

· 论著 · 腹部 ·

对不同抗病毒方案实现慢性乙型病毒性肝炎临床治愈人群的临床资料研究

李魏翼 胡国信*

安徽医科大学第五临床医学院(安徽 合肥 230032)

【摘要】目的 探索初治慢性乙型肝炎(CHB)患者中,采用干扰素单药、核苷(酸)类似物(NAs)单药及两类药物联用这三种抗病毒策略后实现临床治愈者的特征差异,明确与治愈结局独立关联的因素。**方法** 单中心回顾性队列研究。从北京大学深圳医院HIS系统调取2018年1月至2023年12月就诊的初治CHB患者2535例,经纳排标准筛选后832例入组。按初始用药分为三组:聚乙二醇干扰素- α (Peg-IFN- α)单药组(68例)、Peg-IFN- α +NAs联合组(95例)、NAs单药组(669例)。采用描述性统计及多因素logistic回归分析。**结果** Peg-IFN- α +NAs组中,HBcAb定量值与临床治愈呈独立负相关($OR=0.611$, 95%CI:0.391~0.954, $P=0.03$)。NAs单药组中,HBsAb定量值与临床治愈呈独立正相关($OR=1.005$, 95%CI:1.001~1.010, $P=0.028$)。两组其余变量均无统计学意义。**结论** Peg-IFN- α +NAs治疗者,基线HBcAb越高,临床治愈机会越大;NAs单药治疗者,基线HBsAb越高,临床治愈反而越难。

【关键词】 慢性乙型肝炎;核苷(酸)类似物;干扰素;临床治愈;核心抗体;表面抗体

【中图分类号】 R512.62

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.5.038

Clinical Data Study of Different Antiviral Regimens to Achieve Clinical Cure of Chronic Hepatitis B

LI Wei-yi, HU Guo-xin*.

The Fifth Clinical College of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

Abstract: Objective To identify differences in clinical characteristics among treatment-naïve chronic hepatitis B (CHB) patients who achieved clinical cure under three antiviral strategies—interferon monotherapy, nucleos(t)ide analogues (NAs) monotherapy, and their combination—and to determine factors independently associated with cure outcomes. **Methods** A single-center retrospective cohort study was conducted using data from Peking University Shenzhen Hospital (January 2018 to December 2023). Among 2,535 initially enrolled treatment-naïve CHB patients, 832 met eligibility criteria and were stratified into three groups: pegylated interferon- α (Peg-IFN- α) monotherapy ($n=68$), Peg-IFN- α plus NAs ($n=95$), and NAs monotherapy ($n=669$). Descriptive statistics and multivariate logistic regression were applied. **Results** In the combination group, quantitative HBcAb showed an independent negative association with clinical cure ($OR=0.611$, 95%CI:0.391~0.954, $P=0.03$). In the NAs monotherapy group, quantitative HBsAb showed an independent positive association ($OR=1.005$, 95%CI:1.001~1.010, $P=0.028$). No other baseline variables reached statistical significance. **Conclusion** For treatment-naïve CHB patients receiving Peg-IFN- α plus NAs, higher baseline HBcAb levels predict a greater chance of clinical cure. Conversely, for those receiving NAs monotherapy, higher baseline HBsAb levels paradoxically reduce the likelihood of clinical cure.

Keywords: Chronic Hepatitis B; Nucleos(t)ide Analogues; Interferon; Clinical Cure; HBcAb; HBsAb

世界卫生组织(WHO)提出了到2030年消除病毒性肝炎这一重大公共卫生威胁的战略目标:届时HBV相关年新发感染率需下降90%,相关死亡率降低65%,同时疾病诊断率和治疗率须分别达到90%和80%。对于慢性乙型肝炎(CHB)患者,若未能接受规范化抗病毒治疗,病情可持续进展为肝硬化甚至原发性肝癌(HCC)。因此,探索有效的病毒抑制手段、延缓疾病进程、减轻终末期肝病负担并改善患者生存质量,是当前CHB临床管理亟待解决的关键问题^[1-4]。

近年来,“功能性治愈”(即临床治愈)逐渐成为CHB治疗领域追求的新目标。依据《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》的定义:CHB患者完成充足疗程的治疗后,血清HBsAg与HBV DNA均持续低于检测下限(无论HBsAb是否阳性),肝功能恢复正常,肝脏炎症坏死及纤维化程度改善,进展为终末期肝病的风险显著下降。需要说明的是,肝细胞核内仍可能残存共价闭合环状DNA(cccDNA),故“功能性治愈”并不等同于病毒学根除。

现阶段临床指南推荐的两大类抗病毒药物为核苷(酸)类似物(NAs)和聚乙二醇干扰素- α (Peg-IFN- α)。然而,无论采用单用哪一类药物,临床治愈率均较为有限。有限疗程的Peg-IFN- α 或长期NAs治疗虽可带来持续的病毒学和生化学应答、改善肝组织学并降低疾病进展风险,但难以彻底清除HBV,也无法完全杜绝HCC的发生。在此背景下,对于符合条件的患者,临床可考虑采用Peg-IFN- α 联合NAs的方案,以期提升临床治愈率。

尽管已有学者对CHB临床治愈的影响因素进行了探讨,但针对真实世界环境下不同抗病毒方案之间治愈人群特征的系统比较仍相对缺乏。为弥补这一不足,本研究基于北京大学深圳医院的真实临床数据,开展了一项单中心回顾性队列研究,旨在明确三种抗病毒策略(Peg-IFN- α 单用、NAs单用、两者联用)与CHB初治患者临床治愈的关联程度,并筛选出具有独立预测价值的血清学指标。

【第一作者】 李魏翼,女,住院医师,主要研究方向:慢性乙型病毒性肝炎。E-mail: 3504655223@qq.com

【通讯作者】 胡国信,男,主任医师,主要研究方向:慢性乙型病毒性肝炎。E-mail: huguoxin8228@sina.com

1 资料与方法

1.1 研究材料 采用单中心回顾性研究。通过北京大学深圳医院HIS系统,收集2018年1月至2023年12月,2535例初治的、因CHB而需要抗病毒干预的病例。经人工核对并剔除资料不完整者(主要为病毒学与生化指标缺失),最终纳入832例患者的完整临床数据。

纳入标准:诊断符合2022年CHB防治指南^[1];年龄18~65岁;每年随访≥2次,相关检查资料齐全;抗病毒治疗疗程不低于48周。排除标准:存在其他病毒病原体的合并感染(如甲型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎、艾滋病等);存在IFN禁忌证(参照指南^[1]);合并其他类型肝病(如脂肪肝、胆管炎、遗传代谢性肝病等);合并严重心脑血管病、慢性肾衰、血液/自身免疫病、肝硬化、肝衰竭、肝癌及其他肿瘤;治疗依从性差、有酗酒史或肝癌家族史;关键数据缺失。

1.2 研究分组 本研究依据初始抗病毒用药方案的差异,将最终纳入的832名CHB患者划分成三组:Peg-IFN-α单独用药组共计68人,Peg-IFN-α与NAs联合用药组共计95人,NAs单独用药组共计669人。

1.3 观察指标 从北京大学深圳医院HIS及门诊系统收集入组患者的资料:(1)基线信息(年龄、性别、抗病毒治疗史);(2)结局(是否进展为肝硬化/HCC);(3)检查指标(血常规,乙肝血清学五项、HBV DNA载量、病毒基因分型、甲胎蛋白、肝脏弹性检测以及腹部影像学检查)。

1.4 结局判断 参照2022年版CHB防治指南^[1],临床治愈定义为:完成规范抗病毒治疗后,血清HBsAg持续低于0.05 IU/mL且HBV DNA低于检测下限,同时肝功能恢复正常、肝组织学改善。本研究以HBsAg转阴并持续维持作为判定临床治愈的核心标准。

1.5 统计学方法 采用SPSS 29.0软件进行统计分析。分别对不同抗病毒治疗方案组之间,以及临床治愈组与未治愈组之间的各项指标差异进行对比分析。运用logistic回归分析筛选影响临床治愈的相关因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单用干扰素组单因素 logistic分析 单因素logistic回归分析结果(表1、表2)显示,在Peg-IFN-α单用组中,HBV DNA水平($OR=1.002$, 95%CI: 0.978~0.998, $P=0.020$)和总胆红素(TB)($OR=0.917$, 95%CI: 0.846~0.993, $P=0.033$)与临床治愈存在统计学关联。血肌酐($OR=1.000$, $P=0.987$)、性别、年龄及其他生化指标均未达到显著性水平。

2.1.1 单用干扰素组多因素 logistic分析 在单用干扰素组的多因素分析中,多因素logistic回归模型(表3)中所有纳入变量均未显示独立预测作用:年龄($P=0.313$)、性别($P=0.997$)、TB($P=0.563$)、HBV DNA($P=0.065$),均 $P>0.05$ 。

2.2 干扰素联用核苷(酸)类似物组单因素 logistic分析 单因素分析(表4~表5)表明,在联合治疗组中,HBcAb($OR=0.436$, 95%CI: 0.293~0.649, $P<0.001$)、HBsAg($OR=1.002$, 95%CI: 0.998~1.000, $P=0.006$)以及中性粒细胞计数($OR=0.653$, 95%CI: 0.470~0.907, $P=0.011$)均与临床治愈相关。

2.2.1 干扰素联用核苷(酸)类似物组多因素logistic分析 多因素logistic回归(表6)同时纳入年龄、性别、中性粒细胞计数、HBcAb及HBsAg后,仅有HBcAb被筛选为独立预测因子

($OR=0.611$, 95%CI: 0.391~0.954, $P=0.03$)。其余各变量均未显示独立效应:年龄($P=0.605$)、性别($P=0.639$)、中性粒细胞计数($P=0.12$)、HBsAg($P=0.135$)。这一结果提示,在Peg-IFN-α联合NAs治疗方案下,基线HBcAb定量值越高,患者实现临床治愈的可能性越大。

2.3 单用核苷(酸)类似物组单因素 logistic分析 在单用核苷(酸)类似物组的多因素分析中,患者年龄($OR=0.954$, $P=0.238$)与性别($OR=1.338$, $P=0.791$)对临床治愈的实现均未体现出统计学意义。乙肝病毒血清学相关指标方面,HBsAb的比值为1.006,且具有统计学显著性($P=0.001$),这一结果提示,在单独接受NAs方案治疗CHB的条件下,HBsAb定量水平对于临床治愈存在显著影响(见表7)。其余血常规及各项生化指标均未观察到统计学差异。

2.3.1 单用核苷(酸)类似物组多因素 logistic分析 多因素logistic回归(表8)纳入年龄、性别、尿酸(UA)及HBsAb后发现:HBsAb被证实为临床治愈的独立预测因子($OR=1.005$, 95%CI: 1.001~1.010, $P=0.028$)。年龄($P=0.196$)、性别($P=0.691$)及UA($P=0.037$)均未显示独立预测价值。值得注意的是,HBsAb的OR值大于1,这一结果意味着在NAs单药治疗背景下,较高的HBsAb定量水平反而与较低的临床治愈概率相伴随,呈现出一种非直觉的负向关联。

表1 乙肝病毒血清学相关性分析

变量(Variable)	OR	CI(置信区间)	P值
HBV DNA 表达	1.002	[0.978, 0.998]	0.020

表2 血常规及生化指标相关性分析

变量(Variable)	OR	CI(置信区间)	P值
TB	0.917	[0.846, 0.993]	0.033

表3 单用干扰素组多因素逻辑回归分析

变量(Variable)	OR	CI(置信区间)	P值
年龄	1.04	[0.963, 1.123]	0.313
性别(男性=1)	1.003	[0.266, 3.776]	0.997
TB	1.082	[0.828, 1.414]	0.563
HBV DNA 表达	0.990	[0.978, 1.001]	0.065

表4 乙肝病毒血清学相关性分析

变量(Variable)	OR	CI(置信区间)	P值
HBcAb	0.436	[0.293, 0.649]	0
HBsAg	1.002	[0.998, 1]	0.006

表5 血常规及生化指标相关性分析

变量(Variable)	OR	CI(置信区间)	P值
Neutrophil	0.653	[0.47, 0.907]	0.011

表6 干扰素联用核苷(酸)类似物组多因素逻辑回归分析

变量(Variable)	OR	CI(置信区间)	P值
年龄	0.979	[0.903, 1.061]	0.605
性别(男性=1)	1.341	[0.394, 4.568]	0.639
Neutrophil	0.734	[0.498, 1.084]	0.12
HBcAb	0.611	[0.391, 0.954]	0.03
HBsAg	0.999	[0.999, 1]	0.135

表7 乙肝病毒血清学相关性分析

变量(Variable)	OR	CI(置信区间)	P值
HBsAb	1.006	[1.002,1.009]	0.001

表8 单用核苷(酸)类似物组多因素逻辑回归分析

变量(Variable)	OR	CI(置信区间)	P值
年龄	0.945	[0.866,1.03]	0.196
性别(男性=1)	0.615	[0.056,6.78]	0.691
UA	1.009	[1.001,1.018]	0.037
HBsAb	1.005	[1.001,1.01]	0.028

3 讨论

本研究通过对832例初治CHB患者的真实世界数据进行分组分析,比较了三种抗病毒方案下临床治愈者的血清学特征,获得以下主要发现:(1)Peg-IFN- α 与NAs联用组中,治疗前的HBcAb定量水平可独立预测临床治愈,数值越高则治愈概率越大;(2)NAs单用组中,HBsAb水平与临床治愈呈现反向关联,即HBsAb越高反而治愈越困难;(3)Peg-IFN- α 单用组未筛选出具有独立预测价值的血清学指标。

HBcAb的临床预测价值:HBcAb是HBV感染后机体最早产生的特异性抗体,由HBcAg刺激B细胞产生,可在血液中长期存在,被视为宿主特异性免疫应答激活的重要标志^[5-6]。Hou等^[7-8]针对140例接受Peg-IFN- α -2a治疗的HBeAg阳性CHB患者的研究显示,经过48周治疗及24周随访,达到血清学应答、病毒学应答或完全应答者的基线qAnti-HBc水平均显著高于未达标者(P值分别为0.001、0.005、0.009)。多因素分析证实^[9-11],qAnti-HBc基线水平对血清学应答(OR=5.73, P=0.008)和病毒学应答(OR=6.01, P=0.01)的预测效能最强。以30,000IU/mL(约4.48 log₁₀)为界值,高表达组在各项应答指标上的达标率均显著优于低水平组(均P<0.01)。Xu等^[12]在恩替卡韦治疗队列中也获得了类似结论。上述证据与本研究结果相互印证,共同表明HBcAb在含干扰素的治疗方案中具有重要预测作用。

HBsAb的反向关联现象:本研究发现,NAs单药治疗组中HBsAb水平与临床治愈呈正向关联(OR=1.005, P=0.028),即HBsAb数值越高,临床治愈率反而越低。这一看似矛盾的结果可能与HBsAg/HBsAb双阳性血清学模式有关。据《乙型肝炎病毒标志物临床应用专家共识》^[5],约5%的慢性HBV感染者呈现HBsAg与抗-HBs双阳性状态。该模式可能源于病毒持续感染或疫苗免疫压力下HBV S基因发生突变而逃逸免疫识别^[13-16、19-21]。在此情况下,抗-HBs不仅丧失保护功能,反而可能成为肝纤维化和肝硬化进展的促进因素^[17-18]。Seo等^[22]开展的回顾性队列研究对双阳性与单阳性患者分别进行了5年、10年及15年随访,结果显示双阳性组HCC累积发生率显著增高,双阳性状态被确认为HCC的独立危险因素。Ding等^[23]的研究也指出,双阳性状态可能增加肝硬化和HCC风险,或加大治疗难度。Jang等^[24-25]对755例韩国CHB患者的5年前瞻性观察同样发现,双阳性组HCC发生率更高,且该状态是HCC发生及进展的独立风险因素。上述证据与本研究发现相互佐证:NAs单药治疗下,高HBsAb水平往往提示双阳性状态,而后者不利于临床治愈的实现。

4 结论

本研究得出以下两点结论:(1)对于接受Peg-IFN- α 联合NAs治疗的初治CHB患者,基线HBcAb定量水平与临床治愈概率呈正相关,即HBcAb越高,越容易实现临床治愈。(2)对于接受NAs单药治疗的初治CHB患者,基线HBsAb定量水平与临床治愈概率呈负相关,即HBsAb越高,临床治愈反而越困难。上述发现可为CHB抗病毒治疗的个体化方案选择提供血清学参考依据。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会, 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]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [2] 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.
- [3] SARIN SK, KUMARM, LAU GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update [J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.
- [4] TERRAULT NA, LOK A, MCMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [6] HOU J, WANG G, WANG F, et al. Guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2015 Update) [J]. J Clin Transl Hepatol, 2017, 5(4): 297-318.
- [7] KONG Y, YOU H, JIA J. Oral antiviral therapy reduces the risk of hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B infection: Combining evidence and common sense [J]. Hepatol Int, 2016, 10(2): 239-241.
- [8] SUNG JJ, WONG ML, BOWDEN S, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy [J]. Gastroenterology, 2005, 128(7): 1890-1897.
- [9] WERLE-LAPOSTOLLE B, BOWDEN S, LOCARNINI S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy [J]. Gastroenterology, 2004, 126(7): 1750-1758.
- [10] LAI CL, WONG D, IP P, et al. Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2017, 66(2): 275-281.
- [11] 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.e1.
- [12] Qiankun H, Xun Q, Yiqi Y, et al. The efficacy and safety of adding on or switching to peg interferon α -2b in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with long-term entecavir treatment: a multicentre randomised controlled trial [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2022, 56(9): 1394-1407.
- [13] MICCO L, PEPPA D, LOGGI E, et al. Differential boosting of innate and adaptive antiviral responses during pegylated-interferon-alpha therapy of chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2013, 58(2): 225-233.
- [14] PENNA A, LACCABUE D, LIBRI I, et al. Peg interferon- α does not improve early peripheral blood HBV-specific T-cell responses in HBeAg-negative chronic hepatitis [J]. J Hepatol, 2012, 56(6): 1239-1246.
- [15] CHEN T, ZHU L, SHI A, et al. Functional restoration of CD56bright NK cells facilitates immune control via IL-15 and NKG2D in patients under antiviral treatment for chronic hepatitis B [J]. Hepatol Int, 2017, 11(5): 419-428.
- [16] BONI C, LACCABUE D, LAMPERTICO P, et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues [J]. Gastroenterology, 2012, 143(4): 963-973.e9.
- [17] Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, et al. Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study) [J]. Gastroenterology, 2022, 162(3): 757-771.e4.
- [18] 刘艺琪, 张驰, 赵鸿, 等. 乙型肝炎核心抗体表达测定的临床意义及研究进展 [J]. 中华肝病杂志, 2024, 32(1): 83-86.
- [19] 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 peg interferon [J]. Theranostics, 2015, 5(3): 218-226.
- [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.
- [21] 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 peg interferon or nucleos(t)ide analogues [J]. Gut, 2016, 65(2): 313-320.
- [22] 中华医学会肝病学会基础医学与实验诊断协作组. 乙型肝炎病毒标志物临床应用专家共识 [J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 389-400.
- [23] Seo SI, Choi HS, Cho BY, et al. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study [J]. J Med Virol, 2014, 86(1): 124-130.
- [24] Ding F, Yu HG, Li YX, et al. Sequence analysis of the HBV S protein in Chinese patients with coexisting HBsAg and anti-HBs antibodies [J]. J Med Virol, 2015, 87(12): 2067-2073.
- [25] Jang JS. Association of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection [J]. Journal of Medical Virology, 2010, 81(9): 1531-1515.

(收稿日期: 2024-06-08)

(校对编辑: 赵望淇)

(排版编辑: 刘淮嘉)