

慢性乙型肝炎临床治愈研究进展

张珊, 孙静, 邢卉春 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病三科, 北京 100015)

摘要: 慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染严重威胁人类健康。探讨慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 抗病毒治疗方案可使更多患者临床获益。核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]及干扰素类(interferon, IFN)为目前主要的抗病毒药物, CHB患者经规范治疗可有效抑制病毒复制、控制疾病进展。但这两类药物均无法直接作用于肝细胞内的cccDNA, CHB难以实现彻底治愈。目前部分合适的CHB患者可追求临床治愈(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)。无论是IFN还是NAs, 单一用药方案很难达到临床治愈, 新型抗HBV药物多处于临床前期, 目前现有抗病毒治疗方案的优化是临床研究关注的问题。NAs经治患者联合或序贯IFN治疗可提高病毒学应答率及HBeAg血清学转换率, 使更多患者实现临床治愈。影响HBsAg清除的因素较多, 筛选有利于获得临床治愈患者的特征及制定个体化治疗方案仍需深入研究。

关键词: 肝炎, 乙型; 临床治愈; 联合治疗; 序贯治疗; 乙型肝炎病毒表面抗原清除

Progress on clinical cure of chronic hepatitis B

ZHANG Shan, SUN Jing, XING Hui-chun (Department of Hepatology Division 3, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Chronic hepatitis B virus (HBV) is a serious threat to human health. It is still necessary to explore the antiviral treatment for chronic hepatitis B (CHB) to benefit more patients. Nucleos(t)ide analogue (NAs) and interferon (IFN) are the main antiviral drugs. Standardized treatment for patients with CHB can effectively inhibit viral replication and control the progress of the disease. However, these two drugs cannot directly affect cccDNA in liver cells, and it is difficult to cure CHB completely. Some suitable patients with CHB can pursue clinical cure (continuous virological response and HBsAg eliminated or accompanied by anti-HBs positive, normal ALT, slight or no inflammation of liver tissue). Whether IFN or NAs, single drug therapy is difficult to achieve clinical cure. Most new anti-hepatitis B virus drugs are in the pre-clinical stage, which is not available. Currently, the optimization of the existing antiviral treatment scheme is a concern of various clinical studies. In the current treatment strategies, NAs treated patients with sequential or combining IFN may improve the virological response rates and HBeAg serological conversion rate, which can make more patients achieve clinical cure. It has been found that there are many factors influencing HBsAg clearance. It is necessary to further study the characteristics of patients who are promising to clinical cure and to formulate individualized treatment plans.

Key words: Hepatitis B; Clinical cure; Combination therapy; Sequential therapy; Clearance of HBsAg

随着抗病毒药物的应用及乙肝疫苗的普及, 慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染率有所下降, 但目前全球每年仍有约65万人死于HBV感染导致的肝炎肝硬化、肝细胞癌和肝功能衰竭等终末期肝病^[1], 慢性HBV感染仍严重危害人类健康。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的

长期迁延不愈是肝炎肝硬化和肝细胞癌发生的重要因素。为预防肝炎肝硬化及肝细胞癌的发生, 治疗慢性HBV感染是最为关键的措施。目前经抗病毒治疗可使大多数患者的病情得到控制, 但长期用药带来生活上的不便及经济负担使得多数患者渴望获得临床治愈, 实现停药的目标。本文主要就现有抗病毒药物不同治疗方案的临床治愈现状进行综述。

1 临床治愈概念的提出

CHB的治疗目标最初为追求ALT复常、控制炎症, 后为抑制HBV复制、争取HBeAg血清学转换,

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.04.009

基金项目: 吴阶平医学基金会 (LDWJPMF-103-17001); 北京市医院管理局扬帆计划 (xmlx201837); “十三五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治项目 (2018ZX10302206-003-006)

通讯作者: 邢卉春 Email: hchxing@sohu.com

目前部分患者甚至可努力获得HBsAg清除/转换以达到临床治愈^[2]。《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[3]对治疗终点进行了3个层次的描述:①理想的终点,即HBeAg阳性与HBeAg阴性患者停止使用抗病毒药后获得持久的HBsAg清除,可伴或不伴HBsAg血清学转换;②满意的终点,即HBeAg阳性患者停药后获得持续的病毒学应答、ALT复常并伴有HBsAg血清学转换,HBeAg阴性患者停药后获得持续的病毒学应答和ALT复常;③基本的终点,即如无法获得停药后持续应答,抗病毒治疗期间长期维持病毒学应答,HBV DNA低于检测下限。指南在理想终点的基础上提出慢性HBV感染的“临床治愈”(clinical cure):即持续病毒学应答且HBsAg清除或伴有抗-HBs阳转,炎症指标及组织学指标改善(ALT正常、肝组织病变轻微或无病变),同时提出“对于部分适合的患者应尽可能追求CHB的临床治愈”。目前抗HBV药物不能直接作用于肝细胞内cccDNA,加之尚缺乏公认的cccDNA定量检测技术,彻底清除肝细胞内cccDNA、实现HBV感染的彻底治愈是难以达到的目标,而更现实的目标是临床治愈。

HBsAg清除/转换的CHB患者常伴随持续病毒学应答的发生,这意味着肝脏炎症的缓解和组织学改善,这类患者终末期肝病的发生率大幅降低,长期预后也显著改善,最为接近“治愈”^[4],但肝细胞内可能仍持续存在HBV cccDNA,在免疫抑制剂、放射治疗或化学治疗等情况下可出现免疫再激活,故仅称之为“临床治愈”。有研究显示,HBsAg消失10年后,约14%患者肝脏中仍可检测出cccDNA^[5]。以cccDNA反映感染的肝细胞数量更精确,最近的研究表明,HBsAg含量与cccDNA水平相关^[6,7]。血清HBsAg的下降可能代表具有转录活性的cccDNA的下降,HBsAg下降和持续性应答的关联在不同基因型中均已观察到。在临床实践中,标准化商业分析化验已使HBsAg的定量检测方便可行。到目前为止,已有证据表明在CHB患者中HBsAg定量可被用于预测持续性应答而不管HBeAg状态如何,且对于HBeAg阴性患者来说HBsAg定量还可用于明确IFN治疗12个月后是否需停药^[8,9]。故联合监测HBsAg和HBV DNA水平来反映慢性HBV感染者的病毒复制状态及准确判断抗病毒的疗效更为可靠。指南中提出将HBsAg消失作为临床治愈的指标之一也是对HBsAg在乙型肝炎抗病毒疗效评价方面地位的肯定。

2 目前临床中使用的抗病毒药物

目前慢性HBV感染者抗病毒治疗的药物主要包

括干扰素类(interferon, IFN)及核苷(酸)类抗病毒药[nucleos(t)ide analogues, NAs]。干扰素具有抗病毒及免疫调节的双重作用,已有多年的临床应用历史,是传统的抗病毒治疗用药,其优势为疗程有限,停药后可长期保持应答。与NAs治疗相比,聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PegIFN)治疗具有更低的肝细胞癌发生率^[10],但其不良反应使部分患者不能耐受,对HBV DNA的抑制程度较NAs差。HBeAg阴性CHB患者在单用PegIFN α -2a治疗1年后仅30%能够实现持续病毒学应答,3%~4%可实现HBsAg血清学转换^[11]。NAs自1998年开始应用于临床抗病毒治疗,其服用方便、不良反应小,接受NAs治疗的患者大多只能达到基本终点,且多数仍在长期服药,而长期用药带来的经济负担、心理负担及不可避免的耐药性问题不容忽视。无论是IFN还是NAs,单一用药方案都很难达到理想治疗终点。为了使更多患者能够临床获益,筛选出“适合的患者”并“应尽可能追求CHB的临床治愈”达到安全停药标准是各临床研究关心的问题。

IFN和NAs的抗病毒作用机制不同,IFN的免疫调节作用主要是通过增强HBV特异性细胞毒性T淋巴细胞的功能,从而增强机体的免疫功能;而抗病毒作用是通过干扰素受体经信号转导等一系列生物化学过程启动多种抗病毒蛋白的合成,从而对HBV的复制和转录等重要生物学过程产生抑制,以达到抗病毒及免疫调节的双重作用^[12]。而NAs主要是通过竞争性抑制HBV DNA多聚酶及反转录酶直接抑制病毒复制,进而改善肝组织炎症。NAs对病毒复制的抑制作用能够有效减少肝细胞表面病毒蛋白质的合成,恢复免疫应答并优化干扰素的免疫调节作用以清除HBV感染的肝细胞,为IFN和NAs联合治疗CHB提供了理论依据^[13]。两类不同作用机制的药物可能存在协同作用,比单药治疗更利于HBsAg的下降及清除,从而实现临床治愈。NAs强效抑制HBV复制的作用可直接增强PegIFN诱导的固有免疫激活效应^[14]。基于此,联合治疗或序贯治疗的临床研究已越来越多,以期能够明确合适的人群,安全快速地达到临床治愈。

3 序贯治疗或联合治疗的探索

临床上对于序贯/联合治疗的探索从未停止,近几年联合治疗取得了令人瞩目的成果。OSST研究^[15]为一项随机、多中心、开放性试验,共纳入200例恩替卡韦经治、HBV DNA < 1000拷贝/ml且HBeAg < 100 PEIU/ml的患者,随机接受PegIFN α -2a序贯治疗或恩替卡韦继续治疗48周。结果显示,

治疗48周后, PegIFN α -2a序贯治疗组患者的HBsAg清除率为9.3%, 而恩替卡韦继续治疗组无患者出现HBsAg清除。研究证实, NAs经治患者接受PegIFN α -2a治疗可实现较高比例的HBsAg清除。基线分层分析结果显示, 恩替卡韦治疗后HBeAg清除且HBsAg定量 < 1500 IU/ml的患者改用PegIFN α -2a 180 μ g/周治疗48周, HBsAg清除率可达25%, 该研究也显示PegIFN序贯治疗12周, HBsAg < 200 IU/ml的患者获得最佳疗效(HBeAg血清学转换率为66.7%, HBsAg转阴率为77.8%), 相反, HBsAg ≥ 1500 IU/ml的患者治疗12周HBsAg转阴率仅为1.7%。该研究表明, NAs病毒学治疗应答较好, 尤其是HBeAg清除且HBsAg定量水平低及HBsAg水平下降快的患者, 是PegIFN α -2a治疗的优势人群, 实现临床治愈的机会较高。SWAP研究和日本红十字会队列研究均显示PegIFN联合或序贯NAs药物治疗后, 早期HBsAg的下降可较准确地预测长期应答^[16,17]。

NEW-SWITCH研究^[18]是我国另一项全国多中心随机开放研究, 该研究对NAs治疗1~3年达到HBV DNA < 200 IU/ml及HBeAg清除的患者序贯PegIFN治疗48周, 可实现较高的HBsAg转阴率(16.2%)和血清学转换率(12.5%), 使用PegIFN前HBsAg低水平者有更高的HBsAg清除率。该研究显示基线HBsAg < 1500 IU/ml时加用IFN, 治疗24周后HBsAg < 200 IU/ml时再用24周IFN, HBsAg消失的阳性预测值为51%, 而其他未达标患者阴性预测值为95%。该研究还发现对于48周仍未获得HBsAg清除的患者, 继续治疗至72~96周, 仍有48.3%患者获得HBsAg清除。

在NAs抗病毒治疗的基础上, 序贯IFN治疗可使更多患者获得HBsAg下降及清除, 但有近30%的患者出现病毒学反弹, 如何在保持病毒学应答的基础上达到高HBsAg清除率仍需进一步研究。在一项多中心ARES研究中^[19], 175例HBeAg阳性的代偿期肝病患者, 接受24周ETV单药治疗后按1:1随机分为两组(联合24周PegIFN α -2a 180 μ g/周或继续ETV治疗)。两组的应答者(在治疗48周时, HBV DNA < 200 IU/ml, 伴HBeAg消失)均接受ETV巩固治疗至72周, 治疗结束后随访24周; 未应答者继续ETV治疗至96周。治疗48周时, 联合用药组应答率为19%, 而单药组应答率为10%, 两组患者HBeAg血清学转换率(17% vs 9%)、HBsAg < 1000 IU/ml比例(28% vs 18%)和HBV DNA < 20 IU/ml比例(61% vs 50%)的差异无统计学意义。联合用药组24周和48周时的病毒学和HBsAg、HBeAg下降方面改善

显著。该研究表明, 短期联合治疗的耐受性良好, 与单用ETV相比, HBeAg消失率及HBsAg下降率更高, 有助于采用NAs治疗的HBeAg阳性患者的停药。另有研究显示, 在PegIFN α 基础上加用ETV并未提高HBeAg血清学转换率以及HBsAg清除率^[20], 但仍需大样本研究进行验证。基于ARES的研究结果, 2012年PEGON联合PegIFN方案启动^[21], 该方案纳入NAs(ETV或TDF)治疗 > 1 年且HBV DNA < 2000 IU/ml的HBeAg阳性患者, 联合PegIFN治疗48周, 治疗终点为HBeAg血清学转换。该研究发现联合治疗组相较于NAs单一用药组可实现更高的HBeAg血清学转换(48周时15% vs 5%), 联合用药组0~48周HBsAg下降更快($-0.4 \log_{10}$ IU/ml vs $-0.15 \log_{10}$ IU/ml, $P = 0.005$)。联合用药组72周时有26%患者HBsAg下降 $> 0.5 \log_{10}$ IU/ml, 而对照组仅有8%($P = 0.038$), 该研究证实一旦实现病毒抑制, 联合PegIFN治疗可能获益更多, 该研究还发现, 初次干扰素治疗效果优于既往干扰素治疗应答不佳者, 这也对未来选择干扰素治疗的优势人群提供了线索。

在一项国内研究中, 将32例经NAs治疗1.5~4年的CHB患者分为两组, 每组16例, 所有患者的HBV DNA < 1000 拷贝/ml且HBsAg水平在100~500 IU/ml。其中一组加用PegIFN α -2a 180 μ g/周治疗48周, 另一组继续NAs治疗48周。结果表明, 仅在加用PegIFN α -2a组出现HBsAg < 10 IU/ml(12例), 其中9例达到HBsAg清除, 5例出现血清学转换。该研究也进一步证实, 与单用NAs比较, 联合应用IFN有助于HBsAg的下降及清除甚至出现HBsAg血清学转换。一项大型国际多中心、随机、前瞻性研究第1次报导了IFN联合替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)的抗病毒治疗^[22]。该研究将招募的740例CHB患者随机分为4组。A组患者采用TDF联合PegIFN α -2a治疗48周, B组患者采用TDF联合PegIFN α -2a治疗16周后单用TDF至48周, C组患者单用PegIFN α -2a 48周, D组患者单用TDF 120周。结果表明, 治疗48周时, A组在HBsAg水平下降更有优势, 获得HBsAg清除的患者更多, 随访至72周发现, A组HBsAg清除率(9.1%)显著高于其他3组($P < 0.001$)。在该研究还发现, HBsAg清除者均见于方案中含有PegIFN的治疗组, 且长疗程联合治疗组疗效最佳, 联合治疗48周时HBsAg清除率显著高于联合治疗16周(9.1% vs 2.8%)或PegIFN单药治疗48周组。但该研究中HBsAg清除者多为A基因型患者, 无实现HBsAg清除的D基因型患者。

2017年SWAP^[16]研究中期分析显示,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CHB患者,序贯或联合PegIFN α -2a治疗组HBsAg清除率分别为11.4%和9.0%,而继续NAs治疗组无患者实现HBsAg清除。72周随访期间,NAs联合PegIFN α -2a组患者复发率更低,甚至实现临床治愈。Stelma等研究^[23]表明,PegIFN α -2a和ADV联合治疗48周,HBeAg阳性和HBeAg阴性患者5年累积HBsAg转阴率分别为19.3%和17.2%,且其中88%患者出现抗-HBs(> 10 IU/ml),该研究提示以PegIFN为基础的联合治疗可使CHB患者获得停药后持久应答。

以往临床工作中发现,治疗获得HBsAg血清学转换的患者其停药复发的可能性显著降低;若HBsAb > 300 IU/ml,持续3个月以上停药可能更安全。以上结果虽令人欣慰,但会增加患者的治疗费用,如何平衡疗效与费用的问题以及在现有有限药物的情况下,如何优化治疗方案让更多患者获得临床治愈仍需积累更多的循证医学依据。

4 影响HBsAg清除的因素

影响HBsAg清除的因素较多,如何利用现有条件及药物进行个体化治疗也是需要解决的问题。以下因素对HBsAg的清除具有预测作用:①年龄较大。年龄较大者HBsAg清除率更高,机体免疫功能随年龄的增长逐渐完善,处于免疫耐受期的患者可能进入免疫清除期,病毒清除率相应增加,这可能是HBsAg清除率高的原因。②高ALT水平。ALT水平可反映机体的免疫状态,ALT水平在一定程度上升高提示机体免疫功能增强,从而表现为HBsAg清除率和血清学转换率升高。③肝组织纤维化分期及炎症分级。有研究显示患者血清HBsAg水平越低,肝纤维化分期及炎症分级越高,且HBsAg水平可随肝纤维化病理分级的升高呈阶梯状降低。《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》中也明确提出肝组织炎症坏死G2以上是HBsAg清除的预测因素,考虑与机体免疫功能较强有关。④HBsAg水平。很多研究已表明,基线HBsAg水平及下降速度与HBsAg清除密切相关,基线水平越低、下降速度越快,HBsAg清除率越高。陈新月等^[2]对95例HBeAg阴性CHB患者予以PegIFN和ADV联合治疗,基线分层分析时认为HBsAg < 10 IU/ml为“最佳优势人群”,单个病例回溯也发现HBsAg清除者更多为基线HBsAg \leq 10 IU/ml的患者。但更为现实的临床治愈“优势人群”的定义仍需更多数据支持。⑤低HBV DNA水平。HBsAg的自发清除常发生在

HBV感染的非活动期,基线HBV DNA水平低于检测下限或治疗过程中HBV DNA水平降至低于检测下限的患者,其HBsAg清除率随随访时间的延长而升高。⑥HBeAg状态。HBeAg阴性患者较阳性患者HBsAg清除率更高,HBeAg阴转及血清学转换是大多数HBV感染者HBsAg清除的必经阶段。⑦HBV基因型。A、B基因型患者较C、D基因型患者HBsAg清除率更高,但有研究显示B、C型患者HBsAg清除率的差异无统计学意义^[24],仍需进一步研究加以证实。另外HBsAg清除还与是否合并感染和抗病毒方案等有关,其预测作用尚需进一步数据支持。相关联合或序贯治疗方案追求临床治愈的研究也越来越关注这些预测因素。

5 总结

当前针对慢性HBV感染者的抗病毒药物有限,但通过调整治疗方案,可使更多的患者获得临床治愈。然而目前所获得的临床治愈率仍不尽如人意,迫切需要新型抗病毒药物的问世。随着对HBV生活周期的更好理解,包括HBV侵入细胞受体的鉴定、参与cccDNA形成的关键核酶及其表观遗传控制的信息、IFN诱导的部分cccDNA降解或核因子- κ B信号通路的观察以及乙型肝炎病毒x蛋白(HBx)在HBV转录中作用的鉴定,作用于不同靶点的新药如病毒侵入宿主细胞的抑制剂、HBV表面抗原释放的抑制剂、干扰前基因组RNA表达、核衣壳蛋白组装及针对宿主免疫等环节的治疗性疫苗等抗病毒药物已处于研发中^[24]。单一种药物的作用有限,要想获得临床治愈,需要多靶点的多种药物组合使用,目前这些新药尚未成熟,故探讨现有药物的临床治愈新方案非常必要。通过调整抗病毒治疗方案让更多的患者获得临床治愈、筛选有利于获得临床治愈的患者特征及制定个体化治疗方案仍需进行深入研究。

参考文献

- [1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [2] 陈新月, 柳雅立. 慢性乙型肝炎患者如何获得临床治愈[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 257-260.
- [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年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 19-35.
- [4] Kefalakes H, Jochum C, Hilgard G, et al. Decades after recovery from hepatitis B and HBsAg clearance the CD8⁺ T cell response against HBV core is nearly undetectable[J]. J Hepatol, 2015, 63(1): 13-19.
- [5] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during

- chronic HBV infection[J]. *Antivir Ther*,2010,15(2):133-143.
- [6] Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers[J]. *Hepatology*,2010,51(6):1933-1944.
- [7] Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2007,5(12):1462-1468.
- [8] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, 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.
- [9] 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 alfa-2a[J]. *J Hepatol*,2012,56(5):1006-1011.
- [10] 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.
- [11] Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2001,121(1):101-109.
- [12] Chelbi-Alix MK, Wietzerbin J. Interferon, a growing cytokine family: 50 years of interferon research[J]. *Biochimie*,2007,89(6-7):713-718.
- [13] Hagiwara S, Nishida N, Kudo M. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: combination of nucleoside analogs and interferon[J]. *World J Hepatol*,2015,7(23):2427-2431.
- [14] Tan AT, Hoang LT, Chin D, et al. Reduction of HBV replication prolongs the early immunological response to IFN α therapy[J]. *J Hepatol*,2014,60(1):54-61.
- [15] 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.
- [16] 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(1):60.
- [17] 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.
- [18] 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(1 suppl):S1-S1093.
- [19] 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.
- [20] Xie Q, Zhou H, Bai X, et al. A randomized, open-label clinical study of combined pegylated interferon Alfa-2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B “e” antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Clin Infect Dis*,2014,59(12):1714-1723.
- [21] Chi H, Hansen BE, Guo S, et al. Pegylated interferon alfa-2b add-on treatment in hepatitis B virus envelope antigen-positive chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogue: a randomized, controlled trial (PEGON)[J]. *J Infect Dis*,2017,215(7):1085-1093.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval[J]. *Hepatology*,2017,66(4):1296-1313.

收稿日期: 2018-05-27

张珊, 孙静, 邢卉春. 慢性乙型肝炎临床治愈研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018,10(4):54-58.