

乙型肝炎病毒表面抗原定量检测 对恩替卡韦停药后乙型肝炎复发的 预测价值

王昌生¹ 岳晓荷¹ 路淼²

【摘要】目的 评价乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)定量检测对恩替卡韦停药后复发乙型肝炎的诊断效能。**方法** 回顾性分析2013年1月至2016年1月于海南省东方市东方医院应用恩替卡韦抗病毒治疗达到停药指征的80例慢性乙型肝炎(CHB)患者的临床资料,根据两年内是否发生病毒学复发,分为复发组(60例)和未复发组(20例),比较两组患者停药后的病毒学指标(HBV DNA载量、HBeAg转阴率和HBsAg定量等),应用Cox回归模型探究患者复发的影响因素,以ROC曲线评价治疗后HBsAg定量检测在预测恩替卡韦停药后病情复发中的价值。**结果** 入组患者于24个月随访中共发生病毒学复发60例(75.00%),中位复发时间为9.5(5~24)个月。复发组和未复发组患者的年龄、性别比例、体质指数、乙型肝炎病史和甲胎蛋白等临床资料差异无统计学意义($t = 0.854$ 、 $\chi^2 = 1.077$ 、 $t = 0.749$ 、 $t = 1.354$ 、 $t = 1.499$, $P = 0.396$ 、 0.299 、 0.456 、 0.180 、 0.138)。复发组患者的HBeAg阳性率、肝硬化、乙型肝炎家族史、治疗前HBV DNA载量、治疗后HBsAg定量和HBsAg阳性率均显著高于未复发组($\chi^2 = 4.364$ 、 6.667 、 4.689 , $t = 4.096$ 、 2.040 、 8.219 、 5.760 , $P = 0.037$ 、 0.010 、 0.030 、 0.043 , < 0.001 , 0.016),而用药时间显著低于未复发组($t = 2.006$, $P = 0.048$),差异均有统计学意义。多因素Cox回归分析显示,肝硬化($HR = 1.587$ 、 $P = 0.041$)、HBeAg阳性($HR = 1.742$ 、 $P = 0.044$)和治疗后HBsAg定量($HR = 2.606$ 、 $P = 0.008$)均为影响恩替卡韦停药后复发的独立危险因素。ROC曲线显示应用HBsAg定量($AUC = 0.902$, $P < 0.001$)预测恩替卡韦停药后复发的曲线下面积高于半定量检测($AUC = 0.650$, $P = 0.046$),HBsAg定量最佳截点为 $2.03 \log_{10} IU/ml$,准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为91.25%、91.67%、90.00%、96.49%和78.26%。**结论** 肝硬化、HBeAg阳性和HBsAg高水平均为恩替卡韦停药后复发的独立危险因素,应用HBsAg定量检测预测恩替卡韦停药后乙型肝炎复发具有较高的诊断效能。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性;恩替卡韦;表面抗原,肝炎病毒,乙型;复发

Predictive value of quantitative detection of hepatitis B virus surface antigen in the relapse of hepatitis B induced by entecavir Wang Changsheng¹, Yue XiaoHe¹, Lu Miao². ¹Clinical Lab, East Hospital of Dongfang City, Hainan 572600, China; ²Jinyu Medical Examination Center of Hainan, Haikou 570100, China

Corresponding author: Wang Changsheng, Email: wangchangshenggt@163.com

【Abstract】Objective To investigate the diagnostic efficacy of quantitative detection of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) in patients with hepatitis B relapse after entecavir withdrawal. **Methods** Total of 80 patients with chronic hepatitis B (CHB) who received antiviral treatment with entecavir in Dongfang Hospital of Hainan Province from January 2013 to January 2016 were analyzed, retrospectively. The patients were divided into recurrence group (60 cases) and non-recurrence group (20 cases). The virological indexes including HBV DNA load and HBsAg determination were compared between the two groups. The influencing factors of relapse after entecavir treatment were analyzed by Cox regression model. The value of quantitative HBsAg detection after treatment in predicting the recurrence of patients with entecavir treatment was evaluated by ROC curve. **Results** A total of 60 cases (75.00%) had virological recurrence during the 24-month follow-up, with the median recurrence time of 9.5 (5-24) months. There was no significant difference in age, sex ratio, body mass index, history of CHB and AFP between

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.04.014

基金项目: 海南医学院科研基金资助项目 (No. 0020015128)

作者单位: 572600 东方市, 海南省东方市东方医院检验科¹; 570100 海口市, 海南金域医学检验中心²

通信作者: 王昌生, Email: wangchangshenggt@163.com

recurrent group and non-recurrence group ($t = 0.854, \chi^2 = 1.077, t = 0.749, t = 1.354, t = 1.499; P = 0.396, 0.299, 0.456, 0.180, 0.138$). The positive rate of HBeAg, cirrhosis, family history of hepatitis B, HBV DNA load before treatment, HBsAg quantification after treatment and HBsAg positive rate in recurrence group were significantly higher than those in the non-recurrence group ($\chi^2 = 4.364, 6.667, 4.689, t = 4.096, 2.040, 8.219, 5.760; P = 0.037, 0.010, 0.030, 0.043, < 0.001, 0.016$), but the medication time was significantly lower than that of non-recurrence group ($t = 2.006, P = 0.048$), with significant differences. Multivariate Cox regression analysis showed that cirrhosis ($HR = 1.587, P = 0.041$), HBeAg positive ($HR = 1.742, P = 0.044$) and HBsAg quantitative ($HR = 2.606, P = 0.008$) were independent risk factors for the relapse after entecavir treatment. ROC curve showed that the area under the curve of HBsAg quantification ($AUC = 0.902, P < 0.001$) was higher than that of semi-quantitative detection ($AUC = 0.650, P = 0.046$), with significant differences. The best cut-off point of HBsAg quantification was $2.03 \log_{10} \text{IU/ml}$. The accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 91.25%, 91.67%, 90%, 96.49% and 78.26%, respectively. **Conclusions** Liver cirrhosis, HBeAg positive and high HBsAg levels after treatment are independent risk factors for the relapse of hepatitis B after entecavir withdrawal. The quantitative detection of HBsAg for predicting the recurrence of patients with entecavir withdrawal had a high diagnostic efficacy.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Entecavir; Hepatitis B surface antigen; Relapse

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染引起的慢性传染性疾病, 在全世界范围内具有较高的发病率, 我国为HBV感染高发区^[1]。抗病毒治疗是有效控制HBV感染, 延缓肝硬化病情进展, 促进CHB患者肝功能恢复, 降低CHB相关严重并发症 (如门脉高压性出血、肝性脑病和原发性肝癌等) 的最主要治疗手段^[2]。恩替卡韦 (entecavir, ETV) 为近年来大量应用于临床的抗病毒药物, 疗效较为确切, 持续病毒学应答率高, 但仍存在一定的远期复发率^[3]。HBV表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 是乙型肝炎筛查和诊断中的重要病毒学标志物, HBsAg定性检测为常用的检查方法, 而近年来研究显示HBsAg水平能够反映HBV状态^[4], 对评估CHB患者病情和疗效有较高的应用价值^[5]。为探究恩替卡韦停药后患者乙型肝炎复发的影响因素以及HBsAg定量检测对复发的预测价值, 本研究对海南东方医院收治的80例进行恩替卡韦治疗后停药患者的临床资料进行回顾性分析, 现报道如下。

资料与方法

一、资料与方法

1. 一般资料: 选择2013年1月至2016年1月于本院应用恩替卡韦抗HBV治疗并达到停药指征的CHB患者临床资料进行回顾性分析, 纳入标准: ①符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2010更新版)》^[6] (以下简称CHB指南) 中CHB的诊断标

准: 存在HBV慢性感染史 (HBsAg阳性史 > 6个月), 且HBV血清学检查提示HBV DNA阳性; ②一般情况良好、病史资料完整的18~65岁患者; ③符合CHB指南的抗病毒指征, 即HBeAg阳性患者HBV DNA $\geq 5 \log_{10}$ 拷贝/ml, HBeAg阴性患者HBV DNA $\geq 4 \log_{10}$ 拷贝/ml, 且丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) ≥ 2 倍正常上限; ④达到CHB指南中推荐的停药条件 (治疗后HBV DNA载量低于检测下限且再经过间隔6个月的至少3次复查均显示HBV DNA低于检测下限)。

排除标准: ①酒精肝、脂肪肝、原发性肝癌、代谢性肝病、遗传性肝病以及其他肝炎病毒感染; ②肝硬化失代偿期; ③合并人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 或结核分枝杆菌感染; ④合并严重心脑血管疾病或其他系统严重疾患; ⑤原发性耐药或继发性耐药, 以及未达到停药指征^[3]。

共纳入患者80例, 并根据患者在治疗结束后24个月内是否复发分为复发组 (60例) 和未复发组 (20例)。

2. 治疗方案: 入组患者在低脂、优质蛋白饮食和保肝治疗等基础上, 均给予恩替卡韦分散片 (正大天晴制药, 国药准字H20100019, 0.5 mg/片), 0.5 g/d, 治疗过程中对患者的治疗依从性进行随访^[7]。患者达到《慢性乙型肝炎防治指南 (2010更新版)》中满意或基本达治疗终点后停药。其中, 满意治疗终点即HBeAg阳性患者停药后获得持续的病毒学应答, ALT水平复常, 并伴有HBeAg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水平复常。基本治疗终点为:治疗后HBV DNA载量低于检测下限且再经过间隔6个月至少3次复查均显示HBV DNA低于检测下限,并于ALT水平复常后停药。

3. 治疗监测和随访:患者每月门诊复查血常规和肝功能、肾功能以及肌酶谱等生化指标,治疗结束后12周、24周和48周以及此后每3个月复查1次HBV DNA载量、乙型肝炎病毒表面标志物(表面抗原、表面抗体、e抗原、e抗体和核心抗体)半定量检测和HBsAg定量检测,每6个月复查腹部彩色多普勒超声和甲胎蛋白水平^[8]。

4. HBsAg定量检测和半定量检测:于停药后抽取患者静脉血样经离心后采用ARCHITECT I2000SR全自动化学发光免疫分析仪及其配套ARCHITECT HBsAg定量检测试剂(美国Abbott)对患者血清HBsAg水平进行定量检测;使用AxSYM微粒子酶免法试剂盒(美国Abbott)对患者血清HBsAg水平进行半定量检测。

5. 随访:疗程结束前结合门诊复查进行随访;疗程结束后采用电话方式对患者进行随访。主要随访终点事件为确诊病毒学复发,次要终点事件为全因死亡和临床复发。最短随访时间24个月。病毒学复发:获得病毒学应答的患者停药后,间隔1个月2次检测HBV DNA均 $> 2\,000$ IU/ml。临床复发:病毒学复发并且ALT水平 > 2 倍正常上限,且排除其他因素引起的ALT水平增高。

二、统计学处理

使用软件SPSS 23.0和GraphPad Prism 6.0进行数据处理。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验比较组间差异,不服从正态分布的计量资料以中位数(四分位距)表示;对性别以及定性分析等计数资料以[例(%)]形式表示, χ^2 检验比较组间差异。将组间存在统计学差异的临床指标纳入多

因素Cox回归模型进行分析,并应用ROC曲线评价治疗后HBsAg定量检测在预测恩替卡韦停药后复发的价值,计算曲线下面积及其95%可信区间和 P 值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、CHB患者ETV停药后病毒学复发和临床复发例数

本研究进行了为期24个月的随访,入组80例患者发生病毒学复发者共60例(75.00%),中位复发时间为9.5(5~24)个月,其中临床复发患者共44例(55.00%),中位复发时间为16.5(8~24)个月,见图1。

二、复发组和未复发组患者的临床资料

复发组和未复发组患者的年龄、性别比例、体质指数(body mass index, BMI)、乙型肝炎病史和甲胎蛋白等临床资料差异无统计学意义(P 均 > 0.05),复发组患者治疗前HBeAg阳性率、肝硬化、乙型肝炎家族史、治疗前HBV DNA、治疗后HBsAg定量和HBsAg阳性率均显著高于未复发组(P 均 < 0.05),而用药时间显著短于未复发组($t = 2.006$, $P = 0.048$),详见表1。

三、影响恩替卡韦停药后病情复发的多因素Cox回归分析

多因素Cox回归分析显示,肝硬化($HR = 1.587$, $P = 0.041$)、HBeAg阳性($HR = 1.742$, $P = 0.044$)和治疗后HBsAg定量($HR = 2.606$, $P = 0.008$)是影响恩替卡韦停药后病情复发的独立危险因素,详见表2。

四、HBsAg定量与半定量预测恩替卡韦停药后复发的诊断效能

ROC曲线显示应用HBsAg定量($AUC =$

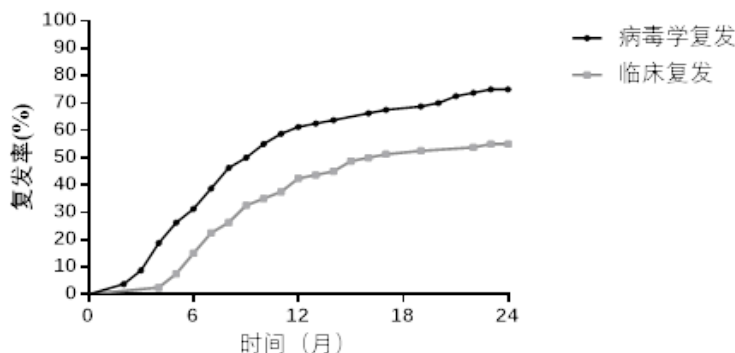


图1 CHB患者ETV停药后的病毒学复发和临床复发率

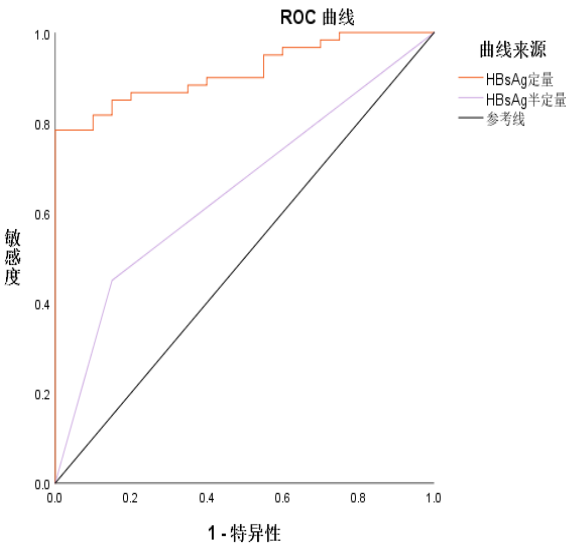
0.902, $P < 0.001$) 预测恩替卡韦停药后复发的曲线下面积高于半定量检测 ($AUC = 0.650$ 、 $P = 0.046$), HBsAg定量的最佳截点为 $2.03 \log_{10}IU/ml$, 准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为91.25%、91.67%、90.00%、96.49%和78.26%, 见图2。

表 1 复发组和未复发组患者的临床资料

临床资料	复发组 (60例)	未复发组 (20例)	统计量	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	43.6 \pm 6.3	45.0 \pm 6.7	$t = 0.854$	0.396
性别 [例 (%)]			$\chi^2 = 1.077$	0.299
男性	35 (58.3)	9 (45.0)		
女性	25 (41.7)	11 (55.0)		
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.1 \pm 2.7	23.6 \pm 2.2	$t = 0.749$	0.456
治疗前HBeAg定性 [例 (%)]			$\chi^2 = 4.364$	0.037
阳性	40 (66.7)	10 (50.0)		
阴性	20 (33.3)	10 (50.0)		
用药时间 ($\bar{x} \pm s$, 年)	1.8 \pm 0.4	2.0 \pm 0.4	$t = 2.006$	0.048
乙型肝炎病史 ($\bar{x} \pm s$, 年)	4.2 \pm 2.4	3.3 \pm 2.3	$t = 1.354$	0.180
肝硬化 [例 (%)]	25 (41.7)	3 (15.0)	$\chi^2 = 4.689$	0.030
乙型肝炎家族史 [例 (%)]	20 (33.3)	2 (10.0)	$\chi^2 = 4.096$	0.043
治疗前HBV DNA载量 ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)	7.1 \pm 1.6	6.2 \pm 1.5	$t = 2.040$	0.045
治疗后HBsAg定量 ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)	2.9 \pm 0.6	1.9 \pm 0.4	$t = 8.219$	< 0.001
治疗后HBsAg定性 [例 (%)]			$\chi^2 = 5.760$	0.016
阳性	27 (45.0)	3 (15.0)		
阴性	33 (55.0)	17 (85.0)		
甲胎蛋白 ($\bar{x} \pm s$, $\mu g/L$)	46.7 \pm 7.2	44.1 \pm 5.6	$t = 1.499$	0.138

表 2 影响恩替卡韦停药后病情复发的多因素 Cox 回归分析

变量	B值	标准误差	Wald值	P值	HR值	95%CI
肝硬化	0.581	0.557	3.653	0.041	1.587	1.112~3.766
HBeAg阳性	0.632	0.622	3.502	0.044	1.742	1.096~4.662
治疗后HBsAg	1.018	0.326	6.298	0.008	2.606	1.278~5.911



对角线由绑定值生成。

图2 HBsAg定量与半定量预测恩替卡韦停药后复发的ROC曲线

讨 论

流行病学调查显示,我国18~59岁人群中HBsAg阳性率高达4.38%,HBV感染者超过9 000万例,而CHB患者达2 000万人以上,乙型肝炎患者巨大基数形成了沉重的医疗负担,也严重影响人们的预期寿命^[9]。核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]是主要的抗HBV治疗药物类型,自大规模临床应用以来取得了极大地成效,延缓了乙型肝炎的进展^[10],降低了乙型肝炎所致肝硬化、肝细胞癌以及死亡的发生风险^[11]。

复发是影响NAs疗效的重要因素,本研究对应用恩替卡韦治疗达到治疗终点的80例CHB患者进行24个月的随访,病毒学复发率为75.00%,临床复发率为55.00%,与Ridruejo等^[12]175例CHB患者应用恩替卡韦进行抗病毒治疗的前瞻性研究结果一致。由此可见,尽管目前多数研究显示恩替卡韦的近期HBV DNA低于检测下限的比率和ALT复常率较高,而原发耐药率较低^[13],CHB患者恩替卡韦停药后远期复发风险仍较高^[14],且目前尚缺乏有效的预测手段。

复发患者和未复发患者的临床资料比较结果显示,复发组患者HBeAg阳性率、肝硬化、HBV家族史、治疗前HBV DNA和治疗后HBsAg定量与半定量均显著高于未复发组,其中,肝硬化、HBeAg阳性和HBsAg定量为影响恩替卡韦停药后复发的独立危险因素。史萍等^[15]对20项研究进行荟萃分析,研究显示肝硬化、HBeAg阳性患者应用NAs治疗后复发的风险高于非肝硬化和HBeAg阴性患者,而Lee等^[16]对44例应用恩替卡韦治疗患者的复发情况进行分析,结果显示HBsAg定量高水平患者近期复发风险为HBsAg定量低水平患者的2.251倍。

血清中HBsAg定量检测不仅反映HBV与宿主的免疫应答间平衡关系^[17],还能反映共价、闭合、环状DNA分子(covalently closed circular DNA, cccDNA)的转录能力^[18]。cccDNA为HBV与宿主细胞DNA的结合状态,是HBV前基因组RNA复制所必需的原始模板^[19];尽管cccDNA含量极少(5~50拷贝/细胞),但对HBV的复制以及感染状态具有重要意义^[20];细胞核内cccDNA的消失,是彻底消除HBV达到抗病毒治疗终点的重要指标^[21]。cccDNA检测方法较为复杂且经济性较差,而HBsAg定量检测目前

已可通过试剂盒实现快速检测^[22],且其在聚乙二醇化干扰素(pegylated interferon, PegIFN)^[23-24]以及肝细胞癌射频消融治疗后HBV活动监测中已取得较好的效果^[25]。本研究应用ROC曲线对HBsAg定量预测恩替卡韦停药后复发的效能显著高于半定量检测,HBsAg定量 $\geq 2.03 \log_{10}$ IU/ml的准确率、灵敏度、特异度和阳性预测值均高于90%。

综上所述,恩替卡韦治疗后高水平HBsAg是停药后复发的独立危险因素,应用HBsAg定量检测预测恩替卡韦停药后CHB患者复发具有较高的诊断效能。

参 考 文 献

- [1] 科技部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. 中华肝脏病杂志,2014,22(5):327-335.
- [2] McMahon BJ. Chronic hepatitis B virus infection[J]. Med Clin North Am,2014,98(1):39-54.
- [3] 慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物经治患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物经治患者抗病毒治疗专家共识: 2016年更新[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):15-20.
- [4] Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome[J]. Liver Int,2014,34(S1):S97-S107.
- [5] Martinot-Peignoux M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification to optimize treatment monitoring in chronic hepatitis B patients[J]. Liver Int,2015,35(S1):82-90.
- [6] 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.
- [7] 慢性乙型肝炎核苷(酸)类药物经治患者抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎核苷(酸)类药物经治患者抗病毒治疗专家共识[J]. 中华医学信息导报,2014,29(1):122-126.
- [8] 抗乙型肝炎病毒核苷酸类似物不良反应管理专家委员会. 抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(5):522-526.
- [9] 张国民, 孙校金, 王富珍, 等. 中国18-59岁人群乙型病毒性肝炎流行病学特征分析及乙型肝炎疫苗免疫策略探讨[J]. 中国疫苗和免疫,2013,19(3):266-270.
- [10] Tsai MC, Chen CH, Hu TH, et al. Long-term outcomes of hepatitis B virus-related cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogs[J]. J Formos Med Assoc,2017,116(7):512-521.
- [11] Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Hepatology,2015,61(6):1809-1820.
- [12] Ridruejo E, Marciano S, Galdame O, et al. Relapse rates in chronic hepatitis B naïve patients after discontinuation of antiviral therapy with entecavir[J]. J Viral Hepat,2014,21(8):590-596.
- [13] Fung J, Wong T, Chok K, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation:

- Results up to 8 years[J]. *Hepatology*,2017,66(4):1036-1044.
- [14] Ahn J, Lee HM, Lim JK, et al. Entecavir safety and effectiveness in a national cohort of treatment-naïve chronic hepatitis B patients in the US--the ENUMERATE study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2016,43(1):134-144.
- [15] 史萍, 蒋龙凤, 李军. 慢性乙型肝炎患者核苷(酸)类药物停药后复发的相关因素荟萃分析[J]. *中华临床感染病杂志*,2015,8(1):58-69.
- [16] Lee HA, Seo YS, Park SW, et al. Hepatitis B surface antigen titer is a good indicator of durable viral response after entecavir off-treatment for chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*,2016,22(3):382-389.
- [17] Shinkai N, Kusumoto S, Murakami S, et al. Novel monitoring of hepatitis B reactivation based on ultra-high sensitive hepatitis B surface antigen assay[J]. *Liver Int*,2017,37(8):1138-1147.
- [18] Wang CC, Tseng KC, Hsieh TY, et al. Assessing the durability of entecavir-treated hepatitis B using quantitative HBsAg[J]. *Am J Gastroenterol*,2016,111(9):1286-1294.
- [19] Ji M, Hu K. Recent advances in the study of hepatitis B virus covalently closed circular DNA[J]. *Virol Sin*,2017,32(6):454-464.
- [20] Gao Y, Li Y, Meng Q, et al. Serum hepatitis B virus DNA, RNA, and HBsAg: which correlated better with intrahepatic covalently closed circular DNA before and after nucleos(t)ide analogue treatment?[J]. *J Clin Microbiol*,2017,55(10):2972-2982.
- [21] 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.
- [22] Kim SH. ELISA for Quantitative determination of hepatitis B virus surface antigen[J]. *Immune Netw*,2017,17(6):451-459.
- [23] 游春芳, 周利民, 邓薇. 基因1b型慢性丙型肝炎患者血清铁蛋白水平与聚乙二醇干扰素抗病毒疗效的关系[J]. *临床肝胆病杂志*,2017,33(9):1713-1716.
- [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[J]. *Hepatology*,2010,52(4):1251-1257.
- [25] Zhang L, Xie XY, Chen Y, et al. Hepatitis B surface antigen predicts recurrence after radiofrequency ablation in patients with low hepatitis B virus loads[J]. *Medicine (Baltimore)*,2017,96(52):e9377.
- (收稿日期: 2018-02-01)
(本文编辑: 孙荣华)

王昌生, 岳晓荷, 路淼. 乙型肝炎病毒表面抗原定量检测对恩替卡韦停药后乙型肝炎复发的预测价值[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(4):386-391.