临床研究 文章编号：0253-3626（2011）07-0849-05

替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢乙肝患者的 HBeAg 血清转换预测因素探讨

黄 晶，陈小苹，陈学福，陈文莉，陈 仁，马晓军，罗晓丹
（广东省医学科学院、广东省人民医院感染科，广州 510080）

【摘 要】目的：观察替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 52 周的临床疗效并探讨 HBeAg 血清转换预测因素。方法：100 例入组患者，口服替比夫定 600 mg，每天 1 次，治疗 52 周进行疗效评估。以 52 周出现 HBeAg 血清转换有无为应变量，以年龄、性别、基线 ALT、基线 HBeAg、基线 HBV DNA、治疗期间 HBV DNA 变化模式（12、24、36 周 HBV DNA 低于检测下限）、治疗期间 HBeAg 变化模式（12、24、36 周 HBeAg 下降>1 log 及 12、24、36 周 HBeAg 下降>2 log）14 个因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果：替比夫定治疗 52 周完全病毒学应答率 81%，HBeAg 血清转换率 31%，病毒学突破率 4%。治疗 52 周时 HBeAg 血清转换与基线 HBeAg 值相关（$P<0.01$），而与基线 ALT 值和基线 HBV DNA 无相关性。其中基线 HBeAg≤500 PEIU/ml 与 HBeAg>500 PEIU/ml 的患者 52 周时 HBeAg 血清转换率有统计学差异（$P<0.01$）。多因素 Logistic 回归分析显示 3 个因素进入 Logistic 回归方程，按其作用强弱依次为：24 周时 HBeAg 下降>2 log PEIU/ml；12 周时 HBeAg 下降>1 log PEIU/ml；基线 HBeAg 值，HBV DNA 未能进入。结论：替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎，52 周 HBeAg 血清转换的预测因素以 24 周 HBeAg 下降>2 log PEIU/ml 的预测效果最强。

【关键词】替比夫定；慢性乙型肝炎；HBeAg 阳性；HBeAg 血清转换；预测因素
【中国图书分类法分类号】R512.6 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-06-23

作者介绍：黄 晶（1976-），主治医师，硕士，
研究方向：慢性乙型肝炎的诊断与治疗。
通信作者：陈小苹，女，主任医师，Email：xiaopchen2003@yahoo.com.cn。

智能识别系统的临床应用提供了可能。

参 考 文 献

[1] 胡雅毅，刘兴会.产时胎心宫缩监护的评估及分级处理[J].中国实用妇科与产科杂志，2010，26(2)：95-98.
[2] 刘俊涛，宋亦军.胎儿血氧饱和度监测的临床应用[J].中国实用妇科与产科杂志，2010，26(2)：108-110.
[3] 张 力，胡晓吟，刘兴会.胎儿监护手段应用的循证医学评价[J].中国实用妇科与产科杂志，2010，26(2)：101-105.
[4] Chen C Y，Chen J C，Yu C，et al.A Comparative study of a new cardiotocography analysis program[J].31st Annual International Conference of the IEEE EMBS，2009，31(9)：2567-2570.
[5] Warrick P A，Kearney R E，Precup D，et al. System-identification noise suppression for intra-partum cardiotocography to discriminate normal and hypoxic fetuses[J].Computers in Cardiology，2006，33(5)：937-940.
[6] Warrick P A，Emily F，Hamilton，et al.Classification of normal and hypoxic fetuses from systems modeling of intrapartum cardiotocography [J].IEEE Transactions on biomedical engineering，2010，57(4)：771-779.
[7] Cao H，Lake D E，Chisholm C A，et al.Toward quantitative monitoring of human cardiotocography during labor[J].Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE EMBS，2003，1(9)：236-239.
[8] 陆尧胜，卢 岑，李 晓，等.胎心宫缩图计算机分析系统的设计与实现[J].微计算机信息，2010，26(6-3)：26-28.
[9] 雷松林，郑永来.基于遗传算法和 BP 网络的岩爆预测[J].地下空间与工程学报，2009，5(2)：267-271.
[10] 周 燕.遗传算法与 BP 神经网络相结合的说话人识别系统[J].传感器与微系统，2009，28(6)：98-103.
[11] 乔晶晶，潘宏侠.基于遗传算法优化神经网络的齿轮故障诊断[J].水电能源科学，2010，28(6)：106-108.
[12] Liu M，Liang Y C.The application of GA-BP algorithm to intelligent diagnosis of coronary heart disease[J].CMCE，2010，4(8)：367-370.
[13] Tang H C，Wang P，Liu C X.Fault Diagnosis based on hybrid algorithm of an improved adaptive GA and BP[J].ICCASM，2010，14(10)：142-145.
[14] 章 勤，田 晶，孙傲冰，等.基于 BP 神经网络的矽肺病预测组合模型研究[J].计算机科学，2009，36(4)：264-267.
[15] MATLAB 中文论坛编著.MATLAB 神经网络 30 个案例分析[M].北京航空航天大学出版社，2010.1-35.
[16] Ayres de Campos.A program for automated analysis of cardiotocograms[J].J Matern Fetal Med，2000，35(5)：311-318.

（责任编辑：冉明会）

Study on the efficacy and HBeAg seroconversion related factors of telbivudine therapy in HBeAg positive chronic hepatitis B

HUANG Jing, CHEN Xiao-ping, CHEN Xue-fu, CHEN Wen-li, CHEN Ren, MA Xiao-jun, LUO Xiao-dan

(*Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong General Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy of 52-week telbivudine(LDT) treatment and survey predicted factors relating to HBeAg seroconversion. *Methods*: 100 patients with HBeAg positive chronic hepatitis B were received LDT 100mg per day for 52 weeks. *Results*: At week 52, undetectable serum HBV DNA rates was 81%, HBeAg seroconversion rates were 31%, viral breakthrough rates was 4%. HBeAg seroconversion rates were associated with baseline HBeAg, but were not associated with both baseline ALT and baseline HBV DNA. There was significant difference in seroconversion of HBeAg at week 52 between HBeAg≤500 PEIU/ml with HBeAg>500 PEIU/ml(P<0.01). The rapid downward mode of HBeAg in the initial 12 weeks is the most common one in patients (74.2% cases)with HBeAg seroconversion at week 52.Binary Logistic analysis found that HBeAg declline>2 log PEIU/ml at week 24, HBeAg decline>1 log PEIU/ml at week 12, HBeAg baseline were the independent factors correlated to HBeAg seroconversion rates at week 52.95% of the patients with HBeAg declline>2 log PEIU/ml at week 24 were achieved with HBeAg seroconversion at week 52. *Conclusion*: the efficacy of telbivudine is good for therapy of HBeAg positive chronic hepatitis B for 52 weeks. HBeAg declline> 2 log PEIU/ml at week 24 is the best predicted factor for the HBeAg seroconversion at week 52.

【Key words】telbivudine; chronic hepatitis B; HBeAg positive; HBeAg seroconversion; predicted factors

就慢性乙型肝炎的治疗目标而言，HBeAg(Hepatits B e antigen)阳性乙肝患者的理想治疗终点是实现乙肝表面抗原的血清转换，但这种治疗终点常常难以达到。公认的替代性治疗终点是实现 HBeAg 血清转换，同时伴有乙肝病毒 HBV DNA 阴转和 ALT 复常。替比夫定(Telbivudine, L-deoxythymidine, LDT)为抗 HBV 左旋核苷类似物，在体外和动物模型中有很强的抑制 HBV 复制的作用，HBeAg 血清转换率相对较高。在其 Globe 研究报告指出在治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎时，基线 HBV DNA<9 log(10)copies/ml，或基线 ALT≥2 倍正常上限是预测 2 年时疗效的有效预测因子，而治疗 24 周时 HBV DNA 低于检测下限，无论对 HBeAg 阳性还是阴性的患者，都是预测治疗 2 年时能获得较好疗效的最强预测因子[1]。本文旨在就替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢乙肝患者 HBeAg 血清转换的预测因素进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 试验设计

100 例符合入选标准的病人接受为期 52 周的治疗。替比夫定治疗组予以替比夫定 600 mg 口服，每天 1 次。治疗 104 周进行疗效评估及疗效相关因素分析。本文为 52 周中期结果报告。

1.2 病例选择

入选标准：纳入年龄 16~65 岁的 HBeAg 阳性慢性乙肝患者，ALT≥2 倍正常上限，HBV DNA≥105 copies/ml，诊断符合 2005 年中华医学会传染病与寄生虫病学会修订的慢性病毒性肝炎诊断标准[2]。入选前未接受过干扰素及核苷类似物抗病毒治疗，并于 12 个月内未接受过免疫调节药物治疗。自愿签署知情同意书。排除标准：同时感染甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒或其他类型的病毒性肝炎；合并肝硬化、肝细胞癌、代谢性肝病、自身免疫性肝炎；妊娠或哺乳；研究开始前 1 年内曾酗酒和(或)吸毒；伴有其他严重疾病(如恶性肿瘤、严重的心肺疾病、肾功能不全等)。

1.3 观察指标

筛选及基线评估的项目包括病史询问、体格检查、血清 HBV DNA 定量、血清免疫学指标、肝脏生物化学指标、血清 HBeAg、HBeAb 定量。治疗期间分别于治疗 12、24、36、52 周收集血清样本检测肝脏生化学指标，其中 HBV DNA 定量、HBeAg、HBeAb 定量检测于 52 周时同批次检测。

1.4 疗效判断

主要疗效判断指标为：①治疗 12、24、36 及 52 周 HBV DNA 水平；②治疗 12、24、36、52 周 HBeAg 定量水平；③治疗 52 周 HBeAg 阴转率及血清转换率；④治疗 52 周时 ALT 复常率；⑤治疗 52 周时病毒学突破；⑥原发治疗无应答。

1.5 检测方法

使用全自动生化分析仪按标准操作规程检测 ALT、AST 等，HBV 血清学标志物(HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc)采用 ELISA 法检测；HBV-DNA 定量采用 Roche lightcycler480 荧光定量 PCR 法检测，试剂由中山大学医学院达安基因诊断试剂有限公司提供，检测下限为 500 copies/ml；HBeAg、HBeAb 定量采用 MOUDULAR E170 系统电化学发光法检测，试剂由上海罗氏(Roche)制药有限公司提供，HBeAg 检测值<1 PEIU/ml 为阴性，HBeAb 检测值<1 PEIU/ml 为阳性。

1.6 统计处理

所有数据采用 SPSS 软件 13.0 分析。就所观测的指标进行替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效预测因素分析。单因素分析：计量资料(包括 HBeAg、HBV DNA 等)以 $\bar{x}\pm s$

表示，治疗前后差异用配对样本 t 检验进行比较，组间用独立样本 t 检验进行比较；计数资料以率和构成比表示，用 χ^2 检验进行组间比较。多因素分析：以 52 周出现 HBeAg 血清转换有无为应变量，(Y:无=0；有=1)；以下列因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析(Forward LR，a=0.05)，包括年龄、性别、基线 ALT、基线 HBeAg、基线 HBV DNA、治疗期间 HBV DNA 变化模式(12、24、36 周 HBV DNA 低于检测下限)、治疗期间 HBeAg 变化模式(12、24、36 周HBeAg 下降>1 log及 12、24、36 周 HBeAg 下降>2 log)计算各因素的 OR 值和 95% CI。变量赋值见表 1。

表 1　变量赋值

变量名称	赋值单位
年龄	实际统计值（岁）
性别	男=1，女=2
基线ALT	实际统计值（U/L）
基线HBeAg	≤500 PEIU/ml=0，>500 PEIU/ml=1
基线HBV DNA	实际统计值（copies/ml）
12周HBV DNA低于检测下限	否=0，是=1
24周HBV DNA低于检测下限	否=0，是=1
36周HBV DNA低于检测下限	否=0，是=1
12周HBeAg下降>1 log PEIU/ml	否=0，是=1
24周HBeAg下降>1 log PEIU/ml	否=0，是=1
36周HBeAg下降>1 log PEIU/ml	否=0，是=1
12周HBeAg下降>2 log PEIU/ml	否=0，是=1
24周HBeAg下降>2 log PEIU/ml	否=0，是=1
36周HBeAg下降>2 log PEIU/ml	否=0，是=1

2　结　果

2.1　基线及替比夫定治疗 52 周时临床特征

入选患者均为中国人，男女比例 63:37，年龄分布 16~53 岁(28.7 ± 9.9)。替比夫定治疗 52 周 ALT 复常率为 84%，完全病毒学应答率为 81%，HBeAg 血清转换率为 31%，病毒学突破率为 4%。未发现原发性无应答及 HBeAg 血清学转换者 HBV DNA 仍高于检测下限的情况。治疗过程中 HBeAg 及 HBV DNA 变化见图 1；基线及治疗 52 周时临床特征见表 2。研究中 4 例出现病毒学突破的受试者的基线 HBeAg 为(1 003.6 ± 388.1) PEIU/ml，研究中观察到该 4 例患者中出现病毒学突破时 2 例 HBeAg 水平同时反弹，1 例 HBeAg 仍小幅下降，另 1 例患者在出现病毒学突破前 HBeAg 水平已出现反弹。

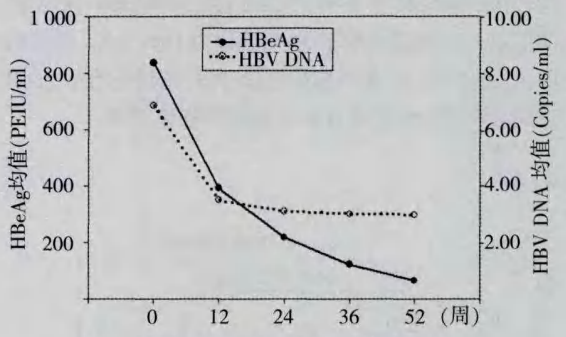


图 1　治疗过程中 HBeAg 及 HBV DNA 水平

2.2　HBeAg 血清转换的预测指标

2.2.1　基线指标预测　52 周 HBeAg 血清转换组与未转换组受试对象基线情况的比较：本治疗组在治疗 52 周是否出现 HBeAg 血清转换与基线 HBeAg 值相关(P<0.01)，而与基线 ALT 水平和基线 HBV DNA 无相关性(P>0.05)。见表 3。由此基线 HBeAg 值可作为治疗 52 周出现 HBeAg 血清转换的预测因子之一。

2.2.2　52 周 HBeAg 血清转换组与未转换组基线 HBeAg 的比较　基线 HBeAg≤500 PEIU/ml 与基线 HBeAg>500 PEIU/ml 的患者接受替比夫定治疗 52 周时 HBeAg 血清转换率有统计学差异(P<0.01)，其余每组间无统计学差异(P>0.05)(见图 2)。

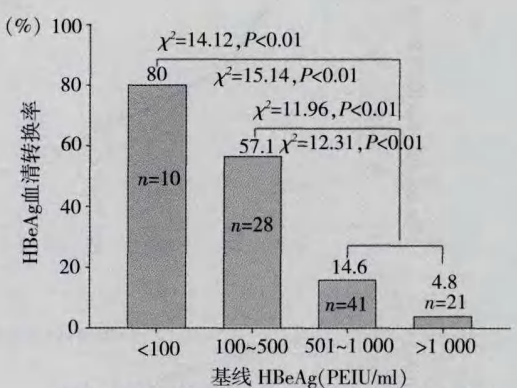


图 2　基线 HBeAg 值与 HBeAg 血清转换率关系

表 2　替比夫定治疗患者基线和治疗 52 周时临床特征

	基线	治疗 52 周时	t值	P值
ALT水平	152.44 ± 92.86	27.8 ± 14.83	11.59	0.000
HBV DNA（log10 copies/ml）	6.85 ± 0.99	2.99 ± 0.72	30.98	0.001
HBeAg 值（PEIU/ml）	836.02 ± 570.00	107.40 ± 223.36	12.70	0.001

表 3　52 周 HBeAg 血清转换组与未转换组基线情况的比较

基线情况	52周出现 HBeAg 血清转换	52周未出现 HBeAg 血清转换	t值	P值
ALT（U/L）	180.84 ± 112.69	142.82 ± 81.97	1.56	0.12
HBV DNA log10（copies/ml）	6.78 ± 0.74	6.87 ± 1.05	−0.34	0.74
HBeAg（PEIU/ml）	474.42 ± 334.73	971.23 ± 565.31	−3.61	<0.01

2.3　治疗过程中预测 HBeAg 血清转换的相关指标探讨

52 周 HBeAg 血清转换组与未转换组各时间点 HBV DNA 低于检测下限的比较：研究数据显示本组 31 例出现 HBeAg 血清转换的患者其中 30 例(96.8%)在 24 周 HBV DNA 低于检测下限。31 例患者均于 36 周或以内 HBV DNA 低于检测下限，详见图 3。24 周早期病毒学应答，特别是治疗 12 周时出现病毒学完全应答者 HBeAg 血清转换率较高。

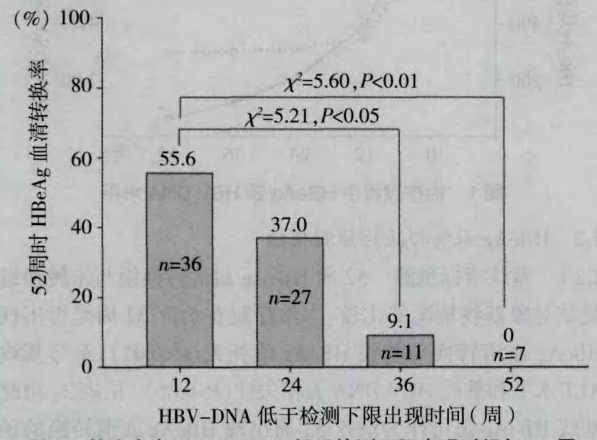


图 3　替比夫定组 HBV DNA 低于检测下限出现时间与 52 周 HBeAg 血清转换关系

2.3.1　本治疗组 HBeAg 下降模式　替比夫定 52 周的治疗过程中发现，HBeAg 下降呈现 4 种模式，详见图 4。A、B、C 为 52 周出现 HBeAg 血清转换的 HBeAg 下降模式，可发现 3 种模式中 HBeAg 以早期 12 周内迅速下降(12 周 HBeAg 下降> 1 log PEIU/ml)的模式最常见，占 74.2%。

2.3.2　52 周 HBeAg 血清转换组与未转换组各时间点 HBeAg 值下降的比较　本治疗组 HBeAg 较基线下降 1 log PEIU/ml 出现在 12 周，则其中 88.5%的病例于 52 周时出现 HBeAg 血清转换，同时也观察到治疗 24 周 HBeAg 下降>2 log PEIU/ml 这部分病人，95%52 周已出现 HBeAg 血清转换。可以说，在本研究中如能在 12 周 HBeAg 较基线下降 1 log PEIU/ml 或 24 周 HBeAg 较基线下降 2 log PEIU/ml，则在治疗 52 周时 HBeAg 血清转换率高。如图 5 所示。24 周 HBeAg 较基线下降 2 log PEIU/ml 作为 52 周 HBeAg 血清转换的阴性预测值为 68/72=94.4%。

2.4　多因素 *Logistic* 回归分析结果

替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效预测因素分析：以 52 周出现 HBeAg 血清转换有无为应变量(Y:无=0；有=1)；以下列 14 个相关因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析(Forward LR，α=0.05)，包括年龄、性别、基线ALT、基线 HBeAg、基线 HBV DNA、治疗期间 HBV DNA 变化模式(12、24、36 周 HBV DNA 低于检测下限)、治疗期间 HBeAg变化模式(12、24、36 周 HBeAg 下降>1 log PEIU/ml 及 12、24、36 周HBeAg下降>2 log PEIU/ml)计算各因素的OR值和 95%CI。结果显示共有 3 个因素进入 *Logistic* 回归方程，按其作用强

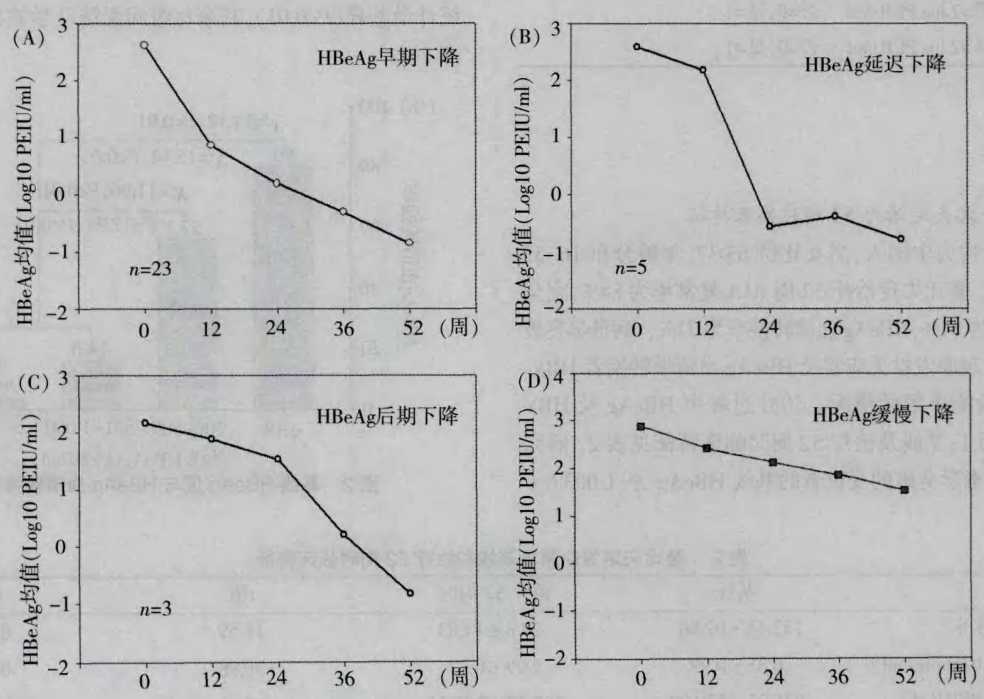
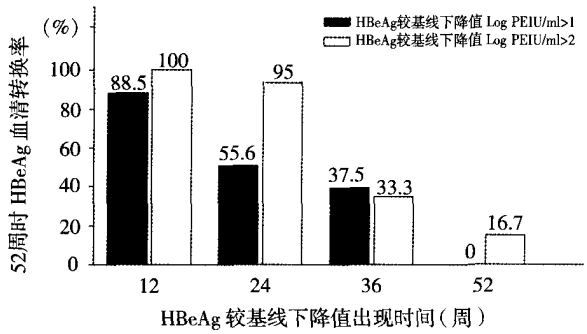


图 4　替比夫定治疗 52 周 HBeAg 值下降模式

表 4　100 例替比夫定治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎疗效预测多因素 *Logistic* 回归分析(Forward LR，α=0.05)

观察参数	偏回归系数	偏回归系数标准误	Waldχ^2 值	*P*值	OR（95%CI）
基线 HBeAg	-2.905	1.092	7.083	0.008	0.055（0.006～0.465）
12 周时 HBeAg 下降 >1 log PEIU/ml	3.244	0.884	13.469	0.000	25.633（4.533～144.93）
24 周时 HBeAg 下降 >2 log PEIU/ml	4.113	1.109	13.759	0.001	61.111（6.956～536.88）

弱依次为：24周时HBeAg下降>2 log PEIU/ml；12周时HBeAg下降>1 log PEIU/ml；基线 HBeAg。见表 4。



如图中所示，HBeAg 于 12 周方较基线下降 1 logPEIU/ml 者，其在治疗 52 周时发生 HBeAg 血清转换为 88.5%，下降 2 logPEIU/ml 者 52 周 HBeAg 血清转换达 100%

图 5 替比夫定治疗组中 HBeAg 下降幅度及早晚对最终观察点（52 周）HBeAg 血清转换率的影响

3 讨 论

乙型肝炎抗病毒治疗的效果与所选用的抗病毒药物、病毒和宿主等多种因素有关，即使患者接受了规范的抗病毒治疗，仍会有部分患者达不到理想的治疗应答。因此，在治疗前及治疗过程中建立早期预测疗效的指标，提高患者的依从性，预测其长期疗效和耐药情况，并及时调整治疗方案是十分重要的。在我国慢性乙型肝炎防治指南[2]指出了干扰素抗乙肝病毒疗效的较好预测因素，其中基线 HBV DNA、ALT 水平及患者的性别是预测疗效的主要因素。但本研究发现，基线 HBeAg≤500 PEIU/ml 与 HBeAg>500 PEIU/ml 的患者 52 周 HBeAg 血清转换率有统计学差异，基线情况仅 HBeAg 值能作为替比夫定 52 周 HBeAg 血清转换的预测因素。有干扰素的研究报道也提示 HBeAg 基线水平可预测 HBeAg 血清转换[3,4]。

替比夫定 GLOBE 研究的多元逐步回归分析表明，24 周血清 HBV DNA<300 copies/ml 与 104 周疗效显著相关，是治疗 2 年时疗效的最强预测因子[5-7]。另有研究表明，12 周的 HBV DNA 载量可作为早期预测指标，但与 4、8、12 周相比，24 周血清 HBV DNA<300 copies /ml 是预测 104 周疗效更为合理的时间点[8]。我国替比夫定的Ⅲ期临床研究也有相似的结果[9]。本文的研究数据显示 31 例出现 HBeAg 血清转换的患者其中 30 例在 24 周 HBV DNA 低于检测下限。数据提示 HBV DNA 与 HBeAg 血清转换有一定共同变化趋势，12 周早期出现病毒学完全应答者 HBeAg 血清转换率较高。但在多因素 Logistic 回归分析中，治疗过程中 HBV DNA 未能纳入对 HBeAg 血清转换显著性影响变量。

Fried 聚乙二醇干扰素的研究报告显示治疗 24 周时 HBeAg 值能预测预后，24 周 HBeAg>100 PEIU/ml 的阴性预测值为 96%，优于 HBV DNA 的预测价值[10]。本文观察到四种 HBeAg 下降模式，发现 52 周获得 HBeAg 血清转换的患者 HBeAg 下降模式多为早期（12 周）快速下降模式。本文多因素 Logistic 回归分析结果显示治疗过程有 3 个因素进入 Logistic 回归方程，按其作用强弱依次为：24 周时 HBeAg 下降>2 log PEIU/ml，12 周时 HBeAg 下降>1 log PEIU/ml，基线 HBeAg。24 周 HBeAg 较基线下降 2 log 作为 52 周 HBeAg 血清转换的阳性预测值为 95%，阴性预测值为 94.4%，预测效果最强。

由于本文研究例数有限，目前仅有 52 周研究结果报告，有待治疗时间延长对各项指标继续观测。

参 考 文 献

[1] Zeuzem S, Gane E, Liaw Y F, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2009, 51(1): 11-20.

[2] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.

[3] Hayashi P H, Beames M P, Kuhns M C, et al. Use of quantitative assays for hepatitis B e antigen and IgM antibody to hepatitis B core antigen to monitor therapy in chronic hepatitis B[J]. Am J Gastroenterol, 1996, 91(11): 2323-2328.

[4] Heijtink R A, Janssen H L, Hop W C, et al. Interferon-alpha therapy in chronic hepatitis B: early monitoring of hepatitis B e antigen may help to decide whether to stop or to prolong therapy[J]. J Viral Hepat, 2000, 7(5): 382-386.

[5] Zeuzem S, Buti M, Gane E J, et al. Baseline parameters predict both early virologic response and longer term outcomes for telbivudine-treated patients with chronic hepatitis B (the GLOBE study)[J]. Hepatology, 2007, 46(s1): 681.

[6] 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.

[7] Liaw Y F, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine Is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B [J]. Gastroenterology, 2009, 136(2): 486-495.

[8] Reddy K R, Rustgi V, Zeuzem S, et al. Week 24 is the optimal time point for predicting outcomes at 2 years with telbivudine[J]. Global Antiviral J, 2007, 121(s2): 13.

[9] 贾继东，侯金林，尹有宽，等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨[J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(5): 342-345.

[10] Fried M W, Piratvisuth T, Lau G K, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2008, 47(2): 428-434.

（责任编辑：张学颖）