

免疫耐受期慢性乙型肝炎抗病毒治疗精准模型的建立

李旭阳¹ 贺梦雯¹ 王春艳² 郭忆凡¹ 李乐³ 王文畅⁴ 刘妍³ 纪冬^{1,2,4}

【摘要】目的 探究免疫耐受期慢性乙型肝炎（IT-CHB）患者发生显著肝损伤（SLD）的高危因素，并建立诊断模型以辅助启动抗病毒治疗的临床决策。**方法** 对2018年8月至2022年6月于解放军总医院第五医学中心住院并接受肝组织活检的IT-CHB患者的临床数据（年龄、性别、检查及检验结果等）进行回顾性分析，根据肝脏Scheuer诊断标准将其分为有SLD组[$\geq$ G2（炎症）]或S2（纤维化）]和无SLD组。采用单因素和多因素Logistic回归分析鉴定SLD影响因素并建立诊断模型，采用受试者工作特征（ROC）曲线和马赛克图评估其诊断性能。**结果** 共纳入478例IT-CHB患者，中位年龄为（32.9 ± 10.1）岁，男性占62.1%（297例）；共有21.1%（101/478）患者表现出SLD（SLD组），377例（78.9%）患者无SLD（无SLD组）。多因素Logistic回归分析结果显示，年龄（ $OR = 1.07$ 、95% CI : 1.04~1.11、 $P < 0.001$ ）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）（ $OR = 1.09$ 、95% CI : 1.05~1.14、 $P < 0.001$ ）、血小板（PLT）（ $OR = 0.99$ 、95% CI : 0.98~0.99、 $P < 0.001$ ）、乙型肝炎病毒（HBV）DNA（ $OR = 0.51$ 、95% CI : 0.29~0.91、 $P = 0.017$ ）和肝脏硬度检测（LSM）（ $OR = 2.25$ 、95% CI : 1.81~2.78、 $P < 0.001$ ）均为发生SLD的独立影响因素。基于上述因素建立诊断模型（IT-CHB-5），其受试者工作特征曲线下面积（AUC）为0.89，当界值为23.8时，诊断SLD的敏感度和特异度分别为77.3%和89.2%，准确率为95.4%。**结论** IT-CHB患者有相当比例出现SLD，本研究建立的无创诊断模型IT-CHB-5可为不接受肝组织活检的IT-CHB患者提供启动抗病毒治疗的客观依据。

【关键词】 肝炎，乙型，慢性；免疫耐受；诊断模型

Establishment of a precise model of antiviral treatment for chronic hepatitis B during the immune tolerance phase Li Xuyang¹, He Mengwen¹, Wang Chunyan², Guo Yifan¹, Li Le³, Wang Wenchang⁴, Liu Yan³, Ji Dong^{1,2,4}. ¹Peking University 302 Clinical Medical School, 100039 Beijing, China; ²Senior Department of Hepatology, ³Senior Department of Infectious Diseases, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, 100039 Beijing, China; ⁴Chinese PLA Medical School, 100853 Beijing, China
Corresponding author: Ji Dong, Email: jidg302@126.com

【Abstract】Objective To investigate the risk factors for significant liver damage (SLD) in patients with chronic hepatitis B (CHB) during the immune-tolerant phase (IT-CHB) and establish a diagnostic model to guide clinical decisions on initiating antiviral therapy. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data (including age, gender, examination and test results, etc.) of IT-CHB patients who were hospitalized and undergoing liver biopsy at the Fifth Medical Center of the PLA General Hospital from August 2018 to June 2022. Patients were stratified into SLD group [$\geq$ G2 (inflammation) or S2 (fibrosis) according to Scheuer classification] and non-SLD group. Influencing factors were identified and diagnostic models were established by univariate and multivariate Logistic regression analysis, and the diagnostic performance

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2025.04.002

基金项目：国家重点研发计划课题（No. 2023YFC2306800）；国家自然科学基金面上项目（No. 82470632）

作者单位：100039 北京，北京大学三〇二临床医学院¹；100039 北京，中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部²；感染医学部³；100853 北京，解放军医学院⁴

通信作者：纪冬，Email: jidg302@126.com

was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve and mosaic plots. **Results** Among the 478 enrolled IT-CHB patients, the age was (32.9 ± 10.1) years old, with 62.1% males (297 cases), 21.1% cases (101/478) showed SLD (SLD group), 377 cases (78.9%) showed no SLD (non-SLD group). The results of the multivariate Logistic regression analysis showed that age ($OR = 1.07$, 95%CI: 1.04-1.11, $P < 0.001$), aspartate aminotransferase (AST) ($OR = 1.09$, 95%CI: 1.05-1.14, $P < 0.001$), platelet (PLT) ($OR = 0.99$, 95%CI: 0.98-0.99, $P < 0.001$), hepatitis B virus (HBV) DNA ($OR = 0.51$, 95%CI: 0.29-0.91, $P = 0.017$) and liver stiffness measurement (LSM) ($OR = 2.25$, 95%CI: 1.81-2.78, $P < 0.001$) were all independent influencing factors for SLD. The diagnostic model (IT-CHB-5) integrating these factors achieved an AUC of 0.89 (optimal cut-off: 23.8), with the sensitivity of 77.3%, the specificity of 89.2%, and the accuracy of 95.4% for SLD detection. **Conclusions** A substantial proportion of IT-CHB patients present SLD. The non-invasive IT-CHB-5 model provides an objective tool to timely initiation of antiviral therapy for IT-CHB patients who refuse liver biopsy.

【Key words】Chronic hepatitis B; Immune tolerance; Diagnostic model

随着世界范围内抗病毒治疗手段的改进和乙型肝炎疫苗接种人数的增加,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)新感染正在减少,但仍是肝癌发生的主要原因^[1-2]。现有证据表明免疫耐受期患者肝损伤进展风险较低,处于免疫耐受期的慢性HBV感染者(immune-tolerant phase, IT-CHB)通常不建议接受抗病毒治疗。然而最新研究发现20%~38.9%的IT-CHB患者存在明显肝脏炎症($\geq G2$)和(或)纤维化($\geq S2$)。若不及时治疗,这部分患者相比免疫活动期患者有更大可能进展为肝硬化、肝衰竭甚至肝细胞癌,IT-CHB患者是否应接受抗病毒治疗已成为当前学术界和临床实践中的热点争议问题^[3-9]。值得注意的是,2024年WHO最新发布指南推荐存在“显著肝纤维化”($\geq F2$)者均应接受抗病毒治疗^[10]。评估肝组织学上的显著炎症和纤维化对制定抗病毒治疗策略具有重要意义。肝组织活检作为诊断肝脏炎症和纤维化的金标准,能够直接评估肝脏组织的病理变化,但其有创性、操作风险高、成本昂贵以及难以重复等局限性限制了其在临床的广泛应用。此外,患者对肝组织活检的接受度较低,尤其是在疾病早期阶段。因此,应用无创、可靠的方法来评估IT-CHB患者的肝脏损伤程度成为当前研究重点。本研究通过分析IT-CHB患者SLD($\geq G2/S2$)的高危因素,构建无创的个体化诊断模型,为IT-CHB及时启动抗病毒治疗提供循证医学证据,现报道如下。

资料和方法

一、研究对象

回顾性选取2018年8月至2022年6月于解放军总医院第五医学中心住院的IT-CHB患者共478例。免疫耐受期的诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》的定义^[11],根据肝脏Scheuer诊断标准将其分为有SLD组和无SLD组。

纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②HBV表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg) $> 1 \times 10^4$ IU/ml及HBV e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性至少1年;③持续ALT < 40 U/L至少1年;④HBV DNA $> 2 \times 10^7$ IU/ml;⑤接受肝组织活检。

排除标准:①存在其他类型的病毒性肝炎、药物性肝损伤、酒精性肝病、代谢相关性脂肪性肝病、遗传性肝病、自身免疫性肝炎;②同时感染人类免疫缺陷病毒或其他非嗜肝病毒;③肝硬化、肝功能失代偿性、肝细胞癌或其他恶性疾病;④重要数据不全。

所有参与者均签署了肝组织活检的书面知情同意书。因回顾性研究设计豁免数据收集的知情同意。本研究获得中国人民解放军总医院第五医学中心伦理委员会的批准(审批号:KY-2024-10-156-1)。

二、研究方法

1. 肝组织学检查:肝组织标本通过16号针头

抽获取,长度超过1.5 cm且有6个以上的汇管区,对其进行固定、包埋,并按照标准方案用苏木精-伊红染色^[12]。肝组织炎症分级和纤维化分期标准依据《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》推荐的慢性肝炎分级(G0~4)、分期(S0~4)系统进行判定^[11]。显著肝损伤(significant liver damage, SLD)定义为肝组织学检查存在2度及以上肝脏炎症或纤维化($\geq$ G2/S2)。

2. 血清学检测:采用贝克曼库尔特AU5421全自动生化仪检测血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)和血小板(platelet, PLT)等。HBV血清学标志物采用罗氏E170电化学发光法检测。计算APRI指数和FIB-4指数, $APRI = (AST/正常值上限 \times 100) / PLT$, $FIB-4 = (年龄 \times AST) / (PLT \times ALT^{1/2})$ ^[13]。

本研究数据分组阈值的确定遵循以下原则:

(1) 年龄分组阈值设为30岁,该标准参照《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[11]中关于年龄>30岁作为HBV疾病进展及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生独立危险因素的建议;

(2) PLT分组阈值设定为 $200 \times 10^9/L$,依据:①本样本PLT均数为 $204 \times 10^9/L$;②整数型阈值($200 \times 10^9/L$)在保证与均数偏差率仅2%的前提下,更有利于临床应用,并经队列验证表明,采用该阈值时,SLD与无SLD患者的组间分布差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.929$, $P < 0.001$)。

三、统计学处理

应用R语言对数据进行统计学分析,所有连续变量均通过Shapiro-Wilk检验结合直方图进行正态性评估。正态分布数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用两独立样本 t 检验;非正态分布数据以中位数(四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 Z 检验;计数资料以[例(%)]表示,组间比较采用卡方检验。应用单因素和多因素Logistic回归分析SLD的独立影响因素并建立风险模型。应用受试者工作(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价模型诊断性能,并确定最佳诊断界值;采用

N 次 K 折交叉验证法($K = 10$, 验证200次),校准曲线以及混淆模型验证模型效能。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、SLD 组和无 SLD 组患者的临床特征

入组478例IT-CHB患者平均年龄(32.9 ± 10.1)岁,男性占62.1%,其中21.1%存在SLD(101例)。SLD组和非SLD组(377例)患者年龄、ALT、AST、PLT、HBV DNA、肝脏硬度检测(liver stiffness measurement, LSM)差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表1。

二、IT-CHB 患者发生 SLD 影响因素的 Logistic 回归分析

单因素Logistic回归分析显示,年龄($OR = 1.06$, 95%CI: 1.04~1.08, $P < 0.001$)、ALT($OR = 1.04$, 95%CI: 1.02~1.07, $P = 0.002$)、AST($OR = 1.11$, 95%CI: 1.08~1.14, $P < 0.001$)、PLT($OR = 0.994$, 95%CI: 0.98~0.99, $P < 0.001$)、HBV DNA($OR = 0.60$, 95%CI: 0.40~0.91, $P = 0.016$)、TBil($OR = 1.02$, 95%CI: 0.98~1.05, $P < 0.001$)和LSM($OR = 2.10$, 95%CI: 1.76~2.49, $P < 0.001$)均为发生SLD的独立影响因素,见表2。

多因素Logistic回归分析显示,年龄($OR = 1.07$, 95%CI: 1.04~1.11, $P < 0.001$)、AST($OR = 1.09$, 95%CI: 1.05~1.14, $P < 0.001$)、PLT($OR = 0.99$, 95%CI: 0.98~0.99, $P < 0.001$)、HBV DNA($OR = 0.51$, 95%CI: 0.29~0.91, $P = 0.017$)和LSM($OR = 2.25$, 95%CI: 1.81~2.78, $P < 0.001$)均为发生SLD的独立影响因素,见表3。

三、SLD 诊断模型的建立与评价

应用Logistic回归拟合建立诊断模型IT-CHB-5
评分 = $20 - 0.007 \times PLT (\times 10^9/L) + 0.8 \times LSM$
(kPa) + $0.08 \times AST (U/L) - 0.65 \times HBV DNA$
($\log_{10}IU/ml$) + $0.067 \times 年龄(岁)$, 公式中的常数项来源于多因素Logistic回归的 β 值(表2), 所

表1 SLD组与无SLD组患者的临床特征

临床资料	总计 (478 例)	无 SLD 组 (377 例)	SLD 组 (101 例)	统计量	P 值
性别 [例 (%)]				$\chi^2 = 0.966$	0.326
男性	297 (62.1)	239 (63.4)	58 (57.4)		
女性	181 (37.8)	138 (36.6)	58 (42.6)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	32.9 $\pm$ 10.1	31.6 $\pm$ 9.5	37.7 $\pm$ 10.6	$t = 5.248$	< 0.001
年龄 > 30 岁 [例 (%)]	270 (56.5)	194 (51.5)	76 (75.2)	$\chi^2 = 17.39$	< 0.001
有乙型肝炎家族史 [例 (%)]	279 (58.4)	220 (58.4)	59 (58.4)	$\chi^2 = 0.415$	> 0.999
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	25.5 $\pm$ 8.1	24.9 $\pm$ 8.0	27.8 $\pm$ 8.3	$t = 3.070$	0.002
AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	25.5 $\pm$ 9.4	23.6 $\pm$ 6.8	32.4 $\pm$ 13.5	$t = 6.325$	< 0.001
TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	12.7 $\pm$ 6.2	12.5 $\pm$ 6.2	13.1 $\pm$ 6.3	$t = 0.85$	0.393
PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	204.1 $\pm$ 53.7	210.3 $\pm$ 50.8	180.7 $\pm$ 58.2	$t = -4.66$	< 0.001
HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, $\log_{10}\text{IU/ml}$)	8.4 $\pm$ 0.5	8.4 $\pm$ 0.5	8.3 $\pm$ 0.6	$t = -2.31$	0.016
LSM [$M(P_{25}, P_{75})$, kPa]	7.1 (3.1, 9.1)	6.3 (3.3, 7.0)	9.9 (7.3, 12.4)	$Z = 3.49$	< 0.001
APRI [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.3 (0.23, 0.39)	0.3 (0.22, 0.34)	0.5 (0.32, 0.58)	$Z = 6.61$	< 0.001
FIB-4 [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.9 (0.52, 1.11)	0.7 (0.49, 0.95)	1.5 (0.84, 1.92)	$Z = 5.96$	< 0.001
炎症 [例 (%)]				$\chi^2 = 258.1$	< 0.001
0	32 (6.7)	32 (8.5)	0 (0.0)		
1	386 (80.8)	345 (91.5)	41 (40.5)		
2	50 (10.5)	0 (0.0)	50 (49.5)		
3	10 (2.0)	0 (0.0)	10 (10.0)		
纤维化 [例 (%)]				$\chi^2 = 375.8$	< 0.001
0	70 (14.6)	70 (18.6)	0 (0.0)		
1	323 (67.6)	307 (81.4)	16 (15.8)		
2	51 (10.7)	0 (0.0)	51 (50.5)		
3	27 (5.6)	0 (0.0)	27 (26.7)		
4	7 (1.5)	0 (0.0)	7 (7.0)		

注：ALT：丙氨酸氨基转移酶，AST：天门冬氨酸氨基转移酶，TBil：总胆红素，PLT：血小板，LSM：肝脏硬度检测

表2 IT-CHB 患者发生 SLD 影响因素的单因素 Logistic 回归分析

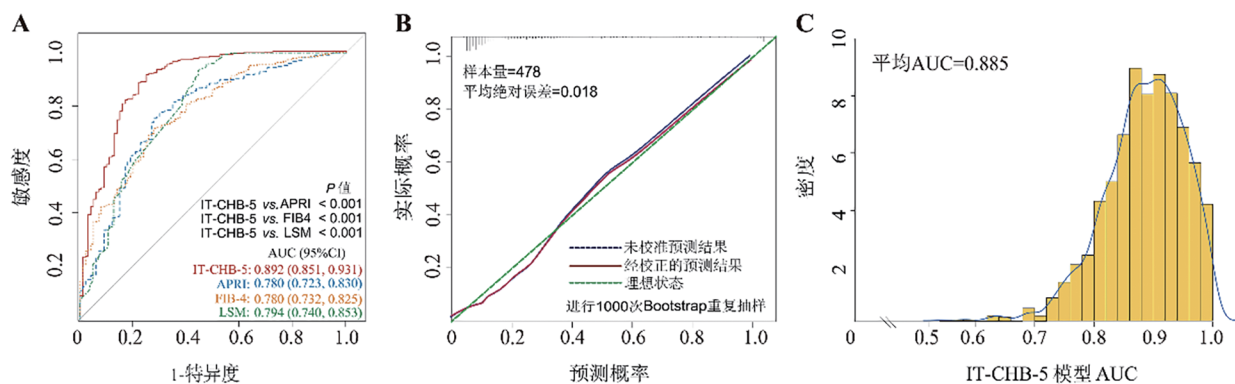
影响因素	β 值	S.E. 值	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
男性	-0.249	0.254	0.96	0.78	0.50 ~ 1.22	0.326
年龄	0.058	0.017	10.83	1.06	1.04 ~ 1.08	< 0.001
ALT	0.039	0.013	9.55	1.04	1.02 ~ 1.07	0.002
AST	0.104	0.032	10.83	1.11	1.08 ~ 1.14	< 0.001
PLT	-0.011	0.003	11.11	0.99	0.98 ~ 0.99	< 0.001
HBV DNA	-0.511	0.212	5.80	0.60	0.40 ~ 0.91	0.016
TBil	0.019	0.006	10.38	1.02	0.98 ~ 1.05	< 0.001
LSM	0.742	0.225	9.48	2.10	1.76 ~ 2.49	< 0.001
BMI	-0.010	0.011	0.85	0.99	0.97 ~ 1.01	0.352
有乙型肝炎家族史	0.000	0.231	0.00	1.00	0.64 ~ 1.57	0.991

注：SLD：显著肝损伤，ALT：丙氨酸氨基转移酶，AST：天门冬氨酸氨基转移酶，PLT：血小板计数，TBil：总胆红素，LSM：肝脏硬度检测，BMI：体重指数

表3 IT-CHB 患者发生 SLD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

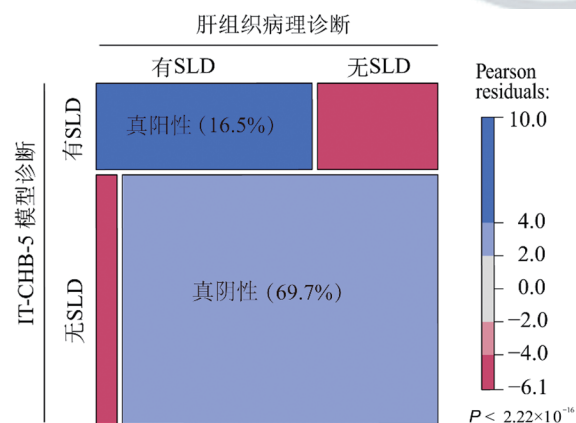
影响因素	β 值	S.E. 值	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄	0.067	0.017	16.28	1.07	1.04~1.11	< 0.001
ALT	0.024	0.027	0.76	1.02	0.97~1.08	0.408
AST	0.080	0.021	14.54	1.09	1.05~1.14	< 0.001
PLT	-0.007	0.003	7.30	0.99	0.98~0.99	< 0.001
HBV DNA	-0.650	0.291	4.96	0.51	0.29~0.91	0.017
TBil	-0.053	0.043	1.52	0.95	0.87~1.03	0.225
LSM	0.800	0.110	53.41	2.25	1.81~2.78	< 0.001

注: SLD: 显著肝损伤, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天门冬氨酸氨基转移酶, PLT: 血小板计数, TBil: 总胆红素, LSM: 肝脏硬度检测, BMI: 体重指数



注: A: ROC 曲线; B: 校准曲线; C: N 次 K 折交叉验证

图1 IT-CHB-5 模型诊断性能的 ROC 分析



注: SLD: 显著肝损伤

图2 IT-CHB-5 模型诊断性能的混淆模型分析

有数据经过Shapiro-Wilk正态性检验及方差膨胀因子(VIF < 5)验证,排除了多重共线性对系数估计的影响。ROC曲线下面积(area under curve, AUC)为0.89, 95%CI: 0.85~0.93, 当界值为23.8时,敏感度和特异度分别为89%和77%,显著优于

APRI (AUC = 0.78、95%CI: 0.72~0.83), FIB-4 (AUC = 0.78、95%CI: 0.73~0.83) 以及单独 LSM (AUC = 0.79, 95%CI: 0.74~0.85), P 均< 0.001, 图1A。

为进一步验证模型效能,采用N次K折交叉验证法($K = 10$, 验证200次)对模型进行评估,经统计分析模型在验证集上的平均AUC为0.885;基于诊断模型的预测概率和实际观察结果绘制了校准曲线(图1B),为提高校准曲线的可靠性,进行了1 000次重复的Bootstrap抽样并通过计算平均绝对误差来评估模型的预测误差,结果为0.018,预测模型与实际观测值吻合较好(图1C);基于23.8的截断值构建混淆矩阵(图2),在纳入的478例队列中,模型正确分类412例(总体准确率95.4%),有66例发生预测错误(纳入错误44,排除错误22)。结果提示IT-CHB-5模型在区分有无SLD方面具有较高的准确性和良好的诊断能力。

讨 论

2022年全球HBV感染率约为3.2%，其中免疫耐受期CHB患者占20%~40%，目前国内外指南对于免疫耐受期的定义尚不一致^[10, 14-15]。有研究表明约20%的CHB患者在ALT水平持续正常的情况下，肝脏仍存在炎症与纤维化^[16-17]。既往研究通过分析CHB患者的总体T细胞细胞因子谱、T细胞耗竭标志物的表达和HBV特异性T细胞应答发现，尽管免疫耐受期和免疫清除期患者间的T细胞因子谱未见明显差异，但部分患者表现出更多的能够增殖和产生细胞因子的HBV特异性T细胞，进而产生炎症损伤，简单认为IT-CHB患者无需抗病毒治疗，可能会使部分患者面临病情发展至肝硬化甚至HCC的风险^[18]。

鉴别IT-CHB患者是否存在SLD具有重要的临床意义。一项多中心研究显示，IT-CHB患者的HCC发生率为12.7%，死亡或肝移植率为9.7%，均显著高于免疫清除期患者的6.1%和3.4%^[19]。而另有研究提出了不同观点，在“严格定义”下未接受抗病毒治疗的IT-CHB患者中，HCC发生风险几乎为零^[20]，这种分歧的原因可通过Jeon等^[21]研究得到部分解释，该研究将125例IT-CHB患者根据FIB-4值是否> 1.45分为两组并进行随访：FIB-4值< 1.45的患者HCC发生风险极低；而未经治疗且FIB-4值> 1.45的IT-CHB患者HCC发生风险显著升高^[21]。因此对于IT-CHB患者而言，通过评估是否存在SLD来决定是否启动抗病毒治疗，对于预防疾病进展为HCC具有重要的临床意义。具体到本研究IT-CHB患者中21.1%存在SLD，提示并非所有IT-CHB患者均无需接受抗病毒治疗，因而筛选出ALT持续正常但已发生SLD患者的诊断方法尤为重要。

本研究筛选出5个SLD的影响因素，包括AST、LSM、HBV DNA、年龄以及PLT，其中AST、PLT、年龄作为APRI及FIB-4的参数，已被证实与显著纤维化有关^[22-23]。而LSM作为WHO 2024最新指南中作为推荐程度优先于APRI的非侵入性检测，与HBV DNA检测被一并推荐为考虑HBV感染者是否应接受抗病毒治疗时应接受

的基础检查^[10]。在临床实践中，当不确定HBeAg阳性的患者是否仍处于免疫耐受状态时，建议选择非侵入性评估方法以检测是否存在显著肝纤维化，如瞬时弹性成像和（或）血清学检测，以便进行抗病毒治疗^[24]，这与本文观点一致。IT-CHB患者HBeAg阳性状态反映了HBV高复制活性。值得注意的是，处于免疫耐受期的个体虽然呈现高水平的HBV DNA复制，但肝脏组织学损伤程度却相对轻微。这一现象的可能机制包括病毒通过抑制抗原呈递过程、诱导调节性T细胞扩增等途径，削弱CD8⁺ T细胞和自然杀伤细胞的免疫清除功能，从而形成特异性免疫耐受微环境，因而表现为“和平共处”。临床研究数据支持这一生物学特征，一项纳入238例患者的队列研究显示，HBeAg阳性患者的血清HBV DNA载量与肝脏炎症活动度呈显著负相关^[25]，这与本研究结论一致。此外，在疾病进展的影响因素方面，年龄被证实为肝损伤发展的独立危险因素。基于347例IT-CHB患者的横断面研究数据显示，30岁及以上患者发生显著肝组织学损伤的比例由年轻组（< 30岁）32.4%上升至43.2%。据此，建议将30岁作为IT-CHB患者肝损伤风险分层及强化监测的临床临界阈值^[26]。这些发现共同印证了突破传统单变量阈值、建立多维诊断模型的必要性，这一理念已在精准肝脏病学领域获得广泛认同。

本研究成功构建了一种新型无创诊断模型IT-CHB-5，用于评估IT-CHB患者的SLD风险。相较于传统血清学评分系统（APRI和FIB-4）^[27]，该模型创新性地整合LSM与核心实验室参数（PLT、AST和HBV DNA）及年龄变量，构建基于肝脏病理、生理机制的多维度评估体系，显著提升了诊断精准度。这种多维分析策略不仅符合WHO推荐的非侵入性评估优先原则，更有效规避了单一检测指标可能导致的误判风险，可弥补肝组织活检在可及性和重复性方面的不足，为临床决策提供了可量化的分层诊疗依据。未来研究可聚焦于不同医疗场景下的卫生经济学评价，以及该模型在精准医学指导下的动态监测体系构建。本研究存在的

不足之处是作为横断面研究,未能分析各参数的动态变化,本课题组既往研究已明确LSM在治疗过程中前6个月显著下降,之后下降趋势渐缓,但LSM下降会过高地评估肝纤维化的改善程度^[28],因此结合其他指标(PLT和AST等),可能会在动态随访中有一定指导意义,但需要前瞻性队列进行验证。

综上,即使处于免疫耐受期的CHB患者,出现SLD时也应尽早开始抗病毒治疗,基于5项指标建立的IT-CHB-5诊断模型可用于个体化诊断IT-CHB患者是否存在SLD,相比肝组织活检更便捷且无创的优势,为精准的抗病毒治疗提供参考,为实现2030年消除HBV提供助力。

参 考 文 献

- [1] He WQ, Guo GN, Li C. The impact of hepatitis B vaccination in the United States, 1999-2018[J]. *Hepatology*, 2022, 75(6): 1566-1578.
- [2] 张荣, 唐雍艳, 喻茜, 等. 个体化方案阻断乙型肝炎病毒母婴传播十年数据分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2021, 15(5): 303-310.
- [3] Gui HL, Wang H, Yang YH, et al. Significant histopathology in Chinese chronic hepatitis B patients with persistently high-normal alanine aminotransferase[J]. *J Viral Hepat*, 2010, 17(S1): 44-50.
- [4] Tsuji Y, Namisaki T, Kaji K, et al. Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 985-995.
- [5] Huang D, Lai H, Zhu Z, et al. Inverse relationship between HBV DNA levels and liver histopathological changes in immune-tolerant CHB patients[J]. *J Viral Hepat*, 2024, 31(7): 363-371.
- [6] Park JY, Park YN, Kim DY, et al. High prevalence of significant histology in asymptomatic chronic hepatitis B patients with genotype C and high serum HBV DNA levels[J]. *J Viral Hepat*, 2008, 15(8): 615-621.
- [7] Ahn SH, Liao B, Wang Z, et al. Significant fibrosis is not rare in Chinese chronic hepatitis B patients with persistent normal ALT[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78672.
- [8] 王可欣, 纪冬. 乙型肝炎病毒与肝细胞癌关系研究进展[J]. *传染病信息*, 2022, 35(2): 166-171.
- [9] 国家感染性疾病医疗质量控制中心. 慢性乙型肝炎及并发症诊治质量改进专家共识[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2025, 19(1): 16-22.
- [10] Wong GL-H, Lemoine M. The 2024 updated WHO guidelines for the prevention and management of chronic hepatitis B: Main changes and potential implications for the next major liver society clinical practice guidelines[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(5): 918-925.
- [11] 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(2022年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [12] Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy[J]. *Hepatology*, 2009, 49(3): 1017-1044.
- [13] 张雨, 杨松. 世界卫生组织《慢性乙型肝炎预防, 诊断, 关怀及治疗指南(2024年版)》解读[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2024, 18(3): 129-134.
- [14] Wu JF, Chiu YC, Chang KC, et al. Predictors of hepatitis B e antigen-negative hepatitis in chronic hepatitis B virus-infected patients from childhood to adulthood[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 74-82.
- [15] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2025, S0168-8278(25)00174-6.
- [16] 王建军, 纪冬, 陈艳, 等. 慢性乙型肝炎患者恩替卡韦治疗后肝纤维化逆转的影响因素分析[J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43(7): 719-723.
- [17] 王春艳, 纪冬, 陈艳, 等. 慢性乙型肝炎患者经恩替卡韦治疗后获得显著组织学应答的影响因素及列线图模型构建[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(2): 143-150.
- [18] Klair JS, Vancura J, Murali AR. PRO: Patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase should be treated[J]. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2020, 15(1): 21-24.
- [19] Kim GA, Lim YS, Han S, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B[J]. *Gut*, 2018, 67(5): 945-952.
- [20] Lee HW, Chon YE, Kim BK, et al. Negligible HCC risk during stringently defined untreated immune-tolerant phase of chronic hepatitis B[J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 84: 68-73.
- [21] Jeon MY, Kim BK, Lee JS, et al. Negligible risks of hepatocellular carcinoma during biomarker-defined immune-tolerant phase for patients with chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(2): 295-304.
- [22] Ji D, Chen Y, Bi J, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1515-1524.
- [23] Fan R, Li G, Yu N, et al. aMAP score and its combination with liver stiffness measurement accurately assess liver fibrosis in chronic hepatitis B patients[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(12): 3070-3079. e13.
- [24] Wong GL. Management of chronic hepatitis B patients in immunetolerant phase: what latest guidelines recommend[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24(2): 108-113.
- [25] 邢同京, 赵坤宇, 李文涛, 等. 慢性HBV感染者病毒DNA水平与患者肝组织炎症损伤程度的相关性研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(9): 954-960.
- [26] Ren S, Wang W, Lu J, et al. Effect of the change in antiviral therapy indication on identifying significant liver injury among chronic hepatitis B virus infections in the grey zone[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1035923.

- [27] K. K. Lau G. 乙型肝炎病毒感染“治愈”和“治疗终点”的定义(下) [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(6):528. with chronic hepatitis B[J]. Am J Gastroenterol,2021,116(8):1676-1685.
- [28] Ji D, Chen Y, Shang Q, et al. Unreliable estimation of fibrosis regression during treatment by liver stiffness measurement in patients (收稿日期: 2025-05-16)
(本文编辑: 孙荣华)

李旭阳, 贺梦雯, 王春艳, 等. 免疫耐受期慢性乙型肝炎抗病毒治疗精准模型的建立 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2025,19(4):197-204.



中华医学会