

长期被核苷酸类似物完全抑制e抗原阴性CHB患者加用干扰素 α -2b的疗效

范彩仙, 李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯倩, 石香玉, 李云静, 谭华炳

范彩仙, 李云静, 谭华炳, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科肝病研究所 湖北省十堰市 442000

李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯倩, 石香玉, 湖北医药学院第三临床学院 湖北省十堰市 442000

范彩仙, 湖北医药学院堰桥医院内科 湖北省十堰市 442000

范彩仙, 主管护师, 从事内科疾病临床护理工作.

基金项目: 2014年十堰市人民医院/湖北医药学院附属人民医院创新团队基金资助项目, 201404; 湖北医药学院校级创新训练基金资助项目, No. 2015XS06.

作者贡献分布: 课题设计、论文定稿及审校工作主要由谭华炳与李云静完成; 范彩仙在谭华炳与李云静的指导下查阅参考文献, 参与论文撰写; 李小芳、詹一飞、郑秋莹、冯倩及石香玉在谭华炳的指导下参与文献的收集与整理、校级大学生创新创业训练计划设计工作.

通讯作者: 谭华炳, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 442000, 湖北省十堰市茅箭区朝阳中路39号, 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科, 肝病研究所. renmthb@163.com

收稿日期: 2017-01-21

修回日期: 2017-02-21

接受日期: 2017-03-06

在线出版日期: 2017-04-18

Efficacy and safety of interferon α -2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients

Cai-Xian Fan, Xiao-Fang Li, Yi-Fei Zhan, Qiu-Ying Zheng, Qian Feng, Xiang-Yu Shi, Yun-Jing Li, Hua-Bing Tan

Cai-Xian Fan, Yun-Jing Li, Hua-Bing Tan, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital, Hubei

University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Xiao-Fang Li, Yi-Fei Zhan, Qiu-Ying Zheng, Qian Feng, Xiang-Yu Shi, the Third Clinical Medical College, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Cai-Xian Fan, Department of Medicine, Yanqiao Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Correspondence to: Hua-Bing Tan, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, 39 Chaoyang Middle Road, Maojian District, Shiyan 442000, Hubei Province, China. renmthb@163.com

Received: 2017-01-21

Revised: 2017-02-21

Accepted: 2017-03-06

Published online: 2017-04-18

Abstract

To evaluate the safety and efficacy of interferon α -2b (IFN- α -2b) as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients

METHODS

A total of 31 hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis B on long-term oral nucleotide analogue therapy were randomly divided into either a study group ($n = 16$) or a control group ($n = 15$). The patients in the study group was additionally given IFN- α -2b (6000000 U, intramuscle injection), twice a week, for 6 mo. The negative conversion rate of HBsAg, changes of hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels, curative effect, adverse

背景资料

慢性乙型肝炎-肝硬化-肝癌“三部曲”导致乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者巨额医疗费用, 成为国人肝硬化、肝癌主要原因. 实现乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)/乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)转化是阻止HBV感染者发生肝硬化、肝癌的主要手段. 探索实现HBsAg/HBsAb转化的方法是国内外肝病学界研究的热点.

同行评议者

阴赧宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

■ 研究前沿

乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者发病年龄大于HBeAg阳性患者, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和HBV DNA显著低于HBeAg阳性患者, 发生肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险显著高于HBeAg阳性患者。欧美及亚太指南将其作为一种特殊类型看待。欧洲指南指出, HBeAg阴性的患者, 只有获得持续的HBsAg转阴或转换, 才是可靠的停药终点。

reactions and complications were compared between the two groups.

RESULTS

The negative conversion rates of HBsAg was 31.25% (5/16) in the study group and 0% in the control group. After 6 mo of treatment, HBsAg titers decreased significantly in the study group ($P < 0.001$). Alanine aminotransferase (ALT) was maintained within normal limits both before and after treatment in the two groups. The rate of influenza-like symptoms was 100% in the treatment group and 0% in the control group. White blood cell count was significantly decreased in the treatment group, but no side effects were observed in the control group.

CONCLUSION

IFN- α -2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients can increase the negative conversion rate of HBsAg and decrease HBsAg titers effectively.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B e antigen; Nucleotide analogue; Interferon α -2b; Hepatitis B surface antigen

Fan CX, Li XF, Zhan YF, Zheng QY, Feng Q, Shi XY, Li YJ, Tan HB. Efficacy and safety of interferon α -2b as an add-on therapy to long-term oral nucleotide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(11): 983-988 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/983.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.25.i11.983>

摘要 目的

观察长期被核苷酸类似物(nucleotide analogue, NA)完全抑制乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者加用重组干扰素 α -2b(recombinant interferon, rIFN α -2b)的疗效。

方法

HBeAg阴性CHB患者和HBeAg阴转CHB患者(口服NA出现HBeAg转阴CHB患者)共计31例。随机被分为治疗组16例, 对照组15例。治疗组加用rIFN α -2b 600万U肌注2次/wk, 对照组继续口服NA治疗。观察乙型肝炎病毒

表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴转率、HBsAg水平变化情况, 观察两组不良反应和并发症发生情况。

结果

(1)HBsAg阴转情况。治疗组发生HBsAg转换4例(4/16, 25%), 对照组无HBsAg转换病例; (2)HBsAg变化情况。治疗前治疗组(1148.5 IU/mL \pm 212.3 IU/mL)、对照组(1146.8 IU/mL \pm 217.6 IU/mL), 治疗后治疗组(621.8 IU/mL \pm 282.1 IU/mL)、对照组(1113.6 IU/mL \pm 213.2 IU/mL), 治疗组治疗前后有显著差异($P < 0.001$), 治疗后治疗组和对照组比较有显著差异($P < 0.001$); (3)丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)变化治疗组对照组治疗过程中ALT均未见异常; (4)不良反应比较。治疗组“流感样”症状发生率100%; 治疗组有8例患者发生白细胞下降, 经过处理均能完成治疗; 对照组无不良事件发生。

结论

长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用rIFN α -2b可以有效提高HBsAg阴转率, 降低HBsAg滴度, 值得推广使用。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; HBeAg阴性; 核苷酸类似物; 人工重组干扰素 α -2b; 乙型肝炎表面抗原

核心提要: 实现乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)/乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)转化十分困难。本文探索在长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用重组干扰素 α -2b治疗, 可以有效提高HBsAg/HBsAb转换率, 有效降低HBsAg滴度, 未见明显不良反应, 对改善CHB患者预后、降低终末期肝病的发生、降低医疗费用具有重要意义。

范彩仙, 李小芳, 詹一飞, 郑秋莹, 冯倩, 石香玉, 李云静, 谭华炳. 长期被核苷酸类似物完全抑制e抗原阴性CHB患者加用干扰素 α -2b的疗效. *世界华人消化杂志* 2017; 25(11): 983-988 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i11/983.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcj.25.i11.983>

0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染

■ 相关报道

根据国外指南治愈定义, 国内外多中心研究为实现HBsAg转阴或转换, 均使用NA联合长效干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者。本研究根据中国国情, 首次前瞻性探索使用NA联合普通干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者, 研究展示了与联合长效干扰素相似的结果。

是我国第一大传染病, HBV感染是严重的社会公共卫生问题^[1], HBV感染导致慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), CHB发展至肝硬化(hepatocirrhosis, HC)、肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 既往认为乙型肝炎病毒载量(HBV DNA)高是CHB进展为HC、HCC的危险因素. 经过多年的儿童乙型肝炎疫苗免费预防接种, 大力推进HBV母婴传播阻断技术, 大力推广抗病毒治疗, 我国1-59岁一般人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)携带率为7.18%. 但我国HCC发病率却居高不下, 我国HC和HCC患者中, 由HBV感染引起的比例分别为60%和80%^[2], 我国的HCC患者占世界HCC患者的53.5%. 学界一致认为, 导致HBV感染率显著下降而HC、HCC发病率居高不下的原因是由于乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)阴性患者比率改变的原因. 近年研究^[3,4]发现, HBeAg阴性CHB占慢性HBV感染者的比例正逐年升高. 随着对HBeAg阴性HBV感染的认识在加深, 从基因型的角度看, 国内由北向南, 由HBV基因型C占优势至HBV基因型B占优势^[5-7], 而基因型B、C是HBeAg阴性CHB高发地区. HBeAg阴性CHB患者与HBeAg阳性CHB相比临床上具有特殊性, 发病年龄显著大于HBeAg阳性CHB患者、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和HBV DNA显著低于HBeAg阳性CHB患者、发生HCC的风险显著高于HBeAg阳性CHB患者^[8,9], HBV DNA和ALT水平并不与CHB患者的肝脏纤维化程度呈正比关系^[10,11], Nguven等^[12]在683例CHB患者的队列研究中发现, 近50%的ALT仅轻度升高的HBeAg阴性CHB患者的肝脏组织存在明显的纤维化病变, 临床上大量的无ALT异常HBeAg阴性HBV感染者, 不能追溯到CHB病史, 但发展至HC、HCC. 未经抗病毒治疗的HBeAg阴性的CHB患者发生HCC的概率高于HBeAg阳性者^[1]. 欧洲、美国及亚太地区的相关乙型肝炎指南均将其作为一种特殊的临床类型来看待, 即HBeAg阴性CHB^[13-16]. 欧洲指南明确指出, HBeAg阴性的CHB患者, 只有获得持续的HBsAg转阴或转换, 才是可靠的停药终点. 为探索具有中国特色的HBeAg阴性的CHB患者有效治疗方法, 我们开展了本研究, 现报告如下.

1 材料和方法

1.1 材料

根据伦理要求和入选标准, 自2014-01/2015-12入选患者31例(HBeAg阴性CHB患者29例, HBeAg阴转CHB患者即因口服NA出现HBeAg转阴CHB患者2例), 年龄18-50岁, 男18例, 女13例. 将患者分为治疗组16例和对照组15例, 两组患者年龄、性别、病程、HBsAg血清水平等方面差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性. 重组人工干扰素 α -2b(recombinant interferon, rIFN α -2b)(安徽安科生物工程股份有限公司). HBsAg定量检测采用the Elecsys HBsAg II quant assay(Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, United States), HBV DNA水平定量检测采用COBAS Amplicor PCR-ELISA法定量检测(罗氏诊断公司, 检测下线500 IU/mL).

1.2 方法

1.2.1 医学伦理和入选标准:

研究属于临床研究, 研究得到湖北医药学院附属人民医院医学伦理委员会的同意, 并得到患者知情同意, 签署知情同意书. 根据《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》^[17]标准临床诊断的CHB患者, 根据科研设计入选病例: (一)HBeAg阴性CHB患者: (1)年龄16-50周岁者, 性别不限; (2)HBsAg阳性、HBeAg阴性CHB患者; (3)正在口服NA经治患者; (4)HBV DNA低于检测下线至少2年(治疗时间不少于3年); (5)血清HBsAg<1500 IU/mL; (6)有强烈停用NA的意愿和接受加用联合治疗者; (二)口服NA出现HBeAg阴转CHB患者: (1)年龄16-50周岁者; (2)HBsAg阳性、HBeAg阴转CHB患者; (3)正在口服NA经治患者; (4)HBV DNA低于检测下线且HBeAg阴转后继续口服NA治疗1年以上者; (5)血清HBsAg<1500 IU/mL; (6)有强烈停用NA的意愿或接受加用联合治疗者; (三)排除以下情况: (1)正在口服替比夫定的患者; (2)有严重心、肺、脑、骨髓、肾等器官、系统疾病者; (3)有自身免疫性疾病史, 包括甲亢、糖尿病病史者; (4)合并其他肝脏疾病者, 包括其他病毒性肝炎、药物性肝炎、酒精性肝炎、脂肪肝、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、慢性血吸虫病、代谢性肝病以及代偿期或失代偿期肝硬化患者; (5)有癫痫、抑郁及其他中枢神经系统疾病者; (6)对干扰素过敏或反应过敏者; (7)合并AIDS等其他

■ 创新盘点

HBeAg阴性的CHB患者的治疗, 国外和国内多中心研究均使用NA联合长效干扰素治疗, 少量的NA联合普通干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者的报道均不是前瞻性研究. 本研究首次在国内前瞻性探索使用NA联合普通干扰素治疗HBeAg阴性的CHB患者.

应用要点

中国CHB患者主要为HBeAg阴性患者, 抑制HBeAg阴性患者发生终末期肝病的关键是实现HBsAg转阴或转换。本研究探索了一条具有中国特色的HBeAg阴性患者实现HBsAg转阴或转换的方法, 对提高HBeAg阴性患者治疗效果、降低终末期肝病的发生、降低患者医疗负担具有重要意义。

表 1 治疗组、对照组HBsAg治疗前后变化情况

分组	n	HBsAg		HBsAg变化(mean ± SD, IU/mL)		ALT变化(mean ± SD, U/L)	
		阳性	阴性	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	16	12	4 ^b	1148.5 ± 212.3	621.8 ± 282.1 ^d	30.6 ± 6.8	29.1 ± 6.7
对照组	15	15	0	1146.8 ± 217.6	1113.6 ± 201.8	29.9 ± 6.9	30.0 ± 7.0
χ ² /t值		χ ² = 10.080		t = 1.169	t = 5.132	t = 0.206	t = 1.700
P值		P < 0.001		P = 0.262	P < 0.000	P = 0.840	P = 0.111

^bP < 0.001 vs 对照组转阴数; ^dP < 0.001 vs 治疗前后HBsAg水平。HBsAg: 乙型肝炎病毒表面抗原。

病毒感染者; (8)妊娠者。

1.2.2 治疗方法与治疗周期: 治疗组使用NA联合重组人工干扰素α-2b, 对照组继续使用NA。治疗周期48 wk。治疗过程中出现HBsAg阴转者, 使用乙型肝炎疫苗20 μg在三角肌同一部位注射(0、1、6 mo), 并继续使用NA 24 wk, 如果乙型肝炎表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)定量>100, 停用NA; 如果HBsAb定量<100, 追加乙型肝炎疫苗20 μg, 直至>100, 停用NA; 如果HBsAb定量阴性, 追加60 μg乙型肝炎疫苗1次, 继续NA治疗24 wk。对于未发生HBsAg阴转者按照《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》原则结合最新研究进展, 达到疗程的根据患者意愿, 停用NA治疗, 或者建议继续NA治疗。

1.2.3 检测指标和试剂: 检测HBsAg定量、HBV DNA水平。血常规、尿常规、甲状腺功能检测(放射免疫法)、anti-HAV-IgM、anti-HDV、anti-HEV、anti-HCV、anti-HIV、AFP、心电图、ALT、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、肾功能(BUN、Cr)、血糖、血磷、凝血酶原活动度为湖北医药学院附属人民医院常规检测方法。

1.2.4 检测周期: 研究周期48 wk, 期间随访4次, 分别为12、24、36、48 wk。随访通过系统病史、体检、辅助检查。了解有无医学原因需要退出病例, 有无达到治疗终点病例。因为病情原因需要可以增加随访次数。

1.2.5 疗效评估指标: (1)主要评价指标: 本研究的目的是观察长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用rIFN α-2b的疗效。因此, 将48 wk时两组HBsAg阴转率作为判定疗效的主要指标; (2)次要评价指标: 比较48 wk时两组HBsAg定量变化作为评价疗效的次要指标; (3)常规观

测指标: ALT、AST、TBiL、血常规、甲状腺功能检测变化; 并记录流感样症状发生病例。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件对实验数据进行统计学分析。对于计量资料, 与筛选期基线值进行比较, 采用配对t检验或符号秩和检验比较组内前后的差异。相对基线的变化, 采用协方差分析模型进行各组比较, 模型中以基线为协变量, 考虑中心、分组的作用。对于计数资料, 采用χ²检验或Fisher's精确概率法进行各组比较。检验水准α = 0.05, 以P < 0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HBsAg阴转率和HBsAg定量变化 治疗组有4例患者发生HBsAg阴转(4/16, 25%), 对照组无HBsAg阴转病例。治疗组HBsAg治疗前后比较有非常显著的下降(P < 0.001); 对照组HBsAg治疗前后比较有轻微下降, 比较无显著差异(P > 0.05); 治疗后治疗组与对照组比较有显著差异(P < 0.001)(表1)。

2.2 ALT变化 治疗组和对照组治疗前和治疗后ALT比较均未发生ALT异常改变病例, 比较无显著差异(P > 0.05)。

2.3 “流感样”症状和白细胞变化和研究的安 全性 治疗组“流感样”症状发生率为100%, 对照组无“流感样”症状发生; 治疗组发生白细胞(white blood cell, WBC)变化下降8例(8/16, 50.0%), 经过处理均能完成治疗。沟通到位, 全部病例均按照研究设计完成研究, 没有因并发症或患者原因退出病例。

3 讨论

慢性乙型肝炎防治指南将“HBsAg转换”作为CHB临床治愈的指标。本研究病例为长期被NA抑制HBeAg阴性CHB患者, HBV DNA处于

不可测水平2年以上(使用NA3年以上), 患者有强烈的达到“HBsAg转换”意愿。

实现HBsAg阴转的临床研究国内外较多, 有在NA治疗基础上加用干扰素实现的, 有先使用NA再替换干扰素实现的, 有单用干扰素实现的; 国外研究以长效干扰素为研究药物, 国内研究既有长效干扰素也有普通干扰素。Mangano等^[18]报道1例口服拉米夫定4年的慢性乙型肝炎患者, 实现病毒完全抑制38 mo后加用长效干扰素治疗获得HBsAg阴转。Ouzan等^[19]报道10例口服NA的HBeAg阴性、HBV DNA检测不出至少3年的CHB患者, 加用干扰素治疗1年后4例获得HBsAg阴转, 联合治疗2年后6例获HBsAg阴转。我们在临床上单用或在NA使用的基础上联用干扰素(长效干扰素或普通干扰素), 在一些病例实现HBsAg转换^[20-22]。国内研究^[23]证实, 我国CHB患者应用PEG-IFN α -2b的安全性与IFN α -2b相似。基于此, 我们开展了本研究。

结果发现, 治疗组HBsAg转换4例(4/16, 25%), 对照组没有病例发生HBsAg转换; 治疗后, 治疗组和对照组HBsAg均有下降, 治疗组治疗前后比较有显著差异($P<0.01$), 对照组治疗前后比较无显著差异($P>0.05$), 治疗后治疗组与对照组比较有显著差异($P<0.01$); 治疗组“流感样”症状发生率100%; WBC下降发生率53.33%, 通过处理均可以完成治疗。

HBsAg转换是HBV感染治愈的象征, HBsAg定量是预测干扰素治疗能否取得病毒学应答的重要指标^[24,25], 血清HBsAg水平与肝细胞内乙型肝炎共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)水平呈正相关^[26,27], 可作为肝内病毒cccDNA水平的替代指标, 亦可反映机体的免疫控制。而肝细胞中的cccDNA作为转录为HBV RNA的模板, 是造成CHB治疗后反弹的重要因素。说明HBsAg定量是评估CHB病情控制的必不可少的工具^[28-30]。

既往研究^[31]发现, NA可以降低HBsAg水平, 本研究提示NA降低HBsAg效果不佳。干扰素通常会导致HBsAg快速下降, 因为干扰素诱导细胞毒T淋巴细胞破坏感染HBV的肝细胞^[32], 干扰素诱导的抗病毒蛋白能降解HBV前基因组RNA, 抑制病毒复制和cccDNA补偿, 同时干扰素能诱导碱基切除修复通路, 在不损伤肝细胞情况下消除肝细胞内HBV cccDNA^[33]。

本研究提示, 长期被NA抑制的HBeAg阴性CHB患者, 使用普通干扰素可以使部分患者实现HBsAg转化, 对不能实现HBsAg转化的患者, 能有效降低HBsAg。普通干扰素价格便宜, 更适合中国人消费能力。缺点是“流感样”症状、注射次数较多、WBC减少, 但相比治愈的期望、费用的降低、预后的改善, 这些都是可以克服的缺点。本研究治疗病例数少、观察周期短是研究缺憾。未来需要延长治疗时间、延长观察时间、增加研究病例数, 以提高研究质量, 课题组将在本研究的基础上, 对研究加以改进, 以便进一步探讨普通干扰素治疗CHB的效果。

4 参考文献

- 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]
- Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology* 2014; 60: 2099-2108 [PMID: 25164003 DOI: 10.1002/hep.27406]
- Berg T, Benhamou Y, Calleja JL, Levrero M, Johnson W, Ellis N. A survey of chronic hepatitis B patient management practices in the European Union. *J Viral Hepat* 2010; 17: 624-630 [PMID: 20487257 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01318.x]
- 庄辉. 乙型肝炎流行病学研究进展. 中国医学前沿杂志(电子版) 2009; 2: 18-24
- 蔡颖, 郑凯, 吴晓梅, 陈铭, 李学成, 李彦. 垂直传播对乙型肝炎病毒基因型分布的影响. 免疫学杂志 2013; 29: 337-340
- Li Z, Hou X, Cao G. Is mother-to-infant transmission the most important factor for persistent HBV infection? *Emerg Microbes Infect* 2015; 4: e30 [PMID: 26060603 DOI: 10.1038/emi.2015.30]
- 申静, 刘薇拉, 王菲. 太原地区乙型肝炎病毒基因分型与临床指标的相关性分析. 中国卫生检验杂志 2015; 25: 2383-2385
- 江杰, 王步还, 武建胜, 李丽. HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者临床特点分析. 西部医学 2014; 26: 788-790, 793
- 严海明, 申淑怡, 叶一农, 梁敏峰, 李宗良, 白红莲. E抗原阴性慢性乙型肝炎临床特征及血清学指标的分析. 热带医学杂志 2013; 13: 878-879, 886
- Sanai FM, Babatin MA, Bzeizi KI, Alsohaibani F, Al-Hamoudi W, Alsaad KO, Al Mana H, Handoo FA, Al-Ashgar H, Alghamdi H, Ibrahim A, Aljumah A, Alalwan A, Altraif IH, Al-Hussaini H, Myers RP, Abdo AA. Accuracy of international guidelines for identifying significant fibrosis in hepatitis B e antigen-negative patients with chronic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1493-1499.e2 [PMID: 23811251 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.038]
- Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, Nguyen K, Keeffe EB, Nguyen MH. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels.

■名词解释

HBsAg转阴或转换是HBV感染治愈的象征, HBsAg水平与肝细胞内乙型肝炎共价闭合环状DNA(cccDNA)水平呈正相关, 可作为肝内病毒cccDNA水平的替代指标。cccDNA作为转录为HBV RNA的模板, 是造成CHB治疗后反弹的重要因素, HBsAg定量是评估CHB病情控制的必不可少的工具。

同行评价

阻止HBV感染者进展至终末期肝病的主要办法是清除HBV, 指标是在HBV DNA转阴的基础上实现HBsAg/HBsAb转化, 既往认为实现HBsAg/HBsAb转化十分困难。本文对长期被NA完全抑制HBeAg阴性CHB患者加用普通干扰素 α -2b治疗, 可以有效提高HBsAg/HBsAb转换率, 有效降低HBsAg滴度, 未见明显不良反应, 对改善CHB患者预后、降低终末期肝病的发生、降低医疗费用具有重要意义。

- 12 Nguyen LH, Chao D, Lim JK, Ayoub W, Nguyen MH. Histologic changes in liver tissue from patients with chronic hepatitis B and minimal increases in levels of alanine aminotransferase: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1262-1266 [PMID: 24361419 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.038]
- 13 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 14 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662 [PMID: 19714720 DOI: 10.1002/hep.23190]
- 15 Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini S. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-283 [PMID: 19669255 DOI: 10.1007/s12072-008-9080-3]
- 16 McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S55 [PMID: 19399792 DOI: 10.1002/hep.22898]
- 17 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(2015). 中华实验和临床感染病杂志(电子版) 2015; 9: 570-589
- 18 Mangano C, Squadrito G, Cacciola I, Carpentieri M, Foti G, Raimondo G. Effectiveness of add-on pegylated interferon alfa-2a therapy in a lamivudine-treated patient with chronic hepatitis B. *Ann Hepatol* 2011; 10: 84-87 [PMID: 21301016]
- 19 Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Khiri H, Pironti A, Halfon P. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013; 58: 713-717 [PMID: 24183313 DOI: 10.1016/j.jcv.2013.09.020]
- 20 李金科, 谭华炳. 干扰素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎患者发生表面抗原血清学转换2例. 中国肝脏病杂志(电子版) 2012; 4: 37-38
- 21 占国清, 谭华炳, 李芳, 李儒贵, 李刚, 张薇薇, 郭鹏. α -干扰素治疗慢性乙型肝炎完全应答后5年随访报告. 实用肝脏病杂志 2014; 17: 380-383
- 22 邱华, 雷旭, 张兴文, 徐海涛, 谭华炳. 聚乙二醇化干扰素为主治愈慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病1例. 中国肝脏病杂志(电子版) 2015; 7: 147-148
- 23 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
- 24 Chan HL, Wong VW, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1323-1331 [PMID: 21050234 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04474.x]
- 25 Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Sanguanmoo P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to PEG-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2009; 46: 117-123 [PMID: 19651540 DOI: 10.1016/j.jcv.2009.07.005]
- 26 Li W, Zhao J, Zou Z, Liu Y, Li B, Sun Y, Li X, Liu S, Cai S, Yao W, Xin S, Lu F, Xu D. Analysis of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA and serum viral markers in treatment-naïve patients with acute and chronic HBV infection. *PLoS One* 2014; 9: e89046 [PMID: 24551214 DOI: 10.1371/journal.pone.0089046]
- 27 Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1462-1468 [PMID: 18054753 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.09.005]
- 28 Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Correlation between hepatitis B virus surface antigen level and alpha-fetoprotein in patients free of hepatocellular carcinoma or severe hepatitis. *J Med Virol* 2014; 86: 131-138 [PMID: 24123090 DOI: 10.1002/jmv.23790]
- 29 Liu J, Yang H, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, You SL, Illoeje UH, Chen CJ. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010; 139: 474-482 [PMID: 20434450 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.048]
- 30 Chan HL, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Wong VW. Viral determinants of hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Infect Dis* 2011; 204: 408-414 [PMID: 21742839 DOI: 10.1093/infdis/jir283]
- 31 Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Gurel S, Snow-Lampart A, Borroto-Esoda K, Mondou E, Anderson J, Sorbel J, Rousseau F. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140: 132-143 [PMID: 20955704 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.011]
- 32 Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, Longerich T, Schirmacher P, Metzler F, Zankel M, Fischer C, Currie G, Brosgart C, Petersen J. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 675-684 [PMID: 16941693 DOI: 10.1002/hep.21282]
- 33 Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, Petersen J, Raimondo G, Dandri M, Levrero M. IFN- α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. *J Clin Invest* 2012; 122: 529-537 [PMID: 22251702 DOI: 10.1172/JCI58847]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





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

