

# 干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效预测人工神经网络模型的建立与应用<sup>Δ</sup>

傅晓华<sup>1\*</sup>, 罗纯<sup>2</sup>, 高思明<sup>1</sup>, 傅晓霞<sup>2</sup>, 卢荣奎<sup>1</sup>, 容海鹰<sup>3</sup>(1.广州新海医院药剂科, 广州 510300; 2.广州市第八人民医院中医科, 广州 510060; 3.广州新海医院消化内科, 广州 510300)

中图分类号 R512.6<sup>2</sup>; R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)10-1257-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.10.17

**摘要** 目的:建立预测干扰素治疗慢性乙型肝炎(CHB)疗效的人工神经网络(ANN)模型,以期为临床选择适宜的CHB治疗方案提供依据。方法:回顾性分析2011年7月—2019年11月广州市第八人民医院接受干扰素治疗的92例CHB患者的临床资料,收集其基本信息、生化指标、血常规指标、病毒学标志物等。按干扰素疗效分为应答组(73例)和无应答组(19例),采用Minitab 18.0统计软件进行多因素Logistic回归分析以筛选影响干扰素疗效的因素;采用Neurosolutions 5.0软件随机抽取约30%的CHB患者(27例)作为测试组建立ANN模型并进行验证。结果:患者的平均血小板体积、血小板分布宽度、直接胆红素、乙肝e抗原水平、乙肝病毒DNA大于 $4 \times 10^7$  IU/mL对干扰素应答有显著影响( $P < 0.05$ )。ANN测试组应答预测的准确率、特异性、工作特征曲线下面积均显著高于Logistic回归( $P < 0.05$ )。结论:ANN模型预测干扰素治疗CHB疗效的准确性较好。

**关键词** 干扰素;慢性乙型肝炎;人工神经网络;疗效;预测

## Establishment and Application of Artificial Neural Network Model in Predicting Clinical Efficacy of Interferon for Chronic Hepatitis B

FU Xiaohua<sup>1</sup>, LUO Chun<sup>2</sup>, GAO Siming<sup>1</sup>, FU Xiaoxia<sup>2</sup>, LU Rongkui<sup>1</sup>, RONG Haiying<sup>3</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Guangzhou Xinhai Hospital, Guangzhou 510300, China; 2. Dept. of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou 510060, China; 3. Dept. of Gastroenterology, Guangzhou Xinhai Hospital, Guangzhou 510300, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish artificial neural networks (ANN) model to predict the interferon in the treatment of chronic hepatitis B (CHB), and to provide evidence for selecting suitable CHB therapy plan in clinic. METHODS: The clinical data of 92 CHB patients treated by interferon, from Guangzhou Eighth People's Hospital were retrospectively analyzed from Jul. 2011 to Dec. 2019. The basic information, biochemical indexes, blood routine indexes and virological markers of patients were collected. According to the effect of interferon, the patients were divided into response group (73 cases) and non-response group (19 cases). Minitab 18.0 software was used for multivariate Logistic regression analysis to screen the factors influencing the efficacy of interferon. Neurosolutions 5.0 software was used to randomly select 30% of patients with CHB (27 cases) as the test group to establish and verify the ANN model. RESULTS: The mean platelet volume, platelet distribution width, direct bilirubin, hepatitis B e antigen and hepatitis B virus DNA more than  $4 \times 10^7$  IU/mL had significant effect on interferon response ( $P < 0.05$ ). The accuracy, specificity and area under characteristic curve of ANN test group were significantly higher than those of Logistic regression ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: ANN model is accurate in predicting the efficacy of interferon in the treatment of CHB.

**KEYWORDS** Interferon; Chronic hepatitis B; Artificial neural network; Therapeutic efficacy; Prediction

慢性乙型肝炎(CHB)是一个严重危害人类健康的公共卫生问题。我国属乙型肝炎病毒(HBV)感染高流行区,2020年我国CHB感染902 476例、死亡464例<sup>[1]</sup>。目前,临床治疗CHB的抗病毒药物主要有干扰素和核

苷(酸)类似物<sup>[2]</sup>。其中,核苷(酸)类似物是常规治疗CHB的一线抗病毒药物,其抗病毒效果好且耐药率低,但治疗周期较长,停药后易复发<sup>[3]</sup>。相较于核苷(酸)类似物,干扰素具有良好的免疫调节作用和抗病毒作用,可以特异性地增强患者体内T淋巴细胞的功能,具有疗程短、应答持久、无病毒变异和耐药等优点<sup>[4]</sup>。但研究者在临床工作中发现,干扰素的总体有效率较低,这可能

Δ 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(No.B2018132)

\* 副主任药师,硕士。研究方向:医院药学、药事管理。电话:020-84105080。E-mail: fuxiaohua3118@sina.com

与其抑制病毒复制的能力较弱且存在患者应答不佳的情况有关<sup>[5]</sup>。因此,如何早期预测CHB患者接受治疗后的应答率以筛选出干扰素治疗应答的优势人群,这在临床治疗中显得尤为重要。

人工神经网络(ANN)不需要了解药物的作用机制,只需依据学习试验数据建立输入与输出的关系,通过模拟生物神经网络的结构和功能,即可得到用于预测药动学参数和判断临床疗效的网络系统<sup>[6]</sup>。基于上述特点,ANN已在药动学、药效学领域得到广泛应用<sup>[6]</sup>。已有文献报道,ANN可用于预测干扰素治疗丙型肝炎以及阿德福韦酯、拉米夫定治疗乙型肝炎的疗效<sup>[7-11]</sup>。基于此,本研究回顾性分析了接受聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a(PegIFN $\alpha$ -2a)治疗的CHB患者的临床资料,采用ANN建立相应模型,并对上述患者的疗效进行预测,以期为临床选择适宜的CHB治疗方案提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)CHB患者,其诊断符合中华医学会肝病学会和中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》以及《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》中的相关诊断标准<sup>[12-13]</sup>;(2)接受干扰素治疗;(3)年龄16~65岁;(4)性别不限。

排除标准:(1)半年内接受过干扰素或拉米夫定等抗病毒药物治疗者;(2)接受干扰素与核苷(酸)类似物联合治疗者;(3)丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒合并感染者;(4)妊娠期及哺乳期妇女;(5)自身免疫性疾病、失代偿期肝硬化者。

### 1.2 资料来源

收集2011年7月—2019年11月广州市第八人民医院接受PegIFN $\alpha$ -2a治疗的92例CHB患者的临床资料,其中男性67例、女性25例,年龄(31.1 $\pm$ 7.4)岁;PegIFN $\alpha$ -2a给药剂量135~180 $\mu$ g。收集资料包括:(1)患者基本信息,如性别、年龄;(2)生化指标,包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、胆碱酯酶、乳酸脱氢酶、直接胆红素、间接胆红素、总胆红素;(3)血常规指标,包括红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板、平均红细胞血红蛋白含量、平均红细胞血红蛋白浓度、平均红细胞体积、平均血小板体积、血小板分布宽度,以及活化部分凝血活酶时间、血糖、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺激素等;(4)病毒学标志物,包括乙肝表面抗原、乙肝表面抗体、乙肝e抗原(HBeAg)、乙肝e抗体、乙肝病毒DNA(HBV DNA)水平及HBV DNA是否大于 $4\times 10^7$  IU/mL<sup>[2]</sup>。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准(批件号GZXH伦理审查[项]2017001)。

### 1.3 用药方法

所有患者均给予英国Roche Registration Ltd.生产的PegIFN $\alpha$ -2a注射液(国药准字J20070055、J20120075、J20160077,规格180 $\mu$ g/0.5 mL;国药准字J20070054、J20120074、J20160076,规格135 $\mu$ g/0.5 mL),初始剂量180 $\mu$ g,每周1次,皮下注射。若患者出现中度和重度不良反应,剂量可减至135 $\mu$ g。用药疗程为1年。

### 1.4 疗效判定标准

根据患者接受治疗24周后的各项检查指标来综合判定疗效,分为应答和无应答。应答包括完全应答和部分应答。完全应答:HBeAg阳性患者,治疗后ALT恢复正常,HBV DNA检测不出(PCR法)且可见HBeAg血清学转换(HBeAg转阴而乙肝e抗体转阳);HBeAg阴性患者,治疗后ALT恢复正常,HBV DNA检测不出。部分应答:HBeAg阳性患者,治疗后ALT恢复正常,HBV DNA $<2\times 10^4$  IU/mL但未见HBeAg血清学转换。无应答:未达到上述应答标准<sup>[14]</sup>。

### 1.5 ANN模型输入变量筛选方法

将所有患者按疗效分为应答组(73例)和无应答组(19例),以疗效为输出变量(无应答=0,应答=1),以应答组与无应答组比较结果中有统计学意义的指标(治疗前)为输入变量,采用多因素Logistic回归分析以Minitab 18.0统计软件筛选PegIFN $\alpha$ -2a注射液治疗效果(即应答)的影响因素并作为ANN的输入变量。

### 1.6 ANN模型建立及验证方法

采用NeuroSolutions 5.0软件随机抽取约30%的CHB患者(27例)作为测试组,其余患者(65例)作为训练组(试验组抽取比例根据软件建议及前期预试验结果确定)。以训练组疗效为输出变量(应答=1,无应答=0),以“1.5”项下筛选出的干扰素应答影响因素为输入变量,采用反向传播神经网络建模。采用NeuroSolutions 5.0软件,利用遗传算法配合动量法对上述ANN模型进行训练。网络训练终止条件为软件默认值:网络平均平方误差(MSE)小于给定值0.01,或交叉验证数据MSE开始增加,或达到预定的进化代数100;网络最大训练次数为1 000次,其他参数为默认值,得到应答影响因素与应答之间的非线性映射模型。

以筛选出的测试组患者的干扰素疗效考察该组实际应答与预测结果的差异,计算预测准确率、敏感性、特异性:准确率=测试组预测疗效与实际应答相符的例数/测试组例数 $\times 100\%$ ,敏感性=干扰素应答患者预测疗效与实际应答相符的例数/干扰素应答患者例数 $\times 100\%$ ,特异性=干扰素无应答患者预测疗效与实际应答相符的例数/干扰素无应答患者例数 $\times 100\%$ <sup>[7-9,11]</sup>。

### 1.7 统计学方法

采用 $\chi^2$ 检验以Minitab 18.0统计软件比较ANN模型

与Logistic回归模型在预测准确率、敏感性、特异性等方面的差异;采用Medcalc 19.0软件绘制测试组患者ANN模型工作特征(ROC)曲线,并计算ROC曲线下面积(AUROC)。计数资料以例数表示,采用 $\chi^2$ 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)表示,采用Mann-Whitney *U*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 训练组和测试组基本资料比较

两组患者年龄、性别等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,可进行ANN模型建立,详见表1。

### 2.2 ANN模型输入变量的筛选结果

经Logistic回归分析发现,治疗前患者平均血小板体积、血小板分布宽度、直接胆红素、HBcAg水平、乙肝病毒DNA大于 $4 \times 10^7$  IU/mL等5个因素对干扰素应答有显著影响,详见表2。

### 2.3 ANN建模及模型验证

共建立3层结构的ANN,分别为网络输入层(即输入变量)、隐含层和输出层,其对应的节点数分别为6、5、2,隐含层及输出层采用正切S型激活函数。输入变量为平均血小板体积、血小板分布宽度、直接胆红素、HBcAg水平、HBV DNA大于 $4 \times 10^7$  IU/mL,输出变量为干扰素应答情况。

ANN测试组疗效的预测特异性、准确率、AUROC均显著高于Logistic回归( $P < 0.05$ ),详见表3。ROC曲线位于对角线左侧,表示AUROC大于0.5,所建模型可用于预测疗效,详见图1。

## 3 讨论

干扰素具有良好的免疫调节和抗病毒双重作用,可以特异性增强患者T淋巴细胞的功能<sup>[4-5]</sup>。相较于核苷(酸)类似物,干扰素具有疗程短、应答持久、无病毒变异和耐药等优点<sup>[4-5]</sup>。但干扰素单用的疗效不理想,仅部分患者有效,总体有效率较低,且具有明显的个体差异<sup>[6]</sup>。一般来说,HBcAg阳性患者的应答率约为30%,HBcAg阴性患者的应答率约为40%<sup>[15-16]</sup>。除疗效不佳外,干扰素引起的不良反应相对较多、耐受性相对较差、给药方式不便等问题也不易被患者接受<sup>[12]</sup>。有研究认为,干扰素治疗6个月后无应答者,可改用核苷(酸)类似物或采用联合治疗方案<sup>[2,17]</sup>。因此,在规范的抗病毒治疗过程中根据患者具体情况实施个体化治疗对于提高治疗应答率至关重要。基于此,本研究采用ANN建立预测模型,对CHB患者应用干扰素治疗24周后的疗效进行预测,以便临床及时调整治疗方案,实现干扰素的个体化治疗。

表1 训练组和测试组患者基本资料比较

Tab 1 Comparison of general information between training group and test group

指标	训练组(n=65)	测试组(n=27)
年龄( $\bar{x} \pm s$ ),岁	31.30 ± 7.90	30.50 ± 6.10
男性/女性,例	47/18	20/7
干扰素剂量( $\bar{x} \pm s$ ), $\mu\text{g}$	157.13 ± 22.68	152.31 ± 22.33
红细胞( $\bar{x} \pm s$ ), $\times 10^{12} \text{ L}^{-1}$	4.75 ± 0.61	4.83 ± 0.53
血红蛋白( $\bar{x} \pm s$ ), g/L	141.30 ± 16.10	145.80 ± 16.70
白细胞( $\bar{x} \pm s$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	5.53 ± 1.25	5.18 ± 1.11
血小板( $\bar{x} \pm s$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	191.70 ± 53.50	186.30 ± 47.60
中性粒细胞( $\bar{x} \pm s$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	3.02 ± 1.07	2.75 ± 0.62
淋巴细胞( $\bar{x} \pm s$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	1.91 ± 0.63	1.92 ± 0.55
单核细胞( $\bar{x} \pm s$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	0.41 ± 0.14	0.34 ± 0.14
嗜碱性粒细胞( $\bar{x} \pm s$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.01
嗜酸性粒细胞( $\bar{x} \pm s$ ), $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	0.17 ± 0.13	0.16 ± 0.14
平均红细胞血红蛋白浓度( $\bar{x} \pm s$ ), g/L	339.10 ± 11.10	343.00 ± 9.90
平均红细胞血红蛋白含量( $\bar{x} \pm s$ ), pg	29.90 ± 2.90	30.30 ± 2.40
平均红细胞体积( $\bar{x} \pm s$ ), fL	88.20 ± 7.00	88.40 ± 6.10
平均血小板体积( $\bar{x} \pm s$ ), fL	10.70 ± 0.90	10.80 ± 1.00
血小板分布宽度( $\bar{x} \pm s$ )	12.70 ± 2.20	12.70 ± 2.20
血清肌酐( $\bar{x} \pm s$ ), $\mu\text{mol/L}$	76.40 ± 16.60	80.80 ± 15.10
血清尿素( $\bar{x} \pm s$ ), mmol/L	4.24 ± 1.06	3.95 ± 0.87
游离三碘甲状腺原氨酸( $\bar{x} \pm s$ ), pmol/L	4.92 ± 0.69	4.95 ± 0.67
游离甲状腺素( $\bar{x} \pm s$ ), pmol/L	17.64 ± 12.03	16.15 ± 2.31
促甲状腺激素( $\bar{x} \pm s$ ), $\mu\text{IU/L}$	1.68 ± 0.77	1.75 ± 0.91
血糖( $\bar{x} \pm s$ ), mmol/L	4.71 ± 0.68	4.80 ± 0.55
总胆红素( $\bar{x} \pm s$ ), $\mu\text{mol/L}$	15.36 ± 6.75	15.30 ± 7.15
直接胆红素( $\bar{x} \pm s$ ), $\mu\text{mol/L}$	4.92 ± 2.54	4.61 ± 2.15
间接胆红素( $\bar{x} \pm s$ ), $\mu\text{mol/L}$	10.44 ± 4.53	10.69 ± 5.34
ALT( $\bar{x} \pm s$ ), U/L	128.50 ± 118.20	88.40 ± 51.70
天冬氨酸转氨酶( $\bar{x} \pm s$ ), U/L	74.90 ± 57.80	71.80 ± 65.50
碱性磷酸酶( $\bar{x} \pm s$ ), U/L	110.10 ± 43.70	98.40 ± 27.50
$\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\bar{x} \pm s$ ), U/L	68.40 ± 49.90	87.30 ± 74.40
胆碱酯酶( $\bar{x} \pm s$ ), KU/L	7.15 ± 2.21	7.19 ± 2.13
乳酸脱氢酶( $\bar{x} \pm s$ ), U/L	191.30 ± 32.60	190.00 ± 63.10
总蛋白( $\bar{x} \pm s$ ), g/L	71.40 ± 6.10	71.10 ± 5.40
白蛋白( $\bar{x} \pm s$ ), g/L	40.50 ± 3.70	41.10 ± 2.90
球蛋白( $\bar{x} \pm s$ ), g/L	31.00 ± 4.90	29.80 ± 4.50
总胆固醇( $\bar{x} \pm s$ ), mmol/L	4.45 ± 0.69	4.59 ± 0.74
三酰甘油( $\bar{x} \pm s$ ), mmol/L	1.17 ± 0.59	1.24 ± 0.29
活化部分凝血活酶时间( $\bar{x} \pm s$ ), s	41.70 ± 4.40	43.40 ± 9.90
乙肝表面抗原中位数(四分位间距), COI	613(521)	5 767(602)
乙肝表面抗体中位数(四分位间距), IU/L	2.00(0)	2.00(1.00)
HBcAg中位数(四分位间距), COI	122.70(933.60)	108.20(638.60)
乙肝e抗体中位数(四分位间距), COI	1.18(3.61)	0.950(2.57)
HBV DNA中位数(四分位间距), $\times 10^6$ IU/mL	0.35(3.89)	0.63(5.38)
HBV DNA > $4 \times 10^7$ IU/mL(是/否),例	15/50	7/20
应答(是/否),例	53/12	20/7

长期临床试验及实践均证实,CHB患者抗病毒治疗的疗效受其年龄、HBV DNA载量、HBcAg水平、肝功能、免疫状态、肝脏炎症及纤维化程度等多种因素的影响,治疗前ALT水平较高、HBV DNA <  $4 \times 10^7$  IU/mL、HBV基因A型、肝组织炎症性坏死较重、纤维化程度轻者常可获得较好疗效<sup>[2]</sup>。基线HBcAg水平对HBcAg血清学转换也有一定的预测价值<sup>[18]</sup>。本研究结果也显示,治

疗前HBV DNA > 4 × 10<sup>7</sup> IU/mL、HBeAg水平对干扰素治疗24周后的患者应答有显著影响。

表2 ANN模型输入变量筛选结果(n=92)

Tab 2 Screening results of ANN model input variables(n=92)

指标	系数(β)	系数标准误(SE)	优势比(OR)	95%置信区间(CI)	Wald检验	
					χ <sup>2</sup>	P
平均血小板体积, fL	-6.33	2.54	0.001 8	0, 0.260 2	6.20	0.013
血小板分布宽度	2.98	1.22	19.768 1	1.809 2, 215.994	5.98	0.014
直接胆红素, μmol/L	0.659	0.346	1.933 6	0.980 8, 3.812 1	5.09	0.024
HBeAg, COI	-0.003 348	0.000 944	0.996 7	0.994 8, 0.998 5	12.58	<0.001
HBV DNA > 4 × 10 <sup>7</sup> IU/mL	-3.25	0.975	0.038 8	0.005 7, 0.262 2	11.11	0.001

表3 测试组患者ANN预测模型验证结果

Tab 3 Validation of ANN prediction model in the test group

模型	敏感性, %	特异性, %	准确率, %	AUROC(±s)	AUROC的95%CI
Logistic回归	90.00	28.57	74.07	0.593 ± 0.098	0.388, 0.776
ANN	90.00	71.43*	85.18*	0.807 ± 0.098*	0.610, 0.932

注:与Logistic回归比较, \*P<0.05

Note: vs. Logistic regression, \*P<0.05

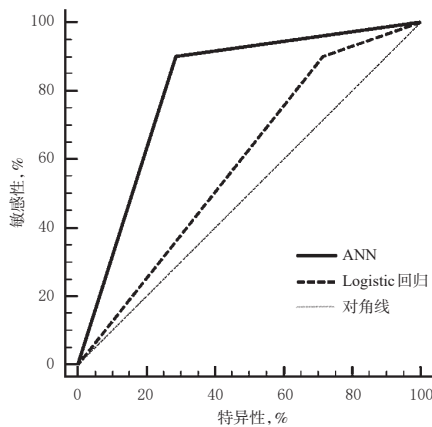


图1 测试组患者ANN预测模型的ROC曲线

Fig 1 ROC curve of ANN prediction model in the test group

CHB患者因肝细胞损害、肝内外胆道阻塞、胆红素代谢异常和溶血等,可发生胆红素升高<sup>[2,13]</sup>。本研究中,直接胆红素对干扰素治疗24周后的患者应答有显著影响,可能与胆红素是一种内源性的强抗氧化剂,可保护细胞免受氧化损伤,以及具有抗炎、免疫调节等作用有关<sup>[9]</sup>。此外,有文献报道,血清胆红素水平升高的CHB患儿免疫功能可能被强化,在抑制HBV复制方面的作用更明显,因此干扰素的疗效较好<sup>[20]</sup>。对于接受干扰素治疗的患者,基线ALT ≥ 5倍正常值上限(ULN)的患者可能会获得更好的疗效<sup>[16,21]</sup>。而本研究中并未发现患者治疗前ALT对干扰素应答有显著影响,故未将其纳入为ANN输入变量,这可能与患者例数较少且绝大多数患者ALT < 5倍ULN有关。

肝脏纤维化程度轻的CHB患者,干扰素抗病毒疗效较好<sup>[2]</sup>。研究表明,肝病尤其是肝纤维化可引起患者血小板数量下降,且外周血中血小板数量与其病变的程度相关<sup>[22]</sup>。血小板减少与血小板消耗、破坏增加或分布异常有关<sup>[22]</sup>。在肝纤维化患者体内,约50%~90%的血小板滞留在脾脏,这可导致外周血中血小板水平降低<sup>[23]</sup>。血小板与肝纤维化呈负相关,血小板是肝纤维化的独立性危险因素<sup>[24]</sup>。目前,临床也采用血清学指标如天冬氨酸转氨酶与血小板比率、γ-谷氨酰转肽酶与血小板比率作为诊断CHB患者肝纤维化的指标<sup>[25-28]</sup>。为适应血小板减少时机体的需要,肝纤维化患者体内出现大体积血小板,体积大小差异缩小,表现为平均血小板体积增大、血小板分布宽度降低,因此平均血小板体积、血小板分布宽度可以作为肝纤维化的诊断指标<sup>[29]</sup>。有研究表明,平均血小板体积是自身免疫性肝炎进展为肝硬化的独立性危险因素,可作为监测自身免疫性肝炎患者病程进展的参考指标<sup>[30]</sup>。平均血小板体积也是影响HBV相关慢性、急性肝衰竭预后的独立性危险因素,对预后具有良好的预测价值<sup>[31]</sup>。本研究结果显示,平均血小板体积、血小板分布宽度可显著影响CHB患者对干扰素的应答,这可能与血小板是肝纤维化的独立性危险因素有关<sup>[24]</sup>。

ANN通过对大量数据进行“学习”来积累“经验”,有效接近样本蕴含的内在规律,从而对新的数据进行预测<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,ANN预测干扰素治疗24周后患者应答的准确率显著优于Logistic回归(85.18% vs. 74.07%, P<0.05)。ROC曲线是目前学术界公认的判断诊断价值的最佳方法,其将敏感性与特异性以图示的形式结合在一起,用于综合评价模型预测效率,效果优于敏感性、特异性等单一指标,其中AUROC值越大,ROC曲线越接近左上角,则模型预测效果越好、诊断价值越高<sup>[7-9,11]</sup>。本研究中,ANN预测模型的AUROC为0.807,显著高于Logistic回归预测结果的AUROC(0.593, P<0.05),该ANN模型的敏感性为90.00%,特异性为71.43%,表明ANN模型具有更好的预测价值。

综上所述,ANN模型预测干扰素治疗CHB疗效的准确性较好。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论尚需前瞻性研究进一步验证。

### 参考文献

- [1] 国家卫生健康委. 2020年全国法定传染病疫情概况[R/OL]. [2021-03-12]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/2021-03/f1a448b7df7d4760976fea6d55834966.shtml>.
- [2] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M]. 14版.北京:人民卫生出版社,2013:425-437.

- [3] 马双双, 郜玉峰. 核苷经治的慢性乙型肝炎患者序贯或联合聚乙二醇干扰素治疗进展[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(8):1231-1234.
- [4] 万谟彬, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议的若干补充[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(12):705-710.
- [5] 陆志檬, 谢青, 张大志, 等. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎研讨会纪要[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(3):228-231.
- [6] 单琪媛, 陈渊成, 曹岗, 等. 人工神经网络在药动学和药效学研究中的应用新进展[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(17):1345-1349.
- [7] TETSURO T, HIROTOSHI E, SHINICHIRO T, et al. Prediction of effect of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C infection[J]. PLoS One, 2011, 6(12):e27223.
- [8] KE W S, HWANG Y C, LIN E. Pharmacogenomics of drug efficacy in the interferon treatment of chronic hepatitis C using classification algorithms[J]. Adv Appl Bioinform Chem, 2010, 3:39-44.
- [9] SARGOLZAEI AVAL F, BEHNAZ N, RAOUFY M R, et al. Predicting the outcomes of combination therapy in patients with chronic hepatitis C using artificial neural network[J]. Hepat Mon, 2014, 14(6):e17028.
- [10] 赵攀, 王浩, 王春亚, 等. 人工神经网络预测阿德福韦酯单用治疗拉米夫定耐药慢性乙型肝炎患者的疗效[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(5):542-543.
- [11] IQBAL S, MASOOD K, JAFER O. An ANN model for treatment prediction in HBV patients[J]. Bioinformation, 2011, 6(6):237-239.
- [12] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南: 2010年版[J]. 中国肝脏病杂志, 2011, 3(1):40-56.
- [13] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南: 2019年版[J]. 中国医学前沿杂志, 2019, 11(12):51-77.
- [14] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2006, 9(1):8-18.
- [15] 侯凤琴, 尹亚琳, 曾玲英, 等. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b(Y型, 40 kD)注射液治疗HBsAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和安全性分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(8):589-596.
- [16] 张文宏, 张大志, 窦晓光, 等. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 治疗慢性乙型肝炎专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(9):678-686.
- [17] 王欣欣, 袁国盛, 赖静兰, 等. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者干扰素治疗24周应答不佳时的治疗方案[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(6):807-811.
- [18] 于德敏, 张欣欣. 血清HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎临床诊疗中的应用及其意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10):2150-2155.
- [19] 梁小明, 邵天伟, 陈昌辉. 胆红素对机体的病理损伤和生理保护作用[J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(3):172-173.
- [20] 刘芳, 赵晶莹. IFN- $\alpha$ 对慢性乙型肝炎患儿的疗效及影响因素[J]. 中国卫生工程学, 2019, 18(5):792-793.
- [21] 肖芷琪, 周福元, 周彬, 等. 慢性乙型肝炎患者的基线丙氨酸氨基转移酶水平与抗病毒疗效的关系[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(2):150-155.
- [22] 丛玉隆, 魏玉香, 张立文, 等. 肝硬化患者凝血、抗凝及纤溶指标的变化与Child-Pugh分级的关系[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(1):31-34.
- [23] 徐瑞, 常江, 黄华, 等. 慢性乙型肝炎患者临床指标与肝脏纤维化程度关系及明显肝纤维化危险因素的Logistic回归分析[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(2):279-286.
- [24] 窦芊, 杨瑞, 王园园, 等. 慢性乙型肝炎患者实验室检查指标与肝纤维化程度的关系[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(2):658-660.
- [25] BRANCHI F, CONTI C B, BACCA R, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40):14568-14580.
- [26] DESALEGN H, ABERRA H, BERHE N, et al. Are non-invasive fibrosis markers for chronic hepatitis B reliable in sub Saharan Africa? [J]. Liver Int, 2017, 37(10):1461-1467.
- [27] XIAO G Q, YANG J Y, YAN L. 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.
- [28] LEMOINE M, SHIMAKA Y, NAYAGAM S, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio(GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa[J]. Gut, 2016, 65(8):1369-1376.
- [29] 郭秀荣. MPV和PDW在常见血小板减少性疾病鉴别诊断中的应用[J]. 中国现代医生, 2009, 47(7):124-125.
- [30] 曾婷婷, 谭立明, 田永建, 等. 红细胞分布宽度及平均血小板体积对自身免疫性肝炎肝硬化的预测与诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(12):1039-1043.
- [31] 徐英, 黄小平, 陈丽, 等. 平均血小板体积对HBV相关慢加急性肝衰竭预后的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(10):2199-2202.

(收稿日期:2020-12-16 修回日期:2021-04-05)

(编辑:陈宏)