

·短篇论著·

六例慢性乙型肝炎儿童患者抗病毒治疗短期疗效

徐鹏飞 邓慧玲 王小燕 张瑜 王军 张玉凤 唐甜甜 袁娟 宋鹤

【摘要】目的 探讨慢性乙型肝炎患儿抗病毒治疗的短期疗效。**方法** 回顾性分析2019年3月至2019年12月符合入组标准的6例慢性乙型肝炎儿童的临床资料、抗病毒治疗24周的疗效及不良反应。**结果** 6例患儿中男性2例, 女性4例, 确诊年龄1岁4月至9岁4月。5例患儿母亲乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性, 1例患儿父亲HBsAg阳性, 且均为乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)阳性患者。疗效: 6例患儿治疗24周时4例丙氨酸氨基转移酶(ALT)恢复正常, 2例ALT维持在较低水平波动; 4例患儿治疗24周时HBV DNA低于检测下限, 2例HBV DNA载量显著降低, 分别为 2.31×10^3 IU/ml和 1.96×10^2 IU/ml。治疗24周时1例患者HBeAg转阴, 1例患者实现HBeAg血清学转换; 3例HBsAg转阴, 其中1例抗-HBs阳性, 但HBeAg仍阳性; 2例HBsAg迅速下降, 分别为55.35 IU/ml和35.45 IU/ml。1例9岁4个月HBeAg阴性CHB患儿ALT恢复正常, HBV DNA低于检测下限, HBsAg定量仍较高, 为9 875 IU/ml。不良反应: 轻度流感样症状者4例, 发热者4例, 轻度乏力者3例, 食欲下降4例; 血常规中白细胞及中性粒细胞下降, 未予特殊干预自行恢复; 4例患者治疗初期ALT一过性增高, 多为轻度升高; 无皮疹、脱发、甲状腺功能亢进或减退病例。**结论** CHB儿童患者抗病毒治疗效果显著, 不良反应少, 对于有治疗指征者建议尽早开始抗病毒治疗。

【关键词】 儿童; 慢性乙型肝炎; 抗病毒治疗; 疗效

Short-term efficacy of antiviral therapy for 6 children with chronic hepatitis B Xu Pengfei, Deng Huiling, Wang Xiaoyan, Zhang Yu, Wang Jun, Zhang Yufeng, Tang Tiantian, Yuan Juan, Song He. The Second Department of Infectious Diseases, Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, China
Corresponding author: Deng Huiling, Email: denghuiling70@126.com

【Abstract】Objective To investigate the short-term efficacy of antiviral therapy for children with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** The clinical data, short-term efficacy and adverse reactions of antiviral therapy for 24 weeks of 6 children who met inclusion criteria from March 2019 to December 2019 were analyzed, retrospectively. **Results** Among the 6 cases, 2 cases were male and 4 cases were female, the diagnosis age was 1 year 4 months to 9 years 4 months. Total of 5 cases had HBsAg positive mothers and 1 case had HBsAg positive father, all with HBeAg positive. Treatment effect: after 24 weeks of treatment, 4 cases with alanine aminotransferase (ALT) returned to normal, and 2 cases with ALT remained at a low level. After 24 weeks of treatment, HBV DNA of 4 cases were lower than the detection limit, and HBV DNA of 2 cases reduced significantly (2.31×10^3 IU/ml and 1.96×10^2 IU/ml). After 24 weeks of treatment, 1 case had HBeAg negative conversion and 1 case had HBeAg serological conversion. Total of 3 cases had HBsAg clearance, among whom, 1 case had HBsAg seroconversion with anti-HBs, but HBeAg was positive. HBsAg decreased significantly in 2 cases (55.35 IU/ml and 35.45 IU/ml). For the 9 years 4 months case with HBeAg negative, ALT returned to normal, HBV DNA was lower than detection limit, while HBsAg was still high (9 875 IU/ml). Adverse reactions: 4 cases had mild influenza-like symptoms, 4 cases had fever, 3 cases had mild fatigue and 4 cases had decreased appetite. Leukocytes and neutrophils were decreased and returned to normal without special intervention. At the beginning of treatment, 4 cases had transient elevation of ALT, most of them were slightly elevated. There was no case with rash, hair loss, hyperthyroidism or hypothyroidism. **Conclusions** Antiviral therapy for children with CHB had good efficacy and few adverse reactions. Early initiation of antiviral therapy was recommended for those with indications of treatment.

【Key words】 Children; Chronic hepatitis B; Antiviral therapy; Efficacy

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.06.014

基金项目: 西安市科技计划项目[No. 201805098YX6SF32 (7)]; 陕西省科技统筹重点产业创新链工程计划资助项目(No. 2016KTZDSF02-04)

作者单位: 710003 西安市, 西安交通大学附属儿童医院感染二科

通信作者: 邓慧玲, Email: denghuiling70@126.com

我国为乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）感染高发地区，目前约有7 000万例慢性HBV感染者，其中约2 000~3 000万例为慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）患者^[1]。我国HBV感染儿童以母婴传播为主，新生儿及1岁以下婴幼儿感染HBV后90%将发展成慢性感染^[2]。儿童HBV感染者成年前3%~5%会发生肝硬化，发生肝细胞癌的患儿占0.01%~0.03%，而考虑CHB患者的整个生命周期，每年约有2%~3%患者发生肝硬化，而肝细胞癌的发生率可高达9%~24%^[3]。国内外研究指出对于大于1岁的CHB儿童，一旦有抗病毒指征，可以开始以干扰素为主的抗病毒治疗，并取得了一定疗效^[4-6]。因此，需要有选择性的对儿童CHB进行抗病毒治疗。本文回顾性分析6例儿童CHB抗病毒治疗24周的短期疗效观察，现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

回顾性分析2019年3月至2019年12月于西安交通大学附属儿童医院感染二科住院并抗病毒治疗24周的6例慢性乙型肝炎儿童临床资料。

纳入标准：治疗患儿均符合2019年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[7]的诊断标准：①HBsAg和HBV DNA阳性6个月以上；②丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）持续或反复异常（ $> 1 \times$ 正常值上限）或肝脏组织学检查有明显炎症坏死和（或）纤维化；③排除合并肝豆状核变性、甲型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎，合并EBV、CMV感染等其他原因引起的ALT升高。入组患儿均为首次抗病毒治疗。

二、研究方法

1. 所有CHB儿童抗病毒治疗前均行血、尿常规，肝功能、肾功能，乙型肝炎病毒血清学标志物，HBV DNA定量，HBsAg定量，血糖，抗核抗体，抗中性粒细胞胞浆抗体，抗平滑肌抗体，抗肝肾微粒体抗体，抗线粒体抗体，抗肝细胞溶质抗原抗体和甲状腺功能指标（总三碘甲状腺原氨酸、总甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素和促甲状腺激素）。在家属知情同意下1例CHB儿童行肝组织病理检查。治疗方案：无干扰素禁忌证的CHB儿

童均先单用干扰素 α （interferon alpha, IFN- α ）治疗，剂量按3~6 MIU/m²体表面积，隔日1次。若有干扰素治疗禁忌证，或ALT $> 10 \times$ ULN，2岁以上儿童则先用核苷（酸）类似物（NAs），如恩替卡韦（entecavir, ETV）口服抗病毒治疗，待无干扰素禁忌证时再加用IFN- α 联合治疗，疗程共24周。记录治疗期间所有的不良事件与合并用药。治疗主要终点为HBsAg清除。观察治疗24周的抗病毒疗效。

2. 监测指标：所有患儿在治疗4周、12周、24周时于西安交通大学附属儿童医院感染二科住院随访，监测血、尿常规，HBV血清学标志物（HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb和HBcAb），HBV DNA定量，HBsAg定量，肝、肾功能，自身抗体和甲状腺功能指标等。HBV采用雅培德国化学发光法检测，HBsAg定量采用雅培德国试剂盒定量检测，HBsAg定量检测下限为 < 0.05 IU/ml。HBV DNA定量检测下限为 ≤ 100 IU/ml（采用广州中山大学达安基因公司实时荧光PCR定量检测）。IFN- α 治疗患儿治疗第1个月每周检测1次血常规、肝功能指标，之后每月检测1次，直至治疗结束。肝组织病理检查：采用Scheuer标准，肝脏炎症坏死（G）及纤维化（S）分级分期为G：0~4，S：0~4。

3. HBsAg清除诊断标准：参照2019年版慢性乙型肝炎防治指南^[7]，本研究HBsAg清除标准：抗病毒治疗24周时检测：①HBsAg清除；②伴或不伴抗-HBs出现；③肝生物化学指标正常；④HBV DNA低于检测下限。

结 果

一、入组患儿的一般资料

6例患儿均进行24周抗病毒治疗。男性2例，女性4例。确诊年龄1岁4月至9岁4月。除病例6患儿父亲HBsAg阳性外，其余5例患儿母亲HBsAg阳性，且均为HBeAg阳性患者。仅例6患儿家属同意行肝脏病理检查，结果显示：肝细胞水肿，局部汇管区纤维组织轻度增生，小叶内及汇管区伴淋巴细胞、浆细胞浸润，免疫组织化学染色显示HBsAg（+），结论：慢性乙型病毒性肝炎（G2S1）。其余5例患儿均为HBeAg阳性CHB，未行肝脏病理检查。6例患儿抗病毒治疗前基线资料见表1。

表1 6例CHB患儿抗病毒治疗前基线指标

病例	性别	确诊年龄	HBsAg (IU/ml)	HBeAg	HBV DNA (IU/ml)	ALT (U/L)
1	女	1岁4月	18 290	+	2.75×10^7	119
2	女	1岁8月	4 599	+	1.21×10^5	106
3	女	3岁6月	9 145	+	3.10×10^6	74
4	男	3岁8月	18 417	+	1.22×10^7	145
5	女	7岁8月	5 860	+	3.69×10^7	73
6	男	9岁4月	6 093	-	9.49×10^5	418

注：ALT：丙氨酸氨基转移酶，正常值上限为40 U/L；+：阳性；-：阴性

二、入组患儿的疗效

病例6因病初有干扰素治疗禁忌证, 先予ETV治疗4周再加用IFN- α 共治疗24周。其余5例患儿单用IFN- α 治疗24周。

1. 6例患儿抗病毒治疗后ALT水平变化: 4例(病例1、3、4、5)加用干扰素治疗4周内ALT较前升高, 其中病例4患儿ALT最高升至615 U/L, 予暂停干扰素1周、保肝治疗后ALT逐渐下降; 治疗12周时3例(病例1、3、6)ALT恢复正常(< 40 U/L), 病例2、4、5 ALT较前略升高; 治疗24周时4例(病例1、3、4、6)ALT恢复正常, 病例2、5患儿ALT维持在较低水平, 仍有波动。

2. 6例患儿抗病毒治疗后HBV DNA载量变化: 病例6治疗12周时HBV DNA低于检测下限, 其余5例患儿HBV DNA载量均有下降; 治疗24周时4例HBV DNA低于检测下限, 病例2、5患儿HBV DNA显著降低, 维持在较低水平, 分别为 2.31×10^3 IU/ml和 1.96×10^2 IU/ml。

3. 6例患儿抗病毒治疗后HBeAg和HBsAg水平变化: 除病例6治疗前即为HBeAg阴性CHB, 其余5例均为HBeAg阳性CHB, 治疗12周时未发现HBeAg及HBsAg转阴; 治疗24周时病例1患儿HBsAg转阴, 并发生HBeAg血清学转换; 病例3患儿HBsAg、HBeAg均转阴, 抗-HBe、抗-HBs均阴性; 病例4患儿HBsAg转阴, 抗-HBs阳性, HBeAg仍阳性, 抗-HBe阴性; 病例2、5患儿HBsAg、HBeAg均阳性, 但HBsAg迅速下降, 分别为55.35 IU/ml和35.45 IU/ml; 病例6患儿HBsAg定量仍较高。6例患儿HBsAg定量变化见表2。

三、不良反应

所有患儿治疗期间无严重不良反应。伴轻度流感样症状患者4例, 发热者4例, 食欲下降者4例, 轻度乏力者3例。血常规显示白细胞计数及中性粒细胞计数有下降, 中性粒细胞计数 $< 1.5 \times 10^9$ /L患儿6例, 未调整干扰素剂量可自行恢复正常。未出现中性粒细胞计数 $< 1.0 \times 10^9$ /L、血小板 $< 100 \times 10^9$ /L者。4例患儿治疗初期ALT一过性增高, 多为轻度升高, 不伴全身反应及消化道症状, 仅病例4患儿治疗中ALT升至615 U/L, 予暂停干扰素1周、保肝对症治疗后ALT逐渐下降。无皮疹、脱发、甲状腺功能亢进或减退病例。

表2 6例CHB患儿抗病毒治疗HBsAg变化(IU/ml)

病例	基线	4周	12周	24周
1	18 290	10 540	217.5	0
2	4 599	3 537	850.4	55.35
3	9 145	583.3	150.5	0
4	18 417	1 519	140.2	0
5	5 860	1 234.6	164.5	35.45
6	6 093	14 208	13 240	9 875

讨 论

我国儿童CHB以母婴传播为主, 占30%~50%^[8], 多发生在分娩过程中及产后, 通过暴露于CHB母亲的血液和体液传播。尽管我国对CHB母亲的新生儿采取联合免疫(乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗)等措施, 但HBeAg阳性母亲的新生儿发生母婴传播的几率仍有7%~11%, 而HBeAg阴性母亲仅有0%~1%^[9-10]。本研究6例CHB患儿中5例患儿母亲HBsAg阳性, 且均为HBeAg阳性患者, 绝大部分为母婴传播。

儿童CHB患者抗病毒治疗可明显抑制HBV DNA复制, 增加ALT复常率、HBeAg血清转换率和HBsAg清除率^[11-12]。Wirth^[13]研究显示, 101例CHB患儿IFN- α 治疗24周, ALT复常率为51.5%, HBV DNA $< 2\ 000$ IU/ml比率为28.7%, HBeAg血清学转换率为25.7%, HBsAg清除率为8.9%, 均显著高于未治疗组, 且年龄 < 5 岁组HBeAg血清学转化率最高。Hu等^[14]小样本研究显示, 18例CHB患儿IFN- α 抗病毒治疗48周, ALT复常率为94.4%, HBV DNA低于检测下限的比率为88.9%, HBeAg血清学转换率为92.9%, HBsAg清除率为22.2%, 其疗效高于同期成人患者。有研究表明, 低病毒载量、高ALT水平、低HBsAg水平、低龄患者对IFN- α 有较好的应答^[15-16]。本研究6例患儿治疗24周时, 4例ALT恢复正常, 4例HBV DNA低于检测下限, 2例患儿HBeAg转阴, 3例HBsAg转阴。本研究虽抗病毒治疗疗程尚短, 但亦取得较好的疗效, 50%患儿发生HBsAg转阴, 其原因考虑与本研究中大年龄患儿年龄较小有关。朱世殊等^[17]报道对293例1~7岁HBeAg阳性CHB儿童抗病毒治疗, 1~3岁、3~5岁、5~7岁HBsAg清除率分别为65.8%、44%和23.8%, 随年龄增加HBsAg清除率降低, 但5岁之前抗病毒治疗者HBsAg清除率仍在40%以上, 显著高于5~7岁患儿和成人。国内多项研究显示^[17-19], 儿童CHB抗病毒治疗HBsAg清除率与年龄相关, 因此对于低年龄CHB患儿应尽早开始抗病毒治疗。本研究6例患儿中3例HBsAg转阴, 病例2、5患儿治疗24周时HBsAg定量迅速下降, 分别为55.35 IU/ml和35.45 IU/ml。Ning等^[20]和胡鹏等^[21]研究表明, 抗病毒治疗12周或24周时HBsAg < 200 IU/ml的患者最有可能获得HBsAg转阴(48.9%~77.8%)。朱世殊等^[19]一项关于儿童乙型肝炎免疫耐受期抗病毒治疗24周时HBsAg定量若低于3 000 IU/ml, 则治疗结束时100%发生HBsAg阴转。由此可见, 本研究中例2、5延长疗程有很大机会获得HBsAg转阴。例6患儿抗病毒治疗效果欠佳, 仅实现了病毒性应答, 治疗24周时HBsAg定量仍在较高水平。该患儿抗病毒治疗效果欠佳的原因考虑与其为HBeAg阴性CHB和治疗年龄偏大(9岁4个月)有关。朱世殊等^[18]对49例HBeAg阴性CHB患儿抗病毒治疗结果显示, 1~3岁、

3~5岁、5~7岁HBsAg清除率分别为73.3%、15%和0%，提示HBeAg阴性CHB儿童3岁之前抗病毒治疗效果更好，5岁以上抗病毒疗效不佳，未发现HBsAg转阴者。故推测例6患儿继续IFN- α 抗病毒治疗HBsAg转阴发生率极低，可酌情考虑停用IFN- α 治疗。

研究表明，IFN- α 治疗儿童CHB是安全的^[13, 22]。本研究中患儿常见的不良反应为轻度流感样症状，发热、乏力较常见，多表现为中低热，大多发生在开始注射IFN- α 的1~3次，其中第1次注射反应最强烈，多发生于注射后3~6 h，此类症状随疗程逐渐减轻或消失；食欲下降亦较常见，一般不影响干扰素治疗，无需特殊处理；本研究中性粒细胞计数均有轻微下降，未予特殊处理自行恢复，多见于用药2周至2个月内，3个月后则趋于稳定，故使用IFN- α 初期每2~4周复查血常规，必要时口服升白细胞药物；本研究中有4例治疗中出现ALT一过性升高，并予保肝对症治疗，ALT逐渐下降，故使用IFN- α 初期需警惕ALT升高，虽大多对症处理后可自行恢复，仍需注意ALT异常增高者，必要时暂停IFN- α 治疗，避免出现严重后果。本研究中虽未发现甲状腺功能异常病例，但治疗期间需要关注甲状腺功能异常。儿童CHB出现甲状腺功能异常发生率较低，国内有研究显示^[23]，IFN- α 治疗期间1.72%患儿出现甲状腺功能亢进，6.16%患儿出现甲状腺功能减退，大多不影响IFN- α 治疗，其余停止IFN- α 治疗后恢复。本研究患儿疗程尚短，IFN- α 对生长发育的影响有待进一步观察。国内外多项研究已有报道IFN- α 对儿童生长发育的影响，用药期间部分患儿会出现生长指数改变及体重增长缓慢，但存在个体差异。Jonas等^[24]观察IFN- α 治疗丙型肝炎患儿的研究显示，治疗期间患儿的身高及体重指数均出现下降，但停药后是可逆的，疗程在52周以下的患儿随访到5年时已恢复到基线水平，但更长疗程的仍未恢复到基线水平。王丽旻等^[25]观察IFN- α 治疗对CHB患儿体重、身高的影响发现，6~16岁患儿出现体重、身高的下降较1~6岁患儿更为明显，但治疗结束后均有所恢复。故及时发现治疗中的不良反应，并予调整干扰素剂量和对症处理，可提高患儿的依从性，保障抗病毒治疗的顺利进行，进而保证抗病毒治疗的效果。

综上，对进入免疫清除期的CHB患儿，应尽早开始抗病毒治疗以控制病情进展。本研究中6例CHB患儿抗病毒疗程虽短，但效果显著，延长疗程可取得更好的效果，且不良反应少，小年龄患儿可获得更高的HBsAg清除率。本研究样本数量较少，要进一步评估儿童CHB抗病毒疗效，有待更大样本、更长疗程的临床研究，为儿童CHB的诊疗提供更有力的循证医学证据。

参 考 文 献

[1] Liu J, Liang W, Jing W, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis

B disease, China[J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3):230-238.

- [2] Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(6):466-476.
- [3] Della Corte C, Nobili V, Comparcola D, et al. Management of chronic hepatitis B in children: an unresolved issue[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(5):912-919.
- [4] 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更新版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5):570-589.
- [5] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4):1560-1599.
- [6] 张敏, 朱世殊. 儿童慢性乙型肝炎的诊治现状及进展[J]. 传染病信息, 2018, 31(3):231-236.
- [7] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12):2648-2669.
- [8] Xu Y, Liu H, Wang Y, et al. The next step in controlling HBV in China[J]. BMJ, 2013, 347:f4503.
- [9] Liu JF, Yao NJ, Chen TY, 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.
- [10] 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]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(5):321-330.
- [11] Jonas MM, Lok AS F, McMahon BJ, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis[J]. Hepatology, 2016, 63(1):307-318.
- [12] El Sherbini A, Omar A. Treatment of children with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(12):1103-1110.
- [13] Wirth S, Zhang H, Hardikar W, et al. Efficacy and safety of peginterferon aAlfa-2a (40 KD) in children with chronic hepatitis B: The PEG-B-ACTIVE study[J]. Hepatology, 2018, 68(5):1681-1694.
- [14] Hu Y, Ye Y, Ye L, et al. Efficacy and safety of interferon alpha therapy in children with chronic hepatitis B: A long-term follow-up cohort study from China[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(32):e16683.
- [15] Della Corte C, Nobili V, Comparcola D, et al. Management of chronic hepatitis B in children: an unresolved issue[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(5):912-919.
- [16] Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition[J]. J Hepatol, 2013, 59(4):814-829.
- [17] 朱世殊, 董漪, 徐志强, 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.
- [18] 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炎肝脏病理特征及抗病毒治疗效果[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8):587-591.
- [19] 朱世殊, 董漪, 张鸿飞, 等. 慢性乙型肝炎儿童免疫耐受期随机对照

- 干扰素序贯联合拉米夫定抗病毒治疗的疗效影响因素研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(8): 604-609.
- [20] 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.
- [21] 胡鹏, 尚佳, 张文宏, 等. 核苷(酸)类似物治疗部分应答乙型肝炎患者聚乙二醇干扰素 α -2a治疗获得HBsAg消失: New Switch研究[J]. 中华感染病杂志, 2018, 26(10): 756-764.
- [22] Liu YH, 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.
- [23] 王丽旻, 张鸿飞, 董漪, 等. α 干扰素治疗慢性乙型肝炎儿童诱发甲状腺功能紊乱的临床研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, (24): 4383-4386.
- [24] Jonas MM, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta R, et al. Long-term growth outcomes in children treated for chronic hepatitis C[J]. J Pediatr, 2014, 165(6): 1252-1254..
- [25] 王丽旻, 张鸿飞, 董漪, 等. α 干扰素治疗慢性乙型肝炎儿童对身高及体质量的影响[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(1): 11-14.
- (收稿日期: 2019-02-27)
(本文编辑: 孙荣华)
- 徐鹏飞, 邓慧玲, 王小燕, 等. 六例慢性乙型肝炎儿童患者抗病毒治疗短期疗效[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(6): 518-522.