

# 筛选血清 HBV-DNA 阴性且 HBsAg 与 HBsAb 阳性 CHB 患者的血清危险因素及评分与预后的相关性研究

杨 阳<sup>1,2</sup>, 张欢妍<sup>2</sup>, 吕 幸<sup>2</sup>, 彭俊华<sup>2</sup> (1. 江苏医药职业学院金坛临床学院, 江苏常州 213200; 2. 江苏大学附属金坛第一人民医院检验科, 江苏常州 213200)

**摘要:** 目的 筛选乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) DNA 阴性的乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 和乙肝表面抗体 (hepatitis B surface antibody, HBsAb) 阳性的慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者的血清危险因素, 探讨危险因素评分与预后的相关性。方法 筛选 2020 年 1 月~2022 年 6 月江苏大学附属金坛第一人民医院收治的 HBV-DNA 阴性的 CHB 患者 193 例, 其中 HBsAg 和 HBsAb 阳性的 119 例患者作为观察组, HBsAg 阳性且 HBsAb 阴性的 74 例患者作为对照组。收集所有患者的临床资料并计算外周血炎症指标 [嗜中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR), 血小板-淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), 全身免疫炎症指数 (systemic immune inflammatory index, SII)] 和肝纤维化指标 [谷氨酰转肽酶-血小板比值 (gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio, GPR), 门冬氨酸转移酶纤维化指数 (aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI), 肝纤维化 4 因子指数 (fibrosis 4 score, FIB-4)], 采用 *t* 检验和 *U* 检验比较两组间各指标的差异。采用 ROC 曲线评价差异指标的预测价值, 多因素回归分析影响 HBsAg 和 HBsAb 阳性模式的危险因素。随访观察组患者二年内 HBsAg 和 HBsAb 变化, 将 20 例 HBsAg 水平明显降低的患者作为预后良好组, 24 例 HBsAg 水平没有明显降低甚至 HBsAb 消失的患者作为预后不良组。结果 与对照组相比, 观察组的 PLT 水平 [ $(181.07 \pm 63.31) \times 10^9/L$  vs  $(158.27 \pm 61.55) \times 10^9/L$ ] 和 TP 水平 [70.20 (65.73, 74.90) g/L vs 67.00 (64.45, 71.25) g/L] 明显升高, 差异有统计学意义 ( $t=2.459$ ,  $U=3\ 254.00$ , 均  $P < 0.05$ ); 而观察组的 HBsAg 水平 [1.60 (0.37, 13.15) IU/ml vs 138.78 (8.66, 161.94) IU/ml] 和 APRI 比值 [0.31 (0.22, 0.47) vs 0.46 (0.32, 0.71)] 明显降低, 差异有统计学意义 ( $U=1\ 685.50$ ,  $2\ 972.00$ , 均  $P < 0.05$ )。ROC 曲线确定 PLT, TP, APRI 和 HBsAg 在两组间的差异的截断值分别为  $157.50 \times 10^9/L$ , 69.45 g/L, 0.29 和 22.56 IU/ml。单因素回归分析结果显示,  $PLT \geq 157.50 \times 10^9/L$ ,  $TP \geq 69.45$  g/L,  $APRI \leq 0.29$ ,  $HBsAg \leq 22.56$  IU/ml 与 CHB 患者的 HBsAg 和 HBsAb 阳性模式相关 ( $\chi^2=8.231 \sim 50.862$ , 均  $P < 0.05$ ); 多因素回归分析显示,  $HBsAg \leq 22.56$  IU/ml [OR (95%CI): 9.853 (4.722 ~ 20.560)] 和  $TP \geq 69.45$  g/L [OR (95%CI): 2.358 (1.132 ~ 4.912)] 是 HBsAg 和 HBsAb 阳性模式的独立危险因素 (均  $P < 0.05$ )。基于上述危险因素建立的评分模型预测 HBsAg 和 HBsAb 阳性模式发生的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.703, 灵敏度和特异度分别为 66.7% 和 73.9%。随访结果显示, 预后良好组主要分布在评分模型的高分段 (2 分), 而预后不良组主要分布在评分模型的低分段 (0 分和 1 分), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=13.838$ ,  $P=0.001$ )。结论  $HBsAg \leq 22.56$  IU/ml 和  $TP \geq 69.45$  g/L 是影响 HBV-DNA 阴性且 HBsAg 与 HBsAb 阳性的 CHB 患者的独立危险因素, 据此建立的评分模型对上述患者的预后有一定的预测价值。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 乙肝表面抗原; 乙肝表面抗体; 评分模型

**中图分类号:** R512.62; R446.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 06-153-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.028

## Correlation of Screening for Serum Risk Factors and Risk Factor Score to Prognosis between DNA-negative and Co-existing with HBsAg/HBsAb in CHB Patients

YANG Yang<sup>1,2</sup>, ZHANG Huanyan<sup>2</sup>, LÜ Xing<sup>2</sup>, PENG Junhua<sup>2</sup> (1. Jintan Hospital, the Affiliated Hospital of Jiangsu Vocational College of Medicine, Jiangsu Changzhou 213200, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Jintan Affiliated to Jiangsu University, Jiangsu Changzhou 213200, China)

**Abstract: Objective** To screen the serum risk factors for chronic hepatitis B (CHB) patients with hepatitis B virus (HBV) DNA

**基金项目:** 江苏医药职业学院临床教学基地科研发展专项课题 (编号: 20229135): 基于 pgRNA 为指标的 HBsAg 阳性肿瘤患者肝损害的研究; 常州市科技支撑 (社会发展) 计划 (编号: CE20185004): 参苓白术散调节 2 型糖尿病肠道菌群, 降低胰岛素抵抗的临床研究及机理探讨。

**作者简介:** 杨阳 (1986-), 女, 硕士, 主管检验技师, 研究方向: 临床免疫学, E-mail: vipyyang@126.com。

**通讯作者:** 彭俊华 (1966-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: junhua\_p@126.com。

negative and hepatitis B surface antigen (HBsAg)/ hepatitis B surface antibody (HBsAb) co-existing, and explore the correlation between risk factors score and prognosis. **Methods** 119 patients with HBsAg/HBsAb positive in the First People's Hospital of Jintan Affiliated to Jiangsu University from January 2020 to June 2022 were selected as the observation group, and 74 patients with HBsAg positive and HBsAb negative were selected as the control group. Clinical data of all patients were collected and peripheral blood inflammatory indicators [neutrophil to lymphocyte ratio(NLR), platelet-to-lymphocyte ratio(PLR), systemic immune inflammatory index(SII)] and liver fibrosis indicators[gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR), aspartate aminotransferase to platelet ratio index(APRI), fibrosis 4 score(FIB-4)] were calculated. *t*-test and *U*-test were used to compare the differences between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of difference indicators. Risk factors affecting HBsAg and HBsAb positive pattern were analyzed using multivariate regression. Based on changes in HBsAg and HBsAb levels of observation group over 2 years, 20 patients were classified as having a good prognosis with a significant reduction in HBsAg levels and 24 patients as having a poor prognosis without significant reduction in HBsAg levels or even undetectable HBsAb levels. **Results** Compared with the control group, the levels of PLT  $[(181.07 \pm 63.31) \times 10^9/L$  vs  $(158.27 \pm 61.55) \times 10^9/L$ ] and TP  $[70.20(65.73 \sim 74.90) \text{ g/L}$  vs  $67.00(64.45 \sim 71.25) \text{ g/L}]$  in the observation group were increased, the differences were statistically significant ( $t=2.459$ ,  $U=3\ 254.00$ , all  $P < 0.05$ ). The levels of HBsAg  $[1.60(0.37 \sim 13.15) \text{ IU/ml}$  vs  $138.78(8.66 \sim 161.94) \text{ IU/ml}]$  and APRI  $[0.31(0.22 \sim 0.47)$  vs  $0.46(0.32 \sim 0.71)]$  in the observation group were decreased, and the differences were statistically significant( $U=1\ 685.50$ ,  $2\ 972.00$ , all  $P < 0.05$ ). According to ROC curve, cutoff values of PLT, TP, APRI and HBsAg were  $157.50 \times 10^9/L$ ,  $69.45 \text{ g/L}$ ,  $0.29$  and  $22.56 \text{ IU/ml}$ , respectively. According to univariate Logistic regression analysis,  $PLT \geq 157.50 \times 10^9/L$ ,  $TP \geq 69.45 \text{ g/L}$ ,  $APRI \leq 0.29$  and  $HBsAg \leq 22.56 \text{ IU/ml}$  were associated with HBsAg and HBsAb positive pattern ( $\chi^2=8.231 \sim 50.862$ , all  $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis revealed that  $HBsAg \leq 22.56 \text{ IU/ml}$  [OR(95%CI):  $9.853(4.722 \sim 20.560)$ ] and  $TP \geq 69.45 \text{ g/L}$  [OR(95%CI):  $2.358(1.132 \sim 4.912)$ ] were independent risk factors for HBsAg and HBsAb positive patterns (all  $P < 0.05$ ). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of scoring model established of independent risk factors was  $0.703$ , with a sensitivity of  $66.7\%$  and a specificity of  $73.9\%$ , respective. The follow-up results showed that HBsAg and HBsAb positive patients with good prognosis had high scores (2 points), while those with poor prognosis had low scores (0 and 1 point) from scoring model, this difference was statistically significant ( $\chi^2=13.838$ ,  $P=0.001$ ). **Conclusion**  $HBsAg \leq 22.56 \text{ IU/ml}$  and  $TP \geq 69.45 \text{ g/L}$  are independent risk factors affect CHB patients with DNA-negative and HBsAg/HBsAb positive, and the scoring model established of these risk factors has certain predictive value for the prognosis of HBsAg/HBsAb positive patients.

**Keywords:** chronic hepatitis B; hepatitis B surface antigen; hepatitis B surface antibody; scoring model

当人体被乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染后, 机体的免疫系统被激活, 针对乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 产生具有保护性的乙肝表面抗体 (hepatitis B surface antibody, HBsAb), HBsAb 中和 HBsAg, 进而协助机体清除 HBV。因此, 理论上 HBsAg 和 HBsAb 在人体内是先后出现的, 但在实际的临床工作中确实存在两者同时阳性的情况, 回顾性研究发现<sup>[1-3]</sup>, HBsAg 与 HBsAb 阳性在慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者中的发生率为  $2.43\% \sim 8.9\%$ 。既往的研究<sup>[2-5]</sup>主要集中在 HBV-DNA 阳性的 CHB 患者中, 高 HBV-DNA 载量的 HBsAg 与 HBsAb 阳性患者预后相对更差, 伴随着更严重的肝纤维化和肝硬化, 患肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的风险更高。研究发现<sup>[4]</sup>, HBV-DNA 阴性且 HBsAg 和 HBsAb 阳性患者的预后与 HCC 的发生率无关, 针对此类患者预后危险因素的研究甚少, 探讨此类患者的预后危险因素对患者的治愈有着重要的意义。本研究从常见的血清学指标中筛选 HBV-DNA 阴性且 HBsAg

和 HBsAb 阳性患者的危险因素, 探讨危险因素评分与预后的相关性, 进而指导临床针对性地治疗。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2020 年 1 月 ~ 2022 年 6 月在常州市金坛第一人民医院就诊且 HBV-DNA 阴性 CHB 患者 193 例。其中, HBsAg 和 HBsAb 阳性的患者 119 例作为观察组, 其中男性 70 例, 女性 49 例, 年龄  $65.0(54.0, 73.0)$  岁; HBsAg 阳性且 HBsAb 阴性的患者 74 例为对照组, 其中男性 47 例, 女性 27 例, 平均年龄  $61.0(43.5, 72.0)$  岁。两组间性别和年龄差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.42$ ,  $U=3\ 842.00$ , 均  $P > 0.05$ )。纳入标准: ①符合 2020 年慢性乙型肝炎基层诊疗指南的诊断标准<sup>[6]</sup>; ② HBsAg 持续阳性超过 6 个月; ③未接受抗病毒治疗; ④ HBsAg 和 HBsAb 共同阳性患者经一个月以后的复查仍然为共存状态。排除标准: ①并发甲、丙、丁、戊型病毒性肝炎; ②酒精性肝病和非酒精性脂肪肝等原因造成的肝脏损害; ③既往或正在接受抗病毒治疗。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 全自动化学发光分析仪及其配套试剂盒(苏州长光华医 AE240); 荧光定量 PCR 分析仪(美国生物系统公司 ABI7500)及生物试剂盒(深圳市爱康生物科技股份有限公司); 全自动生化分析仪及其配套试剂(贝克曼 Au5800); 血液分析仪及其配套试剂(Sysmex XN2000)。

### 1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集所有患者的性别、年龄、肝功能血清学指标(ALT, AST, TP, ALB, TBIL)、乙肝血清学指标(HBsAg, HBsAb, HBV-DNA)、血细胞检测参数(中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数)。

1.3.2 分组标准: 观察组: HBV-DNA 阴性且 HBsAg 和 HBsAb 阳性; 对照组: HBV-DNA 阴性且只有 HBsAg 阳性。

1.3.3 血清无创诊断指标计算公式: 外周血炎症指标: 中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数; 血小板/淋巴细胞比率(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)=血小板计数/淋巴细胞计数; 系统炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)=血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。无创肝纤维化指标: 谷氨酰基转移酶/血小板计数的比值(gamma-glutamyl-transpeptidase to platelet ratio, GPR)=GGT(U/L)×100/[PLT(×10<sup>9</sup>/L)×GGT的正常上限(U/L)]; 天门冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio, APRI)=AST(U/L)×100/[PLT(×10<sup>9</sup>/L)×AST的正常上限(U/L)]; 基于4因子的纤维化指数(fibrosis index based on the four factors, FIB-4)=[年龄(岁)

×AST(U/L)]/[PLT(×10<sup>9</sup>/L)×[ALT(U/L)]<sup>1/2</sup>]。

1.3.4 跟踪随访: 根据观察组随访二年内 HBsAg 和 HBsAb 水平变化分亚组。将 HBsAg 水平明显降低(减少一半以上)的患者归为预后良好组, 低于检测下限 0.1 IU/ml 定义为 HBsAg 清除; HBsAg 水平没有明显降低或 HBsAb 水平低于 10 mIU/ml 的患者归为预后不良组。追踪的方式主要是门诊随访。119 例观察组中 44 例患者追踪到 HBsAg 和 HBsAb 的复检记录, 53 例患者没有复检记录, 22 例患者追踪时间未满 2 年。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用两独立样本 *t* 检验; 偏态分布的计量资料用中位数(四分位数)[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(百分率)[*n*(%)]表示, 采用卡方检验。采用 Logistic 单因素回归分析 HBsAg 和 HBsAb 阳性模式的相关因素, 多因素 Logistic 分析其发生独立预测因子; 运用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线明确 HBsAg, TP, PLT 和 APRI 等指标的截断值以及评价危险因素评分预测模型的诊断价值。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 观察组和对照组临床资料和血清无创诊断指标的比较 见表 1。观察组的 HBsAb, PLT 和 TP 水平高于对照组, 而观察组的 HBsAg 水平和 APRI 比值低于对照组, 差异具有统计学意义(均 *P* < 0.05); 两组的性别、年龄以及 ALT, AST, ALB, TBIL, NLR, PLR, SII, GPR 和 FIB-4 指标比较, 差异无统计学意义(均 *P* > 0.05)。

表 1 观察组和对照组临床资料和血清无创诊断指标的比较 [*n*(%),  $\bar{x} \pm s$ , M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

项目	观察组 ( <i>n</i> =119)	对照组 ( <i>n</i> =74)	检验统计量	<i>P</i> 值
年龄(岁)	65.00(54.00, 73.00)	61.00(43.50, 72.00)	3 842.00	0.137
男(%)	70(59.32)	47(64.38)	0.42	0.517
HBsAg(IU/ml)	1.60(0.37, 13.15)	138.78(8.66, 161.94)	1 685.50	<0.001
HBsAb(mIU/ml)	29.70(15.80, 47.50)	0.66(0.37, 1.85)	0.01	<0.001
ALT(U/L)	21.50(14.75, 35.50)	21.00(14.50, 40.00)	4 191.50	0.684
AST(U/L)	23.50(19.75, 34.25)	22.00(18.00, 29.50)	3 972.00	0.253
TP(g/L)	70.20(65.73, 74.90)	67.00(64.45, 71.25)	3 254.00	0.004
ALB(g/L)	42.40(39.60, 44.50)	41.40(38.60, 44.05)	3 839.50	0.178
TBIL(μmol/L)	14.65(10.65, 17.65)	12.40(9.40, 16.80)	3 689.50	0.080
PLT(×10 <sup>9</sup> /L)	181.07±63.31	158.27±61.55	2.46	0.015
NLR	2.33(1.62, 4.36)	2.89(2.04, 3.89)	3 946.50	0.226
PLR	121.57(87.44, 159.00)	130.67(91.13, 160.95)	4 187.00	0.567
SII	429.27(270.62, 714.03)	408.50(270.50, 747.84)	4 279.50	0.743
GPR	0.28(0.18, 0.48)	0.30(0.17, 0.58)	4 124.50	0.558
APRI	0.31(0.22, 0.47)	0.46(0.32, 0.71)	2 972.00	<0.001
FIB-4	1.97(1.12, 2.83)	2.04(1.21, 3.25)	4 188.50	0.678



2.2 观察组和对照组差异指标的ROC分析 通过ROC分析来评价差异指标的预测价值。HBsAg, TP, PLT, APRI曲线下面积(AUC)分别为0.194(95%CI: 0.126 ~ 0.262), 0.625(95%CI: 0.547 ~ 0.704), 0.599(95%CI: 0.515 ~ 0.684)和0.340(95%CI: 0.262 ~ 0.418), 敏感度分别为16.8%, 52.9%, 63.0%和52.1%, 特异度分别为31.5%, 68.5%, 57.5%和19.2%, 截断值分别为22.56 IU/ml, 69.45 g/L,  $157.5 \times 10^9/L$ 和0.29。

2.3 观察组发生预后不良的危险因素分析 见表2。

表2 观察组发生预后不良的单因素分析[n(%)]

项 目	观察组(n=119)	对照组(n=74)	$\chi^2$	P
男性(%)	70(58.8)	47(63.5)	0.837	0.175
年龄 $\geq 54$ (岁)	92(77.3)	50(67.6)	2.228	0.136
HBsAg $\leq 22.56$ (IU/ml)	99(83.2)	24(32.4)	50.862	<0.001
TP $\geq 69.45$ (g/L)	63(52.9)	23(31.1)	8.826	0.003
PLT $\geq 157.50$ ( $\times 10^9/L$ )	75(6.0)	31(41.9)	8.231	0.004
APRI $\leq 0.29$	57(47.9)	14(18.9)	16.479	<0.001
SII $\geq 413.35$	62(52.1)	35(47.3)	0.421	0.516

2.4 建立危险因素评分模型 见图1。基于HBsAg $\leq 22.559$  IU/ml和TP $\geq 69.45$  g/L这两个独立危险因素对所有研究对象进行评分。每一个危险因素赋予1分,得到如下三组:0分组(无危险因素),1分组(1个危险因素),2分组(2个危险因素)。统计得到:0分组、1分组和2分组在观察组中分别有11例、54例和54例,在对照组中分别有34例、34例和6例,该危险因素建立的评分模型预测HBsAg和HBsAb阳性模式的AUC为0.703,灵敏度为66.7%,特异度为73.9%。

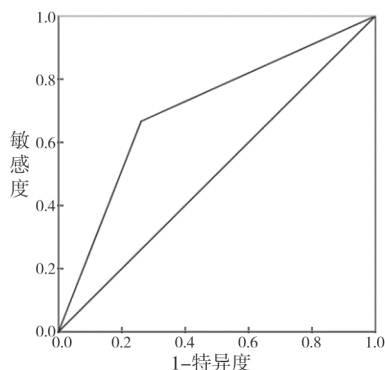


图1 危险因素评分模型预测HBsAg和HBsAb阳性模式的ROC曲线

2.5 危险因素评分模型与观察组预后情况分析 根据HBsAg, HBsAb水平变化对44例观察组患者两年内预后情况进行分析。在评分模型的0分组、1分组和2分组出现良好预后分别有1例、7例和12例,出现不良预后分别有6例、16例和2例,差异有统计学意义( $\chi^2=13.838$ ,  $P=0.001$ )。其中,发

HBsAg $\leq 22.56$  IU/ml, TP $\geq 69.45$  g/L, PLT $\geq 157.50 \times 10^9/L$ , APRI $\leq 0.29$ 与观察组发生预后不良有关,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。将以上因素纳入多因素logistics回归分析,结果显示HBsAg $\leq 22.56$  IU/ml [OR(95%CI):9.853(4.722 ~ 20.560)]和TP $\geq 69.45$  g/L [OR(95%CI):2.358(1.132 ~ 4.912)]是观察组发生预后不良的独立危险因素。SII因 $P>0.05$ ,故以中位数413.35为临界值,年龄根据既往文献[7]确定临界值。

生HBsAg清除有9例(2.0%, 9/44),发生在1分组和2分组分别有2例和7例;发生HBsAb消失也有9例(2.0%, 9/44),发生在0分、1分组和2分组分别是2例、6例和2例。结果表明评分高的HBsAg和HBsAb阳性患者趋向于HBsAg降低甚至血清学清除的良好预后;评分低的HBsAg和HBsAb阳性患者趋向于HBsAg升高甚至HBsAb消失的不良预后。

### 3 讨论

免疫球蛋白在慢性乙肝、代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化人群中逐渐增高,表明HBV引起的免疫应答是导致肝细胞损伤及炎症坏死的主要原因,而炎症坏死持续存在或反复出现可导致肝硬化甚至肝细胞癌(HCC)[8-9]。临床上对乙肝病毒血清学标志物(HBsAg, HBsAb, HBV-DNA等)结合生化检测指标(ALT, AST, TBIL等)、血细胞检测和肝纤维化指标(GPR, APRI, FIB-4评分等)来确定慢性乙型肝炎(CHB)患者的进展阶段和严重程度,从而采取相应的治疗方案[8]。HBV-DNA阴性且HBsAg和HBsAb阳性患者作为临床的少见病例,其临床预后报道较少,在管理上与HBsAg阳性且HBsAb阴性患者没有区分,治疗上缺乏针对性。因此有必要筛选出HBV-DNA阴性的HBsAg和HBsAb阳性患者不同预后的危险因素,指导临床进行针对性诊疗。

CHB是慢性炎症、免疫系统失衡的全身性疾病,肝功能血清学指标可反映肝炎的进展和肝细胞

的坏死程度;基于血细胞检测结果的NLR, PLR, SII等相关炎症指标,可用于预测重度肝纤维化和肝硬化<sup>[10]</sup>,也可用于预测慢加急肝功能衰竭<sup>[11]</sup>、病毒性肝炎<sup>[12]</sup>和HCC的预后和进展<sup>[13]</sup>;基于血清指标的无创诊断模型GPR, APRI, FIB-4与肝脏纤维化分期相关,为临床使用非侵入式方法诊断肝脏炎症和纤维化提供依据<sup>[14]</sup>,甚至作为肝活检的替代方法<sup>[6]</sup>。本研究中,观察组和对照组肝功能血清学指标(ALT, AST, ALB, TBIL)集中在正常范围之内,相关炎症指标(NLR, PLR, SII)接近无纤维化的CHB患者<sup>[10]</sup>,肝纤维化血清诊断模型(GPR, APRI, FIB-4)的结果低于肝纤维化的初级阶段<sup>[15-16]</sup>,表明了本研究选取的研究对象多为非活动性HBV携带者,其肝脏的炎症损害和纤维化程度较低。有研究发现<sup>[15]</sup>, APRI在无纤维化的F0阶段和轻度纤维化的F1阶段分别是0.32和0.48,推测本研究选取的观察组和对照组分别处于肝纤维化的F0阶段和F1阶段,并且本研究中观察组的PLT水平高于对照组,PLT的数量与肝纤维化相关<sup>[17-18]</sup>,表明观察组肝纤维化程度低于对照组。其原因可能是HBV-DNA阴性的HBsAg和HBsAb阳性患者排除了免疫逃逸突变体导致的检测失败和新的HBV菌株的重复感染,处于HBsAg清除到HBsAb产生的过渡阶段,机体的免疫系统压制病毒的复制,患者肝内无炎症活动或仅有轻微炎症<sup>[4,8]</sup>。肝损害和肝纤维化是影响CHB患者预后和治疗的重要因素,低水平的肝损害和纤维化程度也是观察组患者趋向于良好预后的重要因素。

HBsAg和HBsAb阳性模式的最终血清学转变结果是HBsAg血清学清除和HBsAb血清学消失<sup>[4]</sup>,前者达到了临床治愈的目标,后者可发展为CHB的严重阶段,两者预后的管理完全不同。本研究发现HBsAg水平低于22.56 IU/ml和TP水平高于69.45 g/L是影响HBsAg和HBsAb阳性模式的独立危险因素,低水平的HBsAg预示着HBV清除,高水平的TP提示更好的肝脏合成能力,结合肝功能的化学指标正常和肝脏组织无明显炎症或纤维化改变为良好的预后提供基础<sup>[8]</sup>。基于以上两个危险因素建立的评分模型预测HBsAg和HBsAb阳性模式发生情况的ROC曲线下面积是0.703,具有一定的诊断价值,高评分提示该模式的高发生率。值得一提的是,该评分模型的2分组出现了较多HBsAg降低甚至血清学清除现象,提示该评分模型可用于筛选良好预后人群,这与既往的研究结果相似<sup>[19]</sup>。出现良好预后的HBsAg和HBsAb阳性乙肝患者可能处于疾病恢复的短暂过渡阶段,属于临床治愈的优势人群,积极的配合治疗,能够提高HBsAg

的清除率<sup>[20-21]</sup>。此外,本研究发现预后良好组两年内HBsAg清除率为2.0%,低于既往研究年清除率4.92%<sup>[20]</sup>,可能原因是研究人群特征的差异以及随访的时间较短。然而,该评分模型的0分组和1分组出现了较多的HBsAg升高甚至HBsAb血清学消失的不良预后,提示该评分模型可用于筛选不良预后人群。出现不良预后的原因可能是HBV重新激活的信号,主要发生在无抗病毒预防情况下接受免疫抑制治疗的HBV感染者,可能导致爆发性肝炎、肝衰竭等致命的后果<sup>[4]</sup>;另一个原因是人类基因寡聚腺苷酸合成酶3(OAS3)突变导致HBV的复制不受限制,从而使HBsAg清除失败<sup>[22]</sup>,这两种情况都需要积极的干预。可见,HBV-DNA阴性的HBsAg和HBsAb阳性模式并不只是恢复的指标,不良临床结果的风险仍然存在,有必要筛选出不同临床预后人群加以针对性的治疗管理。

综上所述,HBV-DNA阴性且HBsAg和HBsAb阳性患者比HBsAg阳性且HBsAb阴性患者存在更低的HBsAg和纤维化水平,更高的TP和PLT含量。HBsAg  $\leq$  22.56 IU/ml和TP  $\geq$  69.45 g/L是HBsAg和HBsAb阳性模式发生不良预后的独立危险因素,基于这两个因素建立评分模型可用于预测其发生和筛选不同预后人群。本研究建立的模型指标简单易行,适合基层医院CHB患者的长期监测。但本研究的局限之处在于标本量较少导致建模数据有限,随访时间短无法长期观察到患者长期的血清学变化,后期将扩大标本量,长期随访进一步深入研究,为临床诊疗提供更有利的证据。

#### 参考文献:

- [1] WANG Ying, XIAO Xiao, CHEN Shipeng, et al. The impact of HBV quasispecies features on immune status in HBsAg<sup>+</sup>/HBsAb<sup>+</sup> patients with HBV genotype C using next-generation sequencing [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 775461.
- [2] 刘贺,沈立萍,张爽,等. 表面抗原和表面抗体检测双阳性CD重组型乙型肝炎病毒全基因组序列分析[J]. *病毒学报*, 2020, 36(3): 400-406.  
LIU He, SHEN Liping, ZHANG Shuang, et al. Whole-sequence analyses of HBV/CD recombinants in patients with coexisting HBsAg and HBsAb[J]. *Chinese Journal of Virology*, 2020, 36(3): 400-406.
- [3] WANG Jian, DING Weimao, LIU Jiacheng, et al. Association of coexistent hepatitis B surface antigen and antibody with severe liver fibrosis and cirrhosis in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(6): e2216485.
- [4] JIANG Xinyi, CHANG Le, YAN Ying, et al. Paradoxical HBsAg and anti-HBs coexistence among chronic HBV infections: causes and consequences[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2021, 17(4): 1125-1137.
- [5] 陈慎,郑水华,易素芳,等. 乙型肝炎肝硬化患者血清

- HBsAg 与 HBV DNA 比值在不同病程差异及疗效价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4): 39-42, 46.
- CHEN Shen, ZHENG Shuihua, YI Sufang, et al. Difference of the ratio of HBsAg to HBV-DNA in patients with different severity of chronic hepatitis B virus infection and predictive value for clinical effects[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(4): 39-42, 46.
- [6] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(2): 137-149. Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of chronic hepatitis B(2020)[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2021, 20(2): 137-149.
- [7] JIN Zizheng, JIN Fangfang, LIU Xin, et al. Coexistence of low levels of HBsAg and high levels of anti-HBs may increase risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with high HBV load[J]. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2019, 23(5): 343-351.
- [8] 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. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [9] 马莹, 姜小建, 赵佳. 血清免疫球蛋白检测在慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化中的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 123-125. MA Ying, JIANG Xiaojian, ZHAO Jia. Clinical significance of serum immunoglobulin detection in chronic hepatitis b and hepatitis B cirrhosis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5): 123-125.
- [10] 牛兴杰, 刘志慧, 崔凤梅, 等. 相关炎症指标预测慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(5): 703-708. NIU Xingjie, LIU Zhihui, CUI Fengmei, et al. Values of related inflammation indicators in prediction of degree of hepatic fibrosis of patients with chronic hepatitis B [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(5): 703-708.
- [11] CAI Junjun, WANG Kai, HAN Tao, et al. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(46): e13324.
- [12] LI Xu, WANG Le, GAO Pujun. Chronic hepatitis C virus infection: relationships between inflammatory marker levels and compensated liver cirrhosis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39): e17300.
- [13] SUNER A, CARR B I, AKKIZ H, et al. Inflammatory markers C-reactive protein and PLR in relation to HCC characteristics[J]. Journal of Translational Science, 2019, 5(3): 10.
- [14] SMITH A, BAUMGARTNER K, BOSITIS C. Cirrhosis: diagnosis and management[J]. American Family Physician, 2019, 100(12): 759-770.
- [15] TAG-ADEEN M, OMAR M Z, ABD-ELSALAM F M, et al. Assessment of liver fibrosis in Egyptian chronic hepatitis B patients: A comparative study including 5 noninvasive indexes[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(6): e9781.
- [16] HUANG Dedong, LIN Taofa, WANG Shaoyang, et al. The liver fibrosis index is superior to the APRI and FIB-4 for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients in China[J]. BMC Infectious Diseases, 2019, 19(1): 878.
- [17] 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]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 20(2): 985-995.
- [18] KOUPENOVA M, CLANCY L, CORKREY H A, et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis[J]. Circulation Research, 2018, 122(2): 337-351.
- [19] OZEKI I, NAKAJIMA T, SUII H, et al. Analysis of hepatitis B surface antigen (HBsAg) using high-sensitivity HBsAg assays in hepatitis B virus carriers in whom HBsAg seroclearance was confirmed by conventional assays[J]. Hepatology Research, 2018, 48(3): E263-E274.
- [20] KWAK M S, CHUNG G E, YANG J I, et al. Long-term outcomes of HBsAg/anti-HBs double-positive versus HBsAg single-positive patients with chronic hepatitis B[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 19417.
- [21] LEE H W, LEE J S, AHN S H. Hepatitis B virus cure: targets and future therapies[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 22(1): 213.
- [22] WANG S, WANG J, FAN M J, et al. Identified OAS3 gene variants associated with coexistence of HBsAg and anti-HBs in chronic HBV infection[J]. Journal of Viral Hepatitis, 2018, 25(8): 904-910.
- 收稿日期: 2023-03-20  
修回日期: 2023-09-15

(上接第91页)

- ovarian cancer tissues[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2022, 29(9): 822-827.
- [20] WU Lei, MAO Liang, LIU Jianfeng, et al. Blockade of TIGIT/CD155 signaling reverses T-cell exhaustion and enhances antitumor capability in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Immunology Research, 2019, 7(10): 1700-1713.

- [21] 吴洁琼, 任敦强, 毕焕焕, 等. 免疫检查点 TIGIT 在肺癌免疫治疗中的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(11): 819-827. WU Jieqiong, REN Dunqiang, BI Huanhuan, et al. Research progress of immune checkpoint TIGIT in lung cancer immunotherapy[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2022, 25(11): 819-827.
- 收稿日期: 2023-03-01 修回日期: 2023-08-08