

基于新型血清学标志物构建列线图评估乙型肝炎 相关肝细胞癌发生风险*

张祥理 王跃帮 常珊碧

(宿迁市第一人民医院·南京医科大学附属宿迁第一人民医院·江苏省人民医院宿迁分院检验科, 江苏 宿迁 223800)

【摘要】 目的 基于新型血清学标志物相关指标评估乙型肝炎相关肝细胞癌发生的危险因素,并构建列线图预测模型。方法 选取 2021 年 11 月—2023 年 11 月宿迁市第一人民医院收治的 180 例乙型肝炎肝硬化患者以及 145 例乙型肝炎相关肝细胞癌患者,按照随机抽样法分为训练集(乙型肝炎肝硬化患者 126 例、乙型肝炎相关肝细胞癌 100 例)、验证集(乙型肝炎肝硬化患者 54 例、乙型肝炎相关肝细胞癌 45 例)。将训练集乙型肝炎肝硬化患者纳入肝硬化组($n=126$)、乙型肝炎相关肝细胞癌患者纳入肝癌组($n=100$)。对比训练集两组患者的临床资料及新型血清学标志物水平[乙型肝炎病毒(HBV)核心相关抗原(HBcrAg)、HBV-pgRNA、乙肝核心抗体(抗-HBc)],Logistic 多因素回归分析 HBV 感染患者发生乙型肝炎相关肝细胞癌的危险因素。基于所得危险因素构建乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险的列线图模型,拟合优度、受试者工作特征曲线(ROC)评估该模型预测效能。结果 训练集中肝癌组与肝硬化组在性别、年龄、BMI、糖尿病史、高血压病史、吸烟史方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$);饮酒史、HBcrAg、HBV-pgRNA、抗-HBc 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 分析结果显示,饮酒史($OR=2.008, 95\%CI:1.342\sim3.061$)、HBcrAg ($OR=6.973, 95\%CI:4.352\sim8.121$)、抗-HBc($OR=5.119, 95\%CI:4.217\sim6.875$)是乙型肝炎相关肝细胞癌发生的危险因素,HBV-pgRNA($OR=0.340, 95\%CI:0.113\sim0.842$)是保护因素($P<0.05$)。训练集 ROC 曲线结果显示,曲线下面积(AUC)为 0.854,敏感度、特异度分别为 84.50%、66.50%;采用验证集患者数据对训练集中乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险列线图模型进行验证,ROC 曲线结果显示 AUC 为 0.835,敏感度、特异度分别为 82.50%、76.50%,训练集、验证集的拟合曲线与理想参考线均基本一致,不可靠性测试 $P=0.326, 0.278$ 。结论 基于新型血清学标志物 HBcrAg、HBV-pgRNA、抗-HBc 构建的风险列线图模型对于乙型肝炎相关肝细胞癌具有较高的预测价值,且模型的校准度、区分度、预测效能均较好。

【关键词】 新型血清标志物;列线图模型;乙型肝炎;肝细胞癌;预测效能

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.11.018

Risk of hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma evaluated by constructing a nomogram based on novel serological markers

ZHANG Xiangli, WANG Yuebang, CHANG Shanbi

(Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Suqian, Suqian Branch of Jiangsu Provincial People's Hospital, The First People's Hospital of Suqian, Nanjing Medical University, Suqian 223800, Jiangsu, China)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the risk factors of hepatitis B-associated liver cancer based on novel serological markers, and construct a nomogram prediction model. **Methods** 180 patients with hepatitis B cirrhosis and 145 patients with hepatitis B related liver cancer admitted to the First People's Hospital of Suqian City from November 2021 to November 2023 were analyzed. According to random sampling method, they were divided into training set (126 patients with hepatitis B cirrhosis and 100 patients with hepatitis B related liver cancer) and verification set (54 patients with hepatitis B cirrhosis and 45 patients with hepatitis B related liver cancer). Patients with hepatitis B cirrhosis in the training set were included in the cirrhosis group ($n=126$) and patients with hepatitis B related liver cancer were included in the liver

基金项目:江苏省科技厅社会发展重点项目(BE2019638)

引用本文:张祥理,王跃帮,常珊碧.基于新型血清学标志物构建列线图评估乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险[J].西部医学,2025,37(11):1668-1672,1677. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.11.018

cancer group ($n=100$). The clinical data and the levels of novel serological markers [HBV core-associated antigen (HBcrAg), HBV-pgRNA, and Hepatitis B core antibody (anti-HBc)] of the two groups in the training set were compared, and the risk factors of hepatitis B-associated liver cancer in HBV infected patients were analyzed by Logistic multivariate regression. A nomogram model of hepatitis B-associated liver cancer risk was constructed based on the obtained risk factors. Goodness of fit and receiver operating characteristic curve (ROC) were used to evaluate the predictive efficacy of the model. **Results** There was no significant difference in gender, age, BMI, diabetes history, hypertension history and smoking history between hepatocellular carcinoma group and cirrhosis group ($P>0.05$). There were significant differences in drinking history, HBcrAg, HBV-pgRNA and anti-HBc levels ($P<0.05$). Logistic analysis showed that drinking history ($OR=2.008$, 95% CI : 1.342~3.061), HBcrAg ($OR=6.973$, 95% CI : 4.352~8.121), anti-HBc ($OR=5.119$, 95% CI : 4.217~6.875) were a risk factors for hepatitis B related liver cancer, and HBV-RNA ($OR=0.340$, 95% CI : 0.113~0.842) was a protective factor ($P<0.05$). The ROC curve of the training set showed that the area under the curve (AUC) was 0.854, and the sensitivity and specificity were 84.50% and 66.50%, respectively. The validation set patient data was used to verify the hepatitis B-related liver cancer risk nomogram model in the training set. ROC curve results showed that AUC was 0.835, sensitivity and specificity were 82.50% and 76.50%, respectively. The fitting curves of the training set and validation set were basically consistent with the ideal reference line. Unreliability test revealed $P=0.326$, 0.278. **Conclusion** The risk nomogram model based on the new serological markers HBcrAg, HBV-pgRNA and anti-HBc have high predictive value for hepatitis B-related liver cancer, and the calibration degree, differentiation degree and predictive efficiency of the model are good.

【Key words】 Novel serum markers; Nomogram model; Hepatitis B; Hepatocellular carcinoma; Predictive effectiveness

乙型肝炎病毒 (Hepatitis B, HBV) 为嗜肝 DNA 病毒,由包膜和核壳体组成。HBV 有较强的传染性,可通过血液、体液、母婴等方式发生传播。病毒在体外环境中依旧有较高的适应性,可耐受一般浓度的消毒剂,60℃ 高温下仍耐受 4 h。HBV 感染的发病机制尚未明确,病毒不能直接杀死肝细胞,但由 HBV 导致的机体自身免疫反应是导致肝细胞损伤的主要原因,可导致肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌等疾病^[1-2]。据统计,全球目前约有 2.57 亿 HBV 感染者,每年超过 88.7 万人死于 HBV 感染所致的相关疾病。我国 70% 以上的肝硬化及 80% 以上的肝细胞癌是由 HBV 感染所致^[3]。近年来,随着医疗卫生条件的改善以及乙肝疫苗的广泛应用,我国乙型肝炎相关肝硬化及肝癌的发病率和死亡率呈下降趋势。但由于 HBV 感染者的肝细胞内持续存在共价闭合环状 DNA (Covalently closed circular DNA, cccDNA),导致 HBV 难以彻底清除,增大了乙型肝炎相关肝细胞癌的发生风险^[4-5]。因此,早期识别乙型肝炎相关肝细胞癌的高危人群,并进行及时干预,有望降低肝细胞癌发生率。随着 HBV 的不断深入研究,新型血清标志物 HBV 核心相关抗原 (Hepatitis B core-related antigen, HBcrAg)、HBV-pgRNA、乙肝核心抗体 (Anti-HBc, 抗-HBc) 逐渐得到临床医师的关注,并有望成为反映肝组织内 cccDNA 水平的新型血清学检测替代物,对疾病的检测、治疗方案的选择及临床疗效的评估具有重要意义^[6-8]。鉴于此,本研究将基于新型血清学标志物

构建列线图评估乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险,以期协助临床鉴别乙型肝炎相关肝细胞癌的高危人群,制定早期干预措施,降低肝细胞癌的发生率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 11 月—2023 年 11 月宿迁市第一人民医院收治的 180 例乙型肝炎肝硬化患者以及 145 例乙型肝炎相关肝细胞癌患者作为研究对象。纳入标准:①符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[9]中关于肝硬化的诊断标准;乙型肝炎相关肝细胞癌患者符合《原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)》^[10]诊断标准^[10]。②患者知情并自愿签署知情同意书。排除标准:①癌细胞发生转移者。②已通过手术、放化疗干预者。③严重心、肾、肺等脏器疾病者。④认知、精神类疾病不能配合研究者。本研究已获得医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 分组 按照随机抽样法将 180 例乙型肝炎肝硬化患者以及 145 例乙型肝炎相关肝细胞癌患者,分为训练集 (乙型肝炎肝硬化患者 126 例、乙型肝炎相关肝细胞癌 100 例)、验证集 (乙型肝炎肝硬化患者 54 例、乙型肝炎相关肝细胞癌 45 例)。又将训练集中乙型肝炎肝硬化患者纳入肝硬化组 ($n=126$)、乙型肝炎相关肝细胞癌患者纳入肝癌组 ($n=100$)。

1.2.2 临床资料收集 收集两组患者临床资料,包括性别、年龄、体质指数 (BMI)、既往病史 (糖尿病、高血压)、吸烟史、饮酒史等。

1.2.3 新型血清学标志物水平检测 采集患者清晨空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离上层血清。采用酶联免疫夹心法检测血清 HBcrAg 水平(试剂:富士瑞必欧株式会社), 检测范围: 3.0 ~ 7.0 log₁₀ U/mL; 荧光定量法检测血清 HBV-pgRNA 水平(试剂盒:上海兆维科技发展有限公司)检测下限为 100 拷贝/mL。化学发光微粒子免疫法检测抗-HBc 水平(厦门万泰凯瑞生物科技有限公司), 检测范围: 100 ~ 100 000 IU/mL。

1.3 观察指标 ①训练集中肝癌组和肝硬化组临床资料、新型血清学标志物水平比较。②Logistic 多因素回归分析训练集中乙型肝炎相关肝细胞癌发生的危险因素。③构建乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险的预测模型。④分别用训练集、验证集患者数据验证这个预测模型的预测效能。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件、R 软件分析数据。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以 *n*(%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, R 软件构建乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险列线图模型, 预测能力及准确性采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评价。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集中肝癌组和肝硬化组临床资料、新型血清学标志物水平比较 训练集中肝癌组与肝硬化组在性别、年龄、BMI、糖尿病史、高血压病史、吸烟史方面比较, 差异无统计学意义(P > 0.05); 饮酒史、HBcrAg、HBV-pgRNA、抗-HBc 水平比较, 差异存在统计学意义(P < 0.05)。见表 1。

2.2 Logistic 多因素回归分析训练集中乙型肝炎相关肝细胞癌发生的危险因素 将表 1 训练集中肝癌组与肝硬化组存在统计学差异的指标(饮酒史、HBcrAg、HBV-pgRNA、抗-HBc)作为自变量(X), 乙型肝炎相关肝细胞癌(发生 = 1, 未发生 = 0)作为因变量(Y)进行 Logistic 分析, 结果显示, 饮酒史、HBcrAg、抗-HBc 是训练集中乙型肝炎相关肝细胞癌发生的危险因素, HBV-pgRNA 是保护因素(P < 0.05)。见表 2。

2.3 构建乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险的预测模型并评估模型预测效能 基于训练集中乙型肝炎相关肝细胞癌发生的影响因素(饮酒史、HBcrAg、HBV-pgRNA、抗-HBc)构建风险列线图模型, 训练集 ROC 曲线结果显示, AUC 为 0.854, 敏感度、特异度分别为 84.50%、66.50%; 采用验证集患者数据对训练集中乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险列线图模型进行验

表 1 训练集中肝癌组和肝硬化组临床资料、新型血清学标志物水平比较 [*n*(×10⁻²), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of clinical data and levels of new serological markers between liver cancer group and cirrhosis group in training concentration

因素	肝癌组 (<i>n</i> =100)	肝硬化组 (<i>n</i> =126)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别			0.104	0.747
男	55(55.00)	72(57.14)		
女	45(45.00)	54(42.86)		
年龄(岁)	57.62±5.13	56.85±5.24	1.107	0.269
BMI(kg/m ²)	22.12±3.24	22.06±3.12	0.141	0.888
糖尿病			3.205	0.073
是	45(45.00)	42(33.33)		
否	54(54.00)	84(66.67)		
高血压			3.344	0.067
是	66(66.00)	68(53.97)		
否	34(34.00)	58(46.03)		
吸烟史			2.534	0.111
是	47(47.00)	46(36.51)		
否	53(53.00)	80(63.49)		
饮酒史			8.498	0.004
是	42(42.00)	30(23.81)		
否	58(58.00)	96(76.19)		
HBcrAg(log ₁₀ IU/mL)	8.15±0.34	6.11±0.27	50.281	<0.001
HBV-pgRNA(log copy/mL)	4.71±0.35	6.25±0.31	35.027	<0.001
抗-HBc(log ₁₀ IU/mL)	4.57±0.16	3.86±0.44	15.345	<0.001

表 2 Logistic 多因素回归分析训练集中乙型肝炎相关肝细胞癌发生的危险因素

Table 2 Logistic multivariate regression analysis of risk factors for hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma in the training set

自变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
饮酒史	0.697	0.462	2.276	<0.001	2.008	1.342~3.061
HBcrAg	1.242	0.761	6.512	<0.001	6.973	4.352~8.121
HBV-pgRNA	-1.078	0.614	3.082	<0.001	0.340	0.113~0.842
抗-HBc	1.633	0.701	5.441	<0.001	5.119	4.217~6.875

证, ROC 曲线结果显示, AUC 为 0.835, 敏感度、特异度分别为 82.50%、76.50%。见图 1~3。

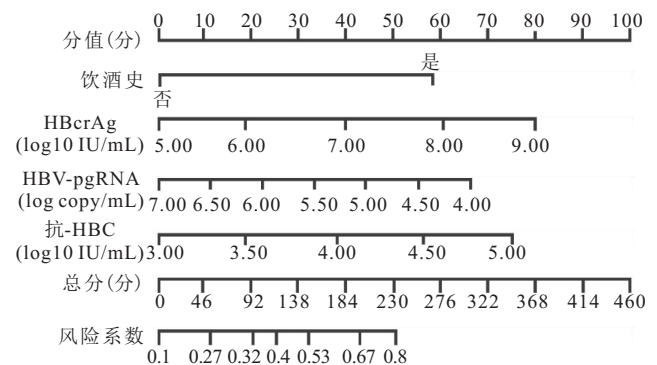


图 1 乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险列线图模型
Figure 1 Hb-associated liver cancer risk profile model

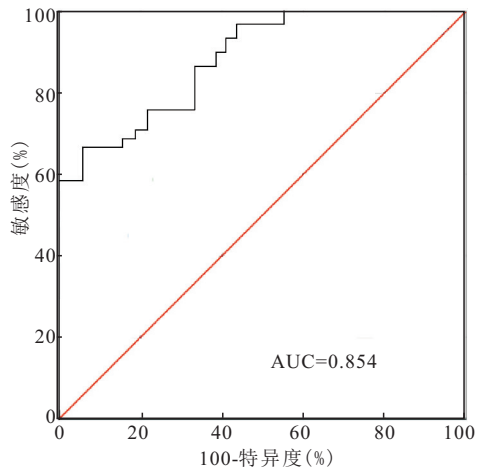


图 2 训练集预测 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve predicted by training set

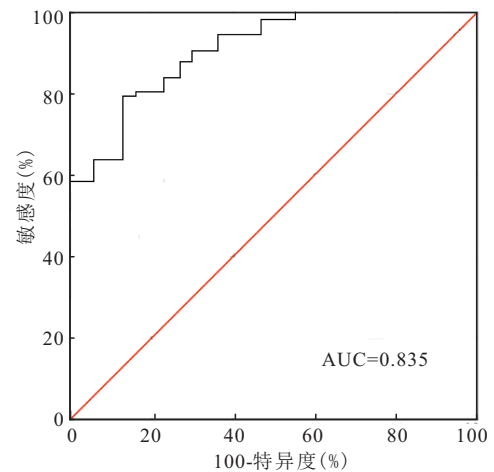


图 3 验证集预测 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve predicted by validation set

2.4 乙型肝炎相关肝细胞癌发生风险列线图模型校准度 训练集、验证集的拟合曲线与理想参考线均基

本一致,不可靠性测试 $P=0.326, 0.278$ 。见图 4~5。

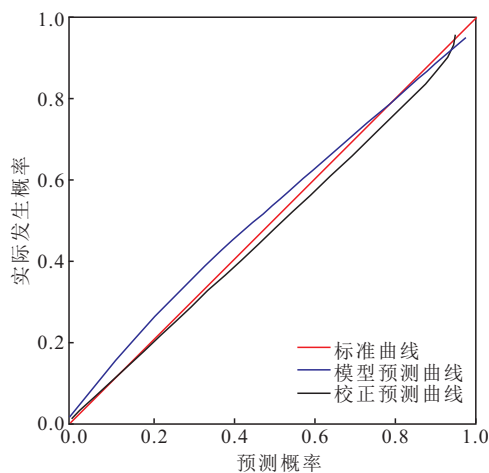


图 4 训练集校正曲线

Figure 4 Correction curve of training set

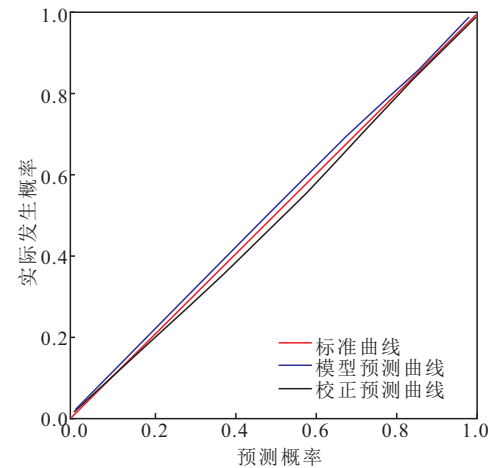


图 5 验证集校正曲线

Figure 5 Verification set correction curve

3 讨论

肝细胞癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,可由多种因素导致,其中以 HBV 感染最为主要,占比高达 90%^[11]。既往临床研究常采用乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)等传统血清学标志物评估乙型肝炎相关疾病的进展与肝细胞癌的分期。虽然这些指标与疾病的进展与转归有一定关系,但随着新型抗 HBV 病毒药物的使用,研究发现,不论 HBV 病毒是否被彻底清除,这些指标多显示抗体为阳性,且这些指标并不能很好的反映出不同时期肝脏疾病的进展情况^[12-13]。随着临床对肝细胞癌研究的不断深入,新型血清标志物 HB-crAg、HBV-pgRNA、抗-HBc 逐渐成为了临床研究的热点。有研究显示,通过检测上述新型 HBV 相关血清标志物,可进行乙型肝炎疾病患者的临床治疗效果

的实时检测,并能预测停药后 HBV 病毒复发情况^[14-16]。

本研究通过检测肝癌组与肝硬化组新型血清学标志物水平发现,两组患者 HBcrAg、HBV-pgRNA、抗-HBc 水平均存在统计学差异。Logistic 多因素回归分析显示,HBcrAg、抗-HBc 为乙型肝炎相关肝细胞癌发生的危险因素,HBV-pgRNA 为保护因素。提示 HBcrAg、HBV-pgRNA、抗-HBc 可在乙型肝炎肝硬化患者中甄别出乙型肝炎相关肝细胞癌的高危人群。HBcrAg 已被证实与肝细胞癌的发展存在相关性,可用于预测肝细胞癌的发生或复发,且 HBcrAg 水平不受核苷酸等类似用药情况的影响,在血清 HBV-DNA 水平检测不到的情况下,HBcrAg 仍可检测到^[17-18]。HBcrAg 是由 HBV 核心抗原(Hepatitis bcoreantigen, HBcAg)、乙型肝炎病毒 e 抗原(Hepati-

tis beantigen, HBeAg) 和前核心 P22cr 蛋白(22 kDa-pre-core protein, P22cr) 共同编码形成, 可在 HBV-DNA 阴性的病毒颗粒中检测出, 对于 HBV 的感染情况有较高的评估价值^[19]。

cccDNA 是乙肝病毒难清除的根本原因, 常规的 HBV-DNA 检测均无法直接反应 cccDNA 的活性及表达量。目前研究认为, HBV-pgRNA 与 cccDNA 水平存在相关性。HBV-pgRNA 是 cccDNA 的直接转录产物, 可定量反应 cccDNA 的活性^[20-21]。在本研究中, 肝硬化组 HBV-pgRNA 水平高于肝癌组。分析原因是由于 HBV 通过刺激机体, 诱导机体产生免疫应答, 进而清除表面抗原水平。随着疾病的进展, HBV 病毒复制活性下降, 导致 HBV-pgRNA 水平也随之下降。

HBV 感染后, 多数患者血清中可检测出抗-HBc, 该抗体是一种敏感的血清学标志物, 也是乙型肝炎急性感染的早期标志^[22-23]。抗-HBc 可分为抗-HBc 免疫球蛋白(Ig)M(抗-HBcIgM)、抗-HBcIgA、抗-HBcIgG 三型, 在 HBV 感染中这几个型依次出现。有研究显示, 肝细胞癌变与 HBV 的持续感染密切相关^[24]。血清中 HBV-DNA 持续阳性时, 宿主免疫状态将发生改变。乙肝病毒的核心抗原可从胞核转移至包膜, 诱导机体不断产生抗-HBcIgM^[2]。因此, 血清中抗-HBc 水平可反应出 HBV 的感染程度, 进而预测肝细胞癌发生的风险性。本研究在明确乙型肝炎相关肝细胞癌发生的危险因素后, 构建了列线图模型, 使用验证集中患者数据对该列线图的可信性、可重复性进行验证。结果显示, 训练集、验证集的拟合曲线与理想参考线均基本一致, 不可靠性测试 $P = 0.326, 0.278$, 提示该模型可信性较好。且训练集 ROC 曲线结果显示, AUC 为 0.854, 敏感度、特异度分别为 84.50%、66.50%; 验证集 ROC 曲线结果显示 AUC 为 0.835, 敏感度、特异度分别为 82.50%、76.50%, 提示该列线图模型在不同病例数据中可得到同样好的预测结果, 预测能力可靠。

4 结论

基于新型血清学标志物 HBcrAg、HBV-pgRNA、抗-HBc 构建的风险列线图模型对于乙型肝炎相关肝癌具有较高的预测价值, 且模型的校准度、区分度、预测效能均较好。临床治疗可根据上述新型血清学指标进行乙型肝炎相关肝细胞癌的筛查。

【参考文献】

[1] LI Y, HE M, WANG Z, *et al.* STING signaling activation inhibits HBV replication and attenuates the severity of liver injury

and HBV-induced fibrosis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(1): 92-107.

- [2] 赵可馨, 徐光文, 李楠, 等. 乙型肝炎病毒阳性肝硬化患者进展为肝细胞肝癌预测模型的建立及验证[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(5): 516-521.
- [3] 国际肝胆胰协会中国分会中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国研究型医院肝胆外科专业委员会, 中国研究型医院病毒与肿瘤专业委员会. 乙型肝炎病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 年版)[J]. *肝脏*, 2023, 28(1): 1-10.
- [4] ZHU Y, ZHAO Y, NING Z, *et al.* Metabolic self-feeding in HBV-associated hepatocarcinoma centered on feedback between circulation lipids and the cellular MAPK/mTOR axis[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 280.
- [5] NOVERATI N, BASHIR-HAMIDU R, HALEGOUA-DEMARIO D, *et al.* Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma and Chronic Stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3917.
- [6] LIAO H, LI L, ZHENG W V, *et al.* Characteristics of HBV Novel Serum Markers across Distinct Phases in Treatment-Naive Chronic HBV-Infected Patients [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 4133283.
- [7] CHANG K C, LIN M T, WANG J H, *et al.* HBcrAg Predicts Hepatocellular Carcinoma Development in Chronic B Hepatitis Related Liver Cirrhosis Patients Undergoing Long-Term Effective Anti-Viral[J]. *Viruses*, 2022, 14(12): 2671.
- [8] ANDERSON M, STEC M, THI E P, *et al.* Measuring hepatitis B pgRNA stability using an updated automated HBV pgRNA assay with increased sensitivity[J]. *Hepatol Commun*, 2023, 7(4): e0099.
- [9] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(12): 711-736.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(4): 367-388.
- [11] BROHOLM M, MATHIASSEN A S, APOL Á D, *et al.* The Adaptive Immune Response in Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma Is Characterized by Dysfunctional and Exhausted HBV-Specific T Cells[J]. *Viruses*, 2024, 16(5): 707.
- [12] SHEN J, DAI J, ZHANG Y, *et al.* Baseline HBV-DNA load plus AST/ALT ratio predicts prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma after hepatectomy: A multicentre study[J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(11): 1587-1596.
- [13] WANG J, PAN Y, XIONG Y, *et al.* Letter: Association of persistently high HBsAg levels during HBeAg-seropositive stage and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 59(11): 1457-1458.
- [14] 王扬, 廖昊, 邓中平, 等. 基线 HBV 血清标志物联合评分对核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者 HBeAg 血清学转换的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(5): 1070-1075.
- [15] LAI X, OUYANG W, LI S, *et al.* Predictive role of early treatment dynamics of HBV RNA and HBcrAg for HBeAg seroconversion in children with chronic hepatitis B[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(5): e29670.

联系密切,血清 KL-6 可作为预测 CTD-ILD 的有效指标。

【参考文献】

- [1] 王庆保,朱俊,张兰慧,等.血清肿瘤标志物对类风湿性关节炎相关间质性肺病的诊断价值研究[J].中国现代医学杂志,2024,34(10):66-71.
- [2] MAHER T M, TUDOR V A, SAUNDERS P, *et al.* Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(1): 45-54.
- [3] 王冬梅,袁宝军,高利常,等. CTD-ILD 患者血清 YKL-40 和 CCL18 水平的变化及意义[J].天津医药,2023,51(2):198-202.
- [4] CAMBIER M, HENKET M, FRIX A N, *et al.* Increased KL-6 levels in moderate to severe COVID-19 infection[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0273107.
- [5] 邹庆华,路跃武,周京国,等. 结缔组织病相关间质性肺疾病诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(11):1217-1223.
- [6] LEY B, RYERSON C J, VITTINGHOFF E, *et al.* A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(10): 684-691.
- [7] 颜菲,范观止,刘一平,等.血清肿瘤标志物检测在结缔组织病相关间质性肺病患者中的临床意义[J].中国医科大学学报,2023,52(2):153-159.
- [8] WEI F Q, ZHANG X R, YANG S N, *et al.* Evaluation of the clinical value of KL-6 and tumor markers in primary sjögren's syndrome complicated with interstitial lung disease[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(15): 4926.
- [9] 郭红红,金红阳,曹珊,等.结缔组织病相关间质性肺疾病的 HRCT 定量评估方法对比[J].放射学实践,2023,38(11):1399-1408.
- [10] EL-BEHEIDY R, DOMOUKY A M, ZIDAN H, *et al.* Serum KL-6 as predictive and prognostic marker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study[J]. *Reumatismo*, 2021, 73(3). DOI: 10.4081/REUMATISMO.2021.1399.
- [11] PARK H K, YOON C S, NA Y O, *et al.* Serum KL-6 levels predict the occurrence and severity of treatment-related interstitial lung disease in lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 18126.
- [12] 宿利清,王立红,高俊珍,等.血清 KL-6 水平对类风湿关节炎合并间质性肺病的预测及其与预后的关系[J].中国免疫学杂志,2024,40(5):1108-1113.
- [13] XING H F, LIANG H P. The clinical value of KL-6 for predicting the occurrence and severity of connective tissue disease-associated interstitial lung disease is not affected by CTD type or treatment[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17792.
- [14] 任英,胡银秀,李羽,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值与结缔组织病相关间质性肺疾病活动性的关系[J].空军军医大学学报,2023(1):82-86.
- [15] SHADRACH B J, DUTT N, ELHENCE P, *et al.* Clinical utility of bronchoalveolar lavage neutrophilia and biomarkers for evaluating severity of chronic fibrosing interstitial lung diseases [J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e42162.
- [16] KARADENIZ H, AVANOĞLU GÜLER A, ÖZGER H S, *et al.* The prognostic value of lung injury and fibrosis markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 patients[J]. *Biomark Insights*, 2022, 17: 11772719221135443.
- [17] 翁翠琦,陈玉梅,蒋蕾,等.小儿肺炎支原体肺炎血清 CRP、PCT、ESR 水平与病情严重程度的关系[J].中华医院感染学杂志,2022,32(8):1220-1223.
- [18] 丁苗,陈群.老年重症肺炎患者血清 D-二聚体、IL-6、BNP 和 ChE 水平及与病情严重程度及预后的关系[J].中国老年学杂志,2024,44(4):819-821.
- [19] 申福国,杨钰,孔维丽,等.肺结核病合并骨结核患者血清中 KL-6 和 OPN 表达及临床意义[J].中国防痨杂志,2024,46(S1):91-93.
- [20] BALCI A, DÜZ ME, VURMAZ A, *et al.* Comprehensive biomarker analysis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung disease with healthy individuals[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(12): 5468-5479.
- (收稿日期:2024-10-14;修回日期:2025-09-05;编辑:刘灵敏)
- (上接第 1672 页)
- [16] WANG Y H, TANG H, CHEN E Q. Quantitative Measurement of Serum HBcrAg Can Be Used to Assess the Feasibility of Safe Discontinuation of Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B[J]. *Viruses*, 2024, 16(4): 529.
- [17] LIN J, JIANG S, CHEN X, *et al.* The significance of detecting HBV pgRNA and HBcrAg in HBV patients treated with NAs [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(14): 37752.
- [18] OHKUBO M, FUKUDA K, CHIBA S, *et al.* Impact of HBcrAg levels on HBsAg seroconversion after HBV rebound: a case report[J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2023, 9(1): 52.
- [19] SUZUKI T, MATSUURA K, WATANABE T, *et al.* Kinetics of HBcrAg and HBsAg using highly sensitive iTACT assays in chronic hepatitis B patients with HBsAg seroclearance [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(9): e29109.
- [20] 林欣其,肖丽. HBV pgRNA 在慢性乙型肝炎感染者治疗中的临床价值[J].肝脏,2024,29(2):240-243.
- [21] 陈慧娟,李伟,陈家盛,等.慢性乙型肝炎病人经核苷(酸)药物治疗后血清 HBVpgRNA 的检测及其临床意义[J].蚌埠医学院学报,2023,48(7):913-916,921.
- [22] KAN K, WONG D K, HUI R W, *et al.* Anti-HBc: a significant host predictor of spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients - a retrospective longitudinal study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 348.
- [23] PAPANICOLAOU G V, LEKAKIS V, VOULGARIS T, *et al.* Hepatitis B virus reactivation associated with new classes of immunosuppressants and immunomodulators: A systematic review, meta-analysis, and expert opinion[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1670-1689.
- [24] 易世豪,文娟,王欢.肝脏类器官在乙型肝炎病毒研究中的应用进展[J].遵义医科大学学报,2025,48(4):408-413.
- (收稿日期:2024-06-04;修回日期:2025-09-05;编辑:刘灵敏)