

慢性乙型肝炎患者发生血清HBeAg阴转影响因素分析

顾子杨¹,宋咪²,武悦²,王安辉^{2*},黄长形^{1*}

1.空军军医大学第二附属医院传染病科,陕西 西安 710038;

2.空军军医大学军事预防医学系流行病学教研室,陕西 西安 710032

摘要: **目的** 探索慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者发生血清HBeAg阴转的影响因素,为CHB有效治疗提供依据。**方法** 在空军军医大学第二附属医院传染科门诊收集HBeAg阳性CHB患者,建立观察随访队列,定期随访和检测实验室检查指标,分析HBeAg阳性CHB患者随访期间血清HBeAg变化情况,根据患者血清HBeAg是否发生阴转将研究对象分为病例组(血清HBeAg阴转)和对照组(血清HBeAg未阴转),分析比较两组患者基线资料特点,并采用Cox单因素及多因素回归分析血清HBeAg阴转的影响因素。**结果** 共纳入HBeAg阳性CHB患者634例,共累计随访2 570.01人年,其中发生血清HBeAg阴转237例,平均随访时间为40.92月,血清HBeAg阴转率为9.22/100人年。血清HBeAg阴转组与血清HBeAg未阴转组在HBV家族史、抗病毒治疗、基线WBC、PLT、ALT、AST、T-Bil、GGT、AFP、HBsAg定量、HBeAg定量等指标差异有统计学意义($P<0.05$)。Cox回归结果提示HBV家族史($HR=0.68, 95\% CI: 0.50\sim 0.92, P=0.012$)、ALT($HR=2.06, 95\% CI: 1.52\sim 2.79, P<0.001$)、HBsAg定量($HR=0.68, 95\% CI: 0.48\sim 0.95, P=0.024$)、HBeAg定量($HR=0.48, 95\% CI: 0.31\sim 0.74, P=0.001$)是HBeAg阳性CHB患者HBeAg阴转的独立影响因素。**结论** 无HBV家族史、初始ALT ≥ 80 U/L、HBsAg定量 $< 1\ 000$ IU/mL、HBeAg定量 $< 1\ 000$ C.O.I的HBeAg阳性CHB患者更容易发生血清HBeAg阴转。

关键词:乙型肝炎,慢性;乙型肝炎e抗原;阴转;影响因素**中图分类号:**R512 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-9727(2023)05-456-06**DOI:**10.13604/j.cnki.46-1064/r.2023.05.03

Analysis of influencing factors of serum HBeAg loss in patients with chronic hepatitis B

GU Zi-yang¹, SONG Mi², WU Yue², WANG An-hui², HUANG Chang-xing¹

1.Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China;

2.Department of Epidemiology, School of Public Health of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Corresponding author: WANG An-hui, E-mail: wangah@fmmu.edu.cn; HUANG Chang-xing, E-mail: 13572133011@163.com

Abstract: Objective To explore the influencing factors of serum HBeAg loss in patients with chronic hepatitis B (CHB) and provide evidence for effective treatment of CHB. **Methods** A follow-up cohort of HBeAg-positive CHB patients was established in the Infectious Diseases Outpatient Clinic of hospital. Regular follow-up and laboratory test indicators were collected to analyze the changes of serum HBeAg in HBeAg-positive CHB patients during the follow-up period. The subjects were divided into the case group (serum HBeAg loss) and the control group (serum HBeAg not loss) according to whether serum HBeAg loss occurred. The baseline data characteristics of the two groups were analyzed and compared, and the influencing factors of serum HBeAg loss were analyzed by Cox univariate and multivariate regression. **Results** A total of 634 HBeAg-positive CHB patients were enrolled, with a total follow-up of 2 570.01 person-years. Among them, 237 cases of serum HBeAg loss occurred, with the mean follow-up time of 40.92 months, and the rate of HBeAg loss was 9.22/100 person-years. There were significant differences in HBV family history, antiviral therapy, baseline WBC, PLT, ALT, AST, T-Bil, GGT, AFP, quantitative HBsAg and quantitative HBeAg between serum HBeAg loss group and serum HBeAg not loss group ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that family history of HBV ($HR 0.68, 95\% CI: 0.50\sim 0.92, P=0.012$), ALT ($HR 2.06, 95\% CI: 1.52\sim 2.79, P<0.001$), quantitative HBsAg ($HR 0.68, 95\% CI: 0.48\sim 0.95, P=0.024$), quantitative HBeAg ($HR 0.48, 95\% CI: 0.31\sim 0.74, P=0.001$) were independent influencing factors for HBeAg loss in HBeAg-positive CHB patients. **Conclusions** HBeAg-positive CHB patients without family history of HBV, initial ALT ≥ 80 U/L, quantitative HBsAg $< 1\ 000$ IU/ml, quantitative HBeAg $< 1\ 000$ C.O.I are more likely to have serum HBeAg loss.

Keywords: Chronic hepatitis B; hepatitis B e Antigens; HBeAg loss; influencing factors

目前,我国慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约为2 000~3 000万例,其中部分患者将进

展为肝硬化或肝癌,严重威胁人民健康^[1]。HBeAg阳性CHB患者的血清HBeAg阴转通常预示HBV进入低

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81872670)**作者简介:**顾子杨(1993—),男,硕士,研究方向:传染病流行病学。***通信作者:**王安辉, E-mail: wangah@fmmu.edu.cn; 黄长形, E-mail: 13572133011@163.com

复制阶段,进展为肝硬化和肝癌的风险降低,传染性也更低^[2]。近年来,越来越多的CHB患者接受规范抗病毒治疗,并获得较好的临床结局,但目前HBeAg阳性CHB患者的血清HBeAg阴转率仍相对较低^[3]。因此,探索影响HBeAg阳性CHB患者血清HBeAg阴转的相关因素,对治疗方案的制订以及预后评判有重要意义。本研究基于CHB患者随访队列,采用巢式病例对照的研究方法,分析HBeAg阳性CHB患者随访期间血清HBeAg阴转率,并分析血清HBeAg阴转的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2010年1月—2020年12月于空军军医大学唐都医院感染科门诊就诊的CHB患者。纳入标准为:(1)HBsAg和/或HBVDNA阳性≥6个月;(2)基线血清HBeAg阳性。排除标准:(1)合并HCV、HDV、HIV等其他病原体感染;(2)合并药物性或酒精性肝损害、非酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病等;(3)存在心、肺、肾等其他重要器官恶性肿瘤或衰竭。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 对符合纳入标准的患者,收集其基本信息及临床流行病学资料,并进行定期随访(本次研究数据随访截止时间按2022年3月计),通过医院门诊系统获取患者的检验报告,包括血常规、肝功能、乙肝五项定量等指标。根据随访过程中是否发生血清HBeAg阴转,将初始HBeAg阳性CHB患者分为病例组(随访期间血清HBeAg阴转)和对照组(随访期

间血清HBeAg未阴转)。

1.2.2 流行病学指标说明 吸烟:长期吸烟6个月以上;饮酒:长期饮酒6个月以上且每日饮酒量未达到酒精性肝损害标准;HBV家族史:父母或兄弟姐妹有1人及以上为慢性HBV感染者;抗病毒治疗:使用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗3个月以上。

1.3 统计学分析 采用SPSS26.0软件和Stata17软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数±标准差表示,采用t检验;非正态分布计量资料以M(P₂₅,P₇₅)表示,采用Mann-Whitney U检验;计数资料比较采用χ²检验;影响因素采用Cox回归模型分析;采用Kaplan-Meier生存曲线描述血清HBeAg阴转率随着随访时间的变化情况,运用Log-Rank检验进行生存曲线的组间比较。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入HBeAg阳性CHB患者634例,其中男性467例,女性167例,平均入组年龄(35.71±11.52)岁,平均随访时间49.32个月,累计共随访2570.01人年。其中发生HBeAg阴转237例,平均随访时间40.92个月,阴转率为9.22/100人年。

2.2 病例组与对照组基本特征 病例组和对照组基本特征,见表1。结果显示,无HBV家族史(HR 0.73, 95% CI: 0.54~0.97, P=0.026)、进行抗病毒治疗(HR 1.53, 95% CI: 1.11~2.15, P=0.006)的CHB患者更容易发生HBeAg阴转,而性别、吸烟、饮酒等方面差异无统计学意义,见表2。

表1 病例组与对照组基线特征

Table 1 Baseline characteristics of case group and control group

流行病学资料	例数	对照组	病例组	流行病学资料	例数	对照组	病例组
Epidemiological data	Case number	Control group	Case group	Epidemiological data	Case number	Control group	Case group
年龄/Age/Years				职业 Occupation			
<20	42	20	22	农民 Farmer	130	69	61
20~<30	184	125	59	工人 Worker	78	52	26
30~<40	187	123	64	公职人员 Civil servant	100	55	45
40~<50	147	81	66	商业人员 Businessman	124	83	41
≥50	74	48	26	无业 Freeman	75	47	28
性别 Gender				饮酒 Drinking			
男 Male	467	287	180	是 Yes	25	14	11
女 Female	167	110	57	否 No	482	294	188
文化程度 Educational level				HBV 家族史			
高中以下 Below high school	148	86	62	HBV family history			
高中 High school	146	99	47	有 Yes	216	138	78
高中以上 Above high school	199	118	81	无 No	294	170	124
吸烟 Smoking				抗病毒治疗 Antiviral therapy			
是 Yes	98	56	42	是 Yes	449	262	187
否 No	400	244	156	否 No	180	132	48

2.3 病例组与对照组基线检测指标比较 HBeAg阳性CHB患者白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、丙氨酸转移酶(ALT)、天冬氨酸转移酶(AST)、总胆红素(T-Bil)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、甲胎蛋白(AFP)、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)定量、乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)定量与随访期间血清HBeAg是否发生阴转显著相关,其中WBC、PLT、GGT、AFP虽差异有统计学意义,但大多在正常参考值范围内。而碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TP)、乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)定量在两组间的差异无统计学意义,见表3。

2.4 血清HBeAg阴转影响因素分析 使用Cox回归分析血清HBeAg阴转的影响因素,将连续性变量ALT以80 U/L为界、HBsAg定量以1 000 IU/mL为界、HBeAg定量以1 000 C.O.I为界各分为两组。单因素

Cox回归分析表明,HBV家族史、抗病毒治疗、ALT、HBsAg定量、HBeAg定量均是HBeAg阴转的影响因素,将这些因素纳入Cox回归多因素分析,结果提示HBV家族史(HR 0.68, 95% CI : 0.50~0.92, $P=0.012$)、ALT(HR 2.06, 95% CI : 1.52~2.79, $P<0.001$)、HBsAg定量(HR 0.68, 95% CI : 0.48~0.95, $P=0.024$)、HBeAg定量(HR 0.48, 95% CI : 0.31~0.74, $P=0.001$)是HBeAg阳性CHB患者血清HBeAg阴转的独立影响因素(表4)。使用Kaplan-Meier生存曲线分析四种独立影响因素对HBeAg阳性CHB患者血清HBeAg累积阴转率的影响,结果表明,无HBV家族史($P=0.017$)、ALT \geq 80 U/L($P<0.0001$)、HBsAg定量 <1 000 IU/mL($P=0.0002$)、HBeAg定量 <1 000 C.O.I($P<0.0001$)的CHB患者更容易发生HBeAg阴转(图1)。

表2 不同流行病学指标阴转率对比

Table 2 Comparison of loss rates of different epidemiological indicators

流行病学指标 Epidemiologic factors	随访时间/人年 Follow-up time/person-years	阴转例数 Number of HBeAg loss	阴转率(/100人年) HBeAg loss rates (/100 person-years)	HR(95%CI)	P
性别 Gender				1.21(0.89~1.65)	0.217
男 Male	1 859.86	180	9.68		
女 Female	710.15	57	8.03		
吸烟 Smoking				1.22(0.84~1.72)	0.262
是 Yes	368.26	42	11.40		
否 No	1 664.35	156	9.37		
饮酒 Drinking				1.18(0.58~2.15)	0.582
是 Yes	97.03	11	11.34		
否 No	1 949.63	188	9.64		
HBV家族史 HBV family history				0.73(0.54~0.97)	0.026
有 Yes	954.65	78	8.17		
无 No	1 101.38	124	11.26		
抗病毒治疗 Antiviral therapy				1.53(1.11~2.15)	0.006
是 Yes	1 820.83	187	10.27		
否 No	716.68	48	6.70		

表3 病例组与对照组基线实验室指标对比

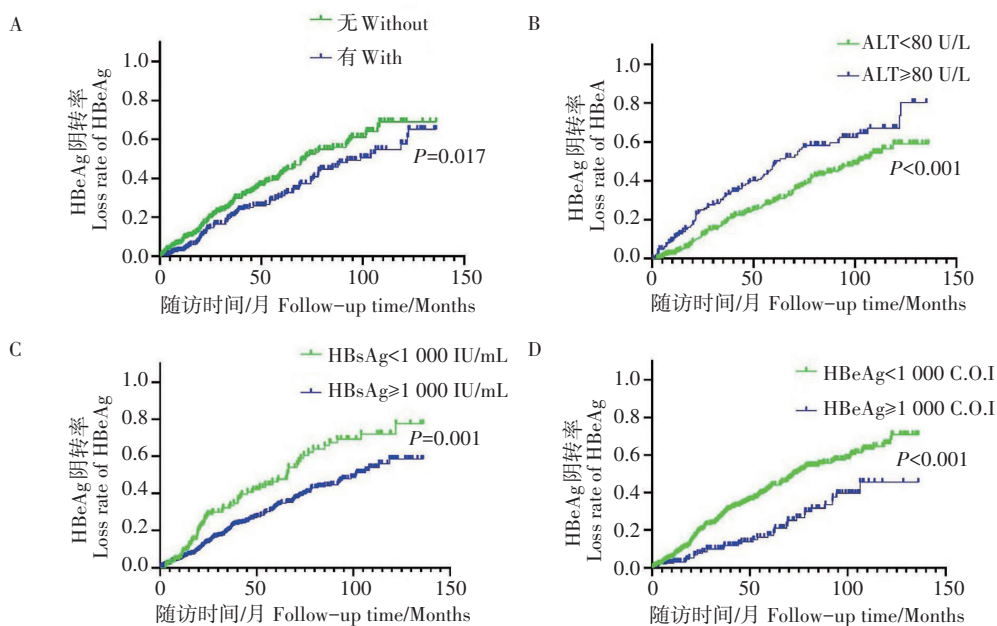
Table 3 Comparison of baseline laboratory indicators between case group and control group

实验室指标 Lab indexes	对照组 Control group	病例组 Case group	Z	P
WBC($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	5.16(4.09, 6.16)	4.77(3.89, 5.87)	2.128	0.033
PLT($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	157(97, 199)	126(77, 180)	3.468	0.001
ALT($U \cdot L^{-1}$)	51(34, 95)	85(38, 248)	2.739	0.006
AST($U \cdot L^{-1}$)	40(31, 65)	66(35, 184)	4.015	<0.001
T-Bil($\mu mol \cdot L^{-1}$)	18(13.3, 25.9)	25.2(16.1, 49.8)	3.863	<0.001
TP($g \cdot L^{-1}$)	70.1(66.9, 74)	69.2(64.5, 72.5)	1.912	0.056
ALP($U \cdot L^{-1}$)	86(70, 111)	99(72, 122)	0.595	0.552
GGT($U \cdot L^{-1}$)	35(21, 64)	50(25, 110)	3.289	0.001
AFP($ng \cdot mL^{-1}$)	3.47(2.3, 6.55)	6.90(2.89, 20.27)	2.445	0.014
HBsAg($\log_{10} IU \cdot mL^{-1}$)	3.50(3.06, 4.19)	3.35(3.02, 3.63)	4.722	<0.001
HBeAg/C.O.I	188.69(17.25, 1 254.88)	22.73(2.79, 364.5)	6.344	<0.001
抗-HBc/C.O.I	11.29(9.24, 293.2)	11.15(9.72, 13.06)	1.315	0.189

表4 COX 回归筛选血清 HBeAg 阴转的影响因素

Table 4 COX regression was used to screen the influencing factors of serum HBeAg loss

变量 Variables	单因素 Univariate analysis		多因素 Multivariate analysis	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄 Age	1.01(0.99~1.02)	0.305	-	
女性 Female	0.82(0.61~1.11)	0.192	-	
吸烟 Smoking	0.81(0.58~1.14)	0.227	-	
饮酒 Drinking	1.19(0.65~2.19)	0.575	-	
HBV 家族史 HBV family history	0.71(0.53~0.94)	0.017	0.68(0.50~0.92)	0.012
抗病毒治疗 Antiviral therapy	1.53(1.11~2.09)	0.009	1.53(0.85~2.76)	0.155
ALT≥80 U/L	1.70(1.30~2.23)	<0.001	2.06(1.52~2.79)	<0.001
HBsAg≥1 000 IU/mL	0.58(0.43~0.78)	<0.001	0.68(0.48~0.95)	0.024
HBeAg≥1 000 C.O.I.	0.46(0.33~0.66)	<0.001	0.48(0.31~0.74)	0.001



A. HBV 家族史; B. ALT; C. HBsAg 定量; D. HBeAg 定量。A. HBV Family history; B. ALT; C. HBsAg quantification; D. HBeAg quantification.

图1 四种独立影响因素对血清 HBeAg 累积阴转率的影响

Fig. 1 Effect of four independent influencing factors on cumulative loss rate of HBeAg

3 讨论

血清 HBeAg 是慢性 HBV 感染者血浆中的一种可溶性病毒蛋白,血清 HBeAg 阴转是清除病毒抗原的重要一环,也是实现 HBV 免疫控制的关键步骤,与 HBeAg 持续阳性的 CHB 患者相比,血清 HBeAg 阴转患者的远期临床预后更好^[4]。本研究纳入 634 例 HBeAg 阳性的 CHB 患者,累计随访 2 570.01 人年,观察获得 HBeAg 阳性 CHB 患者的 HBeAg 阴转率为 9.22/100 人年,在我国《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》中 HBeAg 自然转换率为 2%~15%^[1]。634 例 HBeAg 阳性的 CHB 患者中,男性 467 例,女性 167 例,男女性别比为 2.8:1。年龄主要集中在 20~50 岁年龄组,占比为 81.7%,与国内相关报道基本一致^[5]。

既往临床试验表明,使用核苷(酸)类似物或干扰

素抗病毒治疗可增加血清 HBeAg 的阴转率^[6],本研究中所有进行抗病毒治疗的患者均使用核苷(酸)类似物,单因素分析结果提示使用抗病毒治疗的患者 HBeAg 阴转可能性更高,但将抗病毒治疗纳入多因素回归分析,未发现抗病毒治疗是血清 HBeAg 阴转的独立影响因素,这表明抗病毒治疗可能与其他因素存在共线性关系,例如 ALT 水平高的患者进行抗病毒治疗的可能性更大。同时,每位 CHB 患者用药的具体情况(用药时机、用药时长、是否停药等)不尽相同,因此在观察性研究中很难评估核苷(酸)类似物抗病毒药物对血清 HBeAg 阴转的单独效应。本研究表明无 HBV 家族史的 HBeAg 阳性 CHB 患者更容易发生血清 HBeAg 阴转,而既往文献中未见到类似的报道。此外,慕彩妮等^[7]研究表明曾住院是血清 HBeAg 阴转的

不利因素,而本研究发现有HBV相关住院史的HBeAg阳性CHB患者阴转率更高,这可能是因为有住院史的患者经历了更为严重的CHB急性发作期,机体免疫反应更强烈,促进了血清HBeAg阴转。

血清ALT水平变化可反映肝脏的炎症活动程度,也反映了机体抗HBV免疫应答的强弱,是肝细胞损害的主要标志。多项研究表明^[8-10],ALT水平越高,表明机体免疫反应越强烈,发生血清HBeAg阴转的可能性就越高。本研究发现阴转组基线ALT水平显著高于未阴转组,与之前的研究结论一致。为进一步寻找ALT水平影响血清HBeAg阴转的临界值,我们选取了不同临界值进行分析对比,并综合考虑样本量、简便性等情况,确定将80 U/L(两倍正常值上限)作为临界值,结果表明ALT \geq 80 U/L是HBeAg阳性CHB患者血清HBeAg阴转的独立影响因素,方便临床参考。

乙肝五项定量是血清HBeAg阴转的直观指标,既往研究^[11-12]对HBsAg定量是否影响血清HBeAg阴转的说法不一,本研究结果表明,相比HBsAg \geq 1 000 IU/mL的HBeAg阳性CHB患者,HBsAg $<$ 1 000 IU/mL的患者更容易发生HBeAg阴转。本研究也发现HBeAg $<$ 1 000 C.O.I的CHB患者比HBeAg \geq 1 000 C.O.I的患者阴转率更高,这与既往的研究结论一致^[13]。此外,既往研究^[14-16]表明,抗-HBc定量与肝脏炎症、肝纤维化程度密切相关,而且可以有效预测HBeAg血清学转换,但本研究结果提示病例组与对照组抗-HBc定量差异无统计学意义。

血清中HBV DNA水平是病毒复制及是否有传染性最直观的指标,既往研究^[17-18]表明,进行抗病毒治疗后HBV DNA水平的变化情况对血清HBeAg阴转有重要预测价值。由于本研究中部分患者入组时经过抗病毒治疗后HBV DNA水平已低于检测下线,因此本研究数据中未对HBV DNA水平进行分析。此外,近年来有研究表明^[19-20]乙型肝炎核心相关抗原(HBcrAg)和HBV RNA也是血清HBeAg阴转的有力预测因子,但由于其尚未在临床广泛使用,无法获取相关数据,因此未作讨论,也是本研究的局限所在。

综上所述,对于HBeAg阳性的CHB患者,无HBV家族史、ALT \geq 80 U/L、HBsAg定量 $<$ 1 000 IU/mL、HBeAg定量 $<$ 1 000 C.O.I是HBeAg阳性CHB患者血清HBeAg阴转的有利因素,通过观察这些指标,可以在一定程度上判断CHB患者的病情进展和临床转归,为临床诊疗提供参考。

伦理批准和患者知情同意 本研究获得空军军医大学第二附属医院医学伦理委员会批准(伦理批准号:KY20183200-1)。患者基本信息的采集、患者家属和邻居的流行病学调查和血样采集获得受检者或其家属的知情同意

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
WANG G Q, WANG F S, 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.(in Chinese)
- [2] YUEN M F, CHEND S, DUSHEIKOG M, et al. Hepatitis B virus infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18035.
- [3] 蒋莹莹,郑素军.核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎发生HBeAg血清学转换的预测标志物[J].临床肝胆病杂志,2020,36(6):1358-1361.
JIANG Y Y, ZHENG S J. Research advances in predictive markers for HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogues[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(6): 1358-1361.(in Chinese)
- [4] LEE W M, KING W C, JANSSEN L A, et al. Hepatitis B e antigen loss in adults and children with chronic hepatitis B living in North America: a prospective cohort study[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(11): 1526-1538.
- [5] 惠宇,陈碧玉,黄小玲,等.海南省2011—2019年乙肝流行趋势与特征分析[J].中国热带医学,2022,22(5):412-417.
HUI Y, CHEN B Y, HUANG X L, et al. Analysis of the epidemiological trend and characteristics of hepatitis B in Hainan, 2011-2019[J]. China Trop Med, 2022, 22(5): 412-417.(in Chinese)
- [6] AHNS H, MARCELLIN P, MA X L, et al. Hepatitis B surface antigen loss with tenofovir disoproxil fumarate plus peginterferon Alfa-2a: week 120 analysis[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(12): 3487-3497.
- [7] 慕彩妮,王安辉,马黎黎,等.慢性乙肝患者临床转归及影响因素分析[J].中国热带医学,2019,19(10):922-925,951.
MU C N, WANG A H, MA L L, et al. Clinical outcomes and influencing factors in chronic hepatitis B patients[J]. China Trop Med, 2019, 19(10): 922-925, 951.(in Chinese)
- [8] WANG C H, CHANG K K, LIN R C, et al. Consolidation period of 18 months no better at promoting off-treatment durability in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with tenofovir disoproxil fumarate treatment than a 12-month period: a prospective randomized cohort study[J]. Medicine, 2020, 99(18): e19907.
- [9] BRAHMANIA M. Association between severe serum alanine aminotransferase flares and hepatitis B e antigen seroconversion and HBV DNA decrease in untreated patients with chronic HBV infection[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(12): 2541-2551, e2.
- [10] THILAKANATHAN C, KAYES T, DI GIROLAMO J, et al. Predicting hepatitis B e antigen seroconversion after pregnancy—the Syd-PregScore[J]. Liver Int, 2023, 43(1): 69-76.
- [11] CHEN Q, ZHANG J, HUANG J J, et al. Early serum HBsAg drop is a strong predictor of HBeAg seroconversion and HBsAg loss to pegylated interferon Alfa-2a in chronic hepatitis B patients with prior nucleos(t)ide analogue exposure[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 4665-4674.
- [12] LINT C, CHIU Y C, CHIU H C, et al. Clinical utility of hepatitis B surface antigen kinetics in treatment-naïve chronic hepatitis B patients during long-term entecavir therapy[J]. World J Gastroenterol

- ol, 2018, 24(6): 725-736.
- [13] FRIED M W, PIRATVISUTH T, LAU G K, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 428-434.
- [14] ZHAO X G. Baseline serum hepatitis B core antibody level predicts HBeAg seroconversion in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B after antiviral treatment[J]. *Antivir Res*, 2021, 193: 105146.
- [15] CAI S H, LI Z D, YU T, et al. Serum hepatitis B core antibody levels predict HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients with high viral load treated with nucleos(t)ide analogs[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 469-477.
- [16] CHEN H S, WUJ F, SUT H, et al. Baseline level of hepatitis B core antibody predicts spontaneous hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive children with a normal alanine aminotransferase level[J]. *Hepatology*, 2019, 70(6): 1903-1912.
- [17] HUANG Y J. On-treatment HBV DNA level could predict HBeAg-seroclearance in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B with entecavir therapy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(6): 341-346.
- [18] FU X Y, TAND M, LIU C M, et al. Early hepatitis B viral DNA clearance predicts treatment response at week 96[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(16): 2978-2986.
- [19] SONNEVELDM J, VAN OORDG W, VAN CAMPENHOUTM J, et al. Relationship between hepatitis B core-related antigen levels and sustained HBeAg seroconversion in patients treated with nucleos(t)ide analogues[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(7): 828-834.
- [20] WANG X M, WANG Z F, CHI X M, et al. Efficacy of a combination of HBV RNA and HBeAg in predicting HBeAg seroconversion in patients treated with entecavir for 144 weeks[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 99: 171-178.

收稿日期:2022-10-18 编辑:符式刚

(上接第455页)

- 肾病的关联[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2022, 31(4): 341-345.
- ZHANG X P, TIAN F, LIU C, et al. The correlation between in polycyclic aromatic hydrocarbons and idiopathic membranous nephropathy[J]. *Chin J Nephrol Dial & Transplant*, 2022, 31(4): 341-345.(in Chinese)
- [25] 阿力亚·于散. 乌鲁木齐市孕妇多环芳烃暴露对新生儿糖脂代谢的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [26] 吴彬彬, 晏斌, 胡梅, 等. 苯并[a]芘和1-羟基芘诱导人胚胎干细胞分化心肌细胞ROS、CYP基因表达和DNA损伤[J]. *生态毒理学报*, 2020, 15(2): 96-103.
- WU B B, YAN B, HU M, et al. Benzo[a]pyrene and 1-hydroxypyrene induce ROS, CYP gene expression and DNA damage in human embryonic stem cell derived cardiomyocytes[J]. *Asian J Ecotoxicol*, 2020, 15(2): 96-103.(in Chinese)
- [27] ZHANG L, JI X L, DING F, et al. Apoptosis and blood-testis barrier disruption during male reproductive dysfunction induced by PAHs of different molecular weights[J]. *Environ Pollut*, 2022, 300: 118959.
- [28] CHRYSOCHOU E, KANELLOPOULOS P G, KOUKOULAKIS K G, et al. Heart failure and PAHs, OHPAHs, and trace elements levels in human serum: results from a preliminary pilot study in Greek population and the possible impact of air pollution[J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 3207.
- [29] SULTANA O F, LEE S, SEO H, et al. Biodegradation and removal of PAHs by *Bacillus velezensis* isolated from fermented food[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2021, 31(7): 999-1010.
- [30] YOUSEFI M, SHARIATIFAR N, TAJABADI EBRAHIMI M, et al. In vitro removal of polycyclic aromatic hydrocarbons by lactic acid bacteria[J]. *J Appl Microbiol*, 2019, 126(3): 954-964.
- [31] GBEDDY G, GOONETILLEKE A, AYOKO G A, et al. Transformation and degradation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in urban road surfaces: influential factors, implications and recommendations[J]. *Environ Pollut*, 2020, 257: 113510.
- [32] 闫双堆, 刘利军, 曹燕篆, 等. 3株多环芳烃高效降解菌株的分离鉴定及降解特性[J]. *应用生态学报*, 2021, 32(12): 4439-4446.
- YAN S D, LIU L J, CAO Y Z, et al. Isolation, identification, and degradation characteristics of three effective PAHs degradation strains [J]. *Chin J Appl Ecol*, 2021, 32(12): 4439-4446.(in Chinese)
- [33] MENG H, LI G, WEI W, et al. Epigenome-wide DNA methylation signature of benzo[a]pyrene exposure and their mediation roles in benzo[a]pyrene-associated lung cancer development[J]. *J Hazard Mater*, 2021, 416: 125839.

收稿日期:2022-08-30 编辑:符式刚