

恩替卡韦联合或序贯干扰素治疗慢性乙型肝炎的现状、问题与前景

顾生旺, 吴德平, 李荣清

顾生旺, 解放军第八二医院感染内科 江苏省淮安市 223001

吴德平, 解放军第八二医院细胞治疗中心 江苏省淮安市 223001

李荣清, 淮阴师范学院化学系 江苏省淮安市 223001

顾生旺, 主任医师, 主要从事乙型肝炎抗病毒与肝纤维化治疗研究。

作者贡献分布: 本文立题文献检索论文书写由顾生旺完成; 李荣清负责英文摘要审查修改; 吴德平负责完善参考文献PMID号与DOI号著录。

通讯作者: 顾生旺, 主任医师, 223001, 江苏省淮安市清河区健康东路100号, 解放军第八二医院感染内科。
gushow@sina.com
电话: 0517-83869662

收稿日期: 2016-01-30

修回日期: 2016-03-14

接受日期: 2016-03-29

在线出版日期: 2016-06-28

Combination or sequential therapy with entecavir and interferon in chronic hepatitis B patients: Current status, problems and prospects

Sheng-Wang Gu, De-Ping Wu, Rong-Qing Li

Sheng-Wang Gu, Department of Infection Medicine, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

De-Ping Wu, Cell Therapy Center, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

Rong-Qing Li, Department of Chemistry, Huaiyin Normal University, Huaian 223001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Sheng-Wang Gu, Chief Physician, Department of Infection Medicine, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, 100 Jiankang East Road, Qinghe District, Huaian 223001, Jiangsu Province, China. gushow@sina.com

Received: 2016-01-30

Revised: 2016-03-14

Accepted: 2016-03-29

Published online: 2016-06-28

Abstract

Sixteen years have passed since the initial antiviral treatment of chronic hepatitis B (CHB). Goal of the antiviral treatment is not only to suppress viral replication, but to achieve sustained response after a limited period of treatment and then discontinuation of drugs. Nucleos(t)ide analogues (NAs) and interferons are two types of therapeutic agents with different antiviral mechanisms for treatment of CHB. Monotherapy with NAs or interferons can only achieve ideal goal in a part of CHB patients, and combination and/or sequential therapy with both is an important attempt for CHB treatment in recent years. For patients previously treated with NAs, interferons can be used to replace NAs or in combination with them for a limited period. If interferons do not show good efficacy, then NAs, alone or in combination with interferons, can be used. For patients with high viral load, initial combination therapy may show better efficacy. According to the baseline and response guidelines, the treatment plan should be optimized frequently, and the treatment compliance emphasized with maintenance, medication and examination, along with the

■背景资料

从拉米夫定到阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦(entecavir, ETV)到替诺福韦,核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]使80%以上的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者病情稳定,但NAs仅仅抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制,不能彻底清除HBV,疗程长且可能耐药、基因突变或停药后病情复发。干扰素(interferon, IFN)对高病毒复制者效果不好且需要注射给药,有骨髓抑制与流感样不良反应等,患者不易接受;2015年版乙型肝炎防治指南将ETV,替诺福韦作为CHB首选治疗,国内外将聚乙二醇(polyethylene glycol, Peg)-IFN α 从治疗丙型肝炎过渡到乙型肝炎。

■同行评议者

朱新宇, 教授, 山西医科大学第一医院传染科; 盛吉芳, 主任医师, 浙江大学附属第一医院感染科

■ 研发前沿

NAs长期抗病毒达到乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)血清学转换者不足30%;达停药标准停药后维持持久应答者不到30%;肾毒性、低磷血症及耐药随疗程增加而增加;欧洲指南已建议HBeAg阳性或阴性患者进行48 wk Peg-IFN α 治疗;对没有取得持续病毒学和血清学应答及肝硬化患者长期NAs治疗。

administration of chronic diseases, in order to ensure that HBV DNA level is lower than baseline level. For those who have had a continuous drop of HBsAg and HBeAg levels, prolonged treatment or combination of the treatment with dendritic cell (DC) therapy and immunotherapy may achieve more persistent immune control.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic; Viral; Hepatitis; Type B; Nucleos(t)ide analogues; Interferon; Polyethylene glycol; Entecavir

Gu SW, Wu DP, Li RQ. Combination or sequential therapy with entecavir and interferon in chronic hepatitis B patients: Current status, problems and prospects. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2799-2810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2799.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2799>

摘要

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗16年,治疗目标已不是单纯抑制病毒复制,而是经过有限疗程抗病毒、实现停药后持久应答。核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]与干扰素是治疗CHB的两大类作用机制不同的药物,各自单一治疗只能使部分CHB患者达到理想治疗目标,两者联合、序贯治疗是近年CHB治疗领域的重要探索。对于NAs经治患者可换用或联用有限疗程干扰素,对干扰素效果不好者可加用或换用NAs长期治疗,对高病毒载量患者,初始联合治疗可能获益更大;根据基线与应答指导治疗原则,不断优化治疗方案并强调保养、治疗与检查依从性与慢性病管理,确保HBV DNA在检测线以下,对治疗中HBeAg和HBsAg水平持续下降者,延长疗程或配合树突状细胞(dendritic cell, DC)治疗、免疫治疗,可能争取更大程度、更持久的免疫控制。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性; 病毒性; 肝炎; 乙型; 核苷(酸)类似物; 干扰素; 聚乙二醇化; 恩替卡韦

核心提示: 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)治疗目标已不是单纯抑制病毒复制,而是经过有限疗程抗病毒、实现停药后持久应答。核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]与

干扰素各自单一疗效均不够理想,两者联合或序贯治疗是近年CHB治疗领域的重要探索。对于NAs经治患者、干扰素效果不好者、高病毒载量患者,根据基线与应答指导治疗原则,不断优化治疗方案、延长疗程或配合树突状细胞治疗,可争取更好、更持久免疫控制。

顾生旺, 吴德平, 李荣清. 恩替卡韦联合或序贯干扰素治疗慢性乙型肝炎的现状、问题与前景. *世界华人消化杂志* 2016; 24(18): 2799-2810 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2799.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i18.2799>

0 引言

长期口服恩替卡韦(entecavir, ETV)或替诺福韦等药抗病毒,有限疗程干扰素(interferon, IFN)皮下注射是治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的两项主要有效措施,各自单独治疗均有其局限性且效果不理想;通过ETV联合或序贯IFN治疗,在长期控制乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)复制的同时,积极争取更好更持久的乙型肝炎免疫控制,努力实现乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)的血清转换与乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平的持续下降甚至转阴是目前研究的热点与方向。

1 研究现状

1.1 聚乙二醇IFN α 对HBeAg血清转换率和清除率最高,可作为HBeAg阳性CHB一线药物 Lee等^[1]定义部分病毒应答(partial virological response, PVR):治疗1年时HBV DNA>116拷贝/mL。142例CHB,平均ETV疗程65 mo,86例(60.6%)HBeAg阳性;ETV治疗1年和7年时,累计病毒学应答(virological response, VR)率分别54.9%、98.2%;HbeAg阳性与初始谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平是PVR独立危险因素;64例PVR,延长ETV 4年后,47例(73.4%)获VR,3例(2.1%)病毒突破,出现HBV耐药变异株;VR组HBeAg累积血清转换率明显高于PVR组($P = 0.018$)。PVR患者ETV治疗1年,如果HBV DNA ≥ 5000 拷贝/mL,无1例发生HBeAg血清转换;多变量分析明确ETV治疗1年时病毒学应答是HBeAg血清转换的唯一决定因素,为实现e抗原血清转换,HBeAg阳性的PVR(特别HBV DNA ≥ 5000 拷贝/mL)需要调

整治疗方案。湘雅医院对14个随机对照试验进行Meta分析^[2]显示: 中国HBeAg阳性CHB, 聚乙二醇(polyethylene glycol, Peg)-IFN α 组ALT复常率、HBV DNA阴转率、HBeAg血清转换率、HBeAg血浆清除率和肝纤维化改善均高于IFN α 组, 差异有统计学意义。国内6个中心230例CHB^[3], 115例Peg-IFN α -2b[1 μ g/(kg \cdot wk)], 115例IFN α -2b(3 MU、3次/wk); 24 wk治疗结束时Peg-IFN α -2b组完全应答率、HBV DNA抑制率、HBeAg阴转率、HBeAg血清转换率、ALT复常率高于IFN α -2b组, 但无统计学意义; 随访24 wk Peg-IFN α -2b组HBeAg阴转率(24.35%)明显高于IFN α -2b组(13.91%), 有统计学差异。单药临床研究^[4]认为Peg-IFN治疗6-12 mo明显优于ETV。Peg-IFN α 与ADV联合^[5]组ALT复常率、HBV DNA阴转率和HBeAg血清转换率高于ADV单药组, 差异有统计学意义。

1.2 IFN单药治疗24 wk应答不佳和高病毒载量CHB, 主张Peg-IFN联合ETV治疗。南方医院报告^[6]193例IFN治疗24 wk应答不佳的HBeAg阳性CHB, A组联用ETV或ADV, B组继续IFN单药治疗, C组换NAs治疗; 疗程48 wk时, A组和C组HBV DNA转阴率、ALT复常率均高于B组(A组: $\chi^2 = 26.808$, $P < 0.001$ 和 $\chi^2 = 5.485$, $P = 0.017$; C组: $\chi^2 = 21.257$, $P < 0.001$ 和 $\chi^2 = 5.369$, $P = 0.018$); 加ETV组HBV DNA转阴率高于加ADV组($\chi^2 = 8.255$, $P = 0.004$)。疗程72 wk时, A组27例(39.7%)HBeAg血清学转换, 明显高于B、C两组($\chi^2 = 4.238$, $P = 0.04$ 和 $\chi^2 = 7.681$, $P = 0.006$); 58例(85.3%)HBV DNA转阴, 59例(86.8%)ALT恢复正常, 均高于B组($\chi^2 = 23.018$, $P < 0.001$ 和 $\chi^2 = 5.987$, $P = 0.014$), 但与C组比较, $P > 0.05$; 联合ETV组HBV DNA转阴率和HBeAg血清学转换率均高于加ADV组($\chi^2 = 9.823$, $P = 0.002$ 和 $\chi^2 = 5.450$, $P = 0.020$)。D组, 28例HBV DNA均持续较高水平, HBeAg升高, ALT反复波动。曾文等^[7]报告Peg-IFN α -2a联合ETV治疗高病毒载量HBeAg阳性CHB患者, 6 mo HBV DNA阴转率、ALT复常率均优于Peg-IFN单药, 安全性良好。李仕雄等^[8]观察Peg-IFN α -2a联合ETV 48 wk治疗高病毒载量CHB 37例, 12、24、48 wk HBeAg阴转率分别32.4%、54.1%、73%; 明显高于35例单服ETV组(22.9%、28.6%、48.6%)。范红顺等^[9]报告序贯治疗组ETV 0.5 mg/d, 12 wk后, 改用

IFN α -2b, 5 MU/2 d, 36 wk; 对照组单用IFN α -2b 5 MU/2 d, 48 wk; 序贯治疗可提高高病毒载量CHB患者血清转换, 降低病毒耐药变异发生率, 长期抑制HBV。张志敏等^[10]报告ETV 4 wk后联合IFN α -2b治疗高病毒载量CHB优于单药治疗; 孙建民^[11]报告64例, 联合治疗组HBeAg转阴20/32(62.50%)、HBeAg血清学转换13/32(40.63%), 对照组分别为11/32(34.38%)、5/32(15.63%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.06$ 、4.95, $P < 0.05$)。

1.3 ETV经治HBeAg阳性CHB, 序贯Peg-IFN α -2a治疗有助于HBeAg血清转换和HBsAg定量下降。多中心、随机、开放标签研究^[12], HBeAg阳性CHB患者ETV治疗1-3年达到HBV DNA $<10^3$ 拷贝/mL和HBsAg <100 PEIU/mL后, 53例换Peg-IFN α -2a(180 μ g/wk, 重叠ETV 8 wk), 49例继续ETV, 疗程48 wk; 两组基线HBV DNA、HBeAg、ALT、HBsAg相似, 低水平。Peg-IFN α -2a组13%(7/53)HBsAg阴转(ETV组为0, $P < 0.05$); Peg-IFN α -2a组6%(3/53)HBsAg血清学转换而ETV组为0($P < 0.05$)。Peg-IFN α -2a疗程中HBsAg降幅明显高于ETV($P < 0.001$)。Peg-IFN α -2a组不良反应(AE)高于ETV组(全部AE, 72% vs 2%, 严重AE, 7% vs 0%), 3例终止Peg-IFN α -2a治疗, ETV治疗获得维持病毒学应答半年以上者换用固定疗程Peg-IFN α -2a, 比继续ETV治疗, 能获得更高的HBsAg阴转率。换用Peg-IFN α -2a前, HBeAg阴转和HBsAg <3000 IU/mL者有较高的HBsAg阴转率(27%, 4/15)。Peg-IFN α 降低HBsAg定量水平最好, 但对血浆HBsAg清除率和其他几种抗HBV药物相比无明显优势。有研究者^[13]对长期ETV治疗未获HBeAg血清转换者, 转换至48 wk Peg-IFN α -2a, 治疗结束与随访1年时HBeAg血清转换分别17.7%(11/62), 38.7%(24/62); 治疗结束时63.6%(7/11)HBeAg血清转换者在随访结束维持转换, 33.3%(17/51)HBeAg血清未转换者在随访后期转换, 6/7例持续HBsAg清除, 持续HBV DNA抑制率60%(27/45)。Chen等^[14]报告57例ETV治疗96 wk HBV DNA <500 拷贝/mL且0.227 PEIU/mL $<$ HBeAg ≤ 50 PEIU/mL的HBeAg阳性CHB, 27例ETV与Peg-IFN α -2a联合治疗12 wk后Peg-IFN α -2a单药治疗至48 wk(试验组), 30例继续ETV治疗48 wk(对照组); 试

■ 相关报道

同步Peg-IFN α 与NAs联合治疗是否能提高疗效不确定。同步联合方案较Peg-IFN α 单药在治疗结束时HBeAg转换、HBsAg清除、病毒学应答、生化学应答等方面存在一定优势, 但未显著改善停药后的持久应答率。另有研究显示在Peg-IFN α 基础上加ETV, 并未提高HBeAg血清学转换率以及HBsAg清除率。使用NAs降低病毒载量后联合或序贯Peg-IFN α 的方案, 较NAs单药在HBeAg血清学转换及HBsAg下降方面有一定的优势。

■ 创新盘点

目前大多数ETV联合或序贯IFN治疗CHB的报告为小样本临床研究, 循证医学级别不高; 对IFN不良反应重视不够, 甚至片面追求转阴, 加量Peg-IFN α 治疗失代偿肝硬化致死; Peg-IFN α 可致谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、透明质酸和铁蛋白明显升高, 加速肝纤维化甚至诱发肝硬化脾亢, 未得到肝病专家应有重视。

验组HBeAg阴转率与HBeAg血清学转换率分别40.7%和37%, 与对照组16.7%和13.3%比, $P<0.05$ 。试验组HBsAg清除率和HBV DNA反弹率分别7.4%与11.1%, 对照组无HBsAg清除和HBV DNA反弹($P>0.05$)。治疗48 wk, 试验组HBsAg水平($2866.0 \text{ IU/mL} \pm 2580.4 \text{ IU/mL}$)明显低于对照组($4335.8 \text{ IU/mL} \pm 2650.0 \text{ IU/mL}$, $P<0.05$)。

1.4 血清HBsAg下降限于HBeAg清除者和Peg-IFN治疗的HBeAg阴性患者 荷兰医学中心胃肠肝病科Reijnders等^[15]用Peg-IFN治疗48 wk, HBeAg清除率34%, 6例HBsAg消失(10%), ETV组HBeAg清除9%, 无HBsAg消失($P = 0.007$); Peg-IFN与ETV组HBsAg下降分别 $0.94 \log_{10} \text{ IU/mL}$, $0.38 \log_{10} \text{ IU/mL}$, $P = 0.07$; ETV组48 wk时, HBV DNA下降 $4.5 \log_{10}$ 拷贝/mL比Peg-IFN组下降 $2.2 \log_{10}$ 拷贝/mL更显著($P<0.001$), HBeAg清除组48 wk时HBsAg平均下降 $1.98 \log_{10} \text{ IU/mL}$, 未清除者下降 $0.36 \log_{10} \text{ IU/mL}$, $P = 0.006$ 。HBeAg阳性患者, 血清HBsAg与HBV DNA水平显著正相关, 无论ETV或Peg-IFN组, 血清HBsAg下降限于HBeAg清除者, HBsAg下降幅度和治疗方案无关; ETV组HBV DNA下降优于Peg-IFN, HBsAg下降仅发生在基线ALT $>2 \text{ ULN}$ 者, 但Peg-IFN组, HBsAg下降和基线ALT升高无相关性。HBeAg阴性者, 血清HBsAg与HBV DNA无相关性; Peg-IFN治疗后HBsAg显著下降, 而ETV治疗组HBsAg无显著下降; HBsAg下降仅和治疗方案有关。Brouwer等^[16]报告代偿期乙型肝炎24 wk ETV治疗后, 随机分组, 85例加Peg-IFN($180 \mu\text{g/wk}$), 90例继续ETV, 总疗程48 wk时HBeAg清除且HBV DNA $<200 \text{ IU/mL}$ 为有效; 有效者72 wk时停ETV, 所有患者随访到96 wk, 联合治疗组有效率19%(16/85), 单药ETV有效率10%(9/90)($P = 0.095$)。权衡HBV DNA水平, 发现Peg-IFN与有效率显著相关(相对危险度4.8; 95%可信区间1.6-14, $P = 0.004$), 停ETV后疾病缓解率分别13%和2%($P = 0.007$), 停药率分别79%(11/14)和25%(2/8)($P = 0.014$); 96 wk时, HBeAg血清转换率分别26%、13%($P = 0.036$), Peg-IFN使HBsAg、HBeAg、HBV DNA显著下降($P<0.001$)。

1.5 ETV联合Peg-IFN α -2a治疗HBeAg阳性CHB, 提高IFN对高载量病毒应答率 日本学者^[17]认

为CHB的理想治疗目标是消除HBsAg, 减少肝癌, 而不是仅仅控制HBV DNA; 为此, 临床正尝试各种NAs与IFN联合治疗。由于不同作用机制, 以协调的方式发挥作用, 联合治疗比单药好; 适当选择患者是取得理想抗病毒效果的关键。本组CHB抗病毒前均有肝炎活动且HBsAg基线水平较低, 经ETV与Peg-IFN联合治疗, 抗病毒效果71%, 优于拉米夫定与Peg-IFN联合治疗。马玉秀^[18]报告80例CHB, 分别Peg-IFN α -2a与ETV联合治疗和单用Peg-IFN α -2a; 联合组ALT复常率(87.5%)和HBV DNA转阴率(80.0%)明显高于对照组55.30%和60.0%($P<0.05$); 联合组耐药发生率5.8%, 对照组8.5%($P>0.05$)。张春等^[19]报告60例HBeAg阳性CHB分3组, 联合治疗组: ETV 0.5 mg/d , Peg-IFN α -2a $180 \mu\text{g/wk}$; ETV组; 派罗欣组; 48 wk后, 联合、ETV两组生化学和病毒学应答差异无统计学意义, HBeAg血清学应答差异有统计学意义; 联合、派罗欣两组比较生化学、病毒学和HBeAg血清学应答差异均有统计学意义。Hagiwara等^[20]报告17例C基因型CHB患者, Peg-IFN联合ETV治疗48 wk, 随访24 wk结束, 8/11(73%)HBeAg血清学转换, 治疗结束与随访期间HBV DNA平均下降 $5.2 \log$, $3.3 \log$ 拷贝/mL; 治疗结束肝内共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)下降到 $1.4 \log$ 拷贝/ μg ; 治疗末11例没有病毒复燃者, 只有2例(18%)cccDNA $>4.5 \log$ 拷贝/ μg ; 所有HBV DNA复燃者, cccDNA水平均显著高于未复燃者($P = 0.027$)。联合治疗前景乐观, 能大幅度降低血清HBV DNA、肝内cccDNA。佑安医院报告90例HBeAg阳性CHB, 对照组45例ETV治疗, 观察组45例另加IFN α -1b, 500 WU, 3次/wk, 5 mo, 观察组总有效率显著大于对照组(91.22% vs 66.67%)($P = 0.002$), HBeAg下降程度(9.15 ± 3.42 , 4.34 ± 1.56)优于对照组(8.99 ± 3.53 , 6.17 ± 2.28)($P<0.05$)^[21]。周一鸣等^[22]报告40例分两组, 治疗24 wk时, 试验组HBsAg和HBeAg比治疗前明显下降($P<0.05$), 与对照组比较, $P<0.05$; ETV有效者加用IFN, 提高HBeAg血清转换率, 缩短疗程。崔敬荣等^[23]报告CHB 108例, 随机分3组, 每组36例; 序贯联合组HBV DNA阴转率和ALT复常率分别77.78%、91.67%, 明显高于单药组。序贯联合组完全

应答率52.78%, 明显高于ETV组(22.22%)和IFN(36.11%)。多篇文献报告^[11,24-27]联合应用不会交叉耐药, 可延缓或阻止耐药突变; 联合组血清HBeAg转阴率43.0%-63.6%-88.64%^[27], 对照组17%-28.1%。李媚等^[28]报告24 wk时, 联合治疗组HBeAg血清转换率37.4%(43/115), 单药组27.1%(39/144); 48 wk时, 联合治疗组HBeAg血清转换率64.2%(61/95), INF α 组39.5%(49/124); 张志敏等^[29]报告120例患者联合治疗48 wk, HBV DNA不可检测率93.3%, HBeAg阴转率93.3%, HBeAg转换率56.7%, HBsAg阴转率0; 治疗72 wk后, HBV DNA不可检测率97.5%, HBsAg阴转率94.1%, HBeAg转换率70.8%, HBsAg阴转率33.3%; 刘洪波等^[30]报告ETV与Peg-IFN α -2a联用48 wk, HBsAg定量从3179.72 IU/mL \pm 2592.26 IU/mL降到1104.76 IU/mL \pm 2316.47 IU/mL, 差异有统计学意义。王欢等^[31]报道, 国外随访96 wk时, 单用ETV血清学转换率13%(12例), 而联合Peg-IFN 26%(22例), 联合Peg-IFN使HBsAg、HBeAg和HBV DNA水平显著降低($P<0.001$), 耐受性好; 联合治疗24 wk时可获得更高HBeAg应答率, 双药治疗可使病毒大幅降低, 防止停用ETV后病毒反弹。曹振环等^[32]报告Peg-IFN α -2a联合ADV 48 wk, 100%(25/25)HBV DNA低于检测值且疗程中保持不可检测; 治疗48-96 wk时HBsAg血清学转换率12%(3/25)、28%(7/25); 随访至120 wk, HBsAg血清学转换率32%; 延长治疗至96 wk无新发不良反应, 显著提高HBeAg阴性CHB的抗病毒疗效, 提高HBsAg血清学转换率, 是值得探索的优化治疗策略之一。葛迎春^[33]报告联合治疗组总有效率、HBeAg和HBV DNA转阴率均显著高于对照组, 不良反应显著低于对照组。阿衣枯力·托乎提^[34]报告18例ETV与派罗欣联合治疗12、24、48 wk HBeAg转阴率、HBeAg/抗HBe血清转换率、HBV DNA转阴率、AST复常率、ALT复常率与派罗欣组比较, $P<0.05$; 1年随访, 联合治疗组所有患者治愈, 对照组仅10例治愈。张松林^[35]报告联合治疗组HBeAg转阴率、HBV DNA转阴率分别84%、64%, 对照组48%、28%, 差异有统计学意义; 治疗组不良反应20%(5/25), 对照组16%(4/25), 差异无统计学意义。李瑞芝等^[36]报告Peg-IFN联合ETV 48 wk, HBeAg转阴率44%, 血清学转换率16%, 明显高于对照组; 那妍等^[37]报

告35例HBeAg阴性CHB接受Peg-IFN α -2a联合ETV治疗, 48 wk, 100%患者HBV DNA低于检测值, 治疗96 wk与随访至120 wk, HBsAg血清学转换率分别28%, 34%。

1.6 序贯Peg-IFN方案治疗CHB急性加重患者, 安全、有效、疗程短 CHB急性加重定义^[38]: ALT >10 ULN, 总胆红素 <2 mg/dL, 对19例HBeAg阳性ETV治疗者(1组), ALT 5-10 ULN, 加Peg-IFN 180 μ g/wk, 24 wk; 13例HBeAg阴性者(2组), 加Peg-IFN 180 μ g/wk, 48 wk; Peg-IFN开始治疗2 wk后停ETV; 对照组为35例HBeAg阳性患者(3组)与24例HBeAg阴性患者(4组), 均为ALT >5 ULN且ETV单药持续治疗; 序贯Peg-IFN组, 96 wk时1组, 2组持续VR 69.2%、80.0%; 复燃率23.1%、11.2%; 1组, 3组HBeAg血清转换率分别46.2%、42.1%; 1组, 2组HBsAg清除率分别15.4%、30.0%; 对照组无1例HBsAg清除。

1.7 HBsAg动态变化和24 wk HBeAg下降程度可预测48 wk疗效 意大利都灵大学研究20例A, B, C和E基因型高病毒血症CHB, ETV 12 wk后联合Peg-IFN α -2a治疗12 wk, 最后PEG-IFN α -2a单独治疗36 wk; 对照组20 Peg-IFN α -2a单药治疗48 wk; 序贯联合与Peg-IFN单药比, 持续性VR 60%、10%; HBeAg血清学转换率75%、40%; C型病毒学应答较好, A型血清学反应较好, E型反应较差^[39]; 序贯疗法给非基因D型高病毒血症CHB带来希望。俞喆珺等^[40]报告基线HBeAg <50 S/CO者, 序贯联合治疗获得更多HBeAg及HBsAg阴转趋势; Li等^[41]报告HBeAg阳性CHB长期ETV未实现e抗原血清转化者81例, Peg-IFN- α -2a联合ETV治疗48 wk(序贯联合组), 另116例继续服ETV, 序贯联合组e抗原血清转化44%, ETV组6%, $P<0.0001$ 。基线HBeAg <200 S/CO与 >200 S/CO组, e抗原血清转化率分别64.2%、17.9%, $P<0.0001$ 。基线HBeAg <200 S/CO和HBsAg <1000 IU/mL, 联合治疗第12周HBsAg下降 ≥ 0.5 log₁₀IU/mL, 同时符合上述三条件, e抗原血清转化92.31%, 48 wk HBsAg清除83.3%。陈新月等^[42,43]研究联合治疗和延长疗程是获得HBsAg血清转换的关键, 肝组织内HBsAg阳性和血清抗HBs低水平者易复发, 疗程1年时血清HBsAg滴度 <250 IU/mL可能是HBsAg易转阴的预测指标。HBsAg血清学转换是目前最

应用要点

NAs经治患者可换用或联用有限疗程Peg-IFN α , 对Peg-IFN α 效果不好者应该及时加用或换用NAs长期治疗, 对高病毒载量患者, 初始联合治疗获益更大; 对治疗中HBeAg和HBsAg持续下降者, 延长疗程或配合DC细胞治疗、免疫治疗, 可提高疗效。

■名词解释

免疫应答: 免疫耐受期后免疫系统逐渐成熟, 开始出现针对病毒的免疫反应, 疾病进入免疫清除期;
病毒学应答: 治疗过程中, 血清HBV DNA低于检测下限;
持续病毒学应答: 停止治疗后血清HBV DNA持续低于检测下限。

高治疗目标, 最接近临床治愈, 部分患者肝内仍可有低水平HBV cccDNA, 尚不能认为乙型肝炎痊愈^[44]。HBsAg清除平均年龄(48.8岁±13.81岁), B基因型高于C基因型($P = 0.014$), 肝硬化患者HBsAg转阴后仍可发生肝癌^[45]。于海滨等^[46]研究应答组和无应答组12 wk ALT分别为60.75 U/L±24.95 U/L和37.03 U/L±18.45 U/L; 应答组及无应答组24 wk CD8⁺CD38⁺/CD8⁺分别71.20%±11.70%和56.79%±7.72%; Peg-IFN α -2a治疗非活动性HBsAg携带者过程中, CD8⁺CD38⁺/CD8⁺明显升高可能系机体免疫被激活, 促进HBsAg清除。陈璐等^[47]报告基线HBsAg≤1500 IU/mL者, 加Peg-IFN治疗结束时HBsAg≤150 IU/mL、HBeAg清除明显高于基线HBsAg>1500 IU/mL者(HBsAg≤150 IU/mL: 66.7% vs 14.8%, $P = 0.0024$; HBeAg清除: 58.3% vs 22.2%, $P = 0.0272$)。联合Peg-IFN α 对已经获得VR的ETV经治患者有更高的HBsAg下降及HBsAg≤150 IU/mL的概率; 基线HBsAg≤1500 IU/mL者加Peg-IFN能获得更好免疫控制。Jung等^[48]报告NAs治疗1年, HBeAg阳性与阴性患者VR分别57.8%、54.4%; 年龄>40岁, 治疗前HBV DNA>2000000 IU/mL是HBeAg阳性者VR的独立危险因素; 年龄>40岁, 治疗结束时HBeAg>3.7 logIU/mL是HBeAg阴性者VR的独立危险因素, 随访中无肝功能失代偿, 无肝细胞癌发生, 所有患者再次抗病毒均有效; 选择合适的独立危险因素作参考, 可以按亚太肝脏研究学会年会建议停药, 停药后常规监测, 长期预后仍需进一步评价。有研究^[49]Peg-IFN停药后HBsAg清除率可持续增加, HBeAg阳性患者停药后3年HBsAg清除率11%, HBeAg阴性患者停药后5年HBsAg清除率12%。Tangkijvanich等^[50]报告126例, 随机分组, 单药63例, 联合组63例, 疗程48 wk, VR定义: 第96周HBV DNA<2000 IU/mL。基线HBsAg水平(OR = 3.14, $P = 0.012$), rs3077多态性(OR = 2.78, $P = 0.011$)是VR的独立预测因素, GG基因型(rs3077)且基线HBV DNA<1000 IU/mL者VR 76.5%, HBsAg清除29.4%。治疗第12周HBsAg无下降且HBV DNA下降<2 log₁₀IU/mL者无1例取得VR。联合治疗更好抑制HBV DNA, 但在改善VR与HBsAg清除或下降方面, 不优于单药治疗; 应该重视宿主与病毒因素对治疗决策及效果的影响。ETV治疗取

得病毒学应答者值得转换Peg-IFN治疗^[51]。Buster等^[52]报告172例CHB, 91例Peg-IFN α -2b(100 μg/wk), 81例Peg-IFN α -2b联合拉米夫定, 治疗52 wk, 46%(78/172)HBeAg转阴; 32 wk内与32 wk后HBeAg转阴均为47/172(27%); 32 wk内与32 wk后HBeAg转阴者HBV DNA<400拷贝/mL分别47%, 21%, $P = 0.009$; HBsAg转阴分别36%, 4%, $P<0.001$; 联合组与Peg-IFN单药组早期HBeAg转阴分别35%, 21%($P = 0.10$), HBsAg转阴分别15%, 8%($P = 0.14$); 纪永健等^[53]报告Peg-IFN α -2a治疗24 wk, HBeAg定量下降>2 log₁₀S/CO, 提示48 wk疗效更佳, 24 wk HBeAg下降<2 log₁₀S/CO, 提示48 wk疗效不佳, 加用拉米夫定可提高疗效。大约1/3 HBeAg阴性对24 wk Peg-IFN 治疗有效者, 在2年随访中复发, 尽管对Peg-IFN总有效率有限, 但有效者血清HBsAg明显下降, HBsAg清除率26%, 需要进一步研究HBeAg阴性患者对Peg-IFN的疗效预测指标^[54]。李明慧等^[55]研究Peg-IFN α -2a治疗12、24和48 wk获得VR的HBeAg血清转换率分别43.8%、21.4%和18.9%; 治疗12、24、48 wk VR组, 随访结束时HBeAg血清转换率分别42.9%、33.3%和27.6%。多因素分析, 治疗72 wk HBeAg血清转换与治疗结束时HBV DNA阴转显著相关, 治疗12 wk和持续HBeAg血清学转换以及VR均与ALT基线水平相关, HBeAg血清学转换与基础HBV DNA载量无关, 但与治疗过程中VR相关。樊蓉等^[56]报告多因素回归分析证实, 基线抗HBeAg定量(≥4.4 logIU/mL vs <4.4 logIU/mL)在两个队列中均为治疗结束发生HBeAg血清学转换的独立预测因素, 且OR值高于基线HBV DNA和基线ALT。临床研究表明, 现行抗病毒药物治疗1年, 不到30%的HBeAg阳性者获HBeAg血清转换。窦晓光等^[57]研究264例初治HBeAg阳性CHB患者Peg-IFN α -2a治疗24 wk, 快速应答(HBsAg<1500 IU/mL和HBV DNA<1×10⁵拷贝/mL)者全部进入A组, 继续Peg-IFN α -2a治疗至48 wk; 未获得快速应答者随机按1: 1: 1入组, B组继续Peg-IFN α -2a治疗至48 wk, C组Peg-IFN α -2a治疗至96 wk, D组Peg-IFN α -2a治疗至96 wk并在29-66 wk加ADV。4组患者停止治疗后均随访24 wk。快速应答者(A组)治疗和随访结束后HBeAg血清学转换率(48.5%)显著高于未获快速应答者(B组、C组和D组); 高于既

往Peg-IFN α -2a的III期临床试验(32%)和Peg-IFN α -2a治疗HBeAg阳性CHB的NEPTUNE研究(36.2%); 樊和斌等^[58]报告B、C基因型持续应答率分别66.7%(12/18), 27.3%(3/11); HBeAg阴性与阳性者持续应答率分别87.5%(7/8), 38.1%(8/21), $P < 0.05$. HBV基因型及HBeAg不同状态是预测Peg-IFN α 疗效的重要因素, 后者比前者意义更大. Wong等^[59]报告Peg-IFN α -2b治疗结束时, HBeAg血清转换37%, 随访5年时, HBeAg血清学转换60%; 2例(2.4%)HBsAg清除, 2例肝纤维化进展; 29%发生VR(HBeAg血清学转换, HBV DNA <1000 拷贝/mL). 范文君等^[60]报告根据效果指导治疗的原则, 筛选出可能获得成功机会的患者, 显著增加HBeAg血清转换率与HBsAg清除.

1.8 部分研究认为联合治疗或序贯治疗无明显差别, 不改变停药后的持久疗效 Wong等^[61]报告IFN抗病毒作用较弱, 通过免疫调节, 只有1/3效果满意. 徐京杭等^[62]报告172例HBeAg阳性CHB, 序贯治疗83例, 先用拉米夫定, 第25周加IFN α -2b(5 MU, 隔日1次), 48 wk治疗结束时, 序贯治疗组与89例拉米夫定单药组HBeAg阴转率分别31.6%、22.2%($P > 0.05$); 血清学转换率分别27.6%、16%($P > 0.05$); 停药后随访24 wk, 序贯组与拉米夫定组疗效无明显差异, 序贯治疗可减少病毒变异; 马晓宇等^[63]报告PEG-IFN α -2a能部分明显降低拉米夫定治疗失败者HBV DNA水平, 促进HBeAg和HBsAg血清学转换, 48 wk治疗结束时, 13.64%(3/22)血清HBsAg消失, 出现HBsAb, 40.91%(9/22)HBeAg血清学转换, 48 wk随访, HBeAg血清学转换率36.36%(8/22). 有研究报道^[64,65]报告ETV治疗乙型肝炎长期有效, 尤其对失代偿肝硬化效果显著且安全; Peg-IFN α 使HBV DNA明显下降, HBeAg血清转换率更高, IFN与NAs联用不提高持续治疗效果, 但ETV与IFN联用减少肝癌发生.

1.9 重视轻度ALT异常, 不良结局家族聚集性乙型肝炎, 肝组织炎症活动患者的抗病毒 王磊等^[66]报告ALT <2 ULN的CHB患者, 49.2%肝组织存在较明显的炎症, 36.4%存在纤维化, 欧洲指南将ALT高于1倍ULN作为抗病毒指征, 具有一定的合理性. 陈学福等^[67]报告ALT <2 ULN且HAI(G) ≥ 2 的CHB 100例获得良好的病毒学、血清学应答和组织学改善, 安全性

好, Peg-IFN α -2a组HBeAg血清转换率显著优于ETV. Peg-IFN α -2a组50例, 其中HBeAg阳性34例; ETV组50例, 其中HBeAg阳性33例; 治疗48 wk, Peg-IFN α -2a与ETV组血清HBV DNA阴转率分别66.0%和72.0%($P = 0.517$), 血清HBV DNA较基线下降($3.08 \lg$ 拷贝/mL $\pm 1.43 \lg$ 拷贝/mL, $3.79 \lg$ 拷贝/mL $\pm 1.36 \lg$ 拷贝/mL)($P = 0.013$); HBsAg阴转5例(10.0%), 1例(2.0%)($P = 0.204$); HBsAg血清转换3例(6.0%), ETV组无转换, $P = 0.242$; HBeAg阴转和血清转换14/34例, 占41.2%, ETV组5/33例HBeAg阴转, 4例HBeAg血清转换($P = 0.018$, $P = 0.007$). 颜华东等^[68]报告80例患者治疗48 wk时血清学转换率30%(24/80), HAI分级与HBeAg血清学转换率分别: 22例G1, 9.09%; 38例G2, 31.58%; 19例G3, 47.3%; 1例G4, HBeAg成功转换. 随着HAI升高, HBeAg血清学转换率逐步升高($\chi^2 = 8.435$, $P = 0.015$); 肝组织纤维化程度与HBeAg血清学转换率无显著相关性, 性别、年龄、ALT、HBV DNA等基线指标在HBeAg血清学转换与未转换组无统计学差异; Logistic回归分析, 仅HAI(G)与HBeAg半定量为疗效影响因素.

2 研究前景

2.1 NAs治疗面临长疗程、耐药变异、停药反跳等诸多困扰, 探索ETV与Peg-IFN α 不同模式的组合治疗是必然选择 不足30%的患者经NAs长期抗病毒治疗达到HBeAg血清学转换; 不到30%的达到停药标准停药后能维持持久应答; 长期治疗存在安全隐患, 如肾毒性与低磷血症, 骨密度减少, 肌病与神经病变等不良反应及耐药发生率随疗程增加而增加; 65%的患者仅能承受3年以内的治疗, 疗程长导致患者依从性差, 尽早实现HBeAg血清学转换及采用更长时间的巩固治疗有助于提高持久应答率, 减少复发^[69]. 欧洲指南^[66]建议HBeAg阳性或阴性患者应用Peg-IFN α 进行48 wk有限疗程治疗; 对治疗过程中没有取得持续病毒学和血清学应答及肝硬化患者必须延长NAs疗程或长期NAs治疗.

2.2 HBeAg血清学转换是免疫控制的重要标志, HBsAg定量是衡量免疫控制程度的量化指标 HBsAg定量可以预测有限疗程Peg-IFN的效果, 根据治疗前和治疗中HBsAg水平, 开展以治疗中应答指导下的个体化治疗, 以实现更高

同行评价

本研究内容重要, 应该重视干扰素的不良反应, 尤其是ALT与透明质酸升高, 加重肝纤维化方面, 有临床实用价值, 本课题迫切需要进行大样本, 多单位, 随机对照临床研究.

治疗目标和停药后持久的免疫控制. ETV强效低耐药, 是世界卫生组织推荐的一线NAs药物, IFN具有抑制病毒和免疫调节双重作用, 尤其Peg-IFN在免疫控制方面有显著优势^[70], ETV与IFN通过不同机制抗病毒, 联合用药已成为临床CHB治疗趋势; 专家建议对有抗病毒指征的CHB患者, 应追求更高治疗目标, 即停药后持久的病毒学应答和HBeAg血清学转换; 对难以实现以上目标者, 长期口服抗病毒药物, 以达到维持HBV控制, 降低肝硬化或肝细胞癌等远期并发症. 较多研究报告联合治疗组HBsAg与HBV DNA在治疗前6 mo下降显著, 差异有统计学意义; 初始HBsAg水平低及治疗早期HBsAg水平下降显著可作为应答的早期预测指标^[71]. 任红^[72]指出NAs治疗1-2年, 仅有不到30%的患者获得HBeAg血清学转换, 大多数患者需要长期抗病毒治疗. IFN治疗CHB有其优势和特点, 即有限疗程和相对较高的HBeAg和HBsAg血清学转换率; 不易耐药, 且停药后有持续疗效. 从持久免疫控制, 到根据HBsAg基线特点指导治疗(baseline guided therapy, BGT)与治疗中的应答指导治疗(response guided therapy, RGT)为个体化抗病毒治疗的二个基本准则. Buster等^[73]报告Peg-IFN α -2b治疗HBeAg阳性患者长期随访, HBeAg和HBsAg持续不断下降与清除; 范文君等^[60]报告在应答指导治疗策略下, 48 wk Peg-IFN α -2a及2年ETV二线治疗的方案较3年ETV治疗HBeAg阳性CHB更具成本效果, IFN联合NAs并延长疗程可提高疗效^[74-85], CHB治疗概念不断更新. 大量循证依据证明基于IFN的有限疗程的治疗可获得更强的持续病毒学、生化学和血清学应答, 改善肝组织学, 预防或减少肝病进展, 提高总生存率和无肝脏并发症生存率; IFN治疗的CHB患者, HBeAg血清学转换率和HBsAg消失率更高而肝硬化和肝细胞癌发生率更低, 但替比夫定与IFN不宜联合治疗, 防止发生严重的外周神经病变.

2.3 树突状细胞治疗可能提高CHB疗效, 乙型肝炎综合抗病毒治疗是方向 泉州180医院报告^[86]CHB患者树突状细胞(dendritic cells, DC)数量减少, 功能损害, 病毒得以持续存在, HBV处理的DC联合ETV治疗比单一DC或ETV治疗获得最大程度HBV DNA抑制, HBeAg清除与转换率高. 淮安82医院^[87]报告DC联合治疗组与对

照组HBsAg降幅>80%者分别7.69%、7.47%; HBeAg降幅>80%者分别20.5%、14.9%; HBsAg降幅>50%分别28.2%、18.9%; HBeAg定量降幅>50%, 分别41.0%、29.6%, 但无统计学差异($P = 0.31$); 自体DC回输可以打破部分免疫耐受, 诱导一定的免疫应答, 尚须不断完善技术提高应答.

3 存在问题

3.1 目前ETV联合或序贯IFN治疗CHB大多为小样本临床研究, 对IFN不良反应重视不够 治疗与随访时间短; 多中心大样本的随机对照研究少, 不同研究疗效差别大, 循证医学证据级别不高; 对IFN的不良反应报告重视不够, 甚至有IFN加量治疗失代偿肝硬化致死事件^[88]; 李洪^[89]报告IFN联合ETV对CHB患者血清纤维化指标及肝功能改善明显, 延缓肝硬化进程. 但临床确有IFN导致ALT升高伴随透明质酸和铁蛋白明显升高, 提示IFN可加重肝纤维化甚至诱发肝硬化脾亢.

3.2 对抗病毒治疗中HBsAg、HBeAg定量相关平台效应与频发反弹现象研究不够 我们对抗病毒治疗中HBsAg、HBeAg定量动态观察, 可发现平台效应与频发的反弹现象与停药后肝炎^[90-93]; CHB患者的治疗检查依从性与规范管理亟待加强^[94]; 对长期ETV治疗HBV DNA转阴者, 联合还是转换IFN治疗, IFN疗程结束后是否继续NAs治疗还是停药^[95-97]? 长效IFN反复间断应用, 能否促发自身抗体? 我国, 不适当的NAs治疗导致HBV多药耐药, ETV联合替诺福韦治疗无效时, 可尝试IFN α 治疗^[98]. 抗病毒治疗患者的营养问题不容忽视^[99], 制定基于IFN治疗方案时, 是否需要常规检测HBV基因型? 如何监测HBsAg动态变化判断Peg-IFN α 疗效及预后? 如何进行更严格设计的RCT、更长期随访及多中心研究进一步验证IFN联合ETV疗效^[100-105].

4 结论

CHB抗病毒治疗目标已不是单纯抑制病毒复制, 而是经过有限疗程抗病毒、实现停药后持久应答. NAs与IFN联合或序贯治疗, 对IFN效果不好者, 对高病毒载量患者, 对ETV经治HBV DNA阴性但HBeAg仍阳性者, 对CHB急性加重患者, 都可根据基线与应答指导治疗

原则, 不断优化治疗方案并强调自我养生、提高治疗与检查依从性, 加强慢性病管理, 确保HBV DNA在检测线以下, 只要HBeAg和HBsAg水平持续下降, 适当延长疗程或配合DC治疗、免疫治疗, 就可能争取更大程度、更持久的免疫控制。

5 参考文献

- Lee HW, Kwon JC, Oh IS, Chang HY, Cha YJ, Choi IS, Kim HJ. Prolonged entecavir therapy is not effective for HBeAg seroconversion in treatment-naïve chronic hepatitis B patients with a partial virological response. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5348-5356 [PMID: 26100697 DOI: 10.1128/AAC.01017-15]
- Deng Z, Wang C, Li Z, Li B, Liu S. Peginterferon alpha versus other antiviral regimes for Chinese HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2013; 38: 1193-1207 [PMID: 24384957 DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2013.12.001]
- 赵鸿, 斯崇文, 魏来, 万漠彬, 尹有宽, 侯金林, 牛俊奇. 聚乙二醇化干扰素 α -2b与干扰素 α -2b治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎的疗效和安全性的随机对照多中心研究. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 323-326
- 金丽华, 吴广德. 恩替卡韦与聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎的临床观察. *临床医药文献电子杂志* 2015; 2: 443-444
- 杨忠华. 聚乙二醇干扰素 α 和其他抗乙型肝炎病毒药物对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效对比. *中国农村卫生* 2015; (8): 95-96
- Wang X, Yuan G, Lai J, Yang N, Zhang H, Wang J, Zhou Y. [Treatment options in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with a poor response to 24-week interferon monotherapy]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2015; 35: 807-811 [PMID: 26111675]
- 曾文, 袁静, 刘映霞, 张影, 李莎茜, 姚思敏, 林益敏, 陈川铁, 赵美芬. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦治疗高病毒载量HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床研究. *中华实验和临床病毒学杂志* 2013; 27: 115-118
- 李仕雄, 朱宇佳, 许超宇, 吕日英, 江波. 聚乙二醇干扰素 α -2a联合恩替卡韦治疗高病毒载量慢性乙型肝炎疗效观察. *广西医学* 2015; 37: 701-704
- 范红顺, 何国伟, 彭琳. 恩替卡韦与干扰素序贯治疗高病毒载量慢性乙型肝炎的临床疗效. *中国医药科学* 2012; 2: 75-76
- 张志敏, 季宝玉, 李琳. 恩替卡韦联合 α -2b干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. *蚌埠医学院学报* 2014; 39: 621-623
- 孙建民. 恩替卡韦单用或联合干扰素 α 治疗高病毒载量慢性乙型肝炎的疗效比较. *中国现代药物应用* 2014; 8: 99-100
- Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, Tang H, Sheng J, Zhao M. Switching from entecavir to PegIFN α -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]
- Han M, Jiang J, Hou J, Tan D, Sun Y, Zhao M, Ning Q. Sustained immune control in HBeAg-positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon- α 2a: 1 year follow-up of the OSST study. *Antivir Ther* 2016 Jan 6. [Epub ahead of print] [PMID: 26734984 DOI: 10.3851/IMP3019]
- Chen XF, Chen XP, Ma XJ, Chen WL, Luo XD, Liao JY. [HBeAg seroconversion achieved by sequential peginterferon α -2a therapy in chronic hepatitis B patients with unsatisfactory end point following entecavir treatment]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 502-505 [PMID: 24074707 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.007]
- Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, van Bömmel F, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HL. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010; 52: 493-500 [PMID: 20185191 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.012]
- Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, Streinu-Cercel A, Wang JY, Idilman R, Reesink HW, Diclescu M, Simon K, Voiculescu M, Akdogan M, Mazur W, Reijnders JG, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512-1522 [PMID: 25348661 DOI: 10.1002/hep.27586]
- Hagiwara S, Nishida N, Kudo M. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: Combination of nucleoside analogs and interferon. *World J Hepatol* 2015; 7: 2427-2431 [PMID: 26483864 DOI: 10.4254/wjh.v7.i23.2427]
- 马玉秀. 比较聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效. *吉林医学* 2013; 34: 476-477
- 张春, 陈祖涛, 吴建成, 曹文贵, 路文明. 恩替卡韦联合聚乙二醇化干扰素 α -2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床观察. *苏州大学学报医学版* 2010; 30: 183-184
- Hagiwara S, Kudo M, Osaki Y, Matsuo H, Inuzuka T, Matsumoto A, Tanaka E, Sakurai T, Ueshima K, Inoue T, Yada N, Nishida N. Impact of peginterferon α -2b and entecavir hydrate combination therapy on persistent viral suppression in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2013; 85: 987-995 [PMID: 23588724 DOI: 10.1002/jmv.23564]
- 胡伟书. 恩替卡韦联合干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效观察. *医学综述* 2014; 20: 3620-3621
- 周一鸣, 曹建彪, 郭汉斌, 李浩然. 恩替卡韦联合干扰素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎疗效观察. *临床内科杂志* 2013; 30: 470-472
- 崔敬荣, 郑翠玲, 刘爱清. 恩替卡韦联合干扰素序贯治疗慢性乙型肝炎的疗效及安全性分析. *中国基层医药* 2013; 20: 2616-2618.
- 王秀英, 王艳铭, 于萍, 赵春风, 王景慧. 恩替卡韦联合干扰素 α -1b治疗慢性乙型肝炎的临床效果观察. *中国伤残医学* 2015; 23: 111-112
- 赵春红, 程开. 恩替卡韦联合干扰素治疗乙型肝炎患者的临床疗效观察. *齐齐哈尔医学院学报* 2015; 36: 2214-2215
- 陈炎生, 费新应, 刘文涛, 舒庆. 干扰素 α -1b联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎33例48周疗效观察. *临床内科杂志* 2013; 30: 42-43
- 李晶. α -干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎早期疗效. *肝脏* 2012; 17: 714-716
- 李媚, 唐保东, 杨琛, 徐雅, 谭妙莲, 钟碧慧. α 干扰素

- 联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效Meta分析. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 583-587
- 29 张志敏, 李宝玉, 李琳, 张聪敏, 陈凤娥. 恩替卡韦联合a-2b干扰素抗乙肝病毒72周的疗效. 中国伤残医学 2014; 22: 16-17
- 30 刘洪波, 单洪, 秦丽莉, 白燕, 白晶, 薛宏丽. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗慢性乙肝HBV-DNA阴转患者疗效观察. 山东医药 2015; 55: 104-105
- 31 王欢, 赵旭. 一项关于恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的多中心随机对照研究. 临床肝胆病杂志 2015; 31: 37
- 32 曹振环, 马丽娜, 柳雅立, 金怡, 何智敏, 鲁俊峰, 张永宏, 陈新月. 聚乙二醇干扰素α2a联合阿德福韦酯治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床研究. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 498-501
- 33 葛迎春. 恩替卡韦联合长效干扰素治疗乙肝的临床研究. 中国卫生标准管理 2015; 6: 202-203
- 34 阿衣枯力·托乎提. 聚乙二醇化α-2a干扰素联合恩替卡韦治愈慢性乙肝18例分析. 世界最新医学信息文摘 2014; 14: 150-151
- 35 张松林. 长效干扰素联合恩替卡韦治疗乙肝的临床效果观察. 河南医学研究 2014; 23: 27-28
- 36 李瑞芝, 谢小花. 聚乙二醇干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙肝的疗效观察. 医药前沿 2014; 4: 147-148
- 37 那妍, 娄宪芝, 王迪, 周长彬. 聚乙二醇干扰素α-2a联合恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效分析. 中国实用医药 2014; 9: 165-166
- 38 Chen CC, Wang PC, Chang HW, Chen CF. Safety and efficacy of two-step peginterferon α-2a treatment in patients of chronic hepatitis B with acute exacerbation. *J Viral Hepat* 2012; 19: 161-172 [PMID: 22329370 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01469]
- 39 Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Milia MG, Simiele M, De Nicolò A, Ghisetti V, Di Perri G. Sequential therapy with entecavir and PEG-INF in patients affected by chronic hepatitis B and high levels of HBV-DNA with non-D genotypes. *J Viral Hepat* 2013; 20: e11-e19 [PMID: 23490378 DOI: 10.1111/jvh.12018]
- 40 俞喆珺, 陈祖涛, 吴建成, 甘建和, 刘永萍, 陈家洁, 赵卫峰, 罗二平, 路文明. HBeAg水平对恩替卡韦经治序贯联合聚乙二醇干扰素α-2a治疗慢性乙型肝炎疗效的预测. 肝脏 2015; 20: 114-117
- 41 Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, Li CS, Yi B, Chen WC, Xie SY, Mao XN, Zou HH, Zhang WH. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4121-4128 [PMID: 25941216 DOI: 10.1128/AAC.00249-15]
- 42 陈新月, 马丽娜, 陶明玲, 吴亚松, 马冰, 张立洁, 李海英, 黄云丽, 张永宏, 汪俊韬, 李宁. 核苷(酸)类似物加干扰素延长疗程对HBeAg阳性患者HbsAg转换的初探. 中华传染病杂志 2008; 26: 597-603
- 43 陈新月, 柳雅立. 干扰素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的评价与探讨. 中华传染病杂志 2014; 32: 55-58
- 44 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
- 45 Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, Siu CW, Sander TJ, Bourne EJ, Hall JG, Condreay LD, Lai CL. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39: 1694-1701 [PMID: 15185311 DOI: 10.1002/hep.20240]
- 46 于海滨, 马丽娜, 柳雅立, 画伟, 何志敏, 鲁俊峰, 陈新月. 非活动性HBsAg携带者聚乙二醇干扰素α-2a治疗过程中的CD838/CD8变化及其临床意义. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 895-898
- 47 陈璐, 郭斯敏, 庄焱, 赵钢德, 周惠娟, 郭清, 杨菁, 蔡伟, 王晖, 谢青. 联合聚乙二醇干扰素α对恩替卡韦经治HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效和预测因素. 肝脏 2015; 20: 434-437
- 48 Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Han KH, Ahn SH. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 2015 Dec 19. [Epub ahead of print] [PMID: 26687058 DOI: 10.1007/s00535-015-1153-1]
- 49 Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, Rothe V, Popescu M, Brunetto MR. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 2013; 7: 88-97 [PMID: 23518903 DOI: 10.1007/s12072-012-9343-x]
- 50 Tangkijvanich P, Chittmitrappap S, Poovorawan K, Limothai U, Khlaiphueungsin A, Chuaypen N, Wisedopas N, Poovorawan Y. A randomized clinical trial of peginterferon alpha-2b with or without entecavir in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Role of host and viral factors associated with treatment response. *J Viral Hepat* 2016; 23: 427-438 [PMID: 26387494 DOI: 10.1111/jvh.12467]
- 51 Wu C, Dunn W. Is it worthy of switching to PegIFN alfa-2a in patients achieving virological suppression with entecavir? *J Hepatol* 2015; 62: 1439-1440 [PMID: 25703083 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.041]
- 52 Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, Gerken G, Buti M, de Vries RA, Verhey E, Hansen BE, Janssen HL. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2449-2457 [PMID: 19584831 DOI: 10.1038/ajg.2009.371]
- 53 纪永健, 李菲菲, 任万华, 主余华, 秦成勇. HBeAg早期下降对聚乙二醇干扰素α-2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效预测. 中华肝脏病杂志 2013; 21: 335-339
- 54 Rijckborst V, Ferenci P, Akdogan M, Pinarbasi B, ter Borg MJ, Simon K, Flisiak R, Akarca US, Raptopoulou-Gigi M, Verhey E, van Vuuren AJ, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Long-term follow-up of hepatitis B e antigen-negative patients treated with peginterferon α-2a: progressive decrease in hepatitis B surface antigen in responders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1012-1019 [PMID: 22668876 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283557e23]
- 55 李明慧, 谢尧, 吴云忠, 徐道振, 陆志檬, 侯金林, 贾继东, 王宇明, 张树林, 任红, 陈新月. 干扰素治疗慢

- 性乙型肝炎时e抗原血清学转换的相关因素. 中华肝病杂志 2007; 15: 481-484.
- 56 樊蓉, 侯金林. 基线乙型肝炎病毒核心抗体定量可独立预测聚乙二醇干扰素或核苷(酸)类似物治疗过程中的乙型肝炎病毒e抗原血清学转换. 中华内科杂志 2015; 54: 535
- 57 窦晓光, 侯金林. 应答指导治疗策略在聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎病毒e抗原阳性慢性乙型肝炎患者中的应用. 中华传染病杂志 2013; 31: 623-625
- 58 樊和斌, 郭亚兵, 骆抗先, 侯金林, 王战会, 张明霞. 乙型肝炎病毒基因型及e抗原状态对聚乙二醇干扰素抗病毒疗效的影响. 中华肝病杂志 2005; 13: 488-490
- 59 Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, Choi PC, Chan AW, Sung JJ, Chan HL. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 1945-1953 [PMID: 20209602 DOI: 10.1002/hep.23568]
- 60 范文君, 侯金林, 江家骥, 王贵强, 唐小平, 赵伟, 陈文. 应答指导治疗策略下聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的经济学评价. 中国药物经济学 2013; (2): 19-22
- 61 Wong GL, Wong VW, Chan HL. Combination therapy of interferon and nucleotide/nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2014; 21: 825-834 [PMID: 25402543 DOI: 10.1111/jvh.12341]
- 62 徐京杭, 于岩岩, 斯崇文, 陈新月, 韩忠厚, 陈勇, 张文瑾, 徐道振, 陈宇萍, 李雪迎, 仇杰. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者拉米夫定及其与普通干扰素序贯治疗效果比较. 中华传染病杂志 2012; 30: 354-358
- 63 马晓宇, 石小枫, 郭树华, 刘杞, 任红. 聚乙二醇干扰素 α -2a对拉米夫定治疗失败的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的疗效. 重庆医学 2013; 42: 1717-1721
- 64 Liang KH, Hsu CW, Chang ML, Chen YC, Lai MW, Yeh CT. Peginterferon Is Superior to Nucleos(t)ide Analogues for Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis* 2016; 213: 966-974 [PMID: 26582959 DOI: 10.1093/infdis/jiv547]
- 65 Kim SK, Kim SR, Imoto S, Tohyama M, Otono Y, Tamura T, Kim KI, Kobayashi M, Ohtani A, Sugimoto K, Mizuguchi A, Hiramatsu Y, Kudo M. Recent Advances in the Management of Chronic Hepatitis B Including Suppression of Hepatocellular Carcinoma by Entecavir and Interferon. *Oncology* 2015; 89 Suppl 2: 60-69 [PMID: 26584037 DOI: 10.1159/000440633]
- 66 王磊, 刘友德. 2012年欧洲肝病学会慢性乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南解读. 中国医学前沿杂志(电子版) 2012; 4: 56-59
- 67 陈学福, 陈小苹, 陈文莉, 黄晶, 陈仁. 聚乙二醇干扰素 α -2a与恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的对照研究. 中华传染病杂志 2010; 28: 42-46
- 68 颜华东, 蒋帆荣, 祝成亮, 高国生, 翁彭剑, 胡爱荣, 徐长风, 胡耀仁, 盛吉芳. 肝脏病理学特征对聚乙二醇干扰素 α 治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者HBeAg血清学转换的影响. 中华肝病杂志 2013; 21: 340-344
- 69 庄辉, 翁心华. 核苷(酸)类似物抗病毒治疗慢性乙型肝炎的优化策略. 中国病毒病杂志 2011; 1: 139-141
- 70 张文宏, 翁心华. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗与持久免疫控制. 中华传染病学杂志 2013; 31: 564-567
- 71 石彦, 叶欣. 血清HBsAg水平检测在干扰素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者疗效评估中的意义. 中国肝病杂志电子版 2015; 7: 92-95
- 72 任红. 追求持久免疫控制: 写在聚乙二醇干扰素上市10周年. 中华肝病杂志 2013; 21: 481-483.
- 73 Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, So TM, Feinman SV, Mach T, Akarca US, Schutten M, Tielemans W, van Vuuren AJ, Hansen BE, Janssen HL. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008; 135: 459-467 [PMID: 18585385 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.031]
- 74 张伟, 贾继东, 陈力元. 乙型肝炎抗病毒治疗2014年国内外进展. 中华肝病杂志 2015; 23: 2-4
- 75 张鸿飞, 陈新月, 谢尧, 贺永文. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗核苷(酸)类似物经治者初探. 传染病信息 2012; 25: 339-342
- 76 李国军, 喻一奇, 范平, 邵凌云, 陈少隆, 洪捷敏, 修自力, 林琪, 李昌水. 乙型肝炎表面抗原水平对核苷(酸)类似物序贯联合聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性乙型肝炎患者的疗效预测. 中华传染病杂志 2014; 32: 100-106
- 77 张静, 李杰玉. 重组人干扰素 α -2b注射液联合恩替卡韦治疗乙型肝炎e抗原阳性慢性乙型肝炎患者的疗效观察. 中国药物经济学 2015; (3): 91-92
- 78 田豫萍. 干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的效果观察. 中国现代医生 2014; 52: 22-24
- 79 Cao ZH, Ma LN, Zhang HW, Liu YL, Chen XY. Extended treatment with peginterferon α -2a in combination with lamivudine or adefovir for 96 weeks yields high rates of HBeAg and HBsAg seroconversion. *J Dig Dis* 2013; 14: 446-450 [PMID: 23615131 DOI: 10.1111/1751-2980.12065]
- 80 Li WC, Wang MR, Kong LB, Ren WG, Zhang YG, Nan YM. Peginterferon alpha-based therapy for chronic hepatitis B focusing on HBsAg clearance or seroconversion: a meta-analysis of controlled clinical trials. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 165 [PMID: 21651820 DOI: 10.1186/1471-2334-11-165]
- 81 Penna A, Laccabue D, Libri I, Giuberti T, Schivazappa S, Alfieri A, Mori C, Canetti D, Lampertico P, Viganò M, Colombo M, Loggi E, Missale G, Ferrari C. Peginterferon- α does not improve early peripheral blood HBV-specific T-cell responses in HBeAg-negative chronic hepatitis. *J Hepatol* 2012; 56: 1239-1246 [PMID: 22326467 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.032]
- 82 Kwon JH, Kim YS, Kim SG, Jang JW, Kim TH, Jung YK, Kwon OS. The Efficacy and Safety of Peginterferon- α -2a in Korean Patients with Chronic Hepatitis B: A Multicenter Study Conducted in a Real Clinical Setting. *Gut Liver* 2013; 7: 197-205 [PMID: 23560156 DOI: 10.5009/gnl.2013.7.2.197]
- 83 Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, Simon K, Akarca US, Flisiak R, Verhey E, Van Vuuren AJ, Boucher CA, ter Borg MJ, Janssen HL. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454-461 [PMID: 20683945 DOI: 10.1002/hep.23722]
- 84 Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon Alfa-2a,

- lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-2695 [PMID: 15987917 DOI: 10.1056/NEJMoa043470]
- 85 万谟彬, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议 (2010年更新). *中华传染病杂志* 2010; 28: 193-200
- 86 Wei MJ, Pan XN, Wei KP, Li XH, Liu XL, Zhang XM, Jiang YL, Zhang CY, Shen JK. Efficacy of HBV-pulsed DCs in combination with entecavir in patients with chronic hepatitis B infection. *Int Immunopharmacol* 2015; 27: 238-243 [PMID: 26118632 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.06.019]
- 87 顾生旺, 高凯旋, 刘欢, 赵兵, 吴德平, 张金荣, 蒋兆荣, 焦峰, 王建国. 树突状细胞治疗42例核苷(酸)类似物(或)干扰素经治慢性乙型肝炎患者的临床研究. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2015; 7: 85-88
- 88 顾生旺, 刘欢, 蒋兆荣, 王建国, 胡建强, 刘春艳. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗肝硬化脾功能亢进致失代偿死亡1例. *肝脏* 2014; 19: 231-232
- 89 李洪. 干扰素联合恩替卡韦对慢性乙肝患者血清纤维化指标的影响. *北方药学* 2014; 11: 55-56
- 90 顾生旺, 张金荣, 赵兵, 李素娟, 杨文娟, 朱谦, 刘欢, 蒋兆荣, 吴德平. 定量检测710例肝病患者HBsAg和HBeAg临床意义. *肝脏* 2014; 19: 420-422
- 91 顾生旺, 刘欢, 赵兵, 蒋兆荣, 张金荣, 李素娟, 杨文娟, 吴德平. 552例乙型肝炎患者 HBsAg与HBeAg定量反弹情况分析. *肝脏* 2015; 20: 495-497
- 92 顾生旺, 赵兵, 刘欢, 蒋兆荣, 焦峰. 不同剂量阿德福韦酯停药后肝炎91例临床分析. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2013; 5: 29-32
- 93 姚光弼, 任红, 徐道振, 周霞秋, 贾继东, 王宇明, 陈成伟. 慢性乙型肝炎患者持续应用恩替卡韦治疗3年的疗效. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 881-886
- 94 顾生旺, 赵兵, 焦峰, 刘欢, 蒋兆荣. Excel联合手机短信随访提高阿德福韦酯个体化治疗慢性乙型肝炎患者依从性. *肝脏* 2013; 18: 609-612
- 95 张大志. 聚乙二醇干扰素 α 治疗核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者专家会议纪要. *中华传染病杂志* 2013; 31: 442-446
- 96 谢尧, 李明慧. 延长治疗提高慢性乙型肝炎治疗终点的理论和临床实践. *中华传染病杂志* 2013; 31: 747-749
- 97 欧阳仁杰, 叶晓光. 核苷(酸)类药物与聚乙二醇干扰素 α 2a治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价. *中华肝脏病杂志* 2015; 23: 28-33
- 98 Yin GQ, Zhong B. Efficacy of interferon for chronic hepatitis B in patients with nucleoside and nucleotide combination therapy failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 248-255 [PMID: 26456953 DOI: 10.1111/jgh.13191]
- 99 Iwasa M, Sugimoto R, Yoshikawa K, Miyachi H, Mifuji-Moroka R, Tanaka H, Kobayashi Y, Hasegawa H, Takei Y. Change in skeletal muscle mass after administering entecavir in patients with hepatitis B. *Nutrition* 2015; 31: 1173-1174 [PMID: 26233877 DOI: 10.1016/j.nut.2015.04.003]
- 100 Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, Yurdaydin C, Farci P, Hadziyannis SJ, Rothe V, Regep L, Bonino F. Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype. *J Hepatol* 2013; 59: 1153-1159 [PMID: 23872601 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.017]
- 101 Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol* 2011; 54: 449-454 [PMID: 21112655 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.046]
- 102 Krishnamoorthy TL, Mutimer D. Hepatitis B: encouraging the use of interferon. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 557-562 [PMID: 26381998 DOI: 10.1097/QCO.0000000000000209]
- 103 Isorce N, Lucifora J, Zoulim F, Durantel D. Immune-modulators to combat hepatitis B virus infection: From IFN- α to novel investigational immunotherapeutic strategies. *Antiviral Res* 2015; 122: 69-81 [PMID: 26275801 DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.08.008]
- 104 Xie QL, Zhu Y, Wu LH, Fu LL, Xiang Y. The Efficacy and Safety of Entecavir and Interferon Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0132219 [PMID: 26226455 DOI: 10.1371/journal.pone.0132219]
- 105 曾庆磊, 王福生. 慢性乙型肝炎患者HbsAg定量与机体免疫系统的变化特点. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 726-730

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

