a vs. interferon alpha-2a on intrahepatic covalently closed circular DNA in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2016,40(3):304-308.
- [10] GAO N, GUAN G, XU G, et al. Integrated HBV DNA and cccDNA maintain transcriptional activity in intrahepatic HBsAg-positive patients with functional cure following Peg-IFN-based therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther,2023,58(10):1086-1098.
- [11] WANG X, CHI X, WU R, et al. Serum HBV RNA correlated with intrahepatic cccDNA more strongly than other HBV markers during peg-interferon treatment[J]. Virol J,2021,18(1):4.
- [12] FARAG M S, VAN CAMPENHOUT M J H, PFEFFERKORN M, et al. Hepatitis B virus RNA as early predictor for response to pegylated interferon alpha in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Clin Infect Dis,2021,72(2):202-211.
- [13] ZHANG P X, TANG Q Q, 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.
- [14] YANG H C, CHEN C L, SHEN Y C, et al. Distinct evolution

- and predictive value of hepatitis B virus precore and basal core promoter mutations in interferon-induced hepatitis B e antigen seroconversion[J]. *Hepatology*,2013,57(3):934-943.
- [15] SONNEVELD M J, RIJCKBORST V, BOUCHER C A, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline[J]. *Hepatology*,2010,52(4):1251-1257.
- [16] LIAW Y F, JIA J D, CHAN H L, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C[J]. *Hepatology*,2011,54(5):1591-1599.
- [17] PIRATVISUTH T, MARCELLIN P, POPESCU M, et al. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients[J]. *Hepatol Int*,2013,7(2):429-436.
- [18] PFEFFERKORN M, SCHOTT T, BÖHM S, et al. Composition of HBsAg is predictive of HBsAg loss during treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2021,74(2):283-292.
- [19] YIN S, WAN Y, ISSA R, et al. The presence of baseline HBsAb-specific B cells can predict HBsAg or HBeAg seroconversion of chronic hepatitis B on treatment[J]. *Emerg Microbes Infect*,2023,12(2):2259003.
- [20] HUANG D, WU D, WANG P, et al. End-of-treatment HBcrAg and HBsAb levels identify durable functional cure after Peg-IFN-based therapy in patients with CHB[J]. *J Hepatol*,2022,77(1):42-54.
- [21] INOUE T, TANAKA Y. The role of hepatitis B core-related antigen[J]. *Genes (Basel)*,2019,10(5):357.
- [22] BEUDEKER B J, GROOTHUISMINK Z M, DE MAN R A, et al. Hepatitis B core-related antigen levels predict pegylated interferon- α therapy response in HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Antivir Ther*,2020,25(4):217-222.
- [23] JIANG S, GUO S, HUANG Y, et al. Predictors of HBsAg seroclearance in patients with chronic HBV infection treated with pegylated interferon- α : a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*,2024,18(3):892-903.
- [24] WU F, LU R, LIU Y, 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.
- [25] ZHANG M, LI J, XU Z, et al. Functional cure is associated with younger age in children undergoing antiviral treatment for active chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*,2024,18(2):435-448.
- [26] WU X, YAO Z, 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.
- [27] ZHANG Q, WANG H, JIN Y, et al. Incidence and predictors of HBV functional cure in patients with HIV/HBV coinfection: a retrospective cohort study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2023,13:1130485.
- [28] CHOI H S J, VAN CAMPENHOUT M J H, VAN VUUREN A J, et al. Ultra-Long-term follow-up of interferon alfa treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2021,19(9):1933-1940.
- [29] GUAN G, ZHANG T, NING J, et al. Higher TP53BP2 expression is associated with HBsAg loss in peginterferon- α -treated patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2024,80(1):41-52.
- [30] LUO M, DONG C, LIANG X, et al. A genetic variant of CXCR4 predicts pegylated interferon-alpha treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. *J Clin Microbiol*,2024,62(2):e139623.
- [31] SONNEVELD M J, WONG V W, WOLTMAN A M, et al. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2012,142(3):513-520.
- [32] LAMPERTICO P, VIGANÒ M, CHERONI C, et al. IL28B polymorphisms predict interferon-related hepatitis B surface antigen seroclearance in genotype D hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2013,57(3):890-896.
- [33] WEI L, WEDEMEYER H, LIAW Y F, et al. No association between IFNL3 (IL28B) genotype and response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B[J]. *PLoS One*,2018,13(7):e199198.
- [34] WANG L, LIN N, ZHANG Y, et al. A novel TRIM22 gene polymorphism promotes the response to Peg-IFN- α therapy through cytokine-cytokine receptor interaction signaling pathway in chronic hepatitis B[J]. *Microbiol Spectr*,2023,11(6):e224723.
- [35] ZHANG B, HAN H, ZHAO X, et al. An HBV susceptibility variant of KNG1 modulates the therapeutic effects of interferons α and λ 1 in HBV infection by promoting MAVS lysosomal degradation[J]. *EBioMedicine*,2023,94:104694.
- [36] LIMOTHAI U, CHUAYPEN N, POOVORAWAN K, et al. Genetic variation in STAT4 is associated with treatment response to pegylated interferon in patients with chronic hepatitis B[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*,2022,40(1):87-93.
- [37] ENOMOTO H, AIZAWA N, HASEGAWA K, et al. Possible relevance of PNPLA3 and TLL1 gene polymorphisms to the efficacy of Peg-IFN therapy for HBV-infected patients[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(9):3089.
- [38] MOSTAFA-HEDEAB G, SABRY D, ABDELAZIZ G M, et al. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on response to pegylated interferon in chronic hepatitis B Egyptian patients[J]. *Rep Biochem Mol Biol*,2018,6(2):186-196.
- [39] CHOI H S J, SONNEVELD M J, FARAG M S, et al. Effects of on-treatment ALT flares on serum HBsAg and HBV RNA in patients with chronic HBV infection[J]. *J Viral Hepat*,2021,28(12):1729-1737.
- [40] GHANY M G, FELD J J, CHANG K M, et al. Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2020,5(4):406-417.
- [41] SONNEVELD M J, ZOUTENDIJK R, FLINK H J, et al. Close monitoring of hepatitis B surface antigen levels helps classify flares during peginterferon therapy and predicts treatment response[J]. *Clin Infect Dis*,2013,56(1):100-105.
- [42] BENGSCHE B, MARTIN B, THIMME R. Restoration of HBV-specific CD8⁺ T cell function by PD-1 blockade in inactive carrier patients is linked to T cell differentiation[J]. *J Hepatol*,2014,61(6):1212-1219.
- [43] HU H H, JENG W J, PAN M H, et al. Serum soluble programmed cell death 1 levels predict spontaneous functional cure in inactive carriers with chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2022,55(5):558-567.
- [44] ZHU Y, CHEN M, XU D, et al. The combination of PD-1 blockade with interferon- α has a synergistic effect on hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Immunol*,2022,19(6):726-737.
- [45] STELMA F, DE NIET A, TEMPELMANS P M, et al. Natural killer cell characteristics in patients with chronic hepatitis B Virus (HBV) infection are associated with HBV surface antigen clearance after combination treatment with pegylated interferon alfa-2a and adefovir[J]. *J Infect Dis*,2015,212(7):1042-1051.
- [46] CAO Z, MENG S, ZHENG Y, et al. Contribution of NK cells to HBsAg seroconversion in inactive HBsAg carriers following pegylated IFN therapy[J]. *Innate Immun*,2020,26(7):601-608.

- [47] TOURKOCCHRISTOU E, ASSIMAKOPOULOS S F, THOMOPOULOS K, et al. NAFLD and HBV interplay - related mechanisms underlying liver disease progression[J]. Front Immunol,2022,13:965548.
- [48] BACAĞSIZ F, GÖKCAN H, AKDOĞAN M, et al. Role of hepatosteatosis in HBsAg seroconversion in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients[J]. Int J Clin Pract,2021,75(12):e14899.
- [49] MAO X, CHEUNG K S, PENG C, et al. Steatosis, HBV-related HCC, cirrhosis, and HBsAg seroclearance: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology,2023,77(5):1735-1745.

收稿日期: 2024-09-20

刘晨瑞, 李亚萍, 党寒香, 等. 慢性乙型肝炎临床治愈预测指标[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024,16(4): 1-7.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肝脏病杂志（电子版）》表格规范

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单，仅少数几个统计数字，用简洁文字可表达清楚的，可删去表格，选用文字描述；若文字叙述冗长烦琐，而用表格表达便于理解，则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了，主谓分明、层次清楚，结构完整、有自明性。自明性即只看表，不阅读正文，即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表，即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题，居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时，表序号为“表1”。表题说明表的内容，应简明扼要，突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成，表明表格内的项目。所谓主语、谓语，是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物的主要标志，或者说是分组标志，一般作为主语；而各类统计指标，一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧，谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置，影响表格的表达效果。

本刊编辑部