

聚乙二醇干扰素 α -2b治疗慢性乙型肝炎的疗效

董格峰, 孙玉秋, 李程, 解双双

董格峰, 孙玉秋, 李程, 解双双, 山东大学附属济南市传染病医院肝病科 山东省济南市 250021

董格峰, 主任医师, 主要从事重型肝炎与肝硬化、乙型肝炎联合抗病毒治疗的研究。

作者贡献分布: 本论文的课题设计与研究过程由董格峰完成; 试剂由李程与解双双的提供; 研究过程、论文写作及其他工作由孙玉秋完成。

通讯作者: 孙玉秋, 副主任医师, 250021, 山东省济南市市中区小梁庄街13号, 山东大学附属济南市传染病医院肝病科。

sunyq1018@163.com

电话: 0531-87935971-8017

收稿日期: 2014-02-25 修回日期: 2014-03-10

接受日期: 2014-03-13 在线出版日期: 2014-04-18

Efficacy of pegylated interferon α -2b in treatment of chronic hepatitis B

Ge-Feng Dong, Yu-Qiu Sun, Cheng Li, Shuang-Shuang Xie

Ge-Feng Dong, Yu-Qiu Sun, Cheng Li, Shuang-Shuang Xie, Department of Hepatology, Jinan Infectious Disease Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China

Correspondence to: Yu-Qiu Sun, Associate Chief Physician, Department of Hepatology, Jinan Infectious Disease Hospital Affiliated to Shandong University, 13 Xiaoliang-zhuang Street, Shizhong District, Ji'nan 250021, Shandong Province, China. sunyq1018@163.com

Received: 2014-02-25 Revised: 2014-03-10

Accepted: 2014-03-13 Published online: 2014-04-18

Abstract

AIM: To investigate the efficacy of pegylated interferon α -2b (PEG-IFN α -2b) in the treatment of chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: Sixty hospitalized patients with CHB who were treated with PEG-IFN α -2b from June 2012 to June 2013 were included in this study. Changes in tumor necrosis factor- α (TNF- α), γ interferon (IFN- γ), interleukin-6 (IL-6), IL-8 and IL-10 were observed between before and after treatment. HBeAg/HBeAb status and HBV DNA levels were detected 3, 6 and 9 mo after treatment.

RESULTS: After treatment, TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8 and IL-10 showed significant changes compared with pretreatment data ($P < 0.05$). Three

months after treatment, ALT normalization was achieved in 11 (18.33%) cases, negative conversion of HBeAg in 7 (11.66%) cases, and negative conversion of HBV DNA in 15 (25.00%) cases. Six months after treatment, ALT normalization was achieved in 32 (53.33%) cases, negative conversion of HBeAg in 20 (33.33%) cases, and negative conversion of HBV DNA in 26 (43.33%) cases. Nine months after treatment, ALT normalization was achieved in 46 (76.6%) cases, negative conversion of HBeAg in 37 (61.6%) cases, and negative conversion of HBV DNA in 37 (61.6%) cases. The rates of liver function recovery, HBeAg seroconversion and negative conversion of HBV DNA were significantly different between before and 3, 6 and 9 mo after treatment ($P < 0.05$).

CONCLUSION: PEG-IFN α -2b is effective in the treatment of CHB.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Pegylated interferon; Chronic hepatitis B; Clinical efficacy

Dong GF, Sun YQ, Li C, Xie SS. Efficacy of pegylated interferon α -2b in treatment of chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(11): 1569-1573 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1569.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i11.1569>

摘要

目的: 探讨聚乙二醇干扰素 α -2b(pegylated interferon α -2b, PEG-IFN α -2b)在治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的疗效。

方法: 选择2012-06/2013-06入院接受治疗的CHB患者60例, 对其使用PEG-IFN α -2b进行治疗, 观察患者用药前后肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8和IL-10变化, 并分析治疗后3、6、9 mo不同阶段时患者HBeAg/HBeAb与HBV DNA水平变化。

■背景资料

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)在临床中属于常见疾病, 临床中常常给予保守治疗, 而保守治疗的药物也比较多, 而干扰素是其中常见的药物之一, 能够有效的改善患者临床症状, 并提高生存率。而聚乙二醇干扰素 α -2b(pegylated interferon α -2b, PEG-IFN α -2b)是干扰素中的典型代表, 文章重点分析其应用效果。

■同行评议者

杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

■研究前沿

本次研究重点分析PEG-IFN α -2b在慢性肝炎中的应用效果,分析其对细胞因子和免疫功能以及肝功能的分析,重点分析治疗前后肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8和IL-10等变化,进一步的观察HBeAg/HBeAb与HBV DNA变化。文章的研究例数较少,需要大量的研究进一步证实。

结果: 患者在接受治疗后的各个阶段内TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-8和IL-10均出现变化,且数据的比较差异有统计学意义($P<0.05$);患者接受治疗3 mo后丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)复常患者有11例,复常率为18.33%、HBeAg转阴患者7例,转阴率11.66%、HBeAg转阴患者15例,转阴率为25.00%。患者接受治疗6 mo后ALT复常患者有32例,复常率为53.33%、HBeAg转阴患者20例,转阴率33.33%、HBeAg转阴患者26例,转阴率为43.33%。患者接受治疗9 mo后ALT复常患者有46例,复常率为76.6%、HBeAg转阴患者37例,转阴率61.6%、HBeAg转阴患者37例,转阴率为61.6%。患者接受治疗3、6、9 mo后肝功能恢复率、HBeAg转阴率和HBV-DNA转阴率均存在明显差异,具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: PEG-IFN α -2b治疗CHB具有一定的临床意义,值得在临床上推广使用。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 聚乙二醇干扰素;慢性乙型肝炎;临床疗效

核心提示: 聚乙二醇干扰素 α -2b(paginated interferon α -2b, PEG-IFN α -2b)在治疗慢性乙型肝炎能够产生较强的抗病毒疗效与免疫调节作用。患者白细胞下降程度轻,且整个治疗中不良反应少,且临床用药安全。临床中对于应用其他抗病毒药物治疗失败的患者,可以选择PEG-IFN α -2b进行治疗。

董格峰, 孙玉秋, 李程, 解双双. 聚乙二醇干扰素 α -2b治疗慢性乙型肝炎的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(11): 1569-1573
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1569.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i11.1569>

0 引言

慢性肝病是目前世界上一种比较常见的、非常广泛的、危害也比较严重的慢性疾病之一。慢性肝病主要是由感染病毒、情志郁结、劳欲过度等引起的疾病,从而对肝经与肝络造成了伤害^[1]。乙型肝炎慢性化是一个由多种免疫细胞与细胞因子共同进行的过程,其机制尚未明确。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8和IL-10是一组在乙型肝炎病变中存在重要作用的细胞。目前有一部分药物对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者细胞因子的变化产生了一定的影响^[2]。本文研究

采用聚乙二醇干扰素 α -2b(paginated interferon α -2b, PEG-IFN α -2b)治疗CHB患者60例,能够有效的改善患者免疫功能,并且较好地纠正其病毒侵害,现作报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-06/2013-06入我院接受治疗的CHB患者60例。其中男性36例,女性24例;年龄范围为21-59岁,平均年龄30.21岁 \pm 2.33岁。60例患者临床诊断均符合中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会于2005-12联合发布的《慢性乙型肝炎防治指南》标准;60例患者中15例曾使用过普通干扰素,使用无效后已停止用药4 mo。16例患者曾使用过PEG-IFN α -2a,由于中性粒细胞低于标准值已停药4 mo。10例患者曾使用拉米夫定治疗,使用无效后已停止用药4 mo。19例患者从未使用过抗病毒药物进行治疗。60例患者与家属均了解PEG-IFN α -2b的疗效、不良反应、经济承担等情况,并均签字同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对所有患者使用PEG-IFN α -2b, 1.5 μ g/kg, 1 wk/次,注射方法为皮下注射。持续注射时间为36 wk。

1.2.2 检测: (1)患者接受治疗4 wk后开始进行血常规检测,静脉采血2.0 mL,并进行离心处理,离心率为3500 r/min,离心时间为5 min。选取上层清液备用。每2周进行1次检测;接受治疗4 wk后每月进行血常规检测,持续至治疗结束;(2)患者接受治疗4 wk后开始进行乙型肝炎E抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)DNA检测。每3 mo进行一次检测;(3)患者每3 mo检测甲状腺功能、血糖以及对尿常规进行检测;(4)患者接受3 mo治疗后进行血清细胞因子检测。

1.2.3 疗效判定: 本次研究参照中华医学会感染病学分会和肝病学分会2005-12制定的CHB防治指南的标准。(1)完全应答: 36 wk治疗结束后,肝功能恢复正常, HBeAg/乙型肝炎E抗体(hepatitis B e antibody, HBeAb)血清转换, HBV DNA<4000 copies/mL; (2)部分应答: 36 wk治疗结束后肝功能相对于治疗前明显好转, HBV DNA下降超过2log或阴转,但未出现HBeAg/HBeAb血清转换; (3)无应答: 36 wk治疗结束后相对于治疗前未出现明显好转, HBV DNA无明显下降甚至升高,未出现HBeAg/HBeAb血清转换。

统计学处理 研究中所得到的相关数据采

表 1 治疗效果与部分细胞因子变化 (mean \pm SD, pg/mL)

| 治疗阶段 | IL-6 | | | IL-8 | | | IL-10 | | |
|--------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | 完全应答 | 部分应答 | 无应答 | 完全应答 | 部分应答 | 无应答 | 完全应答 | 部分应答 | 无应答 |
| 治疗前 | 34.8 \pm 10.1 | 32.8 \pm 11.9 | 27.8 \pm 10.1 | 27.9 \pm 12.5 | 24.9 \pm 12.0 | 22.9 \pm 7.9 | 19.8 \pm 8.9 | 21.7 \pm 7.9 | 22.9 \pm 10.2 |
| 治疗3 mo | 72.9 \pm 15.8 ^b | 67.2 \pm 14.4 ^b | 63.1 \pm 11.8 ^b | 64.4 \pm 14.8 ^b | 56.7 \pm 7.6 ^b | 53.1 \pm 12.6 ^b | 12.9 \pm 4.9 ^b | 10.6 \pm 4.8 ^b | 14.8 \pm 7.2 ^a |
| 治疗6 mo | 48.7 \pm 16.6 ^a | 48.1 \pm 13.7 | 40.5 \pm 14.7 ^a | 42.3 \pm 14.7 ^b | 41.7 \pm 12.0 | 34.8 \pm 10.9 ^a | 14.8 \pm 5.9 ^a | 16.9 \pm 11.1 ^a | 17.2 \pm 7.8 |
| 治疗9 mo | 32.7 \pm 11.1 | 28.8 \pm 10.6 | 27.7 \pm 10.2 | 27.1 \pm 12.6 | 22.2 \pm 8.7 | 21.8 \pm 8.9 | 25.3 \pm 6.9 | 26.8 \pm 8.9 | 27.1 \pm 9.1 |

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 治疗前; IL: 白介素。

■相关报道

临床中研究中, 常以干扰素进行治疗成年患者, 而本次研究重点阐述PEG-IFN α -2b的临床应用, 且临床中也有相关资料显示PEG-IFN α -2b能够有效的改善患者的肝功能和HBV-M以及HBV DNA, 且降低不良反应, 这一结果与本次研究的比较相似, 且文章重点突出对细胞因子的影响。

表 2 治疗效果与部分细胞因子变化表 (mean \pm SD, pg/mL)

| 治疗阶段 | TNF- α | | | IFN- γ | | |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | 完全应答 | 部分应答 | 无应答 | 完全应答 | 部分应答 | 无应答 |
| 治疗前 | 52.8 \pm 12.1 | 48.1 \pm 12.4 | 33.1 \pm 10.1 ^c | 48.1 \pm 16.5 | 42.6 \pm 14.2 | 38.9 \pm 12.9 |
| 治疗3 mo | 133.9 \pm 35.5 ^b | 117.2 \pm 31.4 ^b | 83.1 \pm 17.8 ^{bc} | 91.4 \pm 15.8 ^b | 73.7 \pm 17.6 ^{bc} | 54.1 \pm 10.6 ^{bc} |
| 治疗6 mo | 61.74 \pm 14.4 ^a | 62.1 \pm 13.1 | 44.5 \pm 13.7 ^a | 62.3 \pm 19.7 ^a | 41.7 \pm 12.0 | 44.8 \pm 17.1 |
| 治疗9 mo | 47.7 \pm 13.1 | 45.8 \pm 11.6 | 31.7 \pm 10.1 | 49.1 \pm 16.6 | 42.2 \pm 13.7 | 31.8 \pm 9.7 |

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 治疗前; ^c $P<0.05$ vs 部分应答; ^d $P<0.05$ vs 完全应答。TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IFN- γ : 干扰素 γ 。

用SPSS12.0统计学数据处理软件进行处理分析, 各项参数以mean \pm SD表示, 采用 t 和 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后细胞因子变化应答对比 所有患者在接受治疗3 mo后IFN- γ 、TNF- α 、IL-6和IL-8水平达到最高, 而后开始出现下降。在接受治疗9 mo时, 患者的IL-6和IL-8水平降低至低于治疗前水平。在接受治疗3 mo后有应答组的IFN- γ 、TNF- α 、IL-6和IL-8水平相对于治疗前存在显著差异, 具有统计学意义, $P<0.05$ 。在接受治疗9 mo后细胞因子水平降低至治疗前水平, 但不存在显著差异, 无统计学意义, $P>0.05$ (表1, 2)。

2.2 疗效对比 患者接受治疗3 mo后丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)复常患者有11例, 复常率为18.33%、HBeAg转阴患者7例, 转阴率11.66%、HBeAg转阴患者15例, 转阴率为25.00%。患者接受治疗6 mo后ALT复常患者有32例, 复常率为53.33%、HBeAg转阴患者20例, 转阴率33.33%、HBeAg转阴患者26例, 转阴率为43.33%。患者接受治疗9 mo后ALT复常患者有

46例, 复常率为76.6%、HBeAg转阴患者37例, 转阴率61.6%、HBeAg转阴患者37例, 转阴率为61.6%。患者接受治疗3、6、9 mo后肝功能恢复率、HBeAg转阴率和HBV DNA转阴率均存在明显差异, 具有统计学意义($P<0.05$, 表3)。

2.3 不良反应 在接受治疗后7 d内所有患者均出现不同程度的发热、头痛、乏力等症状, 在针对症状进行治疗或处理后症状有所缓解。接受治疗3 mo后, 患者的中性粒细胞与血小板均有不同程度的下降。其中2例患者出现皮疹, 但是经过处理后出现好转; 3例患者甲状腺功能出现变化, 在经过特殊处理的持续观察下在结束治疗后恢复正常状态。2例患者在用药期间出现轻度精神抑郁状态, 在调整用药剂量后症状自行缓解或消失。

3 讨论

PEG-IFN α -2b是一种共价结合物, 是由重组人干扰素 α -2b与单甲氧基聚乙二醇所组构而成的^[3]。干扰素通过与细胞表面特异性细胞膜受体结合而产生作用。如果干扰素与细胞膜结合后可以产生腹胀的细胞过程, 从而引导酶进行一系列

■创新盘点

本研中重点分析对免疫细胞和炎症细胞因子的影响,进一步的分析其作用机制。在临床研究中,这一观点呈现新颖。PEG-IFN α -2b治疗不仅能够有效的改善患者的临床症状,改善肝功能,重点得出能够这种治疗方法具有较强的抗病毒疗效与免疫调节作用。

表 3 治疗后不同阶段患者各项指标对比 [$n = 60, n(\%)$]

| 治疗时间 | 肝功能恢复率 | HBeAg转阴率 | HBV DNA转阴率 |
|------------|-----------|----------|------------|
| 3 mo | 11(18.33) | 7(11.66) | 15(25.00) |
| 6 mo | 32(53.33) | 20(33.3) | 26(43.33) |
| 9 mo | 46(76.6) | 37(61.6) | 37(61.6) |
| <i>P</i> 值 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

表达^[4]。在已感染病毒的细胞中抑制其繁殖、复制,同时加强巨噬细胞的活动,增加淋巴细胞对靶细胞的免疫活动。患者接受治疗3 mo后ALT复常率为18.33%、HBeAg转阴率11.66%、HBeAg转阴率为25.00%。患者接受治疗6 mo后ALT复常率为53.33%、HBeAg转阴率33.33%、HBeAg转阴率为43.33%。患者接受治疗9 mo后ALT复常率为76.6%、HBeAg转阴率61.6%、HBeAg转阴率为61.6%。患者接受治疗3、6、9 mo后肝功能恢复率、HBeAg转阴率和HBV DNA转阴率均存在明显差异,具有统计学意义($P < 0.05$)。以上数据可以表明PEG-IFN α -2b能够产生有效的抗病毒作用,并且能够进行免疫性调节,患者使用后复发率较低。在接受治疗后7 d内所有患者均出现不同程度的发热、头痛、乏力等症状,在针对症状进行治疗或处理后症状有所缓解。接受治疗3 mo后,患者的中性粒细胞与血小板均有不同程度的下降。部分患者出现皮疹,但是经过处理后消失快速好转;部分甲状腺功能出现变化,在未经过特殊处理的持续观察下恢复正常状态。部分患者在用药期间出现轻度精神抑郁状态,在调整用药剂量后症状自行缓解或消失,本次研究未出现不耐受而停药患者。

近几年,医学专家研究证明,Th1/Th2细胞功能失调是影响患者机体持续感染以及是否能够将病毒进行有效的清除^[5]。Th1细胞主要释放IL-8、TNF- α 、IFN- γ 细胞因子,IL-8、TNF- α 、IFN- γ 细胞因子能够促进细胞的免疫力提高^[6];Th2主要释放IL-6、IL-10细胞因子,IL-6、IL-10细胞因子能够在与B细胞的结合下产生一定的抗体,从而发挥体液的免疫功能^[7]。刘光俊等^[8]对CHB研究后发现,慢性肝炎或重型慢性肝炎可能会通过上调效应细胞IFN- γ 受体表达,从而强化IFN- γ 参与病理的敏感性。本次研究发现,60例患者在接受PEG-IFN α -2b治疗后3 mo,患者的IFN- γ 、TNF- α 、IL-6以及IL-8细胞因子的水平达到最高峰,在继续接受治疗后开始缓慢下降。在治疗后9 mo发现其水平下降至低于治疗前的

水平。在治疗后3 mo时,应答组患者血清IFN- γ 、TNF- α 、IL-6和IL-8的水平相对于治疗之间比较,存在显著差异,具有统计学意义($P < 0.05$)。在接受治疗9 mo后细胞因子水平降低至治疗前水平,但不存在显著差异,无统计学意义($P > 0.05$)。从本次研究数据可以看出,PEG-IFN α -2b在治疗CHB初期对患者机体免疫产生了影响,机体免疫应答开始激活^[9]。但随着持续用药与治疗应答的出现,病毒载量开始出现持续下降,IFN- γ 、TNF- α 、IL-6和IL-8细胞因子的水平缓慢下降。肝脏炎症反应减弱,肝功能逐渐恢复正常状态^[10,11]。

总之,PEG-IFN α -2b在治疗慢性乙型感应能够产生较强的抗病毒疗效与免疫调节作用。患者白细胞下降程度轻,不良反应低,用药安全。因此,在治疗应用其他抗病毒药物失败的患者时,可以选择PEG-IFN α -2b进行治疗。

4 参考文献

- 1 朱月永,董青,陈攸涛,陈靖,江家骥. e抗原定量对聚乙二醇干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎e抗原血清学转换的预测. 胃肠病学和肝病杂志 2010; 19: 883-885
- 2 丁宁. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合胸腺肽 α 1治疗慢性乙型肝炎随机对照观察. 中国现代医生 2011; 49: 144-145
- 3 潘蕾,魏欣,谢玉梅,郝春秋,王九平,贾战生,白雪帆. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性丙型肝炎病毒/乙型肝炎病毒共感染临床疗效. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 84-85
- 4 李旭红,赖江琼,李奕鑫,杨怀文,王崇国. 恩替卡韦片联合胸腺肽 α 1治疗HBeAg阳性乙型肝炎疗效分析. 传染病信息 2012; 25: 234-236
- 5 张颖,李刚,陈琳,周立夫,刘凤霞. 聚乙二醇干扰素 α -2a与胸腺肽 α 1联合治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 中国现代医生 2009; 47: 78-79
- 6 贾继东,李兰娟. 慢性乙型肝炎防治指南. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 113-128
- 7 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华传染病杂志 2011; 19: 59-61
- 8 刘光俊,潘志敏,王兴,曹灵芝,王军. IFN α -1b联合阿德福韦酯治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效观察. 医学临床观察 2011; 28: 1488-1490
- 9 Chan HL, Wong VW, Chim AM, Wong GL, Chan HY, Sung JJ. Treatment of patients with chronic hepatitis B who have failed previous antiviral treat-

- ment with pegylated interferon alpha2a (40 kda; PEGASYS). *Antivir Ther* 2008; 13: 555-562 [PMID: 18672534]
- 10 崔建军, 蒋小玲, 周伯平, 许诚, 何清, 王松. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合胸腺肽 α 1治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎. *中国医院药学杂志* 2008; 28: 823-825
- 11 俞萍, 黄利华, 王娟华. 替比夫定与恩替卡韦用于慢性乙型肝炎初治者的疗效观察. *中西医结合肝病杂志* 2010; 20: 117
- 12 丁洋, 吴发玲, 盛秋菊, 赵连荣, 夏婷婷, 王静艳, 石理兰, 王淑兰, 单红, 安萍, 段红岩, 窦晓光. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合阿德福韦酯对HBeAg阳性慢性乙型肝炎的治疗. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 2036-2042
- 13 Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, Trepo C, Marcellin P, Goodman Z, Delaney WE, Xiong S, Brosgart CL, Chen SS, Gibbs CS, Zoulim F. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750-1758 [PMID: 15188170 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.018]
- 14 Takkenberg B, Terpstra V, Zaaijer H, Weegink C, Dijkgraaf M, Jansen P, Beld M, Reesink H. Intrahepatic response markers in chronic hepatitis B patients treated with peginterferon alpha-2a and adefovir. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1527-1535 [PMID: 21557773 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06766.x]
- 15 陈禄彪, 舒欣, 揭育胜, 杨小安, 张卡, 李刚, 徐启恒. 聚乙二醇干扰素 α -2a加用阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙肝的短期疗效观察. *中华实验和临床病毒学杂志* 2010; 24: 39-41

■同行评价

本研究重点分析PEG-IFN α -2b在CHB中的应用效果, 采取的方法科学, 且研究具有前瞻性, 值得推广. 但是文章中的研究例数较少, 应进一步的大型临床研究证实, 从而得出更有力的结论.

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

