DOI:10.16016/j.2097-0927.202107114

HBeAg/HBeAb 双阳性慢性乙型肝炎患者不同抗病毒方案疗效及临床转归分析

安 选[1],刘书宏[1],夏莉娜[1],巫贵成[1],向 毅[1],胡 鹏[2],罗 欢[2] 404000 重庆,重庆大学附属三峡医院肝病科[1];400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院肝胆外科[2]

[摘要] **目的** 分析 HBeAg/HBeAb 双阳性慢乙肝患者的临床特征,并探讨其抗病毒疗效及临床转归。**方法** 选取 2014-2018 年重庆三峡中心医院就诊的 HBeAg 及 HBeAb 双阳性慢性乙肝且符合抗病毒治疗标准的患者 158 例,按实际接收的治疗方案分为恩替卡韦抗病毒组(52 例)、干扰素治疗组(49 例)、未抗病毒治疗的对照组(57 例),随访 48 周。观察不同处理组治疗前后疗效及患者的转归情况。**结果** 基线 HBeAg、HBeAb 分布情况:158 例 HBeAg/HBeAb 双阳性慢乙肝患者中,HBeAg≥10 患者 79 例,HBeAb<10 的患者 79 例,各占 50%;HBV DNA 水平为(4.77±1.23)Lg;抗病毒疗效:恩替卡韦组 HBV DNA 下降幅度及 HBV DNA 转阴率、ALT 复常率方面均优于干扰素组(P<0.05);而干扰素治疗组则在 HBeAg 下降幅度、HBeAb 下降幅度以及 HBeAg 转阴率优于恩替卡韦组(P<0.05);转归:与未抗病毒治疗组相比,抗病毒治疗后转为 HBeAg 阴性的患者比例及转为"仅 HBsAg 及 HBcAb 阳性的慢乙肝"患者比例明显增高(P<0.05);而未抗病毒治疗组持续"双阳性"的比例明显高于抗病毒治疗组(P<0.05);治疗前后 HBeAg-Lg/HBeAb 下降幅度预测 HBeAg 转阴的价值最大。HBeAg/HBeAb 双阳性慢乙肝患者 HBeAg 及 HBeAb 滴度处于偏低水平,HBV DNA 处于相对较低水平;监测 HBeAg-Lg/HBeAb 下降幅度有助于判断阳性 HBeAg 转阴率。**结论** 对于 HBeAg/HBeAb 双阳性慢性乙肝患者,应用干扰素在 HBeAg 转阴上具有较大优势;HBeAg-Lg/HBeAb 下降幅度在临床转归方面具有良好的预测效能。

[关键词] HBeAg/HBeAb 双阳性;临床特征;恩替卡韦;干扰素;疗效;转归

[中图法分类号] R512.62; R969.4; R978.7 [文献标志码] A

Efficacy and clinical outcomes of different antiviral regimens in HBeAg/HBeAb double-positive patients with chronic hepatitis B

AN Xuan[1], LIU Shuhong[1], XIA Lina[1], WU Guicheng[1], XIANG Yi[1], HU Peng[2], LUO Huan[2] [1]Department of Hepatology, Affiliated Three Gorges Hospital of Chongqing University, Chongqing, 404000; [2]Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the clinical features of HBeAg and HBeAb double-positive patients with chronic hepatitis B, and explore the efficacy and outcomes of different antiviral regimens. **Methods** A total of 158 HBeAg and HBeAb double-positive patients with chronic hepatitis B who met the antiviral treatment criteria were selected from Chongqing Three Gorges Hospital from 2014 to 2018. They were divided into entecavir treatment group (n=52), interferon treatment group (n=49), and control group (without antiviral treatment, n=57) according to the actual treatment regimen, and were followed up for 48 weeks. The efficacy and outcomes of patients were observed and compared among different groups. **Results** Baseline distribution of HBeAg and HBeAb: among 158 HBeAg/HBeAb double positive chronic hepatitrs B patients,

[基金项目] 重庆市卫计委医学科研项目(20142136)

[通信作者] 刘书宏, E-mail:57485971@qq.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

79 patients had HBeAg≥10, and 79 patieats had HBeAg<10, each accounting for 50%; HBV DNA level was 4.77±1.23 Lg. Antiviral efficacy: the decrease of HBV DNA level, the HBV DNA negative conversion rate, and the normalization rate of ALT were all better in the entecavir group than the interferon group ($P<0.05$), while the decline of HBeAg and HBeAb levels, as well as the HBeAg negative conversion rate were greater in the interferon group ($P<0.05$). Clinical outcomes: the proportion of patients who became HBeAg negative or only presented HBsAg and HBcAb positive was significantly larger in the antiviral groups as compared with the control group ($P<0.05$), while the control group showed higher proportion of continuous "double-positive" ($P<0.05$). In addition, the decrease range of HBeAg-Lg/HBeAb ratio before and after treatment had the greatest value in predicting HBeAg negative conversion. **Conclusion** For HBeAg and HBeAb double-positive patients with chronic hepatitis B, interferon treatment shows greater advantage in HBeAg negative conversion. Monitoring the decline of HBeAg-Lg/HBeAb is helpful to predict clinical outcome in the double-positive patients.

[**Key words**] HBeAg/HBeAb double positive; clinical characteristics; entecavir; interferon; efficacy; outcome

Supported by the Medical Scientific Research Project of Chongqing Municipal Health and Family Planning Commission (20142136). Corresponding author: LIU Shuhong, E-mail: 57485971@qq.com

临床工作中经常可见 HBeAg 及 HBeAb 双阳性的患者,文献报道此类患者在未抗病毒治疗的 HBsAg 阳性患者中的比例约 10.4%[1-2]。而接受干扰素治疗的患者中,HBeAg 及 HBeAb 双阳性发生率更高达 25.2%。HBeAg 及 HBeAb 双阳性慢性乙型病毒性肝炎为慢性 HBV 感染的自然史中的一个特殊阶段,可能与更加严重的肝脏疾病相关[3-4]。随着检测方法敏感性的提高,目前临床上常常见到 e 抗原与 e 抗体同时阳性的情况,给临床诊断及指导治疗造成了一定程度的干扰[5-6],但是这对治疗效果产生何种影响以及进一步的抗病毒治疗方案是否应该进行调整,国内鲜有报道。据此,本研究根据 HBeAg 及 HBeAb 双阳性患者肝脏炎症程度相对较明显、且 HBV DNA 水平较低的临床特点,选择这部分患者分别进行干扰素或恩替卡韦治疗,并以未抗病毒(暂不愿意抗病毒治疗者)治疗作对照,研究这部分特殊人群在抗病毒治疗疗效以及疾病转归等方面是否具有差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2014-2018 年重庆三峡中心医院(现为重庆大学附属三峡医院)门诊及住院的乙型病毒性肝炎患者乙肝两对半(罗氏电化学发光法)结果为 HBeAg 及 HBeAb(HBeAb)双阳性患者 737 例。纳入标准:符合 2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》中慢乙肝的诊断标准。乙肝两对半检测方法均采用德国罗氏电化学发光微粒法检测。入组患者均达到抗病毒治疗指征,即:①HBV DNA≥2×10^3 IU/mL。②ALT≥2×ULN(正常值上限)或组织学炎症坏死分级≥G2,或者纤维化分期≥S2。其中干扰素治疗组必须具备干扰素治疗适应证。排除标准:治疗前后资料不完善的患者。共收集符合条件的慢乙肝患者 158 例,其中男性 106 例,女性 52 例,男性占比 67.1%,年龄(35.23±11.05)岁。将研究对象按实际接受的治疗方案分为恩替卡韦治疗组(52 例)、干扰素治疗组(49 例)及暂不愿意抗病毒治疗的对照组(57 例)。本研究经重庆三峡中心医院医学伦理委员会审核并批准(2014 伦审第 10 号),且患者或家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法

恩替卡韦治疗组:给予恩替卡韦片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20052237,规格:0.5 mg/片)口服,0.5 mg/次,1 次/d。

干扰素治疗组:皮下注射聚乙二醇干扰素 180 μg/次,每周 1 次。两组均连续治疗 48 周。

1.3 实验室检测

血清 HBV DNA 定量检测采用圣湘生物科技股份有限公司的乙型肝炎病毒核酸测定试剂盒(PCR-荧光探针法)检测,检测范围 1×10^2~5×10^9 U/mL。

HBsAg、HBeAg 与 HBeAb 检测均采用电化学发光法,检测仪器为罗氏全自动电化学发光免疫分析仪(cobas e602),其中 HBsAg 参考范围:HBsAg>1 COI 为阳性;HBeAg 参考范围:HBeAg>1 COI 为阳性,0<HBeAg≤1 COI 为阴性;HBeAb 参考范围:HBeAb>1 为阴性,0<HBeAb≤1 COI 为阳性。

ALT 采用丙氨酸氨基转移酶检测试剂盒(IFCC

法),使用罗氏 cobas c701 分析仪检测,正常参考范围(男性 0~50 U/L,女性 0~40 U/L)。

1.4 疗效评估

①病毒学应答:HBV DNA 低于检测下限(<1 000 copies/mL);②血清学应答:分为 HBeAg 血清学转换及 HBsAg 阴转;③生物化学应答:ALT 复常。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件分析。计数资料采用 n 或%表示,3 组之间计数资料采用行×列卡方检验,并且在两两比较时,使用 FDR 法对 P 值进行校正,校正公式为:q=P×n/rank;计量资料服从正态分布时采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 F 检验,两两比较采用 LSD 法;不服从正态分布时采用中位数(最小值,最大值)表示,采用 Kruskal-Willis H 非参数秩和检验。采用受试者工作曲线(ROC 曲线)分析诊断 HBeAg 转阴的效能 ,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线 HBeAg、HBeAb 分布情况

158 例患者中,HBeAg≥10 的患者 79 例,占比 50%;HBeAg<10 的患者 79 例,占比 50%;基线水平 HBVDNA(单位为 IU/mL,结果为取对数的 Lg 值)在(4.77±1.23)Lg,3 组间各临床指标基线水平具有可比性,见表 1。

2.2 不同抗病毒方案疗效的比较

恩替卡韦组 HBVDNA 下降幅度及 HBVDNA 转阴率、ALT 复常率方面均优于干扰素组;而干扰素治疗组则在 HBeAg 下降幅度、HBeAb 下降幅度以及 HBeAg 转阴率均优于恩替卡韦组(P<0.05)。两组在 HBsAg 下降幅度没有统计学差异,见表 2。

2.3 HBeAg 及 HBeAb 双阳性患者的转归

经治疗后,74 例患者 e 抗原转阴,e 抗体仍阳性(即“小三阳”),占比 46.8%;13 例患者 e 抗原及 e 抗体同时转为阴性,占比 8.2%;30 例患者 e 抗原未转阴,e 抗体仍阳性(即“大三阳”),占比 19.0%;41 例患者持续 HBeAg 及 HBeAb 双阳性,但无乙肝核心抗体占比 25.9%。进一步比较抗病毒治疗对 HBeAg 及 HBeAb 双阳性患者转归的影响,结果显示,与未抗病毒治疗组相比,抗病毒治疗后转为“小三阳”的患者比例及转为“仅 HBsAg 及 HBcAb 阳性的慢乙肝”患者比例明显增高(P<0.05);而未抗病毒治疗组持续“双阳性”的比例明显高于抗病毒治疗组(P<0.05);两组转为“大三阳”的比例差异不明显。

比较 3 组血清学转归情况,3 组总体之间有差异,进一步行两两比较,并对两两比较的 P 值进行 FDR 校正,结果显示,干扰素治疗组的血清学转归优于恩替卡韦组(P=0.024),见表 3、4。

表 1 各组 HBeAg 及 HBeAb 双阳性慢性乙肝患者基线资料比较 [$\bar{x}\pm s$,n(%),M(min, max)]

组别	n	年龄/岁	性别		Lg(HBsAg 定量)	Lg(HBeAg 定量)
			女性	男性		
对照组	57	35.9±11.0	21(36.8)	36(63.2)	3.67±0.60	0.79±0.45
干扰素治疗组	49	32.3±11.4	12(24.5)	37(75.5)	3.74±0.31	0.90±0.56
恩替卡韦治疗组	52	37.1±9.9	19(36.5)	33(63.5)	3.64±0.37	0.89±0.51
F/χ^2		2.723	2.283		0.678	0.759
P		0.069	0.319		0.509	0.470

组别	n	HBeAb 定量	e 抗原/抗体比值	HBcAb 定量	Lg(DNA 定量)	ALT/ULN
对照组	57	0.64(0.01, 1.00)	18.10(1.51, 19.00)	0.01(0.00, 0.61)	4.51±1.34	0.94(0.68, 13.40)
干扰素治疗组	49	0.59(0.04, 0.99)	24.10(1.15, 248.00)	0.01(0.00, 0.10)	4.75±1.23	1.44(0.32, 3.16)
恩替卡韦治疗组	52	0.63(0.08, 0.99)	19.50(1.60, 142.00)	0.01(0.00, 0.02)	5.06±1.06	1.18(0.53, 3.88)
F/χ^2		0.023	1.673	1.557	2.766	3.406
P		0.988	0.433	0.459	0.066	0.182

组别	n	TB	DB	ALB	A/G	TBA
对照组	57	12.50(3.50,173.00)	4.50(1.13,129.00)	44.90±3.41	1.51±0.26	3.30(0.70,76.50)
干扰素治疗组	49	14.00(3.40,217.00)	5.80(1.90,193.00)	44.40±4.43	1.51±0.25	4.90(0.30,90.10)
恩替卡韦治疗组	52	13.90(7.90,105.00)	5.05(2.40, 84.80)	50.60±63.50	4.67±23.70	6.10(0.80,127.00)
F/χ^2		0.670	3.551	0.449	0.947	5.197
P		0.715	0.169	0.639	0.390	0.074

表 2　恩替卡韦组与干扰素组治疗前后临床指标变化情况[n(%),M(min, max)]

组别	HBsAg 下降幅度	HBeAg 下降幅度	HBeAg 转阴率	HBeAb 下降幅度	HBV DNA 下降幅度(Lg U/mL)	HBV DNA 转阴率	ALT 复常率
干扰素治疗组	0.08(-0.03,0.15)	1.29(0.92,1.91)	40/49(81.6)	-0.08(-0.23,0.37)	4.27(3.51,4.88)	39/49(79.6)	34/49(69.4)
恩替卡韦治疗组	0.00(-0.08,0.12)	0.97(0.58,1.43)	28/52(53.8)	-0.15(-0.40,0.08)	4.60(4.23,5.96)	49/52(94.2)	46/52(88.5)
统计值	Z=1.835	Z=2.657	c^2=8.855	Z=2.514	Z=2.623	χ^2=4.821	χ^2=5.573
P 值	0.067	0.008	0.003	0.012	0.009	0.028	0.018

表 3　各组患者不同临床血清学转归情况总体比较[n(%)]

组别	e 抗原转阴,e 抗体仍阳性(小三阳)	e 抗原及 e 抗体同时转阴(仅 HBsAg 及 HBcAb 阳性)	e 抗原未转阴,e 抗体仍阳性(有乙肝核心抗体,大三阳)	e 抗原及 e 抗体均未转阴(持续双阳性,但无乙肝核心抗体)
对照组	18(31.6)	1(1.8)	12(21.1)	26(45.6)
干扰素治疗组	32(65.3)	8(16.3)	5(10.2)	4(8.2)
恩替卡韦治疗组	24(46.2)	4(7.7)	13(25.0)	11(21.2)

χ^2=31.272, P=0.000(Fisher 确切概率法)

表 4　各组患者不同临床血清学转归情况的两两比较及校正结果

组别	χ^2	P	q(FDR)
对照组 *vs* 干扰素治疗组	27.935	0.000[a]	<0.003
对照组 *vs* 恩替卡韦治疗组	8.561	0.033[a]	0.049
干扰素治疗组 *vs* 恩替卡韦治疗组	9.217	0.024	0.024

a:因理论频数不满足χ^2检验条件,使用 Fisher 确切概率法

表 5　HBeAg 转阴与临床指标相关性

临床指标	r	P 值
HBsAg 下降幅度(Lg)	0.150	0.060
HBeAg 下降幅度(Lg)	0.554	0.000
HBeAb 下降幅度	0.348	0.000
HBV DNA 下降幅度	0.289	0.000
HBeAg-Lg/HBeAb 下降幅度	0.359	0.000
性别	0.071	0.373
年龄	-0.176	0.027
间隔时间	0.176	0.027
ALT	0.073	0.362
HA	0.131	0.360
性别	0.071	0.373

2.4　预测 HBeAg 及 HBeAb 双阳性患者 e 抗原转阴的因素

2.4.1　影响 HBeAg 及 HBeAb 双阳性患者 e 抗原转阴的临床指标　　随访终点时 HBeAg 转阴与基线水平的年龄呈负相关(P<0.05),随访终点与基线间隔时间呈正相关(P<0.05),与基线其他指标无明显相关。随访终点时 HBeAg 转阴与治疗前后 HBsAg 下降幅度、HBeAg 下降幅度、HBeAb 下降幅度、HBV DNA 下降幅度以及 HBeAg-Lg/HBeAb 下降幅度呈显著的正相关(P<0.01)。见表 5。

2.4.2　预测 HBeAg 及 HBeAb 双阳性患者 e 抗原转阴率　　将上述与临床 HBeAg 转阴关系较为密切的指标遴选出来,用 SPSS 中曲线下面积(AUROC)来判断上述临床指标对诊断 HBeAg 转阴的价值,见图 1。从图中可以看出,治疗前后 HBeAg-Lg/HBeAb 下降幅度诊断阳性 HBeAg 转阴的价值最大,AUROC 达到 0.840,95%置信区间(0.780,0.899),预测的 cut-off 值为 1.94,敏感性为 67.8%,特异性为 84.5%。

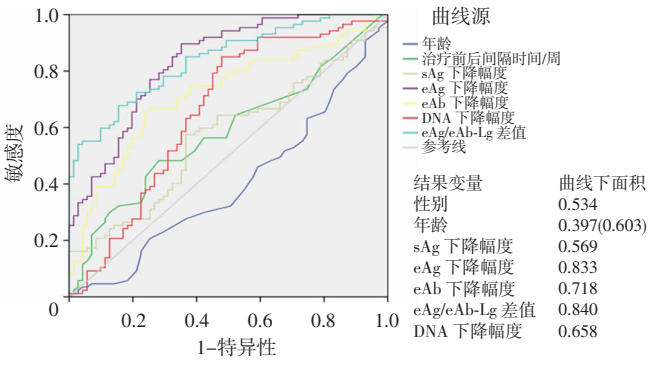


图 1　临床指标预测 HBeAg 的临床价值

3 讨论

我国是慢性乙型肝炎的高发国家,2014 年世界卫生组织发布的调查结果显示,中国一般人群的乙肝病毒表面抗原阳性流行率估计为 5.49%,约 7 400 万例乙肝病毒携带者[7]。乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)是感染 HBV 后出现的第 2 个血清学抗原标志物,提示肝细胞已遭受严重损伤,具有很强的传染性。而 e 抗体与表面抗原、核心抗体同时阳性,表明在慢性持续感染期,患者具有传染性。既往临床上较少见到 e 抗原与 e 抗体同时阳性的情况[8-9]。随着检测方法的不断改进,敏感性和准确性有了明显提高,因此,目前临床上常常会出现乙肝五项阳性与既往不同的规律,临床上可出现 e 抗原与 e 抗体同时阳性的情况,并且有研究认为其与肝脏慢性损伤、抗原转换、变异、病毒复燃等有关[10]。HBeAg 及 HBeAb 双阳性形成的可能机制:①慢性 HBV 感染者机体产生的 HBeAb 可以和 HBeAg 在很长的一段时间里(数月至数年)以免疫复合物的形式共存。②HBV C 区(BCP 区)T1762/A1764 变异,或(和)前 C 区 A1896 变异,从而出现 HBeAg 与 HBeAb 同时检测阳性[11-12]。但确切的机制仍不清楚。本研究结果显示:158 例 HBeAg 及 HBeAb 双阳性患者中 HBeAg 中位数在 10 左右,约 50%<10,62%患者 HBeAb 分布在 0.5<HBeAb<1 区间,提示大部分双阳性患者两者均处于较低的水平,处于抗原、抗体转换过程中,与这个过程在时间上有重叠,因此被同时检测出,与王菲等[13]的研究一致。HBV DNA 水平在 4.77 logIU/mL,提示双阳性患者乙肝病毒水平在中低复制水平,少部分患者病毒水平较高,导致慢乙肝患者 HBeAg 及 HBeAb 双阳性的原因可能与免疫状态有关,e 抗原与 e 抗体同时阳性的情况给临床诊断及指导治疗造成了一定程度的干扰。相比于未治疗组,本研究显示,抗病毒治疗组转为“小三阳”的患者比例及转为“仅 HBsAg 及 HBcAb 阳性的慢乙肝”患者比例明显高于未抗病毒治疗组;未抗病毒治疗组持续“双阳性”的比例显著高于抗病毒治疗组,表明给予治疗是最基本的策略,有助增加双阳转阴比例。恩替卡韦和干扰素是常见的治疗药物,本研究采用这两种药物治疗双阳性患者,结果显示恩替卡韦治疗组 HBV DNA 转阴率、ALT 复常率优于干扰素组;而干扰素治疗组在 HBeAg 下降幅度以及 HBeAg 转阴率均优于恩替卡韦组,且随着时间的延长 HBeAg 转阴率的优势更明显。恩替卡韦具有更高的病毒复制抑制能力,但干扰素更容易发生 HBeAg 血清学转换和 HBsAg 清除[14-15],干扰素具有恩替卡韦布不具备的免疫调节作用。由于本研究 HBsAg 未采用精准定量的方法,故未对 HBsAg 变化趋势进行评价。为了研究影响 e 抗原转阴的因素,ROC 曲线结果显示,治疗前后 HBeAg-Lg/HBeAb 下降幅度诊断阴性 HBeAg 转阴的价值最大,即其可能影响 HBeAg 及 HBeAb 双阳性患者的 HBeAg 转阴率。因此,监测 HBeAg-Lg/HBeAb 下降幅度有助于预测 HBeAg 转阴。此外,本研究也存在不足之处,如应延长随访时间,并分析其与肝病终末期事件的相关性,这将是我们后续的研究重点。

综上所述,HBeAg 及 HBeAb 双阳性患者 HBeAg 及 HBeAb 滴度均处于较低水平。对于 HBeAg 及 HBeAb 双阳性患者,采取治疗是积极有效的策略,尤其是干扰素治疗在 HBeAg 阴转方面有较大的优势。如延长随访时间,以及增加 HBsAg 精准定量检测、HBVRNA、HBcrAg 等检测指标,将有助于探索影响 HBsAg、HBeAg 阴转或血清学转换等临床转归的因素及原因。今后将深入研究 HBeAg 及 HBeAb 双阳性的发生机制,进而指导 CHB 患者的个体化抗病毒治疗。

参考文献:

[1] 罗琳, 张廷超, 刘书刚. HBeAg 与抗 HBe 双阳性的慢性乙型肝炎患者临床特征分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(5): 387-390, 433. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2019.05.011.
LUO L, ZHANG T C, LIU S G. Clinical characteristics of chronic hepatitis B patients with both HBeAg and HBeAb positive[J]. J Mol Diagn Ther, 2019, 11(5): 387-390, 433. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2019.05.011.

[2] 安哲, 李思鹏, 屈梦, 等. CMIA 与 ELISA 法检测慢性 HBV 感染者 HBeAg/抗 HBe 双阳性现象的血清学特征和方法学差异[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 22-24, 146. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.006.
AN Z, LI S P, QU M, *et al*. Serological characteristics and methodological differences of HBeAg/anti-HBe double positive in patients with chronic HBV infection[J]. J Mod Lab Med, 2021, 36(1): 22-24, 146. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.01.006.

[3] CAI S, LI Z, YU T, *et al*. Serum hepatitis B core antibody levels predict HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients with high viral load treated with nucleos(t)ide analogs[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 469-477. DOI: 10.2147/idr.s163038.

[4] 李振华, 解宝江, 张丽菊, 等. 乙型肝炎病毒表面抗原和 e 抗原双阳性乙型肝炎病毒高载量孕妇孕晚期应用替比夫定行母婴阻断的疗效[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(3): 214-220. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.03.008.

LI Z H, XIE B J, ZHANG L J, *et al*. Effect of telbivudine on maternal-infant blocking of hepatitis B virus surface antigen and e antigen in pregnant women with high load of hepatitis B virus in late pregnancy[J]. Chin J Exp Clin Infect Dis Electr Ed, 2019, 13(3): 214-220. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.03.008.

[5] XUN Z, LIN J P, LIU C, *et al*. Association of serum total cholesterol with pegylated interferon-α treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. Antivir Ther, 2019, 24(2): 85-93.

[6] AYDıN N, KıRDAR S, UZUN N, *et al*. Atypical serological profiles in hepatitis B infections: investigation of S gene mutations in cases with concurrently positive for HBsAg and anti-HBs[J]. Mikrobiyol Bul, 2016, 50(4): 535-543. DOI: 10.5578/mb.32197.

[7] 张露, 范志芳, 刘殿武, 等. 1990-2016年中国乙型肝炎引起的肝硬化及其他慢性肝病疾病负担变化趋势分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 173-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.007.
ZHANG L, FAN Z F, LIU D W, *et al*. Trend analysis on the disease burden related to cirrhosis and other chronic liver diseases caused by hepatitis B, in China, from 1990 to 2016[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 173-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.007.

[8] 段梦夕, 谷娅楠, 于淼琛, 等. 慢性乙型肝炎患者HBeAg与抗-HBe双阳性的原因与临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(19): 4332-4335. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170714.
DUAN M X, GU Y N, YU M C, *et al*. Reasons and clinical significance of HBeAg and anti-HBe double positive in patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Nosocomiol, 2017, 27(19): 4332-4335. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170714.

[9] FEI Q J, YANG X D, NI W H, *et al*. Can hepatitis B virus DNA in semen be predicted by serum levels of hepatitis B virus DNA, HBeAg, and HBsAg in chronically infected men from infertile couples?[J]. Andrology, 2015, 3(3): 506-511. DOI: 10.1111/andr.12021.

[10] XUN Z, LIN J P, LIU C, *et al*. Association of serum total cholesterol with pegylated interferon-α treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. Antivir Ther, 2019, 24(2): 85-93. DOI: 10.3851/IMP3282.

[11] 王虹, 王红萍, 钱琳妍, 等. 乙型肝炎表面抗原和乙型肝炎e抗原双阳性的乙型肝炎病毒携带产妇进行母乳喂养的安全性[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(1): 44-48.
WANG H, WANG H P, QIAN L Y, *et al*. Maternal breast feeding safety of hepatitis B virus carrying parturient women with hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen double positive[J]. Chin J Infect, 2020, 38(1): 44-48.

[12] 吴建华, 谢银. 对乙肝标志物HBeAg、抗HBe双阳性结果的再分析[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(6): 633, 562.
WU J H, XIE Y. Re-analysis of the double positive results of hepatitis B markers HBeAg and anti-HBe[J]. Exp Lab Med, 2010, 28(6): 633, 562.

[13] 王菲, 许爱玲, 辛霞霞, 等. 乙型肝炎患者血清HBeAg和抗-HBe与HBV DNA定量的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 534-536. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.04.014.
WANG F, XU A L, XIN X X, *et al*. Relationship between e system of hepatitis B and HBV DNA quantification[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(4): 534-536. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.04.014.

[14] LIN S, FU Y, WU W N, *et al*. The efficacy of addition of Tenofovir Disoproxil Fumarate to Peg-IFNα-2b is superior to the addition of Entecavir in HBeAg positive CHB patients with a poor response after 12 weeks of Peg-IFNα-2b treatment alone[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(10): 1458-1463. DOI: 10.7150/ijms.45658.

[15] OSMAN H A, GHWEIL A A, SABRY A M, *et al*. Management of patients with hepatitis B virus reactivation post-DAA treatment of chronic hepatitis C virus infection in HCV-HBV coinfected patients with pretreatment HBeAg seroconversion and early degree of hepatic fibrosis[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 3067-3073. DOI: 10.2147/IDR.S215974.

(**收稿**:2021-07-18;**修回**:2021-11-03)

(编辑 邓强庭)