

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 8 月 8 日 第 30 卷 第 15 期 (Volume 30 Number 15)



15 / 2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 665 重视HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎全程管理中的价值
封波, 郑佳睿
- 661 葛根芩连汤治疗肠道疾病的研究进展
舒雁, 惠华英, 谭周进

文献综述

- 668 紧密连接蛋白Claudin-3在肝胆疾病中的研究进展
许祖知, 费书珂
- 674 STING信号通路在肝脏疾病中的作用及研究进展
魏霞, 张定棋, 张霖璋, 刘伟, 刘平, 徐莹

临床实践

- 680 牙线牵引辅助内镜黏膜下挖除术在治疗胃黏膜下肿瘤中的应用
许捷鸿, 陈志新
- 686 酪酸梭菌活菌片对胆囊结石腹腔镜术后腹泻患者营养状况、Th1/Th2细胞及预后的影响
王凌, 林霞, 戚国勇

消 息

- 660 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
679 《世界华人消化杂志》修回稿须知
692 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

汪昱, 教授, 硕士研究生导师, 上海交通大学附属第六人民医院普外科主任医师, 致力于胃肠道肿瘤的临床诊治及研究30余年, 擅长胃肠道肿瘤的腹腔镜微创手术、开腹手术及手术前后的综合治疗. 主要从事胃肠道肿瘤转移及术后复发的分子机制研究. 主持并完成多项治疗大肠癌的药物临床试验. 主编或参编《胃肠肿瘤治疗学》、《胃肠肿瘤手术学》、《肠屏障功能基础与临床》等著作, 主持或参与完成国家自然科学基金课题2项、上海市科委课题3项. 累计发表SCI及核心期刊论文20余篇.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-08-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



EDITORIAL

- 655 Importance of quantitative HBsAg detection in whole course management of patients with chronic hepatitis B
Feng B, Zheng JR
- 661 Progress in treatment of intestinal diseases with Gegen Qinlian decoction
Shu Y, Hui Y, Tan ZJ

REVIEW

- 668 Progress in research of tight junction protein claudin-3 in hepatobiliary systemic diseases
Xu ZZ, Fei SK
- 674 Role of STING signaling pathway in liver diseases
Wei X, Zhang DQ, Zhang LZ, Liu W, Liu P, Xu Y

CLINICAL PRACTICE

- 680 Application of dental floss traction assisted endoscopic submucosal excision in treatment of gastric submucosal tumors
Xu JH, Cheng ZX
- 686 Effect of live *Clostridium typhimurium* tablets on nutritional status, Th1/Th2 cells, and prognosis of patients with diarrhea after laparoscopic surgery for gallbladder stones
Wang L, Lin X, Qi Y

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 15 August 8, 2022

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yu Wang, Chief Physician, Department of Surgery, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, No. 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. wangyu11122@sina.com

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date August 8, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

重视HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎全程管理中的价值

封波, 郑佳睿

封波, 郑佳睿, 北京大学人民医院, 北京大学肝病研究所 北京市 100044

封波, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事病毒性肝炎的基础和临床研究.

基金项目: 国家科技重大专项-艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治资助项目, No. 2017ZX10302201-004-001, No. 2017ZX10203202-003-003.

作者贡献分布: 封波负责设计、部分撰写、校稿; 郑佳睿负责部分撰写.

通讯作者: 封波, 教授, 主任医师, 100044, 北京市西城区西直门南大街11号, 北京大学人民医院, 北京大学肝病研究所. fengbo@pkuph.edu.cn

收稿日期: 2022-04-20

修回日期: 2022-05-24

接受日期: 2022-07-26

在线出版日期: 2022-08-08

Importance of quantitative HBsAg detection in whole course management of patients with chronic hepatitis B

Bo Feng, Jia-Rui Zheng

Bo Feng, Jia-Rui Zheng, Department of Hepatology, Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing 100044, China

Supported by: National Major Project for Infectious Diseases Prevention and Treatment, No. 2017ZX10302201-004-001 and No. 2017ZX10203202-003-003.

Corresponding author: Bo Feng, Professor, Chief Physician, Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing Key Laboratory of Hepatitis C and Immunotherapy for Liver Diseases, No. 11 Xizhimen South Street, Xicheng District, Beijing 100044, China. fengbo@pkuph.edu.cn

Received: 2022-04-20

Revised: 2022-05-24

Accepted: 2022-07-26

Published online: 2022-08-08

Abstract

HBsAg is the earliest known serum marker for hepatitis B virus (HBV). It plays an important role in the pathogenesis, diagnosis, and prevention of chronic hepatitis B (CHB). In the era of antiviral therapy, the concept of functional cure is put forward. HBsAg, as an old marker of HBV infection, has been found to have more and more new applications in the management of CHB patients. Positive HBsAg is taken as the indication of antiviral treatment in special CHB patients. The level of HBsAg is conducive to the selection of treatment regimens, and the dynamics of HBsAg is conducive to the adjustment of treatment scheme. HBsAg level and its kinetics can predict the therapeutic effect and disease outcome, and guide drug withdrawal. Further research is needed on the sensitivity of HBsAg, its impact on long-term outcomes, and its value in functional cure and complete cure.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; HBsAg; Antiviral treatment

Citation: Feng B, Zheng JR. Importance of quantitative HBsAg detection in whole course management of patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(15): 655-660

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/655.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i15.655>

摘要

乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)是最早发现的关于乙型肝炎病毒(hepatitis B, HBV)的血清标志物, 在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)发病机制、诊断、预防等方面发挥了重要作用

用. 随着CHB进入抗病毒治疗时代以及功能性治愈概念的提出, HBsAg作为HBV感染的老指标, 在CHB患者管理中被发现有越来越多的新价值. 特殊CHB患者以HBsAg阳性作为抗病毒治疗的适应症, HBsAg水平高低有助于治疗方案的选择, HBsAg的动力学有助于治疗期间方案的调整, HBsAg水平及其变化趋势可以预测疗效及疾病的结局、并指导停药. 针对HBsAg的灵敏度、作为功能性治愈标志物、对远期结局的影响及在彻底治愈中的价值等方面, 需要进一步研究.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒表面抗原; 抗病毒治疗

核心提要: 随着慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)进入抗病毒治疗时代以及功能性治愈概念的提出, 乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)作为乙型肝炎病毒(hepatitis B, HBV)感染的老指标, 在CHB患者管理中被发现有越来越多的新价值, 对治疗方案的选择、治疗期间方案的调整、疗效和疾病结局的预测及指导停药方面至关重要.

文献来源: 封波, 郑佳睿. 重视HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎全程管理中的价值. 世界华人消化杂志 2022; 30(15): 655-660

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i15/655.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i15.655>

0 引言

乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)俗称“澳大利亚抗原”, 是Blumberg在1963年从澳大利亚土著患者血液中首次发现, 并因此获得诺贝尔医学奖. HBsAg是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的标志, 全球范围HBsAg的流行率约为3.61%, 基于HBsAg流行率的不同, 可以将不同国家和地区区别为高、中、低流行区. 血清HBsAg水平与HBV复制相关, 有助于鉴别慢性HBV感染自然史及预测疾病进展, 并在乙型肝炎的发病机制中发挥作用^[1]. 绝大多数乙型肝炎患者HBsAg为阳性(隐匿性感染毕竟是少数), 因此对于HBV感染者的筛查、诊断也是基于HBsAg的检出.

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)早已进入抗病毒治疗的年代, 无论是直接抑制病毒复制的核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]还是兼具免疫调节功能的聚乙二醇干扰素 α (pegylated interferon α , PegIFN α)已得到广泛应用. 基于HBsAg消失的临床治

愈被提出并不断发展. HBsAg作为HBV感染的“老指标”, 在CHB患者管理中被发现有越来越多的“新价值”.

1 HBsAg在抗病毒治疗适应症中的价值

慢性HBV感染者是否需要抗病毒治疗, 主要基于HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)和/或肝脏炎症及纤维化程度^[2-4]. 但在一些特殊人群, HBsAg是确定抗病毒与否的重要指标. 对于HBV相关终末期肝病如失代偿期肝硬化、肝细胞癌、拟行肝移植、各种类型肝衰竭患者, 只要HBsAg阳性, 不管HBV DNA阳性与否和ALT水平如何, 均建议口服NAs抗病毒治疗^[3]. 抗HBV治疗可改善HBV相关慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的长期预后、有效降低ACLF的病死率. HBsAg阳性而HBV DNA阴性的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者接受肝脏切除、肝动脉化学治疗栓塞术、放射治疗或全身化学治疗时, 都可能出现HBV再激活, 建议进行抗病毒治疗. 对于肝移植患者, 如移植前HBsAg阳性而HBV DNA定量阴性, 在术前尽早使用强效低耐药的NAs预防HBV再激活.

所有接受化学治疗或免疫抑制剂治疗的患者, 起始治疗前应常规筛查HBsAg、抗-HBc. HBsAg阳性者应尽早开始使用免疫抑制剂及化学治疗药物之前(通常为1 wk)或最迟与之同时应用NAs抗病毒治疗^[3]. 慢性HBV感染者接受肿瘤化学治疗或免疫抑制剂治疗有可能导致HBV再激活, 重者可导致肝衰竭甚至死亡^[5]. 丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和HBV合并感染者应用直接抗病毒药物(direct acting agents, DAA)治疗HCV时, 若HBsAg阳性, 需给予NAs预防HBV再激活. HCV RNA定量阳性者均需应用治疗. 此类患者有发生HBV再激活的风险, 因此在应用抗HCV治疗期间和停药后3 mo内, 建议联合恩替卡韦(entecavir, ETV)、替诺福韦酯(tenofovir dipivoxil, TDF)或丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate, TAF)抗病毒治疗并密切监测^[6].

2 HBsAg在抗病毒治疗方案选择中的价值

目前针对CHB的抗病毒药物有两大类, 其中ETV、TDF、TAF和聚乙二醇化干扰素 α (PegIFN α)均是一线用药. 三种NAs均具有强效低耐药的特点, NAs只是抑制HBV DNA聚合酶, 无法作用到共价、闭合、环状DNA分子(covalently closed circular DNA, cccDNA), 因此其对HBsAg抑制作用很弱, 8年HBsAg转阴率1%-

2%^[7]; PegIFN α 尽管抑制HBV DNA的作用远弱于NAs,但促进HBsAg下降的作用较强,48 wk PegIFN α 后停药24 wk HBsAg转阴率3%-7%,并随着停药时间的延长而增加。因此对于初治的CHB患者而言,上述一线药物均可选择。从提高临床治愈的角度,可以考虑PegIFN α 单药或联合NAs抗病毒治疗,特别是对于HBsAg水平较低的患者。Zheng等^[8]将143例CHB初治患者分为PegIFN α 联合TDF组和PegIFN α 单药组,48 wk HBsAg转阴率分别是13%和3%($P = 0.032$),基线较低的HBsAg水平是48 wk HBsAg转阴的独立预测因素($OR = 0.22, P = 0.005$)。Hu等^[9]进行了一项真实世界研究,330例CHB初治患者分为三组: PegIFN α 联合TDF组、PegIFN α 单药组、TDF单药组,72 wk HBsAg转阴率分别是11.5%、5.7%、0%,其中抗病毒治疗24 wk HBsAg下降超过1.5log可以很好的预测72 wk HBsAg阴转[ROC曲线下面积(area under ROC, AUC): 0.846]。王福生院士团队^[10]进行的一项荟萃分析显示,与NAs单药治疗相比,初始联合(PegIFN α 联合NAs)治疗HBsAg清除率显著升高($RR: 15.59, 95\%CI 3.22-75.49$),但与PegIFN α 单药相比,联合治疗没有显著升高HBsAg清除率。

非活动性HBsAg携带者(inactive chronic hepatitis B virus carrier, IHC)的抗病毒治疗: 既往对于HBV携带者,并不主张抗病毒治疗。但近期诸多研究发现,低水平HBsAg的免疫控制期患者, PegIFN α 治疗后显著提升HBsAg转阴率。中南大学湘雅医院^[11]分析了HBsAg阳性>6 mo、HBV DNA<2000 IU/mL、ALT正常的HBV感染者, PegIFN α 治疗48 wk并随访24 wk, HBsAg总的清除率为84.2%,其中HBsAg<100 IU/mL和HBsAg<10 IU/mL的患者HBsAg清除率分别为93.3%和100%。曾庆磊等^[12]分析了HBsAg<20 IU/mL、HBV DNA<200 IU/mL甚至测不到的慢性HBV感染者, PegIFN α 治疗24 wk, HBsAg的清除率为93.8%。最近一项荟萃分析发现^[13], Peg-IFN治疗后, HBsAg清除率为47%,血清学转化率为26%,基线HBsAg低水平和较长的治疗持续时间与IHC中HBsAg清除率相关。

3 HBsAg在抗病毒治疗方案调整中的价值

HBsAg在PegIFN α 抗病毒治疗中的指导作用: PegIFN α 治疗24 wk时, HBV DNA下降<21 g IU/mL且HBsAg定量> 2×10^4 IU/mL(HBeAg阳性者)或下降<11 g IU/mL(HBeAg阴性者), 建议停用PegIFN α 治疗,改为NAs治疗^[3]。

HBsAg在NAs抗病毒治疗中的指导作用: 对NAs经治CHB患者中符合条件的优势人群联合PegIFN α 可使部分患者获得临床治愈。加用PegIFN α 前HBsAg低水平

(<1500 IU/mL)及加用PegIFN α 后HBsAg快速下降(12 wk或24 wk时HBsAg<200 IU/mL或下降>11 g IU/mL)的患者,可获得较高的HBsAg阴转率^[3]。

4 HBsAg在抗病毒治疗疗效预测中的价值

PegIFN α 抗病毒疗效的基线预测因素中,低HBsAg水平(<25000 IU/mL)是提示干扰素疗效较好的预测指标。PegIFN α 治疗12 wk时的HBsAg定量及其动态变化,可用于预测干扰素疗效^[3]。

Ning等^[14]最早进行了CHB临床治愈的探索,ETV经治CHB患者(HBV DNA ≤ 1000 copies/mL、HBeAg<100 PE IU/mL)随机分为两组: 换用PegIFN组 and 继续ETV组,继续治疗48 wk HBsAg转阴率分别是8.5%和0,对于HBV DNA和HBeAg阴性、HBsAg<1500 IU/L, HBsAg转阴率达22.2%。Wu等^[15]分析了195例NA治疗1年以上HBsAg ≤ 1500 IU/mL、HBeAg阴性和HBV DNA<100 IU/mL的CHB患者,加用PegIFN48 wk和继续原NA继续,72 wk HBsAg转阴率分别是37.4%和1.9%,基线HBsAg水平低、12 wk和24 wk HBsAg较基线下降幅度大是加用PegIFN组HBsAg转阴的强烈预测因素。

5 HBsAg在抗病毒治疗停药的指导价值

如上所述,对治疗过程中PegIFN应答不佳的患者,其停药已有明确推荐意见。而对于PegIFN α 治疗24 wk应答较好的患者,即HBV DNA下降 ≥ 21 g IU/mL且HBsAg定量 $\leq 2 \times 10^4$ IU/mL(HBeAg阳性者)或下降 ≥ 11 g IU/mL(HBeAg阴性者),继续PegIFN α 治疗至48 wk,根据情况可以适当延长疗程,但不宜超过96 wk。

关于NAs的停药标准,指南也有推荐: 采用ETV、TDF或TAF治疗, HBeAg阳性CHB患者治疗1年若HBV DNA低于检测下限、ALT复常和HBeAg血清学转换后,再巩固治疗至少3年仍保持不变,可考虑停药; HBeAg阴性CHB患者建议HBsAg消失且HBV DNA检测不到后停药随访^[3]。即使按此标准停药, HBeAg阳性和阴性CHB患者仍会有50%以上的病毒学复发,但HBeAg阳性CHB患者NAs停药时, HBsAg<100 IU/mL和HBV DNA阴性,停药2年后累积病毒学复发率最低^[16]。Sonneveld等^[17]分析了1216例NAs经治HBeAg阴性并停药的CHB患者,发现停药时HBsAg<100 IU/mL是预测停药后HBsAg持续阴转的指标之一。其他研究也有类似发现,认为NAs治疗结束时HBsAg<100 IU/mL可能是停药最好的指标^[18,19]。

6 HBsAg在预测抗病毒治疗结局中的价值

目前CHB的治疗已进入“功能性治愈(临床治愈)”的

新阶段^[20]. 所谓功能性治愈, 是指完成疗程后, HBsAg持续清除(即低于0.05 IU/mL的检测下限), 血清HBV DNA检测不到, 伴或不伴HBsAg血清转化. 2019年EASL-AASLD HBV治疗终点会议报告明确指出, HBsAg的消失是功能性治愈的替代指标^[21], 一旦获得功能性治愈, HBsAg的消失具有持久性, 而且与HBsAg持续阳性的患者相比, HBsAg的阴转意味着HBV DNA更为持久的抑制和HCC风险的进一步降低^[22]. Yip等^[23]分析了20263例ETV/TDF经治CHB患者, 不完全病毒学应答组、完全病毒学应答组、HBsAg血清学清除组(376例)随访8年HCC发生率分别是7.8%、5.6%、0.6%.

对于HBV相关HCC患者, HBsAg具有预测HCC切除术后远期复发和死亡的作用. Lee等^[24]回顾性分析了522例行部分肝切除的HBV相关HCC患者, 平均随访59 mo, 分别有308例、146例患者复发、死亡, 多变量分析显示: 术前HBsAg>50 IU/mL是切除术5年后HCC复发和死亡的独立预测因素之一.

7 存在的问题和展望

HBsAg检测的灵敏度需要提高: 以HBsAg阳性作为抗病毒治疗适应症的人群, HBsAg检测的灵敏度很重要. 指南要求^[3]: HBsAg阳性者使用免疫抑制剂及化疗药物前(通常为1 wk)或最迟与之同时应用NAs抗病毒治疗; 对于HBsAg阴性、抗-HBc阳性患者(B细胞单克隆抗体或造血干细胞移植需要预防性抗病毒治疗), 需要密切监测, 一旦HBV DNA或HBsAg转阳, 应立即启动抗病毒治疗. 近期Cerva等^[25]研究发现, 107例HBsAg阴性、抗-HBc阳性患者基线血清, 高敏HBsAg和/或HBV DNA阳性者出现HBV再激活的风险显著高于阴性者. 当然新的检测方法提高了灵敏度, 但低水平HBsAg(0.005-0.05 IU/mL)的临床相关性尚不清楚^[26,27].

关于HBsAg作为临床治愈的标志仍存在争议: 血液中的HBsAg有两个来源, 即cccDNA和整合的HBV DNA, 后者是HBeAg阴性患者HBsAg主要来源. 因此, 对于抗病毒治疗的CHB患者, 血清HBsAg可能反映整合HBV DNA而非源于cccDNA的转录和翻译. 目前的诊断试剂无法区分是整合HBV DNA还是cccDNA来源的HBsAg. 在一些HBeAg阴性患者中, 转录活跃的整合HBV可以存在于整个肝脏, 这种广泛存在的HBsAg并不依赖于HBV复制, 因此HBsAg可能不是功能性治愈的替代标志物^[28].

功能性治愈患者的远期结局和管理, 需要进一步研究: 尽管有文献报告, HBsAg转阴后肝硬化和终末期肝病的风险大为下降, 仍有发生HCC的风险^[29]. 总体而

言, 功能性治愈后CHB患者的远期结局尚不十分清楚, 还可能与HBsAg转阴时的年龄、肝病状态(是否肝硬化)、治疗方案(NAs还是IFN诱导的转阴)、HBV感染的时长、是否存在HBV的整合、家族史等因素相关.

彻底治愈还比较遥远, 衡量彻底治愈的标志物尚不明确: 尽管以HBsAg转阴作为功能性治愈的标志取得初步成绩, 但距离cccDNA和整合状态的DNA均被清除的彻底治愈, 仍然有很长的路要走. 作为CHB诊治过程中发挥重要作用的标志物, HBsAg在完全治愈中的价值如何, 值得深入探讨.

8 结论

作为HBV感染最早发现的血清标志物, HBsAg在CHB患者管理特别是治疗方面有越来越多的新价值. 抗病毒治疗前, 部分慢性HBV感染患者如HBV相关肝硬化失代偿期、HCC、肝衰竭、以及肿瘤化疗或免疫抑制治疗的、合并HCV感染抗HCV治疗等, 均是以HBsAg是否阳性作为抗病毒治疗的重要指标; 为了达到功能性治愈, 特别是针对免疫控制期低水平HBsAg的患者, 可以选用基于PegIFN α 的治疗方案. 抗病毒治疗12 wk或24 wk, 如果HBsAg下降不明显, PegIFN α 治疗的患者可以换用NA; 而NAs经治患者, 如果HBsAg降至1500 IU/mL以下, 可以考虑加用PegIFN α ; HBsAg水平可以预测疗效及疾病结局、并指导停药. 针对HBsAg作为CHB功能性治愈和彻底治愈等方面的价值, 需要深入研究.

9 参考文献

- 戴二黑, 李敏然. HBsAg定量检测技术进展及其临床意义. 世界华人消化杂志 2017; 25: 2322-2328 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i26.2322]
- Martin P, Nguyen MH, Dieterich DT, Lau DT, Janssen HLA, Peters MG, Jacobson IM. Treatment Algorithm for Managing Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2021 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021 [PMID: 34329775 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.036]
- 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). 中华肝脏病杂志 2019; 938-939
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]
- Axiaris G, Zampeli E, Michopoulos S, Bamias G. Management of hepatitis B virus infection in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 3762-3779 [PMID: 34321842 DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3762]
- European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398 [PMID: 28427875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.034]

- 10.1016/j.jhep.2017.03.021]
- 7 Hsu YC, Jun DW, Peng CY, Yeh ML, Trinh HN, Wong GLH, Kim SE, Chen CH, Oh H, Lin CH, Yoon E, Ahn SB, Huang D, Cho YK, Jeong JY, Jeong SW, Kim HS, Xie Q, Liu L, Barciela MR, Tsai PC, Vargas-Accarino E, Toyoda H, Enomoto M, Preda C, Marciano S, Hoana J, Huang CF, Kozuka R, Yasuda S, Istratescu D, Lee DH, Su JY, Huang YT, Huang JF, Dai CY, Chuang WL, Yuen MF, Gadano AC, Cheung RC, Lim SG, Buti M, Wong VWS, Yu ML, Nguyen M. Entecavir versus tenofovir disoproxil fumarate for seroclearance of hepatitis B surface antigen in an international real-world cohort. *Hepatology* 2021; 74: 434-435
- 8 Zheng C, Yan H, Zeng J, Cai S, Wu X. Comparison of pegylated interferon monotherapy and de novo pegylated interferon plus tenofovir combination therapy in patients with chronic hepatitis B. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 845-854 [PMID: 31114265 DOI: 10.2147/IDR.S195144]
- 9 Hu C, Song Y, Tang C, Li M, Liu J, Liu J, Liao M, Zhou F, Zhang YY, Zhou Y. Effect of Pegylated Interferon Plus Tenofovir Combination on Higher Hepatitis B Surface Antigen Loss in Treatment-naïve Patients With Hepatitis B e Antigen-positive Chronic Hepatitis B: A Real-world Experience. *Clin Ther* 2021; 43: 572-581.e3 [PMID: 33516527 DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.12.022]
- 10 Liu J, Wang T, Zhang W, Cheng Y, He Q, Wang FS. Effect of combination treatment based on interferon and nucleos(t)ide analogues on functional cure of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020; 14: 958-972 [PMID: 33185803 DOI: 10.1007/s12072-020-10099-x]
- 11 Chen J, Qi M, Fan XG, Hu XW, Liao CJ, Long LY, Zhao XT, Tan M, Li HF, Chen RC, Huang ZB, Huang Y. Efficacy of Peginterferon alfa-2b in Nucleoside Analogue Experienced Patients with Negative HBeAg and Low HBsAg: A Non-Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 2259-2270 [PMID: 34309813 DOI: 10.1007/s40121-021-00497-5]
- 12 Zeng QL, Yu ZJ, Shang J, Xu GH, Sun CY, Liu N, Li CX, Lv J, Liu YM, Liang HX, Li ZQ, Pan YJ, Hu QY, Li W, Zhang DW, Wang FS. Short-term Peginterferon-Induced High Functional Cure Rate in Inactive Chronic Hepatitis B Virus Carriers With Low Surface Antigen Levels. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa208 [PMID: 32626791 DOI: 10.1093/ofid/ofaa208]
- 13 Song A, Lin X, Lu J, Ren S, Cao Z, Zheng S, Hu Z, Li H, Shen C, Chen X. Pegylated Interferon Treatment for the Effective Clearance of Hepatitis B Surface Antigen in Inactive HBsAg Carriers: A Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021; 12: 779347 [PMID: 34804072 DOI: 10.3389/fimmu.2021.779347]
- 14 Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014; 61: 777-784 [PMID: 24915612 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044]
- 15 Wu FP, Yang Y, Li M, Liu YX, Li YP, Wang WJ, Shi JJ, Zhang X, Jia XL, Dang SS. Add-on pegylated interferon augments hepatitis B surface antigen clearance vs continuous nucleos(t)ide analog monotherapy in Chinese patients with chronic hepatitis B and hepatitis B surface antigen ≤ 1500 IU/mL: An observational study. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 1525-1539 [PMID: 32308352 DOI: 10.3748/wjg.v26.i13.1525]
- 16 Xie Y, Li M, Ou X, Zheng S, Gao Y, Xu X, Yang Y, Ma A, Li J, Huang Y, Nan Y, Zheng H, Feng B. HBeAg-positive patients with HBsAg <100 IU/mL and negative HBV RNA have lower risk of virological relapse after nucleos(t)ide analogues cessation. *J Gastroenterol* 2021; 56: 856-867 [PMID: 34292372 DOI: 10.1007/s00535-021-01812-0]
- 17 Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, Brakenhoff SM, Kaewdech A, Seto WK, Tanaka Y, Carey I, Papatheodoridis M, van Bömmel F, Berg T, Zoulim F, Ahn SH, Dalekos GN, Erler NS, Höner Zu Siederdissen C, Wedemeyer H, Cornberg M, Yuen MF, Agarwal K, Boonstra A, Buti M, Piratvisuth T, Papatheodoridis G, Chen CH, Maasoumy B; CREATE study group. Probability of HBsAg loss after nucleos(t)ide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels. *J Hepatol* 2022; 76: 1042-1050 [PMID: 35092743 DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.007]
- 18 Kao JH, Jeng WJ, Ning Q, Su TH, Tseng TC, Ueno Y, Yuen MF. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2021; 15: 833-851 [PMID: 34297329 DOI: 10.1007/s12072-021-10223-5]
- 19 Tseng TN, Hu TH, Wang JH, Kuo YH, Hung CH, Lu SN, Jeng WJ, Chen CH. Incidence and Factors Associated With HBV Relapse After Cessation of Entecavir or Tenofovir in Patients With HBsAg Below 100 IU/mL. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 2803-2812.e2 [PMID: 32360818 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.037]
- 20 Tsounis EP, Tourkochristou E, Mouzaki A, Triantos C. Toward a new era of hepatitis B virus therapeutics: The pursuit of a functional cure. *World J Gastroenterol* 2021; 27: 2727-2757 [PMID: 34135551 DOI: 10.3748/wjg.v27.i21.2727]
- 21 Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F; 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference[†]. *J Hepatol* 2020; 72: 539-557 [PMID: 31730789 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.003]
- 22 Gehring AJ, Protzer U. Targeting Innate and Adaptive Immune Responses to Cure Chronic HBV Infection. *Gastroenterology* 2019; 156: 325-337 [PMID: 30367834 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.032]
- 23 Yip TC, Wong GL, Chan HL, Tse YK, Lam KL, Lui GC, Wong VW. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2019; 70: 361-370 [PMID: 30367899 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.014]
- 24 Lee IC, Lei HJ, Chau GY, Yeh YC, Wu CJ, Su CW, Huo TI, Chao Y, Lin HC, Hou MC, Huang YH. Predictors of long-term recurrence and survival after resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: the role of HBsAg. *Am J Cancer Res* 2021; 11: 3711-3725 [PMID: 34354870]
- 25 Cerva C, Salpini R, Alkhatib M, Malagnino V, Piermatteo L, Battisti A, Bertoli A, Gersch J, Holzmayer V, Kuhns M, Cloherty G, Ferrari L, Laura C, Teti E, Cantonetti M, Arcese W, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF, Andreoni M, Svicher V, Sarmati L. Highly Sensitive HBsAg, Anti-HBc and Anti HBsAg Titres in Early Diagnosis of HBV Reactivation in Anti-HBc-Positive Onco-Haematological Patients. *Biomedicines* 2022; 10 [PMID: 35203653 DOI: 10.3390/biomedicines10020443]
- 26 Lou S, Taylor R, Pearce S, Kuhns M, Leary T. An ultra-sensitive Abbott ARCHITECT[®] assay for the detection of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg). *J Clin Virol* 2018; 105: 18-25 [PMID: 29843004 DOI: 10.1016/j.jcv.2018.05.009]
- 27 Deguchi M, Kagita M, Yoshioka N, Tsukamoto H, Takao M, Tahara K, Maeda I, Hidaka Y, Yamauchi S, Kaneko A, Miyakoshi H, Isomura M. Evaluation of the highly sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay "Lumipulse HBsAg-HQ" for hepatitis B virus screening. *J Clin Lab Anal* 2018; 32: e22334 [PMID: 28984383 DOI: 10.1002/jcla.22334]
- 28 Meier MA, Calabrese D, Suslov A, Terracciano LM, Heim MH, Wieland S. Ubiquitous expression of HBsAg from integrated HBV DNA in patients with low viral load. *J Hepatol* 2021; 75: 840-847 [PMID: 34004216 DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.051]
- 29 Choi J, Yoo S, Lim YS. Comparison of Long-Term Clinical Outcomes Between Spontaneous and Therapy-Induced HBsAg



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

