DOI:10.16016/j.2097-0927.202109201

血清 pgRNA 对聚乙二醇干扰素治疗低 HBeAg 水平慢性乙型肝炎患者 HBeAg 清除的预测意义

刘忠伟,刘 明,龚红梅,伍 艺,毛 青 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军感染病研究所,感染病研究重庆市重点实验室

[**摘要**] **目的** 评价血清前基因组 RNA(pgRNA)对聚乙二醇干扰素-α(polyethylene glycol interferon-alfa, PEG-IFN-α)治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者 HBeAg 转阴的预测效果。**方法** 选取 2015 年 11 月至 2019 年 7 月在本科门诊就诊的 25 例 HBeAg 阳性且定量<50 S/CO 的 CHB 患者进行前瞻性研究,采用 PEG-IFN-α 单药或在原治疗基础上加用 PEG-IFN-α 进行治疗,计划疗程 48~96 周。治疗后对患者进行门诊随访,以治疗或随访过程中 HBeAg 是否转阴将患者分为 HBeAg 转阴组(HBeAg 定量<1.00 COI)和 HBeAg 未转阴组(HBeAg≥1.00 COI)。分析患者基线特征及治疗过程中各病毒学指标的动态变化规律,应用二元 Logistic 回归分析及受试者工作特征曲线(ROC)评估各病毒学标志物对 HBeAg 转阴的预测能力。**结果** 达治疗终点时共有 13 例(13/25,52.00%)患者实现 HBeAg 转阴,基线时两组患者血清 pgRNA、HBcrAg 水平差异具有统计学意义(P<0.05);基线 pgRNA 与 HBcrAg(r=0.575,P=0.003)、HBeAg(r=0.496,P=0.012)具有显著相关性;基线 HBcrAg 与 HBeAg(r=0.888,P<0.001)及 HBsAg(r=0.423,P=0.035)具有显著相关性;PEG-IFN-α 治疗过程中,25 例患者 HBeAg 整体水平较之基线水平呈下降趋势,不同时间点转阴组 HBeAg 水平下降幅度均高于未转阴组(P<0.05),基线至 12 周,pgRNA、HBsAg 水平下降明显,其中转阴组 pgRNA 下降幅度高于未转阴组(P<0.05),在整个治疗过程中,HBcrAg 水平呈现缓慢下降趋势,仅在 12~24 周时转阴组表现出较大幅度的下降(P<0.05),其他时间点均未见明显变化;ROC 曲线分析显示基线 pgRNA、HBcrAg 是预测 HBeAg 清除的较好指标,多因素二元 Logistic 回归分析显示基线 pgRNA 水平是治疗后 HBeAg 清除的独立预测因素(P<0.05),AUC 为 0.763,cut off 值为 2.42 $\log_{10}$ copies/mL,灵敏度为 69.23%,特异度为 53.85%。**结论** 治疗前血清 pgRNA 在 PEG-IFN-α 治疗低 HBeAg 阳性 CHB 患者中具有较好的疗效预测价值。

[**关键词**] 前基因组 RNA;乙肝核心相关抗原;聚乙二醇干扰素-α;慢性乙型肝炎
[**中图法分类号**] R446.112; R512.62; R978.7 [**文献标志码**] A

Predictive significance of serum pgRNA in HBeAg clearance for chronic hepatitis B patients with low HBeAg level after pegylated interferon treatment

LIU Zhongwei, LIU Ming, GONG Hongmei, WU Yi, MAO Qing Institute of Infectious Diseases, Chongqing Key Laboratory of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the predictive efficacy of serum pregenomic RNA (pgRNA) level in HBeAg clearance for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with polyethylene glycol interferon alfa (PEG-IFN-α). **Methods** Twenty-five CHB patients with HBeAg positive and quantitative <50 S/CO treated in our outpatient department from November 2015 to July 2019 were recruited in this prospective study. They

[**基金项目**] 国家重大科技专项(2017ZX10202201)
[**通信作者**] 毛 青,E-mail: qingmao@yahoo.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

were treated with PEG-IFN-α alone or combined with nucleoside and nucleotide analogs (NAs) for 48 to 96 weeks. After treatment, the patients were followed up in the clinic. According to whether HBeAg was cleared during treatment or follow-up, the patients were divided into HBeAg clearance group (HBeAg quantitative <1.00 COI) and HBeAg non-clearance group (HBeAg ≥ 1.00 COI). The baseline characteristics and dynamic changes of virological indexes were analyzed for every patient during treatment. The predictive value of virological markers to HBeAg clearance was evaluated by binary logistic regression analysis and receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** At the end of treatment, 13 patients (13/25, 52.00%) achieved HBeAg clearance. There were significant differences in the levels of serum pgRNA and HBcrAg between the 2 groups at baseline ($P<0.05$); Baseline pgRNA was significantly correlated with HBcrAg ($r=0.575$, $P=0.003$) and HBeAg ($r=0.496$, $P=0.012$), and baseline HBcrAg was significantly correlated with HBeAg ($r=0.888$, $P<0.001$) and HBsAg ($r=0.423$, $P=0.035$). During the treatment, the overall level of HBeAg in 25 patients showed a downward trend when compared with the baseline level, and the decline of HBeAg level was greater in the HBeAg clearance group than the HBeAg non-clearance group at different time points ($P<0.05$). From baseline to 12 weeks, the levels of pgRNA and HBsAg were decreased significantly, and its decline of pgRNA was more significant in the HBeAg clearance group than the non-clearance group ($P<0.05$). During the whole treatment process, the level of HBcrAg was in a slow downward trend, and a significant decrease was observed only at 12 to 24 week in the HBeAg clearance group ($P<0.05$), not at other time points. ROC curve analysis showed that baseline pgRNA and HBcrAg were good indicators to predict HBeAg clearance. Multivariate binary logistic regression analysis indicated that baseline pgRNA level was an independent predictor of HBeAg clearance after treatment ($P<0.05$), with an AUC of 0.763, cutoff value of 2.42 $\log_{10}$ copies/mL, a sensitivity of 69.23% and a specificity of 53.85%. **Conclusion** Pretreatment serum level of pgRNA shows good predictive value for the efficacy of PEG-IFN-α in CHB patients with low HBeAg level.

[**Key words**] pgRNA; HBcrAg; PEG-IFN-α; chronic hepatitis B

Supported by the Major Special Project of National Science and Technology Plan (2017ZX10202201). Corresponding author: MAO Qing, E-mail: qingmao@yahoo.com

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者HBeAg阳性往往代表更高比例的肝硬化和肝癌的发生率,其原因与HBeAg阳性的CHB患者肝内共价闭合环状DNA(cccDNA)复制及转录更活跃密切相关[1-2]。CHB的治疗目标是减少或延缓肝硬化失代偿、肝功能衰竭和肝细胞癌的发生率,从而改善患者生活质量,延长生存时间。HBeAg阴转是HBeAg阳性患者治疗的首要目标,实现HBeAg阴转后患者肝组织学可获得明显改善,肝硬化和肝癌的发生率明显降低[3]。因此,临床上针对此类患者应首先实现HBeAg的清除,然后进一步追求HBsAg血清学转换,进而实现临床功能治愈[4]。核苷(酸)类抗病毒药物(NAs)是目前应用最为广泛的抗病毒药物,尽管长期NAs治疗能够使肝内HBV DNA逐渐下降并持续低于检测下限,但HBeAg转阴率不足20%,大部分患者经治疗后处于HBeAg低定量水平的持续阳性状态[4-5]。与NAs相比,干扰素(interferon, IFN)能够有效抑制HBV转录并减少HBsAg和HBeAg等病毒蛋白的表达,同时还可以通过增强机体免疫细胞功能、促进细胞因子的表达以及诱导干扰素刺激基因(ISGs)的产生并经干扰素信号通路编码多种抗病毒蛋白等环节作用于HBV复制、转录等生物学过程,进而发挥抗病毒和免疫调节的双重作用[6-7]。

相关研究表明,采用IFN治疗的HBeAg阳性CHB患者,其治疗后HBeAg转阴率可达30%~40%,因此,相比于NAs,IFN的治疗价值更大[6-8]。然而IFN价格昂贵,不良反应众多,因此,在治疗前识别优势人群尤为重要。目前,临床已报道的IFN疗效预测指标包括HBsAg、HBV DNA、ALT等,这些指标在高病毒载量的患者中表现出较好的应用价值,但对经长期抗病毒治疗或处于低HBeAg定量的HBeAg阳性人群可能并不适用。血清前基因组RNA(pgRNA)和乙型肝炎核心相关抗原(HBcrAg)是两种HBV感染的新型血清标志物,与肝内cccDNA的相关性更强。最新的研究证实

pgRNA 和 HBcrAg 可作为预测指标用于 CHB 患者抗病毒治疗过程中疗效的评估,尤其对于 HBeAg 阳性且定量处于较低水平的 CHB 患者可能更具价值[9-10]。基于此,本研究旨在探讨 pgRNA、HBcrAg 在聚乙二醇干扰素-α(polyethylene glycol interferon-alfa, PEG-IFN-α)治疗的 HBeAg 阳性低水平的 CHB 患者中 HBeAg 清除的预测意义,由此筛选该人群的基线预测指标,从而指导临床 HBeAg 阳性低定量水平患者的抗病毒治疗。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选择就诊于本科门诊且接受聚乙二醇干扰素-α(polyethylene glycol interferon-alfa, PEG-IFN-α)治疗的 HBeAg 阳性低定量水平的 CHB 患者进行前瞻性研究。本项目已在中国临床试验注册中心注册,注册号:ChiCTR-ROC-16008735。本研究通过本院伦理委员会审查批准(2015 年科研第 28 号)。纳入标准:①年龄 18~65 岁;②HBsAg 持续阳性 6 个月以上,服用或未服用核苷(酸)类抗病毒药物,基线 HBsAg<2 000 U/mL,HBV DNA < 500 U/mL,基线 HBeAg 阳性且定量<50 S/CO,ALT≤2 倍正常值上限;③患者及家属对本研究知情同意。排除标准:①临床医师认为存在合并 PEG-IFN-α 使用禁忌,如自身免疫性疾病等;②人体免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒和丁型肝炎病毒感染;③合并肝硬化、肝细胞癌等;④6 个月内曾行免疫调节治疗;⑤已妊娠或近 2 年有妊娠计划的妇女。入组患者中,正在口服 NAs 的患者,包括恩替卡韦、替诺福韦或阿德福韦酯,采用联合用药方案,即在原治疗的基础上加用 PEG-IFN-α,采用 PEG-IFN-α-2a 或 PEG-IFN-α-2b 每周 1 次皮下注射进行治疗,初治患者仅采用 PEG-IFN-α 治疗。计划总疗程至少 48 周,最终疗程及药物剂量由门诊医师根据患者具体病情决定,但不超过 96 周,若患者 HBsAg 和(或)HBeAg 连续 24 周无明显变化,则停止 PEG-IFN-α 治疗。停药后对患者进行随访,常规每 3 个月返院复查 1 次,停药后随访时间≥48 周。

1.2 方法

1.2.1 常规血清指标监测 采用美国 Abbott 公司生产的 ARCHITECT i2000sr 型全自动免疫发光分析仪测定血清 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb 水平,若 HBsAg 定量>250 U/mL,则按照 1∶500 比例稀释后再次检测;采用乙型肝炎病毒 DNA 定量检测试剂盒(荧光 PCR 法)检测血清 HBV DNA 水平(检测下限为 50 U/mL);采用日本 HITACHI 公司生产的 7600-020 型全自动生化仪检测血清 ALT、AST、TBiL 水平;采用日本 Sysmex 公司生产的 XT-2000i 型全自动五分类血液分析仪检测血清 WBC、RBC、PLT 水平。

1.2.2 血清 pgRNA 检测 采用乙型肝炎病毒前基因组 RNA 定量检测试剂盒(PCR-荧光探针法,广州海力特生物科技有限公司提供)检测患者血清 pgRNA 水平。检测前首先用核酸提取或纯化试剂提取、纯化病毒 RNA,然后用试剂盒检测 pgRNA 水平,线性检测范围为($5\times10\sim1\times10^8$) copies/mL,最低检测限为 15 copies/mL。

1.2.3 血清 HBcrAg 检测 采用基于 LUMIPULSE G 系统的乙型肝炎病毒核心相关抗原(HBcrAg)检测试剂盒(化学发光法,重庆金域医学检验所提供)检测血清 HBcrAg 水平。将样本血清中的目标蛋白解离,暴露在洗涤剂溶液中,60 ℃下预处理 30 min,将完成预处理的样本静置 5 min 左右使其恢复常温,然后用 LUMIPULSE G HBcrAg 检测配制好的样本,操作遵循 LUMIPULSE G 系统操作手册进行,将样本及检测所需试剂放置指定位置。检测范围为 3.0~7.0 $\log_{10}$ U/mL(1~10 000 kU/mL),若样本中的 HBcrAg 浓度超过 7.0 $\log_{10}$ U/mL(10 000 kU/mL),则用健康人群的血清对样本进行稀释,然后重新检测。

1.3 观察指标

根据停药时或随访过程中 HBeAg 是否转阴将患者分为 HBeAg 转阴组(HBeAg 定量<1.00 COI,$n=13$)和 HBeAg 未转阴组(HBeAg≥1.00 COI,$n=12$)。患者一般资料包括年龄、性别、既往用药、治疗时间及随访时间;基线检测指标包括治疗前 pgRNA、HBcrAg、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBV DNA 及肝功能指标;治疗第 12、24 周及停止 PEG-IFN-α 治疗时检测 pgRNA、HBcrAg,治疗及随访过程中每 12 周检测 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBV DNA 及肝功能指标,对于不规则的时间点,采用回归拟合缺失值法将缺失数值进行补全。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0、GraphPad Prism 8 统计软件对数据进行分析处理,计数资料以频数(百分比)的形式表示,组间比较采用 χ^2 检验;偏态分布计量资料采用中位数(四分位数间距)的形式表示,组间比较采用非参数检验,采用多因素 Logistic 回归分析及受试者工作特征曲线(ROC)评价各指标对 HBeAg 清除的预测价值,并计算出最佳临界值、灵敏度、特异度等。双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线情况

25 例 PEG-IFN-α 治疗的 HBeAg 阳性患者中,治疗 12、24 周以及治疗终点(>24~89 周)时分别有 7 例(28.00%)、11 例(44.00%)和 13 例(52.00%)患者实现 HBeAg 转阴,治疗终点至随访终点期间无 HBeAg 复阳病例。基线时转阴组和未转阴组在年龄、性别、HBsAg、HBeAg、HBV DNA、ALT、AST 以及 TBiL 水平差异均无统计学意义,但两组基线 pgRNA、HBcrAg 水平则存在明显差异($P<0.05$),见表 1。

2.2 基线血清 pgRNA、HBcrAg 水平与其他血清学指标的相关性

基线 pgRNA 与 HBcrAg、HBeAg 具有显著相关性,相关系数分别是 $r=0.575$($P=0.003$)、$r=0.496$($P=0.012$),但与 HBV DNA($r=0.340$,$P=0.096$)、HBsAg($r=0.346$,$P=0.090$)相关性较弱。另外,基线血清 HBcrAg 与 HBeAg($r=0.888$,$P<0.001$)及 HBsAg($r=0.423$,$P=0.035$)均呈现显著相关性,与 HBV DNA($r=0.341$,$P=0.095$)相关性较弱。

2.3 PEG-IFN-α 治疗后部分血清学指标的动力学变化特点

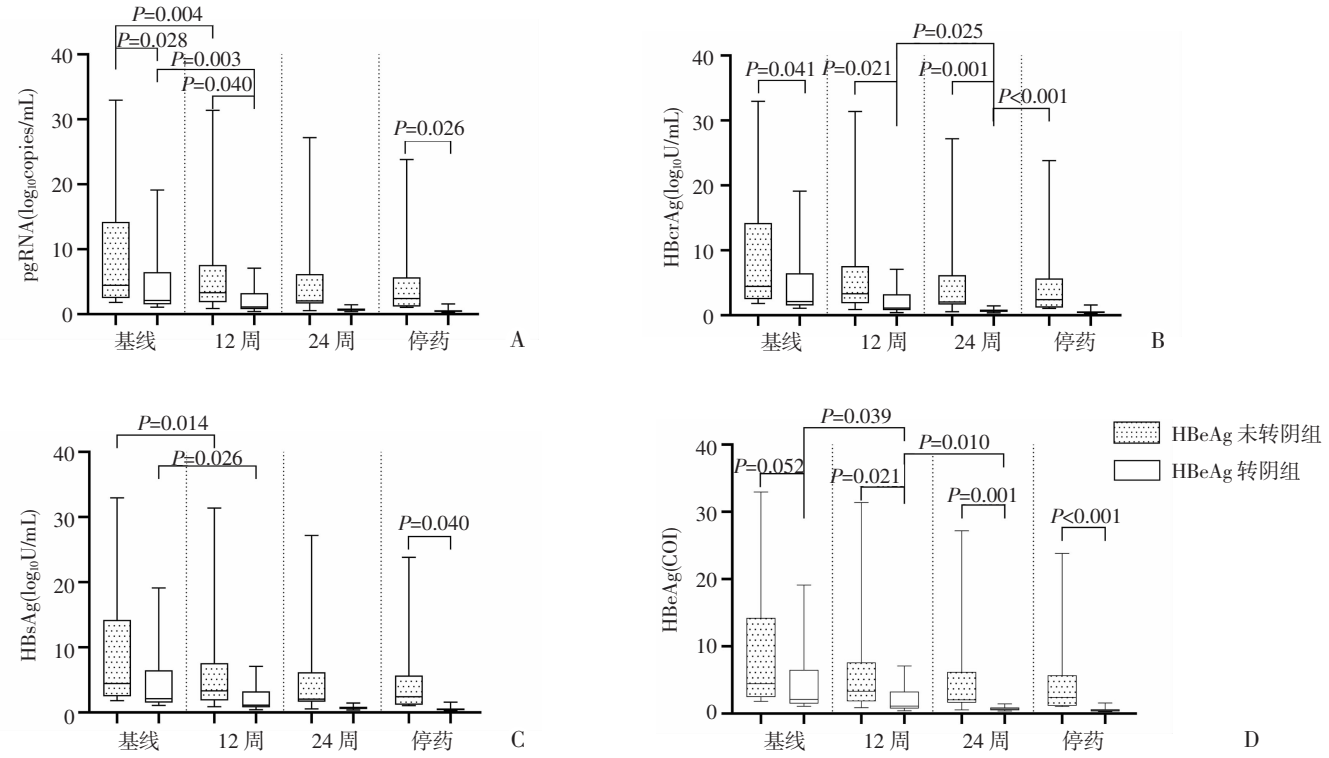
PEG-IFN-α 治疗过程中,25 例患者 HBeAg 整体水平较之基线水平呈下降趋势,不同时间点转阴组 HBeAg 水平下降幅度均高于未转阴组($P<0.05$)。基线至 12 周,pgRNA、HBsAg 水平下降明显,其中转阴组 pgRNA 下降幅度高于未转阴组,差异有统计学意义($P<0.05$),12 周后两指标下降速度趋于平缓。在整个治疗过程中,HBcrAg 水平呈现缓慢下降趋势,仅在 12~24 周时转阴组表现出较大幅度的下降($P<0.05$),其他时间点均未见显著性变化,见图 1。

2.4 基线各病毒学指标预测 HBeAg 清除的单因素分析

将基线 pgRNA、HBcrAg、HBsAg 进行单因素 Logistic 回归分析,pgRNA 与 HBcrAg 对治疗后 HBeAg 清除具有较好的预测价值,而 HBsAg 不是显著影响因素。见图 2、表 2。

表 1 25 例 PEG-IFN-α 治疗的 HBeAg 阳性患者基线资料比较[M(Q_{25}~Q_{75}),n(%)]

指标	HBeAg 未转阴组($n=12$)	HBeAg 转阴组($n=13$)	t/z 值	P 值
年龄/岁	34(30.00~45.00)	31(29.50~42.00)	0.623	0.650
性别				
男	10(83.33)	11(84.62)	0.008	0.930
女	2(16.67)	2(15.38)		
既往用药				
初治	7(58.33)	6(36.15)	0.371	0.543
经治	5(41.67)	7(53.85)		
PEG-IFN-α 治疗及随访/周				
治疗周期	53.00(48.00~72.00)	59.00(43.00~74.00)	0.138	0.894
随访周期	52.50(43.25~74.25)	60.00(35.50~76.50)	0.326	0.769
pgRNA($\log_{10}$ copies/mL)	3.59(2.58~4.37)	2.24(1.38~3.05)	2.348	0.028
HBcrAg($\log_{10}$U/mL)	5.55(5.23~5.78)	5.00(4.80~5.65)	2.170	0.041
HBsAg($\log_{10}$U/mL)	2.83(2.32~3.21)	2.81(2.05~3.03)	0.707	0.503
HBeAg($\log_{10}$ COI)	0.64(0.39~1.14)	0.32(0.18~0.77)	1.958	0.052
HBV DNA($\log_{10}$U/mL)	1.70(1.70~1.70)	1.70(1.70~1.70)	1.041	0.728
ALT/U·L^{-1}	24.85(16.58~34.83)	30.00(18.85~47.45)	1.088	0.295
AST/U·L^{-1}	17.65(17.10~27.78)	23.30(19.60~31.55)	1.088	0.295
TBiL/μmol·L^{-1}	11.44(9.05~13.87)	9.95(7.52~13.51)	0.160	0.874



A:pgRNA;B:HBcrAg;C:HBsAg;D:HBeAg

图 1 PEG-IFN-α 治疗 CHB 过程中血清学指标的动力学变化

表 2 不同治疗时间点各病毒学指标对 HBeAg 清除的预测效能

指标	AUC	Cut off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	标准误	显著性	95%*CI*	
							下限	上限
pgRNA(log_{10} copies/mL)	0.763	2.42	69.23	83.33	0.102	0.010	0.552	0.908
HBcrAg(log_{10}U/mL)	0.756	5.00	53.85	100.00	0.107	0.016	0.545	0.904
HBsAg(log_{10}U/mL)	0.580	3.12	100.00	33.33	0.123	0.514	0.368	0.773

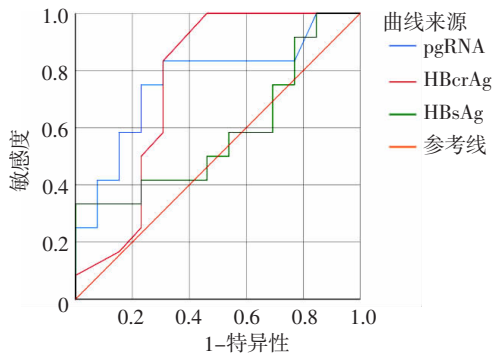


图 2 基线各指标预测 HBeAg 清除的 ROC 曲线

2.5 基线各病毒学指标预测 HBeAg 清除的多因素二元 Logistic 回归分析

将单因素分析有意义的指标 pgRNA、HBcrAg 以及文献报道中可能对 HBeAg 清除有预测价值的指标如 HBsAg、ALT、性别等进行多因素二元 Logistic 回归分析,评价其对 HBeAg 清除的影响,结果显示,基线 pgRNA 水平是治疗后 HBeAg 清除的独立预测因素(P<0.05),Exp(B) = 0.448,AUC = 0.763,截断值为 2.42 log_{10} copies/mL。见表 3。

表 4 基线各病毒学指标预测 HBeAg 清除的二元 Logistic 回归分析

项目	*B*	标准误	瓦尔德	显著性	Exp(*B*)	95%*CI*	
						下限	上限
pgRNA	−0.803	0.395	4.129	0.042	0.448	0.207	0.972
常量	2.318	1.207	3.688	0.055	10.159		

3 讨论

在本研究中,25 例接受 PEG-IFN-α 治疗的 CHB 患者达治疗终点时 HBeAg 清除率约为 52.00%,这一

数值略高于 XU 等[11]报道的 35.80%和以亚裔为主的 CHUANG 等[8]研究报道的 48%,可能与本研究中入组患者基线 HBeAg 处于较低水平且大部分患者采用了 NAs 序贯 PEG-IFN-α 的治疗策略有关。由此可见,约有一半的 HBeAg 阳性 CHB 患者接受抗病毒治疗后仍然不能实现 HBeAg 清除。因此,为提高经济社会效益,在 PEG-IFN-α 治疗前通过某些指标筛选优势人群具有至关重要的意义。

根据患者某些基线特征可有效识别 PEG-IFN-α 治疗的优势人群,既往已报道的基线特征包括:相对年轻(包括青少年)、A 或 B 基因型、基线高 ALT 水平(2~10 倍正常值上限)、低 HBV DNA 滴度、低 HBsAg 水平等[12-13]。经过长期的临床研究发现,上述指标在具体应用过程中仍存在一定局限性,表现在针对本研究所关注的人群并不适用,因此,临床上亟需探索新的预测应答的标志物,以提高 PEG-IFN-α 治疗的疗效[14]。理论上讲,肝内 cccDNA 的定量水平及活性可能与 HBeAg 水平及治疗后状态有关,但临床定量检测 cccDNA 需行肝活检,难以广泛开展,需要寻求其他血清学标志物间接反映 cccDNA 活性。

血清 pgRNA 和 HBcrAg 是两种目前关于 CHB 研究的新型血清学标志物。鲁凤民等[15-16]研究表明,在接受 NAs 治疗的患者中,虽然 HBV DNA 已降低至不可检测的水平,但这些患者的肝脏组织仍然有炎症和纤维化表现;进一步研究发现,血清 pgRNA 与肝脏炎症评分及纤维化评分均明显相关。本研究中几乎所有患者在治疗过程中 HBV DNA 均处于较低水平(低于检测下限),而基线 pgRNA 仍处于较高水平,且随着治疗疗程的延长,pgRNA 水平逐渐降低,由此说明相比于 HBV DNA,pgRNA 作为反映 cccDNA 活性的替代指标价值更大[17-18]。HBcrAg 由 HBeAg、HBcAg 和 p22cr 3 个蛋白组成,HBcrAg 与 HBeAg、HBV DNA 相关性较强,在抗病毒治疗中下降更为缓慢,且与肝细胞内 cccDNA 转录活性密切相关,在疾病分期、预测 NAs 和 PEG-IFN-α 疗效、停药后复发以及预测 HCC 发生风险等方面均有相关研究[19]。本研究中,HBeAg 转阴组与未转阴组在治疗前 pgRNA、HBcrAg 两项指标表现出显著区分价值,且两指标具有一定相关关系,Logistic 回归分析证实基线血清 pgRNA 和 HBcrAg 对治疗结局具有预测价值,截断值分别为 2.42 $\log_{10}$ copies/mL、5.00 $\log_{10}$ U/mL,AUC 分别为 0.763、0.756,其中基线 pgRNA 水平是治疗后 HBeAg 清除的最优预测因素($P<0.05$)。本研究中通过对治疗过程中两指标动力学研究发现,基线至 12 周,所有患者 pgRNA 水平明显下降,其中转阴组下降幅度高于未转阴组($P<0.05$),12 周后 pgRNA 下降速度开始减慢,在整个治疗过程中,HBcrAg 水平呈现平缓的下降趋势,仅转阴组在 12~24 周时表现出较大幅度的下降($P<0.05$),相比于 pgRNA 的早期快速下降,HBcrAg 的下降较为平缓,这与 MA 等[20]的研究结果相符。由于本研究中治疗 12、24 周时已分别有 7 例(28.00%)和 11 例(44.00%)患者实现了 HBeAg 转阴,因此将 12、24 周 HBcrAg 水平作为治疗后 HBeAg 清除的预测因子价值有限。

本研究尚存在不足之处,首先,由于 PEG-IFN-α 价格昂贵、不良反应较多,应用人群有限,且能够完成既定疗程的患者较少,导致研究中可供观察的病例数较少;其次,未转阴组治疗过程中 HBeAg 明显下降的病例如继续延长疗程可能获得 HBeAg 清除,造成 PEG-IFN-α 疗效被低估。因此,下一步我们将继续扩大样本量,采用延长疗程、脉冲治疗等多种治疗方案,观察 pgRNA、HBcrAg 两指标的差异及变化特点验证其疗效预测价值。

综上所述,治疗前血清 pgRNA 在 PEG-IFN-α 治疗低 HBeAg 阳性 CHB 患者中具有较好的疗效预测价值,可作为干扰素治疗应答优势人群的筛选指标,而 HBcrAg 作为一项有潜力的研究指标,其预测价值需进一步扩大样本量进行论证。

参考文献:

[1] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5): 570-589. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.001.
Hepatology Branch of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. Chin J Exp Clin Infect Dis(Electr Ed), 2015, 9(5): 570-589. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.05.001.

[2] LIN S M, YU M L, LEE C M, *et al*. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2007, 46(1): 45-52. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.08.021.

[3] 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2019(4): 241-252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.08.003.
Infectious Diseases Branch of Chinese Medical Association. The expert consensus on clinical cure (functional cure) of chronic hepatitis B[J]. Chin J Clin Infest Dis, 2019(4): 241-252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.08.003.

[4] TANG L S Y, COVERT E, WILSON E, *et al*. Chronic hepatitis B infection: a review[J]. JAMA, 2018, 319(17):

1802-1813. DOI: 10.1001/jama.2018.3795.

[5] LAU G K, WANG F S. Uncover the immune biomarkers underlying hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion: a need for more translational study[J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 753-755. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.006.

[6] LIAW Y F, JIA J D, CHAN H L Y, *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. DOI: 10.1002/hep.24555.

[7] 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.
ZHANG W H, ZHANG D Z, DOU X G, *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.

[8] CHUANG W L, JIA J, CHAN H L Y, *et al*. HBeAg seroconversion rates after five years of follow-up in patients treated with peginterferon Alfa-2a (40kd) in Neptune: final results of the son of Neptune long-term follow-up study[J]. J Hepatol, 2016, 64(2): S604. DOI: 10.1016/S0168-8278(16)01116-8.

[9] 鲁凤民, 窦晓光, 张文宏, 等. 慢性乙型肝炎患者血清HBV RNA检测的临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 934-938. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.005.
LU F M, DOU X G, ZHANG W H, *et al*. Clinical significance of serum HBV RNA measurement in chronic hepatitis B patients[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(5): 934-938. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.005.

[10] WONG D K, SETO W K, CHEUNG K S, *et al*. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA[J]. Liver Int, 2017, 37(7): 995-1001. DOI: 10.1111/liv.13346.

[11] XU W, LI Q, HUANG C L, *et al*. Efficacy of peg-interferon-nucleoside analog sequential optimization therapy in HBeAg-positive patients with CHB[J]. Hepatol Int, 2021, 15(1): 51-59. DOI: 10.1007/s12072-020-10095-1.

[12] WANG Y C, YANG S S, SU C W, *et al*. Predictors of response to pegylated interferon in chronic hepatitis B: a real-world hospital-based analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29605. DOI: 10.1038/srep29605.

[13] LAMPERTICO P, MESSINGER D, CORNBERG M, *et al*. A genotype-specific baseline score predicts post-treatment response to peginterferon Alfa-2a in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. Ann Gastroenterol, 2018, 31(6): 712-721. DOI: 10.20524/aog.2018.0300.

[14] RIJCKBORST V, HANSEN B E, CAKALOGLU Y, *et al*. Early on-treatment prediction of response to peginterferon Alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels[J]. Hepatol Baltim Md, 2010, 52(2): 454-461. DOI: 10.1002/hep.23722.

[15] 鲁凤民, 王杰, 庄辉. HBV RNA病毒样颗粒的潜在临床意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(9): 641-642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.09.001.
LU F M, WANG J, ZHUANG H. Potential clinical significance of serum HBV RNA virus-like particles[J]. Chin J Hepatol, 2016, 24(9): 641-642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.09.001.

[16] 鲁凤民, 王杰, 陈香梅, 等. 乙型肝炎病毒RNA病毒样颗粒的发现及其对抗病毒治疗临床实践的潜在影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(2): 105-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.02.005.
LU F M, WANG J, CHEN X M, *et al*. The potential use of serum HBV RNA to guide the functional cure of chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2017, 25(2): 105-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.02.005.

[17] VAN BÖMMEL F, VAN BÖMMEL A, KRAUEL A, *et al*. Serum HBV RNA as a predictor of peginterferon Alfa-2a response in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. J Infect Dis, 2018, 218(7): 1066-1074. DOI: 10.1093/infdis/jiy270.

[18] 刘明琛, 杨兴雯, 鲁凤民. 新发现, 大用途: 慢性乙型肝炎患者血清HBV RNA检测的应用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(8): 865-871. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2020.06.1124.
LIU M C, YANG X W, LU F M. New discovery, wide use — application of serum HBV RNA detection in patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2020, 36(8): 865-871. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2020.06.1124.

[19] MARTINOT-PEIGNOUX M, LAPALUS M, MAYLIN S, *et al*. Baseline HBsAg and HBcrAg titres allow peginterferon-based 'precision medicine' in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients[J]. J Viral Hepat, 2016, 23(11): 905-911. DOI: 10.1111/jvh.12565.

[20] MA G H, LOU B, LV F, *et al*. HBcrAg and pg RNA and the therapeutic effect in HBeAg-positive patients receiving anti-viral therapy, baseline serum HBV-RNA is a powerful predictor of response[J]. J Viral Hepat, 2020, 27(8): 837-846. DOI: 10.1111/jvh.13299.

(**收稿**:2021-09-27;**修回**:2021-10-09)

(编辑 吴培红)