

聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识

张文宏 张大志 窦晓光 谢青 江家骥 陈新月 任红 (审阅)

200040 上海, 复旦大学附属华山医院 (张文宏); 400010 重庆医科大学附属第二医院 (张大志、任红); 110022 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院 (窦晓光); 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院 (谢青); 350005 福州, 福建医科大学附属第一医院 (江家骥); 100069 首都医科大学附属北京佑安医院 (陈新月)

前2位作者对本文同等贡献, 均为第一作者

通信作者: 任红, Email: renhong0531@vip.sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.09.007

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 干扰素类; 治疗; 共识

Consensus on pegylated interferon alpha in treatment of chronic hepatitis B Zhang Wenhong, Zhang Dazhi, Dou Xiaoguang, Xie Qing, Jiang Jiayi, Chen Xinyue, Ren Hong

Huashang Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China (Zhang WH); The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China (Zhang DZ, Ren H); Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110002, China (Dou XG); Rui Jin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China (Xie Q); First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China (Jiang JJ); YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Chen XY)

Zhang Wenhong and Zhang Dazhi are the first authors who contributed equally to the article

Corresponding author: Ren Hong, Email: renhong0531@vip.sina.com

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Interferons; Therapy; Consensus

作为国内应用聚乙二醇干扰素 (pegylated interferon, Peg-IFN) 治疗慢性乙型肝炎 (以下简称慢乙肝) 的临床专家建议和共识, 《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议》(简称《专家建议》) 于 2007 年在《中华传染病杂志》上发布, 并于 2010 年和 2012 年分别进行了更新^[1-2]。既往几个版本的《专家建议》描述了聚乙二醇干扰素适用人群 (baseline guided therapy, BGT), 根据治疗应答调整治疗方案 (response guided therapy, RGT) 的基本原则, 以及根据不良反应进行剂量调整以及不良反应对症处理的方案。《专家建议》作为慢乙肝管理临床指南的补充, 加深了临床医师对干扰素个

体化治疗慢乙肝的认识, 对合理应用干扰素起了积极的指导作用。

自《专家建议》上一次更新以来, 随着我国《慢性乙型肝炎防治指南》和国际慢乙肝治疗指南的更新和临床研究的不断深入, 对于 Peg-IFN 在慢乙肝治疗方面也有了新的循证医学证据和新的认识。2017 年, 专家组在遵循《专家建议》原则的前提下, 对部分建议进行细化和补充, 并对当前聚乙二醇干扰素治疗的相关热点问题探讨, 形成新版《聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识》, 以进一步规范聚乙二醇干扰素治疗慢乙肝的临床应用, 提高疗效, 帮助更多患者实现慢乙肝治疗目标。

一、慢乙肝治疗目标

慢乙肝治疗目标是延缓慢乙肝的进展, 降低肝硬化、肝细胞癌的发生率, 提高患者的生存率。2015 年美国肝病研究学会 (AASLD)^[3]、2015 年亚太肝脏研究协会 (APASL)^[4]、2015 年中华医学会肝病学会^[5]、2017 年欧洲肝病研究学会 (EASL)^[6] 慢乙肝指南均强调慢乙肝治疗的理想终点是持久的 HBsAg 清除或不伴血清学转换。特别是中国新版慢乙肝指南首次提出了临床治愈的概念。即停药后 HBV DNA 持续阴性, ALT 复常, HBsAg 消失, 肝组织学改善。

血清 HBsAg 定量水平与肝内共价闭环状 DNA 呈正相关, 是受感染肝细胞的替代性指标, HBsAg 清除可实现慢乙肝的完全缓解与长期预后改善^[1]。根据 Tseng 等^[7] 在中国台湾进行的一项长期随访研究, 以及 Liu 等^[8] 的荟萃分析显示, HBsAg 低水平或清除患者疾病进展风险较小、HBsAg 清除者发生 HCC 的风险显著降低。这些研究均提示 HBsAg 定量水平是慢乙肝进展的独立预测因素, HBsAg 定量低水平提示患者预后良好。

建议 1: 对有抗病毒治疗指征的慢乙肝患者, 如果条件适宜, 即基线 HBsAg 水平较低或 (和) 治疗过程中 HBsAg 应答良好者, 应尽可能追求理想终点, 从而达到临床治愈,

即 HBsAg 阴转和(或)血清学转换。

二、慢乙肝的治疗时机把握

免疫活动期即免疫清除期慢乙肝患者是抗病毒治疗的最佳时期^[3-6]。免疫活动期的特点是丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续性升高或波动,病毒复制,肝脏炎症活跃,肝组织有明显的炎症或纤维化。根据患者 ALT 水平来把握干扰素治疗时机非常重要。ALT 水平变化是目前慢乙肝患者免疫应答相对直观的指标。免疫活动期患者的 ALT 水平随免疫反应状态不同,呈现“升高、下降、复常”动态变化。ALT 水平较高的患者免疫反应较强,ALT 水平较低患者免疫反应较弱。ALT 较高水平[如 $2 \times$ 正常值上限(ULN),甚至 $5 \times$ ULN 以上]、血清 HBV DNA 较低水平(如 1×10^6 拷贝/ml 以下)、较明显的肝细胞炎性反应坏死(如 G2 以上)的患者经抗病毒治疗后持续应答率较高^[1]。

此外,大约 5% ~ 15% 非活动期患者可出现一次或数次肝炎发作,即免疫再活动期,表现为 HBeAg 阴性,抗-HBe 阳性,HBV DNA 中到高水平复制($> 20\,000$ IU/ml),ALT 持续或反复异常,成为 HBeAg 阴性慢乙肝^[5],免疫再活动期同样是抗病毒治疗的理想时机^[3]。

建议 2: 慢乙肝患者,无论 HBeAg 阳性或阴性,只要处于免疫活动期和再活动期,且无 Peg-IFN 禁忌证,均可以选择 Peg-IFN 抗病毒治疗。

三、个体化治疗应用原则

我国指南与国际上的指南或共识对于 Peg-IFN 治疗慢乙肝的剂量和疗程都有明确的阐述。Peg-IFN α -2a 治疗 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性患者的推荐剂量都是 180 μ g,每周 1 次皮下注射,推荐疗程都是 1 年^[2]。原则上不推荐无依据地随意延长治疗疗程。

这种基本剂量和疗程是根据临床试验的设计和结果提出的。由于临床治疗患者和临床试验入选患者的基本情况、药物反应和耐受性不尽等同,因此,在临床实践中为了提高患者的依从性和疗效,针对不同患者应答和耐受情况进行个体化调整剂量和疗程,甚至停止治疗是有必要和有依据的。在对 Peg-IFN α -2a 治疗患者个体化剂量调整时,主要根据患者对药物的耐受情况进行剂量调整或者适当延长注射间隔时间,包括暂停用药,同时加强随访观察。一旦不良反应减轻或监测指标有所恢复,再回调至常规剂量或从小剂量开始恢复用药^[2]。同时,个体化治疗的原则中停药的原则(stop rule)在临床实践中也是非常重要的。

根据 24 周应答情况调整治疗方案即 RGT 原则,而不是一年^[2]。因此,在尽可能短的有限时间内预测长期治疗的效果至关重要。近年来,长期疗效预测研究取得很大进展,为临床提供了许多有益的、可供参考的循证医学证据。慢乙肝疗效预测研究中涉及的预测指标主要是治疗早期 HBV DNA 水平变化、HBeAg 定量或半定量变化、特别是 HBsAg 定量变化。

其中 HBsAg 定量对 Peg-IFN 停药后持久应答预测的证据最为充分。Sonneveld、Piratvisuth、Liaw、Yang、Marcellin 等大量国内外学者深入研究了早期 HBsAg 定量对

Peg-IFN 用药调整的指导意义^[9-12],本《专家共识》的“初治和核苷(酸)类似物经治患者 Peg-IFN 个体化应用策略”部分会对此进行详细论述并给出具体建议。

建议 3: 个体化治疗方案:根据患者对药物的耐受性和应答情况决定患者的药物用量和疗程,以及是否停止治疗。治疗前和治疗过程中应定期进行 HBV DNA、HBeAg 和 HBsAg 定量检测,特别是 HBsAg 在指导治疗方案调整中起重要作用。

四、初治患者个体化治疗应用策略

(一) 治疗前疗效评估

越来越多的大规模临床研究证实了 Peg-IFN 治疗慢乙肝的疗效。Lau 等^[13-14]开展的以亚洲人为主的研究中,271 例 HBeAg 阳性患者接受 Peg-IFN α -2a 治疗 48 周,治疗结束后 1 年 HBeAg 血清学转换率为 42%。以亚裔患者为主的 NEPTUNE 研究及其长期随访研究显示, Peg-IFN α -2a 治疗 HBeAg 阳性慢乙肝患者 48 周,停药后 24 周和 5 年时的 HBeAg 血清转换率分别高达 36.2%^[10]和 48%^[15]。Marcellin 等^[12]的研究显示, HBeAg 阴性慢乙肝患者接受 Peg-IFN α -2a 治疗 48 周,停药后持久应答率持续增加,停药后 1 年 HBV DNA $\leq 2\,000$ IU/ml 的患者比例为 31%,其中 88% 的患者在停药后 5 年维持该应答,停药后 1 年 HBsAg 清除率为 5%,停药后第 5 年增至 12%。Stelma 等^[16]研究发现 Peg-IFN α -2a 和阿德福韦酯联合治疗 48 周, HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者 5 年累计 HBsAg 转阴率分别为 19.3% 和 17.2%,而且其中 88% 患者出现抗-HBs (> 10 IU/L)。这些研究均提示以 Peg-IFN 为基础的单药或联合治疗可为慢乙肝患者带来停药后的持久应答。2012 年 EASL 慢乙肝指南指出: HBeAg 阳性患者实现 HBeAg 血清学转换的最佳选择是接受 Peg-IFN 治疗; HBeAg 阴性患者通过有限疗程实现停药后持久应答可能的唯一选择是接受 Peg-IFN 治疗^[17]。

根据患者基线特征,可有效识别干扰素治疗的优势患者。早期两项全球随机对照试验(RCT)汇总分析显示:对于 B/C 型的 HBeAg 阳性慢乙肝患者,基线低 HBV DNA 载量($< 2 \times 10^8$ IU/ml)和高 ALT 水平($\geq 2 \times$ ULN)的患者, Peg-IFN α -2a 可获得较高的持续应答^[18]。NEPTUNE 研究显示, Peg-IFN α -2a 治疗 HBeAg 阳性慢乙肝患者,基线 ALT 超过 $2 \sim 5 \times$ ULN 和 ALT 超过 $5 \sim 10 \times$ ULN, 48 周治疗后 6 个月分别可达到 44.8% 和 61.1% 的 HBeAg 血清学转换率;而对于基线 ALT $< 2 \times$ ULN 的患者, HBeAg 血清学转换率仅 18.5%^[10]。近期两项研究发现基线 HBsAg 低水平亦可以预测停药后的应答情况。一项回顾性研究对三项 Peg-IFN α -2a 的随机对照研究中 HBeAg 阳性的 B/C 型慢乙肝患者($n = 647$)进行汇总分析,发现基线 HBsAg $\leq 25\,000$ IU/ml 的患者停药后 6 个月, HBeAg 阴转率更高(35% 对 16.3%, $P < 0.000\,1$)^[19],另一项真实世界研究对 201 例接受 Peg-IFN 的慢乙肝患者进行分析,发现基线 HBsAg $< 25\,000$ IU/ml 是 HBeAg 阳性患者停药后 1 年获得 HBeAg 血清学转换的独立预测因素($OR = 10.45$, $P = 0.025$)^[20]。

建议4: Peg-IFN 治疗可能获得较好临床疗效的人群即根据基线水平选择治疗方案的原则: 基线时 ALT 高水平或波动、HBV DNA $< 2 \times 10^{6-8}$ IU/ml 或波动、HBsAg 定量相对较低(低于 25 000 IU/ml)。

(二) 治疗期间用药调整

1. HBeAg 阳性患者: 目前认为, Peg-IFN 治疗 24 周 HBsAg 定量变化能预测停药后持久应答, 指导治疗方案调整。Sonneveld 等、Piratvisuth 等和 NEPTUNE 研究均发现, HBeAg 阳性患者接受 Peg-IFN 治疗 24 周后, 若 HBsAg 仍 $> 20\,000$ IU/ml, 停药后 24 周 HBsAg 清除的阴性预测值(NPV) 为 100%^[9-10, 21]。另一方面, Peg-IFN 治疗 24 周 HBsAg 降至 $< 1\,500$ IU/ml 可以预测停药后的持久应答情况。Piratvisuth 等^[9] 研究发现, 治疗 24 周时 HBsAg 定量 $< 1\,500$ 、 $1\,500 \sim 20\,000$ 及 $> 20\,000$ IU/ml 的患者, 在治疗结束后 24 周的持久 HBeAg 血清学转换率分别为 54%、26% 和 15%。NEPTUNE 研究结果显示, 治疗 24 周 HBsAg 定量 $< 1\,500$ 、 $\leq 20\,000$ 和 $> 20\,000$ IU/ml, 预测停药后 24 周 HBeAg 血清学转换的阳性预测值(PPV) 分别为 57%、45% 和 0^[10]。

有研究显示, 治疗期间 HBV DNA 水平的改变也能较好地预测治疗结束后的持久应答。ter Borg 等^[22] 研究发现 Peg-IFN 治疗 HBeAg 阳性患者早期(0 ~ 32 周) HBV DNA 若下降 < 2 lg IU/ml, 停药后 24 周 HBsAg 清除的 NPV 为 100%。Hansen 等^[23] 亦发现, Peg-IFN 治疗 24 周, 若 HBV DNA 下降 < 2 lg 拷贝/ml, 则停药后 6 个月 HBeAg 阴转且 HBV DNA $< 10^5$ 拷贝/ml 机会消失。2013 年 NICE 慢乙肝管理指南建议对 HBeAg 阳性患者, Peg-IFN 治疗 24 周, 若 HBV DNA 下降 < 2 lg IU/ml 和(或) HBsAg $> 20\,000$ IU/ml, 考虑停止治疗^[24]。

虽然目前尚未有研究证明 48 周时的 HBsAg 水平对延长治疗 HBeAg 阳性患者疗效的预测价值, 但是考虑到 72 ~ 96 周 Peg-IFN 治疗的安全性已被证实^[25], 并且 2017 年 New Switch 研究中 Peg-IFN 治疗 24 周 HBsAg 下降至 200 IU/ml 的核苷(酸)类似物经治 HBeAg 阳性患者, 延长 Peg-IFN 治疗至 96 周, HBsAg 清除的 PPV 为 56.1%; 对于 48 周仍未获得 HBsAg 清除的患者, 仍有 48.3% 可在 72 ~ 96 周的延长治疗中获得 HBsAg 清除^[26], 因此建议 48 周时 HBsAg 降至低水平或持续下降的 HBeAg 阳性患者, 可考虑延长 Peg-IFN 治疗至 72 周或者更长。

2. HBeAg 阴性患者: 在 HBeAg 阴性慢乙肝患者中, Peg-IFN 治疗早期 HBV DNA 和 HBsAg 定量改变亦可预测停药后持久应答, 指导治疗方案的调整, 以实现更高的治疗目标。Rijckborst 等进行的研究发现, Peg-IFN 治疗 12 周 HBV DNA 下降 < 2 lg 拷贝/ml 对停药后 24 周持久应答(HBV DNA $< 10\,000$ 拷贝/ml 且 ALT 正常)的 NPV 达到 100%, 但是考虑到该结果主要针对基因 D 型, 对非基因 D 型的 NPV 下降至 80%。因此 2013 年 NICE 指南建议 Peg-IFN 治疗 HBeAg 阴性患者 24 周, 若 HBV DNA 下降 < 2 lg IU/ml 且 HBsAg 未下降, 考虑停止治疗。Moucarri

等^[27] 开展的 Peg-IFN α -2a 治疗 HBeAg 阴性患者的研究发现, HBsAg 定量仅在持续病毒学应答(SVR)的患者中明显下降。治疗 24 周 HBsAg 下降 > 1 lg IU/ml 对 SVR 的 PPV 为 92%, 而 HBsAg 下降 ≤ 1 lg IU/ml 对 SVR 的 NPV 为 97%。Marcellin 等对 Peg-IFN α -2a 治疗 HBeAg 阴性慢乙肝 III 期临床研究的回顾性分析结果显示, 治疗 24 周有 56% 的患者 HBsAg 定量下降 $\geq 10\%$, 这些患者与 HBsAg 定量下降 $< 10\%$ 者相比, 停药后持久应答率显著增加(43% 对 13%, $P = 0.0004$); 治疗 24 周 HBsAg 定量下降 $\geq 10\%$ 者, 停药后 5 年 HBsAg 清除率为 22.4%, 显著高于 24 周 HBsAg 定量下降 $< 10\%$ 者(3.8%, $P < 0.01$)。这些研究提示, 对于治疗 24 周 HBsAg 定量下降较多、预期 SVR 可能性较大的患者, 应继续用 Peg-IFN 治疗至 48 周, 以实现停药后 SVR, 对 HBsAg 定量下降较少的患者则可考虑调整治疗方案。

治疗末的 HBsAg 定量水平对停药后持久应答也有预测作用, Brunetto 等^[28] 的研究显示, Peg-IFN α -2a 治疗或联合拉米夫定治疗 48 周 HBsAg 定量明显下降, 48 周末 HBsAg 定量对治疗结束后 6 个月的 HBV DNA 持久应答有预测作用: 治疗 48 周末 HBsAg 定量越低, 停药后 HBV DNA 持久应答率越高, 治疗末 HBsAg 定量 < 10 、 < 100 和 $< 1\,000$ IU/ml 者, 停药后 24 周 HBV DNA < 400 拷贝/ml 的比例分别为 88%、66% 和 40%。

对于治疗 24 周 HBsAg 下降 > 1 lg IU/ml, 但 48 周末未实现 HBsAg 清除或 HBsAg 定量水平已很低(< 10 IU/ml)的患者, 适当延长治疗有助提高疗效, 实现停药后持久应答, 降低复发率。Lampertico 等^[29] 报道, 在基因 D 型的难治性 HBeAg 阴性患者中, Peg-IFN α -2a 治疗 48 周 HBsAg 定量 $< 1\,000$ IU/ml 者, 在延长治疗至 96 周后随访 1 年, HBV DNA $< 10\,000$ 拷贝/ml 的患者比例为 80%, 高于 48 周治疗的 25%。显然, Peg-IFN 延长治疗可提高停药后持久应答, 且治疗 48 周 HBsAg 未转阴但 HBsAg 定量水平较低者, 可从延长治疗中更多获益。另外, 上述研究中 93% 的患者均为难治性基因 D 型患者, 在 Peg-IFN 应答更好的基因 B 型和 C 型患者中, 延长治疗的疗效将更值得期待。综上所述, Peg-IFN 治疗后 HBsAg 定量越低者实现 HBsAg 清除的概率越高, 因此对于治疗期间 HBsAg 定量持续下降, 治疗末 HBsAg 定量低水平者(< 10 IU/ml), 在咨询患者意愿后可考虑适当延长治疗, 使 HBsAg 定量继续下降, 甚至清除或血清学转换, 达到理想治疗终点。

建议 5: 治疗期间调整治疗方案即根据治疗应答调整治疗方案的原则和停药原则

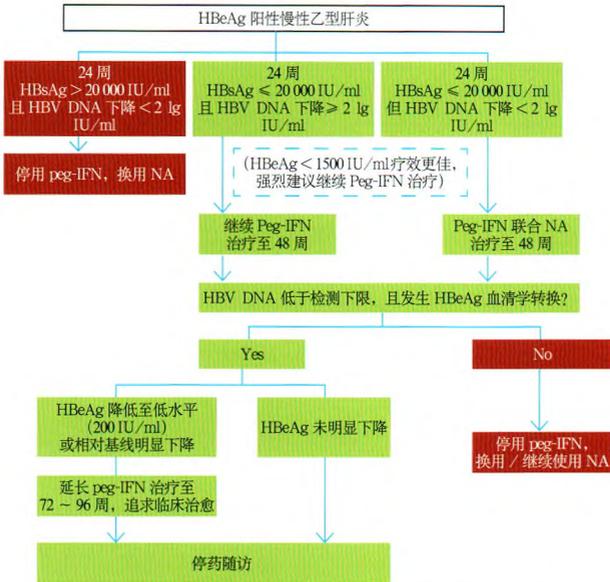
HBeAg 阳性患者:

Peg-IFN 治疗 24 周时, 若 HBsAg 定量 $\leq 20\,000$ IU/ml, 继续治疗至 48 周。治疗 48 周后再评价: 若 HBV DNA 降至检测下限并发生 HBeAg 血清学转换且 HBsAg 降至低水平(< 200 IU/ml)可延长治疗至 72 周, 原则不超过 96 周, 争取实现 HBsAg 清除; 若 48 周 HBV DNA 降至检测下限, 仍未发生 HBeAg 血清学转换但 HBeAg 稳定下降或清除的患者, 继续延长治疗至 72 周, 争取实现 HBeAg 血清学转换;

若 48 周仍未发生 HBeAg 血清学转换且 HBeAg 未明显下降的患者, 停用 Peg-IFN, 使用 NAs 长期治疗。

Peg-IFN 治疗 24 周时, 若 HBV DNA 下降 < 2 lg IU/ml, 则建议联合 NAs 治疗。

Peg-IFN 治疗 24 周时, 若 HBsAg 定量 > 20 000 IU/ml 且 HBV DNA 下降 < 2 lg IU/ml, 建议停用 Peg-IFN, 使用 NAs 长期治疗 (图 1)。



注: NA: 核苷(酸)类似物; Peg-IFN: 聚乙二醇干扰素

图 1 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎初治患者 Peg-IFN 治疗期间用药调整

HBeAg 阴性患者:

Peg-IFN 治疗 24 周时, 若 HBsAg 下降 ≥ 1 lg IU/ml, 继续治疗至 48 周。

若 24 周时 HBV DNA 下降 < 2 lg IU/ml, 则建议联合 NAs 治疗。

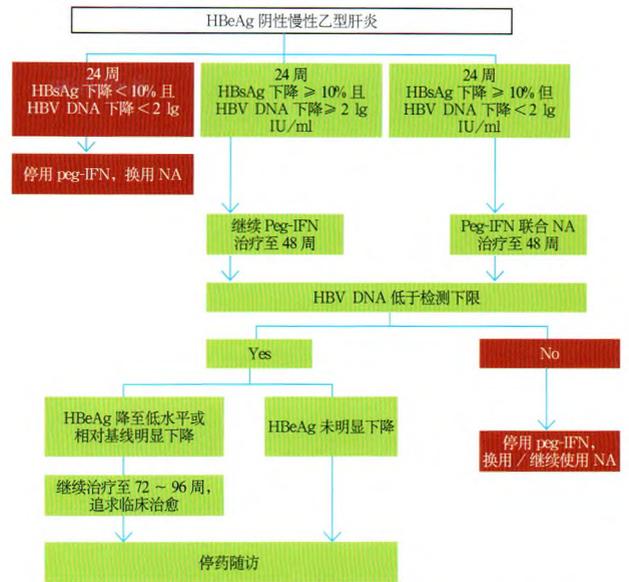
Peg-IFN 治疗 24 周时, 若 HBsAg 下降 < 1 lg IU/ml 且 HBV DNA 下降 < 2 lg IU/ml, 建议停用 Peg-IFN, 使用 NAs 长期治疗。

对 Peg-IFN 治疗 48 周 HBV DNA 降至检测下限且 HBsAg 降至 10 IU/ml 的患者, 可延长治疗至 72 周或更长, 追求临床治愈; 否则停用 Peg-IFN, 使用 NAs 长期治疗 (图 2)。

五、核苷(酸)类似物(NAs)经治患者 Peg-IFN 个体化应用策略

(一) NAs 经治患者 Peg-IFN 治疗前疗效评估及选择

NAs 长期治疗部分应答者包括仅病毒学应答者和病毒学应答且出现 HBeAg 消除甚至血清学转换的患者, 这些患者虽已取得部分应答, 但难以实现停药后持久应答。Chang 等^[30]在 88 例 HBeAg 阳性慢乙肝患者中开展的研究显示, 接受 NAs 治疗的患者即使在出现 HBeAg 血清学转换后停药, 仍有 90% 发生病毒学复发 (HBV DNA > 100 IU/ml)。2016 年 Kim 等^[31-32]两项研究报道, 无论 HBeAg 状态, 达到指南停药标准后继续 NAs 巩固治疗 3 年后停药, 5 年后累积复发率仍高达 60% 以上。



注: NA: 核苷(酸)类似物; Peg-IFN: 聚乙二醇干扰素

图 2 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎初治患者 Peg-IFN 治疗期间用药调整

随着临床干扰素应用经验的积累, 多项针对 NAs 经治部分应答者的试验已取得很大的进展。Ning 等^[33]的 OSST 研究中, 纳入了 200 例接受恩替卡韦治疗 9 ~ 36 个月, 并实现 HBV DNA < 1 000 拷贝/ml 且 HBeAg < 100 PEIU/ml 的 HBeAg 阳性患者序贯 Peg-IFN α-2a 治疗 48 周或继续恩替卡韦治疗。序贯 Peg-IFN α-2a 组 HBeAg 血清学转换率显著高于继续恩替卡韦组 (14.9% 对 6.1%, $P = 0.0467$), 前者 HBsAg 清除率为 9.3%, 其中基线 HBsAg < 1 500 IU/ml 者的 HBsAg 清除率达 16.7%, 但继续恩替卡韦治疗组无一例实现 HBsAg 清除。NEW SWITCH 研究中, 303 例经 NAs 治疗 1 ~ 3 年获得 HBV DNA 抑制 (< 200 IU/ml) 且 HBeAg 清除的 HBeAg 阳性慢乙肝患者, 随机接受 Peg-IFN α-2a 治疗 48 周或 96 周, 两组患者均在最初 12 周接受 NAs 和 Peg-IFN α-2a 联合治疗, 并在停药后随访 48 周。结果显示, Peg-IFN α-2a 治疗 48 周和 96 周的 HBsAg 转阴率分别达到 16.6% 和 21.3%, 而且停药后 1 年的 HBsAg 转阴率也高达 9.8% 和 15.3%^[26]。2017 年报道的 SWAP 研究期中分析亦显示, 对于 NAs 治疗 1 年以上且 HBV DNA 低于检测下限的 HBeAg 阳性或阴性慢乙肝患者, 序贯或联合 Peg-IFN α-2a 分别可获得 11.4% 和 9.0% 的 HBsAg 清除率, 而继续 NAs 治疗组无一例实现 HBsAg 清除。72 周随访期间, NAs 联合 Peg-IFN α-2a 组的复发率更低^[34], 甚至临床治愈。

这些研究均为 NAs 经治部分应答者通过 Peg-IFN 有限疗程实现更高治疗目标提供了理论基础和实践证据。对 NEW SWITCH 研究进一步分析发现, 对于经 NAs 治疗 1 ~ 3 年获得 HBV DNA 抑制 (< 200 IU/ml) 且 HBeAg 清除的 HBeAg 阳性慢乙肝患者, 基线 HBsAg < 1 500 IU/ml 的患者可从通过 48 周或 96 周的 Peg-IFN 治疗获得更高的 HBsAg 清除率, 分别达到 26.5% 和 40%^[26]。OSST 研究也显示, 随机分组时 HBeAg 清除和 HBsAg < 1 500 IU/ml 的患者, 接受 Peg-IFN α-2a 转换治疗后, 可获得 33.3% 的 HBeAg 血清学

转换率和 22.2% 的 HBsAg 清除率^[33]。因此对于 NAs 经治获得 HBV DNA 抑制、HBeAg 清除且 HBsAg < 1 500 IU/ml 的患者，可考虑 Peg-IFN 序贯治疗，实现 HBsAg 消失以获得临床治愈的机会。

建议 6：对于 NAs 经治的患者，在以下部分人群中应用序贯联合 Peg-IFN 策略，有机会实现满意、甚至理想治疗终点，从而追求临床治愈。

HBV DNA 持续低于检测下限且 HBeAg < 100 PEIU，序贯联合 Peg-IFN 可实现较高的 HBeAg 血清学转换率。在此基础上根据患者情况可进一步追求 HBsAg 清除。

HBV DNA 低于检测下限，HBsAg < 1 500 IU/ml 且 HBeAg 消失，序贯联合 Peg-IFN 可实现较高的 HBsAg 清除率。

治疗过程中需根据应答情况及时调整方案，参见建议 7。

(二) NAs 经治患者 Peg-IFN 治疗期间用药调整

对于 NAs 经治患者，除了基线 HBsAg 水平可以预测序贯 / 联合 Peg-IFN 的疗效，Peg-IFN 治疗早期 HBsAg 定量变化同样可预测应答情况，有利于适时调整治疗方案或延长疗程从而提高持久应答率并节约医疗资源。NEW SWITCH 研究证实，若 Peg-IFN 序贯治疗 24 周 HBsAg < 200 IU/ml 或下降 ≥ 1 lg IU/ml，则 48 周或 96 周治疗后的 HBsAg 转阴率分别达到 47.8% 和 56.1%；反之，若 24 周 HBsAg ≥ 200 IU/ml 且下降 < 1 lg IU/ml，则治疗 48 周和 96 周 HBsAg 清除的 NPV 分别为 100% 和 96.4%^[26]。OSST 研究也显示，Peg-IFN 序贯治疗 12 周，HBsAg < 200 IU/ml 的患者获得最佳疗效（HBeAg 血清学转换率 66.7%，HBsAg 转阴率高达 77.8%），相反，12 周 HBsAg ≥ 1 500 IU/ml 的患者 HBsAg 转阴率仅为 1.7%^[33]。SWAP 研究期中分析和日本红十字医院队列研究也均显示，Peg-IFN 联合或序贯治疗后，早期 HBsAg 的下降可以较准确地预测长期应答^[34-35]。

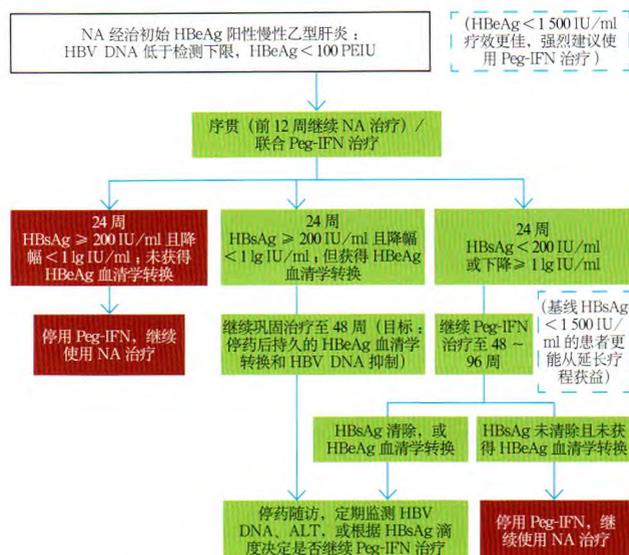
建议 7：NAs 经治患者联合 / 序贯 Peg-IFN 治疗后，若 24 周 HBsAg < 200 IU/ml 或下降 ≥ 1 lg IU/ml，则建议继续 Peg-IFN 治疗至 48 周；若 24 周 HBsAg ≥ 200 IU/ml 且降幅 < 1 lg IU/ml，则根据 HBeAg 变化情况决定是否继续治疗，若 HBeAg 明显下降或清除 / 血清学转换，则继续 Peg-IFN 治疗至 48 周，否则停用 Peg-IFN，并使用 NA 长期治疗。Peg-IFN 治疗 48 周时若获得 HBsAg 清除，则停药随访；48 周时若未实现 HBsAg 清除可以选择 Peg-IFN 治疗至 72 ~ 96 周，若获得 HBsAg 清除或 HBeAg 血清学转换，则可停药随访，否则停用 Peg-IFN，并使用 NAs 长期治疗（图 3）。

六、肝细胞癌高危人群 Peg-IFN 应用策略

(一) 基线肝细胞癌高风险的慢乙肝患者

在慢乙肝自然史中，非肝硬化慢乙肝患者的肝细胞癌（HCC）年发生率为 0.5% ~ 1.0%，肝硬化患者 HCC 年发生率为 3% ~ 6%^[5]，远高于我国一般人群的肝癌发生率（约 0.026%）^[36]。随着强效、低耐药抗病毒药物的问世，慢乙肝患者发展为重症肝炎 / 肝硬化的比例逐步减少，然而还无法完全消除 HCC 风险。

干扰素具有多种生物学功能，例如抗病毒、抗增殖、抗



注：NA：核苷（酸）类似物；Peg-IFN：聚乙二醇干扰素

图 3 NA 经治慢性乙型肝炎患者 Peg-IFN 治疗期间用药调整

血管生成和免疫调节作用，因此干扰素还可以通过抑制肿瘤血管增生和抗肿瘤细胞增殖实现其抗肿瘤效应^[37]。

一项台湾回顾性队列研究显示，Peg-IFN 治疗组 HCC 累积发生率显著低于恩替卡韦治疗组（ $P = 0.022$ ）。将患者基线年龄进行匹配后分析，与 NAs 相比 Peg-IFN 治疗显著降低慢乙肝患者 HCC 发生风险 90%（基线匹配人群校正 $HR = 0.103$, $P = 0.031$ ）^[38]。类似的，Lim 等^[34]开展前瞻性队列研究也发现，接受 Peg-IFN α 治疗的 HBeAg 阳性患者肝硬化发生率显著低于恩替卡韦（ $P = 0.044$ ）；基于 REACH-B 模型，接受 Peg-IFN α 的患者的 HCC 发生率低于预期发生率（ $P = 0.038$ ），而恩替卡韦并未观察到这一作用（ $P = 0.36$ ）。当然，这一结论还需要更多的循证医学证据来证实。

建议 8：慢乙肝是 HCC 的危险因素，乙肝相关的肝硬化是 HCC 的高危因素。对于 HCC 高风险人群，若无干扰素禁忌证，建议可以选择 Peg-IFN 进行抗病毒治疗。

(二) HCC 切除术后人群

目前手术切除仍是治疗原发性肝癌的首选方法^[39]，但是肝癌根治性切除后患者的 5 年复发率高达 61.5%，这成为肝癌临床治疗的难题，显著影响了肝癌的远期疗效和预后^[39]。

HBV 相关性 HCC 复发的病毒学因素为循环中 HBV 载量，因此抗病毒治疗在 HBV 相关性 HCC 患者中的应用具有重要的临床意义^[40]。另一方面，目前已普遍接受肿瘤的转移复发不仅与肿瘤细胞本身有关，肿瘤通过免疫编辑使微环境处于免疫抑制状态也对肿瘤的转移复发起到关键性作用的观点^[41-42]。干扰素的抗病毒、免疫调节、抗恶性细胞增殖和抗血管生成的作用，使其预防 HBV 相关性 HCC 切除术后复发有了坚实的理论基础^[37, 43]。2016 年系统综述和荟萃分析亦证实，相比安慰剂对照组，干扰素 α 辅助治疗可显著降低 HBV 相关 HCC 手术 / 介入治疗后复发（ $RR = 0.90$, $P = 0.02$ ）和死亡（ $RR = 0.72$, $P = 0.001$ ）风险；此获益在肝动脉化疗栓塞或肝动脉化疗栓塞联合手术治疗后更为显著^[37]。2014 年发

布的《HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识》中亦强调 HBV 相关性 HCC 患者综合治疗方案中, 如无应用禁忌, 可选择 IFN α 辅助治疗 (I, A)^[40]。

建议 9: 对于 HBV 相关性 HCC 的患者, 接受手术、介入、消融等综合治疗后, 若无干扰素 α 使用禁忌, 建议可选用干扰素 α (包括 Peg-IFN α) 作为辅助治疗, 以期减少、预防肝癌术后复发的可能。

七、儿童慢乙肝患者

儿童慢乙肝与成人相比, 既有相同之处, 又有其鲜明的特殊性。婴幼儿期的 HBV 感染有更强的免疫耐受性, 感染 HBV 的年龄越早越容易形成免疫耐受。围产期感染 HBV, 慢性化发生率 90% 以上; 幼儿期感染 HBV, 慢性化发生率为 30% 左右, 而成人期感染 HBV, 慢性化发生率仅为 5% ~ 10%^[44]。处于免疫耐受期的 HBV 感染者被称为慢性 HBV 携带者, 通常表现为 HBV DNA 处于高水平, ALT 和 AST 在正常范围内, 肝组织学检查无病变或病变轻微。故目前认为 HBV 携带者暂无抗病毒治疗的适应证。但临床上却可看到少数低龄的儿童出现 ALT 增高等免疫活动的现象, 对其进行抗病毒治疗并可获得较好效果的报道逐年增多。

儿童慢乙肝抗病毒治疗, 国内曾主要用干扰素 α 。张鸿飞^[45]采用干扰素 α 治疗儿童慢乙肝 506 例, 治疗结束时, HBeAg 阴转率为 36.5%, 高于同期成人患者 (32.3%), HBV DNA 阴转率 (即低于检测下限) 为 15.4% (同期成人患者为 15.03%); 经随访, 肝脏病理损害炎症活动度分级明显恢复, 肝脏活动性病变和病情反复发作得到了控制; 而且观察到儿童与成人相比, 不良反应相对较少见。

朱世殊等^[44]回顾性分析了 1 ~ 7 岁 HBeAg 阳性慢乙肝儿童经干扰素抗病毒治疗、且停药后至少随访 6 个月以上、共计 293 例患者的 HBsAg 清除率情况, 发现患儿单用干扰素治疗后可实现 48.8% 的 HBsAg 清除率。而且, 尽管治疗前 ALT 水平较低, HBV DNA 载量较高, 仍能获得较高 HBsAg 清除率。该研究提示, 对于 HBeAg 阳性慢乙肝儿童患者, 7 岁以前接受以干扰素为主的抗病毒治疗, 能获得更高的 HBsAg 清除率。

类似的研究也表明: ALT 升高 ($> 2 \times \text{ULN}$)、低 HBV DNA 载量、女性以及 < 5 岁的患儿可从干扰素 α 治疗中获得更高的应答率, 可以此判断干扰素 α 的更为适用的人群^[4]。

对儿童慢乙肝进行干扰素 α 治疗时, 通常需要基于体表面积选择干扰素剂量^[5]。为了优化儿童的给药方案, Sarr 等^[46]研究了基于 3 ~ 18 岁慢乙肝患者的体表面积选择 Peg-IFN α 剂量对药代动力学参数的影响, 发现对 $0.51 \sim 0.53 \text{ m}^2$ 、 $0.54 \sim 0.74 \text{ m}^2$ 、 $0.75 \sim 1.08 \text{ m}^2$ 、 $1.09 \sim 1.51 \text{ m}^2$ 和 $> 1.51 \text{ m}^2$ 患者分别给与 $45 \mu\text{g}/\text{周}$ 、 $65 \mu\text{g}/\text{周}$ 、 $90 \mu\text{g}/\text{周}$ 、 $135 \mu\text{g}/\text{周}$ 和 $180 \mu\text{g}/\text{周}$ 的 Peg-IFN, 可达到与成人中相似的药代动力学特征, 提示根据体表面积选择合适的给药剂量是可行的儿童慢乙肝给药方案。

建议 10: 儿童慢乙肝抗病毒治疗, 可以选择干扰素 α 包括 Peg-IFN α 为主的治疗方案。儿童慢乙肝抗病毒治疗由于其不同年龄段、不同个体、不同个体依从性和病变的差别

等, 抗病毒药物的选择和个体化针对性治疗显得比成人期更为重要。对于肝脏有活动性病变而非干扰素 α 治疗禁忌证或慎用者, 干扰素 α 包括 Peg-IFN α 类均可作为一线治疗。ALT 升高 ($> 2 \times \text{ULN}$)、低 HBV DNA 载量、女性以及 < 5 岁的患儿对 IFN 应答更理想。

对于儿童慢乙肝进行 Peg-IFN α 治疗可基于体表面积选择用药剂量:

$0.51 \sim 0.53 \text{ m}^2$: $45 \mu\text{g}/\text{周}$

$0.54 \sim 0.74 \text{ m}^2$: $65 \mu\text{g}/\text{周}$

$0.75 \sim 1.08 \text{ m}^2$: $90 \mu\text{g}/\text{周}$

$1.09 \sim 1.51 \text{ m}^2$: $135 \mu\text{g}/\text{周}$

$> 1.51 \text{ m}^2$: $180 \mu\text{g}/\text{周}$

八、Peg-IFN 治疗中的监测、随访和不良反应的处理

慢乙肝抗病毒治疗过程中的监测和随访是临床实践中的重要问题, 有关技术规范中都有明确阐述。由于不同患者对于干扰素治疗的应答时间、药物耐受情况等诸多不同, 在干扰素治疗过程中密切监测和随访非常重要^[2, 5]。

在实施干扰素治疗前, 要做基线重要指标的测定, 包括疗效预测指标及安全性指标, 如 HBsAg 精确定量、HBV DNA 水平、转氨酶水平正常, B 型超声、FibroSan 对肝脏的评估, 也应对患者进行包括精神状况、眼底病变、甲状腺功能及相关抗体、肺部病变等在内的整体病情程度评估^[47], 这对于临床判断治疗中不良反应严重程度及是否出现治疗应答有重要意义。治疗过程中应定期进行包括不良反应和疗效指标在内的监测, 治疗初期以监测不良反应为主, 治疗后期应结合疗效指标进行监测^[2, 5]。

对于治疗初期出现的 ALT 升高, 要结合 HBsAg 定量及 HBV DNA 水平的变化来具体分析、正确认识。对于干扰素治疗过程中出现的 ALT 升高往往是具有免疫应答的反应, 不宜轻易单纯采用“降酶”治疗, 以免影响疗效观察。并要与患者及时沟通、获得理解与配合。一般来说, 发生应答的患者在出现 HBV DNA 下降及 HBsAg 定量下降的同时可伴有 ALT 升高。因此 ALT 升高与否是重要的疗效监测指标, 应密切监测。对于达到治疗终点的患者, 应当做好定期随访工作, 开始每 3 个月随访 1 次, 超过 6 个月未复发者可逐渐延长随访间隔时间。随访中出现复发, 再治疗依然有效^[2, 5]。

干扰素的不良反应是影响治疗依从性的重要因素。关于干扰素的不良反应及处理, 我国《慢性乙型肝炎防治指南》中有明确阐述, 对临床有重要的指导和参考作用。临床医师在实践中也积累了丰富经验^[2, 5]。

干扰素治疗初期的不良反应主要是流感样症状和一过性外周血常规的改变。流感样症状诸如发热、肌肉或关节酸痛等全身不适反应, 持续时间较短, 可随治疗时间延长逐渐减轻甚至消失。严重者可对症处理, 很少患者会因此中断治疗。治疗过程中出现的外周血白细胞计数 (包括中性粒细胞) 和血小板减少现象, 是较常见的不能坚持治疗的主要原因。对症处理或调整治疗剂量^[5], 通常可以缓解依据一些临床专家的经验, 我国患者相对欧美患者体质量要轻, 因此不能照

搬标准剂量,对于体质量轻的患者可选择剂量较小或通过延长给药间隔,来达到有效性和安全性的兼顾。

建议 11: 关于 Peg-IFN α 治疗中的监测和随访

治疗前应作重要指标的基线水平测定,包括 HBV DNA 定量、HBsAg 和 HBeAg 定量或半定量、ALT 和 AST、TBil 和 DBil、血常规等,应进行肝脏超声或 CT 检查、双肺影像学检查、眼底检查,检测空腹血糖、甲状腺功能或甲状腺自身抗体[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)]等指标。

对于 ALT 水平明显升高($>10 \times \text{ULN}$), TBil 和 DBil 正常的患者考虑干扰素治疗时,应当由具有丰富干扰素临床应用经验的专家实施或指导实施。使用干扰素时,应先密切观察病情变化,同时适当给予护肝等对症和支持治疗。一旦 ALT 水平开始下降,或已下降至 $<10 \times \text{ULN}$,不伴有明显胆红素升高则可采用干扰素治疗。可根据患者具体情况按正规剂量或先从小剂量开始。

开始治疗后每周监测 1 次血常规,并根据变化适当处理(见建议 12 中不良反应的认识和处理),指标稳定或改善后可逐渐延长检测间隔时间,直至每月监测 1 次。

治疗开始后的前 3 个月,应每月 1 次监测 ALT、HBV DNA、HBsAg 和 HBeAg,明显下降后或复常后可延长监测间隔时间,直至每 3 个月 1 次。HBeAg 阳性患者应同时监测 HBeAg 和抗 HBe 的定量或半定量变化,同时还可检测 HBsAg 和抗-HBs 的定量变化。同时监测其有无干扰素不良反应的发生。

每 6 个月进行 B 型超声检查。

对于达到治疗终点后结束治疗的患者,应密切随访,起初每月 1 次,3 个月后逐渐延长随访间隔时间。维持应答和病情稳定的患者可每 3~6 个月随访 1 次。

建议 12: 关于 Peg-IFN 的不良反应的认识及其处理

如出现流感样症候群,表现为发热、头痛、肌痛和乏力等,可在睡前注射 Peg-IFN,或在注射的同时服用解热镇痛药。

密切监测外周血常规变化:如中性粒细胞 $\leq 0.75 \times 10^9/\text{L}$ 和(或)血小板 $<50 \times 10^9/\text{L}$,应降低 Peg-IFN 剂量,1~2 周后复查,如恢复,则逐渐增加至原量;如中性粒细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 和(或)血小板 $<25 \times 10^9/\text{L}$,则应暂停使用 Peg-IFN。对中性粒细胞明显降低者,可试用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗。

要高度关注干扰素治疗期间患者可能出现的精神异常。可表现为抑郁、妄想和重度焦虑等症状。出现轻度抑郁者,可对症处理;对症状明显的患者,应与精神科医师共同诊治;对严重精神异常患者,应及时中断干扰素治疗。

一些患者可出现自身抗体,仅少部分患者出现甲状腺疾病、糖尿病、血小板减少、银屑病、白斑、类风湿关节炎和系统性红斑狼疮综合征等,应请相关科室医师共同诊治,严重者应停药。应定期监测甲状腺功能或甲状腺自身抗体等相关指标(见建议 11)及与甲状腺疾病相关症状。对于 TSH

正常和甲状腺自身抗体阴性的患者,应每 3 个月监测 1 次,直至干扰素治疗结束;对于 TSH 异常患者应查明原因,及时处理。一般而言,对于甲状腺功能减退患者,可在甲状腺素治疗同时继续干扰素治疗,对于 Grave 病轻症患者可在抗甲状腺素治疗同时继续干扰素治疗,但均应密切监测。治疗中出现的严重甲状腺疾病患者应与相关专科医师共同诊治,必要时可停止干扰素治疗。

其他不良反应: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,应停止 Peg-IFN 治疗。

九、Peg-IFN α 应用尚待解决的问题

目前多数证据为来自高加索人群,而关于 B/C 基因型 HBV 感染的乙型肝炎治疗的证据不足,当前特别应注意 Peg-IFN α 的适用人群,方案调整,停药原则等问题。目前根据已有的循证医学证据,首次提出并推荐了 NA 经治人群序贯 Peg-IFN α 的基本原则,其目的是为了更加规范的在这一特殊人群中应用干扰素 α 。因此,当前需要更多在我国人群中的研究以回答下列问题:(1)追求 HBsAg 清除的过程中,Peg-IFN 治疗 48 周甚至 72 周时,对是否需要延长治疗有指导意义的 HBsAg 定量应设为多少?(2)对于 HBeAg 阴性者,可准确判断治疗应答的 HBsAg 下降幅度应为多少?(3)初始 NA 和 Peg-IFN 联合是否有价值?NA 经治患者序贯 Peg-IFN 治疗的需加强药物经济学研究;(4)Peg-IFN 的疗程延长方案应如何实现个体化?(5)非活动性 HBsAg 携带者是否需要治疗?(6)干扰素治疗是否在降低肝癌发生率中比 NA 抗病毒治疗更有优势?(7)肝癌术后 Peg-IFN 的治疗剂量和疗程是多少?

参加研讨会专家组成员(以姓氏汉语拼音为序):

陈新月 窦晓光 高志良 胡鹏 江家骥
任红 尚佳 王贵强 谢青 谢尧
杨益大 张大志 张鸿飞 张文宏

参 考 文 献

- [1] 万谟彬,翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议的若干补充[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(12): 705-710. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2012.12.001.
- [2] 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)[J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(4): 193-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2010.04.001.
- [3] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2016, 63(1): 261-283. DOI: 10.1002/hep.28156.
- [4] 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.

- [5] 中华医学会儿科学分会, 中华医学会儿科学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝病杂志, 2015, 23(12): 888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(12): 888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.
- [6] 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.
- [7] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads[J]. Hepatology, 2013, 57(2): 441-450. DOI: 10.1002/hep.26041.
- [8] 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.
- [9] Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, et al. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients[J]. Hepatol Int, 2013, 7(2): 429-436. DOI: 10.1007/s12072-011-9280-0.
- [10] Liaw YF, Jia JD, Chan HL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C[J]. Hepatology, 2011, 54(5): 1591-1599. DOI: 10.1002/hep.24555.
- [11] Yang S, Xing H, Wang Y, et al. HBsAg and HBeAg in the prediction of a clinical response to peginterferon α -2b therapy in Chinese HBeAg-positive patients[J]. Virol J, 2016, 13(1): 180. DOI: 10.1186/s12985-016-0640-1.
- [12] 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.
- [13] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2005, 352(26): 2682-2695.
- [14] Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. 50 Durability of response and occurrence of late response to peginterferon alpha-2a (40KD) [PEGASYS] one year post-treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2006, 44 Suppl 2: S23-24. DOI: 10.1016/S0168-8278(06)80051-6.
- [15] Chuang WL, Jia J, Chan HLY, et al. HBeAg seroconversion rates after five years of follow-up in patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kd) in Neptune: final results of the son of Neptune long-term follow-up study[J]. J Hepatol, 2016, 64(2): S604. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)01116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(16)01116-8).
- [16] 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, Jun 20. DOI: 10.1111/jvh.12738.[Epub ahead of print]
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
- [18] Buster EH, Hansen BE, Lau GK, 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.061.
- [19] Chan HLY, Messinger D, Papatheodoridis GV, et al. A genotype-specific baseline score to predict post-treatment response to peginterferon alfa-2a in hbeag-positive patients with hepatitis B virus genotype B or C infection[J]. J Hepatol, 2016, 64(2): S589-590.
- [20] Wang YC, Yang SS, Su CW, et al. Predictors of response to pegylated interferon in chronic hepatitis B: a real-world hospital-based analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29605. DOI: 10.1038/srep29605.
- [21] Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels[J]. Hepatology, 2013, 58(3): 872-880. DOI: 10.1002/hep.26436.
- [22] ter Borg MJ, van Zonneveld M, Zeuzem S, et al. Patterns of viral decline during PEG-interferon alpha-2b therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: relation to treatment response[J]. Hepatology, 2006, 44(3): 721-727. DOI: 10.1002/hep.21302.
- [23] Hansen BE, Buster EH, Steyerberg EW, et al. Prediction of the response to peg-interferon-alfa in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B using decline of HBV DNA during treatment[J]. J Med Virol, 2010, 82(7): 1135-1142. DOI: 10.1002/jmv.21778.
- [24] National Clinical Guideline Center (UK). Hepatitis B (Chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2013.
- [25] 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.
- [26] Hu P, Dou XG, Xie Q, et al. High HBsAg loss rate in HBeAg loss CHB patients SWITCH from NUC to Peg-IFN alfa-2a (NEW SWITCH study)[J]. Hepatol Int, 2017, 11 Suppl 1: S1-1093.
- [27] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients[J]. Hepatology, 2009, 49(4): 1151-1157. DOI: 10.1002/hep.22744.
- [28] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49(4): 1141-1150. DOI: 10.1002/hep.22760.
- [29] Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon α -2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Gut, 2013, 62(2): 290-298. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301430.
- [30] Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, et al. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy[J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(10): 865-870. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31825ceed9.
- [31] Kim JK, Lee KS, Lee JI, et al. Outcome of 3-year consolidation therapy following HBeAg loss in HBeAg-positive chronic hepatitis

- B patients treated with nucleos(t)ide analogues[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): S592. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)01091-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(16)01091-6).
- [32] Kim JK, Yu JH, Lee JI, et al. Durability of 3-year consolidation therapy following virologic response in chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogues[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1 Supp): 928A.
- [33] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044.
- [34] Lim SG, Yang WL, Ngu J, et al. Switch or add-on peginterferon for chronic hepatitis B patients already on nucleos(t)ide analogues therapy (SWAP study): provisional analysis-add-on therapy superior[J]. *J Hepatol*, 2017, 66: S60. DOI: 10.1016/S0168-8278(17)30382-3.
- [35] Tamaki N, Kurosaki M, Kusakabe A, et al. Hepatitis B surface antigen reduction by switching from long-term nucleoside/nucleotide analogue administration to pegylated interferon[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(8): 672-678. DOI: 10.1111/jvh.12691.
- [36] Zuo TT, Zheng RS, Zhang SW, et al. Incidence and mortality of liver cancer in China in 2011[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(11): 508-513. DOI: 10.1186/s40880-015-0056-0.
- [37] Yang S, Lin Q, Lin W, et al. Effect of adjuvant interferon therapy on hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a systematic review[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 159. DOI: 10.1186/s12957-016-0912-7.
- [38] 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.
- [39] 朱虹, 陈孝平. 原发性肝癌转移和复发的分子机制及治疗的研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2004, 10(1): 68-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2004.01.034.
- Zhu H, Chen XP. Research advances in molecular mechanism and treatment of metastasis and recurrence of primary liver cancer[J]. *Chin J Hepatobiliary Surg*, 2004, 10(1): 68-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2004.01.034.
- [40] 肝细胞癌抗病毒治疗专家组. HBV/HCV 相关性肝细胞癌抗病毒治疗专家共识[J]. *中华肝病杂志*, 2014, 22(5): 321-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.05.001.
- Expert Panel of Antiviral Therapy for Hepatocellular Carcinoma. Expert consensus on antiviral therapy to treat hepatitis B/C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Hepatol*, 2014, 22(5): 321-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.05.001.
- [41] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases-elimination, equilibrium and escape[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27: 16-25. DOI: 10.1016/j.coi.2014.01.004.
- [42] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570. DOI: 10.1126/science.1203486.
- [43] Yu SJ, Kim YJ. Hepatitis B viral load affects prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34): 12039-12044. DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12039.
- [44] 朱世殊, 董漪, 徐志强, 等. 1~7 岁慢性乙型肝炎 HBeAg 阳性儿童经抗病毒治疗 HBsAg 清除率的回顾性研究[J]. *中华肝病杂志*, 2016, 24(10): 738-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.005.
- Zhu SS, Dong Y, Xu ZQ, et al. A retrospective study on HBsAg clearance rate after antiviral therapy in children with HBeAg-positive chronic hepatitis B aged 1-7 years[J]. *Chin J Hepatol*, 2016, 24(10): 738-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.005.
- [45] 张鸿飞. 儿童慢性乙型肝炎的抗病毒治疗[J]. *中华肝病杂志*, 2010, 18(7): 495-497. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.07.006.
- Zhang HF. Antiviral therapy in children hepatitis B patients[J]. *Chin J Hepatol*, 2010, 18(7): 495-497. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.07.006.
- [46] Sarr C, Deng H, Snoeck E, et al. Population pharmacokinetic analysis of peginterferon alfa-2a (40KD) supports the use of bsa-category based dosing regimen in children with chronic hepatitis B: PEG-B-active pharmacokinetic substudy[J]. *Hepatology*, 2016, 63(1 Supp): 929A.
- [47] 慢性病毒性肝炎患者干扰素 α 治疗不良反应临床处理专家委员会. 慢性病毒性肝炎患者干扰素 α 治疗不良反应临床处理专家共识 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2014, 8(1): 108-113. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.030.
- Expert Committee on Clinical Management of Adverse Reactions in Interferon- α Therapy of Chronic Viral Hepatitis. Expert consensus on clinical management of adverse reactions in interferon- α therapy of chronic viral hepatitis[J/CD]. *Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Edition)*, 2014, 8(1): 108-113. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.030.

(收稿日期: 2017-07-05)

(本文编辑: 金生)