

· 综述 ·

干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展

应玲玲¹ 章国君¹ 叶卫江²

¹浙江中医药大学第一临床医学院,杭州 310000;²浙江中医药大学附属第一医院感染科,杭州 310006

通信作者:叶卫江,Email:ywjhzsh@hz.com

【摘要】 随着 IFN 治疗慢性乙型肝炎临床应用时间的延长,它的远期病毒学应答、预防肝硬化及肝癌的疗效被许多研究所证实,预测其疗效的各种因素进一步被揭示。IFN 治疗慢性乙型肝炎的适应症扩大到非活动性慢性乙型肝炎,也取得了良好的疗效。此外,不少学者还探索了 IFN 和核苷(酸)类似物初治联合、经治联合、经治序贯治疗慢性乙型肝炎,进一步提高了疗效。此文就 IFN 治疗慢性乙型肝炎的最新进展作一综述。

【关键词】 干扰素类;慢性乙型肝炎;抗病毒治疗;联合疗法

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20191229-00233

Research progress of interferon in the treatment of chronic hepatitis B

Ying Lingling¹, Zhang Guojun¹, Ye Weijiang²

¹The First Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China; ²Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

Corresponding author:Ye Weijiang, Email:ywjhzsh@hz.com

【Abstract】 With the extension of IFN application in the treatment of chronic hepatitis B, its long-term virological response, the efficacy of prevention of liver cirrhosis and liver cancer have been confirmed by many studies, and various factors predicting its efficacy have been further revealed. On the other hand, the indication of IFN in the treatment of chronic hepatitis B has been extended to inactive chronic hepatitis B, and it has achieved a good effect. In addition, many scholars have explored the combination of IFN and nucleos(t)ide analogues in initial, repeat and sequential treatment of chronic hepatitis B to improve the efficacy. The advances on IFN in the treatment of chronic hepatitis B are reviewed in this article.

【Key words】 Interferons; Chronic hepatitis B; Antiviral treatment; Combination treatment

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20191229-00233

目前慢性乙型肝炎(CHB)仍然是严重危害我国人民健康的重大公共卫生问题之一^[1-2]。各大指南均提出将临床治愈(即持续病毒学应答,HBsAg 阴转,伴或不伴抗-HBs 阳转,ALT 复常,肝组织学改善)作为 CHB 治疗理想的终点^[3-5]。核苷(酸)类似物(NAs)虽能有效控制病毒复制,但其不能达到免疫控制的目标,需要长期甚至终身用药,且停药后易使肝炎复发,很难实现理想的治疗终点,因此许多学者将希望寄托于 IFN,并在远期病毒学应答、预防肝硬化及肝癌(HCC)的疗效、预测其疗效的各种因素、治疗非活动性 CHB 等方面做了一些新的研究,并对聚乙二醇 IFN (PegIFN) α -2a 与

PegIFN α -2b 进行了比较,本文对上述研究进展做了全面的综述,供同行参考。

一、IFN 治疗 CHB 的远期病毒学应答

有研究表明,接受 IFN 治疗的一部分患者可以达到远期的持续病毒学应答。日本学者回顾了 1998—2002 年的 II 期和 III 期临床试验,对 137 例 CHB 患者(HBeAg 阳性 100 例、HBeAg 阴性 37 例)在接受 PegIFN α -2a 治疗后随访了 5 年,有 23.4% 的患者未再接受任何抗病毒治疗并取得了良好的疗效(即 HBeAg 阳性患者 ALT 正常、HBeAg 血清学转换且 HBV DNA 低于 5.0 lg 拷贝/mL;HBeAg 阴性患者 ALT \leq 30 IU/L

且 HBV DNA <4.0 lg 拷贝/mL)^[6]。欧洲的一项多中心随机对照试验显示,接受含有 PegIFN α -2a 方案的 HBeAg 阴性患者治疗后 1 年 HBV DNA $\leq 2\ 000$ IU/mL 和 HBsAg 阴转率分别为 31% 和 5%,治疗后 5 年分别为 23% 和 12%^[7],可见 IFN 治疗后获得的 HBsAg 阴转是持久的。

北京佑安医院的学者在 2005—2017 年间共纳入 1 276 例 CHB 患者,其中 383 例患者接受了普通 IFN 或 PegIFN 方案,893 例患者联合使用了 NAs,共有 305 例达到 HBsAg 清除,随访时间为治疗停止后 21~597 周。期间项目组共观察到 18 例复发病例(治疗停止后 4~8 周内,HBsAg 和 HBV DNA 转阳,或两者至少出现 2 次),26、52、78、104 和 597 周的累积复发率分别为 0.84%、6.29%、6.88%、8.18% 和 9.66%,复发高峰在 52 周内^[8]。中国台湾的一项回顾性研究共纳入接受 PegIFN α -2a 治疗的 233 例 HBeAg 阴性 CHB 患者,在平均 7.4 年的随访中,27 例患者 HBsAg 清除;治疗后 3 年 HBsAg 清除和血清转换的累计发生率分别为 4.7% 和 3.5%、5 年为 9.4% 和 6.4%、10 年为 14.2% 和 12.5%、3 年持续病毒学应答的患者分别为 15.9% 和 13.1%、5 年为 29.1% 和 19.0%、10 年为 37.3% 和 30.6%^[9]。综上可见,无论是 HBeAg 阳性还是阴性的 CHB 患者,IFN 治疗后 5~10 年,这些患者仍然保持良好的病毒学应答,且有部分患者 HBsAg 阴转率上升。

二、IFN 治疗非活动性 CHB 的临床研究

对于非活动性 CHB 是否需要抗病毒治疗仍然有争议^[10]。日本一项多中心前瞻性研究共纳入 388 例接受 PegIFN α -2a 治疗的非活动性 CHB 患者,结果显示,在为期(1 035 \pm 252) d 的随访期间没有发生肝硬化、HCC 或肝脏相关死亡,大多数患者预后良好,有 75 例携带状态消失^[11]。尽管非活动性 CHB 患者的预后良好,但仍有重新激活和发展为 HCC 的可能性。我国台湾的一项随访 13.1 年的研究显示,非活动性 CHB 患者 HCC 和肝源性死亡的年发病率分别为 0.06% 和 0.04%^[12]。因此,近年来有研究者将 IFN 用于治疗该类患者。Cao 等^[13]的一项临床研究共纳入 2011—2013 年在北京佑安医院就诊的 144 例非活动性 CHB 患者,治疗组中 HBV DNA <20 IU/mL 的患者接受 PegIFN α -2a 治疗,20 IU/mL \leq HBV DNA $<2\ 000$ IU/mL 的患者接受 PegIFN α -2a 和拉米夫定联合治疗,对照组未接受抗病毒治疗;结果治疗组的 HBsAg 清除率和血清转化率在 48 周时分别为 29.8% 和 20.2%,至 96 周分别提高至 44.7% 和 38.3%,而对照组在此时的 HBsAg 清除率均为 2.4%,没有受试者发生血清转化。刘云华等^[14]纳入 HBsAg 水平低于 1 500 IU/mL、高于 0.05 IU/mL、HBeAg 阴性、HBV DNA >20 IU/mL 且从未接受过抗病毒治疗的患者共 56 例,治疗组予 PegIFN α -2a 治疗,对照组未治疗,治疗组在 12、24、48

周,HBsAg 清除例数分别为 2、5、9 例;血清学转换例数分别为 1、3、7 例;HBV DNA 阴转例数分别为 17、22、26 例,对照组患者均为 0 例。由此可见,PegIFN α -2a 治疗非活动性 CHB 患者比对照组有较高的 HBsAg 清除率和血清转化率,但是这些患者远期的预后在这些研究中未涉及。

三、IFN 治疗 CHB 对减少肝硬化及 HCC 的疗效

以 IFN 为基础的治疗可以更好地减少 HBV 相关性肝硬化及 HCC。2010 年的一项荟萃分析显示,IFN 治疗使总体肝脏不良事件(即肝硬化、HCC 以及与肝脏相关的死亡率)($RR=0.55,95\%CI:0.43\sim 0.70$) 和肝硬化($RR=0.46,95\%CI:0.32\sim 0.67$) 的风险分别降低 45% 和 54%^[15]。Liang 等^[16]回顾性纳入 2007—2009 年 330 例接受 PegIFN 或 NAs 治疗的 CHB (未发生肝癌)患者,随访 5 年,匹配患者基线特征进行分析显示,PegIFN 治疗组 HCC 累积发生率明显低于 NAs 治疗组,且检测到恩替卡韦(ETV)治疗的 HCC 患者中致癌表面抗原的截断突变,但在 PegIFN 组中未检测到。重庆的一项自 2008—2016 年随访 5 年的前瞻性队列研究显示,PegIFN α 治疗的肝脏不良事件和肝硬化的累积发生率低于那些接受 ETV 治疗的患者,基于 REACH-B 模型观察到接受 PegIFN α 治疗组 HCC 发生率低于预期,而 ETV 治疗组与预期没有显著差异^[17]。上海瑞金医院进行的一项回顾性研究共随访 1 112 例 CHB 患者 10 年(2003—2017 年),IFN 组和 NAs 组总累积 HCC 发生率分别为 2.7% 和 8.0%($P<0.001$),多变量 Cox 回归分析证明 IFN 组发生率显著降低($HR=0.15,95\%CI:0.04\sim 0.66$),且亚组分析表明高风险患者疗效更优^[18]。以上研究显示,IFN 对于预防肝硬化及 HCC 的疗效优于 NAs 类药物,特别是在高风险患者中。

四、NAs 联合 IFN 初治 CHB

近期有研究对 NAs 联合 IFN 初治 CHB 进行探索,发现联合治疗能达到更多的 HBsAg 消失,完成远期的病毒学应答。Stelma 等^[19]进行了一项 5 年的随访,纳入 92 例接受 PegIFN α -2a 和阿德福韦酯的 CHB 患者(HBeAg 阳性 44 例,HBeAg 阴性 48 例),结果显示 19% HBeAg 阳性患者和 16% HBeAg 阴性患者 HBsAg 消失。与此相似的一项随机对照研究纳入了 2011—2013 年来自 19 个国家的 740 例 CHB 患者,在治疗结束后 6 个月,使用 PegIFN 和替诺福韦联合治疗的患者 HBsAg 消失率为 9.1%,而 PegIFN 单药治疗组为 2.8%^[20]。来自我国的一项真实世界回顾性研究纳入 40 例接受 NAs 单药治疗和 NAs+PegIFN α 联合治疗的 CHB 患者,结果显示两组患者肝脏炎症和纤维化的比例均显著减少(P 均 <0.01),肝脏炎症明显减轻(均为 87.5%),但联合治疗组获得病毒学应答的时间更早,长期随访期间累积病毒学应

答率更高^[21]。总之,虽然联合治疗和单药治疗均能明显减少肝脏炎症,但联合治疗者 HBsAg 阴转率更高,且获得病毒学应答时间更早,维持病毒学应答率更高。

五、NAs 经治后序贯 IFN 治疗 CHB

IFN 的巩固治疗可能是对经 NAs 治疗后获得 HBeAg 血清学转换的 CHB 患者停止抗病毒治疗的有效策略。许多研究表明,在停止 NAs 治疗后, HBeAg 阳性 CHB 患者中实现稳定 HBeAg 血清转换者的病毒复发率更高,约 50%~70%^[22-24]。我国的单中心随机对照研究发现将达到 NAs 治疗终止标准(即 HBeAg 血清转化时间>1 年)的 HBeAg 阳性患者,随机分配接受 PegIFN α -2a 治疗(24 例)或继续 NAs 治疗(24 例)共 48 周,结果表明在无治疗的 96 周随访期间, PegIFN 序贯治疗组中有 6 例出现病毒复发, 8 例出现 HBsAg 消失; NAs 巩固治疗组中, 有 14 例在随访期间出现病毒复发, 只有 1 例出现 HBsAg 消失^[25], 这与 Hu 等^[26]的结果一致, 该团队用阿德福韦、拉米夫定或 ETV 治疗 HBeAg 阳性的患者, 使 HBeAg 消失和 HBV DNA<200 IU/mL 的患者 1:1 随机接受 PegIFN α -2a 治疗 48 周(153) 或 96 周(150 例), 在治疗结束时分别有 14.4% 和 20.7% 的患者清除了 HBsAg。可见, 经过 NAs 治疗后的患者, 可以通过改用 IFN 获得更高的 HBsAg 清除率。

六、NAs 经治后联合 IFN 治疗 CHB

在 HBeAg 阳性患者中, NAs 治疗后 IFN 的联合治疗可以加速 HBeAg 的消失, 导致更多的病毒下降。一项在亚洲和欧洲多中心随机对照试验中, 2009—2013 年共 175 例 HBeAg 阳性的 CHB 患者接受 ETV 单一治疗, 并在 24~48 周以 1:1 的比例加入 PegIFN, HBeAg 丢失和 HBV DNA<200 IU/mL 的应答者在 72 周停止 ETV, 结果显示联合 PegIFN 后, HBsAg、HBeAg 和 HBV DNA 下降幅度更大^[27], 但在对其长期随访中(中位随访时间为 266 周), 联合和单药治疗组出现应答的比例分别为 27% 和 23%^[28], 可见联合治疗可能加速 HBeAg 丢失, 但不增加长期 HBeAg 消失率。对于 HBeAg 阴性的患者, 在 NAs 治疗中加入 PegIFN α -2a 可显著降低 HBsAg 水平。Lampertico 等^[29]将此方法用于高加索 HBeAg 阴性的 D 基因型患者, 主要终点是 HBsAg 定量下降 \geq 50% 的患者比例, 多中心随机对照研究显示应答率在 48 周为 67.4%、96 周为 50.9%。虽然 NAs 治疗能够改善 CHB 患者的肝脏组织学, 但是仍有患者难以实现肝纤维化的缓解和逆转, 加入 IFN 的治疗可以解决以上难题。Li 等^[30]观察了使用至少 1 年 NAs 治疗但仍有进展的肝纤维化或肝硬化(纤维化 \geq 3 期)的 50 例患者, 加入 PegIFN α 治疗 48 周, 结果显示肝纤维化明显消退的患者占 68%, 炎症显著缓解的患者占 84%。因此, 与 ETV 单一治疗相比, IFN 的联合治疗能加速 HBeAg 的消失,

显著降低 HBsAg 水平, 改善难以逆转的肝纤维化或肝硬化, 但也有研究表明可能并不增加 HBeAg 的长期消失率, 仍需更多的研究探讨。

七、IFN 对 CHB 疗效的预测因素

有研究表明, 只有 20%~40% 的 CHB 患者对 IFN 治疗有良好的效果^[31], 通过预测因素的选择, 可以更大程度优化治疗并实现个体化治疗。具备以下因素的 CHB 患者更适用于 IFN 治疗: 基线时年轻女性、较低的 HBV DNA 水平、较低的 HBsAg 水平、较高的 ALT 水平^[6-7, 13, 27, 32-34]; 而治疗期间时 HBsAg 的下降程度、第 12 周 ALT 升高程度以及 HBV DNA 水平的下降程度也有助于预测^[7, 35]。此外, 抗-HBc 是预测 IFN 疗效的新因素^[36]。我国一项多中心双盲随机对照研究将 PegIFN 用于治疗 140 例 HBeAg 阳性患者, 根据基线抗-HBc 水平将其分为 2 组, 达到应答患者其基线抗-HBc 定量水平均较高; 其中抗-HBc 定量 \geq 30 000 IU/mL 的患者有更多的应答率和 HBV DNA 抑制, 能更好地控制病情^[37]。同时来自广州的一项回顾性研究中也发现基线抗-HBc 定量水平是 HBeAg 血清转换的最佳独立预测因子 ($OR=2.178, 95\%CI: 1.577\sim 3.009$)^[38]。另外, HBcrAg 也是预测 IFN 疗效的新指标。日本一项前瞻性队列研究中, 纳入 2012—2013 年 95 例 NAs 经治后 PegIFN α -2a 序贯治疗的 CHB 患者, 基线因素分析表明, HBsAg<3.1lg IU/mL 和 HBcrAg<3.9lg IU/mL 是治疗反应的重要指标, HBsAg 和 HBcrAg 均较低时有效率最高(56%), 均较高时有效率最低(6%)^[39]。泰国的一项回顾性研究中, 对 46 例接受 PegIFN α -2a 的 HBeAg 阳性患者进行分析, 应答者 cccDNA 下降幅度显著高于基线, 基线 HBcrAg 定量与 cccDNA 相关, 治疗期间其变化与 cccDNA 减少相关^[40]。由此可见, 基线时较高的抗-HBc 和较低的 HBcrAg 水平的患者更适合 IFN 治疗, 使更多的治疗达到病毒学应答和血清学应答, 显著控制肝硬化的进展和降低 HCC 的风险^[41-43]。

八、PegIFN α -2a 和 PegIFN α -2b 治疗 CHB 的比较

PegIFN 分为 PegIFN α -2a 和 PegIFN α -2b, 前者由聚乙二醇连接到 IFN α , 有较长的半衰期(约 80 h), 主要在肝脏中分解代谢^[44]; 后者由重组人 IFN α 2b 与 Peg 结合形成^[45]。嵇玮嘉等^[46]选取了 2017 年 1 月至 2018 年 6 月就诊的 CHB 患者, 分别接受 PegIFN α -2a 和 PegIFN α -2b 治疗, 结果发现治疗 48 周时 CHB 患者的血清 HBV DNA 应答率分别为 67.6% 和 59.4%, HBeAg 血清学转换率分别为 27.3% 和 34.6%, 两者差异无统计学意义, 与 PegIFN α -2b 在我国的 III 期临床试验结果一致^[45], 且在 PegIFN α -2b 的 III 期临床试验中显示其安全性与 PegIFN α -2a 相当^[47]。此外, PegIFN α -2b 作为我国自主研发的药物, 在药物经济方面要优于进口的 PegIFN α -2a。目前的

研究显示二者仅在结构及经济上存在差异,但临床疗效相当,均可有效治疗 CHB 患者。

九、PegIFN 的不良反应

PegIFN 常见的不良反应包括流感类症状(发热、肌肉或酸痛等)、一过性外周血细胞减少,其次为精神异常(抑郁、妄想、焦虑等)、自身免疫性疾病,还有其他少见的不良反应包括肾脏损害、心血管并发症、视网膜病变、听力下降和间质性肺炎等^[5,10]。此外,有报道在联合治疗 CHB 的随机研究中,发现替比夫定联合 PegIFN α -2a 治疗与高外周神经病变发生率相关^[48]。因此在 IFN 治疗过程中应密切注意其不良反应,对于轻症者可适当对症治疗,必要时停药并请多学科协助治疗,同时应避免替比夫定与 PegIFN 联合用药^[10]。

十、结语

系列的研究显示 IFN 在治疗 CHB 中占有重要的地位,其不仅可以实现持续病毒学应答的远期疗效、预防肝硬化及 HCC 的发生,而且可以尝试扩大它的适应症,包括非活动性 CHB,达到临床治愈的可能,但对于其远期疗效仍有待研究。关于 IFN 和 NAs 的联合治疗,无论是初治联合,还是经治联合、经治序贯的方法,增加 IFN 治疗可以促进病毒学应答更快地完成,同时改善难以逆转的肝纤维化或肝硬化。此外,多项研究也证明了抗-HBc 和 HBcAg 可作为预测 IFN 疗效的新因素,也比较了 PegIFN α -2a 和 PegIFN α -2b 的区别,证明其临床疗效相当。但对于一些新的治疗策略,我们仍需更大规模、优质、严谨的研究进行证实,同时也应关注治疗过程中出现的不良反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global hepatitis report,2017[EB/OL]. (2017-01-01)[2019-12-29].<https://www.drugsandalcohol.ie/27177/>.
- [2] Sarin SK,Kumar M,Lau GK,et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B:a 2015 update[J]. Hepatol Int,2016,10(1):1-98. DOI:10.1007/s12072-015-9675-4.
- [3] 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]. J Hepatol, 2017, 67(2):370-398. DOI:10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [4] Terrault NA,Lok A,McMahon BJ,et al. Update on prevention, diagnosis,and treatment of chronic hepatitis B:AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology,2018,67(4):1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
- [5] 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)[J].国际流行病学传染病学杂志,2019,46(6):423-446. DOI:10.3760/cmaj.issn.1673-4149.2019.06.001.
- [6] Society of Hepatology, Chinese Medical Association;Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline for prevention and treatment of chronic hepatitis B (2019 version) [J]. Inter J Epidemiol Infect Dis, 2019, 46 (6):423-446. DOI: 10.3760/cmaj.issn.1673-4149.2019.06.001.
- [6] Okanoue T,Shima T,Hasebe C,et al. Long-term follow up of peginterferon- α -2a treatment of hepatitis B e-antigen (HBeAg) positive and HBeAg negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies[J]. Hepatol Res,2016,46(10):992-1001. DOI: 10.1111/hepr.12638.
- [7] Marcellin P,Bonino F,Yurdaydin C,et al. Hepatitis B surface antigen levels;association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients[J]. Hepatol Int, 2013, 7(1):88-97. DOI:10.1007/s12072-012-9343-x.
- [8] Wu Y,Liu Y,Lu J,et al. Durability of Interferon-induced hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. Clin Gastroenterol hepatol,2020, 18(2):514-516.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2019.04.020.
- [9] Lee IC,Yang SS, Lee CJ,et al. Incidence and predictors of HBsAg loss after peginterferon therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B:A multicenter, long-term follow-up study[J]. J Infect Dis, 2018,218(7):1075-1084. DOI:10.1093/infdis/jiy272.
- [10] 张文宏,张大志,窦晓光,等.聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识[J].中华肝脏病杂志,2017,25(9):678-686. DOI: 10.3760/cmaj.issn.1007-3418.2017.09.007.
- [10] Zhang WH,Zhang DZ,Dou XG,et al. Consensus on pegylated interferon alpha intreatment of chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2017,25(9):678-686. DOI:10.3760/cmaj.issn. 1007-3418. 2017.09.007.
- [11] Taida T,Arai M,Kanda T,et al. The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan;a multicenter prospective study[J]. J Gastroenterol,2017,52(1):113-122. DOI:10.1007/s00535-016-1229-6.
- [12] Chen JD,Yang HI,Iloeje UH,et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death[J]. Gastroenterology,2010,138(5):1747-1754. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.042.
- [13] Cao Z,Liu Y, Ma L,et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha[J]. Hepatology,2017, 66(4):1058-1066. DOI:10.1002/hep.29213.
- [14] 刘云华,刘立,刘春云等.聚乙二醇干扰素 α -2a对低水平HBsAg患者的疗效与临床结局预测[J].中华肝脏病杂志,2017,25(6):466-468. DOI:10.3760/cmaj.issn.1007-3418.2017.06.015.
- [14] Liu YH,Liu L,Liu CY,et al. Clinical and predictive effects of α -2a-pegylated interferon in inactive HBsAg carriers[J]. Chin J Hepatol,2017,25 (6):466-468. DOI:10.3760/cmaj.issn. 1007-3418.2017.06.015.

- [15] Wong GL, Yiu KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: reduction in hepatic events following interferon-alfa therapy of chronic hepatitis B [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32 (9): 1059–1068. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04447.x.
- [16] Liang KH, Hsu CW, Chang ML, et al. Peginterferon is superior to nucleos(t)ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B[J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(6): 966–974. DOI: 10.1093/infdis/jiv547.
- [17] Li SY, Li H, Xiong YL, et al. Peginterferon is preferable to entecavir for prevention of unfavourable events in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A five-year observational cohort study [J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24 Suppl 1: 12–20. DOI: 10.1111/jvh.12755.
- [18] Ren P, Cao Z, Mo R, et al. Interferon-based treatment is superior to nucleos(t)ide analogue in reducing HBV-related hepatocellular carcinoma for chronic hepatitis B patients at high risk[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(10): 1085–1094. DOI: 10.1080/14712598.2018.1518423.
- [19] Stelma F, van der Ree MH, Jansen L, et al. HBsAg loss after peginterferon-nucleotide combination treatment in chronic hepatitis B patients: 5 years of follow-up[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(12): 1107–1113. DOI: 10.1111/jvh.12738.
- [20] Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon α -2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (1): 134–144.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.043.
- [21] Zhang Q, Li G, Yu Y, et al. Histological response to combination therapy with nucleos(t)ide analogs and peginterferon alpha in treatment-naïve chronic hepatitis B patients[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26 Suppl 1: 59–68. DOI: 10.1111/jvh.13153.
- [22] Boni C, Laccabue D, Lampertico P, et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 963–973.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.014.
- [23] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(2): 459–467. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.05.031.
- [24] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9454): 123–129. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17701-0.
- [25] Zhou Y, Yan R, Ru GQ, et al. Pegylated-interferon consolidation treatment versus nucleos(t)ide analogue consolidation treatment in non-cirrhotic hepatitis B patients with hepatitis B e antigen seroconversion: an open-label pilot trial[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(4): 422–430. DOI: 10.1007/s12072-019-09957-0.
- [26] Hu P, Shang J, Zhang W, et al. HBsAg loss with peg-interferon alpha-2a in hepatitis B patients with partial response to nucleos(t)ide analog: New Switch Study[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(1): 25–34. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00072.
- [27] Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study) [J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1512–1522. DOI: 10.1002/hep.27586.
- [28] van Campenhout M, Brouwer WP, Xie Q, et al. Long-term follow-up of patients treated with entecavir and peginterferon add-on therapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B infection: ARES long-term follow-up[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(1): 109–117. DOI: 10.1111/jvh.12997.
- [29] Lampertico P, Brunetto MR, Craxi A, et al. Add-on peginterferon alpha-2a to nucleos(t)ide analogue therapy for Caucasian patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B genotype D[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(1): 118–125. DOI: 10.1111/jvh.12999.
- [30] Li G, Zhang Q, Yu Y, et al. Histological responses of peginterferon alpha add-on therapy in patients with chronic hepatitis B with advanced liver fibrosis after long-term nucleos(t)ide analog treatment[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26 Suppl 1: 50–58. DOI: 10.1111/jvh.13152.
- [31] Shen F, Li Y, Wang Y, et al. Hepatitis B virus sensitivity to interferon- α in hepatocytes is more associated with cellular interferon response than with viral genotype[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1237–1252. DOI: 10.1002/hep.29609.
- [32] Chan H, Messinger D, Papatheodoridis GV, et al. A baseline tool for predicting response to peginterferon alpha-2a in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(5): 547–555. DOI: 10.1111/apt.14862.
- [33] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alpha-2a[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(5): 1006–1011. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.007.
- [34] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alpha-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009, 49(4): 1141–1150. DOI: 10.1002/hep.22760.
- [35] Sun J, Ma H, Xie Q, et al. Response-guided peginterferon therapy in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized controlled study[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 674–682. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.024.
- [36] Yuan Q, Song LW, Liu CJ, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level may help predict treatment response in chronic hepatitis B patients[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 182–184. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302656.
- [37] Hou FQ, Song LW, Yuan Q, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level is a new predictor for treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving peginterferon [J]. *Theranostics*, 2015, 5(3): 218–226. DOI: 10.7150/thno.10636.
- [38] Fan R, Sun J, Yuan Q, et al. Baseline quantitative hepatitis B core antibody titre alone strongly predicts HBeAg seroconversion across

- chronic hepatitis B patients treated with peginterferon or nucleos(t)ide analogues[J]. *Gut*, 2016, 65(2):313–320. DOI:10.1136/gutjnl-2014-308546.
- [39] Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, et al. Combinational use of hepatitis B viral antigens predicts responses to nucleos(t)ide analogue/peg-interferon sequential therapy[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(2):247–257. DOI:10.1007/s00535-017-1360-z.
- [40] Chuaypen N, Posuwan N, Payungporn S, et al. Serum hepatitis B core -related antigen as a treatment predictor of pegylated interferon in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2016, 36(6):827–836. DOI:10.1111/liv.13046.
- [41] Kim JH, Simm DH, Kang W, et al. Low-level viremia and the increased risk of hepatocellular carcinoma in patients receiving entecavir treatment[J]. *Hepatology*, 2017, 66(2):335–343. DOI:10.1002/hep.28916.
- [42] Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(2):457–467. e21. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.010.
- [43] Liu F, Wang XW, Chen L, et al. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(12):1253–1261. DOI:10.1111/apt.13634.
- [44] Rijckborst V, Janssen HL. The role of interferon in hepatitis B therapy[J]. *Curr Hepat Rep*, 2010, 9(4):231–238. DOI:10.1007/s11901-010-0055-1.
- [45] 民生药业. 聚乙二醇干扰素 α -2b 注射液(派格宾)药品使用说明书[A]. 批准文号: S20160001. MinSheng Pharma. Instructions for Pegylated interferon α -2b injection[A]. Registered number of approval: S20160001.
- [46] 嵇玮嘉, 颜学兵. 聚乙二醇干扰素 α -2a 与聚乙二醇干扰素 α -2b 治疗慢性乙型肝炎的效果及安全性比较[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(2):309–314. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.013.
- Ji WJ, Yan XB. Clinical effect and safety of pegylated interferon α -2a versus pegylated interferon α -2b in treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(2):309–314. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.013.
- [47] 刘振宇, 袁劲松, 彭雁忠. 国产派格宾治疗慢性乙型肝炎 III 期临床试验严重不良事件观察[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(17):2644–2646. DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2016.17.008.
- Liu ZY, Yuan JS, Peng YZ. Observation on serious adverse events of phase 3 clinical trial in domestic Paigebin treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Mod Med Health*, 2016, 32(17):2644–2646. DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2016.17.008.
- [48] Marcellin P, Wursthorn K, Wedemeyer H, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1):41–47. DOI:10.1016/j.jhep.2014.08.021.

(收稿日期:2019-12-29)

欢迎订阅

2021 年《国际流行病学传染病学杂志》