

# 聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b联合核苷(酸)类似物治疗低水平乙型肝炎病毒表面抗原慢性乙型肝炎患者的临床疗效及影响因素

谢芳 熊熙 姚传霞 孙浩男 李平 汪茂荣

**【摘要】目的** 评估聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b (PegIFN $\alpha$ -2b)联合核苷(酸)类似物(NAs)治疗低水平乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)慢性乙型肝炎(CHB)患者的临床疗效及影响因素分析。**方法** 本研究为前瞻性、非随机对照的真实世界研究,选取2018年1月至2020年5月东部战区总医院收治的使用NAs治疗1年以上,血清HBsAg  $\leq 1\,500$  IU/ml、HBV DNA  $< 50$  IU/ml的CHB患者,于原NAs治疗基础上联合PegIFN $\alpha$ -2b治疗,收集患者治疗0周、12周、24周、36周及48周丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、HBV血清标志物以及HBV DNA定量等。根据停止注射PegIFN $\alpha$ -2b时HBsAg是否阴转,分为治愈组(13例)和未愈组(32例),运用广义估计方程比较两组患者HBsAg、ALT和AST水平;多因素Logistic回归模型分析HBsAg清除影响因素并绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估相关影响因素对HBsAg清除的预测价值。**结果** 共纳入CHB患者45例,完成PegIFN $\alpha$ -2b治疗48周患者共21例,其中临床治愈10例(治愈率为47.6%);提前终止PegIFN $\alpha$ -2b治疗患者共24例,其中临床治愈3例(治愈率为12.5%)。治愈组和未愈组患者HBsAg定量较基线水平均显著下降( $Z = -2.201$ 、 $P = 0.028$ ;  $Z = -3.17$ 、 $P = 0.011$ )。入组48周时,治愈组患者ALT水平与基线差异无统计学意义( $Z = -1.412$ 、 $P = 0.158$ );AST水平与基线差异有统计学意义( $Z = -2.90$ 、 $P = 0.004$ )。未愈组患者ALT和AST水平与基线差异均无统计学意义( $Z = -1.97$ 、 $P = 0.122$ ,  $Z = -1.05$ 、 $P = 0.421$ )。广义估计方程分析组间比较结果显示,调整年龄及性别后,两组患者在入组48周时,ALT和AST水平差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.837$ 、 $P = 0.36$ ,  $\chi^2 = 0.005$ 、 $P = 0.945$ ),而HBsAg差异具有显著统计学意义( $\chi^2 = 24.161$ 、 $P < 0.001$ )。多因素Logistic回归分析显示,基线HBsAg (OR = 0.073、95%CI: 0.007~0.803、 $P = 0.032$ ),年龄 (OR = 0.883、95%CI: 0.781~0.998、 $P = 0.047$ ), PegIFN $\alpha$ -2b使用疗程 (OR = 1.027、95%CI: 1.001~1.053、 $P = 0.038$ )均为影响48周HBsAg清除的因素。基线HBsAg、年龄联合PegIFN $\alpha$ -2b疗程对HBsAg清除预测的ROC曲线面积为0.978 (95%CI: 0.883~0.993),敏感性和特异性分别为96.44%和88.95%。**结论** PegIFN $\alpha$ -2b联合NAs对低水平HBsAg CHB患者具有较好的临床疗效。基线HBsAg、年龄联合PegIFN $\alpha$ -2b疗程对48周HBsAg清除具有一定预测价值。

**【关键词】** 聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b; 肝炎病毒表面抗原, 乙型; 肝炎, 乙型, 慢性; 临床疗效; 预测价值

**Clinical efficacy and influencing factors of pegylated interferon alfa-2b and nucleos(t)ide analogue in chronic hepatitis B patients with low level of hepatitis B virus surface antigen** Xie Fang, Xiong Xi, Yao Chuanxia, Sun Haonan, Li Ping, Wang Maorong. Hepatology Department, Jinling Hospital, Nanjing 210002, China  
Corresponding author: Wang Maorong, Email: maorongwang@126.com

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2022.04.005

基金项目: 中国慢性乙型肝炎临床治愈(珠峰)工程项目(No. 201791) 中国肝炎防治基金会

作者单位: 210002 南京市, 东部战区总医院肝病科

通信作者: 汪茂荣, Email: maorongwang@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy and influencing factors of pegylated interferon (PegIFN $\alpha$ -2b) combined with nucleos(t)ide analogues (NAs) in chronic hepatitis B (CHB) patients with low level of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg). **Methods** This study was a prospective, nonrandomized, controlled, real-world study, which selected patients who had been treated with NAs for more than one year in Jinling Hospital from January 2018 to May 2020 and achieved serum HBsAg  $\leq 1\ 500$  IU/ml and HBV DNA  $< 50$  IU/ml, they were all treated with NAs and PegIFN $\alpha$ -2b. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), HBV serum markers, and HBV DNA quantification were collected from all patients at 0, 12th, 24th, 36th, and 48th week. Patients were divided into clinically cured group (13 cases) and non-cured group (32 cases) according to whether HBsAg turned negative when injection of PegIFN $\alpha$ -2b was stopped, and differences of HBsAg, ALT and AST between the two groups were compared respectively by generalized estimating equations. The influencing factors of HBsAg clearance were analyzed by multivariate Logistic regression model, and the influencing factors of HBsAg clearance were furtherly plotted into a receiver operating characteristic curve (ROC) to evaluate the predictive value. **Results** Total of 45 patients were finally enrolled, 21 patients were completely treated with PegIFN $\alpha$ -2b for 48 weeks, among whom 10 cases were clinically cured (cure rate was 47.6%); while 24 patients were treated with premature termination of PegIFN $\alpha$ -2b, among whom 3 cases were clinically cured (cure rate was 12.5%). HBsAg decreased significantly compared with baseline of patients in both cured group and non-cured group ( $Z = -2.201$ ,  $P = 0.028$ ;  $Z = -3.17$ ,  $P = 0.011$ ). At the end of 48 weeks of enrollment, the level of ALT in cured group had no significant change compared with that of baseline ( $Z = -1.412$ ,  $P = 0.158$ ); However, there was a significant difference in level of AST compared with that of baseline ( $Z = -2.90$ ,  $P = 0.004$ ). The levels of ALT and AST of patients in non-cured group were not significantly different compared with those of baseline ( $Z = -1.97$ ,  $P = 0.122$ ;  $Z = -1.05$ ,  $P = 0.421$ ). Comparisons between groups: after adjusting of age and gender, there were no significant differences in ALT or AST at the end of 48 weeks of enrollment between patients of the two groups ( $\chi^2 = 0.837$ ,  $P = 0.36$ ;  $\chi^2 = 0.005$ ,  $P = 0.945$ ), but the level of HBsAg was significantly different ( $\chi^2 = 24.161$ ,  $P < 0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that baseline HBsAg (OR = 0.073, 95%CI: 0.007-0.803,  $P = 0.032$ ), age (OR = 0.883, 95%CI: 0.781-0.998,  $P = 0.047$ ) and treatment course of PegIFN $\alpha$ -2b (OR = 1.027, 95%CI: 1.001-1.053,  $P = 0.038$ ) were all influencing factors for HBsAg clearance at 48 weeks. The area under ROC (AUC) for combination of baseline HBsAg, age and PegIFN $\alpha$ -2b was 0.978 (95%CI: 0.883-0.993), with the sensitivity and specificity as 96.44% and 88.95%, respectively. **Conclusions** PegIFN $\alpha$ -2b combination with NAs showed good clinical efficacy for CHB patients with low HBsAg level. Combination of baseline HBsAg, age and treatment course of PegIFN $\alpha$ -2b showed predictive value for HBsAg clearance at 48th week after treatment.

**【Key words】** Peginterferon alfa-2b; Hepatitis B virus surface antigen; Chronic hepatitis B; Clinical efficacy; Predictive value

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染引起的慢性肝脏疾病, 迄今为止仍然没有特效的药物能够完全彻底治愈。全球约20亿人感染HBV, 每年约65万人死于HBV导致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) [1-2], HBV感染已成为影响人类健康的重要公共卫生问题。核苷(酸)类似物 (nucleoside analogues, NAs) 抗病毒治疗是治疗CHB、预防CHB进展的重要措施, 主要通过NAs长期抑制病毒复制, 减轻肝脏坏死性炎症和纤维化, 从而降低HCC风险, 提高

生存率和生活质量[3-4]。研究表明[5-6], NAs长期应用在抑制HBV复制、控制肝脏炎症活动、降低肝硬化和肝细胞癌发生等方面发挥了重要作用。然而, 长期的NAs抗病毒治疗难以实现HBV表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 消失, 达到临床治愈。近年来, 如何提高HBsAg消失或转换, 促进CHB临床治愈, 从而降低CHB远期并发症成为其研究热点, 国内外最新指南也把追求临床治愈作为推荐目标。近年研究表明[7-8], 对于长期接受NAs治疗获得病毒学应答的患者, 通过序贯或联合聚乙二醇化干扰素 (pegylated interferon,

PegIFN) 治疗, 可促进HBsAg水平下降和清除。但PegIFN治疗CHB多以进口的长效干扰素为主, 对于国产IFN $\alpha$ -2b (40 kD、Y型) 治疗HBV是否仍有良好的临床疗效, 国内外文献较少, 因此本研究拟开展一项前瞻性的非随机对照单臂临床试验, 对长期应用NAs治疗且HBsAg水平较低的HBeAg阴性CHB患者, 联合使用PegIFN $\alpha$ -2b治疗, 以观察其真实世界的疗效、影响因素及其预测价值, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究为前瞻性、非随机对照的真实世界研究, 选取2018年1月至2020年5月东部战区总医院肝病科单中心CHB病例入组。入组标准: 使用NAs治疗1年以上HBeAg (一) CHB患者, 血清HBsAg  $\leq 1\ 500$  IU/ml、HBV DNA  $< 50$  IU/ml。排除标准: 妊娠或短期内有妊娠计划、精神病史 (具有精神分裂症或严重抑郁症等病史)、未能控制癫痫、失代偿期肝硬化、未控制的自身免疫病, 严重感染、视网膜疾病、心力衰竭、慢性阻塞性肺病等基础疾病。本研究符合伦理学标准, 并经本院伦理委员会批准 [批件号: [2018]02-218-01], 入组患者均签署知情同意书。

### 二、治疗方法

入组患者继续服用原NAs抗病毒治疗, 同时联合使用PegIFN $\alpha$ -2b注射液 (派格宾, 厦门特宝生物工程股份有限公司) 治疗, 180  $\mu$ g/次、皮下注射、1次/周、总疗程48周。患者可在HBsAg清除时或根据需要在任何治疗时间点中止治疗。PegIFN $\alpha$ -2b治疗期间以及治疗结束后1年间, 每3个月进行1次随访, 包括生化指标、血清HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HBV DNA定量、血常规及肿瘤学指标等。

### 三、分组

根据停止注射PegIFN $\alpha$ -2b时的HBsAg定量水平将患者分为治愈组和未愈组, 其中治愈组患者HBsAg阴性 ( $< 0.05$  IU/ml) 伴或不伴血清学转换 (抗-HBs  $\geq 10$  IU/L); 未愈组患者HBsAg阳性 ( $\geq 0.05$  IU/ml)。

### 四、观察指标

HBV DNA定量检测采用全自动核酸检测系统

及其配套试剂 (天隆科技), 线性检测范围50~10  $\times 10^8$  IU/ml; HBV标志物采用Alinity i2000型全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂 (雅培), 线性检测范围为0~250 IU/ml; 采用生化流水线ADVIA 2400型全自动生化分析仪检测血清生化指标 (西门子), 试剂采用西门子原装进口试剂。

收集入组患者0、12、24、36和48周血清检测生化指标、血清HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HBV DNA定量、血常规、肝纤维化指标及肿瘤学指标等。研究主要终点指标: 治疗48周HBsAg消失率 ( $< 0.05$  IU/ml) 或血清学转换率 (抗HBs  $\geq 10$  IU/L); 次要终点指标: 影响48周HBsAg消失的主要因素。

### 五、统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行分析, 符合正态分布的计量资料 (年龄) 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用配对  $t$  检验; 非正态分布的计量资料 (HBsAg、ALT和AST) 采用 [M (P25, P75)] 表示, 基线时组间比较采用秩和检验。计数资料以构成比或 [例 (%)] 表示, 采用Fisher's 确切概率法检验。随访12、24、36和48周动态中计量资料的组间比较采用广义估计方程, 以年龄及性别作为调整变量。HBsAg清除影响因素采用多因素Logistic回归模型, 因变量Y为HBsAg未愈 ( $\geq 0.05$  IU/ml) 与治愈 ( $< 0.05$  IU/ml), 计算的OR如果大于1, 即为有利 (有利于治愈) 的因素, 小于1, 即为不利于治愈的因素。进一步将模型中有统计学差异的变量绘制48周HBsAg清除的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

共筛选并入组符合条件CHB患者45例, 其中男性35例, 女性10例, 平均年龄 ( $40.42 \pm 8.45$ ) 岁; 完成PegIFN $\alpha$ -2b治疗48周预期疗程患者21例, 因各种原因提前终止PegIFN $\alpha$ -2b治疗患者24例 (其中出现甲状腺功能亢进1例, 肺部感染1例, 新冠肺炎疫情限制6例, 费用不足2例, 不能耐受PegIFN不良反应者14例)。PegIFN $\alpha$ -2b治疗过程中达到临床治愈标准者13例 (治愈组), 未达到临床治愈标准32例 (未愈组), 两组患者基本资料见表1。

入组45例患者,既往接受1年以上恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗者31例,富马酸替诺福韦酯治疗者13例,富马酸丙酚替诺福韦治疗者1例,均已实现HBV DNA < 50 IU/ml、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平正常、HBsAg定量低于1 500 IU/ml。

二、完成PegIFN $\alpha$ -2b治疗48周治疗患者HBsAg消失率或血清学转换率

两组中完成PegIFN $\alpha$ -2b治疗48周疗程患者共21例,出现HBsAg低于检测下限10例,HBsAg消失率为47.6% (10/21)。10例HBsAg低于检测下限患者中基线HBsAg滴度 $\leq$  100 IU/ml者5例、100 IU/ml < HBsAg滴度 $\leq$  500 IU/ml者2例,500 IU/ml < HBsAg滴度 $\leq$  1 000 IU/ml者3例。出现HBsAg血清学转换7例,HBsAg转换率为33.3% (7/21),其中HBsAb滴度: 10 IU/ml < HBsAb $\leq$  100 IU/ml者4例,HBsAb滴度> 100 IU/ml者3例。

三、48周治疗过程中两组患者HBsAg滴度、ALT和AST水平

48周治疗过程中,对患者HBsAg滴度、ALT和AST水平进行监测。组内比较显示:治疗48周时,治愈组和未愈组患者HBsAg定量较基线水平均显著下降( $Z = -2.201$ 、 $P = 0.028$ ,  $Z = -3.17$ 、 $P = 0.011$ )。治疗48周时,治愈组患者ALT水平与基线差异无统计学意义( $Z = -1.412$ 、 $P = 0.158$ );AST水平与基线差异有统计学意义( $Z = -2.90$ 、 $P = 0.004$ );未愈组患者ALT和AST水平与基线差异无统计学意义( $Z = -1.97$ 、 $P = 0.122$ ,  $Z = -1.05$ 、 $P = 0.421$ )。广义估计方程分析组间比较显示,调整年龄及性别后,两组患者在入组48周时,ALT和AST差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.837$ 、 $P = 0.36$ ,  $\chi^2 = 0.005$ 、 $P = 0.945$ ),而HBsAg差异具有显著统计学意义( $\chi^2 = 24.161$ 、 $P < 0.001$ )。见表2~3。

表1 两组 CHB 患者的基本资料

组别	例数	男/女(例)	平均年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	完成PegIFN $\alpha$ -2b治疗48周疗程[例(%)]
治愈组	13	9/4	40.46 $\pm$ 8.78	10 (76.92)
未愈组	32	22/10	45.69 $\pm$ 8.09	11 (34.38)
统计量		$\chi^2 = 0.105^a$	$t = 1.920$	$\chi^2 = 5.120^b$
P值		0.746	0.062	0.023

注: <sup>a</sup>: 连续校正卡方检验; <sup>b</sup>: Pearson 卡方检验

表2 PegIFN $\alpha$ -2b 联合 NAs 治疗 48 周 HBeAg (—) CHB 患者 HBsAg、ALT 和 AST 变化

指标	例数	基线	12 周	24 周	36 周	48 周
HBsAg (logIU/ml)						
治愈组	13	1.67 (1.02, 2.89)	2.11 (1.32, 2.48)	0.47 (-0.26, 1.41)	-0.81 (-1.01, 1.91)	-1.22 (-1.61, 0.55)
未愈组	32	2.81 (2.48, 2.91)	2.82 (2.48, 2.91)	2.82 (2.56, 2.88)	1.91 (0.67, 2.24)	1.60 (0.54, 1.64)
Z值		-1.625	-3.639	-4.712	-2.626	-3.167
P值		0.013	< 0.001	< 0.001	0.009	0.002
ALT (U/L)						
治愈组	13	30.00 (20.50, 50.50)	59.80 (56.34, 76.54)	55.00 (32.50, 68.50)	48.36 (40.00, 63.70)	35.48 (32.00, 53.60)
未愈组	32	25.00 (19.25, 29.74)	59.74 (53.34, 65.95)	48.36 (38.75, 49.90)	47.12 (38.75, 48.36)	31.86 (30.80, 35.80)
Z值		-1.280	-1.320	-0.582	-1.157	-1.492
P值		0.201	0.187	0.560	0.247	0.136
AST (U/L)						
治愈组	13	23.00 (21.00, 33.50)	47.00 (40.00, 50.29)	37.00 (33.00, 53.68)	45.13 (42.50, 60.50)	35.12 (31.00, 45.50)
未愈组	32	25.00 (21.25, 28.00)	50.24 (48.34, 52.75)	55.36 (42.25, 58.20)	42.33 (36.25, 45.17)	30.32 (30.23, 35.13)
Z值		-0.050	-3.060	-2.450	-1.330	-1.625
P值		0.960	0.002	0.014	0.183	0.104

四、入组CHB患者治疗48周时HBsAg清除影响因素的多因素Logistic回归分析

运用多因素Logistic模型分析入组48周时HBsAg清除的影响因素。将48周预后（治愈及未愈）作为因变量Y，由于样本量较小，将年龄、性别、基线HBsAg、基线ALT和AST等所有自变量X纳入模型中，采用“逐步法”进行分析。最终纳入模型的自变量包括年龄、PegIFN $\alpha$ -2b使用疗程和基线HBsAg。结果显示，基线HBsAg（OR = 0.073、95%CI: 0.007~0.803、 $P$  = 0.032）和年龄（OR = 0.883、95%CI: 0.781~0.998、 $P$  = 0.047）均为48周HBsAg清除的危险因素，而PegIFN $\alpha$ -2b使用疗程（OR = 1.027、95%CI: 1.001~1.053、 $P$  = 0.038）为HBsAg清除的有利因素，表4。

五、基线HBsAg、年龄和PegIFN $\alpha$ -2b疗程对HBeAg（－）CHB患者治疗48周时HBsAg清除的预测价值

基线HBsAg、年龄和PegIFN $\alpha$ -2b疗程对预测患者48周时HBsAg清除的ROC曲线下面积（area under the curve, AUC）分别为0.738（95%CI: 0.586~0.858）、0.657（95%CI: 0.501~0.792）和0.803（95%CI: 0.657~0.906），截断值分别为475.55 IU/ml、44岁和36.8周，敏感性分别为67.78%、68.23%和92.31%，特异性分别为68.55%、68.92%和62.76%。基线HBsAg、年龄及PegIFN $\alpha$ -2b疗程联合预测患者48周HBsAg清除AUC为0.978（95%CI: 0.883~0.993），敏感性及特异性分别为96.44%和88.95%。见图1。

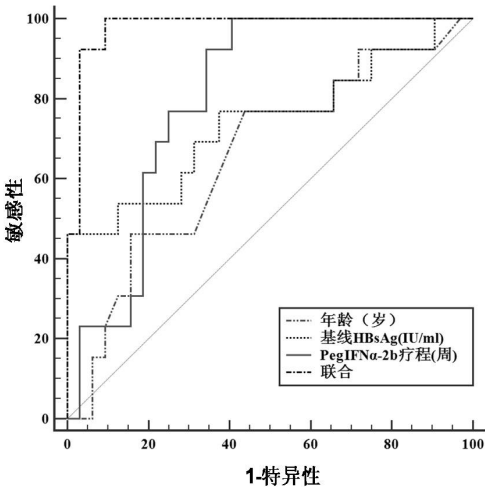
表 3 广义估计方程比较两组 CHB 患者间 ALT、AST 和 HBsAg 的变化

参数	$\beta$ 值	标准误差	OR值	95%CI	Wald $\chi^2$ 值	$P$ 值
ALT <sup>a</sup>	-4.098	4.4796	0.02	2.55E-6~107.94	0.837	0.360
AST <sup>a</sup>	-0.211	3.0692	0.81	0.002~331.96	0.005	0.945
HBsAg <sup>a</sup>	1.166	0.2373	3.21	2.016~5.111	24.161	< 0.001

注：<sup>a</sup>：以治愈组为参照，模型均调整年龄和性别

表 4 CHB 患者治疗 48 周时 HBsAg 清除的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	$P$ 值	OR值	95.0%CI
基线HBsAg（IU/ml）	-2.613	1.221	4.577	0.032	0.073	0.007~0.803
年龄（岁）	-0.125	0.063	3.952	0.047	0.883	0.781~0.998
PegIFN $\alpha$ -2b疗程（周）	0.026	0.013	4.309	0.038	1.027	1.001~1.053



注：AUC两两比较：HBsAg vs. 年龄： $Z$  = 0.551、 $P$  = 0.582；HBsAg vs. PegIFN $\alpha$ -2b疗程： $Z$  = 0.585、 $P$  = 0.559；年龄 vs. PegIFN $\alpha$ -2b疗程： $Z$  = 1.231、 $P$  = 0.218；HBsAg vs. 联合： $Z$  = 2.532、 $P$  = 0.011；年龄 vs. 联合： $Z$  = 3.404、 $P$  = 0.007；PegIFN $\alpha$ -2b疗程 vs. 联合： $Z$  = 2.999、 $P$  = 0.003

图1 基线HBsAg、年龄及PegIFN $\alpha$ -2b疗程预测HBeAg（－）CHB患者治疗48周时HBsAg清除的ROC曲线

## 讨 论

近年来, CHB治疗取得了很大进展<sup>[9-11]</sup>; 包括恩替卡韦、替诺福韦酯和丙酚替诺福韦等在内的几种NAs, 被陆续批准用于抑制HBV复制<sup>[12-13]</sup>。但NAs抗病毒治疗存在e抗原血清学转换率低、停药易复发、反弹以及耐药问题。为获得稳定的临床疗效, 长期治疗非常必要<sup>[14]</sup>。除抗病毒药物外, 指南还推荐应用免疫调节剂PegIFN<sup>[15]</sup>。PegIFN治疗具有一定优势: 有限的疗程, 耐药发生率低, HBeAg血清学转换、HBsAg清除率较高<sup>[16]</sup>。但PegIFN疗法的缺点包括不良反应多及对HBV DNA抑制作用弱<sup>[17]</sup>。因此, PegIFN和核苷(酸)类似物联合治疗尤为必要。有研究报道, NAs联合PegIFN治疗对于HBsAg滴度较低的CHB患者, 具有较高的HBsAg清除率<sup>[18]</sup>。因此, PegIFN在长期接受NAs治疗的CHB患者中显示出更强优势<sup>[19]</sup>。然而, 联合治疗策略并不适用于所有CHB患者。PegIFN治疗的最佳方案受多种因素影响, 如低HBV DNA和HBsAg水平, 高ALT水平和肝脏组织学特点等<sup>[20-21]</sup>。

既往IFN治疗CHB的研究多以进口长效PegIFN或国产短效IFN为主。现有文献中, 对于国产长效PegIFN的研究多集中在HBeAg阳性CHB患者, 结果显示PegIFN $\alpha$ -2b(派格宾)与PegIFN $\alpha$ -2a(派罗欣)临床疗效类似<sup>[22]</sup>, 但PegIFN $\alpha$ -2b(派格宾)治疗低水平HBsAg CHB患者预后的文献较少, 因此本研究为评估对于NAs治疗1年以上, 血清HBsAg $\leq 1\,500$  IU/ml、HBV DNA $< 50$  IU/ml后加用PegIFN $\alpha$ -2b治疗48周的疗效及其影响因素。本研究结果显示, PegIFN $\alpha$ -2b(派格宾)对于低水平HBsAg CHB患者临床疗效良好, 临床治愈率达47.6%, 其中7例(33.3%)实现HBsAg血清学转换。进一步研究显示, 基线HBsAg、年龄和PegIFN $\alpha$ -2b使用疗程是治疗48周HBsAg清除的影响因素。较高的基线HBsAg( $\geq 475.55$  IU/ml)及年龄( $\geq 44$ 岁)是48周HBsAg清除的危险因素, 而PegIFN $\alpha$ -2b使用疗程的延长( $> 36.8$ 周)是HBsAg清除的有利因素。进一步分析基线HBsAg、年龄及PegIFN $\alpha$ -2b疗程对CHB患者治疗48周HBsAg清除的预测价值, 显示基线HBsAg( $< 475.55$  IU/ml)、年龄( $< 44$ 岁)及PegIFN $\alpha$ -2b疗程( $> 36.8$ 周)对CHB患者治疗48周实现HBsAg清除具有较高的预测价值。

乙型肝炎患者实现HBsAg血清学清除难度较大, 且HBsAg清除受宿主和病毒多种因素的影响, 因而确定HBsAg血清学清除的预测因素较为困难。本研究发现较低的HBsAg水平与较高的HBsAg清除率密切相关, 与以往报道一致<sup>[23]</sup>。2019年CHB防治指南<sup>[23]</sup>指出PegIFN抗病毒疗效的预测因素包括: ALT高水平( $2\sim 10\times$  ULN)或肝组织炎症坏死G2以上, 低病毒载量和低HBsAg水平( $< 1\,500$  IU/ml)等, 对于符合上述特点的CHB患者PegIFN治疗可获得更好的临床疗效<sup>[24]</sup>。本研究结果显示, 治愈组患者ALT和AST与基线相比均有轻度升高且差异具有显著性, 提示在治疗过程中出现了免疫应答, 与指南中预测因素相符, 本研究证实PegIFN- $\alpha$ -2b有良好的临床疗效。Gish等<sup>[25]</sup>研究显示, 延长PegIFN疗程可提高HBV病毒学应答率, 当PegIFN疗程延长至60周时, 13例患者中有5例HBsAg浓度降低 $> 90\%$ 。同样, 相关专家共识提出<sup>[26]</sup>, 在PegIFN治疗48周时HBV DNA低于检测下限且低水平HBsAg( $< 10$  IU/ml)患者, 应将治疗时间延长至72周甚至更长。

有研究显示, 病毒学标志物如HBeAg, 血清HBV DNA, HBsAg和ALT, 常用于评估CHB患者状态和预测NAs联合PegIFN治疗CHB的预后<sup>[27]</sup>。因整合的HBV DNA和较长半衰期的共价闭环状DNA的存在, 导致CHB彻底治愈难度较大。因此, 目前治疗CHB的目标是实现功能性治愈, 即HBsAg血清学清除<sup>[28]</sup>。HBsAg血清学清除提示HBV持续免疫控制, 并与降低肝硬化、HCC和肝脏相关死亡风险密切相关<sup>[29]</sup>。HBsAg血清学清除可自发, 但发生率非常低, 有队列研究表明平均每年HBsAg血清学清除率为0.12%~2.38%<sup>[30]</sup>, 并受患者性别、年龄、肝硬化、HBeAg状态、HBV DNA水平和血清HBsAg水平等影响<sup>[31]</sup>。

综上, PegIFN $\alpha$ -2b联合NAs能显著提高HBeAg阴性CHB患者的临床治愈率。基线HBsAg定量、年龄和PegIFN $\alpha$ -2b疗程为治疗48周时HBsAg清除的独立影响因素, 三指标联合对治疗48周时HBsAg清除具有一定预测价值。

## 参 考 文 献

- [1] Zhai M, Long J, Liu S, et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the global burden of disease study 2017[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(1):279-300.
- [2] Nguyen MH, Wong G, Gane E, et al. Hepatitis B virus: advances

- in prevention, diagnosis, and therapy[J]. *Clin Microbiol Rev*,2020,33(2):e00046-19.
- [3] Wu J, Yin F, Zhou X. Efficacy of nucleoside analogues for hepatitis B virus-related liver failure: A network meta-analysis[J]. *Acta Pharm*,2018,68(1):19-30.
  - [4] Tao Y, Wu D, Zhou L, et al. Present and future therapies for chronic hepatitis B[J]. *Adv Exp Med Biol*,2020,1179:137-186.
  - [5] Chien RN, Kao JH, Peng CY, et al. Taiwan consensus statement on the management of chronic hepatitis B[J]. *J Formos Med Assoc*,2019,118(1 Pt 1):7-38.
  - [6] Tout I, Lampertico P, Berg T, et al. Perspectives on stopping nucleos(t)ide analogues therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. *Antiviral Res*,2021,185:104992.
  - [7] Tamaki N, Kurosaki M, Kusakabe A, et al. Hepatitis B surface antigen reduction by switching from long-term nucleoside/nucleotide analogue administration to pegylated interferon[J]. *J Viral Hepat*,2017,24(8):672-678.
  - [8] 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.
  - [9] Bao X, Guo J, Xiong F, et al. Clinical characteristics of chronic hepatitis B cured by peginterferon in combination with nucleotide analogs[J]. *Int J Infect Dis*,2020,96:562-566.
  - [10] Yoo J, Hann HW, Coben R, et al. Update treatment for HBV infection and persistent risk for hepatocellular carcinoma: prospect for an HBV cure[J]. *Diseases*,2018,6(2):27.
  - [11] 成军. 慢性乙型肝炎治疗的去, 现在和未来[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2015,9(1):1-3.
  - [12] Honer Zu Siederdisen C, Hui AJ, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Contrasting timing of virological relapse after discontinuation of tenofovir or entecavir in hepatitis B e antigen-negative patients[J]. *J Infect Dis*,2018,218(9):1480-1484.
  - [13] Tseng CH, Hsu YC, Chen TH, et al. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2020,5(12):1039-1052.
  - [14] Lee HW, Lee JS, Ahn SH. Hepatitis B virus cure: targets and future therapies[J]. *Int J Mol Sci*,2020,22(1):213.
  - [15] Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: screening, prevention, diagnosis, and treatment[J]. *Am Fam Physician*,2019,99(5):314-323.
  - [16] Hu C, Song Y, Tang C, et al. Effect of Pegylated interferon plus tenofovir combination on higher hepatitis B surface antigen loss in treatment-naive patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A real-world experience[J]. *Clin Ther*,2021,43(3):572-581. e573.
  - [17] Yeh ML, Huang JF, Yu ML, et al. Hepatitis B infection: progress in identifying patients most likely to respond to peginterferon alfa[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*,2021,15(4):427-435.
  - [18] De Ridder F, Sonneveld MJ, Lenz O, et al. Mean HBsAg decline at week 24 of PEG-IFN-based treatment predicts subsequent rate of HBsAg clearance--suggesting a valuable endpoint for early development HBV trials[J]. *J Viral Hepat*,2021,28(11):1563-1569.
  - [19] Ouzan D, Penaranda G, Joly H, et al. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs[J]. *J Clin Virol*,2013,58(4):713-717.
  - [20] Wan MB, Weng XH. Expert recommendations on the application of interferon for chronic hepatitis B[J]. *J Dig Dis*,2013,14(12):626-637.
  - [21] Marcellin P, Xie Q, Woon Paik S, et al. Final analysis of the international observational S-Collate study of peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis B[J]. *PLoS One*,2020,15(4):e0230893.
  - [22] 牛卫理, 王永素, 吴清山, 等. 加用干扰素治疗核苷(酸)类似物治疗的HBsAg低水平的慢性乙型肝炎患者获得临床治愈的效果观察[J]. *临床肝胆病杂志*,2021,37(8):1793-1797.
  - [23] 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/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2019,13(6):441-466.
  - [24] Wang YC, Yang SS, Su CW, et al. Predictors of response to pegylated interferon in chronic hepatitis B: a real-world hospital-based analysis[J]. *Sci Rep*,2016,6:29605.
  - [25] Gish RG, Lau DT, Schmid P, et al. A pilot study of extended duration peginterferon alfa-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. *Am J Gastroenterol*,2007,102(12):2718-2723.
  - [26] Zhang W, Zhang D, Dou X, et al. Consensus on pegylated interferon alpha in treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2018,6(1):1-10.
  - [27] Hu H, Shen Y, Hu M, et al. Incidence and influencing factors of new hepatitis B infections and spontaneous clearance: A large-scale, community-based study in China[J]. *Front Med (Lausanne)*,2021,8:717667.
  - [28] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval[J]. *J Hepatol*,2017,67(4):847-861.
  - [29] Chung HT, Lai CL, Lok AS. Pathogenic role of hepatitis B virus in hepatitis B surface antigen-negative decompensated cirrhosis[J]. *Hepatology*,1995,22(1):25-29.
  - [30] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study[J]. *Gastroenterology*,2010,139(2):474-482.
  - [31] Liu C, Wu W, Shang S, et al. Application strategies of serum HBV DNA detection in HBV infection patients: A retrospective study of 5 611 specimens[J]. *J Med Virol*,2019,91(2):249-257.

(收稿日期: 2022-01-07)

(本文编辑: 孙荣华)

谢芳, 熊熙, 姚传霞, 等. 聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ -2b联合核苷(酸)类似物治疗低水平乙型肝炎病毒表面抗原慢性乙型肝炎患者的临床疗效及影响因素[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2022,16(4):247-253.