

· 综述 ·

HBsAg 定量在慢性 HBV 感染者临床诊疗中的应用研究进展

叶璐 邵玉峰

随着对乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 血清表面抗原 (HBsAg) 意义的重新认识而发展起来的 HBsAg 定量检测技术日益成熟,其临床应用价值也被人们关注。近年来,关于 HBsAg 定量与 HBV 感染自然史、干扰素疗效预测等方面的研究日渐增多,本文就 HBsAg 定量在 HBV 感染相关疾病中研究进展进行综述。

一、HBsAg 定量与 HBV 感染自然史

HBV 感染时的年龄是 HBV 感染慢性化的最主要原因,婴幼儿期 HBV 感染自然史一般可划分为 4 期,即免疫耐受期 (immune tolerance, IT)、免疫清除期 (immune clearance, IC)、非活动或低 (非) 复制期 [low (non) replication, LR] 和再活动期^[1]。IT 期特点是血清 HBsAg 和 HBeAg 阳性,HBV DNA 载量高 (常 > 2 000 000 IU/ml),肝组织学无坏死、无或仅有缓慢肝纤维化的进展。IC 期血清 HBV DNA 载量 > 2000 IU/ml,伴有 ALT 持续或间歇升高,肝组织学中度或严重炎症坏死、肝纤维化可快速进展,部分患者可发展为肝硬化和肝功能衰竭。近年来随着 HBsAg 检测水平的提高,越来越多的研究者关注 HBsAg 定量与自然史的关系,近期多项横断面研究的结果表明,IT 期 HBsAg 水平显著高于 IC 期。Jaroszewicz 等^[2] 针对欧洲 214 例慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者的研究结果表明 IT 组和 IC 组 HBsAg 水平明显较 LR 和 HBeAg 阴性 CHB 组高,分别为 4.96 log₁₀ IU/ml、4.37 log₁₀ IU/ml、3.09 log₁₀ IU/ml、3.87 log₁₀ IU/ml ($P < 0.001$),其中 IT 组有 70% 患者 HBsAg > 50000 IU/ml,LR 组 80% 患者 HBsAg < 5000 IU/ml,同时对 LR 组平均随访 14 个月,HBsAg > 3500 IU/ml 患者中 80% 发生慢性乙型肝炎再活动,不过该项研究中 HBV D 基因型占 59.8%,A 基因型占 25.3%。Nguyen 等^[3] 针对亚洲人群进行了研究,220 例慢性乙型肝炎患者均为 HBV B、C 基因型,IT 组 32 例、IC 组 55 例、LR 组 50 例、HBeAg 阴性 CHB 组 83 例,结果发现 IT 组 HBsAg 水平最高 (4.53 log₁₀ IU/ml),LR 组最低 (2.86 log₁₀ IU/ml),各组间差异具有统计学意义 ($P = 0.001$),IC 组血清 HBsAg 水平与 HBV DNA 有相关性,各个阶段均未观察到 HBsAg 水平与 ALT 的相关性。Chan 等^[4] 关于 117 例未行抗病毒治疗的慢性 HBV 感染者 HBsAg 定量与乙型肝炎自然史研究中,49 例 HBeAg 抗原阳性患者基线血清 HBsAg 水平 (4.01 ± 0.91) log₁₀ IU/ml,68 例 HBeAg 阴性患者基线血清 HBsAg 水平 (2.73 ± 1.15) log₁₀ IU/ml,差异有显著性 ($P < 0.01$);同时 Chan 等在 (99 ± 16) 个月随访中观察到,HBeAg

阳性 IT 组血清 HBsAg 水平持续在 5 log₁₀ IU/ml,虽然以每年 0.006 log₁₀ IU/ml 的水平稳定下降,但至随访结束时患者 HBsAg 下降 < 1 log₁₀ IU/ml;HBeAg 阴性的活动性 CHB 患者 HBsAg 以每年 0.041 log₁₀ IU/ml 的水平下降,HBeAg 阴性非活动性 CHB 患者 HBsAg 以每年 0.043 log₁₀ IU/ml 的水平下降。最近土耳其一项为期 3 年的跟踪调查研究发现,HBsAg 在 2 040 IU/ml 水平以下诊断为非活动性携带者的敏感性为 87.2%,特异性为 75.3%。而 Brunetto 等^[5] 通过 209 例非活动性 HBV 携带者的研究认为,如果联合 HBsAg < 1 000 IU/ml 和 HBV DNA ≤ 2 000 IU/ml,诊断正确率为 94.3%,敏感性为 91.1%,特异性为 95.4%,阳性预测值为 87.9%,阴性预测值为 96.7%。Park 等^[6] 观察了 104 例 HBeAg 阴性携带者发现,HBsAg > 850 IU/ml 和 HBV DNA > 850 IU/ml 预测 HBV 再活动的准确率达到 84.6%,敏感性 64.5%。

上述研究结果均认为,慢性 HBV 感染自然史的不同阶段 HBsAg 水平不同,并且通过其含量的高低判断活动性或非活动性感染。但尚需要更多的循证医学证据去证实 HBsAg 持续下降及下降幅度是否能预测 CHB 患者发生自发性 HBsAg 和 HBeAg 免疫清除或血清学转换,以便为选择抗病毒治疗的最佳时机提供依据。

二、HBsAg 与 HBV DNA、共价闭合环状脱氧核糖核酸 (HBV ccc DNA) 的相关性

最近研究提出,HBsAg 滴度与血清 HBV DNA 水平相关,但是在疾病的不同阶段,可能会有所不同,在 IC 组两者呈正相关,而 IT、LR、e 抗原阴性 CHB 组两者无相关性^[2-3]。但 Kim 等^[7] 对 645 例 CHB 患者的研究发现,IT 组、IC 组和 HBeAg 阳性 CHB 组患者 HBsAg 与 HBV DNA 呈正相关。田沂等^[8] 研究发现,HBsAg 水平与 HBV DNA 定量的相关性不高,同一 HBV DNA 水平或相同感染模式的 HBsAg 水平存在极大的差异。其原因可能是 HBsAg 水平与肝细胞内 ccc DNA 水平及转录有关,与血清 HBV DNA 水平并无直接关系。HBV ccc DNA 能最准确地反映受 HBV 感染的肝细胞数量,理论上是抗病毒治疗过程中必不可少的生物学指标,然而 ccc DNA 只可以在组织中评估,而检测技术复杂等因素造成临床难以普遍开展。有研究通过对 86 例 CHB 患者肝脏组织及血清检测发现:肝组织中的 HBV ccc DNA 与血清 HBsAg 及血清 HBV DNA 水平呈显著相关。Wurstorn 等^[9] 通过 26 例 HBeAg 阳性 CHB 患者经 PegIFN-α-2b 联合阿德福韦酯治疗 48 周研究发现,在抗病毒治疗过程中肝内 ccc DNA 水平和血清 HBsAg 定量水平呈同步下降。另有研究对 26 例 HBeAg 阳性 CHB 患者给予 PegIFN-α-2a 和拉米夫定联合治疗结果显示:治疗前和治疗结束时血清 HBsAg 水平与肝内 ccc DNA 水平均有显著的相关性,将血清 HBsAg 作为 ccc DNA 的非侵入性替代标志物,可能有助于抗病毒治疗的

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.01.031

基金项目:安医大二附院博士科研启动基金 (No. 2012BKJ015)

作者单位:230601 合肥市,安徽医科大学第二附属医院肝病科

通讯作者:邵玉峰,Email:aygyf@126.com

观察。

三、HBsAg 定量与抗病毒治疗

1. HBsAg 定量与核苷(酸)类似物(NAs)的治疗:用 HBsAg 定量来预测核苷(酸)类似物的疗效还有限,目前为止仅少数的研究分析 NAs 治疗期间 HBsAg 的水平变化,其原因可能是在核苷(酸)类似物不是以 ccc DNA 为直接目标,而是抑制前基因组 RNA 的逆转录,从而改变 HBsAg 分泌途径。拉米夫定治疗发生病毒学应答后 HBsAg 检测不到的中位数估计时间约为 10.6 年,而 PegIFN 治疗发生持续病毒学应答后 HBsAg 检测不到的中位数估计时间约为 5.4 年^[10]。Borgniet 等^[11]观察 16 例抗病毒治疗后发生 HBsAg 清除(4 例 α 干扰素单药治疗,6 例拉米夫定单药治疗,6 例干扰素、拉米夫定序贯治疗),回顾性研究结果表明通常血清 HBV DNA 低于检测下限后 1~5 年血清 HBsAg 定量水平呈渐进性下降,HBsAg 消失的平均中位数时间为 HBV DNA 低于检测下限后的 30 个月,仅有 2 例患者是 HBV DNA 和 HBsAg 同时消失。Brunetto 等^[12]分析了 386 例 HBeAg 阴性 CHB 患者采用 PegIFN- α -2a 联合安慰剂($n=127$)或拉米夫定($n=122$)治疗组,治疗结束后 HBsAg 平均下降 $0.71 \log_{10}$ IU/ml 和 $0.67 \log_{10}$ IU/ml,单用拉米夫定组平均下降 $0.02 \log_{10}$ IU/ml,更进一步提示干扰素对 HBsAg 下降的影响优于核苷(酸)类似物。

Chen 等^[13]对 54 例 HBeAg 阳性 CHB 患者(31 例阿德福韦酯治疗,23 例 PegIFN- α -2a 治疗)研究结果表明,无论采用哪种方法治疗,HBsAg 下降均有两个阶段,即快速下降期(治疗后 12 周)和缓慢下降期(后续治疗阶段),并认为这种现象可以解释 HBsAg 血清学转换总是发生很晚的原因。替比夫定 GLOBE 研究中观察治疗第 1 年,血清 HBsAg 定量下降 $> 1 \log_{10}$ IU/ml 者,强烈预测将来会发生 HBsAg 清除,HBsAg 定量下降 $> 2 \log_{10}$ IU/ml 患者中大部分发生了 HBsAg 血清学转换^[14]。Wurstthorn 等^[15]用替比夫定初始治疗 88 例 HBeAg 阳性 CHB 患者,其中 32 例患者在最初 1 年内 HBsAg 定量下降 $> 1 \log_{10}$ IU/ml,有 8 例患者在 3 年后发生 HBsAg 清除,相反 56 例未发生 HBsAg 定量快速下降者均未观察到 HBsAg 清除($P=0.0024$)。韩国 Jung 等^[16]研究发现,28 例 HBeAg 阳性 CHB 患者经恩替卡韦治疗 1 年,5 例患者 HBsAg 定量下降 $> 1 \log_{10}$ IU/ml,其中有 4 例患者发生 HBeAg 消失,与 HBsAg 定量无下降者相比,HBeAg 消失率差异有统计学意义($P=0.034$)。而另一项韩国学者对 95 例 CHB 患者经恩替卡韦治疗 2 年结果分析表明,HBeAg 阳性 CHB 患者基线 HBsAg 和治疗过程中 HBeAg 定量下降强烈预测病毒学应答和血清学应答,尽管治疗期间 HBsAg 水平呈现不断递减的趋势,这对进一步的治疗预测无显著意义^[17]。值得注意的是,恩替卡韦治疗期间血清 HBsAg 定量下降程度受患者基线 ALT 水平的影响,基线 ALT ≥ 2 ULN 者 HBsAg 定量水平下降显著高于基线 ALT 水平正常者($P=0.007$),同时 HBeAg 的累积消失率增加,提示这些变化可能与患者免疫增强有关,HBeAg 阳性的活动性慢性乙型肝炎患者在核苷(酸)类似物治疗期间 HBsAg 定量下降明显者,可能会进一步发生 HBsAg 血清学消失^[18]。一项前瞻性随机对照研究表明,103 例 HBeAg 阳性 CHB 患者经替诺福韦酯治疗 144 周,发生

HBsAg 清除者基线 HBsAg 定量高于未发生 HBsAg 清除者($5.11 \log_{10}$ vs $4.50 \log_{10}$ IU/ml),并且治疗 24 周时 HBsAg 定量下降更为显著(-2.41 vs $-0.20 \log_{10}$ IU/ml),而 HBeAg 阴性 CHB 患者基线 HBsAg 定量显著低于 HBeAg 阳性者,但治疗 3 年 HBsAg 定量仅下降 $0.20 \log_{10}$ IU/ml^[19]。Lee 等^[20]观察恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性 CHB 患者在最初的 3 个月内 HBsAg 下降明显(-3.51 vs $-3.22 \log_{10}$ IU/ml),但随后的 6、12 和 24 个月未见显著下降。

核苷(酸)类似物治疗 CHB 的停药标准较为明确,如果能确定停药后无复发的风险,那么对患者将是非常有益的。Wei 等^[21]通过 17 例 HBeAg 阳性 CHB 患者经替比夫定治疗后获得持续病毒学应答(HBV DNA 水平 < 300 拷贝/ml, HBeAg 血清学转换和 ALT 正常 2 年)的研究发现,在治疗 24 周和 52 周 HBsAg 定量下降速率比 HBV DNA 下降速率能更好地预测终止治疗后的应答情况,另外治疗 104 周时 HBsAg 定量 $< 2 \log_{10}$ IU/ml 能显著预测终止治疗后持续应答,阳性预测值为 93%,阴性预测值为 100%。

从临床角度看核苷(酸)类似物治疗后 HBsAg 定量快速下降 $> 1 \log_{10}$ IU/ml 来指导停药是可取的,但相关的循证医学证据还非常有限,如果能有大样本的研究证实上述观点,那么 HBsAg 定量检测可协助确定哪些患者可停止核苷(酸)类似物治疗,并且停药后疾病复发风险很低。

2. HBsAg 定量与干扰素治疗:早在 1994 年,有学者已观察到 CHB 患者在干扰素治疗过程中 HBsAg 定量显著下降者发生 HBeAg 血清学转换的比例明显增加。与治疗基线的影响因素相比,治疗过程中 HBV DNA 水平、HBeAg 和 HBsAg 滴度下降的情况更能预测干扰素疗效,以及停药时 HBsAg 水平可以预测停药后维持应答情况。近年来研究证实,干扰素治疗前基线 HBsAg 低水平与治疗过程中 HBsAg 下降的程度可以预测干扰素的疗效,同时 52 周治疗终点时 HBsAg 定量 < 1500 IU/ml 可以预测 5 年的病毒学应答,敏感性和特异性分别为 52% 和 73%,阳性预测值和阴性预测值分别为 46% 和 77%^[22-23]。不同临床研究中,各国学者都在探索治疗过程中 HBsAg 病毒动力学变化。Sonneveld 等^[24]观察了一组以欧洲人 A、D 基因型为主的 HBeAg 阳性 CHB 患者接受 PegIFN- α -2b 治疗后 HBsAg 滴度变化与持续应答关系,发现有应答者在开始治疗 4 周 HBsAg 开始下降,52 周内下降趋势更加显著,与无治疗应答者相比,差异有统计学意义($P<0.001$),治疗后 12 和 24 周不下降者,持续应答的可能性分别只有 3% 和 8%,阴性预测值达 97% 和 92%,并认为 12 周时 HBsAg 滴度变化的预测价值优于 24 周。对 HBeAg 阴性的 CHB 患者,Rijckborst 等^[25]认为在接受 PegIFN- α -2a 治疗后 12 周,如 HBsAg 滴度不下降,同时 HBV DNA 载量下降 $< 2 \log_{10}$ 拷贝/ml 者,获得持续应答的可能性几乎为 0,阴性预测值 100%。该研究进一步分析治疗后 12 周的情况,若 HBsAg 滴度不下降,同时 HBV DNA 载量下降 $< 2 \log_{10}$ 拷贝/ml 时,对不同 HBV A 基因型(包括 A、B、C、D 基因型)感染者治疗的预测价值得到了同样的结果,认为此标准可以作为早期停药的依据,以减少不必要的用药,提高干扰素治疗的有效率^[26]。但是需要注意的是,此早期停药标准阴性预测值高,阳性预测值则很低。最新 NEPTUNE 研究结果提示 PegIFN-

α -2a 治疗 12 和 24 周时的 HBsAg 滴度与治疗后的持续应答有关,HBsAg $> 20\,000$ IU/ml,获得持续应答的可能性为 0,而 HBsAg $< 1\,500$ IU/ml 时,将有 52% 的患者获得持续应答。Moucari 等^[27]报告了 PegIFN- α -2a 180 μ g/周治疗 HBeAg 阴性 CHB 患者 48 例,发现有或无持续病毒学应答者基线 HBV DNA、HBsAg 定量无差别,但治疗 12 周时,HBsAg 定量下降超过 $0.5 \log_{10}$ IU/ml 的患者 48 周停药后持续病毒学应答率高达 89% (35/39),相反仅 10% 患者出现停药后持续病毒学应答,24 周 HBsAg 定量下降超过 $1 \log_{10}$ IU/ml 的患者 48 周停药后持续病毒学应答率高达 91.2% (11/12)。Chan 等^[28]报告 PegIFN 治疗 6 个月时,血清 HBsAg 水平 ≤ 300 IU/ml 患者比 HBsAg 水平 > 300 IU/ml 患者有着较高的持续应答率(62% vs 11%, $P < 0.001$;持续应答定义为 HBeAg 血清转换、HBV DNA $< 2\,000$ IU/ml,并持续到治疗后 12 个月),如果治疗 6 个月 HBsAg 下降 $> 1 \log_{10}$ IU/ml 且 HBsAg 水平 ≤ 300 IU/ml 的患者停药后持续应答率为 75%,而未取得上述联合效应者持续应答率为 15% ($P < 0.001$),因此提出 HBsAg 下降超过 $1 \log_{10}$ IU/ml 和血清 HBsAg ≤ 300 IU/ml 联合对持续应答的阳性预测值和阴性预测值分别为 75% 和 85%。为进一步提高疗效,李明慧等^[29]通过 217 例 CHB 患者 PegIFN- α -2a 治疗 24 周内获得 HBV DNA 低于检测下限且治疗 48 周 HBsAg < 200 IU/ml 者延长疗程,将血清 HBsAg 消失/转换率提高到 13.4%。

总结国内外多项研究结果,对 HBeAg 阳性 CHB 患者 PegIFN 治疗 12 周而 HBsAg 无下降者预测治疗结束时存在低应答率,24 周血清 HBsAg 水平显著下降可以预测治疗结束时较好的应答率。因此,多数学者认为 HBsAg 可以作为 HBeAg 阳性 CHB 患者治疗持续反应的替代标记物,并确定哪些患者即使继续治疗也不大可能有持续反应。因此孙海霞等根据 PegIFN- α -2a 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 12 和 24 周 HBsAg 的下降水平,24 周时 HBV DNA 仍高于 100 IU/ml 者,则加用 ADV 治疗,充分反映出优化治疗的理念^[30]。

四、展望

近年来,越来越多的证据表明血清 HBsAg 定量与免疫控制间接相关,即免疫控制越强,HBsAg 定量越低。然而还有更多的问题需要解决,如需要更多的临床研究来确立理想而且有效的 HBsAg 临界值来判断免疫状态,以期减少停药后复发的风险;与病毒变异有关的病毒学复发或突破是否会影响 HBsAg 定量;HBV S 区变异影响 HBsAg 的表达等。上述问题的解决将有助于客观正确地评价 HBsAg 在临床实践中的作用。

参 考 文 献

- 1 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). 临床肝胆病杂志,2011,27(1): 1-16.
- 2 Jaroszewicz J, Calle SB, Wursthorn K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. J Hepatol, 2010, 52(4):514-522.
- 3 Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, et al. Hepatitis B surface

- antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. J Hepatol,2010,52(4):508-513.
- 4 Chan HL, Wong VW, Wong GL, et al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. Hepatology,2010,52(4):1232-1241.
- 5 Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology, 2010, 139(2): 483-490.
- 6 Park H, Lee JM, Seo JH, et al. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers. Liver Int,2012,32(5):796-802.
- 7 Kim YJ, Cho HC, Choi MS, et al. The change of the quantitative HBsAg level during the natural course of chronic hepatitis B. Liver Int,2011,31(6):817-823.
- 8 田沂,唐晓鹏,杨旭,等. HBV 标志物定量与病毒载量关系探讨. 第三军医大学学报,2007,29(13):1305-1307.
- 9 Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. Hepatology,2006,44(3):675-684.
- 10 Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, et al. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. Antivir Ther, 2007, 12(1): 73-82.
- 11 Borgniet O, Parvaz P, Bouix C, et al. Clearance of serum HBsAg and anti-HBs seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B. J Med Virol,2009,81(8):1336-1342.
- 12 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. Hepatology,2009,49(4): 1141-1150.
- 13 Chen J, Wang Z, Guo Y, et al. Serum HBsAg changes in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with continuous viral load reductions during treatment with adefovir or peg-interferon-alpha-2a. Antiviral Res,2009,81(1):88-91.
- 14 Lai CL, Kane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med,2007,357(25): 2576-2588.
- 15 Wursthorn K, Jung M, Riva A, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. Hepatology,2010,52(5):1611-1620.
- 16 Jung YK, Kim JH, Lee YS, et al. Change in serum hepatitis B surface antigen level and its clinical significance in treatment-naive, hepatitis B e antigen-positive patients receiving entecavir. J Clin Gastroenterol,2010,44(9):653-657.
- 17 Lee JM, Ahn SH, Kim HS, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. Hepatology,2011,53(5):1486-1493.
- 18 Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. J Hepatol,2011,54(3):449-454.
- 19 Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. Gastroenterology,2011,140(1):132-143.

- 20 Lee MH, Lee da M, Kim SS, et al. Correlation of serum hepatitis B surface antigen level with response to entecavir in naïve patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol*, 2011, 83(7):1178-1186.
- 21 Cai W, Xie Q, An B, et al. On-treatment serum HBsAg level is predictive of sustained off-treatment virologic response to telbivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol*, 2010, 48(1):22-26.
- 22 Wong VW, Wong GL, Yan KK, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, 51(6):1945-1953.
- 23 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. *Hepatol Int*, 2011 Jun 24 [Epub ahead of print].
- 24 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. *Hepatology*, 2010, 52(4):1251-1257.
- 25 Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology*, 2010, 52(2):454-461.
- 26 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 Hepatol*, 2012, 56(5):1006-1011.
- 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. *Hepatology*, 2009, 49(4):1151-1157.
- 28 Chan HL, Wong VW, Chim AM, et al. HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(11-12):1323-1331.
- 29 李明慧, 谢尧, 路遥, 等. 延长聚乙二醇干扰素 α -2a 疗程对乙型肝炎表面抗原消失/血清学转换的影响. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(3):182-185.
- 30 孙海霞, 曾红, 张卡, 等. HBV 抗原定量对于干扰素联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢乙肝的疗效预测. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2011, 25(2):132-134.

(收稿日期:2012-11-26)

(本文编辑:孙荣华)

叶珺, 部玉峰. HBsAg 定量在慢性 HBV 感染者临床诊疗中的应用研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2013, 7(1):121-124.

