生物信息学 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003553

慢性乙肝病毒携带者抗病毒治疗有效性与安全性研究现状

李 芮[1],唐 霓[2],游子杰[1],姚云清[1]
（1.重庆医科大学附属第一医院感染科,重庆 400016;
2.重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室,重庆 400016）

【摘 要】目的:通过检索国内外数据库,对慢性乙型肝炎病毒携带者(chronic hepatitis B virus carriers,CHBVC)抗病毒治疗的有效性与安全性进行系统评价。**方法:**采用计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、知网、万方、维普和中国生物医学文献数据库,筛选关于CHBVC抗病毒治疗核苷类似物(nucleoside analogue,NA)单用方案,α干扰素(interferon alpha,IFNα)单用方案及NA+IFNα联合方案的临床随机对照研究或队列研究文献,并使用Stata17进行Meta分析。**结果:**共纳入28篇文献,涉及1 623例CHBVC患者接受抗病毒治疗。有效性分析:HBsAg血清清除率为20%(338/1 421),其中HBeAg阴性组HBsAg清除率高达52.9%,阳性组仅为1.5%;HBeAg阴性组中HBV DNA<2 000 IU/mL组的HBsAg清除率为45.6%,HBV DNA<20 IU/mL组的HBsAg清除率可达59.9%。HBsAg血清转化率为15.3%(196/946),其中HBeAg阴性组HBsAg转化率较高(38.2%),阳性组未见明显变化;HBeAg阴性组中HBV DNA<2 000 IU/mL组的HBsAg转化率为34.5%,而HBV DNA<20 IU/mL组的HBsAg血清转化率可达49.4%。HBeAg血清阴转率为6.6%(34/465),随着治疗时间延长呈逐渐上升趋势,在192周时可达8.8%。HBeAg血清转化率为8%(63/700),在96周时最高(24%),同时NA+IFNα联合方案比NA单用更具优势(8.1% vs. 5.4%)。HBV DNA血清阴转率总体达到70.1%(500/738)。安全性分析:共有494例患者被纳入8篇文献进行不良事件发生情况统计,总体不良事件发生率约为5.4%(28/494)。**结论:**CHBVC抗病毒治疗有较高的有效性和安全性,NA+IFNα联合方案及长期治疗方案对改善CHBVC效益更为明显。

【关键词】慢性乙型肝炎病毒携带者;抗病毒治疗;核苷类似物;α干扰素;Meta分析
【中图分类号】R512.6+2 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2024-03-06

Efficacy and safety of antiviral therapy in chronic hepatitis B virus carriers

Li Rui[1], Tang Ni[2], You Zijie[1], Yao Yunqing[1]
(1. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;
2. Key Laboratory of Molecular Biology of Infectious Diseases, Ministry of Education, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the efficacy and safety of antiviral therapy in chronic hepatitis B virus carriers (CHBVCs) through a systematical review by searching the databases in China and globally. ***Methods*:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang Data, VIP, and CMB were searched for randomized controlled clinical trials or cohort studies on antiviral therapy for CHBVC, with the regimens of nucleos(t)ide analogue (NA) alone, interferon-α (IFNα) alone, and NA combined with IFNα, and Stata17 was used to perform the meta-analysis. ***Results*:** A total of 28 articles were included, involving 1623 CHBVCs who received antiviral therapy. As for the analysis of efficacy, serum HBsAg clearance rate was 20% (338/1421), and the HBeAg negative group had an HBsAg clearance rate as high as 52.9%, while the HBeAg positive group had a clearance of 1.5%; in the HBeAg negative group, the HBV DNA<2000 IU/mL group had an HBsAg clearance rate of 45.6%, while the HBV DNA<20 IU/mL group had an HBsAg clearance rate of 59.9%. The HBsAg seroconversion rate was 15.3% (196/946), and the HBeAg negative group had a relatively high HBsAg seroconversion rate of 38.2%, while no significant change was observed in the HBeAg positive group; in the HBeAg negative group, the HBV DNA<2000 IU/mL group had an HBsAg seroconversion rate of 34.5%, while the HBV DNA<20 IU/mL group had an HBsAg seroconversion rate of 49.4%. The serum HBeAg clearance rate was 6.6% (34/465), which gradually increased over the course of treatment and reached 8.8% at week 192. The HBeAg seroconversion rate was 8% (63/700), with the highest rate of 24% at week 96, and the combination of NA and IFNα was superior to NA alone (8.1% vs. 5.4%). The overall serum HBV DNA clearance rate reached 70.1% (500/738). In the analysis of safety, a statistical analysis of adverse events was performed among 494 patients in 8 articles, and the results showed that the overall incidence rate of adverse events was about 5.4% (28/494). ***Conclusion*:** Antiviral therapy has good efficacy and safety in CHBVCs, and the NA+IFNα regimen and the long-term treatment regimen have significant benefits in CHBVCs.

【Key words】chronic hepatitis B virus carriers; antiviral therapy; nucleos(t)ide analogue; interferon-α; meta-analysis

作者介绍:李 芮,Email:2569100790@qq.com,
研究方向:病毒性肝炎及肝硬化的研究和治疗。
通信作者:姚云清,Email:yaoyunqing@hospital.cqmu.edu.cn。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82272975)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240819.0901.002
(2024-08-19)

乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）感染呈世界性流行。据WHO报道，2019年全球一般人群乙型肝炎病毒表面抗原（hepatitis B surface antigen，HBsAg）流行率为3.8%，约有150万新发HBV感染者，2.96亿慢性感染者，82万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化或肝细胞癌等相关疾病[1]。去年世卫组织报告全球近3亿慢性乙肝病毒感染者（每年近90万人死于乙肝病毒相关性肝病），而其中约占三分之二的慢性HBV携带者（chronic hepatitis B virus carriers，CHBVC）仍被忽视，其潜在风险性、治疗必要性、治疗可行性、治疗有效性与安全性等尚无统一定论。本课题组十多年前就已经开始了CHBVC抗病毒治疗必要性、可行性、有效性和安全性等临床研究，并于近10年来做了系列报道[2-7]。近年来国际国内医务人员和普通民众越来越多地认识到CHBVC是个潜在的巨大健康问题，关于CHBVC抗病毒治疗的相关研究逐渐增加，其抗病毒治疗的必要性和可行性也被越来越多的患者及其家属接受。但是，目前CHBVC抗病毒治疗的有效性和安全性尚存在一定争议。因此，本研究采用Meta分析方法对迄今为止国际国内关于CHBVC抗病毒治疗有效性与安全性的文献进行系统分析，以期更好地指导临床实践。

1 资料与方法

该Meta分析已在国际前瞻性系统综述登记册上注册（PROSPERO，http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO，CRD）：CRD42023439016。

1.1 数据库及文献检索

本研究遵循系统评价和荟萃分析（preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses，PRISMA）声明[8]，采用计算机检索Pubmed、Web of science、Embase、Cochrane Library、知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库关于CHBVC抗病毒治疗文献。检索时间设置为各数据库建立开始至2024年2月20日。检索策略为主题词联合自由词，并运用布尔逻辑运算符进行组合检索。英文检索词包括：hepatitis B，chronic；chronic hepatitis B virus infection；chronic hepatitis B；hepatitis B virus infection，chronic；immune tolerant；immune tolerance；inactive carrier；inactive carriers；nucleosides；nucleoside；nucleoside analogs；analogs，nucleoside；nucleoside analog；analog，nucleoside；interferons；interferon。中文检索词包括：慢性乙肝病毒携带者；慢性无症状乙肝病毒携带者；乙肝病毒携带者；核苷；抗病毒药；抗病毒药物；干扰素；干扰能。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：①临床明确诊断CHBVC（e抗原阴性或阳性），符合慢性乙型肝炎防治指南2022年版[1]；②采用核苷类似物（NA）、α干扰素（聚乙二醇干扰素或IFNα）单用或联合抗病毒治疗；③临床随机对照研究（RCT）或队列研究；④中文或英文正规刊物发表文献。

排除标准：①非RCT或队列研究；②非IFNα或NA治疗方案；③非中、英文正规刊物发表文献；④综述、个案报道、信件、评论、动物实验等。

1.3 纳入文献质量评估

2名研究人员分别使用Cochrane系统评价手册、渥太华量表（The Newcastle Ottawa Scale，NOS）[9]评分，高风险计0分，未知风险记1分，低风险记2分，总分14分，每项研究评分大于或等于10分为高质量研究。

1.4 统计学方法

采用Stata17进行Meta分析。采用Metaprop、数据正弦转换及95%置信区间（95%CI）对CHBVC抗病毒治疗有效性（HBsAg血清清除率与转化率、HBeAg血清阴转率与转化率、HBV DNA血清阴转率）与安全性（药物相关不良事件发生率）进行汇总分析，对数据进行异质性检验。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 文献检索与筛选结果

初步检索文献1 732篇，其中检索PubMed获得200篇、Embase获得192篇、Cochrane Library获得89篇、Web of Science获得604篇、知网获得244篇、万方获得200篇、维普获得67篇、中国生物医学文献数据库获得136篇。去除重复文献、综述、案例报道、评论、信件后剩余1 283篇。对照纳入与排除标准，最终纳入Meta分析文献28篇[2,4-6,10-33]，文献筛选流程见图1。

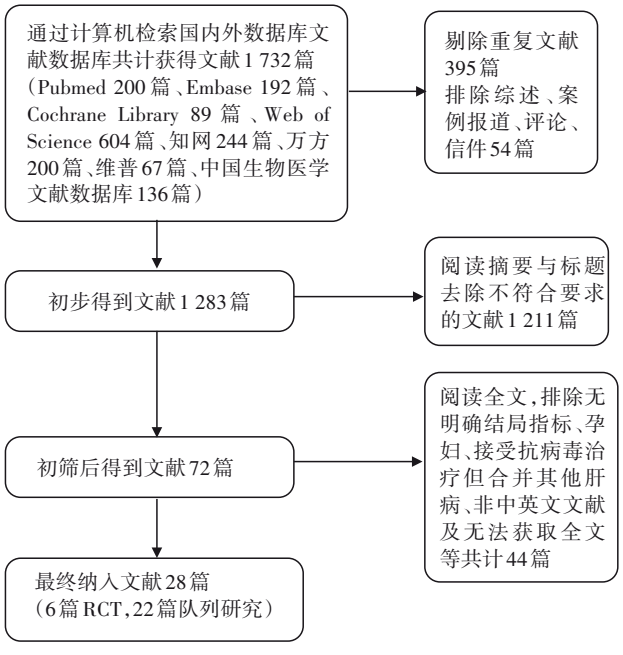


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的特征及质量评估

28篇文献中，26篇[2,4-6,10-11,13-32]报道了HBsAg清除率，17篇[2,4,10,14-17,19-22,25-27,29-31]报道了HBsAg转化率，8篇[2,4-5,11,16,22-23,25]报道了HBeAg阴转率，13篇[2,4,6,11-12,14,16,19,22,24-25,27,32]报道了HBeAg血清学转化率，13篇[2,4,6,11,14,16,19,23-25,27,32-33]报道了HBV DNA阴转率，见表1与表2。8篇[10-11,14-18,25]文献报道了药物相关不良事件或因不良事件退出研究的发生率，见表3。28篇文献中6篇[11,18,22,27,32-33]为RCT，22篇[2,4-6,10,12-17,19-21,23-26,28-31]为队列研究，评分均不低于10分，为高质量文献。

2.3 有效性分析

2.3.1 HBsAg血清清除率

2.3.1.1 汇总HBsAg血清清除率及根据HBeAg情况进行亚组分析 26篇文献合计报道了1 421例患者，其中338例HBsAg清除，汇总清除率为20%（95%CI=9.9%~32.2%），异质性I^2=96.171%，P=0.000。其中HBeAg阴性组HBsAg清除率为52.9（95%CI=43.4%~62.3%），异质性I^2=80.936%；阳性组清除率仅为1.5%（95%CI=0.0%~4.3%），异质性I^2=74.968%，见图2。提示HBeAg阴性患者抗病毒治疗后HBsAg清除率高于HBeAg阳性患者。

2.3.1.2 根据HBV DNA水平对HBeAg阴性患者的HBsAg清除率进行亚组分析 因HBeAg阳性患者经抗病毒治疗后的HBsAg血清清除率效果不理想，但HBeAg阴性患者经抗病毒治疗后可达到较高的HBsAg血清清除率，故根据HBV DNA水平高低对HBeAg阴性患者的HBsAg血清清除率进一步行亚组分析。本研究对HBV DNA水平低于2 000 IU/mL、200 IU/mL、20 IU/mL（包括HBV DNA低于20 IU/mL或检测不到）的HBeAg阴性患者的HBsAg血清清除率进行分析，结果发现HBV DNA<2 000 IU/mL组的HBsAg血清清除率为45.6%（95%CI=34.1%~57.3%），HBV DNA<200 IU/mL组的HBsAg血清清除率为50.6%（95%CI=40.2%~61.0%），HBV DNA<20 IU/mL组的HBsAg血清清除率为59.9%（95%CI=46.1%~73.0%）。结果提示HBeAg阴性患者中低HBV DNA水平更容易达到HBsAg清除。

2.3.2 HBsAg血清转化率

2.3.2.1 汇总HBsAg血清转化率及根据HBeAg情况进行亚组分析 17篇文献合计报道946例患者，其中196例患者达到了HBsAg转化，汇总转化率为15.3%（95%CI=6.0%~27.4%），异质性I^2=94.706%，P=0.000。其中HBeAg阴性组HBsAg转化率为38.2%（95%CI=27.4%~49.6%），异质性I^2=84.109%；

表1 文献出处与抗HBV治疗方案

文献	研究类型	病例平均年龄（岁）	性别（男/女）	HBeAg	疗程（周）	药物
Cao ZH等[10]2017	队列研究	38.8 ± 10.0	62/32	−	96	IFNα/IFNα+NA
Chan HLY等[11]2014	RCT	33.0	62/64	+	192	NA
Chang Y等[12]2017	队列研究	41.5 ± 12.5	/	+	266	NA
Chen XB等[13]2021	队列研究	/	/	−	48	IFNα
Feld JJ等[14]2019	队列研究	37.2	15/13	+	48	NA+IFNα
Huang Y等[15]2021	队列研究	39.0 ± 11.6	13/6	−	48	IFNα
Lal BB等[16]2018	队列研究	10.4 ± 4.7	/	+	52	NA+IFNα
Li H等[17]2022	队列研究	42.0 ± 8.2	54/24	−	96	IFNα
Li MH等[21]2016	队列研究	33.8 ± 11.5	15/5	−	72	IFNα
Lim SG等[18]2019	RCT	50.1 ± 10.2	/	−	48	IFNα
Liu N等[19]2021	队列研究	30.0	39/21	+	96	NA/IFNα
Mieli-Vergani G等[22]2021	RCT	11.9	10/16	+	56	NA+IFNα
Perrillo R等[23]2022	队列研究	14.5	29/57	+	48	NA+IFNα
Poddar U等[24]2013	队列研究	5.9 ± 3.2	24/4	+	52	NA+IFNα
Rosenthal P等[25]2019	队列研究	10.9	15/45	+	48	NA+IFNα
Wu FP等[26]2021	队列研究	37.9 ± 10.7	96/46	−	48	IFNα
Wu ZX等[27]2019	RCT	32.5	50/71	+	48	NA
Yu HB等[28]2013	队列研究	/	/	−	48	IFNα
Zeng QL等[29]2020	队列研究	34.0	12/4	−	48	IFNα
Zhang WC等[30]2023	队列研究	36.0	87/32	−	24	IFNα/IFNα+NA
赵海东等[31]2020	队列研究	37.3	6/6	−	24	IFNα
Zhu SS等[32]2018	RCT	7.3 ± 4.0	/	+	96	IFNα/IFNα+NA
贾庆宇等[33]2016	RCT	32.8 ± 10.2	32/28	+	48	IFNα
龙玲等[4]2018	队列研究	33.2 ± 11.5	26/35	+	24	NA
邱天霁等[6]2020	队列研究	29.1 ± 4.8	19/22	+	24	NA
汪燕[5]2018	队列研究	33.2 ± 12.0	22/25	+	192	NA
颜成果等[2]2014	队列研究	31.8 ± 11.8	26/21	+	48	NA
周淋淋等[20]2020	队列研究	41.3 ± 9.5	54/23	−	96	IFNα

表2 抗HBV治疗有效性分析特征

文献	总病例数	HBsAg清除病例数	HBsAg转化病例数	HBeAg阴转病例数	HBeAg转化病例数	HBV DNA阴转病例数
Cao ZH等[10]2017	102	42	36	/	/	/
Chan HLY等[11]2014	129	0	/	5	3	82
Chang Y等[12]2017	87	/	/	/	15	/
Chen XB等[13]2021	27	15	/	/	/	/
Feld JJ等[14]2019	28	0	0	/	1	26
Huang Y等[15]2021	19	16	13	/	/	/
Lal BB等[16]2018	12	0	0	0	0	5
Li H等[17]2022	84	45	43	/	/	/
Li MH等[21]2016	20	13	12	/	/	/
Lim SG等[18]2019	30	7	/	/	/	/
Liu N等[19]2021	22	0	0	/	2	4
Mieli-Vergani G等[22]2021	26	1	1	3	2	/
Perrillo R等[23]2022	86	3	/	4	/	21
Poddar U等[24]2013	28	5	/	/	11	17
Rosenthal P等[25]2019	60	3	2	2	2	45
Wu FP等[26]2021	142	58	40	/	/	/
Wu ZX等[27]2019	121	0	0	/	7	110
Yu HB等[28]2013	44	15	/	/	/	/
Zeng QL等[29]2020	16	15	5	/	/	/
Zhang WC等[30]2023	119	47	24	/	/	/
赵海东等[31]2020	12	10	5	/	/	/
Zhu SS等[32]2018	46	10	/	/	15	46
贾庆宇等[33]2016	60	/	/	/	/	26
龙玲等[4]2018	61	0	0	2	1	36
邱天霁等[6]2020	41	0	/	/	1	36
汪燕[5]2018	47	0	/	14	/	/
颜成果等[2]2014	47	0	0	4	3	46
周淋淋等[20]2020	77	31	15	/	/	/

表3 抗HBV治疗安全性分析结果

文献	SAE	药物相关不良事件
Cao ZH等[10]2017	8	血小板或中性粒细胞下降、甲亢、玻璃体出血、抗核抗体升高
Chan HLY等[11]2014	2	抑郁、流产
Feld JJ等[14]2019	1	呼吸道问题
Huang Y等[15]2021	1	甲亢
Lal BB等[16]2018	5	高热、白细胞减少、血小板减少
Li H等[17]2022	6	甲亢、甲减、TPOAb升高
Lim SG等[18]2019	4	甲减
Rosenthal等[25]2019	1	重症肌无力

注：严重不良事件（serious adverse event，SAE）

阳性组转化率为0（95%CI=0.0%~0.9%），异质性I^2=0.000%，见图3。提示HBeAg阴性患者抗病毒治疗后HBsAg转化率高于HBeAg阳性患者。

2.3.2.2 根据HBV DNA水平对HBeAg阴性患者的HBsAg转化率进行亚组分析 因HBeAg阳性患者经抗病毒治疗后的汇总HBsAg血清转化率为0，但HBeAg阴性患者经抗病毒治疗后可达到较理想的HBsAg血清转化率，故根据HBV DNA水平高低对HBeAg阴性患者的HBsAg血清转化率进一步行亚组分析。本研究对HBV DNA水平低于2 000 IU/mL、200 IU/mL、20 IU/mL（包括HBV DNA低于20 IU/mL或检测不到）的HBeAg阴性患者的HBsAg血清转化率进行分析，结果发现HBV DNA<2 000 IU/mL组的HBsAg血清转化率为34.5%（95%CI=21.2%~49.2%），HBV DNA<200 IU/mL组的HBsAg血清转化率为20.9%（95%CI=12.9%~30.1%），HBV DNA<20 IU/mL组的HBsAg血清转化率为49.4%（95%CI=40.2%~58.6%）。结果显示HBeAg阴性患者中HBV DNA<20 IU/mL组的HBsAg转化率明显高于HBV DNA<2 000 IU/mL组患者，提示低HBV DNA水平更容易实现HBsAg转化，但HBV DNA<200 IU/mL组患者的HBsAg转化率不太理想，这可能与该组仅纳入2项研究且样本量较小（93例患者）等因素相关，故结果存在一定的异质性。

2.3.3 HBeAg血清阴转率

2.3.3.1 HBeAg汇总阴转率 8篇文献合计报道465例患者，其中34例达到了HBeAg阴转，汇总阴转率为6.6%

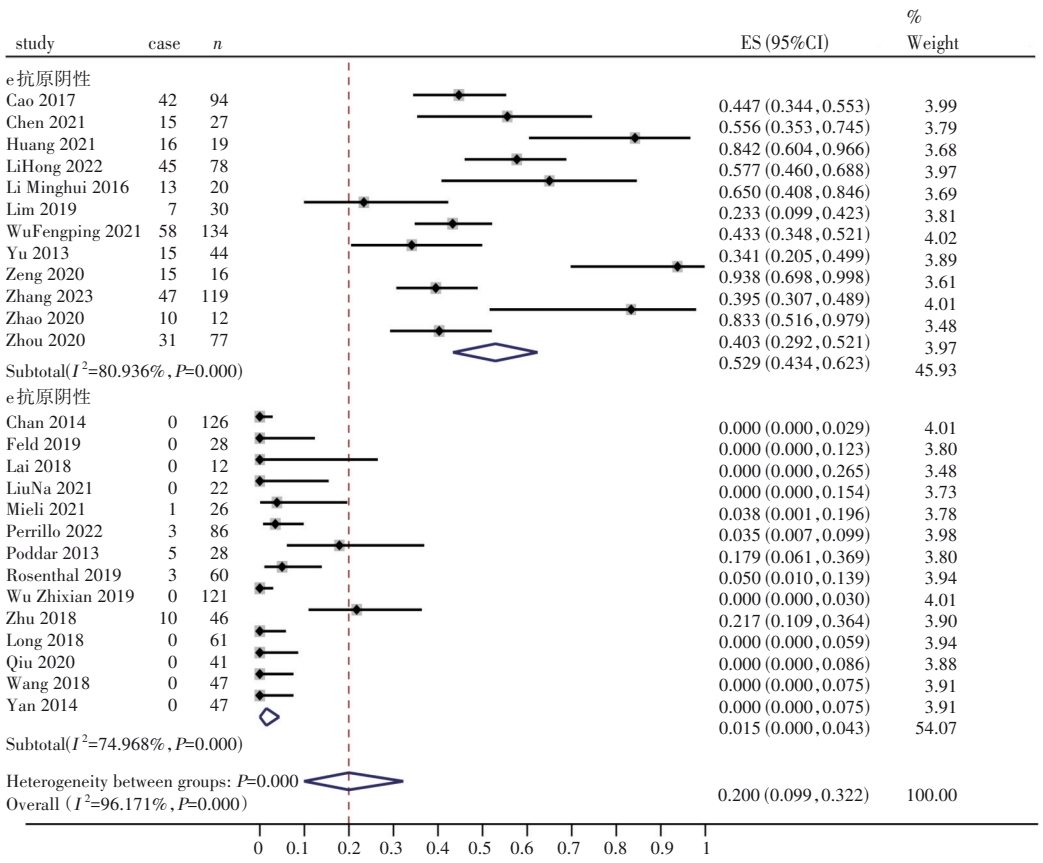


图2 HBsAg汇总清除率及HBeAg亚组分析

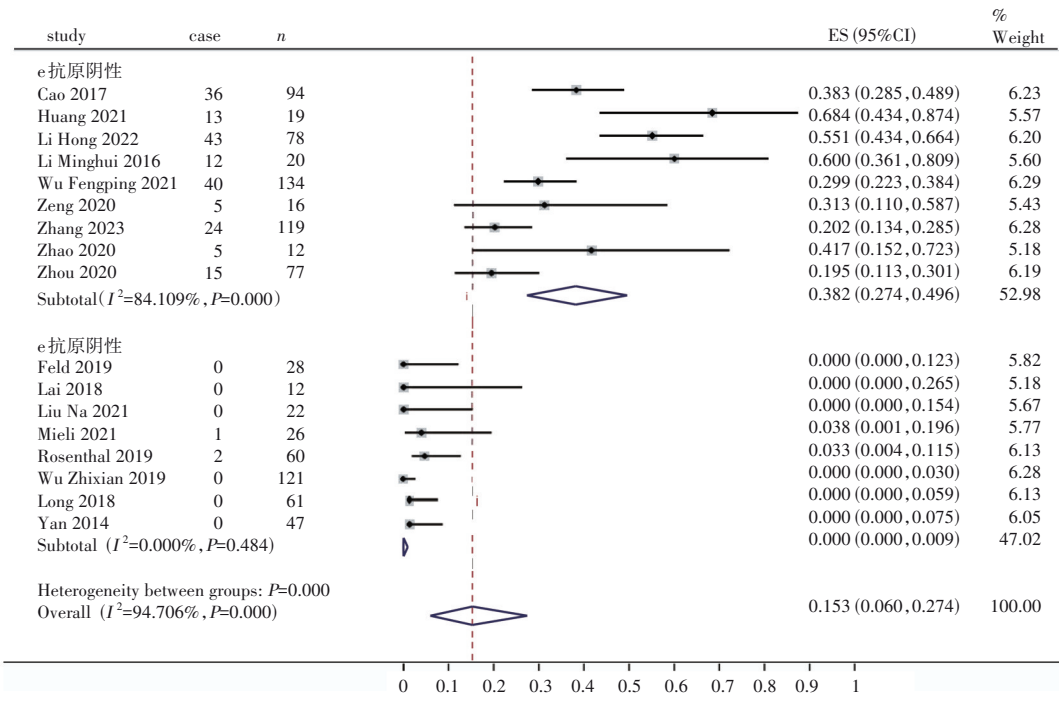


图3 HBsAg汇总转化率及HBeAg亚组分析

（95%CI=2.5%~12.3%），异质性I^2=72.336%，P=0.001。见图4。

2.3.3.2 不同抗病毒疗程HBeAg阴转率 抗病毒治疗24周、48周与192周后HBeAg阴转率分别为3.3%（95%CI=0.4%~11.3%）、5.0%（95%CI=2.2%~8.7%）与8.8%（95%CI=4.9%~13.6%），提示疗程越长HBeAg阴转率越高。

2.3.3.3 不同抗病毒治疗方案HBeAg阴转率 NA单药治疗组与NA+IFNα联合治疗组HBeAg阴转率分别为9.3%（95%CI=1.8%~21.1%）与3.9%（95%CI=1.2%~7.6%），结果显

示NA联合IFNα治疗组HBeAg阴转率较NA单药治疗组并未更高，进一步分析原因是NA单药治疗组患者疗程显著长于联合治疗组，提示足够长的疗程对HBeAg阴转率提高意义较大。

2.3.4 HBeAg血清转化率

2.3.4.1 汇总转化率 13篇文献合计报道700例患者，其中63例HBeAg血清转化，汇总转化率为8.0%（95%CI=3.5%~13.8%），异质性I^2=81.028%，P=0.000，见图5。

2.3.4.2 不同抗病毒疗程HBeAg转化率 24周、48周、96周抗病毒疗程HBeAg血清转化率分别为1.9%（95%CI=0.0%~6.0%）、4.8%（95%CI=2.3%~8.0%）与24.0%（95%CI=14.3%~35.1%），提示随着抗病毒疗程延长，HBeAg血清转化率明显增加。

2.3.4.3 不同抗病毒治疗方案HBeAg转化率 NA单药治疗组与NA+IFNα联合治疗组HBeAg转化率分别为5.4%（95%CI=1.8%~10.4%）与8.1%（95%CI=0.3%~22.1%），提示在疗程相同或相近情况下，NA+IFNα联合治疗比较NA单药治疗更能够提高HBeAg血清学转化率。

2.3.5 HBeAg阳性患者HBV DNA血清阴转率

13篇文献报道738例患者，其中500例达到了HBV DNA阴转，汇总阴转率为70.1%（95%CI=53.0%~84.8%），异质性I^2=95.397%，P=0.000。

2.4 安全性分析

8篇文献报道494例患者，其中28例发生药物相关性严重不良事件或因不良事件退出研究事件，合并发生率为5.4%（95%CI=0.0%~10.0%），异质性I^2=65.057%，P=0.005。详见表3。根据抗病毒方案进一步行亚组分析发现：NA单药治疗不良事件发生率为1.6%（95%CI=0.2%~5.5%），IFNα单药治疗的不良事件发生率为6.4%（95%CI=2.8%~11.0%），NA+IFNα联合治疗不良事件发生率9.3%（95%CI=0.0%~32.1%），不良事件主要见于NA+IFNα联合治疗方案组，提示NA单药治疗组安全性较联合治疗组高。

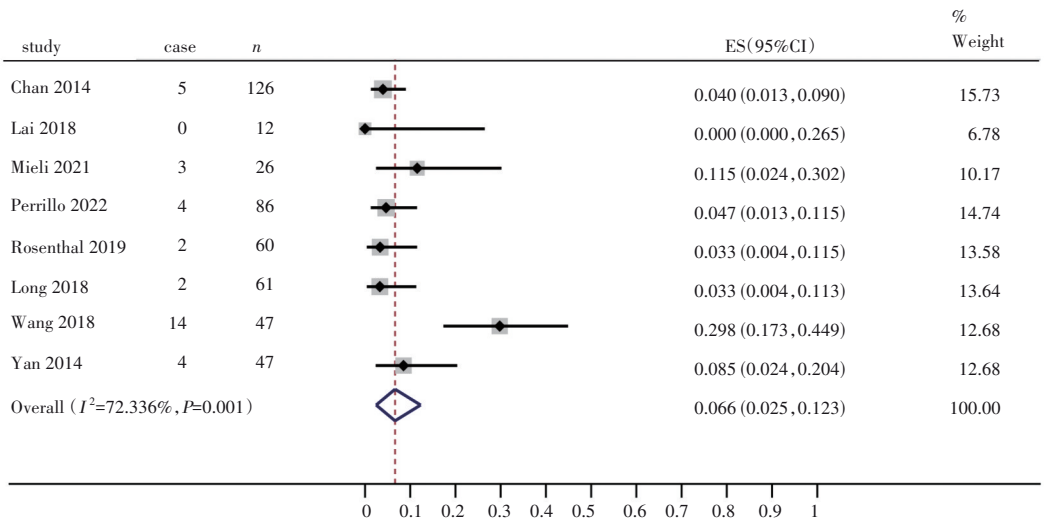


图4 汇总HBeAg阴转率森林图

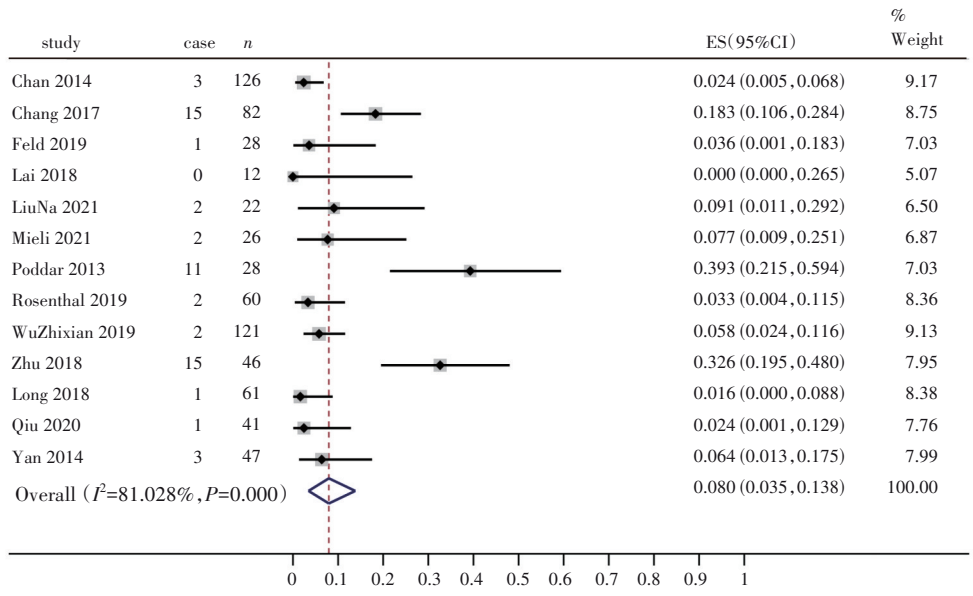


图5 HBeAg血清汇总转化率

2.5 发表偏倚

根据HBsAg汇总清除率、HBsAg汇总转化率，e抗原汇总阴转率、e抗原汇总血清学转化率、HBV DNA汇总阴转率及不良事件汇总发生率绘制漏斗图，漏斗图主要集中在中部和上部，左右整体相对比较对称。再根据上述结果完善egger检验，结果提示：HBsAg汇总清除率egger检验P=0.448，提示无明显发表偏倚；HBsAg汇总转化率egger检验P=0.896，提示无明显发表偏倚；HBeAg汇总阴转率egger检验P=0.565，提示无明显发表偏倚；汇总e抗原血清学转换率P=0.468，提示无明显发表偏倚；汇总HBV DNA阴转率P=0.812，提示无明显发表偏倚；汇总不良事件发生率P=0.129，提示无明显发表偏倚。综合上述结果，提示该研究存在较低发表偏倚。

3 讨 论

目前，CHBVC抗病毒治疗的有效性与安全性依然受到国内外广泛质疑[34]。作者采用Meta分析当前文献结果是令人鼓舞的：CHBVC HBsAg总体清除率与总体转化率分别为20%与15.3%，HBeAg阴性患者HBsAg清除率与转化率分别达到52.9%与38.2%，优于HBeAg阳性患者。而HBeAg阴性患者中HBV DNA<2 000 IU/mL组的HBsAg清除率与转化率分别为45.6%与34.5%，HBV DNA<20 IU/mL组的HBsAg清除率与转化率可达59.9%与49.4%，HBV DNA<20 IU/mL的HBeAg阴性患者疗效优于HBV DNA<2 000 IU/mL的HBeAg阴性患者。文献显示，HBeAg阴性CHBVC多为IFNα单药治疗，提示HBV低复制状态、机体高应答状态的非活动性乙型肝炎表面抗原携带状态患者接受IFNα治疗预期疗效较好。

作者对免疫耐受期CHBVC患者抗病毒治疗文献分析重点关注了HBeAg血清阴转率及其转化率、HBV DNA血清阴转率、抗病毒治疗方案与疗程对疗效的影响等关键指标，结果显示：HBeAg总体阴转率为6.6%，192周疗程HBeAg阴转率可达8.8%；更有意义的是，即使NA单药治疗、但足够长疗程患者HBeAg阴转率也可以达到9.3%，显著优于短疗程的联合治疗方案，提示长疗程抗病毒治疗可以显著提高HBeAg阴转率；HBeAg总体转化率为8.0%；96周与24周疗程转化率分别为24%与1.9%；NA+IFNα联合治疗与NA单药治疗HBeAg转化率分别为8.1%与5.4%，提示长疗程与NA+IFNα联合治疗可以提高HBeAg血清学转化率；HBV DNA总体阴转率为70.1%，提示积极的抗病毒治疗可以控制大多数该类患者体内HBV的高复制状态，减少HBV相关不良事件的发生率。

在抗病毒治疗安全性方面，CHBVC抗病毒药物相关不良事件发生率为5.4%，常见的是甲功异常[10,15,17-18]，包括甲亢、甲减及TPOAb升高。此外，外周血血小板及白细胞减少也较常见[10,16]。大多数不良事件与IFNα关系密切[10,15,17-18]，并且疗程越长发生率越高；因此，文献提示采用IFNα抗病毒治疗（无论是单用还是联合方案），24周无应答的患者可尽早考虑更换药物或停止治疗，避免药物相关严重不良事件发生。

本次Meta分析还发现，目前CHBVC临床研究存在较多问题。①前瞻性、多中心RCT研究很少，完善的队列研究也不多。②纳入标准、疗效评价指标与方法不统一。③病例数较少、疗程较短。究其原因，与目前国际国内指南积极性缺陷、医务人员认识觉悟与诊疗水平参差不齐、患者及其家属经济能力与认知程度等关系密切。这些问题不仅对临床研究的科学性有一定影响，还与亿万CHBVC患者的生存与预后关系密切。

总之，CHBVC采用NA或IFNα抗病毒治疗安全、有效，尤其是长疗程、联合治疗对HBV复制和表达的抑制疗效更佳，适于临床推广应用，让更多CHBVC受益。

参 考 文 献

[1] 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（2022年版）[J]. 中华肝脏病杂志，2022，30（12）：1309-1331.
Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B（version 2022）[J]. Chin J Hepatol，2022，30（12）：1309-1331.

[2] 颜成果，姚云清，毛晓琴. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒携带者近期疗效观察[J]. 中华肝脏病杂志，2014，22（12）：900-903.
Yan CG，Yao YQ，Mao XQ. Effective antiviral therapy with entecavir in chronic hepatitis B virus carriers[J]. Chin J Hepatol，2014，22（12）：900-903.

[3] 龙 琴，姚云清，颜成果. 慢性乙型肝炎病毒携带者抗病毒治疗必要性的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志，2016，24（6）：465-468.
Long Q，Yao YQ，Yan CG. Research advances in necessity of antiviral therapy for chronic hepatitis B virus carriers[J]. Chin J Hepatol，2016，24（6）：465-468.

[4] 龙 玲，姚云清，汪 燕，等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒携带者疗效的免疫学观察[J]. 重庆医科大学学报，2018，43（7）：961-968.
Long L，Yao YQ，Wang Y，et al. Immunological observation of the efficacy of entecavir antiviral therapy in chronic hepatitis B virus carriers[J]. J Chongqing Med Univ，2018，43（7）：961-968.

[5] 汪 燕. 慢性乙肝病毒携带者抗病毒长期疗效观察[D]. 重庆：重庆医科大学，2018.
Wang Y. The long term effective antiviral therapy in asym ptomatic chronic hepatitis B virus carrier[D]. Chongqing：Chongqing Medical University，2018.

[6] 邱天霁，姚云清，江 萍，等. AsC与CHB患者抗病毒治疗后免疫学相关细胞因子的变化及临床意义[J]. 四川大学学报（医学版），2020，51（1）：122-126.
Qiu TJ，Yao YQ，Jiang P，et al. Changes and clinical significance of

immunology-related cytokines in patients with AsC and CHB after antiviral therapy [J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2020, 51(1): 122-126.

[7] 袁春燕，姚云清. 非活动性乙型肝炎表面抗原携带状态的抗病毒治疗研究现状[J]. 中华传染病杂志，2022，40(4)：252-256.
Yuan CY, Yao YQ. Research status of antiviral therapy for inactive hepatitis B surface antigen carrying state[J]. Chin J Infect Dis, 2022, 40(4): 252-256.

[8] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. BMJ, 2021, 372: n71.

[9] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The NewcastleOttawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[EB/OL]. (2021-05-03)[2023-06-18]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

[10] Cao ZH, Liu YL, Ma LN, et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1058-1066.

[11] Chan HLY, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA[J]. Gastroenterology, 2014, 146(5): 1240-1248.

[12] Chang Y, Choe WH, Sinn DH, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment for patients with hepatitis B virus (HBV) e Antigen-Positive chronic HBV genotype C infection: a nationwide, multicenter, retrospective study[J]. J Infect Dis, 2017, 216(11): 1407-1414.

[13] Chen XB, Liu FF, Shu FL, et al. Peginterferon alfa-2b combined with tenofovir disoproxil fumarate induced high clinical cure rate in inactive chronic hepatitis B virus carriers[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(5): 101723.

[14] Feld JJ, Terrault NA, Lin HH S, et al. Entecavir and peginterferon alfa-2a in adults with hepatitis B e antigen-positive immune-tolerant chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2019, 69(6): 2338-2348.

[15] Huang Y, Qi M, Liao CJ, et al. Analysis of the efficacy and safety of PEGylated interferon-α2b treatment in inactive hepatitis B surface antigen carriers[J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(4): 2323-2331.

[16] Lal BB, Sood V, Khanna R, et al. Pegylated interferon-based sequential therapy for treatment of HBeAg reactive pediatric chronic hepatitis B-First study in children[J]. Indian J Gastroenterol, 2018, 37(4): 326-334.

[17] Li H, Liang S, Liu LL, et al. Clinical cure rate of inactive HBsAg carriers with HBsAg <200 IU/ml treated with pegylated interferon[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1091786.

[18] Lim S G, Lee G H, Dan Y Y, et al. HBsAg loss in inactive chronic hepatitis B carriers is dependent on level of qHBsAg and interferon response: A randomised control trial[J]. Hepatology, 2019, 70: 128.

[19] Liu N, Yang N, Ma WQ, et al. Efficacy of antiviral treatment in liver biopsy-proven immune-tolerant chronic hepatitis B patients: a retrospective cohort study[J]. Front Med, 2021, 8: 655530.

[20] 周淋淋，秦　波. 聚乙二醇干扰素治疗非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带者疗效预测[J]. 中国感染与化疗杂志，2020，20(4)：374-378.
Zhou LL, Qin B. Outcome of inactive HBsAg carriers after treatment with pegylated interferon[J]. Chin J Infect Chemother, 2020, 20(4): 374-378.

[21] Li MH, Xie Y, Zhang L, et al. Hepatitis B surface antigen clearance in inactive hepatitis B surface antigen carriers treated with peginterferon alfa-2a[J]. World J Hepatol, 2016, 8(15): 637-643.

[22] Mieli-Vergani G, Bansal S, Daniel JF, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus lamivudine or entecavir in children with immune-tolerant chronic hepatitis B[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021, 73(2): 156-160.

[23] Perrillo R, Lin HS, Schwarz KB, et al. Changes in serum hepatitis B surface and e antigen, interferon-inducible protein 10, and aminotransferase levels during combination therapy of immune-tolerant chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2022, 76(3): 775-787.

[24] Poddar U, Yachha SK, Agarwal J, et al. Cure for immune-tolerant hepatitis B in children: is it an achievable target with sequential combo therapy with lamivudine and interferon?[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(5): 311-316.

[25] Rosenthal P, Ling SC, Belle SH, et al. Combination of entecavir/peginterferon alfa-2a in children with hepatitis B e antigen-positive immune tolerant chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2019, 69(6): 2326-2337.

[26] Wu FP, Lu R, Liu YX, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha monotherapy in Chinese inactive chronic hepatitis B virus carriers [J]. Liver Int, 2021, 41(9): 2032-2045.

[27] Wu ZX, Chen FS, Zhou XL, et al. Tenofovir and telbivudine combination therapy rapidly decreases viral loads in immune-tolerant chronic hepatitis B patients awaiting assisted reproduction: an open-label, randomized, controlled study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(7): 832-835.

[28] Yu HB, Ma LN, Liu YL, et al. Changes in lymphocyte surface expression of CD8 and CD38 molecules in peripheral blood of inactive HBsAg carriers following pegylated interferon a-2a therapy[J]. Chin J Hepatol, 2013, 21(12): 895-898.

[29] Zeng QL, Yu ZJ, Shang J, et al. Short-term peginterferon-induced high functional cure rate in inactive chronic hepatitis B virus carriers with low surface antigen levels[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(6): ofaa208.

[30] Zhang WC, Xing MY, Sun WJ, et al. Early clinical efficacy of pegylated interferon treatment in patients with different phases of chronic HBV infection: a real-world analysis[J]. J Viral Hepat, 2023, 30(5): 427-436.

[31] 赵海东，陈灵峰，林巧欣，等. 聚乙二醇干扰素α短期治疗HBsAg水平极低的非活动性HBsAg携带者的疗效观察[J]. 肝脏，2020，25(9)：937-939.
Zhao HD, Chen LF, Lin QX, et al. The efficacy of short-term treatment with Peg-interferon α for inactive hepatitis B surface antigen carriers with extremely low HBsAg levels[J]. Chin Hepatol, 2020, 25(9): 937-939.

[32] Zhu SS, Zhang HF, Dong Y, et al. Antiviral therapy in hepatitis B virus-infected children with immune-tolerant characteristics: a pilot open-label randomized study[J]. J Hepatol, 2018, 68(6): 1123-1128.

[33] 贾庆宇，刑军彪，聂志红. 中西医结合治疗慢性乙型肝炎病毒携带者65例临床观察[J]. 湖南中医杂志，2016，32(12)：13-15.
Jia QY, Xing jb, Nie ZH. Clinical effect of integrated traditional Chinese and Western medicine therapy in treatment of chronic hepatitis B virus carriers: an analysis of 65 cases[J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2016, 32(12): 13-15.

[34] 侯金林，魏　来，王贵强，等. 乙型肝炎临床治愈：共识与争议[J]. 中华肝脏病杂志，2020，28(8)：636-639.
Hou JL, Wei L, Wang GQ, et al. Clinical cure of hepatitis B: consensus and controversy[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(8): 636-639.

（责任编辑：周一青）