

• 短篇论著 •

外周血 BAFF、CXCL13 水平与慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗效果的关系^{*}

王 芳¹, 余大莲¹, 蔡晓峰¹, 师 伟¹, 董雪莲²

青海省中医院:1. 检验科;2. 肝病科, 青海西宁 810000

摘要:目的 探讨外周血 B 细胞活化因子(BAFF)、C-X-C 基序趋化因子配体 13(CXCL13)水平与慢性乙型肝炎(CHB)患者抗病毒治疗效果的关系。方法 采用前瞻性队列研究法, 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月该院收治的 239 例 CHB 患者(CHB 组)和 62 例体检健康志愿者(对照组)作为研究对象。CHB 患者接受至少 24 周抗病毒治疗, 检测治疗前(对照组体检日)外周血 BAFF、CXCL13 水平, 治疗期间每 12 周评估病毒学应答直至疗程结束后 24 周, 统计治疗反应。应用多因素 Logistic 回归分析影响 CHB 患者抗病毒治疗效果的因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 BAFF、CXCL13 对 CHB 患者抗病毒治疗效果的预测价值。结果 CHB 组治疗前外周血 BAFF、CXCL13 水平均高于对照组($P < 0.05$)。中途失访 7 例, 其余 232 例患者中治愈 72 例, 治愈率 31.03%。未治愈组治疗前外周血 BAFF、CXCL13 水平均低于治愈组($P < 0.05$)。高基线乙型肝炎表面抗原(HBsAg)水平是 CHB 患者抗病毒治疗未治愈的危险因素($P < 0.05$), 高水平 BAFF、高水平 CXCL13、高治疗 24 周时 HBsAg 差值(Δ HBSAg)是其保护因素($P < 0.05$)。BAFF、CXCL13 联合预测 CHB 患者抗病毒治疗未治愈的曲线下面积为 0.879, 大于 BAFF、CXCL13 单独预测($Z = 3.014, 2.229$, 均 $P < 0.05$)。结论 低水平 BAFF、CXCL13 与 CHB 患者抗病毒治疗未治愈有关, 二者联合可预测 CHB 患者抗病毒治疗疗效。

关键词:慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; B 细胞活化因子; C-X-C 基序趋化因子配体 13

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.01.019

文章编号:1673-4130(2026)01-0109-05

中图法分类号:R512.62

文献标志码:A

慢性乙型肝炎(CHB)是肝硬化及肝细胞癌的主要病因, 据估计, 2019 年全球因 CHB 相关肝硬化死亡 331 000 例, 因 CHB 相关肝细胞癌死亡 192 000 例^[1]。目前 CHB 的治疗主要以核苷(酸)类似物(NAs)、干扰素药物治疗为主, 聚乙二醇干扰素 α (Peg-IFN α)是一种兼具免疫调节和抗病毒治疗的药物, 具有出色的耐受性和良好的安全性, 但难以实现乙型肝炎病毒(HBV)的根除或乙型肝炎表面抗原(HBsAg)的清除, 且存在抗病毒耐药及停药后病毒学复发等问题^[2-3]。因此, 精准识别抗病毒治疗应答的生物标志物已成为优化 CHB 管理的关键临床需求。B 细胞活化因子(BAFF)是 B 细胞活化的必需细胞因子, 循环 BAFF 水平的增加与自身免疫和慢性炎症性疾病有关^[4]。有研究表明, CHB 患者血浆 BAFF 水平显著升高, 并与 HBV 相关肝细胞癌患者的低生存率相关^[5]。C-X-C 基序趋化因子配体 13(CXCL13)是 B 细胞运输的主要调节因子, 在 HBV 清除过程中发挥关键作用。有研究显示, HBV 感染可刺激 CXCL13 的表达^[6], 且 CXCL13 水平升高与 HBsAg 水平下降相关^[7]。然而, 目前关于 BAFF、CXCL13 与 CHB 患者抗病毒治疗疗效关系的研究较少。本研究拟探讨 BAFF、CXCL13 在抗病毒治疗疗效评估中的

价值, 旨在为临床治疗及管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性研究设计, 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月本院收治的 239 例 CHB 患者(CHB 组), 其中男 187 例, 女 52 例; 年龄 29~65 岁, 平均(49.05 \pm 10.46)岁。纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[8];(2)乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)阳性;(3)接受抗病毒治疗至少 24 周;(4)年龄 18 岁以上。排除标准:(1)其他病毒如丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒的合并感染;(2)失代偿性肝硬化、肝细胞癌、自身免疫性肝病;(3)妊娠期及哺乳期女性;(4)心血管疾病;(5)既往聚乙二醇干扰素 α -2b(Peg-IFN α -2b)治疗史或对 Peg-IFN α -2b 过敏。另选取同一时期于本院体检科体检的 62 例健康志愿者为对照组, 均排除病毒性肝炎、肝硬化、肝癌等肝脏疾病及其他系统性疾病, 其中男 47 例, 女 15 例; 年龄 30~66 岁, 平均(48.15 \pm 9.73)岁。CHB 组和对照组基线资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究根据《世界医学协会赫尔辛基宣言》和国际协调委员会良好临床实践指导原则进行, 获得本院伦理委员会批准(批号:L20180038)和研究对象书面知情同意。

* 基金项目:青海省卫生健康系统指导性计划项目(2022-wjzdx-21)。

1.2 外周血 BAFF、CXCL13 和常规实验室指标检测 CHB 组抗病毒治疗前(对照组体检日)采集空腹静脉血送检验科完善实验室检查。取 2 mL 静脉血注入含乙二胺四乙酸的抗凝试管混匀,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测外周血 BAFF(试剂盒购自上海白益生物科技有限公司,货号:MA463521)和 CXCL13(试剂盒购自上海研启生物科技有限公司,货号:ZK462351)水平,检测仪器为 EnVision 多功能酶标仪(英国 PerkinElmer 公司)。另取 3 mL 静脉血注入真空采血管,采用自然沉降法析出血清,经离心(3 000 r/min,半径 10 cm,离心时间 5 min)后取上清液,于-20 °C 保存待检。血清 HBV DNA 水平采用 Cobas TaqMan 系统(瑞士罗氏公司)检测,试剂盒购自广州达安基因股份有限公司,检测下限为 20 IU/mL;HBsAg 水平通过电化学发光法在 cobas e 411 自动免疫分析仪(瑞士罗氏公司)上检测。采用 BS-2000M 全自动生化分析仪(深圳迈瑞国际医疗股份有限公司)检测总胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST);采用 BC 7300 全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞国际医疗股份有限公司)检测血小板计数、红细胞计数、白细胞计数;采用 ExC810 全自动凝血分析仪(深圳迈瑞国际医疗股份有限公司)检测凝血酶原时间、国际标准化比值。通过 ELISA 检测血清免疫球蛋白 G(试剂盒购自上海臻科生物科技有限公司,货号:ZK-1595)、免疫球蛋白 A(试剂盒购自上海联硕生物科技有限公司,货号:AE90714Hu-48T)、免疫球蛋白 M(试剂盒购自上海瑞番生物科技有限公司,货号:RF2439)水平。

1.3 抗病毒治疗疗效评估 CHB 患者接受抗病毒治疗,治疗方案:Peg-IFN α -2b 注射液(美国默沙东药厂有限公司,S20120063,80 微克/支)180 μ g 皮下注射,每周 1 次,持续治疗不少于 24 周。治疗期间每 3 个月检测 1 次肝功能、HBsAb、乙型肝炎病毒核糖核酸(HBV RNA)和 HBeAg,评估病毒学应答直至停药后 24 周。停药标准^[9]:(1)若 HBsAg 转阴(<0.05 IU/mL),HBV RNA 定量检测值低于最低检测值(即 HBV RNA 阴性),再继续治疗 3 个月后停药;(2)治疗 24 周时 HBsAg 下降<1 log IU/mL;(3)治疗 12 周或 24 周时 HBsAg 下降至<200 IU/mL 或下降>1 log IU/mL 时,持续治疗不超过 96 周;(4)出现严重不良反应者应停止治疗。以停药治疗后 HBV DNA 定量检测值低于最低检测值,并且出现血清 HBsAg 转阴,肝功能恢复正常为临床治愈^[8]。根据临床治愈情况将患者归为治愈组、未治愈组。

1.4 临床资料收集 收集患者年龄、性别、基线实验室数据[HBSAg、HBV DNA、TBil、血小板计数、红细胞计数、白细胞计数、国际标准化比值],治疗 12 周时

HBsAg 差值(Δ HBsAg)、治疗 24 周时 HBsAg 差值(Δ HBsAg)、治疗 12 周时 HBV RNA 阴性、治疗 24 周时 HBV RNA 阴性、是否合并肝硬化、是否联合 NAs 治疗。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。对服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。构建多因素 Logistic 回归模型,采用向后逐步法筛选影响 CHB 患者抗病毒治疗疗效的相关因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估 BAFF 和 CXCL13 对 CHB 患者抗病毒治疗疗效的预测价值,并采用 DeLong 检验比较曲线下面积(AUC)之间的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CHB 组和对照组治疗前外周血 BAFF、CXCL13 水平比较 CHB 组治疗前外周血 BAFF、CXCL13 水平高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 CHB 组和对照组治疗前外周血 BAFF、CXCL13 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	BAFF	CXCL13
CHB 组	239	782.35 \pm 164.09	385.46 \pm 46.92
对照组	62	246.50 \pm 65.71	143.24 \pm 23.05
<i>t</i>		25.169	39.398
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 治愈组和未治愈组治疗前外周血 BAFF、CXCL13 表达比较 239 例患者中途失访 7 例,最终 232 例完成 Peg-IFN α -2b 治疗,其中 72 例(31.03%)达到临床治愈标准。未治愈组治疗前外周血 BAFF、CXCL13 水平均低于治愈组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 治愈组和未治愈组治疗前外周血 BAFF、CXCL13 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	BAFF	CXCL13
未治愈组	160	726.35 \pm 109.57	380.46 \pm 23.02
治愈组	72	906.32 \pm 204.41	410.54 \pm 12.81
<i>t</i>		8.710	10.380
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 治愈组和未治愈组基线资料比较 两组基线资料分析显示,未治愈组基线 HBsAg 水平、肝硬化比例高于治愈组($P < 0.05$),治疗 12 周时 Δ HBsAg、治疗 24 周时 Δ HBsAg 低于治愈组($P < 0.05$),两组年龄、性别、HBV DNA 等比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 影响 CHB 患者抗病毒治疗疗效的因素 以基线 HBsAg、肝硬化(赋值:0=否,1=是)、治疗 12 周

时 Δ HBsAg、治疗 24 周时 Δ HBsAg、BAFF、CXCL13 为自变量(连续变量原值代入),以 CHB 患者抗病毒治疗疗效为因变量(赋值:0=治愈,1=未治愈),构建多因素 Logistic 回归方程,结果显示,高基线 HBsAg 水平是 CHB 患者抗病毒治疗未治愈的危险因素($P<0.05$),而高水平 BAFF、高水平 CXCL13、高治

疗 24 周时 Δ HBsAg 是保护因素($P<0.05$)。见表 4。
2.5 BAFF、CXCL13 预测 CHB 患者抗病毒治疗疗效的价值 ROC 曲线分析显示,BAFF、CXCL13 预测 CHB 患者抗病毒治疗未治愈的 AUC 分别为 0.793、0.805,联合预测的 AUC 为 0.879,大于单独预测($Z=3.014, 2.229, P<0.05$)。见表 5。

表 3 治愈组和未治愈组基线资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(%)$]

项目	未治愈组($n=160$)	治愈组($n=72$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	48.19 ± 9.77	49.35 ± 10.28	0.823	0.411
性别			0.021	0.884
男	128(80.00)	57(79.17)		
女	32(20.00)	15(20.83)		
HBsAg(log IU/mL)	2.53 ± 0.71	1.43 ± 0.39	12.326	<0.001
HBV DNA(IU/mL)	4.21 ± 1.30	4.09 ± 1.11	0.679	0.498
TBil(μ mol/L)	36.24 ± 6.16	35.91 ± 5.91	0.382	0.703
血小板计数($\times 10^9/L$)	162.35 ± 23.65	165.51 ± 20.49	0.980	0.328
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	5.31 ± 1.02	5.36 ± 1.09	0.338	0.736
白细胞计数($\times 10^9/L$)	9.59 ± 2.15	9.15 ± 2.07	1.459	0.146
国际标准化比值	1.36 ± 0.19	1.31 ± 0.17	1.914	0.057
肝硬化	51(31.88)	9(12.50)	9.722	0.002
联合 NAs 治疗	65(40.63)	29(40.28)	0.003	0.960
治疗 12 周时 Δ HBsAg(lg IU/mL)	0.16 ± 0.04	1.12 ± 0.21	55.758	<0.001
治疗 24 周时 Δ HBsAg(lg IU/mL)	0.30 ± 0.09	2.21 ± 0.36	63.023	<0.001
治疗 12 周 HBV DNA 阴性	112(70.00)	57(79.17)	2.109	0.146
治疗 24 周 HBV DNA 阴性	119(74.38)	60(83.33)	2.261	0.133

表 4 影响 CHB 患者抗病毒治疗疗效的多因素 Logistic 回归方程

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
常数项	3.562	1.240	8.251	35.233(3.101~400.374)	<0.001
基线 HBsAg	0.943	0.385	5.999	2.568(1.207~5.461)	<0.001
BAFF	-0.421	0.163	6.670	0.656(0.477~0.903)	<0.001
CXCL13	-0.243	0.107	5.157	0.784(0.636~0.967)	0.001
高治疗 24 周时 Δ HBsAg	-0.078	0.038	4.213	0.924(0.887~0.964)	0.010

表 5 BAFF、CXCL13 预测 CHB 患者抗病毒治疗疗效的价值

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
BAFF	0.793(0.735~0.843)	814.09 pg/mL	76.87	81.94	0.588
CXCL13	0.805(0.748~0.854)	394.21 pg/mL	75.62	81.94	0.576
联合	0.879(0.830~0.918)	—	95.62	77.78	0.734

注:—表示无数据。

3 讨 论

CHB 是 HBV 感染引起的慢性肝脏炎症性疾病,如果 HBV 持续复制,不能及时根除,可能逐渐发展为

肝硬化或肝细胞癌,对患者生存构成极大的威胁^[10]。Peg-IFN α 是目前 CHB 的核心治疗方案之一,能抑制病毒载量,清除病毒抗原,但只有少数患者实现了功

能性治愈,部分患者治疗后病毒活性恢复,导致肝损伤加重。与治疗反应良好的CHB患者相比,反应延迟或反应不佳的患者疾病进展和恶化的可能性更高,发生复发、终末期肝衰竭或肝癌的风险更大^[11-12]。因此,准确预测CHB患者抗病毒治疗疗效及复发风险,有助于临床医生根据患者个体特征优化治疗方案,实现个体化治疗,还可提升CHB患者的临床管理质量,有效改善患者的长期预后,减轻患者病痛,降低疾病负担。

本研究发现,CHB组外周血BAFF水平高于对照组,表明HBV感染可诱导BAFF水平升高。B细胞作为体液免疫细胞,在HBV感染期间不仅介导抗HBV抗体的产生,还可呈递乙型肝炎病毒核心抗原,激活T细胞介导的免疫应答。此外,B细胞还可通过分泌细胞因子促进HBV特异性免疫反应,有助于HBV清除^[13]。BAFF也被称为B细胞刺激剂,由单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和活化的T细胞等多种细胞产生,可促进B细胞的激活、分化及存活^[14]。本研究显示,抗病毒治疗前外周血BAFF水平较高与临床治愈有关,相反BAFF水平较低则提示治疗未治愈,表明较低的基线BAFF水平可能预示抗病毒治疗后HBsAg水平下降或清除困难。LAKE-BAKAAR等^[15]研究也发现,病毒性肝炎患者抗病毒治疗第12周时,血清BAFF水平在反应者中显著高于无反应者,进一步证实BAFF水平降低对抗病毒治疗反应的影响。分析可能的机制为:在慢性HBV感染中,B细胞通过抗体分泌、抗原呈递及免疫调节三重机制协同介导病毒清除,其功能完整性与HBsAg清除密切相关。然而,慢性HBV感染常伴随B细胞功能耗竭,表现为抗体亲和力成熟障碍及抗原呈递能力下降,导致HBV特异性体液免疫应答不足^[16]。BAFF在B细胞功能调控中扮演核心角色,HBV感染期间,病毒成分通过激活单核/巨噬细胞的Toll样受体信号通路,诱导BAFF持续性分泌^[15]。BAFF与B细胞表面受体结合后,驱动B细胞从过渡型向成熟型分化,并促进其向浆细胞和记忆B细胞转型,最终增强中和性抗-HBs抗体的产生、提升抗原呈递效率,从而抑制HBV复制并促进HBsAg清除^[15]。反之,当BAFF水平降低时,B细胞前体库发育停滞于未成熟阶段,浆细胞分化受阻,导致中和性抗-HBs应答显著减弱,病毒中和能力下降,HBsAg持续存在^[15],最终导致HBsAg清除失败。

本研究发现,CHB组外周血中CXCL13水平较对照组显著增高,表明CXCL13水平在HBV感染后显著增高。CXCL13由单核细胞、巨噬细胞和小胶质细胞等分泌,通过与CXC趋化因子受体5(CXCR5)结合,趋化并激活B细胞,促进浆细胞分化及记忆B

细胞生成,在体液免疫应答调控中具有关键作用^[17]。进一步分析显示,抗病毒治疗未治愈组CXCL13水平低于治愈组,提示CXCL13水平升高有助于B细胞活化和HBsAg清除。LUO等^[18]研究也表明,CXCL13基因rs76084459位点多态性与CHB患者对Peg-IFN α 治疗反应有关。以上结果共同提示CXCL13参与调控HBV感染后的免疫清除过程及其对干扰素治疗的反应性。分析其潜在机制可能为:CD8 $^+$ T细胞的有效抗病毒功能是控制HBV复制的关键环节,其通过分泌细胞因子增强对病毒的清除能力^[19]。CXCL13与肝内CXCR5结合后,可趋化并促进表达CXCR5的CD8 $^+$ T细胞向感染灶募集及活化,使其产生高水平的HBV特异性IFN- γ 和白细胞介素(IL)-21^[20]。其中,IL-21通过多重机制增强抗病毒免疫:(1)促进HBV特异性CD8 $^+$ T细胞增殖,提升IFN- γ 、颗粒酶B和CD107a的分泌水平,强化对感染肝细胞的细胞毒作用;(2)下调抑制性受体程序性死亡受体-1和T细胞免疫球蛋白及黏蛋白结构域分子3的表达,逆转T细胞耗竭状态,恢复其抗病毒活性^[21]。上述过程协同加速HBsAg清除,减少病毒复制模板,进而增强宿主对抗病毒治疗的应答敏感性^[20]。因此,CXCL13低表达可能通过削弱CD8 $^+$ T细胞的募集与活化效率,导致HBV特异性免疫应答不足,最终表现为CHB患者抗病毒治疗反应欠佳。XIA等^[22]研究亦证实,CHB患者血浆CXCL13水平低下与NAs治疗后的HBsAg清除率降低显著相关,与本研究结果形成机制与临床层面的双重印证。

ROC曲线分析显示,BAFF、CXCL13预测CHB患者抗病毒治疗疗效的AUC为0.793、0.805,联合预测效能高于单独预测,表明BAFF、CXCL13可作为CHB患者抗病毒治疗后复发的标志物,对临床识别复发高风险患者具有重要价值和意义。回归分析显示,高基线HBsAg是CHB患者抗病毒治疗未治愈的危险因素,高治疗24周时 Δ HBsAg是其保护因素,表明基线HBsAg水平过高及治疗24周后HBsAg水平下降不足提示未治愈风险增加,分析原因为抗病毒治疗期间持续高水平HBsAg导致对HBV的免疫应答能力下降,增加HBsAg清除难度^[9]。

综上,CHB患者抗病毒治疗前外周血中BAFF、CXCL13水平偏低与抗病毒治疗未治愈有关,联合BAFF、CXCL13可高效预测CHB患者抗病毒治疗疗效。本研究将BAFF与CXCL13结合,揭示二者在CHB抗病毒治疗疗效预测中的协同价值,为疗效预测提供了更全面的病理生理学依据。治疗前检测BAFF、CXCL13可识别低应答风险人群,避免对这类患者盲目使用Peg-IFN α -2b,及时调整方案,减少不良反应及医疗资源浪费,优化临床治疗决策。但本研究

也存在不足之处,本研究仅招募单个医疗中心样本,可能缺乏群体代表性,未来应开展多中心队列研究验证本研究结论,另外,本研究收集临床资料有限,可能存在其他影响治疗结果和复发的因素,未来研究仍需收集更多临床资料确定影响抗病毒治疗疗效的因素。

参考文献

- [1] HSU Y C, HUANG D Q, NGUYENM H. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(8): 524-537.
- [2] TAN Z, KONG N, ZHANG Q, et al. Predictive model for HBsAg clearance rate in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon α -2b for 48 weeks[J]. *Hepatol Int*, 2025, 19(2): 358-367.
- [3] GUO J, GUO S, CHEN T, et al. ZNF350 gene polymorphisms promote the response to Peg-IFN α therapy through JAK-STAT signaling pathway in patients with chronic hepatitis B [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1488055.
- [4] MARTINOU M, KATIFELIS H, GIALAFOS E, et al. Association of BAFF and BAFF-R polymorphisms with sarcoidosis in a Greek patient cohort[J]. *Arch Med Sci*, 2023, 19(3): 672-677.
- [5] KHLAIPHUENGSIN A, CHUAYPEN N, PINJAROEN N, et al. Plasma B-cell activating factor levels and polymorphisms in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: clinical correlation and prognosis[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2021, 39(2): 136-144.
- [6] 梁淑慧, 黄燕晓, 朱晔, 等. 滤泡辅助性 T 细胞相关表达分子在慢性乙型肝炎患者中的表达及意义[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(11): 70-73.
- [7] YOSHIO S, MANO Y, DOI H, et al. Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(20): e122268.
- [8] 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]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
- [9] 顾琳琳, 胡瑞, 窦宇明, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2b 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎实现临床治愈的预测因素分析[J]. 肝脏, 2023, 28(3): 313-319.
- [10] LIN K, QIU R, WU S, et al. Multiomics analyses reveal that fatty acid metabolism and TCA cycle contribute to the achievement of functional cure in chronic hepatitis B [J]. *J Proteome Res*, 2025, 24(1): 268-281.
- [11] ZHANG W, CHEN J, SUN W, et al. The impact of hepatitis B surface antigen seroconversion on the durability of functional cure induced by pegylated interferon alpha treatment[J]. *Virol J*, 2024, 21(1): 243.
- [12] YE Y M, LIN Y, SUN F, et al. A predictive model for functional cure in chronic HBV patients treated with pegylated interferon alpha: a comparative study of multiple algorithms based on clinical data[J]. *Virol J*, 2024, 21(1): 333.
- [13] CAI Y, YIN W. The multiple functions of B cells in chronic HBV infection[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 582292.
- [14] TENG Y, XU H, HE X, et al. LXR α agonist differentially regulates BAFF expression and biological effects in RAW264.7 cells depending on growth status: LXR α activation and BAFF signaling in RAW264.7 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 742: 151067.
- [15] LAKE-BAKAAR G, JACOBSON I, TALAL A. B cell activating factor (BAFF) in the natural history of chronic hepatitis C virus liver disease and mixed cryoglobulinemia[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 170(2): 231-237.
- [16] ABLIKIM D, ZENG X, XU C, et al. The multiple facets and disorders of B cell functions in hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5): 2000.
- [17] ZHENG K, DAI L, ZHANG S, et al. Unraveling the heterogeneity of CD8 $^{+}$ T-cell subsets in liver cirrhosis: implications for disease progression[J]. *Gut Liver*, 2025, 19(3): 410-426.
- [18] LUO M, ZHANG L, YANG C, et al. CXCL13 variant predicts pegylated-interferon α treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(7): e28963.
- [19] HAN J W, SHIN E C. Liver-resident memory CD8 $^{+}$ T cells: possible roles in chronic HBV infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 283.
- [20] LI Y, TANG L, GUO L, et al. CXCL13-mediated recruitment of intrahepatic CXCR5(+)CD8 $^{+}$ T cells favors viral control in chronic HBV infection[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 420-430.
- [21] TANG L, CHEN C, GAO X, et al. Interleukin 21 reinvigorates the antiviral activity of hepatitis B virus (HBV)-specific CD8 $^{+}$ T cells in chronic HBV infection[J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(5): 750-759.
- [22] XIA M, LIAO G, CHEN H, et al. Plasma CXCL13 is a predictive factor for HBsAg loss and clinical relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogue treatment[J]. *Clin Immunol*, 2019, 198: 31-38.

(收稿日期:2025-06-22 修回日期:2025-09-10)