

# 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

王春艳<sup>1</sup>, 纪冬<sup>1,2,3\*</sup>, 陈艳<sup>1</sup>, 周光德<sup>4</sup>, 董政<sup>1</sup>, 王建军<sup>1</sup>, 陈国凤<sup>1,2</sup>, 杨永平<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北京 100039; <sup>2</sup>北京大学302临床医学院, 北京 100039; <sup>3</sup>南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510515; <sup>4</sup>首都医科大学附属北京佑安医院病理科, 北京 100069

[中图分类号] R512.62; R575.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.02.0143

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 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.

[收稿日期] 2021-05-28 [录用日期] 2021-08-10 [上线日期] 2022-02-08

**[摘要]** **目的** 分析慢性乙型肝炎(CHB)患者抗病毒治疗期间获得显著组织学应答(SHR)的影响因素, 并建立列线图模型以评估CHB患者抗病毒治疗期间的SHR情况。**方法** 选取2013年10月—2014年10月共14家医院收治的CHB初治患者727例, 均给予恩替卡韦抗病毒治疗, 并在基线及治疗72周后进行肝活检。根据治疗72周后是否获得SHR(Ishak纤维化评分 $\leq 2$ 分且组织学活动指数 $\leq 4$ 分), 分为应答组( $n=160$ )与无应答组( $n=567$ ), 采用多因素logistic回归分析筛选SHR的影响因素; 建立列线图模型, 并用C指数、校准曲线及临床决策曲线(DCA)评价列线图的区分度、校准度和临床实用性。**结果** 治疗72周后, 患者的总体纤维化逆转为51.2%(372/727), 炎症改善率为74.4%(541/727), 病毒学应答率为86.0%(625/727), 谷丙转氨酶(ALT)复常率为83.5%(380/455), HBeAg血清学转换率为13.3%(55/415)。其中获得病毒学应答及ALT复常的患者中分别有49.0%(306/625)、43.4%(165/380)未获得纤维化逆转。Logistic回归分析显示, 基线年龄( $OR=0.978$ , 95%CI 0.958~0.998,  $P=0.030$ )、血小板计数( $OR=1.005$ , 95%CI 1.001~1.010,  $P=0.030$ )、肝脏硬度值(LSM)( $OR=0.931$ , 95%CI 0.892~0.972,  $P=0.001$ ), 以及治疗72周后的ALT( $OR=0.980$ , 95%CI 0.964~0.996,  $P=0.016$ )、LSM( $OR=0.858$ , 95%CI 0.782~0.941,  $P=0.001$ )是SHR的影响因素。基于以上因素建立列线图模型, 其C指数为0.784, 明显优于治疗72周单独使用谷草转氨酶与血小板比值(APRI)(0.643)、肝纤维化4因子指数(FIB-4)(0.691)及LSM(0.735), 该模型还具有拟合度高的校正曲线及DCA曲线。**结论** 基于基线年龄、血小板计数、LSM及治疗72周后ALT、LSM构建的列线图模型具有良好的准确性, 可用于个体化评估CHB患者抗病毒治疗期间的SHR率, 减少肝活检, 值得临床推广。

**[关键词]** 乙型肝炎, 慢性; 恩替卡韦; 组织学应答; 列线图

## A nomogram model for evaluating significant histological response in chronic hepatitis B patients receiving entecavir treatment

Wang Chun-Yan<sup>1</sup>, Ji Dong<sup>1,2,3\*</sup>, Chen Yan<sup>1</sup>, Zhou Guang-De<sup>4</sup>, Dong Zheng<sup>1</sup>, Wang Jian-Jun<sup>1</sup>, Chen Guo-Feng<sup>1,2</sup>, Yang Yong-Ping<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Senior Department of Hepatology, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

<sup>2</sup>Peking University 302 Clinical Medical School, Beijing 100039, China

<sup>3</sup>The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China

<sup>4</sup>Department of Pathology, Beijing You An Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

\*Corresponding author. Ji Dong, E-mail: jidg302@126.com; Yang Yong-Ping, E-mail: yongpingyang@hotmail.com

This work was supported by the National Major Science and Technology Special Project of China (2018ZX10725506), and the Medical Big Data and Artificial Intelligence Development Fund of Chinese PLA General Hospital (2019MBD-024)

**[基金项目]** 国家“十三五”科技重大专项(2018ZX10725506); 解放军总医院医疗大数据与人工智能研发项目(2019MBD-024)

**[作者简介]** 王春艳, 医学硕士, 主要从事肝纤维化、肝硬化等方面的研究

**[通信作者]** 纪冬, E-mail: jidg302@126.com; 杨永平, E-mail: yongpingyang@hotmail.com

**[Abstract] Objective** To identify the high-risk factors and establish a nomogram for evaluating significant histological response (SHR) in chronic hepatitis B (CHB) patients receiving entecavir treatment. **Methods** Treatment-naïve CHB patients who were presented to 14 hospitals, from October 2013 to October 2014, were enrolled and treated with entecavir for 72 weeks, prospectively. All the patients who underwent paired biopsies at treatment baseline and week 72 were analyzed. According to whether SHR (Ishak fibrosis score  $F \leq 2$  points and histology activity index HAI  $\leq 4$  points) was obtained during treatment, they were assigned to response group ( $n=160$ ) and non-response group ( $n=567$ ). High-risk factors were identified by multivariate logistic regression, and then were incorporated into a nomogram model. The discrimination, calibration and clinical applicability of nomogram were assessed by concordance index (C-index), calibration curve and clinical decision curve (DCA). **Results** After 72 weeks of treatment, regression of fibrosis, improvement of inflammation, virologic response, alanine aminotransferase (ALT) normalization and HBeAg seroconversion were 51.2%, 74.4%, 86.0%, 83.5% and 13.3%, respectively, however, 49.0% (306/625) of patients with virological response and 43.4% (165/380) of patients with ALT normalization did not achieved regression of fibrosis. Logistic regression analysis showed that baseline age ( $OR=0.978$ , 95%CI 0.958-0.998,  $P=0.030$ ), platelet (PLT) ( $OR=1.005$ , 95%CI 1.001-1.010,  $P=0.030$ ), liver stiffness measurement (LSM) ( $OR=0.931$ , 95%CI 0.892-0.972,  $P=0.001$ ) and 72-week ALT ( $OR=0.980$ , 95%CI 0.964-0.996,  $P=0.016$ ), 72-week LSM ( $OR=0.858$ , 95%CI 0.782-0.941,  $P=0.001$ ) were independent high-risk factors associated with SHR. The C-index of the nomogram model based on the above factors was 0.784, which was significantly better than 72-week AST/PLT ratio (APRI) (0.643), fibrosis-4 (FIB-4) (0.691) and LSM (0.735) alone, and had well-fitted calibration curves and DCA. **Conclusions** Incorporating baseline age, PLT, LSM, 72-week ALT and 72-week LSM, the established individualized nomogram model for evaluating significant histological response in CHB patients receiving antiviral therapy has good predictive performance and can reduce the need of liver biopsy.

**[Key words]** hepatitis B, chronic; entecavir; histological response; nomogram

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是目前全球重大的公共卫生问题。据报道,每年约有超过65万人死于HBV相关终末期肝病,包括肝硬化、肝细胞癌等<sup>[1-3]</sup>。目前临床应用核苷(酸)类似物(nucleo(t)ide analogues, NAs)作为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗的主要手段,大多数CHB患者通过抗病毒治疗可获得生化学应答[谷丙转氨酶(ALT)复常]及病毒学应答(HBV DNA持续低于检测值下限)<sup>[4]</sup>,然而越来越多的研究表明,即使获得持续的生化学应答及病毒学应答,部分CHB患者的肝纤维化仍在进展,甚至在获得HBsAg阴转后,仍有一部分CHB患者进展为原发性肝细胞癌<sup>[5]</sup>。

我国的指南及专家共识均指出,CHB的理想治疗目标是获得肝组织学改善,进而降低肝硬化及肝细胞癌的发生风险<sup>[6-7]</sup>。因此,如何评价CHB患者接受抗病毒治疗期间是否获得显著组织学应答(significant histological response, SHR)尤为重要。目前肝活检仍然是评价SHR的金标准,但由于其属于有创性操作,难以普及,且无法实现临床治疗过程中的动态监测<sup>[8-11]</sup>。本研究纳入恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗CHB患者的相关资料,分析SHR的影响因素,并建立无创列线图模型,以期为减少肝活检及将来实现临床治愈提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究数据来源于一项进行中的前

瞻性随机对照双盲试验(注册号: NCT01965418)<sup>[12-13]</sup>。

选取2013年10月—2014年10月解放军总医院第五医学中心等14家医院收治的CHB患者共1000例,所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)》<sup>[14]</sup>的诊断标准。纳入标准:(1)年龄大于18岁且未接受过抗病毒治疗的慢性HBV感染者;(2)符合NAs抗病毒治疗的适应证;(3)接受肝活检;(4)肝纤维化Ishak评分 $\geq 3$ 分,且6个月内未接受抗纤维化治疗。排除标准:(1)合并其他病毒感染;(2)其他类型肝脏疾病;(3)失代偿期肝硬化;(4)具有恶性肿瘤病史;(5)严重的心脏、肾脏或其他脏器的原发疾病或精神系统疾病;(6)妊娠或哺乳期。本研究方案已获解放军总医院第五医学中心伦理委员会(批件号2018101D)以及其他13家参与医院伦理委员会审批通过,所有患者均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法与观察指标** 所有患者口服ETV(0.5 mg/d)进行抗病毒治疗,并于治疗72周后进行第2次肝活检,排除未完成治疗的患者54例及拒绝第2次肝活检的患者219例,最终纳入727例患者进行研究。收集治疗前、治疗72周后患者的一般资料(包括年龄、性别、体重指数等)及实验室指标,包括血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)、血小板计数(PLT)、HBV DNA量、乙型肝炎e抗原(HBeAg)等,并计算谷草转氨酶与血小板比值(APRI)及肝纤维化4因子指数(fibrosis-4, FIB-4)。公式如下:  $APRI=$

(AST/正常值上限 $\times 100$ )/PLT; FIB-4=(年龄 $\times$ AST)/(PLT $\times$ ALT/2)。病毒学应答定义为抗病毒治疗开始后血清HBV DNA $<20$  IU/ml; ALT复常率定义为基线ALT升高亚组中ALT恢复正常患者的百分比; HBeAg血清学转换定义为基线HBeAg阳性亚组中HBeAg转阴并且抗HBe转阳。

**1.3 肝组织学检查** 采用超声引导下经皮肝穿刺活检,使用一次性16G活检针,要求肝组织长度 $\geq 15$  mm,至少包括11个汇管区<sup>[15]</sup>,由两位病理医师集中进行双盲法阅片。肝脏炎症活动指数(histology activity index, HAI)及纤维化评分分级参照Ishak评分系统判定<sup>[16-17]</sup>,炎症改善定义为治疗后Ishak炎症活动指数降低 $\geq 2$ 分,肝纤维化逆转定义为治疗后Ishak纤维化分级下降 $\geq 1$ 分,SHR定义为治疗后后者 $\leq 2$ 分且前者 $\leq 4$ 分。

**1.4 肝脏弹性检测** 由经验丰富的操作员使用FibroScan®(法国Echosens公司)按照标准操作方法测量肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)。测量时患者取仰卧位,右手抱头,选择右侧腋前线至腋中线第7、8、9肋间,在检测处涂抹耦合剂,将探头贴紧皮肤并与皮肤垂直。连续成功检测10次,取10次有效测量的中位数作为最终LSM值。有效性判定:四分位间距(IQR)小于中位数的30%,成功率(成功检测次数/总检测次数) $\geq 60\%$ <sup>[18]</sup>。LSM下降 $\geq 30\%$ 定义为有临床意义<sup>[19]</sup>。

**1.5 无创列线图模型的创建与检验** 将多因素logistic回归分析筛选的5个影响因素引入R软件,建立评估治疗72周获得SHR的个体化列线图模型,并绘制校准曲线及临床决策曲线(decision curve analyses, DCA)。通过Bootstrap自抽样法对模型进行内部验证,用一致性指数(concordance index, C指数)、校准曲线及DCA曲线<sup>[20]</sup>来评价列线图的区分度、校准度及临床实用性。

**1.6 统计学处理** 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组比较采用独立样本 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资

料以例(%)表示,两组比较采用 $\chi^2$ 检验。通过多因素logistic回归模型,采用进入法筛选SHR的相关因素,采用R语言(v3.6.1)的RMS程序包构建列线图模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组CHB初治患者一般资料比较** 本组727例患者中,男497例(68.4%),女230例(31.6%),平均年龄(42.2 $\pm$ 9.8)岁,HBeAg阳性415例(57.1%),ALT升高455例(62.6%),其他资料见表1。其中ALT正常的272例CHB患者中72.4%(197/272)有显著肝脏炎症(HAI $\geq 5$ 分),57.7%(152/272)有肝硬化(F $\geq 5$ 分)。根据治疗72周后是否获得SHR,将727例患者分为无应答组( $n=567$ )与应答组( $n=160$ ),两组年龄、性别、体重指数、HBV DNA量、TBIL、PLT、LSM、Ishak炎症活动指数、Ishak纤维化分级及肝硬化比例差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而两组ALT、AST水平及HBeAg阳性、ALT升高比例差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1)。

**2.2 两组CHB初治患者的临床结局比较** 治疗72周后,所有患者的总体纤维化逆转率为51.2%(372/727),炎症改善率为74.4%(541/727),病毒学应答率为86.0%(625/727),ALT复常率为83.5%(380/455),HBeAg血清学转换率为13.3%(55/415)。其中获得病毒学应答的625例患者中,306例(49.0%)经病理学检查证实未获得纤维化逆转;ALT复常的380例患者中,342例(90.0%)获得组织学炎症改善,但165例(43.4%)未获得纤维化逆转(图1)。应答组的纤维化逆转率、炎症改善率、ALT复常率均高于无应答组,两组ALT、AST、TBIL、PLT及LSM差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组LSM降低 $\geq 30\%$ 的比例、病毒学应答率及HBeAg血清学转换率差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表2)。53.8%(391/727)的患者LSM降低 $\geq 30\%$ ,但其中只有53.1%(85/160)被组织学证实,46.9%(75/160)为假阳性。

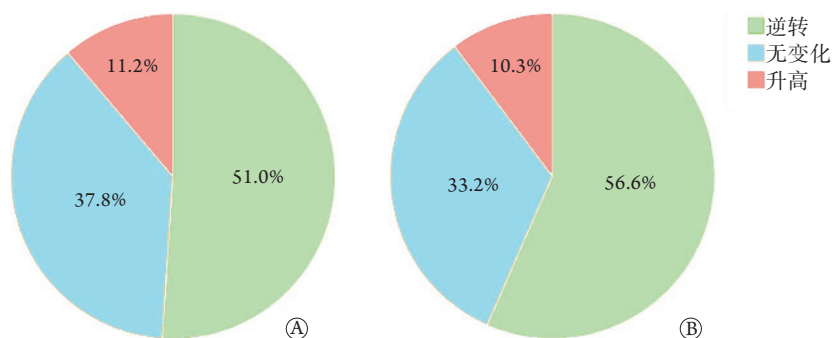


图1 病毒学应答(A)与谷丙转氨酶复常(B)患者的肝组织纤维化逆转比例

Fig.1 Reversal ratio of liver fibrosis in patients with virologic response (A) and ALT normalization (B)

表1 两组CHB初治患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the general data between two groups of CHB patients

指标	全部(n=727)	无应答组(n=567)	应答组(n=160)	t/Z/ $\chi^2$	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	42.2 ± 9.8	43.1 ± 9.3	39.2 ± 11.1	4.466	<0.001
男性[例(%)]	497(68.4)	398(70.2)	99(61.9)	3.993	0.046
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	23.5 ± 3.4	23.6 ± 3.5	22.9 ± 3.3	2.268	0.024
HBV DNA量(log <sub>10</sub> IU/ml, $\bar{x}\pm s$ )	6.1 ± 1.6	6.0 ± 1.6	6.5 ± 1.8	-2.964	0.003
ALT[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	51(32, 97)	53(32, 95)	49(28, 104)	-0.003	0.998
AST[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	43(29, 74)	44(30, 74)	38(29, 71)	-1.941	0.052
TBIL[ $\mu$ mol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	14.0(10.8, 18.6)	14.0(11.0, 19.0)	13.3(9.0, 17.2)	-2.751	0.006
PLT[ $\times 10^9$ /L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	157(119, 198)	149(113, 189)	188(152, 222)	-7.529	<0.001
LSM[kPa, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	9.7(6.8, 16.1)	11.4(7.6, 17.6)	6.9(5.6, 9.4)	-8.964	<0.001
HBeAg阳性[例(%)]	415(57.1)	317(55.9)	98(61.3)	1.453	0.228
ALT升高[例(%)]	455(62.6)	352(62.1)	103(64.4)	0.280	0.596
Ishak炎症活动指数[例(%)]				14.366	0.001
0~4分	129(17.7)	88(15.5)	41(25.6)		
5~8分	424(58.3)	329(58.0)	95(59.4)		
9~12分	161(22.2)	138(24.3)	23(14.4)		
13~18分	13(1.8)	12(2.1)	1(0.6)		
Ishak纤维化分级[例(%)]				138.135	<0.001
3分	188(25.9)	96(16.9)	92(57.5)		
4分	134(18.4)	95(16.8)	39(24.4)		
5分	157(21.6)	139(24.5)	18(11.2)		
6分	248(34.1)	237(41.8)	11(6.9)		
肝硬化[例(%)]	405(55.7)	376(66.3)	29(18.1)	117.441	<0.001

CHB. 慢性乙型肝炎; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; TBIL. 总胆红素; PLT. 血小板计数; LSM. 肝脏硬度值; HBeAg. 乙型肝炎e抗原

表2 两组CHB初治患者治疗72周后的临床结局比较

Tab.2 The clinical outcomes in two groups of CHB patients after 72 weeks of treatment

指标	全部(n=727)	无应答组(n=567)	应答组(n=160)	Z/ $\chi^2$	P
ALT[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	24(17, 33)	25(18, 34)	20(16, 27)	-4.083	<0.001
AST[U/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	25(20, 30)	25(21, 31)	23(19, 27)	-4.453	<0.001
TBIL[ $\mu$ mol/L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	13.2(10.2, 17.5)	13.3(10.5, 17.5)	12.3(9.2, 17.0)	-2.018	0.044
PLT[ $\times 10^9$ /L, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	176(133, 216)	168(126, 206)	206(167, 240)	-7.034	<0.001
LSM[kPa, M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	6.1(4.6, 9.3)	6.7(4.9, 10.6)	4.6(3.8, 5.7)	-9.087	<0.001
LSM降低 $\geq 30\%$ [例(%)]	391(53.8)	306(54.0)	85(53.1)	0.036	0.850
肝脏炎症改善[例(%)]	541(74.4)	408(72.0)	133(83.1)	8.174	0.004
纤维化改善[例(%)]	372(51.2)	212(37.4)	160(100.0)	195.775	<0.001
病毒学应答[例(%)]	625(86.0)	493(86.9)	132(82.5)	2.048	0.152
<sup>1</sup> ALT复常[例(%)]	380(83.5)	286(81.2)	94(91.3)	5.802	0.016
<sup>2</sup> HBeAg转换[例(%)]	55(13.3)	38(12.0)	17(17.3)	1.870	0.171

<sup>1</sup>该指标分母为基线ALT异常患者; <sup>2</sup>该指标分母为HBeAg阳性患者; CHB. 慢性乙型肝炎; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; TBIL. 总胆红素; PLT. 血小板计数; LSM. 肝脏硬度值; HBeAg. 乙型肝炎e抗原

**2.3 SHR的影响因素分析** 以表1、2中单因素分析差异有统计学意义的变量为自变量, 以SHR为因变量进行logistic回归分析。结果显示, 基线时的年龄、PLT、LSM, 以及治疗72周后的ALT、LSM为SHR的独立影响因素( $P < 0.05$ , 表3)。

**2.4 列线图制作及检验** 基于2.3中的因素建立的列线图模型的C指数为0.784(95%CI 0.746~0.821), 明显优于单独使用APRI(C指数为0.643, 95%CI 0.686~0.729)、FIB-4(C指数为0.691, 95%CI 0.647~0.736)及LSM(C指数为0.735, 95%CI 0.694~0.776), 差异有统计

表3 影响显著组织学应答的logistic回归分析

**Tab.3** Logistic regression analysis for significantly influencing histological response in CHB patients

指标	单因素logistic分析		多因素logistic分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
基线				
年龄	0.960(0.942~0.978)	<0.001	0.978(0.958~0.998)	0.030
男性	1.451(1.006~2.093)	0.046		
体重指数	0.941(0.891~0.992)	0.024		
HBV DNA量	1.179(1.056~1.315)	0.003		
TBIL	1.000(0.988~1.011)	0.941		
PLT	1.012(1.008~1.015)	<0.001	1.005(1.001~1.010)	0.030
LSM	0.869(0.834~0.905)	<0.001	0.931(0.892~0.972)	0.001
治疗72周				
ALT	0.972(0.957~0.987)	<0.001	0.980(0.964~0.996)	0.016
LSM	0.748(0.688~0.812)	<0.001	0.858(0.782~0.941)	0.001
PLT	1.011(1.007~1.014)	<0.001		

TBIL. 总胆红素; PLT. 血小板计数; LSM. 肝脏硬度值; ALT. 谷丙转氨酶

学意义。校正曲线贴近于理想曲线(对角线), 斜率为1.013, Hosmer-Lemeshow拟合优度检验无统计学意义( $\chi^2=4.316, P=0.828$ )。DCA曲线显示该模型在较广的阈值概率范围内(0.1~0.65), 均高于APRI、FIB-4及LSM, 临床实用性较强(图2)。

### 3 讨论

目前, 核苷(酸)类药物已经广泛应用于CHB患者的抗病毒治疗, 积极的抗病毒治疗可以持续抑制HBV DNA的复制, 减轻肝细胞的炎症损伤, 进而

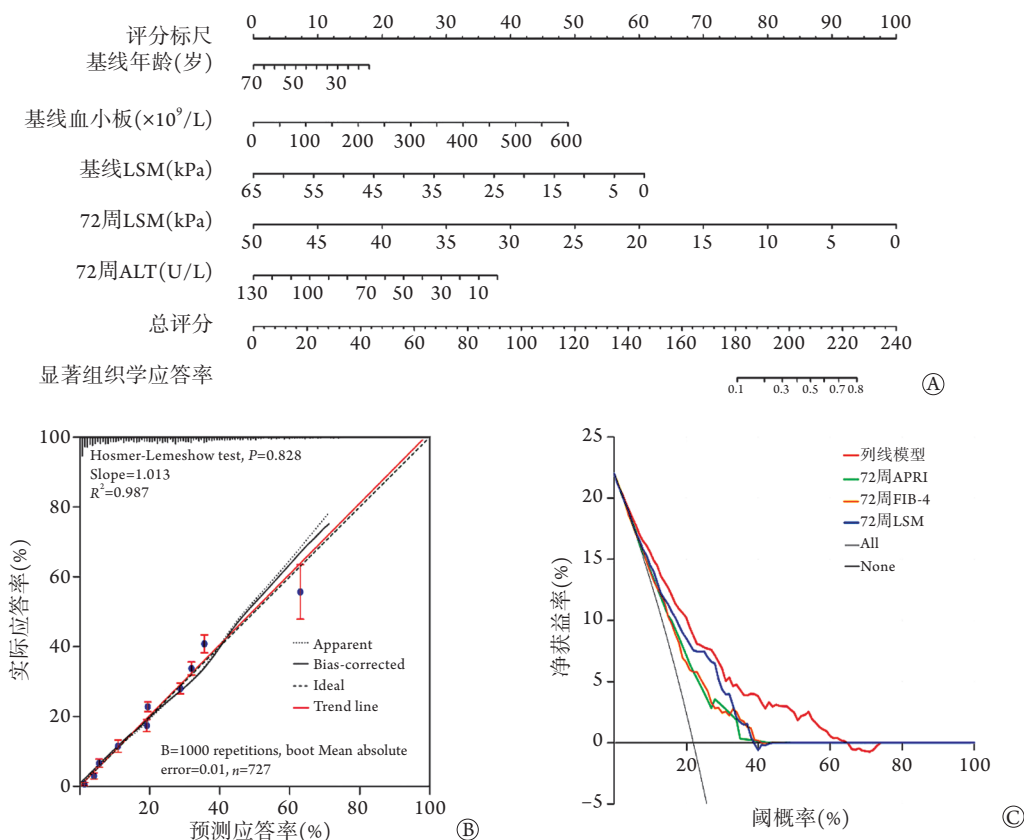


图2 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗72周后获得显著组织学应答的列线图(A)、校正曲线(B)及DCA曲线(C)

Fig.2 A nomogram (A), calibration curve (B) and DCA curve (C) of CHB patients getting significant histological response after 72 weeks of antiviral treatment

APRI. 谷草转氨酶与血小板比值; FIB-4. 肝纤维化4因子指数; LSM. 肝脏硬度值; ALT. 谷丙转氨酶

改善肝纤维化,降低肝细胞癌的发生率<sup>[4,21-22]</sup>。随着抗病毒药物的不断优化,追求的目标不断进步,CHB的临床治愈已成为目前国内外最新指南推荐的理想治疗目标。然而有研究显示,获得持续的生化学应答及病毒学应答并不能真正反映肝组织的病理学改善<sup>[23]</sup>。本课题组前期研究也发现,即使CHB患者在达到停药标准后停药,仍然具有非常高的复发率<sup>[24-25]</sup>。如何更好地评估组织学应答,并将其用于实现临床治愈患者的长期无创随访已成为当前研究的热点之一。

我国指南将肝组织学应答定义为肝组织炎症坏死降低且无肝纤维化评分增高,或纤维化评分降低<sup>[12]</sup>。首先,目前用于评价肝组织炎症活动的无创指标以ALT为主<sup>[26]</sup>,指南推荐对于持续存在ALT异常且HBV DNA阳性的CHB患者需进行抗病毒治疗,但有研究表明,在ALT正常患者中仍有15.7%~50.2%存在明显的肝组织学损伤<sup>[27-29]</sup>,与本研究结果一致。因此单纯采用ALT无法充分反映肝脏炎症程度。其次,评价肝纤维化的无创诊断方法包括LSM、APRI及FIB-4等<sup>[7]</sup>。既往研究表明,LSM能准确识别进展期肝纤维化与早期肝硬化,然而其测定结果受肝脏炎症、重度脂肪变等多种因素的影响<sup>[7,12,30]</sup>。最新研究发现,CHB患者在抗病毒治疗过程中LSM下降并不能准确评价肝纤维化的逆转情况,LSM评价肝纤维化具有一定局限性<sup>[31]</sup>;有研究也指出单独采用APRI、FIB-4评估HBV相关肝纤维化程度的准确性较低<sup>[32]</sup>。本研究是基于国家“十三五”课题中随机对照试验研究的深度挖掘,旨在评价联合使用复方鳖甲软肝片对恩替卡韦初治CHB患者的协同疗效<sup>[12-13]</sup>,以治疗前后的肝活检病理作为评价指标,并建立新的无创列线图模型,用于评估SHR,结果更客观。

本研究最终筛选出SHR的5个独立影响因素,包括基线的年龄、PLT、LSM及治疗72周的ALT、LSM。既往有研究表明,年龄与慢性肝病患者疾病进展相关,年龄越大患者的肝组织炎症及纤维化程度越重<sup>[33-34]</sup>。本研究发现基线年龄与肝组织学应答呈负相关,列线图模型显示,年龄较大的CHB患者经抗病毒治疗后的组织学应答率相对较低,因此,对符合抗病毒适应证的CHB患者应尽早治疗,以获得较高的组织学应答率。PLT及ALT作为APRI、FIB-4的参数之一,已被充分证实与肝纤维化程度有关<sup>[35-36]</sup>,尤其是PLT亦被Baveno VI共识推荐用于无创评估及监测肝硬化门脉高压患者的食管静脉曲张情况<sup>[37-38]</sup>,而静脉曲张程度与患者的预后相关。本研究将PLT、ALT纳入列线图模型,可能更有利于评估CHB患者肝脏疾病的预后。另外,LSM作为

一种成熟的肝纤维化无创诊断技术已广泛应用于临床,我国指南指出“动态评估CHB患者的肝脏疾病严重程度比单次检测更有临床意义”,虽然LSM的诊断效能可能受到多种因素的影响,但准确评估基线及抗病毒治疗过程中LSM的变化对于预测治疗72周后的SHR仍具有重要价值。

本研究建立的列线图模型可将多因素分析结果可视化,并且具有可量化、个体化评估CHB患者抗病毒治疗获得SHR的优势,可作为肝活检的有效替代方式。根据本研究的列线图模型,假设某30岁的CHB患者,基线血小板为 $250 \times 10^9/L$ 、LSM为15 kPa,经NAs抗病毒治疗72周后,LSM为5.5 kPa、ALT为10 U/L,则该患者总得分为206.2分,获得SHR率仅为60%,需要继续抗病毒治疗。为了更好地评价列线图的区分度、校准度,本研究采用内部验证法并进一步绘制校准曲线,结果显示C指数为0.784,高于单独的APRI、FIB-4、LSM,而校正曲线几乎贴于理想曲线,充分证实了模型的准确性良好。另外,本研究通过DCA曲线进一步比较了列线图模型与APRI、FIB-4、LSM的实际临床诊断价值,同样显示出列线图的临床实用性最高。

综上所述,CHB患者接受抗病毒治疗期间获得生化学应答及病毒学应答并不能真正反映肝组织的病理学改善,单独采用LSM无法准确评价肝纤维化的逆转。基于基线年龄、PLT、LSM以及治疗72周后ALT、LSM构建的列线图模型具有良好的准确性,可用于个体化评价CHB患者抗病毒治疗期间的SHR率,减少肝活检,有助于临床医生进一步评估病情、指导临床治疗及随访病情转归,为实现临床治愈提供参考,其临床应用价值较高,值得进一步推广应用。

#### 【参考文献】

- [1] Schweitzer A, Horn J, Horn J, *et al.* Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1546-1555.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
- [3] Liu ZH, Ling XZ, Jiang JN. Research progress of antiviral endpoint markers in chronic hepatitis B[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2020, 40(6): 451-456. [刘志红, 零小樟, 江建宁. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗终点标志物研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(6): 451-456.]
- [4] Chen RJ, Liu Y, Luo D, *et al.* Identification of a novel multidrug-resistance mutation in reverse transcription region of hepatitis B virus[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(6): 633-638. [陈容娟, 刘妍, 罗丹, 等. 乙型肝炎病毒反转录酶区新型多重耐药突变的鉴定[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(6): 633-638.]
- [5] Liu F, Wang XW, Chen L, *et al.* Systematic review with

- meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(12): 1253-1261.
- [6] Chinese Society of Infectious Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The expert consensus on clinical cure (functional cure) of chronic hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(8): 1693-1701. [中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(8): 1693-1701.]
- [7] Wang GQ, Wang FS, Zhuang H, *et al*. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2019) [J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(12): 2648-2669. [王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2648-2669.]
- [8] Lyu XB, Luo HS. Clinical significance of liver biopsy[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 9(10): 1192-1196. [吕小斌, 罗和生. 肝穿刺活检的临床意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(10): 1192-1196.]
- [9] Gill US, Pallett LJ, Kennedy PTF, *et al*. Liver sampling: a vital window into HBV pathogenesis on the path to functional cure[J]. *Gut*, 2018, 67(4): 767-775.
- [10] Lo RC, Kim H. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2017, 23(4): 302-307.
- [11] Song X, Ruan B. Research progress of non-invasive imaging in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2020, 40(5): 433-437. [宋雪, 阮冰. 无创影像学评估慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(5): 433-437.]
- [12] Rong GH, Chen YP, Yu ZJ, *et al*. Synergistic effect of Biejia-Ruangan on fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B treated with entecavir: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(6): 1091-1099.
- [13] Qu JH, Yu ZJ, Li Q, *et al*. Blocking and reversing hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B treated by traditional Chinese medicine (tablets of Biejia Ruangan or RGT): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2014, 15: 438.
- [14] Wang GQ, Wang FS, Cheng J, *et al*. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: 2015 update[J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(12): 1941-1960. [王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1941-1960.]
- [15] Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, *et al*. Liver biopsy[J]. *Hepatology*, 2009, 49(3): 1017-1044.
- [16] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, *et al*. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 1995, 22(6): 696-699.
- [17] Knodell RG, Ishak KG, Black WC, *et al*. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis[J]. *Hepatology*, 1981, 1(5): 431-435.
- [18] European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1): 237-264.
- [19] Wong GL, Wong VW, Choi PC, *et al*. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients[J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(2): 165-172.
- [20] Zhang Z, Rousson V, Lee WC, *et al*. Decision curve analysis: a technical note[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(15): 308.
- [21] Gu HT, Gui HL, Xu LM, *et al*. Clinical effect of Fuzheng Huayu tablets combined with entecavir in the treatment of chronic hepatitis B liver fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(2): 309-313. [顾宏图, 桂红莲, 徐列明, 等. 扶正化瘀片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的效果观察[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 309-313.]
- [22] Ge Z, Ma J, Qiao B, *et al*. Impact of tenofovir antiviral treatment on survival of chronic hepatitis B related hepatocellular carcinoma after hepatectomy in Chinese individuals from Qingdao municipality[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(32): e21454.
- [23] Xu B, Lin LY, Xu GG, *et al*. Long-term lamivudine treatment achieves regression of advanced liver fibrosis/cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(2): 372-378.
- [24] Chen HM, Shao GH. Clinical analysis on safety of drug withdrawal for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside/nucleotide analogues[J]. *China Trop Med*, 2016, 16(8): 807-810. [陈合民, 邵国辉. 核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎安全停药临床研究[J]. *中国热带医学*, 2016, 16(8): 807-810.]
- [25] Liu F, Wang L, Li XY, *et al*. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(3): 456-460.
- [26] Zhang M, Yang JW, Chen HS, *et al*. The effect of losartan on the inflammatory damage through HMGB1 in the hepatocytes stimulated by heat stress[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(3): 285-291. [张明, 杨经文, 陈怀生, 等. 氯沙坦通过HMGB1抑制热打击大鼠肝细胞炎症反应的作用观察[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(3): 285-291.]
- [27] Cheng JL, Wang XL, Yang SG, *et al*. Non-ALT biomarkers for markedly abnormal liver histology among Chinese persistently normal alanine aminotransferase-chronic hepatitis B patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(15): 2802-2810.
- [28] Wu Z, Ma AL, Xie Q, *et al*. Significant histological changes and satisfying antiviral efficacy in chronic hepatitis B virus infection patients with normal alanine aminotransferase. Antiviral therapy decision in chronic HBV patients with normal ALT[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2): 101463.
- [29] Wang CY, Han P, Ji D, *et al*. The efficiency of serum GP73 combined with AST for diagnosing liver inflammation in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2019, 24(2): 133-137. [王春艳, 韩萍, 纪冬, 等. 血清高尔基体蛋白73联合AST对慢性乙型肝炎患者显著肝脏炎症损伤的诊断效能[J]. *肝脏*, 2019, 24(2): 133-137.]
- [30] Fu YM, Ji D, Xiong YR, *et al*. Diagnostic performance of liver stiffness measurement for staging of liver fibrosis of patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Med J Chin PLA*, 2019, 44(8): 671-675. [付懿铭, 纪冬, 熊艺茹, 等. 肝脏弹性检测对非酒精性脂肪性肝炎肝纤维化分期的诊断效能[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(8): 671-675.]
- [31] Ji D, Chen Y, Shang QH, *et al*. Unreliable estimation of fibrosis regression during treatment by liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(8): 1676-1685.
- [32] Dong XQ, Wu Z, Zhao H, *et al*. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in Chinese

- hepatitis B patients[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(2): 297-307.
- [33] Xing YF, Zhou DQ, He JS, *et al*. Clinical and histopathological features of chronic hepatitis B virus infected patients with high HBV-DNA viral load and normal alanine aminotransferase level: a multicentre-based study in China[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203220.
- [34] Wang CY, Yang WC, Tan WH, *et al*. Value of a nomogram model in predicting significant liver injury in patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(7): 1529-1533. [王春艳, 杨武才, 谭文辉, 等. 慢性乙型肝炎免疫耐受期患者显著肝损伤的列线图模型及其预测价值分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(7): 1529-1533.]
- [35] Xiao GQ, Yang JY, Yan LN. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 292-302.
- [36] Wang H, Xue L, Yan R, *et al*. Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese HBV-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(4): e3-e10.
- [37] Chen Y, Wang YJ, Chen YP, *et al*. A novel noninvasive program for staging liver fibrosis in untreated patients with chronic hepatitis B[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(5): 1-12.
- [38] de Franchis R, Faculty BV. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 743-752.

(责任编辑: 熊晓然)