

• 论 著 •

血清 miR-574-5p 水平与慢性乙型肝炎患者聚乙二醇干扰素 α-2b 注射液治疗应答的关系*

陈鸿程, 杨志刚, 王 盈, 张 琼, 王 瑶

四川省邛崃市医疗中心医院感染性疾病科, 四川邛崃 611530

摘要:目的 探讨血清 miR-574-5p 水平与慢性乙型肝炎(CHB)患者接受聚乙二醇干扰素 α-2b(PEG-IFNα-2b)注射液治疗应答的关系。方法 前瞻性选取 2022 年 7 月至 2024 年 7 月该院收治的 120 例 CHB 患者作为研究对象,均采用 PEG-IFN α-2b 注射剂治疗 48 周。根据治疗效果,将所有患者分为完全应答组和非完全应答组。比较两组患者血清 miR-574-5p、肝功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)]及病毒学指标[乙型肝炎病毒核酸载量(HBV-DNA)、乙型肝炎 s 抗原(HBsAg)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)]水平。采用 Pearson 相关法分析评估血清 miR-574-5p 水平与肝功能、病毒学指标的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析影响 CHB 患者疗效的独立影响因素,采用受试者工作曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析各影响因素对 CHB 患者疗效的诊断效能。结果 在治疗末期,120 例 CHB 患者中达到完全应答者共 57 例,占 47.50%,未实现完全应答的患者为 63 例,占 52.50%。与治疗前相比,治疗后两组患者血清 miR-574-5p 水平明显升高($P<0.05$),且完全应答组明显高于非完全应答组($P<0.05$);ALT、AST、HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 水平均明显降低($P<0.05$),完全应答组明显低于非完全应答组($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,血清 miR-574-5p 水平与 ALT、AST、HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 水平呈负相关($r=-0.456$ 、 -0.327 、 -0.341 、 -0.425 、 -0.344 ,均 $P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,miR-574-5p、ALT、 $CD4^+/CD8^+$ 比值均为 CHB 患者疗效的独立影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-574-5p、ALT、 $CD4^+/CD8^+$ 比值联合预测 CHB 患者不同疗效的 AUC 为 0.995,明显高于 miR-574-5p、ALT、 $CD4^+/CD8^+$ 比值单独使用的 AUC($Z=3.948$ 、 2.168 、 3.710 ,均 $P<0.05$)。结论 血清 miR-574-5p 水平升高与 PEG-IFNα-2b 治疗 CHB 的完全应答显著相关,其可作为 CHB 患者临床疗效预测的潜在生物标志物。

关键词:miR-574-5p; 慢性乙型肝炎; 聚乙二醇干扰素 α-2b; 临床疗效

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.15.019 **中图法分类号:**R446.6;R733.71

文章编号:1673-4130(2026)15-1894-07 **文献标识码:**A

Relationship between serum miR-574-5p level and the clinical efficacy of pegylated interferon α-2b injection in patients with chronic hepatitis B*

Chen Hongcheng, Yang Zhigang, Wang Ying, Zhang Qiong, Wang Yao,
Department of Infectious Disease, Medical Center Hospital of Qionglai,
Qionglai, Sichuan 611530, China

Abstract: Objective To explore the relationship between serum miR-574-5p levels and the therapeutic response of peginterferon α-2b (PEG-IFNα-2b) injection in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 120 CHB patients admitted to the hospital from July 2022 to July 2024 were prospectively selected as the research subjects. All patients were treated with PEG-IFNα-2b injection for 48 weeks. According to the treatment effect, all patients were divided into the complete response group and the non-complete response group. The levels of serum miR-574-5p, liver function indicators [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)], and virological indicators [hepatitis B virus nucleic acid load (HBV-DNA), hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B e antigen (HBeAg)] were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum miR-574-5p levels and liver function

* 基金项目:四川省医学重点学科立项项目(23PJ294)。

作者简介:陈鸿程,男,主治医师,主要从事肝病方向临床研究。

and virological indicators. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen independent influencing factors for different treatment responses in CHB patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were used to analyze the diagnostic efficacy of each influencing factor for the treatment response of CHB patients. **Results** At the end of the treatment, 57 out of 120 CHB patients achieved complete response, accounting for 47.50%, and 63 patients did not achieve complete response, accounting for 52.50%. Compared with before treatment, the serum miR-574-5p levels in both groups significantly increased after treatment ($P < 0.05$), and the complete response group was significantly higher than the non-complete response group ($P < 0.05$). ALT, AST, HBsAg, HBeAg, and HBV-DNA levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the complete response group was significantly lower than the non-complete response group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that serum miR-574-5p levels were negatively correlated with ALT, AST, HBsAg, HBeAg, and HBV-DNA levels ($r = -0.456, -0.327, -0.341, -0.425, -0.344$, all $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that miR-574-5p, ALT, and $CD4^+/CD8^+$ ratio were independent influencing factors for the treatment response of CHB patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the AUC for predicting different treatment responses of CHB patients by serum miR-574-5p, ALT, and $CD4^+/CD8^+$ ratio combined was 0.995, which was significantly higher than that of serum miR-574-5p, ALT, and $CD4^+/CD8^+$ ratio used alone ($Z = 3.948, 2.168, 3.710$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The elevated level of serum miR-574-5p is significantly correlated with the complete response of CHB patients treated with PEG-IFN α -2b. It can serve as a potential biomarker for predicting the clinical efficacy of CHB patients.

Key words: miR-574-5p; chronic hepatitis B; peginterferon α -2b; clinical efficacy

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)持续感染引起的球性公共卫生问题,可进一步发展为肝硬化、肝衰竭甚至肝细胞癌,严重威胁人类健康^[1]。目前,聚乙二醇干扰素 α -2b(PEG-IFN α -2b)仍是治疗 CHB 的重要药物,其可通过免疫调节和直接抗病毒作用,实现部分患者的乙型肝炎病毒表面抗原(HBeAg)血清学转换乃至清除,并具有疗程有限、疗效持久的特点^[2]。然而,该疗法总体应答率不高,不良反应较常见,且疗效存在明显的个体差异^[3]。近年来,微小 RNA(miRNA)作为一类内源性非编码小分子 RNA,已被证实在多种疾病的发生发展及治疗反应中扮演关键调控角色^[4]。其中,miR-574-5p 已被报道参与炎症反应、免疫调节、PEG-IFN α -2b 抗病毒治疗及病毒感染等病理生理过程^[5-6]。然而,血清 miR-574-5p 在 CHB 患者中的表达及其与 PEG-IFN α -2b 疗效的关系尚不清楚。因此,本研究旨在通过分析 CHB 患者血清 miR-574-5p 表达水平变化,探讨其与 PEG-IFN α -2b 治疗应答之间的关系,为 CHB 患者干扰素治疗的疗效预测提供新的生物标志物,并为个体化治疗策略的制订提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2022 年 7 月至 2024 年 7 月本院收治的 120 例 CHB 患者为研究对象。纳入

标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》解读^[7]中的诊断标准,并经临床确诊;(2)年龄 18~65 岁;(3)符合 PEG-IFN α -2b 注射液治疗的临床适应证,且为首次接受 PEG-IFN α -2b 治疗或停药超过 1 年;(4)HBeAg 阳性患者乙型肝炎病毒 DNA 载量(HBV-DNA) $\geq 20\,000$ IU/mL; HBeAg 阴性患者 HBV-DNA $\geq 2\,000$ IU/mL;(5)丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平高于正常值上限(ULN),但不超过 10 倍 ULN。排除标准:(1)合并其他病毒性肝炎(甲型、丙型、丁型、戊型)、酒精性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病、肝硬化失代偿期或肝细胞癌等患者;(2)伴心、脑、肾、造血系统等严重原发性疾病者;(3)合并自身免疫性疾病、器官移植后或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者;(4)有严重的精神疾病史(如抑郁症、焦虑症等),尤其是不适合行干扰素治疗者;(5)妊娠或哺乳期女性;(6)研究开始前 6 个月内曾接受过其他抗病毒药物[如核苷(酸)类似物]或免疫调节剂治疗者;(7)对 PEG-IFN α -2b 或其任何成分有过敏史,或存在干扰素治疗的绝对禁忌证者。本研究方案经医院伦理审查委员会批准[批件号:伦审(研)第(2022)02 号],严格遵循《赫尔辛基宣言》原则,所以受试者自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象入院时的基线资料,内容涵盖人口统计学特征(包括性别、年龄)、临床病史(如病程、饮酒史及 HBV 感染家族史)、病毒学特征[HBV 基因型(B 型或 C 型)]、病理学指标[炎症活动度分级(轻、中、重)和肝纤维化分期]及多项实验室参数[包括体重指数(BMI)、总胆红素、直接胆红素、白细胞介素-6(IL-6)、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)及白蛋白(ALB)等]。在病理评估方面,所有患者于治疗前在超声引导下经皮肝穿刺活检,肝组织标本经石蜡包埋、连续切片后,分别进行苏木精-伊红(HE)染色和嗜银染色。由本院两名高年资医师采用国际公认的改良 Knodell 评分系统^[8]进行独立盲法评估,对肝脏炎症活动度和纤维化程度进行半定量评分,以保证病理结果判读的客观性与一致性。在血液样本采集及处理方面,所有患者于治疗前后采集空腹状态下静脉血 3~5 mL,经 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清上清液,分装后立即保存于-80 ℃超低温冰箱中,待集中检测,以最大限度保持样本生物稳定性及后续检测结果的可靠性。

1.2.2 实验室指标的检测 采用人 HBsAg 酶联免疫吸附试验(ELISA)测定试剂盒(上海康朗生物科技有限公司,货号:kl-E1371HU)检测血清 HBsAg 水平;人总胆红素 ELISA 试剂盒(上海梵态生物科技有限公司,货号:FT-P32803R)检测血清总胆红素水平;采用直接胆红素 ELISA 试剂盒(上海艾连达生物科技有限公司,货号:ALD33888)检测血清直接胆红素水平;采用人天门冬氨酸氨基转移酶(AST)ELISA 试剂盒(湖北源昇肽生物技术有限公司,货号:YST-A1343)检测血清 AST 水平;采用 IL-6 ELISA 试剂盒[蒂科(上海)生物科技有限公司,货号:AL-H10288]检测血清 IL-6 水平;采用人 ALT ELISA 试剂盒(上海一研生物科技有限公司,货号:EY-01H332)检测血清 ALT 水平;采用 HBV-DNA 试剂盒(上海联迈生

物工程有限公司,货号:LM337P),从 200 μL 分装的血清样本中提取 HBV-DNA。随后,借助实时检测系统(上海艾研生物科技有限公司,型号:ABI 7000),运用实时聚合酶链反应(PCR)技术对 HBV-DNA 进行定量检测。

从外周血中分离单个核细胞(PBMCs),随后将 PBMCs 置于磷酸盐缓冲液中进行重悬处理,并将细胞水平调整至 1×10⁶ 个/mL。接着,取 100 μL 的 PBMCs 悬液加入流式细胞管中,分别加入 CD3-FITC(广州亿宁生物技术有限公司,货号:555339)、CD4-PE(美国 Abcam 公司,货号:ab210323)、CD8-APC(上海博耀商贸有限公司,货号:IM2469U)等荧光标记抗体,在避光条件下于 4 ℃孵育 30 min。孵育结束后,向其中加入 1 mL 染色缓冲液,以 300×g 离心 5 min,随后弃去上清液。再次重复洗涤步骤一次,最后将细胞重悬于 300 μL PBS 中,然后进行流式细胞术检测。通过流式细胞仪的散点图分析 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 淋巴细胞的比例。

1.2.3 miR-574-5p 水平检测 采用以下方法从各样品中提取总 RNA;使用 TRIzol[®] 试剂(北京麦格生物医学有限公司,型号:10296010-100mL),随后利用 cDNA 合成试剂盒(广州诺今生物科技有限公司,型号:K1622/K16225)在 37 ℃下反应 15 min,并于 85 ℃下处理 5 s 以合成 cDNA。随后通过实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)技术检测 miR-574-5p 的表达水平,该反应在 ABI 7000 快速 RT-qPCR 系统上进行。RT-qPCR 反应体系总体积为 20 μL,包含 cDNA、特异性引物及 SYBR Green 实时荧光定量 PCR 预混液(上海 Yeasen 生物技术有限公司)。反应条件如下:95 ℃初始变性 5 min;随后进行 40 个循环,包括 95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s 和 72 ℃ 30 s。采用 2^{-ΔΔC_t} 法计算目标 RNA 的相对表达水平,并以 U6 作为内参基因。引物序列见表 1。

表 1 引物序列(5'-3')

名称	正向引物	反向引物
miR-574-5p	CGCGTGAGTGTGTGTGTGTGA	AGTGCAGGGTCCGAGGTATT
U6	CTCGCTTCGGCAGCAC	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.3 治疗方法及疗效评估 本研究所有患者均使用 PEG-IFNα-2b[厦门特宝生物工程股份有限公司规格:135 μg,0.5 mL(50 万 U)]进行治疗,具体给药方案为:每次 180 μg,每周 1 次皮下注射,总疗程为 48

周。疗效评价依据《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》解读^[7]中的相关标准,具体定义为:完全应答需满足血清转氨酶恢复正常、HBV-DNA 低于检测下限,若治疗前为 HBeAg 阳性者还需实现 HBeAg 血清

学转换;部分应答指仅 ALT 恢复正常而 HBV-DNA 仍可检出;未达到上述标准则判定为无应答。将完全应答者纳入完全应答组,部分应答及无应答者统一归入非完全应答组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 版进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验或配对 t 检验;采用 Pearson 相关法分析血清 miR-574-5p 水平与肝功能、病毒学指标的关系;采用多因素 Logistic 回归分析影响 CHB 患者疗效的独立影响因素;采用受试者工作曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析各影响因素对 CHB 患者的诊断效能。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗疗效分析 在治疗末期,120 例 CHB 患者中达到完全应答者 57 例(完全应答组),占 47.50%,未实现完全应答的患者为 63 例(非完全应答组),占 52.50%。

2.2 两组患者治疗前后血清 miR-574-5p 水平比较 与治疗前相比,治疗后两组患者血清 miR-574-5p 水平明显上调($P<0.05$),且完全应答组明显高于非完全应答组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血清肝功能及病毒学指标水平比较 与治疗前相比,治疗后两组患者 ALT、AST、HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 均明显下调($P<0.05$),且完全应答组明显低于非完全应答组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 miR-574-5p 水平与肝功能、病毒学指标的关系 Pearson 相关性分析结果显示,血清 miR-574-5p 水平与 ALT、AST、HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 呈负相关($r=-0.456$ 、 -0.327 、 -0.341 、 -0.425 、 -0.344 ,均 $P<0.001$)。

表 2 两组患者治疗前后血清 miR-574-5p 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
非完全应答组	57	1.03±0.41	3.28±1.23 ^a
完全应答组	63	1.04±0.36	5.47±1.54 ^{ab}
<i>t</i>		0.142	8.548
<i>P</i>		0.887	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$;与非完全应答组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

2.5 影响 CHB 患者疗效的单因素分析 与完全应答组相比,非完全应答组患者 CD4⁺、CD8⁺ 及 WBC 显著升高($P<0.05$),CD4⁺/CD8⁺ 比值显著降低($P<0.05$);两组在性别、年龄、病程、饮酒史、HBV 感染家族史、病毒基因型、炎症活动指数、纤维化评分、BMI、总胆红素、直接胆红素、IL-6、PLT、ALB 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.6 影响 CHB 患者疗效的多因素 Logistic 回归分析 以 CHB 患者 PEG-IFN α -2b 注射液临床疗效(完全应答=0,非完全应答=1)为因变量,miR-574-5p、ALT、CD4⁺/CD8⁺ 比值为自变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,miR-574-5p、ALT、CD4⁺/CD8⁺ 比值均为 CHB 患者不同疗效的独立影响因素($P<0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者治疗前后血清肝功能及病毒学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ALT(IU/L)		AST(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
非完全应答组	57	70.45±13.41	45.69±9.39 ^a	165.28±26.39	100.98±12.58 ^a
完全应答组	63	70.17±12.03	27.58±5.47 ^{ab}	159.85±31.45	86.25±11.82 ^{ab}

组别	<i>n</i>	HBsAg 定量(lg IU/mL)		HBeAg 定量(lg S/CO)		HBV-DNA(lg copies/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
非完全应答组	57	4.58±1.23	3.58±1.10 ^a	2.59±0.74	1.87±0.88 ^a	6.98±1.28	5.63±1.57 ^a
完全应答组	63	4.47±1.36	2.41±0.97 ^{ab}	2.51±0.97	0.39±0.15 ^{ab}	6.78±1.54	3.07±1.33 ^{ab}

注:与同组治疗前相比,^a $P<0.05$;与非完全应答组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

2.7 血清 miR-574-5p、ALT、CD4⁺/CD8⁺ 比值及临床特征对 CHB 患者疗效的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-574-5p、ALT、CD4⁺/CD8⁺ 比值预测 CHB 患者疗效的 AUC 分别为 0.869、0.967、0.

880。将以上指标纳入 Logistic 回归模型,通过回归系数获得联合(并联)的数值计算公式:联合= $-3.409+(-1.490 \times \text{miR-574-5p})+0.474 \times \text{ALT}+(-4.510 \times \text{CD4}^+/\text{CD8}^+ \text{ 比值})$ 。以上指标联合预测 CHB 患者不

同疗效的 AUC 为 0.995。三者联合预测的 AUC 明显 $2.168, P=0.030$) 及 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 比值 ($Z=3.710$, 高于 miR-574-5p ($Z=3.948, P<0.001$)、ALT ($Z= P<0.05$) 单独使用时的 AUC。见表 6、图 1。

表 4 影响 CHB 患者不同疗效的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	n	非完全应答组($n=57$)	完全应答组($n=63$)	χ^2/t	P
性别				2.919	0.088
男	54	21(36.84)	33(52.38)		
女	66	36(63.16)	30(47.62)		
年龄(岁)	120	42.58±4.12	41.28±5.49	1.455	0.148
病程(年)	120	6.69±1.24	6.18±1.75	1.824	0.071
饮酒史				3.451	0.063
无	57	22(38.60)	35(55.56)		
有	63	35(61.40)	28(44.44)		
HBV 感染家族史				0.230	0.632
无	68	31(54.39)	37(58.73)		
有	52	26(45.61)	26(41.27)		
病毒基因型				0.246	0.620
B 型	73	36(63.16)	37(58.73)		
C 型	47	21(36.84)	26(41.27)		
炎症活动指数				0.170	0.918
轻度	38	17(29.83)	21(33.33)		
中度	39	19(33.33)	20(31.75)		
重度	43	21(36.84)	22(34.92)		
纤维化评分				0.064	0.800
F<3 分	73	34(59.65)	39(61.00)		
F≥3 分	47	23(40.35)	24(38.10)		
BMI(kg/m ²)	120	22.39±3.69	21.89±2.49	0.877	0.382
总胆红素(μmol/L)	120	25.98±3.66	25.79±4.22	0.262	0.794
直接胆红素(μmol/L)	120	8.39±1.47	7.89±1.58	1.789	0.076
IL-6(pg/mL)	120	41.69±13.25	37.99±8.41	1.844	0.068
CD4 ⁺ (%)	120	43.27±2.58	41.69±4.82	2.205	0.029
CD8 ⁺ (%)	120	36.98±5.47	24.58±3.52	14.906	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	120	1.17±0.35	1.70±0.34	8.409	<0.001
WBC(×10 ⁹ /L)	120	6.98±1.08	5.17±1.23	8.527	<0.001
PLT(×10 ⁹ /L)	120	135.96±25.47	132.17±21.45	0.884	0.378
ALB(g/L)	120	39.65±5.41	40.23±6.33	0.537	0.592

表 5 影响 CHB 患者疗效的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	95%CI	OR
miR-574-5p	-1.490	0.536	7.738	0.005	0.079~0.644	0.225
ALT	0.474	0.149	10.133	0.001	1.200~2.149	1.606
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	-4.510	1.639	7.571	0.006	0.001~0.273	0.011
常量	-3.409	4.677	0.531	—	—	—

注:—表示无数据。

表 6 血清 miR-574-5p 联合临床特征对 CHB 患者疗效的预测价值

项目	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-574-5p	0.869	≤4.82	0.795~0.924	96.49	69.84	0.663
ALT	0.967	>34.90 IU/mL	0.917~0.991	89.47	95.24	0.847
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	0.880	≤1.50	0.809~0.932	89.47	74.60	0.641
三项联合	0.995	—	0.961~1.000	98.25	96.83	0.951

注：—表示无数据。

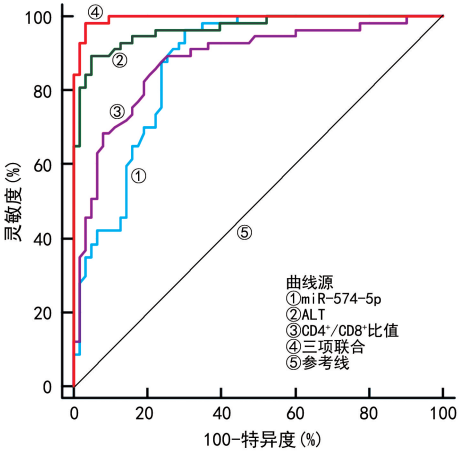


图 1 血清 miR-574-5p、ALT、CD4⁺/CD8⁺ 比值联合预测 CHB 患者疗效的 ROC 曲线

3 讨论

目前,美国食品药品监督管理局批准用于 CHB 患者的治疗方案包括六种核苷(酸)类似物及 PEG-IFN α -2a 和 PEG-IFN α -2b^[9]。其中,核苷(酸)类似物可快速抑制病毒且安全性良好,但血清学应答率低,常需长期服药^[10]。相比之下,PEG-IFN 疗程固定,有望诱导持续应答^[11],但其应答率有限、副作用明显且费用较高,临床应用受到一定制约^[12]。因此,探索能够早期预测 PEG-IFN 治疗应答并揭示其作用机制的新型生物标志物,具有重要的临床迫切性。

多项研究表明,miR-574-5p 在多种疾病状态下常出现表达失调,包括病毒感染^[13]、药物或毒素诱导的损伤^[14]及癌症^[15]等。例如,在妊娠糖尿病患者中,miR-574-5p 的表达下调,提示其可能作为该疾病中血糖和血脂代谢的潜在调节因子^[16]。此外,在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中,miR-574-5p 也呈低表达状态,并显示出作为接受纳武利尤单抗治疗患者预后标志物的潜力^[17]。然而,其在 CHB 患者中的表达模式尚不清楚,其与临床疗效之间的关联有待进一步评估。本研究结果发现,与治疗前相比,PEG IFN α -2b 治疗后两组患者血清 miR-574-5p 水平明显上调,且完全应答组明显高于非完全应答组,是影响 CHB 患者不同疗效的独立影响因素。分析其机制:miR-574-5p 能够直接与 HBV 的前基因组 RNA(pgRNA)和聚合酶

(pol)基因 mRNA 上的特定位点(第 2 750~2 757 位核苷酸)结合,促使这些病毒 RNA 降解,从而抑制 HBV 的转录和复制,并降低细胞内共价闭合环状 DNA(cccDNA)的水平,为 CHB 的治疗提供了新的潜在靶点^[18]。此外,本研究还观察到,相较于治疗前,接受 PEG-IFN α -2b 治疗的两组患者,其 ALT、AST、HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 均显著降低。进一步分析发现,完全应答组患者的这些指标下降幅度明显大于非完全应答组,这与李磊等^[19]的研究成果一致,均表明应答良好的患者其血清肝功能指标及病毒学指标水平显著降低。本研究 Pearson 相关性分析结果发现,血清 miR-574-5p 与 ALT、AST、HBsAg、HBeAg 及 HBV-DNA 呈负相关($r = -0.456$ 、 -0.327 、 -0.341 、 -0.425 、 -0.344 ,均 $P < 0.001$)。这可能是因为 miR-574-5p 在调节身体抗病毒的免疫反应里起着特别关键的作用,其水平变高可能会通过抑制病毒复制或者增强免疫清除的能力,进而降低血清病毒标志物以及肝功能指标水平。此外,本研究还发现,CD4⁺/CD8⁺ 比值降低也是 CHB 患者不同疗效的重要危险因素。这种情况说明,患者身体里产生的特定抗体数量不够,无法及时又有效地清除 HBV,导致 HBV 的 DNA 不停复制。这可能是因为,CD4⁺/CD8⁺ 比值是评估身体细胞免疫功能还有免疫状态的关键指标,当机体 HBV-DNA 升高时,这个比值就会失衡,说明 HBV DNA 复制可引起身体免疫系统紊乱^[20]。因此,持续监测这些指标的变化对于评估患者的临床疗效具有重要意义。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 miR-574-5p、ALT 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值在预测 CHB 患者疗效方面均表现出较高的诊断效能,其 AUC 分别达到了 0.869、0.967 和 0.880。这一数据表明,这些指标单独使用时,已经能够较为准确地预测 CHB 患者的治疗反应,为临床医生提供了有价值的参考依据。当将上述指标进行联合检测时,其预测 CHB 患者疗效的 AUC 提升至 0.995,高于 miR-574-5p、ALT 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值单独使用。然而,本研究仍存在一定局限性:首先,本研究为单中心、前瞻性队列研究,

未设置平行对照组,特别是未纳入接受核苷(酸)类似物治疗的患者作为对照,故无法判断血清 miR-574-5p 水平的变化是 PEG-IFN α -2b 疗法所特有的反应,还是 CHB 患者抗病毒治疗(无论何种方案)后的一种普遍现象。第二,单中心设计可能导致患者人群、诊疗方案及实验室检测存在一定的同质性,限制了研究结果的外推性和普适性。第三,尚未深入阐明血清 miR-574-5p 影响 CHB 患者临床疗效的具体分子机制。后续研究需进一步通过基础实验阐明其作用机制,并在多中心、大样本队列中验证该标志物及其联合预测模型的特异性和普适性。探索其在治疗早期的动态预测价值,并与现有临床指标整合,将有助于推动 CHB 干扰素治疗的精准化决策。

综上所述,血清 miR-574-5p 水平在 CHB 患者接受 PEG-IFN α -2b 治疗后的动态升高与完全应答密切相关,miR-574-5p 与 ALT、CD4⁺/CD8⁺ 比值联合构建的模型对疗效具有较高的预测效能,其可作为无创监测疗效反应的新型潜在血液标志物,在临床实践中具备较高的应用价值和推广前景。

参考文献

[1] Zhao Z, Wei Z, Zheng J, et al. Hepatitis B virus promotes its own replication by enhancing RAB5A-mediated dual activation of endosomal and autophagic vesicle pathways [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(2):2261556.

[2] Kong N, Wang K, Wang Y, et al. A machine learning-based predictive model for 48-week hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon α -2b: prediction at week 24 [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13:1734654.

[3] Jian W, Yin Y, Chen R, et al. Population pharmacokinetic model of pegbing in healthy subjects and chronic hepatitis B patients [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2025, 14(12):2014-2025.

[4] Chen C, Guo M, Zhao X, et al. MicroRNA-7: a new intervention target for inflammation and related diseases [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(8):1185.

[5] Wang T, Song D, Li X, et al. MiR-574-5p activates human TLR8 to promote autoimmune signaling and lupus [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):220.

[6] Yu H, Yang J, Chen K, et al. Circ_0000396 suppresses the proliferation and inflammation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by targeting miR-574-5p/RSPO1 axis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1):718.

[7] 谢艳迪, 封波, 饶慧瑛. 《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年

版)》解读[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(7):1553-1559.

[8] Heinemann F, Gross P, Zeveleva S, et al. Deep learning-based quantification of NAFLD/NASH progression in human liver biopsies [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):19236.

[9] Wong G L H, Gane E, Lok A S F. How to achieve functional cure of HBV: stopping NUCs, adding interferon or new drug development? [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(6):1249-1262.

[10] Chien R N, Liaw Y F. Current trend in antiviral therapy for chronic hepatitis B [J]. *Viruses*, 2022, 14(2):434.

[11] Ye J, Chen J. Interferon and hepatitis B: current and future perspectives [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:

[12] Tseng T C, Kao J H, Chen D S. Peginterferon α in the treatment of chronic hepatitis B [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(7):995-1006.

[13] Liu S, Zhao L, Zhang L, et al. Downregulation of miR-574-5p inhibits HK-2 cell viability and predicts the onset of acute kidney injury in sepsis patients [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1):942-948.

[14] Zhao J, Zhao Q, Duan Q. Circ_0114428 knockdown inhibits ROCK2 expression to assuage lipopolysaccharide-induced human pulmonary alveolar epithelial cell injury through miR-574-5p [J]. *J Physiol Sci*, 2024, 74(1):5.

[15] Proestler E, Donzelli J, Nevermann S, et al. The multiple functions of miR-574-5p in the neuroblastoma tumor microenvironment [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1183720.

[16] Wang F, Li Z, Zhao M, et al. Circulating miRNAs miR-574-5p and miR-3135b are potential metabolic regulators for serum lipids and blood glucose in gestational diabetes mellitus [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(7):665-671.

[17] Genova C, Marconi S, Chiorino G, et al. Extracellular vesicles miR-574-5p and miR-181a-5p as prognostic markers in NSCLC patients treated with nivolumab [J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1):182.

[18] 吴文煜. 干扰素作用下巨噬细胞分泌体内 miR-574-5p 抑制肝细胞 HBV 复制作用机制的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.

[19] 李磊, 李宜, 高人煮. HBsAg 和 HBeAg 定量在干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效预测中的价值 [J]. *实用肝病杂志*, 2012, 15(3):232-234.

[20] Gu Y, Bi Y, Wei H, et al. Expression and clinical significance of inhibitory receptor leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor-1 on peripheral blood T cells of chronic hepatitis B patients: a cross-sectional study [J]. *Medicine*, 2021, 100(29):e26667.