

· 综述 ·

合理抗病毒治疗在实现慢性乙型肝炎指南治疗目标中的应用

张元山

【摘要】本文就核苷类药物(NAs)和干扰素(IFN)两类药物的作用机理和特点以及如何选择和应用来实现慢性乙型肝炎治疗目标进行探讨。为逐步达到满意甚至理想的治疗目标,通过评估和监测乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)定量的变化,需要在适合的时机联合序贯干扰素治疗。合理的抗病毒治疗可最大限度地提高慢性乙型肝炎的疗效。

【关键词】肝炎,乙型,慢性;序贯治疗;联合治疗;抗病毒治疗

Application of reasonable antiviral treatment of chronic hepatitis B in implementation of treatment goals in the guidelines Zhang Yuanshan. Department of Infectious Diseases, The Central Hospital of Xuancheng, Xuancheng 242000, China

Corresponding author: Zhang Yuanshan, Email: xchyuanshanzhang@163.com

【Abstract】How to choose and use interferon (IFN) and nucleoside analogues (NAs) to achieve the chronic hepatitis B the treatment goals, and the mechanism and characteristics of the two kinds of drugs were investigated. In order to gradually achieve the satisfied even the ideal milestone, it needs combination and sequential application of interferon therapy at the right time through evaluating and monitoring the changes of HBsAg and HBeAg quantity. Reasonable antiviral therapy could improve the efficacy of chronic hepatitis B to the maximum extent.

【Key words】Chronic hepatitis B; Sequential therapy; Combined therapy; Antiviral therapy

2012年EASL慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染管理临床实践指南中提出了有关抗病毒治疗的理想的治疗终点^[1],2015年亚太和我国指南再次明确提出慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗的3个终点:理想的终点、满意的终点和基本的终点^[2-3]。同时2015年美国慢性HBV感染的处理流程亦提出了类似的治疗目标^[4]。命名为终点并不太准确,因为作为基本的终点从临床治疗角度而言,此时抗病毒治疗并不能终止^[5],故不能称之为这个阶段治疗的终点,仅是达到了一定目标或达到一定的阶段,故更为准确的定义应该为目标或阶段,由此建议将终点改成目标或阶段更为恰当,以下内容将其改称为目标。

以上指南提出的各个治疗目标体现了机体针对慢性HBV感染免疫控制能力渐进提高的不同阶段,是机体针对HBV特异性免疫基础和功能不断完善和成熟的过程^[6]。通过自身免疫调节自发达到这些目标较困难且耗时较长、实现率亦较低^[7-8],往往导致肝脏向更严重的炎症、纤维化甚至肝癌转化。故在尽可能减少肝功能损伤和并发症的情况下,多数患者需要借助抗病毒治疗并经过适当的免疫调节来尽快达治疗目标^[9]。目前,抗HBV有效的药物包括核苷类药物(nucleoside analogues, NAs)和干扰素(interferon,

IFN),由于应用于抗HBV治疗时间尚短、IFN抗HBV的具体作用机理和环节尚不十分明确、现有药物疗效有限、某些方面的循证医学证据尚不充分等方面的限制和影响,导致了各种治疗方法的相继出现,而有些治疗方法可能无益甚至有害,由此也造成了一些盲目不合理的治疗、导致治疗时间延长和费用增加等方面的不必要的浪费以及耐药后继续治疗的困难等。现有的各个指南对初始抗病毒治疗一线药物的选择基本一致,包括2015年我国指南在内多个指南明确提出:对初治患者优先推荐选用恩替卡韦(entecavir, ETV)、替诺福韦酯(tenofovir disoproxil, TDF)或聚乙二醇化(pegylated, Peg)IFN^[1-4]是从疗效、耐药、经济效益比等角度出发而做出的选择,尤其2013年英国国家健康与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)指南亦将PegIFN作为抗病毒治疗的首选药物^[10]。然而,各个指南虽然明确了初始一线药物的选择,但这些药物的具体选择和应用策略并无详细阐述,故如何科学合理地选择和运用目前的两大类抗病毒药物来精准、快速、经济、安全地达到每一个治疗目标是临床需要进一步解决的问题。

一、NAs是保障实现基本治疗目标的首选药物

作为基本的治疗目标,即在持续有效地抗病毒治疗情况下,患者血清HBV脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)定量持续低于检测下限,肝功能逐渐恢复正

常, 肝脏炎症逐渐消失, 肝脏纤维化进展逐渐停止或出现一定程度的逆转, 从而达到防止重症肝炎、延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 及其他并发症的发生, 改善患者的生活质量和延长生存时间, 在患者HBV DNA持续低于检测下限时此治疗目标基本可以达到。因而, 是目前CHB治疗过程中最易达到的目标。

NAs作用于逆转录酶环节, 具有快速、高效抑制HBV DNA复制的作用, 从ETV和TDF临床研究来看, 90%以上的人群经过一定时间的治疗可达到HBV DNA低于检测下限的标准, 从而可以实现基本的治疗目标^[11-12]。在不发生耐药情况下, 应用NAs多数患者可达到基本的治疗目标。因此, 诸如ETV或TDF这类高效、快速、低耐药的核苷类药物可以作为保障达到基本治疗目标的首选药物。

相对于NAs来说, 虽然IFN抗病毒作用环节和靶点较多, 但IFN抑制病毒复制的作用却相对较弱, 单纯应用PegIFN治疗来实现这一目标的概率则相对较低^[13], 而且使用复杂、不良反应多、经济负担重。既往研究中发现大部分患者初始IFN治疗均为较盲目的试验性治疗, 较多患者经过1年甚至更长时间的治疗并不能实现基本的治疗目标, 基本属于无效治疗。同时, 由于单独使用IFN治疗总体有效率尚低, 在多数IFN治疗无效和部分肝脏炎症程度较重人群中, 单独使用IFN治疗往往存在病情加重甚至进展为重症肝炎的风险^[14], 故单纯应用IFN治疗来获得这一治疗目标并不适宜。

二、初始NAs治疗为干扰素治疗创造条件并提供安全保障

NAs仅仅具有抑制病毒复制的作用, 尽管有些报道提示替比夫定可能存在一定的免疫调节作用, 但就临床观察而言这种作用也是微乎其微的, 即使有一部分患者在应用过程中获得乙型肝炎病毒e抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 血清学转换, 也主要是由于病毒及其抗原减少后促使机体自身免疫一定程度上的被动恢复。由于缺乏主动的免疫调节和清除病毒作用, 故应用NAs达到此目标后, 机体针对HBV特异性免疫系统多数还不能达到成熟和完善, 停药后多数患者出现复发。因此, 单纯NAs治疗很难获得满意的治疗目标, 更难获得理想的治疗目标, 大部分患者并不能在有限疗程内实现停药^[15-16], 需要长期甚至终生治疗, 给患者带来经济负担加重、药物不良反应增加、依从性降低、耐药风险增高等不利影响。因此, 对于多数患者而言仅依靠NAs治疗来单纯地达到基本的治疗目标并非最佳选择。

虽然既往研究提示, 单独IFN治疗有效率偏低, 但多个指南仍选择IFN作为一线用药, 关键是由于其具有免疫调节作用, 部分患者不仅能够实现基本的治疗目标, 还可进一步实现满意甚至理想的治疗目标, 也即可以经过有限的疗程获得在停药状况下维持病情稳定的目的^[17-18]。因此, 使

用IFN治疗对于IFN治疗有应答人群应该是最佳选择。

如前所述单独应用IFN治疗总体有效率较低, 而且在部分肝脏炎症反应较重或IFN治疗无效的患者中单独使用IFN有加重肝脏损害甚至导致重症肝炎的发病, 因此, 初始直接单独使用IFN治疗可能并不适宜, 需要在使用IFN前或同时采取适当的措施来降低IFN治疗风险并提高其疗效。既往研究显示, IFN疗效与患者基线时的病毒载量、丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT) 水平、年龄、性别、种族、病毒基因型、病毒变异、肥胖、脂肪肝、糖尿病和肝硬化等多种因素相关^[18-21, 32-33, 43], 而年龄、性别、种族和病毒基因型等一些因素无法改变。但基线病毒载量、ALT水平、脂肪肝和糖尿病等因素可干预, 提示可通过恰当地临床干预来提高IFN疗效。

由于高病毒载量患者病毒载量多, 病毒相关各种抗原产生量大, 机体免疫系统清除负担较重, 且由于病毒相关抗原的大量存在导致一定程度上的HBV特异性免疫抑制^[22-24], 同时IFN抑制病毒复制作用较低较缓, 对于高病毒载量患者单独应用IFN治疗一般很难快速降低病毒载量, 往往造成这类患者起效慢并在完成有限疗程后表现为疗效欠佳。

目前指南均不推荐免疫耐受期患者抗病毒治疗, 但有研究发现部分此类患者使用NAs序贯联合干扰素治疗后获得了不错的疗效, 提示在NAs有效降低HBV DNA载量后, 可能对于高病毒载量导致的机体针对HBV特异性免疫耐受有比较好的改善。有研究提示在NAs抗病毒治疗初期, 患者ALT会一过性升高。同时, NAs经治患者联合或序贯IFN治疗比初始IFN治疗患者可获得更高比例的满意和理想的目标^[25, 35], 均提示病毒载量下降可能有利于机体针对HBV特异性免疫功能某种程度上被动的恢复^[22, 24], 从而利于IFN作用的发挥。

因此, 此类患者可以利用NAs快速降低病毒载量和相关抗原, 减少免疫负荷并促进机体原先受抑制的免疫功能的恢复, 然后再联合IFN治疗, 有利于IFN作用的快速和有效发挥^[24-26], 从而缩短疗程、提高疗效、降低经济负担和减少不良反应的发生。鉴于NAs可以快速高效地降低HBV DNA定量, 同时确保了基本的治疗目标实现并消除了较为严重肝病或IFN无应答患者在单纯干扰素治疗时发生肝病恶化的风险。

有研究发现NAs序贯IFN疗效显著优于IFN序贯NAs^[27], 提示NAs降低病毒载量后利于IFN作用的发挥, 而在病毒载量相对较高时直接应用IFN治疗不利于IFN作用的发挥。因此, 建议高病毒载量患者在启动IFN治疗之前先行核苷类药物治疗, 待病毒载量降低到一定水平后再启动IFN治疗。

三、NAs与IFN联合治疗有益但不宜长期联合

NAs抗病毒作用机制与IFN不同, 有研究显示, NAs序贯联合IFN疗效显著优于单用NAs^[28]且可以降低NAs耐药

率,联合治疗可以诱导HBV特异性T细胞功能恢复^[29],理论上联合治疗应该有益;然而部分研究显示,联合治疗长期应用并不优于单用IFN治疗^[30-31]。

探索影响联合治疗作用发挥的研究发现,NAs治疗患者在血清HBV DNA低于检测下限后,ALT水平逐渐恢复正常,肝脏炎症和纤维化会逐渐消退^[32],此时多数患者的HBV相关抗原并无明显减少,由此推测肝脏炎症反应的启动需要完整的HBV或一定量的HBV DNA,而体现肝脏炎症反应程度的ALT水平是预测IFN疗效的一个关键因素^[33-34]。NAs抑制病毒复制作用显著,长期联合核苷类药物致使HBV DNA持久低于检测下限后的肝脏炎症消退可能会影响到后期IFN作用的发挥。因此,有研究显示IFN持续联合NAs和单独应用IFN治疗两者疗效差异并无统计学意义^[30-31],而NAs治疗后阶段性联合干扰素再序贯IFN治疗则疗效较好^[35],故长期联合可能并非适宜途径。同时,对于IFN治疗有效的患者,IFN应用到一定阶段,除了免疫调节作用得到发挥外,其自身的病毒抑制作用也会发挥出来,此时再联合NAs对多数患者而言可能影响IFN后继作用的发挥,且应避免在抑制HBV复制作用方面重复用药。

故建议在血清学HBV DNA低于检测下限并评估干扰素作用发挥后即可停用NAs。但由于IFN抑制病毒复制的作用缓慢并且较弱,停用NAs后需要密切监测HBV DNA载量变化,对于极少停用NAs后病毒载量显著上升的患者,还需要重新联合NAs治疗,以防病情的反复和恶化并影响IFN作用的有效发挥。

IFN本身具有一定抑制病毒复制的作用,病毒载量较低的患者可能并不需要NAs治疗后再进行IFN治疗,毕竟IFN整体有效率有限,从NAs经治患者序贯IFN治疗的一些研究来看,部分患者可在治疗期间出现HBV DNA载量的反弹^[36],提示并非病毒载量较低时干扰素就一定能够抑制病毒复制。同时,快速降低病毒载量也有利于机体针对HBV特异性免疫功能的恢复以促进IFN作用更好发挥。

因此,对于低病毒载量的患者在使用IFN治疗时仍需要预先使用并联合NAs治疗,以防不能在短期内达到基本的治疗目标而影响IFN疗效发挥甚至出现病情恶化的风险。

四、适宜人群适时的IFN治疗为达到满意治疗目标的主要手段

NAs序贯联合IFN治疗尽管可提高IFN疗效,但毕竟IFN治疗有效人群尚且有限,如何准确、快速筛选出适合IFN治疗人群进行治疗,尽可能避免在IFN无效人群中进行长期的实验性治疗为临床关注问题,需要更加精准地了解IFN作用的基础和途径,但限于目前这方面研究的匮乏,同时受目前基线定义并不明确和统一及影响IFN疗效因素众多等原因的限制,目前对患者基线状况的评估来预测IFN疗效的准确性并不高。因此,无法在IFN治疗之前精准预测适合人群;可

能较为恰当的方法是在基线评估的基础上^[17-19, 33-34, 41-42]及在治疗过程中密切监测HBV表面标志物定量的变化以确定IFN治疗无效人群^[37-38],及时停止无效的IFN治疗,避免增加患者不必要的经济负担和不良反应等。

所谓满意的目标,是指CHB经过一定阶段的抗病毒治疗获得病毒学应答之后,在停止抗病毒治疗的情况下,能够持续维持病情稳定的状态,即HBeAg阳性患者出现HBeAg的血清学转换并维持病毒学应答、ALT复常或HBeAg阴性患者维持病毒学应答、ALT复常,这一目标的实现需要机体在有效的抗病毒治疗之后具有足够强大的针对HBV特异性免疫控制能力。

既往研究显示,NAs即使经过较长时间治疗并且在获得HBeAg血清学转换后停药仍有较多患者会出现复发^[15-16],即单纯应用NAs多数患者不能达到满意的治疗目标,而IFN治疗虽然有效患者相对较少。但多数会在停止治疗后维持稳定的免疫控制不再复发,甚至部分未达到目标的患者出现IFN后效应而进一步达到目标,从而实现满意的治疗目标^[33]。

因此,达到这一目标需要借助于IFN合理的治疗。相对于初始选择IFN治疗的患者,NAs经治患者联合或序贯IFN治疗的一些研究显示出更高的HBeAg血清学转换率和HBsAg转换率,提示NAs治疗后部分患者的免疫基础有了进一步提高从而适合IFN治疗,进一步分层研究发现初始HBsAg和HBeAg相对较低患者更容易达到上述治疗目标^[35, 39-41]。相关研究发现IFN治疗过程中出现HBsAg和HBeAg快速下降的患者一般疗效好,有较高的HBeAg血清学转换率和HBsAg血清学转换率^[42-44]。提示HBsAg和HBeAg低水平或快速降低患者具有IFN治疗可以获得良好应答的免疫基础,更适合IFN治疗。

然而,并非所有NAs经治患者都适合IFN进一步治疗从而获得满意的治疗目标,通过NAs经治患者联合或序贯IFN治疗的这些研究,不难发现经过NAs抗病毒治疗的患者,只有在HBsAg和HBeAg水平较低^[35, 49-51, 45, 46]或逐渐自发下降的时候启动IFN治疗才可能会有更多机会获得满意的治疗目标;有研究发现基线乙型肝炎病毒核心抗体定量也可以用于预测IFN疗效^[47],有条件进行此项检查时可动态监测其变化用于指导IFN治疗。

因此,对于NAs经治患者,需要动态监测HBV表面标志物定量的变化以确定适合IFN治疗的人群,在适宜时机进行IFN治疗的干预;因IFN抑制病毒疗效的不确切性,需要初始联合治疗,动态监测HBV表面标志物载量变化,在IFN治疗作用发挥后,再停用NAs,并动态监测HBV DNA载量变化,对于HBV DNA载量显著上升的患者需要重新联合NAs治疗,防止部分患者由于IFN抑制病毒复制作用欠佳而导致病情反复。

五、适宜人群经过长期或多次IFN治疗可达到临床治愈理想的治疗目标是指慢性乙型肝炎经过一定阶段的抗

病毒治疗之后, 出现HBsAg消失甚至血清学转换, 并在停止治疗之后持久维持这种状态, 即临床治愈。

从慢性乙型肝炎的自然病程观察来看, 对处于满意的治疗目标状态的患者, 每年有0.5%~1%的S抗原清除率^[8], 而一些小样本研究发现对部分无活动HBsAg携带者进行IFN 48周的治疗干预, 近34%的人群可获得HBsAg清除率, 从而提示这部分人群IFN治疗免疫应答基础更加完善和成熟, 分层研究发现HBsAg< 200 IU的人群效果更加理想^[48]。

因此, 推荐已经获得满意的治疗目标人群, 动态监测HBV表面标志物定量变化, 如果HBsAg在IFN治疗过程中进行性下降或低于200 IU的患者可继续IFN治疗或重新启动IFN治疗, 以期获得理想的治疗目标, 从而达到临床治愈。

目前各种指南推荐的IFN标准疗程均为48周。然而, 并非所有患者均能够在标准疗程内获得满意或理想的目标, 同时, 即使患者在治疗过程中达到上述目标, 达到目标的时间及产生相应抗体的量也会存在远期复发的影响, 有专家建议HBeAg血清学转换至少半年以上或抗HBs> 300 IU/ml后再停止IFN治疗。对于在标准疗程内尚未达到目标的患者及达到目标时间较短或产生的乙型肝炎病毒表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)定量不够高考虑到停药可能复发的患者, 延长疗程是较为常用的方法, 但长期高剂量的IFN治疗可能会导致机体IFN受体下调而影响后期疗效发挥, 同时长期治疗可能给患者带来治疗耐受性降低和不良反应增加的风险。因此, 如果患者在标准疗程内尚未达到治疗目标不能耐受继续治疗或治疗后期作用不明显的状况下, 可以停用IFN序贯NAs维持疗效, 3~6个月后再重新启动IFN治疗。

六、结语

总之, 慢性乙型肝炎的治疗可以应用强效低耐药的NAs贯穿整个治疗过程, 保障基本治疗目标的实现, 通过基线评估和监测HBsAg和HBeAg定量的变化, 在适合的时机联合和序贯IFN治疗, 在IFN起效后序贯IFN治疗, 在未达到治疗目标需要停用IFN时序贯NAs尽可能地维持IFN的疗效, 待适合IFN治疗时再继续IFN治疗, 从而逐步达到满意的甚至理想的治疗目标, 最大限度地做到精准治疗, 避免前期单独应用干扰素治疗抑制HBV复制无效或效果欠佳难以让干扰素快速发挥免疫调节作用而致治疗时间延长、后期长期联合核苷类药物抑制HBV复制可能引起干扰素疗效降低及重复应用抑制病毒复制药物而致费用增加等。

参 考 文 献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [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.
- [3] 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年最新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- [4] Martin P, Lau DTY, Nguyen MH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2015 Update[J]. Clin Hepatol Gas, 2015, 13(12): 2071-2087(e16).
- [5] Wang W, Park JY. When to stop nucleos(t)ide analogues treatment for chronic hepatitis B? Durability of antiviral response[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(23): 7207-7212.
- [6] Wang FS, Zhang Z. Host immunity influences disease progression and antiviral efficacy in humans infected with hepatitis B virus[J]. Expert Rev Gas, 2009, 3(5): 499-512.
- [7] Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment[J]. Liver Int, 2009, 29(1): 100-107.
- [8] Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels[J]. Am J Med, 2004, 116(12): 829-834.
- [9] Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2007, 46(1): 45-52.
- [10] Sarri G, Westby M, Bermingham S, et al. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance[J]. BMJ, 2013, 347(7915): 31-33.
- [11] Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection[J]. J Hepatol, 2010, 52(6): 791-799.
- [12] Güzelbulut F, Ovünç AO, Oetinkaya ZA, et al. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B[J]. Hepato Gastroenterology, 2012, 59(114): 477-480.
- [13] Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Hansen BE, et al. Pegylated interferon results in higher serological, but not virological, response rates when compared to continuous entecavir[J]. Antivir Ther, 2012, 17(8): 1605-1608.
- [14] Mao Q, Zhang HY, You JP, et al. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B during pegylated interferon treatment and early intervention with corticosteroid[J]. Virol J, 2012, 9: 136.
- [15] Seto WK, Hui AJ, Wong VWS, et al. Original article: treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study[J]. Gut, 2015, 64(4): 667-672.
- [16] Chi H, Hansen BE, Yim C, et al. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(9): 867-876.
- [17] 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.
- [18] Buster EHCJ, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon α -2b[J]. Gastroenterology, 2008, 135(2): 459-467.
- [19] Tseng TC, Yu ML, Liu CJ, et al. Effect of host and viral factors on hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients receiving pegylated interferon-alpha-2a therapy[J]. Antivir Ther, 2011, 16(5): 629-637.

- [20] Strassburg CP. What is the influence of genotype on the success of treatment for chronic hepatitis B? Nature clinical practice[J]. Gastroen Hepatol,2006,3(11):620-621.
- [21] Mao QG, Pan JS, Fang KN, et al. Precise prediction model and simplified scoring system for sustained combined response to interferon-alpha[J]. World J Gastroenterol,2010,16(27):3465-3471.
- [22] Carlo F. HBV and the immune response[J]. Liver Int,2015,35(1):121-128.
- [23] Reignat S, Webster GJM, Brown D, et al. Escaping high viral load exhaustion[J]. J Exp Med,2002,195(9):1089-1101.
- [24] 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).
- [25] Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, et al. Sequential therapy with entecavir and PegINF in patients affected by chronic hepatitis B and high levels of HBV-DNA with non-D genotypes[J]. Viral Hepat,2013,20(4):11-19.
- [26] Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, et al. Effect of nucleoside analog-interferon sequential therapy on patients with acute exacerbation of chronic hepatitis B[J]. Hepatol Res,2010,40(5):461-469.
- [27] Piccolo P, Lenci I, Paolo D, et al. A randomized controlled trial of sequential pegylated interferon- α and telbivudine or vice versa for 48 weeks in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. Antivir Ther,2013,18(1):57-64.
- [28] Sarin SK, Kumar M, Kumar R, et al. Higher efficacy of sequential therapy with interferon-alpha and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B patients[J]. Am J Gastroenterol,2005,100(11):2463-2471.
- [29] Annikki N, Femke S, Louis J, et al. Restoration of T cell function in chronic hepatitis B patients upon treatment with interferon based combination therapy[J]. J Hepatol,2016,64(3):539-546.
- [30] Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. New Engl J Med,2005,352(26):2682-2695.
- [31] Marcellin P, Lau KKG, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-Negative chronic hepatitis B[J]. New Engl J Med,2004,351(12):1206-1217.
- [32] Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group[J]. New Engl J Med,1998,339(2):61-68.
- [33] Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase[J]. Gut,2003,52(3):420-424.
- [34] Eric H, Buster CJ, Hansen BE, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa[J]. Gastroenterology,2009,137(6):2002-2009.
- [35] Boglione, Cariti G, Di PG, et al. Sequential therapy with entecavir and pegylated interferon in a cohort of young patients affected by chronic hepatitis B[J]. J Med Virol,2016,88(11):1953-1959.
- [36] Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised open-label trial (OSST trial)[J]. J Hepatol,2014,61(4):777-784.
- [37] Caruntu FA, Curescu M, Olaru I, et al. Use of quantitative serum HBsAg for optimization of therapy in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alfa-2a: a Romanian cohort study[J]. Gastrointest Liver Dis,2013,22(1):27-32.
- [38] Peng H, Wei F, Liu JY, et al. Response-guided therapy of regimens based on Peg-interferon for chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen quantification: a meta-analysis[J]. Hepatol Int,2015,9(4):543-557.
- [39] Moucari R, Boyer N, Ripault MP, et al. Sequential therapy with adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for HBeAg-negative patients[J]. J Viral Hepatitis,2011,18(8):580-586.
- [40] Li GJ, Yu YQ, Chen SL, et al. 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[J]. Antimicrob Agents Chemother,2015,59(7):4121-4128.
- [41] Matsumoto A, Yatsushashi H, Nagaoka S, et al. Factors associated with the effect of interferon- α sequential therapy in order to discontinue nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatol Res,2015,45(12):1195-1202.
- [42] Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan[J]. J Gastroenterology,2012,47(7):814-822.
- [43] Michelle MP, Tarik A, Patrick M. HBsAg quantification to optimize treatment monitoring in chronic hepatitis B patients[J]. Liver Int,2015,35(1):82-90.
- [44] 纪永健, 李菲菲, 任万华, 等. 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[J]. 中华肝病杂志, 2013,21(5):335-339.
- [45] Chen GY, Zhu MF, Zheng DL, et al. Baseline HBsAg predicts response to pegylated interferon- α -2b in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. World J Gastroenterol,2014,20(25):8195-8200.
- [46] Milan JS, Vincent R, Charles ABB, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline[J]. Hepatology,2010,52(4):1251-1257.
- [47] 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 nucleoside analogues[J]. Gut,2016,65(2):313-320.
- [48] 于海滨, 玛丽娜, 柳雅立, 等. 非活动性 HBsAg 携带者聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗过程中 CD8 $^{+}$ 38 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 变化及其临床意义[J]. 中华肝病杂志, 2013,21(12):895-898.

(收稿日期: 2017-02-19)

(本文编辑: 孙荣华)

张元山. 合理抗病毒治疗在实现慢性乙型肝炎指南治疗目标中的应用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(1):15-19.