

· 综述 ·

病毒因素对慢性乙型肝炎抗病毒疗效的影响

陈红蕊 吴淑彦 甄真

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染自然史研究表明,HBV持续复制是慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)病情进展的独立危险因素^[1],而抗病毒治疗是CHB治疗的关键。但是抗病毒治疗后,仅部分患者的远期预后获得显著改善,部分CHB患者则发生原发无应答、应答不佳,甚至出现耐药及复发,疗效差异较大。目前大量临床研究发现,治疗前病毒、宿主及药物选择等因素及治疗早期宿主对药物应答反应均可影响抗病毒治疗疗效,充分了解这些影响因素与抗病毒疗效之间的关系,有利于提高慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗疗效,减少不良反应,提高患者依从性,减轻患者经济负担,实现疗效最优化。本文仅就治疗前及治疗过程中病毒因素对CHB抗病毒疗效的影响做一综述。

一、乙型肝炎病毒表面抗原

近年来,CHB患者基线及抗病毒治疗过程中血清HBsAg水平及动态变化对评价疗效的价值,逐渐成为大家关注的一个热点。Wurstorn等^[2]对26例HBeAg阳性患者应用聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon alpha-2a, PegIFN- α -2a)联合阿德福韦酯(adeфовир dipivoxil, ADV)治疗进行疗效分析发现,48周后患者血清HBV DNA和HBsAg、肝组织HBV DNA和HBV共价闭合环状脱氧核糖核酸(covalently closed circular deoxyribonucleic acid, ccc DNA)较治疗前明显下降,血清HBsAg下降与肝组织HBV DNA下降及e抗原血清学转换有关,发生乙型肝炎e抗原(HBeAg)阴转或血清学转换者治疗前后肝组织ccc DNA显著低于无HBeAg变化者,提示血清HBsAg滴度与血清HBV DNA载量、肝组织HBV DNA和ccc DNA及HBeAg水平密切相关,是监测抗病毒治疗期间病毒载量变化的简便易行的方法。近年研究发现,HBeAg阳性CHB患者,PegIFN- α -2a治疗12周时,若HBsAg下降到1 500 IU/ml以下是发生e抗原血清学转换的良好预测因素^[3]。然而治疗12周时HBsAg水平> 2 000 IU/ml或者未下降,预示着随后发生e抗原血清学转换的可能性非常小^[4]。而对于HBeAg阴性CHB,若48周HBsAg< 10 IU/ml或治疗中下降> 1 log₁₀ IU/ml与

治疗后3年HBsAg持续消失明显相关^[5]。Peng等^[6]对基因B、C型感染患者进一步研究发现,以12周时血清HBsAg水平为150 IU/ml做为cut-off值,持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)的预测灵敏度、特异度、阳性预测值(positive predictive value, PPV)、阴性预测值(negative predictive value, NPV)分别为63%、95%、86%和85%,曲线下面积为0.75,认为在PegIFN治疗第12周时HBsAg的定量检测是基因B、C型感染患者停药后发生持续病毒学应答和HBsAg消失的良好预测因素。Tangkijvanich等^[7]研究显示,抗病毒治疗前低HBsAg水平有助于预测PegIFN远期疗效,而与基因型、治疗前ALT和HBV DNA水平无关。多因素分析发现治疗前低HBsAg水平是与SVR相关的独立因素。Kim等^[8]对48例单用LAM或ETV治疗5年的慢性乙型肝炎患者进行随访,发现治疗早期HBsAg变化不明显,仅治疗5年且无耐药发生的患者数有下降,提示应用核苷(酸)类似物抗病毒治疗需长期治疗。HBsAg定量可用于检测HBV自然病程进展和治疗结局。有研究发现^[9],免疫耐受期HBsAg水平高于免疫清除期。在HBeAg阴性患者,低HBV DNA(< 2 000 IU/ml)和低HBsAg(< 1 000 IU/ml)可以预测非活动性携带状态,肝癌发生的低风险,以及HBsAg消失的可能性。应用替比夫定(telbivudine, LdT)治疗的HBeAg阳性患者,治疗104周血清HBsAg< 2 log₁₀ IU/ml可以预测停药2年的持续应答。从基线到24周和52周HBsAg的下降率比HBV DNA下降率更有预测价值^[10]。由此可见,治疗前低HBsAg水平以及抗病毒治疗后12周、24周HBsAg水平明显降低可作为远期疗效及停药后复发的预测因素。

二、乙型肝炎e抗原

临床上,通常将血清HBeAg阳性作为HBV复制、传染性、预后以及对治疗应答评价的重要标志物。Ma等^[11]对58例接受IFN和PegIFN- α -2a治疗的CHB患者进行随访研究,发现治疗后12周、24周血清HBeAg分别以17.55 PEI U/ml和8.25 PEI U/ml为cut-off值,其预测48周HBeAg血清学转换的PPV和NPV分别为38%、95%、44%和100%,PegIFN组显著低于IFN组,且出现HBeAg血清学转换者随访5年均未发现有疾病进展。Heijtink等^[12]研究发现,基线HBeAg水平可作为16周是否能够应答的预测因子,同时发现,若前8周HBeAg降低幅度小于40%,则IFN- α 治疗16周时不会获得应答。因

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.02.036

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(No. GL2010-23)

作者单位:050051 石家庄市,河北医科大学第三医院感染科(陈红蕊、甄真);河北省新乐市人民医院消化科(吴淑彦)

通讯作者:甄真, Email: prozhenzhen@163.com

此, 定期检测 HBeAg 有助于预测 IFN- α 的疗效。Fried 等^[13] 在 PegIFN- α -2a 随机、多中心的 III 期临床研究中发现, 基线 HBeAg ≤ 31 PEI U/ml 的患者治疗 48 周时有 54% 发生 HBeAg 血清学转换, 而基线 HBeAg $> 1\,294$ PEI U/ml 的患者仅有 24% 发生血清学转换。发生血清学转换的患者血清 HBeAg 水平持续降低, 并在治疗结束后 24 周仍保持低水平。而 24 周时血清 HBeAg 水平 ≥ 100 PEI U/ml 的患者仅 4% 发生了血清学转换, NPV 为 96%。研究表明, HBeAg 定量检测在应用 IFN 预测 HBeAg 血清转换中其敏感性 & 特异性优于血清 HBV DNA。HBeAg 阳性的 CHB 患者应用恩替卡韦 (entecavir, ETV) 抗病毒治疗 24 周时 HBeAg 明显下降可用于预测 HBeAg 血清学转换及评估最终治疗获益^[14]。

三、乙型肝炎病毒核心抗原

国内外对 CHB 患者肝组织乙型肝炎病毒核心抗原 (hepatitis B core antigen, HBcAg) 的临床价值已有较多的研究, 已发现, HBcAg 在受染肝细胞内的分布与血清病毒指标以及肝组织炎症之间具有明显的相关性, HBcAg 分布态势由细胞核向细胞浆的漂移是肝组织炎症趋于活跃的重要指标^[15]。李慧涓等^[16] 对 PegIFN- α -2a 治疗的低转氨酶水平 CHB 患者进行回顾性研究, 发现治疗前肝组织高炎症水平、HBcAg 的阴性表达和 (或) 浆型表达者应用于干扰素治疗会有更高的疗效。但由于肝组织 HBcAg 的分布检测目前尚无公认的统一标准, 因此, HBcAg 与抗病毒疗效关系的研究仍然缺乏。

四、乙型肝炎病毒核心相关抗原

乙型肝炎病毒核心相关抗原 (hepatitis B virus core-related antigen, HBcrAg) 由 ccc DNA 转录的 mRNA 翻译而来, 不完全依赖 HBV DNA 的存在。有研究显示, HBcrAg 与血清 HBV DNA、肝内 HBV DNA、ccc DNA 水平密切相关, 且与肝组织炎症活动及纤维化程度有很好的相关度。应用拉米夫定 (lamivudine, LAM) 或 ETV 治疗后, HBcrAg 减少与 48 周时血清 HBV DNA, 肝内总 HBV DNA 和 ccc DNA 减少呈正相关, 并与组织学改善和 HBcAg 免疫染色的减少相关联^[17]。应用 LAM 治疗后复发与未复发患者比较, 停药时 HBV DNA 水平无差异, 而复发组 HBcrAg 水平显著高于未复发组。并发现治疗 6 个月后 HBcrAg 浓度仍较高 ($\geq 4.6 \log_{10}$ U/ml) 的患者更易发生 LAM 耐药。因此, HBcrAg 是一个良好的预测停药后病情反弹及发生耐药的重要标志^[18]。Okuhara 等^[19] 观察了 48 例 CHB 患者应用 ETV 治疗前及治疗后 6、12、24 个月白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2), 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6), 白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10), 白细胞介素-12p70 (interleukin-12p70, IL-12p70), 白细胞介素

-21 (interleukin-21, IL-21)、白细胞介素-22 (interleukin, IL-22) 及五种趋化因子、HBsAg、HBcrAg 和 HBV DNA 变化。研究发现, 治疗前高 IL-22 水平、低 HBsAg、HBcrAg 水平与良好的治疗效果密切相关, 有病毒学应答者 24 个月时 IL-22、HBsAg 和 HBcrAg 均较治疗前明显下降。多因素分析发现, 治疗前高 IL-22 水平和低 HBcrAg 水平与病毒学应答独立相关

五、HBV DNA

已有大量临床研究证实, HBV DNA 水平不仅是 CHB 抗病毒疗效的判定指标, 而且是疗效的良好预测因素。Al-Ashgar 等^[20] 观察了 35 例 HBeAg 阴性基因 D 型初治应用 PegIFN- α -2a 治疗 48 周疗效, 发现基线以 HBV DNA $< 20\,000$ 拷贝/ml 为 cut-off 值, 12 周、48 周及停药后 24 周病毒学应答分别为 43%、49% 和 57%。Logistic 回归分析发现, 基线低体重、高 ALT 水平、低 HBV DNA、低甘油三酯是 SVR 的预测因素。Gheorghita 等^[21] 研究发现, 基线低水平 HBsAg ($3.72 \log_{10}$ IU/ml, $P = 0.032$) 和 HBV DNA ($3.96 \log_{10}$ IU/ml, $P = 0.035$) 对 SVR 有阳性预测价值。治疗 12 周时 HBV DNA 下降 $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml, 无论 HBsAg 有无下降对 SVR 的 PPV 为 80%, 若 HBV DNA 下降 $< 2 \log_{10}$ IU/ml 且 HBsAg 无下降, 其 SVR 的 NPV 为 85.71%。研究提示, HBsAg 定量联合 HBV DNA 定量检测是 CHB 患者应用 PegIFN- α -2a 治疗优化管理的早期有用工具。多项研究表明, 对于 PegIFN 和核苷 (酸) 类药物而言, 基线 HBV DNA 低水平及治疗后 24 周、48 周 HBV DNA 降至不可测水平是低耐药发生率以及持续病毒学应答的良好预测因素, 同时是 HBeAg 阳性患者发生血清学转换的预测因素^[13, 22-25]。因此, 慢性乙型肝炎患者在基线以及治疗过程中定期检测 HBV DNA, 不仅可预测其长期疗效及对核苷 (酸) 类似物耐药的发生率, 还可以为优化治疗提供依据。

六、HBV ccc DNA

李韦杰等^[26] 研究发现, 慢性乙型肝炎患者肝组织中 HBV ccc DNA 载量与血清 HBsAg 定量水平相关, 与血清 HBV DNA 载量相关性无统计学意义, 但与肝细胞内 HBV DNA 载量呈正相关。研究显示, 血清 HBsAg 定量水平结合血清 HBV DNA 定量检测, 可以更全面的反映 HBV 的复制水平, 评价抗病毒疗效。Werle-Lapostolle 等^[27] 观察了 98 例慢性乙型肝炎自然病程不同阶段及 32 例 ADV 治疗 48 周前后肝细胞 ccc DNA 的变化发现, 在 CHB 自然史中, 即使有病毒清除的证据肝细胞 ccc DNA 也持续存在, ADV 长期治疗后肝细胞 ccc DNA 与血清 HBsAg 同时下降。还有研究显示, 基线肝组织 ccc DNA 载量与肝细胞炎症活动有关, 即使应用 ETV 或 ADV 治疗 1 年也很难使其清除。但是治疗后可以改善肝组织炎症, 可能与抑制肝组织内 ccc DNA 有关。当前的抗病毒治疗措施很难

清除 ccc DNA^[28]。

七、基因型

目前根据 HBV 全基因核苷酸序列异源性 $\geq 8\%$ 或 S 基因区核苷酸序列异源性 $\geq 4\%$, 可定为 A~I 九个不同的基因型。在我国, HBV 基因型以 B 和 C 为主。有研究报道, 无论 HBeAg 阳性或阴性患者, 应用 PegIFN 治疗, HBV 基因 A、B 型较 C、D 型有较高的 HBeAg 血清学转换率及 HBsAg 消失率。因此, 在无禁忌证的情况下, 建议 IFN 作为所有基因 A 型患者以及 HBeAg 阳性的基因 B 型患者的一线抗病毒药物^[29-31]。但对 NA 的治疗, 无论 HBeAg 阳性或阴性, HBV 基因型对病毒学应答无明显影响^[32]。

八、HBV 基因变异

HBV 有两种常见的基因位点变异可造成 HBeAg 表达减少或终止, 一种是前 C 区 nt1896 位点变异后 HBeAg 表达终止; 另一种是基本核心启动子 (basic core promoter, BCP) 区 nt1762/1764 位点变异, 降低前 -C 区和 C 区的 mRNA 转录, HBeAg 表达量减少 70%, 但病毒因包装能力增强, 复制水平可能提高。前 -C 区变异常可逃避宿主免疫清除, 抗病毒疗效较差而使感染持续, 且病变进展较 HBeAg 阳性者快。而 BCP 变异似乎不影响 IFN 疗效, 因此, 对 HBeAg 阴性患者应区分 HBeAg 表达减少或终止的原因, 伴有前 -C 区变异者, 需要积极抗病毒治疗, 并且要适当延长疗程^[33]。Sonneveld 等^[34]研究显示, HBeAg 阳性 CHB 应用 PegIFN 治疗, 基线为野生型病毒株患者是预测远期疗效 (HBeAg 消失和 HBV DNA $< 10\,000$ 拷贝/ml) 的重要因素, 而有前 -C 区和 (或) BCP 变异者则影响抗病毒疗效。但亦有人认为前 -C 区 A1896 突变不影响 IFN 抗 HBV 的疗效, 而 nt1762/A1764 突变有助于提高 IFN 应答率^[35,36], 仍有待进一步研究。

九、准种

准种是同种遗传差异性的概念。即 HBV 感染者体内形成的以一个优势株为主的相关突变株病毒株群。由于 HBV DNA 复制率高, 且 HBV 逆转录酶 (reverse transcriptase, RT) 缺乏 3'→5' 校正能力, 因此 HBV 变异率很高, 且变异方向随机, 从而形成准种, 并存在于血清。核苷 (酸) 类药物通过结合于 HBV 聚合酶的底物结合部位, 阻断 HBV DNA 复制。如果 HBV 聚合酶区基因突变, 导致特定部位氨基酸被置换, 使之与核苷 (酸) 类药物结合力下降, 从而引起药物敏感性降低甚至耐药。由于耐药位点不同, 不同核苷 (酸) 类药物耐药基因屏障有所不同。体外实验表明, 产生 ETV 耐药需先出现 LAM 耐药突变 (rtL180M ± rtM204V/I), 在此基础上筛选 rtT184、rtS202 或 rtM250 其中一个 ETV 原发耐药位点^[37]。故对于野毒株来说, ETV 病毒突破具有较高的基因屏障。Villet 等^[38]认为, LAM 耐药后, 序贯 ETV 治疗,

LAM 耐药突变株会被 ETV 持续筛选。而国内梁盼盼等^[39]对 1 例慢性乙型肝炎患者治疗过程中血清病毒准种的动态变化进行了研究, 发现在 LAM 治疗一段时间后, 出现 LAM 耐药株, 并逐渐被筛选为优势株, 种群中各种突变株也趋于复杂, 最终全部成为耐药株, 且表现为一个耐药病毒株混合种群。而改为 ETV 后, HBV DNA 水平迅速下降, 种群中突变株比例在后期减少, 野毒株逐渐成为优势株。一项评估 LAM 与 ETV 疗效的大样本临床研究显示, LAM 药换用 ETV 后, 48 周之内 LAM 耐药株仍为优势株^[40]。这些研究结果说明病毒准种演变是一个复杂多变的模式, 也可能和宿主的机体免疫和药物代谢水平等因素有关。目前尚待进一步深入了解。然而, 抗病毒治疗临床疗效有可能因为耐药的发生而消失。一项长期应用 LAM 抗病毒治疗的临床研究结果显示^[41]: 8 年内 76.3% 发生 HBV 逆转录活性部位: 酪氨酸 - 蛋氨酸 - 天门冬氨酸 - 天门冬氨酸 (tyrosine-methionine-asparagine-asparagine, YMDD) 变异, 发生 YMDD 变异的患者中疾病进展的患者比例高于未发生 YMDD 变异的患者, 但仍低于未进行抗病毒治疗的患者。

综上所述, 影响慢性乙型肝炎抗病毒治疗的因素众多, 病毒复制、基因变异、宿主免疫应答模式、病毒对宿主免疫的抑制、耐药的产生等多种因素参与并相互制约影响, 增加了抗病毒治疗的难度和复杂性。但动态、定量监测 CHB 患者基线及治疗后上述相关指标的变化, 对制定最佳初始治疗方案, 并根据早期病毒学应答及时调整治疗方案, 以提高抗病毒治疗疗效, 减少应答不佳、耐药及不良反应的发生, 确定最佳停药时机, 减少复发及疾病进展, 减少治疗费用, 提高患者治疗依从性等方面, 具有重要的临床指导意义。但目前对人类错综复杂的免疫调控机制、CHB 长期抗病毒治疗前、治疗过程中及治疗后免疫网络调控系统的变化规律及其影响因素尚不十分清楚。从病毒及宿主整体入手, 深入探索在抗病毒治疗过程中病毒与宿主之间的相互作用及动态变化, 寻找有效的预测指标和干预措施是达到最理想抗病毒疗效的关键。

参考文献

- 1 Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(4): 628-638.
- 2 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[J]. Hepatology, 2006, 44(3): 675-684.
- 3 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[J]. Hepatol Int, 2011. [Epub ahead of print].
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Peng CY, Lai HC, Li YF, et al. Early serum HBsAg level as a strong predictor of sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,35(4):458-468.
- 7 Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, et al. Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to PEG-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B[J]. *J Clin Virol*,2009,46(2):117-123.
- 8 Kim JH, Choi YJ, Moon HW, et al. HBsAg level and clinical course in patients with chronic hepatitis B treated with nucleoside analogue: five years of follow-up data[J]. *Clin Mol Hepatol*,2013,19(4):409-416.
- 9 Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, et al. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome[J]. *Liver Int*,2014,34(Suppl 1):97-107.
- 10 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]. *J Clin Virol*,2010,48(1):22-26.
- 11 Ma H, Yang RF, Wei L. Quantitative serum HBsAg and HBeAg are strong predictors of sustained HBeAg seroconversion to pegylated interferon alfa-2b in HBeAg-positive patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2010,25(9):1498-1506.
- 12 Heijntink RA, Janssen HL, Hop WC, et al, Schalm SW. Interferon-alpha therapy in chronic hepatitis B: early monitoring of hepatitis B e antigen may help to decide whether to stop or to prolong therapy[J]. *J Viral Hepat*,2000,7(5):382-386.
- 13 Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2008,47(2):428-434.
- 14 Zhang X, Lin SM, Ye F, et al. An early decrease in serum HBeAg titre is a strong predictor of virological response to entecavir in HBeAg-positive patients[J]. *J Viral Hepat*,2011,18(7):e184-e190.
- 15 Chu CM, Yeh CT, Sheen IS, et al. Subcellular localization of hepatitis B core antigen in relation to hepatocyte regeneration in chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,1995,109(6):1926-1932.
- 16 李慧涓, 王松, 何清, 等. PEG-干扰素 α -2a治疗低转氨酶乙型肝炎患者的回顾性研究[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2009,3(2):28-31.
- 17 Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, et al. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection[J]. *J Clin Microbiol*,2007,45(12):3942-3947.
- 18 Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, et al. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance[J]. *Liver Int*,2006,26(1):90-96.
- 19 Okuhara S, Umemura T, Joshita S, et al. Serum levels of interleukin-22 and hepatitis B core-related antigen are associated with treatment response to entecavir therapy in chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Res*,2013. [Epub ahead of print]
- 20 Al-Ashgar HI, Khan MQ, Aljumah A, et al. Efficacy of peginterferon α -2a and predictors of response in HBeAg-negative, genotype D-naïve patients[J]. *Hepatol Int*,2011,6(4):718-726.
- 21 Gheorghita VI, Caruntu FA, Curescu M, et al. Use of quantitative serum HBsAg for optimization of therapy in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alfa-2a: a Romanian cohort study[J]. *J Gastrointest Liver Dis*,2013,22(1):27-32.
- 22 Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2007,357(25):2576-2588.
- 23 Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years[J]. *Gastroenterology*,2006,131(6):1743-1751.
- 24 Yuen MF, Fong DY, Wong DK, et al. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response[J]. *Hepatology*,2007,46(6):1695-1703.
- 25 Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2009,51(1):11-20.
- 26 李韦杰, 李伯安, 赵景民, 等. 54例慢性乙型肝炎患者肝组织乙型肝炎病毒共价闭环状DNA与血清HBsAg定量检测结果分析. *中华肝脏病杂志*,2011,19(11):815-817.
- 27 Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of ccc DNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy[J]. *Gastroenterology*,2004,126(7):1750-1758.
- 28 Cheng PN, Liu WC, Tsai HW, et al. Association of intrahepatic ccc DNA reduction with the improvement of liver histology in chronic hepatitis B patients receiving oral antiviral agents[J]. *J Med Virol*,2011,83(4):602-607.
- 29 Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, et al. Treatment with Peginterferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype[J]. *Am J Gastroenterol*,2006,101(2):297-303.
- 30 Sonneveld MJ, Rijckborst V, Cakaloglu Y, et al. Durable hepatitis B surface antigen decline in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon- α 2b: relation to response and HBV genotype[J]. *Antivir Ther*,2012,17(1):9-17.
- 31 Buster EH, Hansen BE, Lau GK, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa[J]. *Gastroenterology*,2009,137(6):2002-2009.
- 32 Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence[J]. *Antivir Ther*,2008,13(2):211-220.
- 33 肖扬, 周岳进, 王开鉴, 等. 乙型肝炎病毒前C核心区及基本启动子变异对干扰素抗病毒治疗应答的影响[J]. *肝脏*,2005,10(1):37-38.
- 34 Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zeuzem S, et al. Presence of precore and core promoter mutants limits the probability of response to peginterferon in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2012,56(1):67-75.
- 35 Shindo M, Okuno T. Genomic variations in precore and cytotoxic T lymphocyte regions in chronic hepatitis B in relationship to interferon responsiveness[J]. *Liver*,2000,20(2):136-142.
- 36 Tseng TC, Yu ML, Liu CJ, et al. Effect of host and viral factors on hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients receiving pegylated interferon- α -2a therapy[J]. *Antivir Ther*,2011,16(5):629-637.
- 37 Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine[J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2004,48(9):3498-3507.
- 38 Villet S, Ollivet A, Pichoud C, et al. Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient[J]. *J Hepatol*,2007,46(3):531-538.
- 39 梁盼盼, 郭进军, 李青岭, 等. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中的病毒准种演变[J]. *中华肝脏病杂志*,2011,19(7):516-523.
- 40 Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2006,130(7):2039-2049.
- 41 Yuen MF, Seto WK, Chow DH, et al. Long-term lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease[J]. *Antivir Ther*,2007,12(8):1295-1303.

(收稿日期: 2014-03-02)

(本文编辑: 孙荣华)

陈红蕊, 吴淑彦, 甄真. 病毒因素对慢性乙型肝炎抗病毒疗效的影响[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2014, 8(2): 284-287.