

# HBeAg阴性慢性乙型肝炎 抗病毒治疗研究进展

王静月, 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, 其中HBeAg阴性慢性乙型肝炎占慢性HBV感染者的比例正逐年升高, 对我国的卫生安全造成严重危害。近年来国内外指南建议慢性乙型肝炎的治疗终点提升至HBsAg清除, 但现有药物很难实现。本文将对HBeAg阴性慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究现状及HBsAg清除相关优化治疗策略进展进行综述。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 干扰素 $\alpha$ ; 抗病毒治疗; HBsAg清除

## Antiviral therapy for HBeAg-negative chronic hepatitis B

WANG Jing-yue, 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 China. The proportion of HBeAg-negative chronic hepatitis B which do harm to the security of public health in China has been rising year by year. In recent years, some domestic and foreign guidelines advised that the end point of therapy for HBeAg-negative chronic hepatitis B should be the HBsAg loss. However, it is hard to achieve by pegylated interferon or nucleos(t)ide analogue. This article reviewed the present status of antiviral therapy for HBeAg negative chronic hepatitis B and the progress of optimal treatment strategies to achieve HBsAg loss.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Interferon-alpha; Antiviral therapy; HBsAg loss

我国现有慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者约2000万<sup>[1]</sup>, 其中HBeAg阴性CHB患者约占53.7%<sup>[2]</sup>, 且近年比例有上升趋势。这些患者多历经了免疫耐受期、免疫活动期和非活动期, 故具有年龄大、病程长、肝纤维化程度重的特点<sup>[3]</sup>。现多项指南将HBeAg阴性CHB停药终点提升到获得HBsAg清除, 但现有治疗手段下HBsAg清除率较低, 大部分患者需要长期服用核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogue, NA]维持治疗以避免停药复发, 但长期服药又可能带来耐药问题。近年来, 多项国内外抗病毒策略优化研究的总体结果比以往固定疗程、单一用药[NA或聚乙二醇化干扰素(pegylated interferons, PegIFN)]的HBsAg清除率有所提高, 对HBeAg阴性CHB抗病毒治疗具有重要借鉴意义, 故本文就其治疗研究进展综述如下。

### 1 HBeAg 阴性 CHB 的治疗终点及可行性

HBeAg阴性CHB通常是病毒在宿主免疫压力下或自发性发生前C及(或)BCP区变异<sup>[4,5]</sup>, 导致

HBeAg不表达或低表达。虽然HBeAg阴性CHB患者血清HBV DNA和ALT水平较HBeAg阳性患者低<sup>[6]</sup>, 但其平均年龄大<sup>[7]</sup>、肝纤维化程度重<sup>[8]</sup>且受到病毒前C/BCP区变异影响, 发生肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险显著升高(20.5% vs 8.7%)<sup>[9-12]</sup>。因此对HBeAg阴性CHB患者进行有效的抗病毒治疗具有重要意义。

1.1 从中国《慢性乙型肝炎防治指南》看HBeAg阴性CHB的治疗终点 中国2005年版《慢性乙型肝炎防治指南》(以下简称CHB指南)<sup>[13]</sup>将HBeAg阴性CHB的治疗终点定为“HBV DNA低于检测下限、ALT恢复正常水平”, 推荐NA治疗“疗程至少1年”。依据该指标, 停药后病毒学复发率为52%~97%<sup>[14-17]</sup>。2010年CHB指南在仍以“HBV DNA低于检测下限、ALT正常”为停药指标情况下, 将NA疗程调整为达标后再“巩固1年半”且“总疗程至少已达到2年半”<sup>[18]</sup>。尽管延长了疗程, 停药复发率未见减少: 单用NA长疗程(2~8年)治疗后停药1年病毒学复发率约40%~90%(表1)。为了避免复发, 临床多以NA长期维持治疗, 但长期治疗中不可避免NA耐药问题(表1)。另有

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.04.006

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(首发2016-1-2183); 首都临床特色应用研究与成果推广(Z161100000516018)

通讯作者: 陈新月 Email: chenxydoc@163.com

表 1 HBeAg 阴性 CHB 患者经不同药物长期治疗复发率、耐药率及疗效 (%)

药物名称	病毒学复发率*	临床复发率**	耐药率 (2年/5年) [21]	HBsAg清除率 [22]
拉米夫定 (LAM)	43.6 <sup>[23]</sup>	35.7 <sup>[24]</sup>	38/70	0.0
替比夫定 (LdT)	48.7 <sup>[25]</sup>	36.7 <sup>[24]</sup>	17/-	0.5
阿德福韦酯 (ADV)	61.4 <sup>[16]</sup>	45.0 <sup>[26]</sup>	3/29	5.0
恩替卡韦 (ETV)	91.4 <sup>[27]</sup>	45.3 <sup>[24]</sup>	0.5/1.2	0.0
替诺福韦 (TDF)	69.0% <sup>[28]</sup>	52 <sup>[28]</sup>	-/-	1.1

注: \* 停药后 1 年, 经 LAM/ADV 治疗者 HBV DNA  $\geq 10^4$  拷贝/ml, 经 ETV/LdT/TDF 治疗者 HBV DNA  $\geq 2000$  IU/ml; \*\* 停药后 1 年, 病毒学复发伴有血清 ALT  $> 2 \times$  ULN; “-” 为无相关数据

文献表明, 单用PegIFN $\alpha$ -2a和PegIFN $\alpha$ -2b治疗虽然不会出现耐药, 但治疗1年、停药半年后病毒学复发率仍为69.6%<sup>[19]</sup>及37.5%<sup>[20]</sup>, 说明以病毒学抑制及ALT复常作为HBeAg阴性CHB治疗终点并不可靠。

1.2 以HBsAg清除作为HBeAg阴性CHB治疗终点的可行性 2015年中国CHB指南<sup>[22]</sup>中关于CHB治疗目标的最大亮点是提出了临床治愈的观点, 即“持续病毒学应答且HBsAg阴转或伴抗-HBs阳转、ALT正常、肝组织病变轻微或无病变”, 并具体对HBeAg阴性CHB提出应达到HBsAg清除并至少以NA巩固1年半。实际上, 在2012年欧洲肝病研究学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 年会<sup>[29]</sup>就已经提出将HBsAg清除作为“理想的治疗终点”。HBsAg清除者相对仅HBeAg转换及DNA抑制者能获得更大预后改善, 其HCC发生率较未清除者低60倍, 且肝脏组织学改善率显著增高 (70% vs 30%)<sup>[30]</sup>。并且, HBsAg清除者停药后持续病毒学应答率较高, 停药随访1年及3年分别为90.4%及93.9%<sup>[31]</sup>。因此, 获得HBsAg清除才是HBeAg阴性CHB可靠的停药标准, 2015版CHB指南也要求对适合的患者尽可能追求HBsAg清除。然而哪些是适合的患者? 如何尽可能追求? 仍缺乏相应指标以指导临床实际操作。

从既往研究看, NA及PegIFN单药治疗HBsAg清除率都极低, NA治疗48周HBsAg清除率接近于自然清除率 ( $< 1\%$ )<sup>[31]</sup>, 延长疗程无明显提升; PegIFN治疗48周随访1~3年, HBsAg清除率约3%~8%<sup>[19]</sup>, 较NA高。但限于现有的循证医学证据, 2015版CHB指南在对HBeAg阴性CHB以PegIFN治疗的推荐意见是“若经过12周治疗未发生HBsAg定量的下降, 且HBV DNA较基线下降 $< 2 \times \log_{10}$  IU/ml, 建议停用IFN改用NAs治疗”, 即给出的是阴性预测指标, 而缺乏尽可能追求HBsAg清除的阳性预测指标。以NA治疗则建议“达到HBsAg消失且HBV DNA低于检测下限, 再巩固治疗1年半可考虑停药”, 然而该推荐意见参考文献<sup>[32,33]</sup>对巩

固治疗的研究对象并非HBsAg清除人群。该指南对获得HBsAg清除率更高的PegIFN仅提出否定预测指标, 而对NA治疗提出HBsAg清除的要求, 可能造成临床工作者的困惑。

## 2 关于 HBsAg 清除 / 转换的 CHB 治疗方案的优化研究

目前直接针对HBeAg阴性CHB患者、以追求HBsAg清除为目标的前瞻性、大样本的临床研究极少, 但针对CHB总体人群 (包括HBeAg阳性及阴性CHB) 的优化治疗研究表明可提高HBsAg清除率, 对HBeAg阴性CHB人群具有重要借鉴意义。

2.1 NA与PegIFN起始联合治疗 Marcellin等<sup>[34]</sup>的研究是第一次直接以HBsAg清除为目标的大型、多中心、前瞻性研究。其将CHB患者随机分为4组, 分别为起始TDF + PegIFN联合治疗组 (A组)、单用PegIFN组 (B组)、联合治疗16周后序贯TDF治疗组 (C组) 及单用TDF组 (D组), A、B、C组治疗48周后停药随访24周, D组长期口服TDF治疗。结果示: 72周时A组HBsAg清除率为9.1%, 显著高于B、C、D组 (分别为0、2.8%及2.8%)。该研究表明HBsAg清除均发生在应用PegIFN治疗组, 在PegIFN治疗组中相对长疗程的联合治疗组疗效更优。长期TDF治疗尽管病毒学抑制率较好, 但无一例患者获得HBsAg清除。

2.2 NA治疗中加用短程PegIFN治疗 (ARES) ARES研究是针对HBeAg阳性CHB在NA诱导后短期阶段加用PegIFN拟提高疗效的开放性、探索性研究。具体设计为: 对HBeAg阳性CHB患者予ETV治疗24周后分为2组, 分别加用PegIFN联合或单用ETV继续治疗24周, 48周时获得应答 (HBeAg清除及DNA  $< 200$  IU/ml) 的患者予ETV巩固治疗24周后停药, 未获应答者继续口服ETV维持。结果示: 24周后, 加用PegIFN组的应答率较单用ETV组上升更迅速, 在72周时差异有统计学意义, 但48周及96周时与单用ETV组无统计学差异<sup>[35]</sup>。该研究在加用PegIFN期间两组患者病毒及血清学指标下降程度均

有显著差异,最终未达预期目标可能与联合PegIFN疗程(24周)及巩固疗程(24周)均较短有关。但该研究仍有很好的启示:加用PegIFN期间HBV DNA、HBeAg及HBsAg水平的下降幅度有明显优势;停药随访提示加用PegIFN可减少复发。联合治疗有助于提升疗效。

**2.3 经NA治疗后序贯PegIFN治疗(New Switch)** New Switch研究是在NA治疗有效基础上,争取HBsAg清除的开放性临床研究。纳入基线HBeAg阳性、经NA治疗后获得HBV DNA抑制且HBeAg清除的患者,分别予PegIFN序贯治疗48周及96周。结果示:治疗结束时,48周组及96周组HBsAg清除率分别为16.3%及21.3%,持续病毒学抑制率( $\text{DNA} \leq 200 \text{ IU/ml}$ )分别为88.9%及85.3%,停药随访1年,HBsAg清除率为9.8%及15.3%,持续病毒学抑制率降为59.6%及64.0%<sup>[36]</sup>。其中,基线HBsAg  $< 1500 \text{ IU/ml}$ 及 $\geq 1500 \text{ IU/ml}$ 的患者48周HBsAg清除率分别为25.4%及3.0%,治疗24周后HBsAg  $< 200 \text{ IU/ml}$ 及 $\geq 200 \text{ IU/ml}$ 者清除率分别为40.4%及0.0%。该策略治疗96周的HBsAg清除率比48周仅提高了5%,其结果可能与序贯治疗策略中停用NA导致病毒学反弹有关。该研究还提示:HBsAg定量水平可以在一定程度上预测疗效,有助于临床筛选适合PegIFN治疗以追求HBsAg清除的患者。

**2.4 PegIFN延长疗程(PegBeLiver)** PegBeLiver研究对HBeAg阴性CHB患者分别予PegIFN $\alpha$ -2a治疗48周及96周。结果示:停药并随访1年后,48周组及96周组获得持续病毒学抑制率分别为11.8%及28.8%,HBsAg清除率分别为0.0%及5.8%,表明延长疗程疗效更佳。24周HBsAg下降 $\geq 10\%$ 者相对 $< 10\%$ 者在停药1年后获得持续病毒学抑制的比例较高(48周组:17% vs 9%; 96周组:58% vs 12%)<sup>[37]</sup>,提示HBsAg下降幅度对疗效具有预测价值,且在长疗程组这种差异更显著。因此,HBsAg下降明显者更值得延长治疗。

**2.5 针对HBeAg阴性CHB的联合治疗及延长疗程** 在针对HBeAg阴性CHB患者的多项联合治疗研究中,Takkenberg等对48例患者给予PegIFN及ADV治疗48周后,HBsAg清除率为6.2%,停药随访2年HBsAg清除率提升至16.7%<sup>[38]</sup>。曹振环等<sup>[39]</sup>将联合疗程延长至96周,96周获得HBsAg清除者可停药随访,未获得HBsAg清除的患者仅停用PegIFN而继续NA维持。48周及96周时HBsAg清除率分别为16%及28%,停药随访24周HBsAg清除率提升至32%。这些研究均提示在HBeAg阴性CHB人群中联合治疗及

延长疗程均能提升疗效。

### 3 针对现有治疗方案的思考与分析

**3.1 固定疗程可能限制了疗效最大化** 上述研究设计为了比较不同方案对疗效的影响,根据统计学的对照原则,为尽可能减少其他干扰因素将疗程固定,但在临床实际中,患者个体化差异明显,治疗应答速度及程度不同,因而固定疗程难以实现最佳治疗目标,并可能由于过早停药而出现复发。因此在临床抗病毒治疗中,需根据患者应答情况灵活处理,定目标不定疗程,在安全、有效的原则下适当延长治疗。

**3.2 NA是抑制HBV复制的基础, PegIFN是获得HBsAg清除的关键** 以往对NA及PegIFN联合治疗是否增加血清学应答率的争议较多,而上述临床研究均表明联合治疗(初始联合、阶段联合或序贯)较单药治疗可获得更高的HBsAg清除率。PegIFN及NA两大类药物抗病毒机制不同,从理论上说具有互补作用。PegIFN可诱导细胞合成多种抗病毒蛋白抑制HBV DNA复制,同时也能发挥免疫调节作用,增加NK细胞、巨噬细胞和T细胞的活性以达到抗病毒目的<sup>[40]</sup>,但持续使用PegIFN将使IFN- $\text{I}$ 受体敏感度下降、减少抗病毒基因表达<sup>[41]</sup>,并消耗HBV特异性 $\text{CD8}^+$  T细胞功能<sup>[42]</sup>。加用PegIFN可减少NA耐药<sup>[14,43]</sup>,而NA抑制HBV DNA的作用较PegIFN快速、强效<sup>[22]</sup>,并可有效恢复 $\text{CD8}^+$  T细胞功能<sup>[44]</sup>。故两者联合用药可在长期无病毒血症、持续耗竭cccDNA的基础上减少耐药和复发,并上调抗HBV特异性免疫功能。因此,在现有治疗手段下采用联合治疗的策略,理论上更有助于HBsAg的清除。

**3.3 HBsAg定量有利于对优势人群的筛选** HBV引起的免疫应答是发生肝细胞损伤及炎症发生的主要机制,但尚缺乏直接可靠的免疫学指标。血清HBsAg定量是肝内cccDNA转录的标志,可反映宿主免疫对病毒活动的抑制情况<sup>[45]</sup>,且可进行精确定量、重复测定,因而临床上常用HBsAg进行疗效预测。既往研究表明HBsAg高水平可作为疗效的阴性预测指标,如在2015年CHB指南中<sup>[22]</sup>对HBeAg阳性患者“经过24周治疗HBsAg定量仍 $> 20000 \text{ IU/ml}$ ”和HBeAg阴性患者“若经过12周治疗未发生HBsAg定量的下降,且HBV DNA较基线下降 $< 2 \log_{10} \text{ IU/ml}$ ”,均建议停用PegIFN改用NA治疗。近期关于HBsAg定量阳性预测作用的研究受到关注。Brunetto等<sup>[46]</sup>研究显示HBeAg阴性CHB患者经PegIFN治疗48周后HBsAg  $< 10 \text{ IU/ml}$ 者随访3年HBsAg清除率为52%,显著高于HBsAg  $> 10 \text{ IU/ml}$ 者(仅2%)。New Switch<sup>[36]</sup>及PegBeLiver研

究<sup>[37]</sup>也表明基线和治疗中HBsAg定量及下降幅度与HBsAg清除显著相关。因此HBsAg低水平以及下降幅度较大者可作为追求HBsAg清除的优势人群。

综上所述, HBsAg清除/转换是HBeAg阴性CHB可靠的治疗终点, 但现有药物单药治疗疗效有限。临床中可采用个体化治疗策略, 在安全、有效的原则下联合NA及PegIFN治疗, 根据患者HBsAg定量或下降幅度调整疗程以尽可能追求HBsAg清除。

## 参考文献

- [1] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1): 3-4.
- [2] Lu FM, Li T, Liu S, et al. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection in China[J]. J Viral Hepat, 2010, Suppl 1: 4-9.
- [3] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2009, 49(5 Suppl): S45-S55.
- [4] Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Biologic properties of hepatitis B viral genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame[J]. Virology, 1997, 233(2): 374-381.
- [5] Moriyama K, Okamoto H, Tsuda F, et al. Reduced precore transcription and enhanced core-pregenome transcription of hepatitis B virus DNA after replacement of the precore-core promoter with sequences associated with e antigen-seronegative persistent infections[J]. Virology, 1996, 226(2): 269-280.
- [6] 严海明, 申淑怡, 叶一农, 等. E抗原阴性慢性乙型肝炎临床特征及血清学指标的分析[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(7): 878-879, 886.
- [7] 李武, 何贵清, 段丽芳, 等. 1829例HBeAg阳性慢性乙型肝炎的临床特点分析[J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(3): 72-75.
- [8] 唐奇远, 何清, 艾书玲, 等. HBeAg阳性和HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者血清学指标及肝组织病理学比较[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(1): 37-40.
- [9] Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview[J]. J Hepatol, 2003, 39 Suppl 1: S160-S163.
- [10] Li W, Chen G, Yu X, et al. Accumulation of the mutations in basal core promoter of hepatitis B virus subgenotype C1 increase the risk of hepatocellular carcinoma in Southern China[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(6): 1076-1085.
- [11] Lyu H, Lee D, Chung YH, et al. Synergistic effects of A1896, T1653 and T1762/A1764 mutations in genotype c2 hepatitis B virus on development of hepatocellular carcinoma[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(3): 219-224.
- [12] 贾莹, 徐京杭, 王军, 等. HBeAg阴性慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化临床特点分析[J]. 传染病信息, 2011, 24(3): 176-178.
- [13] 中华医学会肝病学分会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- [14] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2004, 351(12): 1206-1217.
- [15] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1011-1020.
- [16] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2005, 352(26): 2673-2681.
- [17] Shouval D, Lai CL, Chang TT, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy[J]. J Hepatol, 2009, 50(2): 289-295.
- [18] 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(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [19] 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.
- [20] Papadopoulos VP, Chrysagis DN, Protopoulos AN, et al. Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomised study[J]. Med Sci Monit, 2009, 15(2): CR56-CR61.
- [21] Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach[J]. Gastroenterology, 2008, 134(2): 405-415.
- [22] 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.
- [23] Liu F, Wang L, Li XY, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(3): 456-460.
- [24] Lin CC, Bair MJ, Chen CJ, et al. Off-treatment efficacy of 3-year nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2016, 32(1): 10-15.
- [25] Chen DB, Chen YM, Liu J, et al. Durability of efficacy after telbivudine off-treatment in chronic hepatitis B patients[J]. J Clin Virol, 2014, 59(1): 50-54.
- [26] Hadziyannis SJ, Sevastianov V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir[J]. Gastroenterology, 2012, 143(3): 629-636.
- [27] Seto WK, Hui AJ, Wong VW, et al. 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.
- [28] Jeng WJ, Chen YC, Sheen IS, et al. Clinical Relapse After Cessation of Tenofovir Therapy in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(12): 1813-1820.
- [29] 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.
- [30] Moucari R, Korevaar A, Lada O, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study[J]. J Hepatol, 2009, 50(6): 1084-1092.
- [31] 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.
- [32] 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.

- [33] Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatology*,2013,58(6):1888-1896.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] HU P. Increased and sustained HBsAg loss in HBeAg positive CHB patients switched from NUC to Peg-IFN alfa-2a: A randomised open label trial (NEW SWITCH study) [Z]. In the Liver Meeting 2016: American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, the United States,2016,Oral presentation 69.
- [37] Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo GG, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Gut*,2013,62(2):290-298.
- [38] Takkenberg RB, Jansen L, de Niet A, et al. Baseline hepatitis B surface antigen (HBsAg) as predictor of sustained HBsAg loss in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon-alpha2a and adefovir[J]. *Antivir Ther*,2013,18(7):895-904.
- [39] 曹振环, 马丽娜, 柳雅立, 等. 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a联合阿德福韦酯治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的临床研究[J]. *中华肝脏病杂志*,2013,21(7):498-501.
- [40] Rang A, Bruns M, Heise T, et al. Antiviral activity of interferon-alpha against hepatitis B virus can be studied in non-hepatic cells and is independent of MxA[J]. *J Biol Chem*,2002,277(10):7645-7647.
- [41] Sandler NG, Bosinger SE, Estes JD, et al. Type I interferon responses in rhesus macaques prevent SIV infection and slow disease progression[J]. *Nature*,2014,511(7511):601-605.
- [42] Penna A, Laccabue D, Libri I, et al. Peginterferon-alpha does not improve early peripheral blood HBV-specific T-cell responses in HBeAg-negative chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*,2012,56(6):1239-1246.
- [43] 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.
- [44] 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 e969.
- [45] Brunetto MR. A new role for an old marker, HBsAg[J]. *J Hepatol*,2010,52(4):475-477.
- [46] 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.

收稿日期: 2017-06-13

王静月, 陈新月. HBeAg阴性慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(4):38-42.