

ALT 正常的慢性 HBV 感染患者口服核苷(酸)类似物病毒学应答的预测模型建立[△]

张 岩^{1*}, 李玉苓², 乔 梁³(1. 沧州市中心医院感染性疾病一科, 河北 沧州 061000; 2. 沧州市传染病医院中西医结合肝病科, 河北 沧州 061000; 3. 沧州市中心医院检验科, 河北 沧州 061000)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)01-0048-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.010



摘要 目的:探讨口服核苷(酸)类似物的丙氨酸转移酶(ALT)正常的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染患者的病毒学应答的预测因素,及其列线图预测模型的建立。方法:选取2020年2月至2024年2月沧州市中心医院收治的ALT正常的慢性HBV感染患者200例,根据血清HBV脱氧核糖核酸(DNA)含量将病毒学应答模式分为完全病毒学应答组($n=124$)和部分病毒学应答组($n=76$),收集人口学特征参数、基本临床情况及各实验室指标,采用Logistic回归模型分析部分病毒学应答的危险因素,构建部分病毒学应答列线图风险预测模型并验证其效能。结果:相较于完全病毒学应答组,部分病毒学应答组患者乙型肝炎e抗原(HBeAg)阳性占比、服药依从性“差”占比,HBV DNA、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)水平显著升高,白蛋白水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者在体重指数、年龄、性别、乙型病毒性肝炎家族史、高血压史、糖尿病史、抗病毒药物类型、吸烟史和饮酒史,乙型肝炎核心抗体、血尿素氮、血肌酐、血尿酸、总胆红素、碱性磷酸酶、三酰甘油、总胆固醇、空腹血糖、白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数和肝硬度值方面的差异均无统计学意义($P>0.05$)。Logistic回归分析显示,HBV DNA水平高、HBsAg水平高、HBeAg阳性、白蛋白水平低和服药依从性“差”是部分病毒学应答的危险因素($P<0.05$)。基于上述危险因素(服药依从性、HBeAg状态,HBV DNA、HBsAg和白蛋白水平)构建部分病毒学应答的列线图风险模型,模型C指数为0.796(95%CI=0.713~0.860),ROC曲线下面积为0.857(95%CI=0.802~0.911),特异度为85.30%,灵敏度为74.40%。结论:服药依从性“差”、HBeAg阳性、HBV DNA水平升高、HBsAg水平升高和白蛋白水平降低是ALT正常的慢性HBV感染患者部分病毒学应答的独立预测因子,基于此构建的列线图预测模型有着较高的预测效能。

关键词 核苷(酸)类似物;丙氨酸转氨酶;慢性乙型肝炎病毒;病毒学应答;预测因素;列线图预测模型

Establishment of Prediction Model of Virological Response to Oral Nucleoside (Acid) Analogs in Patients with Normal Alanine Aminotransferase and Chronic Hepatitis B Virus Infection[△]

ZHANG Yan¹, LI Yuling², QIAO Liang³(1. the First Dept. of Infectious Diseases, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China; 2. Dept. of Hepatology, Cangzhou Infectious Diseases Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China; 3. Dept. of Clinical Laboratory, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the predictive factors of virological response to oral nucleoside (acid) analogs in patients with normal alanine aminotransferase (ALT) and chronic hepatitis B virus (HBV) infection, and to establish the column chart prediction model. **METHODS:** A total of 200 patients with normal ALT and chronic HBV infection admitted into Cangzhou Central Hospital from Feb. 2020 to Feb. 2024 were extracted. According to the content of serum HBV deoxyribonucleic acid (DNA), the virological response mode was divided into the complete virological response group ($n=124$) and partial virological response group ($n=76$). Demographic characteristic parameters, basic clinical conditions and laboratory indicators were collected. Logistic regression model was used to analyze the risk factors of partial virological response, the risk prediction model of partial virological response nomogram was established, and the its effectiveness was verified. **RESULTS:** Compared with the complete virological response group, the proportion of positive HBeAg and “poor” medication compliance in the partial virological response group were higher, HBV DNA and HBsAg in the partial virological response group increased significantly, albumin decreased significantly, with statistically significant differences ($P<0.05$); differences between two groups in body mass index, age, gender, family history of hepatitis B, history of hypertension, history of diabetes, type of antiviral medication, history of smoking and alcohol consumption, HBcAb, blood urea nitrogen, blood creatinine, blood uric

△ 基金项目:河北省医学科学课题计划(No. 20220388)

* 主治医师。研究方向:慢性肝病的防治。E-mail:15512887667@163.com

acid, total bilirubin, alkaline phosphatase, triacylglycerol, total cholesterol, fasting blood glucose, white blood cell count, neutrophil count, platelet count, and liver stiffness values were not statistically significant ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that high HBV DNA level, high HBsAg level, positive HBeAg, low albumin level and “poor” medication compliance were the risk factors for partial virological response ($P<0.05$). A column chart risk model for partial virological response was constructed based on the above risk factors (medication compliance, HBeAg status, HBV DNA, HBsAg, and albumin levels), with a model C-index of 0.796 (95% CI = 0.713 to 0.860), an area under the ROC curve of 0.857 (95% CI = 0.802 to 0.911), and a specificity of 85.30% and sensitivity of 74.40%. CONCLUSIONS: “Poor” medication compliance, positive HBeAg, high HBV DNA level, high HBsAg level and low albumin level were independent predictors of partial virological response in patients with normal ALT and chronic HBV infection, and the prediction model based on this column chart has high predictive efficacy.

KEYWORDS Nucleoside (acid) analogs; Alanine aminotransferase; Chronic hepatitis B virus; Virological response; Predictive factors; Column chart prediction model

慢性乙型病毒性肝炎是乙型肝炎病毒 (HBV) 引起的以肝细胞坏死、变性和炎症反应为特征的一种慢性疾病^[1]。慢性 HBV 感染属于全球性公共卫生事件,若不实施有效的抗病毒措施,可发展为肝硬化、肝衰竭等,危及生命^[2]。丙氨酸转氨酶 (ALT) 在肝细胞受损时释放入血,是目前临床上反映肝细胞功能最常用的指标,也是反映肝脏炎症最直接的指标,在发生慢性 HBV 感染时,ALT 水平表现为异常升高,国内外指南均推荐 ALT 高于正常值上限 (ULN) 即是抗病毒治疗的适应证,目前全球通用的 ALT ULN 为 40 U/L,我国目前采用的 ALT ULN 为男性 50 U/L、女性 40 U/L^[3]。但有研究发现,40%~70% 的慢性 HBV 感染患者的 ALT 水平持续正常,该类患者到底肝组织仍可能存在炎症或纤维化,若未及时实施抗病毒治疗,可能导致疾病隐匿进展^[4]。核苷 (酸) 类似物 (NA) 是常用的一线抗 HBV 药物,如恩替卡韦、替诺福韦等,其能有效抑制 HBV 复制,改善肝功能指标,延缓疾病进展^[5]。近年来,越来越多的 ALT 正常的慢性 HBV 感染患者接受抗病毒治疗,但在临床实践中发现,在接受 NA 治疗后,相当一部分患者出现了病毒学应答不佳^[6-7]。对于接受 NA 抗病毒治疗后出现不理想病毒学应答的患者,普遍认为需要进行抗病毒方案的调整,故早期有效预测病毒学应答不佳有着重要的临床指导意义。本研究选取沧州市中心医院 (以下简称“我院”) 收治的 ALT 正常的慢性 HBV 感染患者为研究对象,收集其人口学特征参数、基本临床情况及各实验室指标等,旨在分析 ALT 正常的慢性 HBV 感染患者接受 NA 抗病毒治疗后出现部分病毒学应答的危险因素及构建列线图风险预测模型,以便为临床规范化管理 ALT 正常的慢性 HBV 感染患者及合理应用抗病毒方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

经我院伦理委员会审批通过 (伦理批号:2021-120-02),选取 2020 年 2 月至 2024 年 2 月我院收治的 ALT 正常的慢性 HBV 感染患者 200 例。纳入标准:诊断标准符合《ALT 持续正常的慢性 HBV 感染者诊疗专家共识》^[4],肝功能检查显示 ALT≤40 U/L;至少完成了 24 周的 NA 抗病毒治疗,年龄≥18 岁;无精神病史且能配合;签署书面知情同意。排除标准:心肝肺肾脑功能障碍、认知功能障碍及有抑郁病史者;既往进

行过抗 HBV 治疗者;合并其他类型肝炎病毒者,如丙型、甲型和戊型肝炎病毒等;合并失代偿期肝硬化、脂肪肝、原发性肝癌、自身免疫性肝病及胆汁淤积性肝病者;基线资料或动态资料不全者。根据血清 HBV DNA 含量,将病毒学应答模式分为完全病毒学应答组 ($n=124$) 和部分病毒学应答组 ($n=76$)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集:利用我院病历系统,收集受试者的体重指数、年龄、性别、乙型病毒性肝炎家族史、高血压史、糖尿病史、抗病毒药类型、吸烟史、饮酒史和服药依从性 (采用 Morisky 问卷进行测评) 等信息。

1.2.2 实验室指标检测:入院时,采集受试者外周静脉血 5 mL,检测血尿素氮、血肌酐、血尿酸、总胆红素、碱性磷酸酶、三酰甘油、总胆固醇、空腹血糖、白蛋白、白细胞计数、中性粒细胞计数和血小板计数等指标水平,采用肝脏瞬时弹性检测技术测量肝硬度值,检测外周血 HBV DNA 水平,检测血清乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg)、乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、乙型肝炎核心抗体 (HBcAb) 水平 (其中 HBeAg>0.18 U/mL 视为阳性)。

1.2.3 评估病毒学应答情况:(1) 完全病毒学应答,外周血 HBV DNA 数值在使用 NA 治疗 48 周后仍低于检测值下限 (<100 IU/mL)。(2) 部分病毒学应答,外周血 HBV DNA 数值在使用 NA 治疗 48 周后仍处在可检测水平,但较用药前减少幅度≥100 倍 (2 个 log 值)^[8]。

1.3 统计学方法

利用 SPSS 23.0 软件包进行统计分析,计量资料符合正态分布并以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间行 t 检验;计数资料以率 (%) 表示,组间行 χ^2 检验。采用 Logistic 回归模型分析部分病毒学应答的影响因素,采用 R 软件 (4.1.1 版本) 对列线图进行绘制,计算 ROC 曲线、C 指数评估此模型的预测效力,绘制校准曲线评估预测的符合度,利用 Hosmer-Lemeshow 检验评价模型拟合优度,以 Bootstrap 法完成内部验证。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

相较于完全病毒学应答组,部分病毒学应答组患者的 HBeAg 阳性占比、服药依从性“差”占比显著升高,差异均有统

计学意义($P<0.05$);但在体重指数、年龄、性别、乙型病毒性肝炎家族史、高血压史、糖尿病史、抗病毒药物类型、吸烟史和饮酒史方面,两组患者的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表 1 两组患者一般资料比较 [例 (%)]

项目	完全病毒学应答组($n=124$)	部分病毒学应答组($n=76$)	χ^2	P
年龄/岁			2.499	0.113
<35	37 (29.84)	15 (19.74)		
≥35	87 (70.16)	61 (80.26)		
体重指数/(kg/m^2)			0.583	0.445
<25	112 (90.32)	66 (86.84)		
≥25	12 (9.68)	10 (13.16)		
性别			1.711	0.190
女性	54 (43.55)	26 (34.21)		
男性	70 (56.45)	50 (65.79)		
乙型病毒性肝炎家族史			3.147	0.076
无	31 (25.00)	11 (14.47)		
有	93 (75.00)	65 (85.53)		
高血压史			0.679	0.409
无	90 (72.58)	51 (67.11)		
有	34 (27.42)	25 (32.89)		
糖尿病史			0.452	0.501
无	95 (76.61)	55 (72.37)		
有	29 (23.39)	21 (27.63)		
抗病毒药物类型			0.429	0.512
恩替卡韦	101 (81.45)	59 (77.63)		
替诺福韦	23 (18.55)	17 (22.37)		
服药依从性			12.489	<0.001
好	111 (89.52)	53 (69.74)		
差	13 (10.48)	23 (30.26)		
吸烟史			1.616	0.203
无	92 (74.19)	50 (65.79)		
有	32 (25.81)	26 (34.21)		
饮酒史			0.276	0.598
无	97 (78.23)	57 (75.00)		
有	27 (21.77)	19 (25.00)		
HBeAg 状态			35.656	<0.001
阴性	71 (57.26)	11 (14.47)		
阳性	53 (42.74)	65 (85.53)		

2.2 两组患者实验室检查结果比较

相较于完全病毒学应答组,部分病毒学应答组患者的HBV DNA、HBsAg 含量显著升高,白蛋白含量显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但在 HBeAb、血尿素氮、血肌酐、血尿酸、总胆红素、碱性磷酸酶、三酰甘油、总胆固醇、空腹血糖、白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数和肝硬度值方面,两组患者的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 部分病毒学应答的 Logistic 回归模型分析

以是否发生部分病毒学应答(是=1,否=0)为因变量,以服药依从性(好=0,差=1)、HBeAg 状态(阴性=0,阳性=1)、HBV DNA(<2 g=0,≥2 g=1)、HBsAg(实测值)、白蛋白(实测值)为自变量,进行 Logistic 回归分析显示,结果显示,服药依从性“差”、HBeAg 阳性、HBV DNA 高、HBsAg 高和白蛋白低是部分病毒学应答的危险因素($P<0.05$),见表3。

2.4 部分病毒学应答列线图风险模型的建立

基于上述危险因素(服药依从性、HBeAg 状态、HBV DNA、HBsAg 和白蛋白)构建部分病毒学应答的列线图风险模

表 2 两组患者实验室检查结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	完全病毒学应答组($n=124$)	部分病毒学应答组($n=76$)	t	P
HBV DNA/(lg IU/mL)	5.26±1.23	7.81±1.77	11.032	<0.001
HBsAg/(lg IU/mL)	3.41±0.82	4.68±1.14	8.462	<0.001
HBeAb/(S/CO)	8.51±1.98	8.43±2.02	0.275	0.783
总胆红素/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	15.62±2.92	16.17±2.84	1.306	0.192
白蛋白/(g/L)	35.56±2.67	29.62±4.23	10.975	<0.001
碱性磷酸酶/(U/L)	83.60±9.56	81.23±11.42	1.578	0.116
三酰甘油/(mmol/L)	0.98±0.22	0.96±0.19	0.656	0.512
总胆固醇/(mmol/L)	4.01±0.89	3.94±0.92	0.533	0.594
空腹血糖/(mmol/L)	4.73±1.13	4.80±1.15	0.422	0.673
血肌酐/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	64.80±9.33	66.34±10.12	1.097	0.274
血尿素氮/(mmol/L)	4.08±0.96	4.12±0.99	0.282	0.778
血尿酸/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	322.28±69.81	327.41±76.12	0.487	0.626
白细胞计数/($\times 10^9/\text{L}$)	5.41±1.34	5.70±1.42	1.452	0.148
中性粒细胞计数/($\times 10^9/\text{L}$)	2.84±0.65	2.96±0.72	1.216	0.225
血小板计数/($\times 10^9/\text{L}$)	184.17±36.60	193.60±42.47	1.662	0.097
肝硬度值/(kPa)	9.23±2.06	8.71±1.99	1.755	0.081

表 3 部分病毒学应答的 Logistic 回归模型分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
服药依从性	0.554	0.161	11.849	0.001	1.741	1.278~2.403
HBeAg 状态	0.655	0.203	10.475	0.001	1.926	1.439~3.183
HBV DNA	0.878	0.191	21.123	<0.001	2.407	1.839~3.890
HBsAg	0.772	0.177	19.003	<0.001	2.165	1.725~3.455
白蛋白	-0.687	0.097	50.682	<0.001	0.503	0.424~0.619

型,见图1;模型C指数为0.796(95%CI=0.713~0.860),ROC 曲线下面积为0.857(95%CI=0.802~0.911),特异度为85.30%,灵敏度为74.40%,见图2。经 Hosmer-Lemeshow 检验, $\chi^2/P=5.580/0.471$ 。使用 Bootstrap 内部验证,B=1 000 重复抽样,显示预测模型与实际情况具有较好的一致性,见图3。

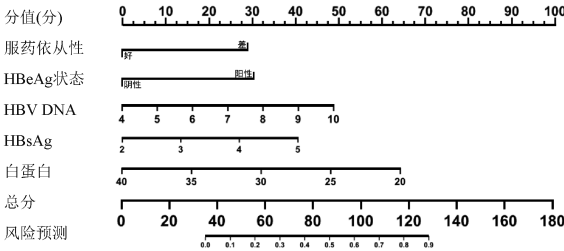


图 1 部分病毒学应答列线图风险模型

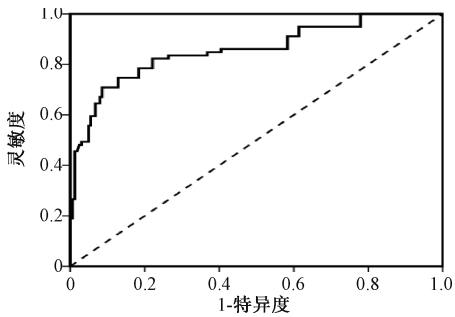


图 2 列线图模型的 ROC 验证

3 讨论

NA 是目前用于阻止乙型病毒性肝炎进展的重要药物,其药理机制包括抑制 HBV 的复制、转录和修复,抗病毒作用,抑制耐药性的产生等,这些作用通常是通过影响病毒的 DNA 和

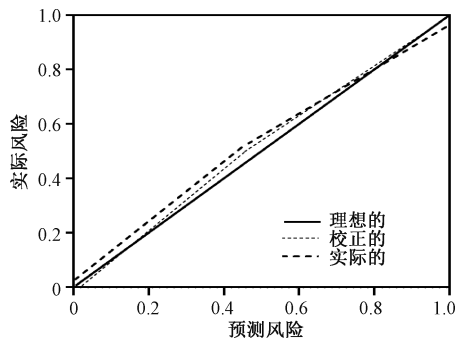


图3 列线图模型的校准曲线验证

蛋白质的合成来实现的^[9]。使用NA抗病毒治疗后,多数患者可以获得显著的预后改善,但仍有某些患者会出现病毒学应答欠佳或者HBV DNA处于可检测水平,进而增加肝衰竭、肝硬化失代偿、肝癌及其他并发症的发生风险^[10]。根据《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》,对于临床治疗中出现病毒学应答不佳的患者,需要及时调整有效的抗病毒方案,联合或换用其他无交叉耐药位点的NA进行优化或挽救治疗^[11]。因此,早期识别该类患者对指导乙型病毒性肝炎防治策略的制定具有重要意义。本研究结果显示,在200例接受NA抗病毒治疗的ALT正常的慢性HBV感染患者中,出现部分病毒学应答的有76例,发生率为38.00%(76/200),该发生率低于林丽等^[8]的报道,但高于孙俊等^[12]的报道,上述差异可能与样本量大小、病情程度、纳入与排除标准以及治疗药物的不同等因素有关。经多因素Logistic回归分析,HBV DNA高、HBsAg高、HBeAg阳性、白蛋白低和服药依从性“差”是部分病毒学应答的危险因素。HBV为DNA病毒,DNA位于病毒结构的内部,其DNA为不完全环状双链DNA。血清HBV DNA水平可以反映HBV在患者体内的复制能力,其复制能力越强,感染强度越大,血清HBV DNA检测在指导治疗决策时有重要意义。绝大多数可检测的血清循环HBV DNA是包膜中的松弛环状DNA,而血清HBV DNA浓度与肝内共价闭合环状DNA(cccDNA)含量存在着较强的相关性^[13]。既往研究结果表明,在慢性乙型病毒性肝炎患者中,较高水平的血清HBV DNA与病毒学应答不佳高度相关,是病毒学应答的预测因子^[14]。这与本研究观点较为一致。

HBsAg是乙型肝炎病毒S基因表达的一种病毒包膜蛋白质,尽管其本身没有传染性,但由于其是HBV感染后最先出现在血清中的病毒抗原,而且其水平与组织中HBV复制模板(cccDNA)水平有显著的相关性,因此,HBsAg的定量检测被视为监测和预测抗HBV治疗后应答的新工具。有学者提出,HBsAg阴转或血清转换是最接近治愈的乙型病毒性肝炎治疗目标,这是因为HBsAg阴转或血清转换是宿主实现免疫控制的标志,代表患者的HBV复制得到了持续的控制,肝组织的炎症明显减轻,疾病进展减缓,肝硬化和肝细胞癌的发生率明显降低^[15]。因此,HBsAg的检测无论是在HBV感染的诊断方面,还是在抗病毒治疗的疗效监测方面都有重要意义。而本研究结果也证明基线HBsAg高是部分病毒学应答的危险因素,其在发生部分病毒学应答的预测上具有重要

价值。HBeAg呈阳性,表明乙型肝炎处于活动期,并具有较强的传染性。若HBeAg持续阳性,表明肝细胞损害较重,且可转为慢性乙型病毒性肝炎或肝硬化。在慢性HBV感染中,HBeAg可以用于疾病自然病程阶段分层、疾病进展风险以及抗病毒疗效的评估。Aziz等^[16]发现,在48个月抗HBV病毒治疗中,HBeAg阴性、阳性患者分别有76.7%、54.1%出现了病毒抑制。Xu等^[17]发现,与基线时HBeAg阳性患者比较,HBeAg阴性患者在抗HBV病毒治疗3个月时完全病毒学应答率更高。Cho等^[18]报道,HBeAg阴性状态是预测慢性乙型病毒性肝炎患者持续性病毒学应答的重要因子。本研究通过单因素分析发现,HBeAg阳性占比在完全病毒学应答组和部分病毒学应答组之间的差异有统计学意义($P<0.05$);且多因素分析显示,HBeAg阳性是部分病毒学应答的危险因素,提示基线HBeAg阳性状态可作为ALT正常的慢性HBV感染患者接受NA抗病毒治疗后出现部分病毒学应答的有效预测指标。

白蛋白是由肝脏合成的蛋白质,主要参与营养物质和代谢废物的运输,对增强人体免疫功能有益,白蛋白处于较低水平的患者免疫功能更低,对HBV病毒的清除能力更弱,故在NA抗病毒治疗后更不容易实现完全病毒学应答^[19]。服药依从性是指在专业医师的指导下服用药物或者按照用药计划服药。在使用NA治疗乙型病毒性肝炎时,一定要有合适的剂量、恰当的用药时间、正确的给药途径及合理的服药次数,这样才能够提高药物的疗效并在短时间内控制病情。服药依从性对于NA的吸收效率和抗病毒治疗效果会有一定影响,服药依从性主要与患者的记忆力、听力和视力减退有关,容易出现错服、多服和重复服药的情况;此外,患者个人焦虑、对医务人员缺乏信任、医患之间缺乏有效沟通、对药效期望过高、盲目追求新药,也可能会影响服药的依从性^[8]。

列线图将复杂的回归方程转变为可视化的图形,使预测模型的结果更具有可读性。正是由于列线图这种直观、便于理解的特点,其在医学研究和临床实践中也逐渐得到了越来越多的关注和应用。本研究使用Bootstrap自抽法对部分病毒学应答危险因素构建的列线图预测模型进行内部验证,结果显示,C指数为0.796(95%CI=0.713~0.860),说明该模型区分度良好。校准曲线显示,该预测模型与实际观测结果具有较好的一致性,提示该模型预测能力良好。Hosmer-Lemeshow检验显示, $\chi^2/P=5.580/0.471$,说明该模型拟合优度良好。ROC曲线下面积为0.857(95%CI=0.802~0.911),也证实了该列线图的有效性。

综上所述,服药依从性“差”、HBeAg阳性、HBV DNA升高、HBsAg升高和白蛋白降低是ALT正常的慢性HBV感染患者部分病毒学应答的独立预测因子,基于此构建的列线图预测模型有着较高的预测效能。但本研究纳入的患者数较少,可能会使研究结果产生偏差,且没有在不同人群或环境中进行外部验证,仍待今后进一步研究。

参考文献

- [1] YANG J Z, XU S Y, CHENG J L, et al. CXCL10 and its receptor in patients with chronic hepatitis B and their ability to predict

HBeAg seroconversion during antiviral treatment with TDF[J]. J Med Virol, 2024, 96(3): e29516.

[2] HUANG R, WANG J, YAN X M, et al. Letter: improved alanine aminotransferase level in non-cirrhotic and low-viral load chronic hepatitis B patients treated with nucleotide/nucleoside analogues-authors' reply[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2023, 57(5): 589-590.

[3] 中国研究型医院学会肝病学会病毒性肝炎学组. 丙氨酸氨基转移酶持续正常的慢性乙型肝炎诊疗专家共识[J]. 中国研究型医院, 2021, 8(4): 1-6.

[4] 中国研究型医院学会肝病学会病毒性肝炎学组. ALT 持续正常的慢性 HBV 感染者诊疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(10): 2286-2291.

[5] HIRODE G, CHOI H S J, CHEN C H, 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.

[6] 林畅琪. 慢性乙型肝炎患者发生病毒学突破和病毒学应答的影响因素分析[D]. 广州: 广东药科大学, 2019.

[7] 李兰清, 周静, 陈恩强. 慢性乙型肝炎患者病毒学应答与临床终点事件[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(5): 355-359.

[8] 林丽, 刘俊英, 邓慧, 等. 恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎患者部分病毒学应答的影响因素[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 81-84.

[9] LU F M, WANG J, CHEN X M, et al. Potential use of serum HBV RNA in antiviral therapy for chronic hepatitis B in the era of nucleos(t)ide analogs[J]. Front Med, 2017, 11(4): 502-508.

[10] 于彤, 张缈曲, 张琪然, 等. 用系统发育学方法推断长期核苷(酸)类似物治疗应答不佳患者体内 HBV 复制动态[J]. 传染病信息, 2023, 36(5): 385-391.

[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]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 后插 1-后插 22.

[12] 孙俊, 邬小萍, 杨丽霞, 等. 核苷(酸)类似物初治慢性乙型肝炎患者发生部分病毒学应答的影响因素分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(3): 207-212.

[13] 普冬, 余婷婷, 李丽华, 等. 昆明地区低病毒载量慢性乙肝患者血清高敏 HBV DNA 检测分析[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(1): 116-121.

[14] 秦景桃, 陆建春, 柳龙根, 等. 恩替卡韦抗病毒治疗 4 周 HBV DNA 载量可预测 48 周病毒学应答[J]. 肝脏, 2014, 19(8): 591-592, 625.

[15] 李传杰, 徐静, 王亮亮, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg 变化与病毒学应答的相关性研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(6): 928-929.

[16] AZIZ M, AZIZ H, WAHEED Y, et al. Predictors of therapeutic outcome to nucleotide reverse transcriptase inhibitor in hepatitis B patients[J]. Viral Immunol, 2018, 31(9): 632-638.

[17] XU Y, WU X N, SHI Y W, et al. Baseline hepatitis B virus DNA level is a promising factor for predicting the 3 (rd) month virological response to entecavir therapy: a study of strict defined hepatitis B virus induced cirrhosis[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(14): 1867-1872.

[18] CHO J Y, SOHN W, SINN D H, et al. Long-term real-world entecavir therapy in treatment-naïve hepatitis B patients: base-line hepatitis B virus DNA and hepatitis B surface antigen levels predict virologic response[J]. Korean J Intern Med, 2017, 32(4): 636-646.

[19] 武丽萍, 李鸿彬, 许晓东. 合并脂肪肝对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗后病毒学应答的影响[J]. 肝脏, 2019, 24(6): 655-658.

(收稿日期:2024-06-19 修回日期:2024-08-09)

(上接第 47 页)

[5] 陈申达, 张立山, 弓雪峰, 等. 基于“异病同治”理论浅谈补肺活血胶囊的临床应用[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(3): 370-372.

[6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(12): 959-965.

[7] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1446.

[8] 刘春艳, 姜春燕, 李虹伟. 衰弱合并老年心血管疾病发病机制的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(3): 334-336, 后插 1.

[9] 赵欣, 陈复辉. 肺心病的康复治疗[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(1): 112-115.

[10] 买迪娜·阿布都瓦衣提, 祖里培亚·艾拜都拉, 麦丽开·库尔班. 法舒地尔联合阿托伐他汀治疗对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者炎症因子、肺功能及心室重构的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(6): 39-43.

[11] 李洁锋. 法舒地尔治疗肺心病的临床疗效及对血 hs-CRP、NT-pro BNP 的影响[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(1): 100-104.

[12] 戴连英, 赵彬, 符春生. 补肺活血胶囊治疗慢性肺心病的临床效果[J]. 中国当代医药, 2020, 27(9): 40-43.

[13] 孟泳, 贺启萌, 任璐瑶. 补肺活血胶囊治疗特发性肺纤维化的临床研究[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(8): 995-997.

[14] 韩立明, 张旭胜, 李霞. 肺心病合并房颤患者超声心动图指标与其 NYHA 心功能分级的关系[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(20): 90-92.

[15] SCHMEISSER A, RAUWOLF T, GROSCHECK T, et al. Pressure-volume loop validation of TAPSE/PASP for right ventricular arterial coupling in heart failure with pulmonary hypertension[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2021, 22(2): 168-176.

[16] 吴文钦. 慢性肺心病 60 例 N 末端脑钠肽前体、D 二聚体和动脉血气指标的临床分析[J]. 福建医药杂志, 2018, 40(6): 73-75.

[17] 黄震, 郜启全, 顾苏静, 等. 补肺活血胶囊联合盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能、睡眠质量及免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(13): 2555-2558, 2494.

[18] 马艳春, 胡建辉, 吴文轩, 等. 黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 92-95.

(收稿日期:2024-03-20 修回日期:2024-08-12)