

DOI:10.13350/j.cjpb.250808

• 论著 •

HBsAg 定量与 HBV DNA 定量检测在慢性乙型肝炎 抗病毒治疗早期疗效评估中的联合价值

朱柏林^{1*}, 陈芸²

(1. 江西省抚州市中医医院(江西中医药高等专科学校附属医院)检验科, 江西抚州 344000; 2. 江西省精神病院检验科)

【摘要】 目的 探讨 HBsAg 定量联合 HBV DNA 定量在慢性乙型肝炎早期疗效评估中的应用价值。 **方法** 前瞻性纳入 152 例慢性乙型肝炎患者, 按照治疗方案分为核苷(酸)类似物组($n=90$)和聚乙二醇干扰素组($n=62$), 分别于基线及治疗后第 4、12、24、48 周检测 HBV DNA、HBsAg 及肝功能等指标, 并记录不良事件和依从性。 **结果** 12 周时两组 HBV DNA 降幅分别为 2.41 ± 1.02 和 2.58 ± 1.05 ($P=0.265$), HBsAg 降幅分别为 0.36 ± 0.12 和 0.44 ± 0.14 ($P<0.001$)。24~48 周随访中, 聚乙二醇干扰素组在 HBsAg 进一步下降及 HBeAg 血清学转换方面优势明显, 核苷(酸)类似物组持续病毒学抑制率相对较高。多因素 Logistic 回归分析显示, 聚乙二醇干扰素治疗、较低基线 HBsAg 和 HBeAg 阴性与较佳早期应答呈正相关(AUC 约 0.82)。 **结论** HBsAg 定量与 HBV DNA 检测联合应用可更加准确地识别潜在高获益人群并预测后续血清学转归, 对个体化治疗决策具有重要参考价值。

【关键词】 HBsAg 定量; HBV DNA; 慢性乙型肝炎; 干扰素; 早期疗效评估

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2025)08-1010-06

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Aug.; 20(08):1010-1015.]

The combined value of HBsAg quantification and HBV DNA quantification in the evaluation of early efficacy of antiviral therapy for chronic hepatitis B

ZHU Bailin¹, CHEN Yun² (1. Department of Clinical Laboratory, Fuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiangxi Province (Affiliated Hospital of Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 344000, Jiangxi, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Jiangxi Provincial Mental Hospital)

【Abstract】 Objective To explore the application value of HBsAg quantification combined with HBV DNA quantification in the early efficacy evaluation of chronic hepatitis B. **Methods** A total of 152 patients with chronic hepatitis B were prospectively enrolled and divided into a nucleoside (acid) analogue group ($n=90$) and a pegylated interferon group ($n=62$) according to the treatment regimen. HBV DNA, HBsAg and liver function were measured at baseline and at 4, 12, 24 and 48 weeks after treatment, and adverse events and compliance were recorded. **Results** At 12 weeks, the decreases in HBV DNA in the two groups were 2.41 ± 1.02 and 2.58 ± 1.05 , respectively ($P=0.265$), and the decreases in HBsAg were 0.36 ± 0.12 and 0.44 ± 0.14 , respectively ($P<0.001$). During the 24-48 weeks of follow-up, the peginterferon group had a significant advantage in further HBsAg decline and HBeAg seroconversion, while the nucleoside (acid) analog group had a relatively high sustained virological suppression rate. Multivariate logistic regression analysis showed that peginterferon treatment, lower baseline HBsAg and negative HBeAg were positively correlated with better early response (AUC about 0.82). **Conclusion** The combined application of HBsAg quantification and HBV DNA detection can more accurately identify potential high-benefit populations and predict subsequent serological outcomes, which has important reference value for individualized treatment decisions.

【Keywords】 HBsAg quantification; HBV DNA; chronic hepatitis B; interferon; early efficacy evaluation

* 慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)引起的公共卫生疾病。根据世界卫生组织(WHO)与各地区流行病学调查结果估计, 全球范围内约有 2.96 亿人处于 HBV 感染状态, 其中相当数量的患者可能进展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌^[1]。规范化的抗病毒治疗可显著降低患者肝硬化及肝癌的发生风险, 改善长期生存率, 也是当前国际上公认的慢乙肝管理核心策

略^[2]。

抗病毒治疗经历了从传统干扰素到聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)^[3]、核苷或核苷酸类似物(Nucleotide analogs, NAs)^[4]等多个阶段的发展。虽然其抑制病

* **【通信作者(简介)】** 朱柏林(1973-), 男, 江西抚州人, 本科, 副主任技师, 主要研究生化检验、免疫检验、临床基础检验等。
E-mail: zbl13970487038@126.com

毒复制的效果普遍明确,但在何时开始治疗以及如何动态调整治疗方案方面,仍需要更个性化的指标与循证依据。当前国际和国内指南通常将血清 HBV DNA 水平及肝功能学指标(如 ALT)作为主要的治疗监测和疗效判断标准,但在部分临床实践中,单纯依赖 HBV DNA 定量并不能充分预测患者长期转归或早期治疗应答的持续性^[5-6]。例如,有些患者在治疗早期病毒载量大幅下降,但后续随访时仍可能出现病毒学突破或血清学应答不佳^[7-8];而另一些患者虽然早期组织学或生化学应答不够明显,但经过更长时间后却取得了良好的临床效果^[9]。这种异质性提示需要更为敏感、动态和多维的指标体系来辅助临床诊疗。

HBsAg(乙型肝炎病毒表面抗原)是慢乙肝诊断与分期分型的重要标志,早期研究多将 HBsAg 作为定性指标,加以阳性或阴性分层。但随着技术进步,近年逐渐应用的 HBsAg 定量检测为临床带来了更丰富的病毒学与免疫学信息^[10]。已有研究报道,HBsAg 的定量水平与患者肝组织炎症程度、肝纤维化进展以及 HBeAg 血清学转换密切相关,而其动态变化在一定程度上能提示宿主免疫清除能力的波动及可能的治疗转归^[11]。例如在 PEG-IFN 治疗中,HBsAg 水平的早期下降幅度常与未来持久应答及表面抗原转阴等临床结局具备较高的相关性^[12]。此外,在核苷(酸)类似物长期维持治疗下,若患者能够实现较为显著的 HBsAg 下降甚至清除,也往往意味着更好的临床预后与停药后持续应答可能。

基于上述研究基础,本研究旨在评估 HBsAg 定量与 HBV DNA 定量在早期疗效评估中的联合价值,从而为进一步细化的个体化治疗策略提供真实世界的循证基础,期望对治疗早期疗效进行更精准的评估与预测。

对象和方法

1 研究对象

本研究为单中心前瞻性研究,所有纳入病例均来自 2022 年 1 月至 2024 年 12 月期间抚州市中医医院门诊和住院的慢性乙型肝炎诊断人群。基线时采集病史、体格检查结果以及相关实验室指标。纳入标准包括年龄 18~65 岁、经血清学和病史确认 HBsAg 持续阳性达 6 个月及以上、基线 HBV DNA 高于 2 000 IU/mL 且具备抗病毒治疗指征的患者。排除标准包括严重心血管、肾脏、造血系统疾病或合并其他病毒性肝炎感染的患者,肝硬化失代偿期、肝癌或其他终末期肝病患者。研究共筛选 186 例疑似符合条件的病例,其中 34 例因筛查时存在合并 HCV 感染或严重并发症而被排除,最终纳入 152 例符合标准的患者。

所有入组患者均签署知情同意书,获得抚州市中医医院伦理委员会批准,研究过程遵守《赫尔辛基宣言》伦理准则。

2 治疗方案与随访

依照慢性乙型肝炎治疗规范,本研究为所有入组患者制定了基于核苷(酸)类似物或聚乙二醇干扰素的抗病毒临床方案,用法用量由临床医师依据患者肝肾功能和经济状况综合决定。常用方案包括恩替卡韦每日 0.5 mg、替诺福韦酯每日 300 mg 等,聚乙二醇干扰素采用每周 180 μ g 皮下注射。随访时间点包括基线检测和治疗后第 4 周、第 12 周、第 24 周和第 48 周。第 12 周为本研究的主要观察终点,通过 HBV DNA、HBsAg、ALT 等实验室指标综合评价早期疗效。其余时间点跟踪疾病进展和观察干预效果的持续性。

3 实验室检测

血清学与生化学指标检测集中安排在门诊采血中心完成,所有标本在采集后 1 h 内分离血清并及时送检。HBsAg 定量采用安图 A2000Plus 型化学发光免疫分析仪。HBV DNA 检测使用 QuantStudio real-time qPCR 平台完成(Thermo Fisher)。HBeAg 和抗-HBe 等其他血清学指标同样采用化学发光法检测。ALT、AST、白蛋白和总胆红素等肝功能指标在全自动生化分析仪上按照实验室常规方案测定。

4 主要和次要终点

主要终点设定为 12 周时的早期疗效,判定依据为与基线相比的 HBV DNA 和 HBsAg 定量下降幅度。若 HBV DNA 较基线下降至少 2 $\log_{10}$ IU/mL 或降至检测下限,且 HBsAg 较基线下降超过 0.5 $\log_{10}$ IU/mL,则视为显著早期应答。次要终点包括 24 周与 48 周随访时的病毒学和生化学指标改善情况,包括 ALT 恢复至正常范围、HBeAg 血清学转换、HBsAg 进一步下降或达阴性,以及是否存在持续的病毒抑制效应。

5 统计学分析

统计分析采用 R 软件(版本 4.2.3)。连续性变量经过正态性检验后用均数 $\pm$ 标准差或中位数与四分位数间距表示,组间差异在同时满足正态分布与方差齐性时应用独立样本 t 检验,否则选择 Mann-Whitney U 检验。分类变量以频数或构成比描述,差异显著性通过 χ^2 检验判定,显著性水平 $P < 0.05$ 。多因素分析构建多元回归模型,基线 HBsAg 定量与 HBV DNA 载量等候选指标列为自变量,疾病严重程度或肝功能状态等协变量在逐步回归过程中逐一检验并最终保留有统计意义的因素。ROC 曲线用于评价早期疗效预测价值,并以曲线下面积和敏感度、特异度平衡点测定最佳截断值。

结 果

1 一般资料

本研究纳入分析的 152 例患者中,核苷(酸)类似物治疗组(NA 组)为 90 例(59.21%),聚乙二醇干扰素治疗组(PegIFN 组)为 62 例(40.79%)。整体人群平均年龄约 42 岁,其中男性约占 57%。NA 组与 PegIFN 组在年龄、性别占比及各项基线实验室指标(HBsAg、log(HBV DNA)、ALT、TBIL)差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1 基线特征比较(n=152)
Table 1 Comparison of baseline characteristics

指标	NA 组(n=90,%)	PegIFN 组(n=62,%)	t / χ^2	P 值
年龄(岁)	41.90±9.85	42.32±10.24	-0.260	0.795
性别(男/女,%)	52(57.78)/38(42.22)	35(56.45)/27(43.55)	0.030	0.861
HBsAg(IU/mL)	2756.45±1400.19	2932.81±1542.17	-0.660	0.511
log(HBV DNA)	4.78±0.92	4.86±0.88	-0.570	0.570
ALT(U/L)	59.61±16.27	62.17±17.19	-0.870	0.387
TBIL(μmol/L)	15.81±3.72	16.02±3.55	-0.360	0.715

2 主要终点分析

治疗 12 周时,NA 组的平均 HBV DNA 降幅($\Delta \log(\text{HBV DNA})$)为 2.41 ± 1.02 ,PegIFN 组为 2.58 ± 1.05 ,2 组差异无统计学意义($t=-1.120$, $P=0.265$)。HBsAg 的平均下降幅度(以 $\log_{10}$ 计)在 NA 组为 0.36 ± 0.12 ,PegIFN 组为 0.44 ± 0.14 ,组间差异有统计学意义($t=-4.023$, $P<0.001$),提示干扰素治疗在 12 周时对 HBsAg 下降的促进效果较为明显。进一步观察显著早期应答率,NA 组和 PegIFN 组分别为 41.11%(37/90)和 54.84%(34/62),差异虽有上升趋势但未达到统计学显著水平($\chi^2=3.110$, $P=0.078$)。见表 2、图 1。

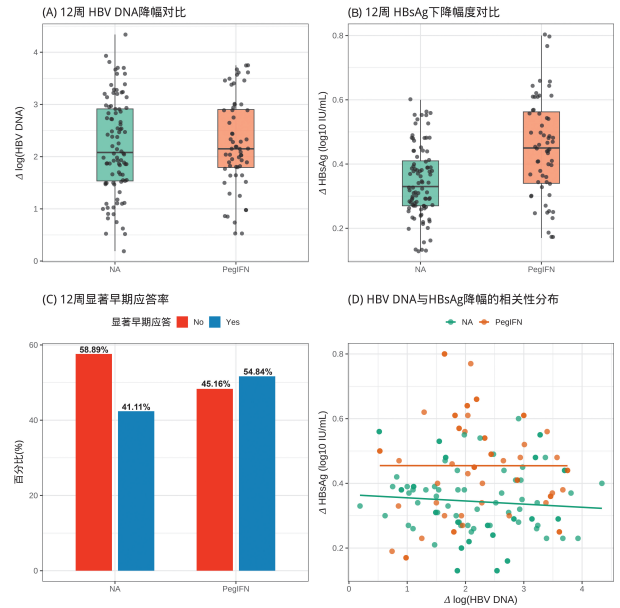
表 2 NA 组和 PegIFN 组 12 周主要终点比较
Table 2 Comparison of the primary endpoints between the NA group and the PegIFN group at 12 weeks

指标	NA 组(n=90,%)	PegIFN 组(n=62,%)	t / χ^2	P 值
$\Delta \log(\text{HBV DNA})$ (Baseline→W12)	2.41 ± 1.02	2.58 ± 1.05	-1.120	0.265
$\Delta \log(\text{HBsAg})$ (Baseline→W12)	0.36 ± 0.12	0.44 ± 0.14	-4.023	<0.001
显著早期应答 [n(%)]	37 (41.11)	34 (54.84)	3.110	0.078

3 次要终点分析

2 组在 24 周及 48 周时均呈现不同程度的指标改善(图 2),PegIFN 组在 HBsAg 进一步下降与 HBeAg 血清学转换方面具有一定优势,而 NA 组在持续病毒学抑制率上表现稳定(表 3、4)。24 周时,NA 组与 PegIFN 组在 HBV DNA 和 HBsAg 的下降幅度(与基线相比)均较 12 周继续加深,差异趋势较 12 周更加明

显。PegIFN 组在 HBsAg 的进一步下降上占优;ALT 恢复至正常范围的比例在 NA 组略低于 PegIFN 组,但差异无统计学意义($\chi^2=2.574$, $P=0.109$)。对于基线时 HBeAg 阳性的患者而言,PegIFN 组的 HBeAg 血清学转换率高于 NA 组。



A HBV DNA 降幅对比 B HBsAg 降幅对比 C 显著早期应答率 D HBV DNA 与 HBsAg 降幅的相关性分布

图 1 NA 组和 PegIFN 组 12 周主要终点结果

Fig. 1 Results of the primary endpoints of the NA group and the PegIFN group at 12 weeks

表 3 24 周次要终点分析(n=152)
Table 3 Analysis of secondary endpoints at week 24

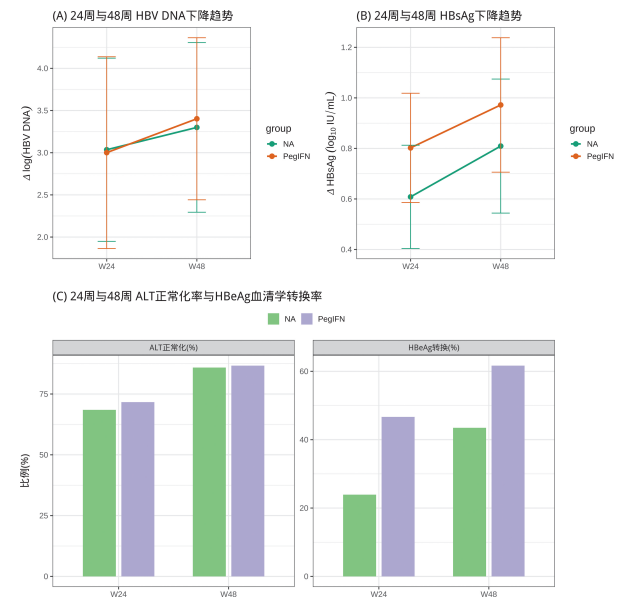
指标	NA 组(n=90,%)	PegIFN 组(n=62,%)	t / χ^2	P 值
$\Delta \log(\text{HBV DNA})$ (Baseline→W24)	2.98 ± 1.07	3.17 ± 1.12	-1.191	0.236
$\Delta \text{HBsAg} (\log_{10} \text{ IU/mL})$ (Baseline→W24)	0.61 ± 0.22	0.77 ± 0.24	-4.169	<0.001
ALT 正常化(n,%)	57 (63.33)	46 (74.19)	2.574	0.109
HBeAg 血清学转换*(n,%)	14 (29.17)	16 (45.71)	2.131	0.144

*:仅针对基线时 HBeAg 阳性患者(NA 组 48 例,PegIFN 组 35 例)。

表 4 48 周次要终点分析(n=152)
Table 4 Analysis of secondary endpoints at week 48

指标	NA 组(n=90,%)	PegIFN 组(n=62,%)	t / χ^2	P 值
$\Delta \log(\text{HBV DNA})$ (Baseline→W48)	3.32 ± 1.11	3.41 ± 1.09	-0.502	0.616
$\Delta \text{HBsAg} (\log_{10} \text{ IU/mL})$ (Baseline→W48)	0.80 ± 0.26	0.98 ± 0.29	-3.844	<0.001
HBsAg 阴性(n,%)	3 (3.33)	7 (11.29)	3.244	0.072
ALT 正常化(n,%)	73 (81.11)	54 (87.10)	0.877	0.349
HBeAg 血清学转换*(n,%)	20 (41.67)	22 (55.56)	4.059	0.044
持续病毒学抑制** (n,%)	58 (64.44)	35 (56.45)	1.064	0.302

:仅针对基线时 HBeAg 阳性患者(NA 组 48 例,PegIFN 组 35 例)。:从 24~48 周期间持续保持 HBV DNA 低于检测下限。



A HBV DNA 下降趋势 B HBsAg 下降趋势 C ALT 正常化率与 HBeAg 血清学转换率
图 2 NA 组和 PegIFN 组 24 周和 48 周次要终点结果
Fig. 2 Secondary endpoint results of the NA group and the PegIFN group at 24 and 48 weeks

48 周时, HBsAg 阴性率在 PegIFN 组高于 NA 组, 差异有统计学意义 ($t = -4.169, P < 0.001$); ALT 在 2 组中均保持较高的正常化比例; 对于基线 HBeAg 阳性的患者, PegIFN 组在血清学转换方面依然优势, 但组间差异与 24 周相比进一步扩大。NA 组在维持低病毒载量 ($<$ 检测下限) 方面略有优势, 显示 2 种治疗策略各具特点。

4 不良事件与依从性

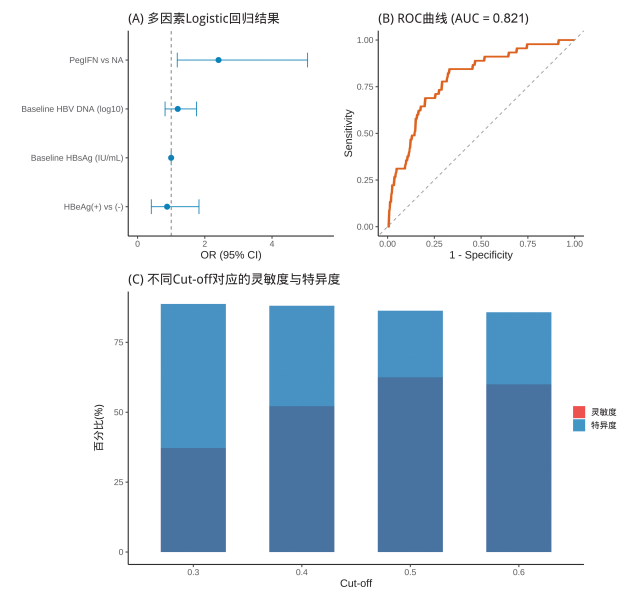
整个治疗与随访期间, 2 组均出现程度不一的不良事件, 包括发热、乏力、头痛、皮疹、消化道反应以及肝功能异常等。多数不良事件为轻度或中度, 可通过对症支持治疗缓解, 未见需终止治疗的严重不良反应。对于治疗依从性, 2 组患者在治疗过程中均表现出较高的依从性, 平均依从率 (规范用药比例) 在 NA 组和 PegIFN 组分别为 88.89% 与 85.48%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.489, P = 0.484$)。见表 5。

表 5 不良事件情况 (n=152) Table 5 Adverse events				
不良事件	NA 组 (n=90, %)	PegIFN 组 (n=62, %)	χ^2	P
发热 (n, %)	12 (13.33)	14 (22.58)	2.045	0.153
乏力 (n, %)	8 (8.89)	10 (16.13)	2.128	0.145
头痛 (n, %)	7 (7.78)	9 (14.52)	1.937	0.164
肝功能异常 (n, %)	5 (5.56)	4 (6.45)	0.062	0.804
皮疹 (n, %)	3 (3.33)	6 (9.68)	2.857	0.091
消化道反应 (n, %)	6 (6.67)	7 (11.29)	1.133	0.287

5 多因素分析与 ROC 模型

为进一步探讨可能影响主要或次要终点 (如显著

早期应答、HBsAg 快速下降、HBeAg 血清学转换等) 的独立因素, 本研究将基线人口学特征 (年龄、性别)、基线病毒学指标 (HBV DNA、HBsAg、HBeAg 状态)、肝功能 (ALT、TBIL) 及治疗方式 (NA 组 vs. PegIFN 组) 等纳入 Logistic 回归模型进行多因素分析。经逐步回归筛选后, 基线 HBV DNA 水平、HBsAg 水平、HBeAg 状态及治疗方式进入最终模型。结果显示, PegIFN 治疗 ($OR = 1.76, 95\% CI: 1.12-2.77, P = 0.017$)、较低的基线 HBsAg (每 1000 IU/mL 升高对应 $OR = 0.94, 95\% CI: 0.89-0.99, P = 0.043$) 以及基线 HBeAg 阴性 ($OR = 1.54, 95\% CI: 1.05-2.26, P = 0.030$) 与更高的早期或长期应答概率呈正相关; 较高的基线 HBV DNA 水平 (每 1 log₁₀ 升高对应 $OR = 0.82, 95\% CI: 0.68-0.98, P = 0.027$) 在多因素校正后也显示一定的不良影响 (图 3)。



A 多因素 Logistic 回归结果采用森林图 B ROC 曲线 C 不同 Cut-off 时的灵敏度与特异性
图 3 多因素分析与 ROC 模型结果
Fig. 3 Multivariate analysis and ROC model results

进一步通过 ROC 曲线评估模型对显著应答的预测效能, 结果显示, 模型 AUC 为 0.82 (95% CI: 0.75-0.89, $P < 0.001$), 表明其判别能力良好。当以预测概率截断值 (cut-off) 为 0.30 时, 灵敏度达 86.0%, 特异性为 59.3%; cut-off 提升至 0.40 时, 灵敏度降至 78.2%, 特异性升至 73.1%; cut-off 为 0.50 时, 灵敏度与特异性分别为 68.5% 和 80.6%; 而 cut-off = 0.60 时, 灵敏度进一步降至 59.7%, 特异性达 85.2%。

讨论

慢性乙型肝炎的主要治疗目标始终集中于尽早抑制病毒复制并保持持久的生化学和血清学改善。既往文献报道, 仅依赖 HBV DNA 定量难以全面解析病毒

与宿主免疫的复杂动态,其早期下降并不必然预示长期的持续应答和良好转归^[13-15]。HBsAg 定量能够部分反映病毒复制与核心抗原表达的水平,也与宿主的免疫清除活性存在关联,因此早期疗效与后期血清学转换的关系更紧密^[16-18]。多项研究指出,在 PegIFN 治疗中,基线 HBsAg 越低、治疗初期下降幅度越大,其后续获得表面抗原清除或血清学“功能性治愈”的可能性更高^[19-21]。核苷(酸)类似物虽然能迅速有效地压制病毒载量,但 HBsAg 水平的下降通常缓慢,若能结合 HBsAg 定量变化趋势,有助于进一步判断停药时机与远期预后^[22]。

本研究在 12 周时观察到 2 组样本整体均表现出可观的病毒学抑制,PegIFN 组在 HBsAg 降幅方面呈现一定优势,但显著早期应答率并未出现组间的显著差异。综合 24 周及 48 周随访结果,PegIFN 组在 HBsAg 进一步下降与 HBeAg 血清学转换层面效果更为突出,而 NA 组持续保持低病毒载量方面更为稳定。与既往文献的结论相一致,PegIFN 更能诱导宿主免疫清除机制,但长期接受 NA 治疗则有助于稳固病毒学应答的持续性^[23-24]。2 者侧重点的不同为临床个体化治疗提供了多种路径,可以依据患者基础特征与依从性倾向进行选择。基线 HBsAg 与 HBV DNA 双指标的联合可为早期疗效判定与后续治疗策略的动态调整带来更多参考。

基于多因素分析,本研究发现 PegIFN 治疗、较低的基线 HBsAg 以及 HBeAg 阴性等因素与早期或长期应答均有正相关,提示这些因素能够在组合策略或疗效预测模型中发挥关键作用。较高的基线 HBV DNA 水平在 Logistic 回归校正后显示一定的负面影响,也为临床决策层面凸显了早期抑制病毒载量的重要性。ROC 指标显示模型预测能力较高,说明基线病毒学指标的精细化量化和治疗方式的规范选择仍是影响早期疗效和后续转换结局的主要因素。借助定量检测结果构建的模型,为分层管理和优化方案设计提供了更多证据,对缩短治疗疗程及减少药物副反应也有潜在帮助。

已有文献指出,干扰素类药物在不良事件与依从性层面存在一定挑战,却也往往获得更符合“功能性治愈”目标的血清学应答^[25-26],本研究观察到 PegIFN 与 NA 两种方案均具备良好耐受性,并未出现需紧急终止的严重不良事件。部分患者出现发热、乏力、头痛或皮疹等常见反应,多属可控范围。高依从率在 2 组间并无明显差异,也说明通过患者宣教和密切随访,干扰素治疗的依从性问题可在现有临床条件下得到较好缓解。结合既往研究可见,若有效的应答预测或早期分层管理能够帮助精准选择 PegIFN 潜在获益人群,整

体安全性和临床效益将进一步提升^[25-27]。

综上,HBsAg 定量与 HBV DNA 定量的动态联合观察,在治疗初期识别敏感人群与预测远期血清学转归方面具有重要价值。对基线指标进行更细化的分层判断,并借助规范化的随访监测,有助于结合个体免疫状态和病毒学特征制定最佳治疗策略。早期识别并干预高风险或潜在高获益人群,有望提升停药后持续应答及长期转归改善的概率。未来若进一步纳入更多中心样本并结合多组学数据(如宿主基因分型、免疫标志物),或能为优化慢性乙型肝炎的个体化治疗方案与精准管理提供更全面的证据。

【参考文献】

- [1] Takuissu GR, Kenmoe S, Amougou Atsama M, et al. Global epidemiology of occult hepatitis B virus infections in blood donors, a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2022, 17(8): e0272920.
- [2] 彭倩, 乔嘉璐, 李卫玲, 等. m6A 甲基化修饰在人类病毒感染复制中的作用[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(5): 603-608.
- [3] Guo Y, Han J, Zhang Y, et al. End-of-treatment anti-HBs levels and HBeAg status identify durability of HBsAg loss after PEG-IFN discontinuation [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13(1): 1120300.
- [4] Binderup A, Galli A, Fossat N, et al. Differential activity of nucleotide analogs against tick-borne encephalitis and yellow fever viruses in human cell lines [J]. Virology, 2023, 585(1): 179-185.
- [5] Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B [J]. Lancet, 2023, 401(10381): 1039-1052.
- [6] Ghany MG, Buti M, Lampertico P, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference [J]. J Hepatol, 2023, 79(5): 1254-1269.
- [7] Kumar R, Yee ML, Goh GB, et al. Virtual monitoring for stable chronic hepatitis B patients does not reduce adherence to medications: A randomised controlled study [J]. J Telemed Telecare, 2023, 29(4): 261-270.
- [8] Huang D, Yan W, Han M, et al. Insufficient immunity led to virologic breakthrough in NAs-treated chronic hepatitis B patients switching to Peg-IFN- α [J]. Antiviral Res, 2022, 197(1): 105220.
- [9] Vecchi A, Rossi M, Tiezzi C, et al. HBcrAg values may predict virological and immunological responses to pegIFN- α in NUC-suppressed HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. Gut, 2024, 73(10): 1737-1748.
- [10] 马海洋, 贺丽娜, 吕树娟, 等. BRACO-19 和 TMPyP4 在 HBV-1.3mer 质粒感染模型对 HBV 转录和复制的抑制作用[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(9): 999-1003, 1008.
- [11] 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.

- [12] 李小迪,李太生. 破而后立:从 ALLIANCE 研究谈人类免疫缺陷病毒合并乙型肝炎病毒感染治疗后高乙型肝炎表面抗原阴转率的原因[J]. 中华传染病杂志,2023,41(12):751-753.
- [13] Mahajan A,Kharawala S,Desai S,et al. Association of hepatitis B surface antigen levels with long-term complications in chronic hepatitis B virus infection:A systematic literature review [J]. J Viral Hepat,2024,31(11):746-759.
- [14] Li J,Dong XQ,Cao LH,et al. Factors associated with persistent positive in HBV DNA level in patients with chronic Hepatitis B receiving entecavir treatment [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023,13(1):1151899.
- [15] 封波,郑佳睿,王资隆. 高灵敏乙型肝炎病毒表面抗原和 DNA 检测的临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志,2023,46(1):7-11.
- [16] Zhang W,Chen J,Sun W,et al. The impact of hepatitis B surface antigen seroconversion on the durability of functional cure induced by pegylated interferon alpha treatment [J]. Virol J, 2024,21(1):243.
- [17] Lai X,OuYang W,Li S,et al. Predictive role of early treatment dynamics of HBV RNA and HBcrAg for HBeAg seroconversion in children with chronic hepatitis B [J]. J Med Virol,2024,96(5):e29670.
- [18] Wildum S,Korolowicz KE,Suresh M,et al. Toll-like receptor 7 agonist RG7854 mediates therapeutic efficacy and seroconversion in woodchucks with chronic hepatitis B [J]. Front Immunol, 2022,13(1):884113.
- [19] Wu F,Wang Y,Cui D,et al. Short-term Peg-IFN alpha-2b Re-treatment 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.
- [20] Li Y,Yang S,Li C,et al. Efficacy of short-term Peg-IFN alpha-2b treatment in chronic hepatitis B patients with ultra-low HBsAg levels;a retrospective cohort study [J]. Virol J,2024,21(1):231.
- [21] Zhang PX, Tang QQ, 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.
- [22] Kozuka R, Enomoto M, Yukawa-Muto Y, et al. Hepatitis B surface antigen glycan isomer is a predictor of the development of hepatocellular carcinoma during nucleoside/nucleotide analog therapy [J]. Hepatol Res,2024,54(7):615-626.
- [23] Islam M,Kumar K,Sevak JK,et al. Immune drivers of HBsAg loss in HBeAg-negative CHB patients after stopping nucleotide analog and administration of Peg-IFN [J]. Hepatol Commun, 2023,7(5):e0098.
- [24] Cao W,Lu H,Zhang L,et al. Functional molecular expression of nature killer cells correlated to HBsAg clearance in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients during PEG-IFN alpha-2a therapy [J]. Front Immunol,2022,13(1):1067362.
- [25] He Y, Zhou Y, Wang H, et al. The efficacy of pegylated interferon alpha-2a and entecavir in HBeAg-positive children and adolescents with chronic hepatitis B [J]. BMC Pediatr,2022,22(1):426.
- [26] 石宇婧,张大志. 早期积极抗 HBV 治疗有益于降低肝癌发生风险及 HBV 特异性 T 淋巴细胞免疫功能重建[J]. 中华肝脏病杂志,2023,31(3):314-315.
- [27] Chu JH,Huang Y,Xie DY,et al. Real-world study on HBsAg loss of combination therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients [J]. J Viral Hepat,2022,29(9):765-776.

【收稿日期】 2025-02-25 【修回日期】 2025-05-13

(上接 1009 页)

- [9] Koren O, Konnikova L, Brodin P, et al. The maternal gut microbiome in pregnancy: implications for the developing immune system [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2024,21(1):35-45.
- [10] White JH. Emerging roles of vitamin D-induced antimicrobial peptides in antiviral innate immunity [J]. Nutrients, 2022, 14(2):284.
- [11] Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: An endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(8): 1907-1947.
- [12] Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents [J]. Pediatrics, 2008,122(5):1142-1152.
- [13] Svensson NS, Volqvartz T, Vestergaard AL, et al. Effects of maternal vitamin D supplementation on childhood health [J]. Endocr Rev,2025,1(21):bnaf001.
- [14] Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2012,38(1):125-139.
- [15] Fenercioglu AK. The Anti-inflammatory roles of vitamin D for improving human health [J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(12):13514-13525.
- [16] Gerhards C, Teufel A, Gerigk M, et al. Potential role of vitamin D in immune response in patients with viral hepatitis [J]. Nutrition,2024,124:112447.
- [17] Saija C,Bertuccio MP,Scoglio A,et al. Role of vitamin D status and alterations in gut microbiota metabolism in fibromyalgia-associated chronic inflammatory pain [J]. Biomedicines, 2025, 13(1):139.
- [18] Shibamoto A,Kaji K,Nishimura N,et al. Vitamin D deficiency exacerbates alcohol-related liver injury via gut barrier disruption and hepatic overload of endotoxin [J]. J Nutr Biochem,2023, 122:109450.
- [19] Bellerba F, Muzio V, Gnagnarella P, et al. The association between vitamin D and gut microbiota: A systematic review of human studies [J]. Nutrients,2021,13(10):3378.
- [20] Yu ZQ, Du HX, Gao S, et al. Eriocalyxin B ameliorated experimental autoimmune prostatitis via modulation of macrophage polarization through gut microbiota-mediated vitamin D(3) alteration [J]. Phytomedicine,2024,135:156191.
- [21] Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier [J]. Gut,2016,65(2):330-339.
- [22] 晓瑞,方玉玲,胡艳松,等. 维生素 D 补充对早产儿骨代谢及体液免疫功能的影响[J]. 中国药物与临床,2024,24(4):238-242.

【收稿日期】 2025-02-27 【修回日期】 2025-05-10