

1~7岁肝脏炎症2级慢性乙型肝炎 儿童抗病毒疗效不佳分析

王丽旻¹, 朱世殊², 刘树红² (1.清华大学附属北京清华长庚医院 肝胆胰中心, 北京 102218, 2.解放军总医院第五医学中心 病理科, 北京 100039)

摘要: 目的 探索性分析肝脏炎症2级的1~7岁慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)儿童抗病毒疗效不佳的原因。方法 选取2015年1月至2018年12月在解放军总医院第五医学中心诊断为CHB的40例1~7岁(不含7岁)儿童进行回顾性真实世界研究, 所有儿童肝脏炎症(G)为2级, 经干扰素序贯恩替卡韦(小于2岁前用拉米夫定)抗病毒治疗, 比较病毒学应答组和无病毒学应答组儿童的年龄、性别、母婴阻断比例、HBV DNA定量、HBsAg定量、HBeAg阳性比例、肝脏纤维化分期3期比例等差异。结果 ①40例儿童中获得病毒学应答31例(77.5%), 9例(22.5%)未获得病毒学应答。HBsAg转阴14例(35.0%)。②病毒学应答组基线HBV DNA定量(中位数: 7.2 lg IU/ml vs 7.9 lg IU/ml)低于无病毒学应答组, HBeAg阳性比例[100.0% (31/31) vs 77.8% (7/9)]高于无病毒学应答组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。③治疗48周、72周和96周时病毒应答组患者HBV DNA [48周: (1.7 \pm 0.2) lg IU/ml vs (2.6 \pm 0.5) lg IU/ml; 72周: (1.3 \pm 0.0) lg IU/ml vs (1.8 \pm 0.3) lg IU/ml; 96周: (1.3 \pm 0.0) lg IU/ml vs (1.6 \pm 0.2) lg IU/ml] 和HBsAg [48周: (2.8 \pm 0.8) lg IU/ml vs (3.8 \pm 1.2) lg IU/ml; 72周: (1.8 \pm 0.4) lg IU/ml vs (3.4 \pm 0.5) lg IU/ml; 96周: (1.5 \pm 0.3) lg IU/ml vs (3.1 \pm 0.2) lg IU/ml] 水平显著低于无病毒学应答组(P 均 < 0.05)。治疗12周[77.8% (7/9) vs 12.9% (4/31)], 24周[100% (9/9) vs 25.8% (8/31)], 36周[100% (9/9) vs 54.8% (17/31)]无应答组患者ALT复常率显著高于病毒学应答组, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。④无病毒学应答儿童的界面炎及汇管区炎评分较病毒应答组的Ishak评分低(中位数: 0分 vs 2分), 融合坏死(中位数: 2分 vs 1分)、灶性炎评分(中位数: 2分 vs 1分)更高, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。结论 肝脏G2级的1~7岁CHB儿童抗病毒无应答与基线时Ishak评分肝组织界面炎轻有关, 治疗12周ALT复常以及60周HBV DNA阳性可能预示疗效不佳。

关键词: 儿童; 肝炎, 乙型, 慢性; 抗病毒治疗

Analysis of poor antiviral efficacy in children aged 1~7 years with chronic hepatitis B and liver inflammation grade 2

Wang Limin¹, Zhu Shishu², Liu Shuhong² (1.Center of Liver and Pancreatic Disease, Beijing Tsinghua Changgung Hosiptal, Beijing 102218, China; 2.Fifth Medical Center of Chinese PLA of General Hospital, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective To investigate the reason of non-response to antivirus treatment in children aged 1~7 years with chronic hepatitis B (CHB) and liver inflammation grade 2. **Methods** Total of 40 children aged 1 to 7 years (excluding 7 years old) diagnosed as CHB in the Fifth Medical Center of Chinese PLA of General Hospital from January 2015 to December 2018 were selected for a retrospective real-world study. All children had hepatic inflammation (G) of grade 2. All children received interferon sequential with entecavir (lamivudine before 2 years old) treatment. The differences of age, gender, mother infant blocked ratio, HBV DNA level, HBsAg level and proportion of stage 3 in liver fibrosis ratio between children in virological response group and non-virological response group were compared. **Results** ①There were 31 cases (77.5%) of all 40 children who had virological response, and 9 cases (22.5%) had no virological response. There were 14 cases

(35.0%) with HBsAg negative. ②The baseline HBV DNA level (median: 7.2 lg IU/ml vs 7.9 lg IU/ml) was lower, and the positive ratio of HBeAg [77.8% (7/9) vs 100.0% (40/40)] was higher of children in virological response group than those in non-virological response group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). ③The levels of HBV DNA [48 weeks: (1.7 ± 0.2) lg IU/ml vs (2.6 ± 0.5) lg IU/ml; 72 weeks: (1.3 ± 0.0) lg IU/ml vs (1.8 ± 0.3) lg IU/ml; 96 weeks: (1.3 ± 0.0) lg IU/ml vs (1.6 ± 0.2) lg IU/ml] in virological response group were significantly higher than those in non-virological response group at 48 weeks, 72 weeks and 96 weeks (all $P < 0.05$). The rate of ALT normalization at 12 weeks, 24 weeks and 36 weeks of children in non-virological response group were significantly higher than those in virological response group [77.8% (7/9) vs 12.9% (4/31), 100% (9/9) vs 25.8% (8/31), 100% (9/9) vs 54.8% (17/31)], the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). ④The interface inflammation and portal inflammation score with Ishak of children in non-virological response group was significantly lower than that of virological response group (median: 0 point vs 2 points), and the score of fusion necrosis (median: 2 points vs 1 point) and focal inflammation (median: 2 points vs 1 point) were significantly higher than those of virological response group. **Conclusions** The reason of non-response with antiviral treatment in 1~7-year-old CHB children with G2 grade was related to the lower interface inflammation of liver tissue with Ishak. The normalization of ALT at 12 weeks and HBV DNA positive at 60 weeks may indicate the poor efficacy.

Key words: Children; Hepatitis B, chronic; Antivirus treatment

乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阳性的母亲即使采用乙肝疫苗联合乙肝免疫球蛋白阻断治疗, 仍有5%~7%的新生儿发生母婴传播^[1-3]。若在婴幼儿期感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV), 90%将成为慢性HBV感染者, 因此慢性HBV感染儿童数量仍比较可观^[3]。近年的临床研究发现干扰素抗病毒治疗儿童慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 较成人有更高的HBsAg阴转率^[4-10]。然而, 临床仍有部分儿童不能获得病毒学应答, 考虑干扰素治疗的不良反应, 特别是1~7岁的学龄前儿童使用干扰素治疗备受临床医生关注。本文就肝脏炎症2级且有充分临床抗病毒治疗证据的CHB儿童经干扰素序贯恩替卡韦抗病毒治疗最长96周尚未获得病毒学应答进行相关因素分析, 以期在这部分儿童的抗病毒治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月至2018年12月在解放军总医院第五医学中心诊断为CHB的40例1~7岁 (不含7岁) 儿童进行回顾性真实世界研究。纳入标准: ①均符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2019年版)》^[3]中CHB的诊断标准; ②患儿肝脏病理依据Scheuer评分肝脏炎症均为2级; ③入组前未接受过抗病毒治疗。排除标准: 排除合并甲型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎、肝豆状核变性, 巨细胞病毒、EB病毒感染, 排除合并肝硬化者。患者及 (或) 监护人均签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准, 批号: 21228-0-01。

1.2 治疗方案 干扰素 α (interferon- α , IFN- α) [IFN- α 剂量 = 300~500 mU/计算体表面积 (m^2) ,

肌肉注射, 隔日1次] 12周序贯恩替卡韦 [年龄 < 2岁或体质量 < 15 kg用拉米夫定, 剂量3 mg/(kg·d); 年龄 ≥ 2岁及体质量 ≥ 15 kg予恩替卡韦, 体质量 = 15 kg给予0.25 mg/d, 15~30 kg给予0.25 mg/d、0.5 mg/d交替, ≥ 30 kg给予0.5 mg/d, 空腹2 h用药] 抗病毒治疗。依据HBsAg定量的个体化治疗方案: 患者HBsAg转阴并HBsAb滴度 > 200 mIU/ml时停用干扰素, 所有患者干扰素使用时间不超过96周。年龄 < 2岁的患者在治疗过程中 ≥ 2岁时换为恩替卡韦, 剂量同前。停用干扰素后继续随访至2020年11月。病毒学应答定义为: ①HBV DNA阴性及丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 正常; ②HBsAg阴性, 乙型肝炎病毒e抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg) 转阴或血清学转换; ③HBsAg阳性, HBeAg出现血清学转换; 满足① + ②或① + ③均视为病毒学应答。无病毒学应答定义为治疗至96周, HBeAg阳性患者仍HBsAg及HBeAg阳性, HBeAg阴性患者HBsAg及HBV DNA仍阳性^[3]。

1.3 观察指标 儿童抗病毒治疗前查血常规, 肝功能、肾功能、血糖、HBV血清学标志物、HBV DNA定量、HBsAg定量、甲状腺功能和自身抗体。在家长知情同意下儿童行肝脏活组织检查。肝脏病理采用Scheuer和Ishak两种评分标准^[3,11]。记录治疗和随访期间所有的不良事件。

1.4 统计学处理 用SPSS 20软件进行统计学分析。治疗过程中HBV DNA、HBsAg定量为正态分布计量资料, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 年龄、ALT、AST等不符合正态分布的计量资料以 $M (p_{25}, p_{75})$ 表示, 两组间比较采用Mann

Whitney秩和检验。性别、ALT累积复常率和HBV DNA累积转阴率等计数资料以例数和百分数表示，两组间比较采用连续校正 χ^2 检验或Fisher精准检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 40例儿童中男性30例（75%），女性10例（25%）；年龄3.57（1，6.83）岁，所有患者的母亲均为HBsAg阳性，出生时用乙肝免疫球蛋白阻断失败的17例（42.5%）。40例儿童中HBeAg阳性38例（95.0%，38/40），HBeAg阴性2例（5.0%，2/40）。

2.2 治疗情况 40例儿童干扰素 α 治疗72周的2例（5.0%），治疗84周12例（30.0%），治疗96周26例（70.0%）。其中5例患者先用拉米夫定，2岁后改为恩替卡韦。96周时HBV DNA < 20 IU/ml 38例（95.0%）。38例HBeAg阳性儿童中有31例HBeAg阴转，31例中30例发生HBeAg血清学转换。40例患者中14例（35.0%）HBsAg转阴，1例患者HBeAg未转换但HBsAg阴转。基线时HBeAg阴性的2例患者均未出现HBsAg转阴，且HBV DNA仍阳性。依据本研究对病毒学应答的定义，9例（22.5%）为无病毒学应答，31例（77.5%）患者有病毒学应答。两组患者基线资料比较，无病毒学应答组HBV DNA和HBeAg阳性比例均高于病毒学应答组，差异有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。年龄、男性比例，母婴

阻断比例、肝脏纤维化分期3期的比例等差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表1。

2.3 治疗过程中HBsAg、HBV DNA变化 无病毒学应答组在治疗过程中HBV DNA定量及HBsAg定量逐渐下降，治疗12周、24周和36周时两组HBV DNA和HBsAg差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），治疗48周、72周和96周时差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），见表2。

2.4 治疗过程中ALT累积复常率和HBV DNA累积转阴率 无病毒学应答组治疗12周、24周、36周ALT累积复常率高于病毒学应答组（ P 均 < 0.05 ），而病毒学应答组儿童治疗过程中ALT逐渐复常，在72周时复常率为100%（40/40）。病毒学应答组在60周后HBV DNA累积转阴率逐渐较无病毒学应答组高，96周累积转阴率为100%（31/31），无应答组为77.8%（7/9），差异有统计学意义（ $P=0.01$ ）。见表3、表4。

2.5 肝脏病理特点 采用Scheuer评分，40例患者肝脏炎症均为2级；纤维化分期1期14例（35.0%），2期15例（37.5%），3期11例（27.5%）。Ishak评分可对汇管区、界面炎、融合坏死、灶性炎分别评分，对肝组织炎症评估更为细致，所有患者再用Ishak评分评估肝脏炎症，结果表明无病毒学应答组的9例患者界面炎为0分或1分，表现为无、少数或局部汇管区界面炎，融合坏死、灶性炎及汇管区炎症为2分或3分。有病毒学

表1 无病毒学应答组和有病毒学应答组患者基线资料

项目	无病毒学应答组（9例）	有病毒学应答组（31例）	统计量值	P 值
年龄 [$M(p_{25}, p_{75})$ ，岁]	3.6 (1.5, 4.8)	3.5 (2.3, 4.4)	$U=80.5$	0.67
男性 [例 (%)]	7 (77.8)	23 (74.2)	$\chi^2=0.05$	0.83
母婴阻断 [例 (%)]	4 (44.4)	14 (42.5)	$\chi^2=0.11$	0.73
ALT [$M(p_{25}, p_{75})$ ，U/L]	62 (59, 67)	112 (86, 182)	$U=50.0$	0.06
AST [$M(p_{25}, p_{75})$ ，U/L]	68 (64, 76)	95 (81, 152)	$U=67.5$	0.30
HBV DNA [$M(p_{25}, p_{75})$ ，lg IU/ml]	7.9 (7.5, 8.1)	7.2 (6.3, 7.7)	$U=47.0$	0.04
基因C型 [例 (%)]	5 (55.6)	17 (42.5)	$\chi^2=0.11$	0.73
HBsAg阳性 [$M(p_{25}, p_{75})$ ，lg IU/ml]	4.2 (3.5, 4.5)	4.1 (3.7, 4.4)	$U=88.0$	0.93
HBeAg阳性 [例 (%)]	7 (77.8)	31 (100.0)	-	0.01
肝脏纤维化3期 [例 (%)]	3 (33.3)	8 (20.0)	$\chi^2=0.00$	0.98

注：表中 χ^2 检验均采用连续校正 χ^2 检验。

表2 无病毒学应答组和有病毒学应答组患者治疗过程中HBV DNA、HBsAg定量（ $\bar{x} \pm s$ ，lg IU/ml）

指标	无病毒学应答组（9例）	病毒学应答组（31例）	t 值	P 值
HBV DNA				
12周	4.8 \pm 2.5	3.9 \pm 1.8	0.61	0.17
24周	4.1 \pm 2.2	3.5 \pm 1.9	0.90	0.08
36周	2.8 \pm 2.2	2.2 \pm 1.8	0.98	0.07
48周	2.6 \pm 0.5	1.7 \pm 0.2	2.12	0.02
72周	1.8 \pm 0.3	1.3 \pm 0.0	3.11	< 0.001
96周	1.6 \pm 0.2	1.3 \pm 0.0	3.01	< 0.001
HBsAg				
12周	4.5 \pm 0.6	4.1 \pm 2.1	0.32	0.32
24周	4.1 \pm 1.7	3.5 \pm 1.8	0.91	0.10
36周	3.4 \pm 1.5	3.2 \pm 0.9	0.98	0.08
48周	3.8 \pm 1.2	2.8 \pm 0.8	1.76	0.02
72周	3.4 \pm 0.5	1.8 \pm 0.4	2.35	0.02
96周	3.1 \pm 0.2	1.5 \pm 0.3	2.85	0.01

应答组儿童界面炎中位数为2分,表现为大部分的汇管区界面炎,融合坏死及局灶性坏死为轻度。见表5。

2.6 两组患者停用干扰素后随访 无病毒学应答组的9例患者随访至2020年11月,随访时间1~4年,1例因96周时HBsAg低滴度,在患者家长强烈要求下继续治疗12周后出现HBsAg、HBeAg同时转阴。其他8例患者中,有1例基线HBeAg阴性者在96周后停用所有药物,随访2年HBV DNA阳性,其他7例患者继续恩替卡韦治疗。继续恩替卡韦治疗的7例患者中1例基线HBeAg阴性儿童在随访2年时HBV DNA阴转,2例基线HBeAg阳性的儿童在分别3年、4年随访时发生HBeAg血清学转换,剩余4例随访至4年HBeAg仍阳性。有病毒学应答组患者中HBsAg转阴14例,在停干扰素后6个月随访仍维持停药时的免疫状况。

2.7 不良反应 治疗过程中发热37例(92.5%),多为中低热;轻度乏力29例(72.5%);食欲下降24例(60.0%);皮疹3例(7.5%)。白细胞总数与中性粒细胞绝对计数有下降趋势,中性粒细胞绝对计数 $< 1.0 \times 10^9/L$ 者有12例(30.0%),其中 $< 0.75 \times 10^9/L$ 者2例(5.0%),口服升白细胞药物利可君治疗后,中性粒细胞绝对计数均 $\geq 0.75 \times 10^9/L$ 。3例(7.5%)出现甲状腺功能减退,表现为亚临床甲状腺功能减低,干扰素 α 减量并服用左甲状腺素片治疗,甲状腺功能恢复正常并完成疗程。所有不良反应在停药24周时均缓解,3例甲状腺功能减低的患者继续口服左甲状腺素片。

3 讨论

肝脏炎症(G)大于等于2级是干扰素单药或联合治疗疗效的预测指标^[3,11]。目前通用的Scheuer肝脏炎症评分2级定义为肝组织汇管区周围轻度界面

炎和(或)肝小叶内点灶状坏死或嗜酸小体。汇管区周围界面炎提示慢性肝炎免疫活动期,此时干扰素抗病毒治疗可获得更高的HBeAg血清学转换率及HBsAg阴转率。朱世殊等^[6]报道的HBeAg阳性1~7岁儿童肝脏炎症程度 $G \geq 2$ 级儿童HBsAg清除率(50.9%)高于 $G < 2$ 级的儿童(39.5%)。本文纳入的肝脏炎症2级的40例儿童中,35.0%(14例)儿童出现HBsAg转阴,低于朱世殊报道的50.9%,肝脏炎症 > 2 级是否较 $G = 2$ 级的儿童有更高的HBsAg阴转率需进一步研究。

本组儿童基线均为肝脏炎症2级,ALT高于正常值上限,符合抗病毒治疗指征。故在征得家属知情同意的情况下采用了参照成人干扰素最长疗程的治疗方案^[3],疗程最长96周。有病毒学应答组儿童基线的ALT、AST水平高于无病毒学应答组,但差异不显著。病毒学应答组儿童基线HBV DNA水平低于无应答组,HBeAg阳性率100%(31例)高于无应答组儿童的77.78%(7例),差异均有统计学意义(P 值为0.04, 0.03);基线年龄、男性比例、母婴阻断的比例以及肝脏纤维化分期3期的比例差异不显著,提示肝脏炎症病变可能存在分布差异,Scheuer评分过于粗略。故本研究进一步用Ishak评分标准从4方面重新进行评分,结果发现无病毒学应答儿童的界面炎及汇管区炎评分较病毒应答组的评分低,融合坏死、灶性炎评分更高,差异显著。提示肝小叶内的灶性炎及融合坏死所致肝脏炎症2级与肝脏汇管区炎症、界面炎所致的2级炎症可能为宿主免疫反应差异,其发生机制有待进一步研究。

核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]

表3 无病毒学应答组和有病毒学应答组患者治疗过程中ALT累积复常率[例(%)]

组别	例数	12周	24周	36周	48周	60周	72周	84周	96周
无病毒学应答组	9	7 (77.8)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)
病毒应答组	31	4 (12.9)	8 (25.8)	17 (54.8)	26 (83.9)	30 (96.8)	31 (100.0)	31 (100.0)	31 (100.0)
χ^2 值		11.65	12.82	4.42	0.51	-	-	-	-
P 值		0.001	< 0.001	0.03	0.47	1.00	1.00	1.00	1.00

注:表中 χ^2 值均为连续校正 χ^2 ,“-”为采用Fisher检验,无具体统计量值。

表4 无病毒学应答组和有病毒学应答组患者治疗过程中HBV DNA累积转阴率[例(%)]

组别	例数	12周	24周	36周	48周	60周	72周	84周	96周
无病毒学应答组	9	0 (0)	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (33.3)	5 (55.6)	7 (77.8)	7 (77.8)	7 (77.8)
病毒应答组	31	3 (9.7)	6 (19.4)	10 (32.3)	18 (58.1)	29 (93.5)	31 (100.0)	31 (100.0)	31 (100.0)
χ^2 值		-	0.08	0.11	0.86	5.20	-	-	-
P 值		0.33	0.77	0.73	0.35	0.02	0.01	0.01	0.01

注:表中 χ^2 值均为连续校正 χ^2 ,“-”为采用Fisher检验,无具体统计量值。

表5 无病毒学应答组和有病毒学应答组患者的Ishak评分[$M(p_{25}, p_{75})$,分]

组别	例数	汇管区周围炎, 界面炎	融合坏死	灶性点状溶解性坏死, 凋亡, 局灶炎	汇管区炎症
无病毒学应答组	9	0 (0, 1)	2 (2, 3)	2 (2, 3)	1 (1, 2)
病毒学应答组	31	2 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	2 (2, 3)
U 值	-	3.5	42.0	17.5	62.0
P 值	-	0.01	0.01	< 0.001	0.01

可抑制病毒复制,从而减少松弛环状DNA (relaxed circular DNA, rcDNA) 内源性补充而消耗共价闭环环状DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA), 干扰素除通过调节免疫可清除cccDNA^[12,13]外,还有助于宿主免疫清除可持续产生HBsAg的整合病毒DNA感染肝细胞^[14]。NAs联合或序贯干扰素治疗可显著提高患者的HBsAg阴转率^[15]。这可能与树突状细胞^[16]和HBV特异性CD8⁺ T淋巴细胞应答^[17]以及HBV特异性IFN γ 的CD4⁺ T淋巴细胞^[18]有关。而持续治疗出现自然杀伤细胞 (natural killer, NK) 功能衰减或耗竭,预示抗病毒治疗效果不佳^[19-21]。本组病毒学应答和无应答儿童抗病毒治疗在12周、24周、36周均出现HBV DNA和HBsAg定量下降,病毒学应答儿童HBV DNA、HBsAg在48周后显著低于无应答儿童。60周时病毒学应答儿童HBV DNA累积转阴率才较无应答儿童高。提示肝脏炎症2级儿童抗病毒治疗48周内的HBV DNA、HBsAg定量下降对96周抗病毒治疗的病毒学应答结果的预测价值较小。此外,病毒学应答儿童12周、24周的ALT累积复常率低于无病毒学应答儿童。这与成人研究相似,抗病毒治疗过程中出现ALT升高是抗病毒治疗获得病毒学应答的预测因素^[22-24]。尽管本组儿童均是基线时ALT升高和肝脏炎症2级,但治疗过程中NK细胞功能衰减或耗竭也是儿童患者未发生病毒学应答的原因。

本组1例无病毒学应答的儿童干扰素治疗96周时HBsAg滴度低,继续治疗12周后出现HBsAg、HBeAg阴转,提示儿童对干扰素的应答可能延迟出现。HBsAg清除后因产生持久免疫而复发率低^[25-27],目前的新药研发也更多关注HBsAg转阴率^[28]。因此96周疗程是否可在CHB儿童推广,需要综合考虑安全性和疗效。

综上,干扰素序贯恩替卡韦治疗肝脏G2级的1~7岁CHB儿童,基线时肝组织Ishak评分的汇管区严重、界面炎评分小于2分,治疗12周ALT复常以及60周HBV DNA仍未阴转可能提示疗效不佳。

参考文献

- [1] LIU J F, YAO N J, CHEN T Y, et al. Prevalence of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2019, 70: e123-e124.
- [2] 中华医学会感染病学分会, GRADE中国中心. 中国乙型肝炎病毒母婴传播防治指南(2019年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(7): 388-396.
- [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(2019年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(4): 5-27.
- [4] ZHU S S, DONG Y, WANG L M, et al. Early initiation of antiviral therapy contributes to a rapid and significant loss of serum HBsAg in infantile-onset hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(5): 871-875.
- [5] ZHU S S, ZHANG H F, DONG Y, et al. Antiviral therapy in hepatitis B virus-infected children with immune-tolerant characteristics: a pilot open-label randomized study[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(8): 1123-1128.
- [6] 朱世殊, 董漪, 王丽旻, 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]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(10): 738-743.
- [7] 朱世殊, 董漪, 王丽旻, 等. 1~7岁儿童E抗原阴性慢性乙型肝炎病毒性肝病病理特征及抗病毒治疗效果[J]. *中华儿科学杂志*, 2016, 54(7): 587-591.
- [8] LIU Y, LI H, YAN X, et al. Long-term efficacy and safety of peginterferon in the treatment of children with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *J viral Hepat*, 2019, 26(Suppl. 1): 69-76.
- [9] FAN H, LIN L, JIA S, et al. Interferon alpha treatment leads to a high rate of hepatitis B surface antigen seroconversion in Chinese children with chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(Suppl 1): 77-84.
- [10] XU W, LI Q, HUANG C, et al. Efficacy of peg-interferon-nucleoside analog sequential optimization therapy in HBeAg-positive patients with CHB[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(1): 51-59.
- [11] 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.
- [12] WANG G, GUAN J, KHAN NU, et al. Potential capacity of interferon- α to eliminate covalently closed circular DNA (cccDNA) in hepatocytes infected with hepatitis B virus[J]. *Gut Pathog*, 2021, 13(1): 22.
- [13] YAN Y, ALLWEISS L, YANG D, et al. Down-regulation of cell membrane localized NTPC expression in proliferating hepatocytes prevents hepatitis B virus infection[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 879-894.
- [14] 段金伟, 张鹏, 张婧, 等. 慢性HBV感染人群血清HBsAg清除的影响因素及其临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(7): 1682-1685.
- [15] NING Q, WU D, WANG GQ, et al. Roadmap to functional cure of chronic hepatitis B: an expert consensus[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(10): 1146-1155.
- [16] PEPPA D, GILL US, REYNOLDS G, et al. Up-regulation of a death receptor renders antiviral T cells susceptible to NK cell-mediated deletion[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(1): 99-114.
- [17] DONG Y, CHEN H, GAO J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136: 27-41.
- [18] WANG H, LUO H, WAN X, et al. TNF- α /IFN- γ profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 45-56.
- [19] 张文宏, 张大志, 窦晓光, 等. 聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(9): 678-686.
- [20] LAMPERTICO P, MESSINGER D, CORNBERG M, et al. A genotypespecific baseline score predicts post-treatment response to peginterferon alpha-2a in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. *Ann Gastroenterol*, 2018, 31(6): 712-721.
- [21] CHAN H L Y, MESSINGER D, PAPATHEODORIDIS G V, et al. A baseline tool for predicting response to peginterferon alpha-2a in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(5): 547-555.
- [22] CAO Z, LIU Y, MA L, et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1058-1066.
- [23] WONG D, LITTLEJOHN M, EDWARDS R, et al. ALT flares during nucleotide analogue therapy are associated with HBsAg loss in genotype A HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2018, 38(10): 1760-1769.
- [24] BERG T, SIMON K G, MAUSS S, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients - FINITE study[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 918-924.
- [25] WU Y, WANG X, LIN X, et al. Quantitative of serum hepatitis B core antibody is a potential predictor of recurrence after interferon-induced hepatitis B surface antigen clearance[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(2): 238-244.
- [26] LI M H, YI W, ZHANG L, et al. Predictors of sustained functional cure in hepatitis B envelope antigen-negative patients achieving hepatitis B surface antigen seroclearance with interferon-alpha-based therapy[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(Suppl 1): 32-41.
- [27] LU F M, WANG J, CHEN X M, et al. The potential use of serum HBV RNA to guide the functional cure of chronic hepatitis B[J]. *J Chin Hepatol*, 2017, 25(2): 105-110.
- [28] VAILLANT A. REP 2139: antiviral mechanisms and applications in achieving functional control of HBV and HDV infection[J]. *ACS Infect Dis*, 2019, 5(5): 675-687.

收稿日期: 2021-10-11

王丽旻, 朱世殊, 刘树红. 1~7岁肝脏炎症2级慢性乙型肝炎儿童抗病毒疗效不佳分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2023, 15(4): 61-65.