DOI:10.16016/j.1000-5404.201603046

干扰素提高低水平 HBsAg 慢性乙型肝炎患者临床治愈率的分析

邓 樱,刘 明,郭 艳,向小梅,谭朝霞,毛 青 (400038 重庆,第三军医大学西南医院全军感染病研究所,感染病研究重庆市重点实验室)

[摘要] **目的** 明确干扰素(interferon,IFN)治疗低水平 HBsAg 慢性乙型肝炎患者的临床治愈率、影响因素及最适疗程。**方法** 回顾性分析了 2012 年 1 月至 2014 年 8 月间在我院感染科门诊接受聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)或普通干扰素治疗疗程≥24 周、HBsAg < 3 000 IU/mL 的慢性乙型肝炎患者 74 例,获得 HBsAg 和 HBeAg 清除定义为应答,治疗第 24、48、72 周依次分析疗效影响因素,采用非参数检验、χ^2 检验、Logistic 回归模型分析应答组与未应答组患者的一般情况、HBV 标志物以及治疗过程中各指标变化对 HBsAg 清除的影响。**结果** 74 例患者治疗至停药时,25 例(33.8%)发生应答,应答组中位基线 HBsAg 水平较不应答组低(70.70 IU/mL *vs* 440.71 IU/mL,$P=0.041$);Peg-IFN 的 HBsAg 清除率高于普通 IFN(41.9% *vs* 22.6%,$P=0.084$)。第 12 周 HBsAg 下降百分数可预测 24 周疗效($OR=1.058$,$P=0.010$),ROC 曲线下面积为 0.860,Cut-off 值为 78.9,敏感性为 0.889,特异性为 0.815。基线 HBV DNA 水平和第 24 周 HBsAg 下降百分数可预测 48 周疗效($OR=9.116$,$P=0.033$;$OR=1.089$,$P=0.006$),第 24 周 HBsAg 下降百分数 ROC 曲线下面积 0.870,最佳的 Cut-off 值为 69.7,敏感性为 1,特异性为 0.722。48 周内清除率与治疗时间呈线性正相关,至 48 周时 HBsAg 清除 21 例,占总应答例数的 84.0%(21/25)。**结论** IFN 治疗基线 HBsAg < 3 000 IU/mL 病例的临床治愈率明显高于基线水平高者,Peg-IFN 略优于普通 IFN,疗程建议为 48 周,治疗 12 周后可根据当前时间点的 HBsAg 下降程度评估后续疗效。

[关键词] 干扰素;乙型肝炎表面抗原;慢性乙型肝炎;临床治愈
[中图法分类号] R181.23;R512.62;R977.1 [文献标志码] A

Interferon increases clinical cure rate in chronic hepatitis B patients with low HBsAg levels

Deng Ying, Liu Ming, Guo Yan, Xiang Xiaomei, Tan Zhaoxia, Mao Qing (Institute of Infectious Disease, Chongqing Key Laboratory of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical cure rate, influencing factors and optimal duration of interferon (IFN) treatment on chronic hepatitis B (CHB) patients with low HBsAg levels. **Methods** A total of 74 CHB patients with low HBsAg levels (HBsAg < 3 000 IU/mL) who received pegylated or conventional IFN treatment for at least 24 weeks in our department from January 2012 to August 2014 were enrolled in this retrospective study. The patients were divided into response group, partial response group and non-response group depending on the serum status of HBsAg and HBeAg at 24, 48 and 72 weeks. Non-parametric test, *Chi*-square test and logistic regression analysis were used to comparatively study the baseline, HBV serum markers and other laboratory parameters between the response and non-response groups during the treatment. **Results** Twenty-five of 74 patients (33.8%) responded to the treatment till the drug withdrawal. The median baseline level of HBsAg in response group was lower than that of the non-response group (70.70 *vs* 440.71 IU/mL, $P=0.041$). Pegylated IFN (Peg-IFN) had a better effect on HBsAg clearance than conventional IFN (41.9% *vs* 22.6%, $P=0.084$). The decreased percentage of HBsAg quantitation at week

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划,2013CB531501);第三军医大学临床科研重大专项(2012XLC05)
[通信作者] 毛 青,电话:(023)68754141,E-mail:qingmao@tmmu.edu.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160511.2028.001.html(2016-05-11)

12 could predict the treatment efficacy at week 24 ($OR=1.058$, $P=0.010$). The area under the ROC curve was 0.860, cut-off value was 78.9, sensitivity was 0.889 and specificity was 0.815. Similarly, baseline level of HBV DNA and the decreased percentage of HBsAg quantitation at week 24 could predict the treatment efficacy at week 48 ($OR=9.112$, $P=0.033$; $OR=1.089$, $P=0.006$). The area under the ROC curve was 0.870, cut-off value was 69.7, sensitivity was 1 and specificity was 0.722. There was a positive liner relationship between HBsAg clearance rate and treatment duration within 48 weeks. Twenty-one of the 74 (28.4%) patients achieved response at week 48, which accounted for 84.0 % (21/25) of the total response patients at the end of treatment. **Conclusion** Our data indicate that clinical cure rate of IFN treatment is higher in patients with low HBsAg levels (HBsAg < 3 000 IU/mL) than those with high HBsAg levels. The curative efficacy of Peg-IFN is slightly better than conventional IFN with a recommended duration of 48 weeks. In addition, the level of HBsAg decline corresponds to the therapeutic efficacy, which provides guidance for the treatment duration.

[**Key words**] interferon; hepatitis B surface antigen; chronic hepatitis B; clinical cure

Supported by the National Basic Research Program (973 Program, 2013CB531501) and the Major Project for Clinical Research of Third Military Medical University (2012XLC05). Corresponding author: Mao Qing, Tel: 86-23-68754141, E-mail: qingmao@tmmu.edu.cn

我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)感染的高流行区,2006 年全国血清流行病学调查显示乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen ,HBsAg)携带率为 7.18%[1],其中慢性乙型病毒性肝炎(chronic hepatitis B,CHB)患者约 3 000 万人[2],血清 HBsAg 水平是近年来备受关注的临床指标,其与疾病进程密切相关,越早实现血清 HBsAg 清除,就越有利于阻止疾病进展,改善长期预后[3]。2015 年更新的《慢性乙型肝炎防治指南》提出,在治疗过程中对于部分适合的患者应尽可能追求临床治愈,而血清 HBsAg 消失是临床治愈的重要标志[4],但大多数 CHB 患者实现 HBsAg 消失却十分困难,在实现自发 HBeAg 血清学转换的 CHB 患者中,HBsAg 的自然清除率仅为 0.5% ~1.0%[5];在接受核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues,NAs]抗病毒治疗的患者中,HBsAg 清除率为 0% ~3.0%[6-7];在接受干扰素(interferon,IFN)治疗的患者中,HBsAg 清除率相对较高,为 3.0% ~7.0%[8-9]。NAs 具有快速抑制病毒复制的优点,但需长期用药,停药后复发率高,易导致疾病恶化甚至死亡[10];IFN 具有抗病毒与免疫调节的双重作用,疗程有限,是目前公认的可提高 HBsAg 清除率的药物。虽然 IFN 可提高 HBsAg 清除率,但因其副作用多、费用昂贵,并不适用于全部 CHB 患者。因此,明确 IFN 治疗获得高 HBsAg 清除率的人群特征对节约卫生资源、减少副作用,同时达到临床治愈的目的十分重要。有研究表明低水平 HBsAg 患者更容易获得 HBsAg 清除[11],故本研究回顾分析 74 例基线 HBsAg < 3 000 IU/mL 经 IFN 治疗的 CHB 患者 HBsAg 清除状况及疗效影响因素,进一步明确 IFN 治疗获得临床治愈的最适人群和最佳疗程,为更多 CHB 患者应用 IFN 实现临床治愈提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象、治疗方法及疗效判断

1.1.1 研究对象 从 2012 年 1 月至 2014 年 8 月在西南医院感染科门诊接受 IFN 治疗的 1 449 例 CHB 患者中筛选符合以下标准的病例共计 74 例。入选标准:①符合 2015 年《慢性乙型肝炎防治指南》中慢性 HBV 感染标准[4],且 HBsAg < 3 000 IU/mL;②IFN 疗程≥24 周;③血清总胆红素(TBIL) < 2 × ULN(正常值上限),血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) < 10 × ULN;④近6 个月内无 IFN 使用史及无免疫抑制治疗史。排除标准:①同时感染 HAV、HCV、HDV、HEV 或 HIV 等;②患有酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、药物性肝炎或自身免疫性肝病等;③已进展为失代偿肝硬化、肝癌者。本研究经第三军医大学西南医院伦理委员会批准。

1.1.2 治疗方法 Peg-IFN:Peg-IFNα-2b(50 μg 或 80 μg)或 Peg-IFNα-2a(135 μg 或 180 μg)每周 1 次皮下注射;普通 IFN:IFNα-2b 6 mIU,IFNα-1b 60 μg 隔日 1 次皮下注射。疗程均≥24 周。

1.1.3 疗效判断 临床治愈指持续病毒学应答且 HBsAg 阴转或伴有抗-HBs 阳转、ALT 正常、肝组织学轻微或无病变[5],而 HBsAg 消失是临床治愈的重要标志,故本研究根据患者血清 HBsAg 及 HBeAg 是否清除定义:应答组,HBsAg 清除(HBsAg < 0.05 IU/mL)且 HBeAg 阴性(HBeAg < 1.0 COI);未应答组,HBsAg 未清除(HBsAg≥0.05 IU/mL);部分应答组,HBsAg 清除(HBsAg < 0.05 IU/mL)但 HBeAg 仍阳性(HBeAg≥1.0 COI)。

1.2 分析指标

一般资料包括:性别、年龄、IFN 疗程、HBsAg 清除时间(应答者开始 IFN 治疗到 HBsAg 清除时的时间)、IFN 是否联合 NAs 血清治疗、既往用药史;基线实验室指标包括:ALT、TBIL、白蛋白(ALB)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血清 HBsAg 定量、乙肝表面抗体(HBsAb)、HBeAg、HBV DNA;治疗过程中实验室指标:第 12、24、48 周 HBsAg 定量及其变化;以及随访中各实验室指标变化。对于不规则的随访时间点,采用回归拟合缺失值法补全第 12、24、48 周的 HBsAg 定量数据。

1.3 实验室检测

全自动免疫发光分析仪(ARCHITECT i2000sr,Abbott 公司)测定 HBsAg、HBsAb、HBeAg,其中 HBsAg >250 IU/mL 者,1∶500 稀释后重新检测;荧光定量 PCR 仪(LightCycler® 480 Ⅱ,Roche 公司)测定血清 HBV DNA(检测下限 500 IU/mL);全自动生化仪(7600-020,HITACHI 公司)测定血清 ALT、TBIL、ALB 水平;全自动五分类血液分析仪(XT-2000i,Sysmex 公司)测定 WBC、PLT。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件分析,对计数资料以频数(百分比)表示,组间比较采用 x^2 检验;偏态分布计量资料均采用中位数(最小值~最大值)表示,组间比较采用非参数检验;采用 Logistic 回归进行单因素和多因素(forward,LR)的风险分析,对治疗过程中 HBsAg 下降百分数采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)确定其对疗效的预测价值,并计算得出最佳临界值。双侧检验 $P<0.05$ 表示两组差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征

纳入的 74 例患者中,治疗至停药时应答 25 例,未应答 43 例,部分应答 6 例;男性 54 例(73.0%),女性 20 例(27.0%);中位年龄 33.5(15~60)岁;中位基线 HBsAg 水平 169.99(0.24~2968.97)IU/mL。在停药时应答组与未应答组的基线比较中,仅基线 HBsAg 水平有统计学差异($P=0.041$),即应答组患者的基线 HBsAg 水平较不应答组低(中位数:70.70 IU/mL *vs* 440.71 IU/mL),而年龄、性别、IFN 类型、既往用药史、IFN 是否联合 NAs 治疗、HBeAg 状态、HBV DNA 水平、ALT、TBIL、ALB、WBC、PLT 均无统计学差异($P>0.05$,表 1)。

表 1 74 例干扰素治疗的慢性乙型病毒性肝炎患者的基线资料比较

基线指标		总体($n=74$)	停药时状态			P 值[a]
			应答($n=25$)	未应答($n=43$)	部分应答($n=6$)	
年龄(岁)		34(15~60)	33(16~48)	34(15~60)	32(25~38)	0.291
性别	男	54(73.0)	19(76.0)	30(69.8)	5(83.3)	0.581
	女	20(27.0)	6(24.0)	13(30.2)	1(16.7)	
IFN 类型	Peg-IFN	43(58.1)	18(72.0)	22(51.2)	3(50.0)	0.092
	普通 IFN	31(41.9)	7(28.0)	21(48.8)	3(50.0)	
既往用药史[b]	初治	33(44.6)	14(56.0)	17(39.5)	2(33.3)	0.189
	经治	41(55.4)	11(44.0)	26(60.5)	4(66.7)	
联合 NAs[c]	无	46(62.2)	15(60.0)	29(67.4)	2(33.3)	0.536
	有	28(37.8)	10(40.0)	14(32.6)	4(66.7)	
HBeAg	阴性	42(56.8)	19(76.0)	23(53.5)	0	0.065
	阳性	32(43.2)	6(24.0)	20(46.5)	6(100)	
HBV DNA	<500 IU/mL	49(66.2)	18(72.0)	26(60.5)	5(83.3)	0.337
	≥500 IU/mL	25(33.8)	7(28.0)	17(39.5)	1(16.7)	
HBsAg(IU/mL)		169.99(0.24~2 968.97)	70.70(0.88~2 591.64)	440.71(0.24~2 968.97)	62.4(0.98~537.64)	0.041
ALT(IU/L)		34(11~312)	32(11~312)	40(11~233)	29(17~198)	0.199
TBIL(μmol/L)		14.0(6.0~33.4)	14.3(6.0~33.4)	15.3(6.2~31.9)	11.4(8.0~14.6)	0.839
ALB(g/L)		47.1(40.6~51.8)	47.0(40.6~51.8)	47.2(40.6~51.0)	49.8(48.9~50.9)	0.571
WBC($\times10^9$/L)		5.2(2.9~9.3)	5.3(3.1~9.3)	5.3(2.9~8.8)	4.6(4.1~7.5)	0.731
PLT($\times10^9$/L)		156(37~300)	156(49~275)	155(37~300)	174(84~224)	0.944

a:表中的所有 P 值均为应答组与不应答组之间的比较;b:既往用药史指 IFN 治疗前是否进行抗病毒治疗(初治:IFN 治疗前无抗病毒用药史;经治:IFN 治疗前有抗病毒用药史,包括 NAs 和 IFN);c:是否联合 NAs 是指在 IFN 治疗过程中是否同时联合 NAs 治疗;表中所有计量资料均采用中位数(最小值~最大值)表示,表中计数资料采用频数(百分比)表示

2.2 分析流程

基线 HBsAg<3 000 IU/mL 且 IFN 疗程≥24 周的 CHB 患者共 74 例。IFN 治疗至第 24 周时,发生应答 9 例;未应答 65 例,其中 12 例在后续治疗中(未达 48 周)未获疗效停药或失访。治疗至第 48 周时,新增应答 12 例,部分应答 5 例;36 例仍未应答,其中 19 例在后续治疗中(未达 72 周)未获疗效停药或失访。治疗至第 72 周时,新增应答 2 例;15 例未应答者,继续治疗至停药时(73~131 周),再新增 2 例应答、1 例部分应答,余 12 例仍未应答。流程见图 1。

2.3 IFN 治疗应答影响因素

根据图 1 的疗效分析流程进行以下分析。

24 周疗效分析:治疗 24 周时对 74 例患者分析疗效,应答9 例。应答组与未应答组各指标的单因素分析显示,仅第 12 周 HBsAg 下降百分数有统计学差异($OR=1.058$, 95% $CI=1.014\sim1.105$, $P=0.010$);对性别、年龄、IFN 类型、HBeAg 状态、IFN 是否联合 NAs 治疗、既往用药史、HBV DNA 水平、HBsAg 定量水平以及第 12 周 HBsAg 下降百分数进行多因素分析,其中第12 周 HBsAg 下降百分数有统计学意义($OR=1.058$, 95% $CI=1.014\sim1.105$, $P=0.010$),即第 12 周 HBsAg 下降百分数高是 24 周获得 HBsAg 清除的预测因素(表 2)。

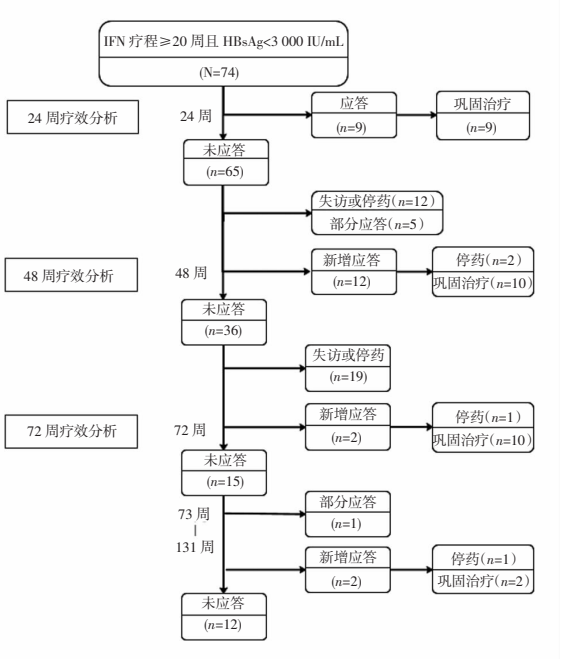
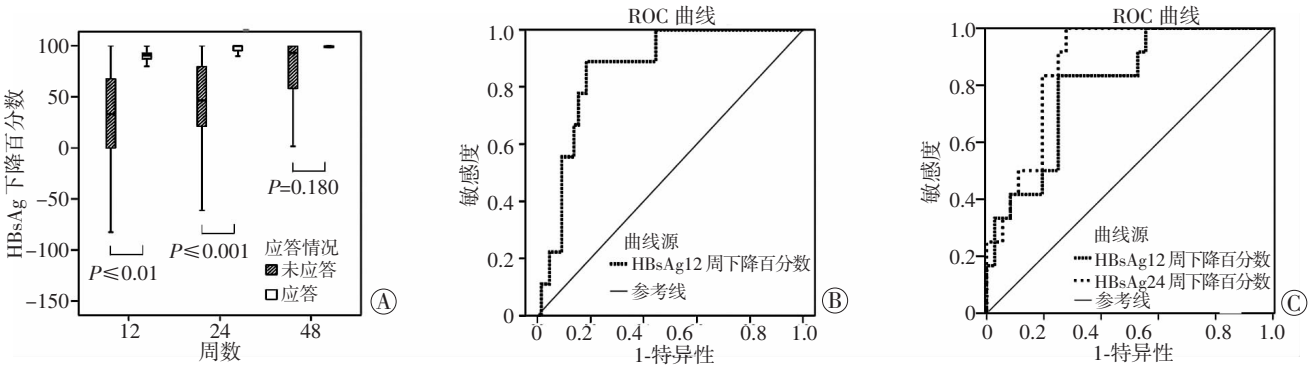


图 1 74 例干扰素治疗的慢性乙型病毒性肝炎患者疗效分析流程图

表 2 干扰素治疗慢性乙型病毒性肝炎患者 24 周及 48 周获得应答的影响因素分析

相关因素		24 周单因素分析		24 周多因素分析		48 周单因素分析		48 周多因素分析	
		OR(95% *CI*)	*P* 值	*OR*(95% *CI*)	*P* 值	*OR*(95% *CI*)	*P* 值	*OR*(95% *CI*)	*P* 值
年龄		0.976(0.904~1.055)	0.542		0.851	0.960(0.894~1.031)	0.261		0.243
性别	男	1.000	0.651		0.781	1.000	0.447		0.491
	女	0.708(0.159~3.150)				1.923(0.357~10.363)			
IFN 类型 Peg-IFN		1.000	0.217		0.605	1.000	0.867		0.648
	普通 IFN	2.819(0.544~14.619)				1.12(0.298~4.203)			
既往用药史[b]初治		1.000	0.111		0.136	1.000	0.867		0.558
	经治	5.684(0.671~48.148)				0.893(0.238~3.351)			
联合 NAs[c]	无	1.000	0.976		0.156	1.000	0.245		0.943
	有	1.023(0.233~4.486)				0.455(0.120~1.717)			
HBeAg	阴性	1.000	0.068		0.088	1.000	0.185		0.995
	阳性	7.294(0.862~61.691)				2.684(0.623~11.573)			
HBV DNA	<500 IU/mL	1.000	0.976		0.881	1.000	0.076	1.000	0.033
	≥500 IU/mL	1.023(0.233~4.486)				4.474(0.856~23.369)		9.116(1.202~69.120)	
HBsAg		0.999(0.998~1.001)	0.216		0.583	0.998(0.996~1.000)	0.049		0.321
第 12 周 HBsAg 下降百分数[c]		1.058(1.014~1.105)	0.010	1.058(1.014~1.105)	0.010	1.033(1.009~1.057)	0.006		0.630
第 24 周 HBsAg 下降百分数[c]						1.079(1.020~1.141)	0.008	1.089(1.025~1.156)	0.006

表中 24 周及 48 周疗效分析,均以上述时间点患者实际 HBsAg 与 HBeAg 清除情况区分应答与不应答,且均为应答组与不应答组之间的比较;a:既往用药史指 IFN 治疗前是否进行抗病毒治疗的历史(初治:IFN 治疗前无抗病毒用药史;经治:IFN 治疗前有抗病毒用药史,包括 NAs 或 IFN);b:联合 NAs 指在 IFN 治疗过程中同时联合 NAs 治疗;c: HBsAg 下降百分数指该时段 HBsAg 值较基线 HBsAg 值下降的百分数



A:应答组与未应答组第 12、24、48 周的 HBsAg 下降百分数比较;B:24 周分析的第 12 周 HBsAg 下降百分数 ROC 曲线分析;C:48 周分析的第 12 周/24 周 HBsAg 下降百分数 ROC 曲线分析

图 2 慢性乙型病毒性肝炎患者干扰素治疗过程中 HBsAg 下降百分数比较及其对治疗应答的预测

48 周疗效分析:24 周末应答的患者继续治疗至 48 周,其中部分应答者和脱落者不进入 48 周时疗效影响因素分析。治疗 48 周时分析患者 48 例,其中新增应答 12 例。对应答组与不应答组进行单因素分析,基线 HBsAg 定量、HBsAg 第 12、24 周下降百分数差异均有统计学意义(*OR* = 0.998, 95% *CI* = 0.996 ~ 1.000, *P* = 0.049;*OR* = 1.033, 95% *CI* = 1.009 ~ 1.057, *P* = 0.006;*OR* = 1.079, 95% *CI* = 1.020 ~ 1.141, *P* = 0.008);除第 24 周多因素分析纳入的因素外,新增第 24 周下降百分数进行多因素分析,其中 HBV DNA 水平(*OR* = 9.116, 95% *CI* = 1.202 ~ 69.120, *P* = 0.033)和 HBsAg 第 24 周下降百分数(*OR* = 1.089, 95% *CI* = 1.025 ~ 1.156, *P* = 0.006)差异有统计学意义,即 HBV DNA < 500 IU/mL 且第 24 周 HBsAg 下降幅度高更能预测 48 周时的 HBsAg 清除(表 2)。

72 周疗效分析:48 周末应答的患者继续治疗至 72 周,去除脱落者 19 例,治疗 72 周时对 17 例患者进行分析,其中应答 2 例,未应答 15 例,由于病例数较少并未发现差异有统计学意义的应答影响因素,但新增的 2 例应答病例均为 Peg-IFN 治疗并且基线 HBsAg < 1 000 IU/mL 者。

2.4 治疗过程中 HBsAg 下降百分数对应答的疗效预测

从上述结果中可以得出,治疗过程中 HBsAg 下降百分数是预测应答的有效指标,图 2 A 中 3 组 HBsAg 下降百分数差异也得出了类似的结果,即第 12 周 HBsAg 下降百分数可预测 24 周疗效(*P* < 0.001),第 24 周 HBsAg 下降百分数可预测 48 周疗效(*P* < 0.001),但第 48 周 HBsAg 下降百分数对 72 周疗效无预测价值(*P* = 0.180)。对 24 周疗效评价的第 12 周 HBsAg 下降百分数做 ROC 曲线(图 2B),曲线下面积 0.860(95% *CI* = 0.760 ~ 0.960),最佳 Cut-off 值为 78.9,此时的敏感性为 0.889,特异性为 0.815。对 48 周疗效评价的第 12 和 24 周 HBsAg 下降百分数做 ROC 曲线(图 2C),第 12 周 HBsAg 下降百分数曲线下面积为 0.799(95% *CI* = 0.665 ~ 0.932),而第 24 周 HBsAg 下降百分数曲线下面积为 0.870(95% *CI* = 0.772 ~ 0.969),这一结果与 48 周多因素分析中第 24 周HBsAg 下降百分数较 12 周更有意义的结果一致,第 24 周 HBsAg 下降百分数最佳 Cut-off 值为 69.7,此时的敏感性为 1,特异性为 0.722。

2.5 HBsAg 累积清除率

以 IFN 治疗时发生 HBsAg 清除的时间(未应答患者以总疗程计)为横坐标,以 HBsAg 累积清除率为纵坐标,分别绘制 Peg-IFN 治疗组、普通 IFN 治疗组以及两组总体的 HBsAg 累积清除率图。如图 3 所示,IFN 治疗 48 周的总体 HBsAg 清除率为 28.4%,48 周内各组的清除率与治疗时间呈线性正相关,48 周时共有应答病例 21 例,占总应答数的 84.0%(21/25)。48 周后普通 IFN 治疗组 HBsAg 清除率未增加,而 Peg-IFN 组清除率仍有缓慢增加,48 周后该组仍有 4 例患者发生应答,占该组总应答数的 22.2%(4/18)。Peg-IFN 与普通 IFN 两组患者进行比较,尽管两者治疗结束时的累积清除率差异无统计学意义(41.9% *vs* 22.6%, *P* = 0.084),但图 3 可见实际 Peg-IFN 治疗累积清除率仍高于普通 IFN 组累积清除率。

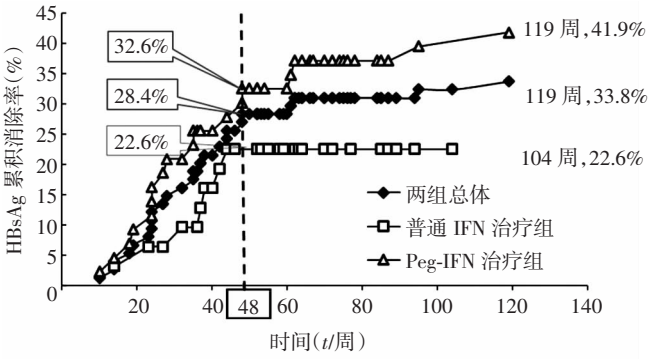


图 3 各组慢性乙型病毒性肝炎患者累积清除率的变化

2.6 治疗结束后随访

治疗结束时应答患者共 25 例(25/74,33.8%),其中 19 例(19/74,25.7%)出现 HBsAb[中位数为 203.96(16.81 ~ >1 000)IU/L],占应答人群的 76%(19/25)。治疗结束后的随访中,应答病例中 1 例(普通 IFN 治疗结束时 HBsAg 清除且 HBsAb 16.81 IU/L)在停药后第 7 周 HBsAb 消失,此时因重度贫血使用免疫抑制药物(环孢素以及糖皮质激素等)同时联用恩替卡韦,于干扰素停药后第 38 周 HBsAg 复阳;未应答患者中 2 例分别在停药后第 31 和 89 周时发生 HBsAg 清除(IFN 总疗程分别为 70 和 94 周,停药时 HBsAg 分别为 0.53 和 14.03 IU/mL),但均未产生 HBsAb;停药后继续随访的 4 例部分应答患者,3 例分别在停药后 8、24 和 55 周出现 HBsAg 复阳(短期复发率为 75%),但 HBV DNA 持续低于检测下限且肝功能正常。

3 讨论

本研究回顾性纳入了 74 例 IFN 治疗的 HBsAg 定量水平低于 3 000 IU/mL 的 CHB 患者,停药时的临床治愈率达到 33.8%,明显高于基线 HBsAg 高水平患者(中位基线 1 273.5 ~10 000.0 IU/mL)的临床治愈率(2.7% ~16.2%)[12-14]。此外,还发现 HBsAg 水平越低获得临床治愈的可能性越高。应答患者停药后继续随访,获得 HBsAg 清除且 HBeAg 阴性的临床治愈患者中仅有 1 例(1/25)在应用激素和免疫抑制剂情况下再次出现 HBsAg 复阳,其余患者 HBsAg 均持续阴性、肝功正常,可见获得临床治愈的患者疗效稳定。未应答患者在停药后随访中新增 2 例获得 HBsAg 清除,在 Marcellin 等[15]的研究中也有类似现象报道,但出现概率并不高。对于部分应答患者,即使停药时产生 HBsAb,也会在停药后短期内出现 HBsAg 复阳,可见这部分患者并未达到真正的免疫控制,这也是该部分病例未纳入影响因素分析的原因。

对 IFN 类型进行分析时发现,尽管 Peg-IFN 治疗组与普通 IFN 治疗组停药时累积清除率差异无统计学意义,但图 3 可见实际 Peg-IFN 治疗组累积清除率仍高于普通 IFN 组累积清除率(41.9% *vs* 22.6%)。这与 Li 等[16]的 Meta 分析得出 Peg-IFN 治疗组的 HBsAg 清除率显著高于普通 IFN 组的结论一致,因此临床中应优先推荐使用 Peg-IFN 治疗。由图 3 治疗过程中的清除率变化曲线可见,48 周前 HBsAg 清除率与治疗时间呈线性正相关,48 周时两组总应答病例 21 例,占总应答数的 84.0%(21/25),其后随着治疗时间延长清除率并无显著提高,故临床应用中仍推荐 48 周疗程的治疗。但是,48 周后 Peg-IFN 治疗组仍有 4 例患者发生应答,占该组总应答数的 22.2%(4/18),而普通 IFN 治疗组应答病例并无增加,因此对于 Peg-IFN 治疗者延长疗程有可能获益。Ren 等[17]对 HBeAg 阳性经 NAs 治疗实现 HBeAg 转阴且 HBV DNA 低于检测下限的患者序贯 Peg-IFN 治疗,得出 96 周疗程的 HBsAg 清除率稍高于 48 周疗程的清除率(21.3% *vs* 16.3%),同样证实了 48 周未获疗效患者延长疗程仍有机会获得 HBsAg 清除。因此,对于普通 IFN 治疗者,如果 48 周时未获得 HBsAg 清除,则不建议继续普通 IFN 治疗,可选择停药或依据 HBsAg 下降率换用 Peg-IFN 治疗;而对于 Peg-IFN 治疗者,48 周治疗未获得疗效,如果第 24 周 HBsAg 下降百分数超过 50%,可建议延长疗程至 72 周。

本研究疗效分析结果提示,第 12 周 HBsAg 下降百分数可预测 24 周疗效,当第 12 周 HBsAg 下降超过 78.9%时更有可能在 24 周获得 HBsAg 清除;第 24 周 HBsAg 下降百分数与基线 HBV DNA 水平可共同预测 48 周疗效,即基线 HBV DNA < 500 IU/mL 且在第 24 周HBsAg 下降率超过 69.7%者更有可能在 48 周获得 HBsAg 清除;72 周疗效因病例数少未发现有意义的疗效预测因素。因此,IFN 治疗过程中应关注 HBsAg 下降程度,治疗 12 周后可根据当前时间点的 HBsAg 下降百分数评估继续治疗至下一时间点的 HBsAg 清除概率,进一步提高延长疗程的获益率。本研究中 HBeAg 状态对 HBsAg 是否清除无显著影响,与 Ning 等[12]报道的研究结果一致,两研究中 HBeAg 阳性定量值均为较低水平(本研究中 HBeAg 中位数为 4.83 COI,Ning 等[12]研究中 HBeAg 均值为 8.5 PE IU/mL),临床实践中对于低水平 HBeAg 患者同时追求 HBeAg 血清学转换与 HBsAg 清除的目标是恰当的,而对于高水平 HBeAg 患者首要治疗目标是实现 HBeAg 血清学转换,HBeAg 水平高低是否对 HBsAg 清除有影响仍需要更多的研究数据支持。本研究中 IFN 治疗同时是否联合 NAs 对 HBsAg 清除率并无显著性影响,提示联用 NAs 并未能提高 HBsAg 清除率,与主流研究结论一致[13,16],但 Marcellin 等[15]报道 Peg-IFN 联合富马酸替诺福韦酯方案较单用 Peg-IFN 的 HBsAg 清除效果更佳,因此仍需要大样本的规范的前瞻性临床研究来探索合理的组合用药方案。另外本研究中有无既往用药史对是否发生 HBsAg 清除无显著影响,与 Xie 等[13] HBeAg 阳性病例 Peg-IFN 治疗前有无 ETV 治疗史并不影响最终 HBsAg 清除率的结论一致。

本研究仍存在不足之处:首先,由于 IFN 的副作用多、费用昂贵应用人群有限,且完成既定疗程的患者较少,再加上全面开展 HBsAg 定量检测的时间较短,以致可回顾的病例数较少;其次,受回顾性研究所限,既往用药史及联合用药复杂,本研究并未对用药因素进

行详细分层分析;再者,由于 CHB 人群自发 HBsAg 清除率极低,仅为 0.5% ~1.0%[5],本研究未设立相关对照组。

综上所述,IFN 治疗基线 HBsAg <3 000 IU/mL 患者的临床治愈率明显高于基线水平高者,Peg-IFN 疗效略优于普通 IFN,治疗过程中第 12、24 周 HBsAg 下降幅度大能预测后续时间点的 HBsAg 清除疗效,建议 IFN 疗程为 48 周,如果 Peg-IFN 治疗 48 周时仍未获得 HBsAg 清除,需评估第 24 周 HBsAg 下降幅度再决定是否延长疗程至 72 周。

参考文献:

[1] Liang X, Bi S, Yang W, *et al*. Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2009, 27(47): 6550 - 6557. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.08.048

[2] Lu F M, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1): 3 - 4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2009.01.001

[3] Tseng T C, Liu C J, Yang H C, *et al*. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads[J]. Hepatology, 2013, 57(2): 441 - 450. DOI: 10.1002/hep.26041

[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 年版)[J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2015, 7(3): 1 - 18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.03.001

[5] Chu C M, Hung S J, Lin J, *et al*. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels[J]. Am J Med, 2004, 116(12): 829 - 834. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.040

[6] Marcellin P, Heathcote E J, Buti M, *et al*. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2008, 359(23): 2442 - 2455. DOI: 10.1056/NEJMoa0802878

[7] Lai C L, Gane E, Liaw Y F, *et al*. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2007, 357(25): 2576 - 2588. DOI: 10.1056/NEJMoa066422

[8] Lau G K, Piratvisuth T, Luo K X, *et al*. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2005, 352(26): 2682 - 2695. DOI: 10.1056/NEJMoa043470

[9] Janssen H L, van-Zonneveld M, Senturk H, *et al*. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial[J]. Lancet, 2005, 365(9454): 123 - 129. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17701-0

[10] 袁婧, 张长江, 朱研, 等. 核苷(酸)类似物治疗乙型肝炎病毒相关肝病患者停药复发的临床转归及影响因素[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(8): 811 - 815. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2014.08.011

[11] 李国军, 喻一奇, 范平, 等. 乙型肝炎表面抗原水平对核苷(酸)类似物序贯联合聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗慢性乙型肝炎患者的疗效预测[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(2): 100 - 106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2014.02.008.

[12] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044

[13] Xie Q, Zhou H, Bai X, *et al*. A randomized, open-label clinical study of combined pegylated interferon Alfa-2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B "e" antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(12): 1714 - 1723. DOI: 10.1093/cid/ciu702

[14] Hu P, Jia S, Zhang W H, *et al*. A multi-center randomized study on the efficacy and safety of switching to peginterferon alpha-2a (40KD) for 48 or 96 weeks in HBeAg positive CHB patients with a prior NUC history for 1 to 3 years: an interim analysis of NEW SWITCH study[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 1273a - 1274a. DOI: 10.1002/hep.27588

[15] Marcellin P, Ahn S H, Ma X, *et al*. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alpha-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 134 - 144. e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.043

[16] Li W C, Wang M R, Kong L B, *et al*. Peginterferon alpha-based therapy for chronic hepatitis B focusing on HBsAg clearance or seroconversion: a meta-analysis of controlled clinical trials[J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 165. DOI: 10.1186/1471-2334-11-165

[17] Ren H, Hu P, Chen X Y, *et al*. Switching to PegIFNα-2a in NUC treated CHB patients (NEW SWITCH Study): comparison 48 and 96 weeks[J]. Hepatol Int, 2016, 10(Suppl 1): S43 - S44. DOI: 10.1007/s12072-016-9707-8

(收稿:2016-03-07;修回:2016-05-11)

(编辑 王 红)