

# HBsAg在慢性HBV感染中的研究进展

齐健, 陈新月 (首都医科大学附属北京佑安医院 国际医疗部, 北京 100069)

**摘要:** 慢性乙型肝炎是我国最常见的慢性传染病之一, 严重危害我国的公共卫生安全, 目前认为HBsAg清除代表乙型肝炎的临床治愈, 本文将对HBsAg在慢性HBV感染中的研究进展进行综述。

**关键词:** HBsAg清除; 肝炎病毒, 乙型; 干扰素; 核苷(酸)类似物

## HBsAg in chronic HBV infection

QI Jian, CHEN Xin-yue (Department of International Medical, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**Abstract:** Chronic hepatitis B is one of the most common chronic infectious diseases in our country, it seriously dose harm to our public health and safety and the clearance of HBsAg is currently considered to represent the clinical cure of hepatitis B, this paper will review the research progress on chronic HBV infection in HBsAg.

**Key words:** Clearance of HBsAg; Hepatitis B; IFN- $\alpha$ ; Nucleos(t)ide analogues

自1965年Blumberg等在澳大利亚的白血病患者血液中发现一种特殊的抗原——“澳大利亚抗原”, 后经研究认为是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关的病毒成分, 即乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg), 从此HBsAg阳性被认为是HBV感染的标志物之一<sup>[1]</sup>。HBsAg的发现为认识和研究HBV提供了重要的开端。在相当长的一段时间内, 由于实验室条件的限制以及无法针对HBV进行病因治疗, HBsAg只是作为感染的指标, 其阳性仅代表HBV感染, 而且当时认为HBsAg无法被清除, 随着核苷(酸)类似物及干扰素等抗病毒药物的出现以及对HBV和HBsAg研究的不断深入, 越来越多的证据表明HBsAg水平不仅与抗病毒疗效(HBeAg清除、HBV DNA抑制)及长期预后的改善相关<sup>[2]</sup>, 而且与HBsAg的清除相关<sup>[3]</sup>。近几年美国、欧洲及中国的各指南均提出乙型肝炎临床治愈的目标即是获得HBsAg的清除或转换。为此本文将HBsAg在慢性HBV感染中的相关研究进展综述如下。

## 1 HBsAg水平与乙型肝炎的自然史

HBV属嗜肝DNA病毒科, 病毒基因序列结构

独特而精密, 由不完全的双链环状DNA组成, 负链约含有3200个碱基对, 正链的长度可变, 相当于负链的50%~80%。HBV DNA负链有4个开放读码框架(open reading frame, ORF), 分别为S区、C区、P区和X区。S区又分为前S1、前S2及S三个编码区, 分别编码前S1蛋白、前S2蛋白和HBsAg。在电子显微镜下可观察到3种与HBV相关的颗粒: 大球形颗粒、管形颗粒和小球形颗粒。大球形颗粒为完整的HBV颗粒, 又称为Dane颗粒, 呈球形, 直径42 nm, 由HBV的核心颗粒(包括HBV DNA)及外膜组成, 外膜由含有主蛋白、大蛋白、小蛋白的表面抗原(HBsAg)组成, 核心内含环状双股DNA、DNA聚合酶和核心抗原, 是病毒复制的主体。后两种颗粒由HBsAg组成, 为空心包膜, 不含核酸, 无感染性。对HBsAg的认识也随着检测手段的进步而不断加深, 自HBsAg检测试剂盒问世以来, 最初应用反向间接血凝试验进行定性分析可以满足当时对HBV感染诊断的需求; 继之应用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)可对HBsAg进行半定量检测, 但其精确度不高, 数值的波动无法很好地代表病毒的复制或疾病的转归<sup>[4]</sup>。目前应用的电化学发光微粒子免疫(electrochemiluminescence microparticle immunity, ECLIA)法已可将HBsAg进行精确的定量分析, 线性范围为0.05~52000 IU/ml, 检测范围更宽, 其数值的大小可以进行相互比较从而评判治疗的效果, 可以满足75%的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.04.003

基金项目: 首都临床特色应用研究与成果推广(2016首特)(Z1611000005160018); 首都卫生发展科研专项项目(2016首发)(首发2016-1-2183); 首都临床特色应用研究与成果推广(2015首特)(Z1511000004015181); 北京卫计委科技成果和适宜技术推广项目(TG-2015-020); (感染病科)国家临床重点专科建设项目(WJWYA-2014-007); 北京佑安医院肝病艾滋病基金(20150205)

通讯作者: 陈新月 chenxydoc@163.com

B, CHB) 人群在治疗前对HBsAg的评估<sup>[5]</sup>, 同时为再认识HBV感染的自然史提供了评估的可能。

目前认为婴幼儿期HBV感染的自然史可人为划分为4个时期<sup>[6]</sup>, 即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期。不同的时期是基于病毒载量、AST或ALT水平和HBeAg的状态而划分的。在免疫耐受期, 尽管病毒高水平复制, HBV及HBsAg的定量值较高, 但机体组织炎症相对较轻, 未对体内存在的HBV发动免疫反应。在免疫清除期, AST和(或)ALT水平升高, 机体处于免疫增强的状态, 启动对HBV的清除和对感染HBV肝细胞的免疫攻击, 如果能够通过抑制病毒获得HBeAg血清学转换, 那么将进入免疫控制状态, 即低(非)复制期。再活动期往往由于病毒出现变异或机体的免疫功能下降, 导致病毒载量上升进而引发肝脏炎症活动, 通常表现为HBeAg阴性CHB, 也可再次出现HBeAg阳转。当HBsAg的精确定量检测成为可能时, 可观察到不同时期HBsAg的水平存在较大差异, 因此可以用HBsAg的水平反映4个时期的特征, 如Zeng等<sup>[7]</sup>对423例处于自然史不同时期的CHB患者进行HBsAg定量分析表明, 在免疫耐受期患者体内HBsAg水平最高, 约 $4.85 \log_{10}$  IU/ml, 在免疫清除期由于机体对HBV和HBsAg的免疫清除作用, HBsAg水平有所下降, 约 $4.36 \log_{10}$  IU/ml; 在低复制期, HBsAg水平进一步降低, 约 $3.18 \log_{10}$  IU/ml; 当HBV再活动表现为HBeAg阴性CHB时, HBsAg水平最低为 $2.95 \log_{10}$  IU/ml。由此可看出HBsAg水平在一定程度上反映了机体的免疫功能, 其数值的波动为评估HBV自然史的变化提供了可能。

目前认为HBsAg来自HBV复制的根源——cccDNA, 由其编码合成HBsAg的mRNA, 虽然基因含量较少, 每个肝细胞内约5~50拷贝, 但其存在对病毒复制和感染状态的建立十分重要。cccDNA从肝细胞核内的清除意味着HBV感染状态的终止。细胞核内的cccDNA通过细胞内的转录机制, 除大部分与蛋白质外壳组装成子代病毒颗粒外, 还有一部分被重新运回细胞核内转变成cccDNA, 通过不断循环, 病毒不断复制, cccDNA不断增加形成cccDNA池, 这也是HBV难以彻底清除的原因之一。HBsAg的水平在一定程度上可以反映肝内cccDNA的水平。Larsson等<sup>[8]</sup>对84例非抗病毒干预的CHB患者(包括HBeAg阳性和HBeAg阴性患者)进行配对的肝组织活检和血清学样本检测, 结果显示cccDNA和血清HBsAg水平呈显著正相关。Chuaypen等<sup>[9]</sup>对干扰素治疗前后的CHB患

者(32例HBeAg阳性, 26例HBeAg阴性)进行了HBsAg和cccDNA水平的比较, 发现48周治疗结束时, 无论是HBeAg阳性( $r = 0.544$ ,  $P = 0.001$ )还是HBeAg阴性( $r = 0.364$ ,  $P = 0.029$ )CHB患者, 血清HBsAg浓度的下降均和肝内cccDNA水平的下降具有显著正相关性。

## 2 HBsAg水平与抗病毒疗效预测

随着乙型肝炎抗病毒治疗的应用和HBsAg检测手段的提高, 以HBsAg水平进行疗效预测的研究相继开展。Sonneveld等<sup>[10]</sup>在基于聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2a (PegIFN $\alpha$ -2a) III期临床试验的基础上, 共入组803例患者, 对HBeAg阳性CHB患者以HBsAg水平对疗效进行预测的回顾性研究表明, 经过12周治疗, 若HBsAg < 1500 IU/ml, 有45%的可能性获得应答(治疗结束后6个月HBeAg清除且HBV DNA < 2000 IU/ml), 如HBsAg > 20000 IU/ml, 则只有6%的可能性获得应答, 即阴性预测值为94%。如果治疗24周时HBsAg仍 > 20000 IU/ml, 则几乎不可能获得应答, 表明HBsAg水平与HBeAg的清除有关, 但阴性的预测价值较高。Liaw等<sup>[11]</sup>进行的一项双盲、随机的研究也是针对HBeAg阳性的CHB患者, 共入组792例患者, 应用PegIFN $\alpha$ -2a 90  $\mu$ g和180  $\mu$ g分别治疗至24周和48周进行2  $\times$  2的析因分析研究并随访至72周, 对疗效进行回顾性分析表明, 治疗剂量大且疗程较长的患者HBeAg血清学转换率最高(36.2%), 针对4组患者进一步分析, 在治疗24周时HBsAg < 1500 IU/ml的患者达40%, 对这些患者随访至72周时有57%获得了HBeAg清除。从此研究来看, 以HBsAg水平预测HBeAg清除的阳性预测价值较好, 但其预测的结果是基于治疗24周时HBsAg < 1500 IU/ml患者的基础上, 而非总体人群。

Marcellin等<sup>[12]</sup>对PegIFN $\alpha$ -2a治疗的HBeAg阴性CHB患者III期临床试验中PegIFN- $\alpha$ -2a单药及联合拉米夫定(lamivudine, LAM)治疗的两组数据进行回顾性研究, 用12周HBsAg水平较基线下降是否大于10%对治疗结束后1年的病毒学应答(HBV DNA  $\leq$  2000 IU/ml)进行疗效预测, 结果显示治疗12周HBsAg下降 $\geq 10\%$ 的患者有47.2%获得应答, < 10%的患者应答率为16.4%, 差异有统计学意义。进一步分析发现, 其中停药后1年获得病毒性应答的患者在停药后5年有较高的HBsAg清除率(28%), 说明对于HBeAg阴性CHB患者, HBsAg低水平的人群易获得病毒学应答, 且远期易获得HBsAg清除。Lampertico等<sup>[13]</sup>进行的PegIFN

延长疗程的研究中,将HBeAg阴性CHB患者随机分为短疗程组(PegIFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g治疗48周)和长疗程组(PegIFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g治疗48周 + 135  $\mu$ g治疗48周),结果显示停药后48周,长疗程组的病毒学应答率显著高于短疗程组(28.8% vs 18.8%);长疗程组中9.6%的患者获得HBsAg清除,而短疗程组无获得HBsAg清除的患者。对疗效进一步分析,以24周HBsAg水平较基线下降是否大于10%预测治疗结束后1年的病毒学应答(HBV DNA  $\leq$  2000 IU/ml),结果显示在短疗程组24周HBsAg下降 $\geq$  10%的患者应答率稍高,差异无统计学意义,但延长至96周时应答率差异显著(58% vs 12%),提示24周HBsAg水平显著下降的患者更值得延长治疗,不仅病毒学应答率更高,且有更大的几率获得HBsAg清除。

对于CHB患者,核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]虽然能够有效抑制HBV DNA的复制,延缓肝病进展,但目前认为HBsAg水平总体下降较低,主要原因为NAs竞争性抑制HBV DNA多聚酶的关键靶点,直接抑制病毒复制,很难作用到肝内cccDNA。Boglione等<sup>[14]</sup>对134例基因D型的HBeAg阴性CHB患者应用NAs治疗2年的回顾性研究中,TDF治疗组HBsAg水平较基线下降仅0.45 log<sub>10</sub> IU/ml,而ETV治疗组仅下降0.35 log<sub>10</sub> IU/ml,LAM、ADV及替比夫定治疗组的下降幅度均较低[(0.12~0.22) log<sub>10</sub> IU/ml],且全程未观察到HBsAg的清除。干扰素具有抗病毒和免疫调节的双重作用,其通过诱导产生抗病毒蛋白以阻止病毒在宿主细胞内增殖,同时干扰素还可以通过调节细胞因子的水平,增强HBV特异性细胞毒性T淋巴细胞的功能,激活自然杀伤细胞(NK细胞)和巨噬细胞,达到清除病毒的目的。德国学者Lucifora等<sup>[15]</sup>的研究发现干扰素可通过上调APOBEC3A与APOBEC3B的胞苷脱氨酶作用降解肝细胞核内的cccDNA,有可能清除HBV。Reijnders等<sup>[16]</sup>在ETV与PegIFN治疗CHB患者的比较研究中发现,PegIFN组和ETV组治疗48周HBsAg较基线的下降水平分别为0.56 log<sub>10</sub> IU/ml和0.1 log<sub>10</sub> IU/ml,差异有统计学意义。以上的研究表明干扰素治疗对HBsAg下降更有优势。

目前用HBsAg水平预测疗效的数据多基于干扰素治疗的相关研究,核苷酸单独治疗的文献报道较少。一般认为,对于HBeAg阳性的患者,HBsAg水平与HBeAg的清除相关,对于HBeAg阴性的患者,HBsAg水平在一定程度上可以预测病毒学应答,但预测HBsAg清除的相关大型临床研究较少。就预测价值而言,针对干扰素固定疗程,HBsAg阴性的预

测价值大于HBsAg阳性。

### 3 以HBsAg清除为目标的研究探索

随着CHB抗病毒治疗的不断进展,国内外的相关指南均在提升乙型肝炎抗病毒治疗的目标,欧洲肝病研究会于2012年就提出将HBsAg清除作为CHB患者理想的治疗终点<sup>[17]</sup>,2015年我国《慢性乙型肝炎防治指南》也明确提出“临床治愈(clinical cure)”的概念<sup>[6]</sup>,即持续病毒学应答且HBsAg阴转或伴有抗-HBs阳转、ALT正常、肝组织病变轻微或无病变。乙型肝炎临床治愈的提出不仅是近期停药的可信标准,而且与远期预后的改善密切相关。Kim等<sup>[18]</sup>对应用NAs治疗的5409例CHB患者进行平均约6年的随访中,有110例患者获得HBsAg清除,且在获得清除的患者中停药1年、2年、3年的病毒学持续应答(HBV DNA低于检测下限)率均在90%以上。已有不同的文献报道获得HBsAg清除的患者远期肝硬化及肝癌发生率大幅降低,Orito等<sup>[19]</sup>对602例CHB患者应用NAs治疗90个月的随访研究表明,共13例(2.2%)患者获得HBsAg清除,随访中无患者发生肝癌,在HBsAg未获得清除的患者中肝癌的发生率为6.3%,差异有统计学意义。

CHB患者HBsAg的自然清除率极低,Ari等<sup>[20]</sup>对1427例CHB患者进行20年的随访研究显示,HBsAg自发清除者仅占1%/年。在NAs治疗的相关报道中HBsAg清除率接近自然清除率,延长治疗未见显著提高<sup>[21]</sup>。应用PegIFN治疗的相关研究表明,HBsAg清除率略有提高,在一项回顾性研究中应用PegIFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g治疗HBeAg阳性CHB患者96周,HBsAg的清除率为12.2%<sup>[22]</sup>;在另一项研究中,HBeAg阴性CHB患者治疗48周,停药3年后HBsAg的清除率为8%<sup>[23]</sup>。上述研究均为NAs或IFN单药固定疗程,总体HBsAg的清除率较低。

目前以HBsAg清除作为主要研究目标的大型研究仅见于Marcellin等<sup>[24]</sup>进行的一项多中心、随机、前瞻性研究,共纳入740例CHB患者(包括HBeAg阳性和HBeAg阴性的CHB患者),按1:1:1:1随机入组。A组应用TDF + PegIFN $\alpha$ -2a联合治疗,B组联合治疗16周后单用TDF,C组单用PegIFN $\alpha$ -2a治疗,3组均治疗48周后停药并随访至72周,D组为TDF长期治疗组。结果显示HBsAg清除均见于以PegIFN为基础的治疗组(A、B、C组),其中HBsAg清除比例最高的是A组(9.0%),即长疗程联合治疗组,B组HBsAg清除率为2.8%,尽管D组(TDF单药组)在抑制HBV DNA方面有优势,但尚无1例HBsAg清除发生。该研究与既往PegIFN $\alpha$ -

2a治疗HBeAg阳性CHB患者的III期临床研究有类似的研究设计,后者以HBeAg转换为主要研究目标,尚未得到有统计学意义的结果,因此未推荐联合治疗,但联合治疗组在减少耐药发生方面有显著优势。上述两个大型、全球多中心的研究表明联合治疗不仅能减少耐药发生率,甚至在HBsAg清除方面比PegIFN或NAs单药治疗更有优势,可能更值得借鉴。

目前我国专家也针对HBsAg的清除进行了许多探索,一项多中心、开放性、前瞻性研究入组HBeAg阳性经NAs治疗后部分应答(HBV DNA <200 IU/ml且HBeAg消失)的CHB患者303例,随机按1:1分为2组,序贯至PegIFN $\alpha$ -2a治疗48周组或96周组(2组在前12周均继续联合应用NAs治疗),比较不同疗程下患者HBsAg清除率的差异。目前的分析结果表明48周时HBsAg血清学清除率和转换率分别为16.3%和14.4%,96周时HBsAg血清学清除率和转换率分别为21.3%和16%。进一步对疗效进行分析发现,基线HBsAg < 1500 IU/ml与治疗48周HBsAg清除显著相关,治疗24周时HBsAg < 200 IU/ml与治48周时HBsAg清除显著相关。表明经NAs治疗部分有效的患者,序贯或者联合应用PegIFN可获得一定几率的HBsAg清除,但总体清除率较低。基线及24周HBsAg低水平的人群更易获得HBsAg清除。在研究中共10.6%的患者发生病毒学突破(HBV DNA较最低值上升> 1 log<sub>10</sub> IU/ml),分析其96周疗效较48周提升不显著可能与部分患者HBV DNA控制不佳有关,如果联合治疗至96周疗效是否有所提升值得进一步思考<sup>[25,26]</sup>。这提示为了实现我国慢性乙型肝炎防治指南中提及的“对于部分适合的患者应尽可能追求CHB的临床治愈”,可以根据治疗不同节点HBsAg的水平对患者进行优化,对HBsAg低水平的优势人群进行适当延长治疗有可能会提高HBsAg的清除率。

综上所述,目前认为HBsAg是由HBV复制的根源cccDNA编码的、在血清中表达数量最多且最早出现的HBV标志物,在治疗过程中极难清除,近期的研究也表明其与抗病毒疗效密切相关,且HBsAg定量下降与干扰素应用相关。众所周知,CHB是一种免疫相关的疾病,目前还缺乏可靠的免疫学指标对治疗策略进行指导和疗效预测。HBsAg水平的检测因其可精确定量、简单、易重复,且与抗病毒的疗效密切相关,在临床上特别是在以干扰素治疗为基础的研究中可作为免疫相关的替代指标用于疗效评估及预测。但总结既往的文献报道可发现,在干

扰素相关的临床研究中往往是阴性预测价值较高,特别是以HBsAg清除为主要研究目标的大型、多中心、前瞻性研究目前还较少,故关于HBsAg清除预测的疗程节点及水平尚不统一。另外由于HBV基因型不同以及S区存在变异等问题,HBsAg的水平并不总能反映病毒的复制和疾病的状况,在今后的研究中值得进一步思考。

## 参考文献

- [1] Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "new" antigen in leukemia sera[J]. JAMA, 1965, 191: 541-546.
- [2] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[S]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [3] Chuaypen N, Sriprapun M, Praianantathavorn K, et al. Kinetics of serum HBsAg and intrahepatic cccDNA during pegylated interferon therapy in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 2017, 89(1): 130-138.
- [4] 何敏, 罗福东. 化学发光免疫分析与酶联免疫吸附试验检测血清HBsAg及HBsAb的结果比较[J]. 广东医学, 2014, 35(12): 1900-1901.
- [5] Zhou B, Liu M, Lv G, et al. Quantification of hepatitis B surface antigen and E antigen: correlation between Elecsys and architect assays[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(6): 422-429.
- [6] 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年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [7] Zeng LY, Lian JS, Chen JY, et al. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: A Chinese perspective study[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(27): 9178-9184.
- [8] Larsson SB, Eilard A, Malmström S, et al. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers[J]. Liver Int, 2014, 34(7): e238-e245.
- [9] Chuaypen N, Sriprapun M, Praianantathavorn K, et al. Kinetics of serum HBsAg and intrahepatic cccDNA during pegylated interferon therapy in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 2017, 89(1): 130-138.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [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.
- [13] Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference[J]. J Hepatol, 2015, 63(5): 1238-1253.
- [14] Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, et al. Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected

- by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D[J]. Liver Int,2013,33(4):580-585.
- [15] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA[J]. Science, 2014,343(6176):1221-1228.
- [16] Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir[J]. J Hepatol,2011,54(3):449-454.
- [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.
- [18] Kim GA, Lim YS, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability[J]. Gut,2014,63(8):1325-1332.
- [19] Orito E, Hasebe C, Kurosaki M, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic hepatitis B virus patients during nucleoside/nucleotide analog therapy[J]. Hepatol Res,2015,45(8):872-879.
- [20] Ari A, Çalik Ş, Tosun S, et al. A persistently low HBV DNA level is a predictor of spontaneous HBsAg clearance in patients with chronic hepatitis B[J]. Turk J Med Sci,2016,46(1):48-52.
- [21] Marcellin P GE, Flisiak R, Trinh H, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials[J]. Hepatology,2014,60:313A-314A.
- [22] Li MH, Zhang L, Qu XJ, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen level in chronic hepatitis B patients who achieved hepatitis B surface antigen loss during pegylated interferon alpha-2a treatment[J]. Chin Med J (Engl),2017,130(5):559-565.
- [23] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a[J]. Gastroenterology,2009,136(7):2169-2179.
- [24] Marcellin P, Ahn SH, Ma X, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon alpha-2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology,2016,150(1):134-144.
- [25] Ren H, Hu P, Chen XY, et al. Switching to PegIFN a-2a in NUC treated CHB patients(NEW SWITCH study): comparison 48 and 96 weeks[J]. Hepatol Int,2016,10:O101.
- [26] Hu P, Shang J, Zhang W, et al. Predictive value of baseline and on-treatment qHBsAg level in HBeAg positive CHB patients who switched from NUCs to pegylated interferon a-2a: a further analysis from New Switch study[J]. J Hepatol,2015,62(Suppl):S251.

收稿日期: 2017-06-04

齐健,陈新月. HBsAg在慢性HBV感染中的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(4):22-26.