论著

HBsAg 和 HBV DNA 水平早期预测 HBeAg 阴性的慢性乙肝患者聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗应答

Early On-Treatment Prediction of Response to Peginterferon Alfa-2a for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Using HBsAg and HBV DNA Levels

Vincent Rijckborst,[1*] Bettina E. Hansen,[1,2*] Yilmaz Cakaloglu,[4] Peter Ferenci,[5] Fehmi Tabak,[6] Meral Akdogan,[7] Krzysztof Simon,[8] Ulus S. Akarca,[9] Robert Flisiak,[10] Elke Verhey,[1] Anneke J. Van Vuuren,1 Charles A. B. Boucher,[3] Martijn J. ter Borg,[1] and Harry L. A. Janssen[1]

郑慧珂 译　侯金林 审校

聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗 HBeAg 阴性的慢性乙肝患者仅有小部分人获得持久应答 (SR)。本研究探讨 HBeAg 阴性的慢性乙肝患者接受聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗早期血清 HBsAg 水平在预测持久应答中的作用。该研究纳入了 107 例病人，这些病人均来自一项国际多中心临床试验，其中，53 例病人接受聚乙二醇干扰素 α-2a 单药治疗，54 例病人接受聚乙二醇干扰素 α-2a 联合利巴韦林治疗。用美国雅培试剂分别在基线、治疗第 4、8、12、24、36、48 周以及随访期 60 周和 72 周检测血清中 HBsAg 的定量。总体，24 位病人 (22%) 获得了 SR，即在 72 周时血清 HBV DNA<10,000 拷贝 /mL，且 ALT 水平恢复到正常。获得 SR 的病人与未获得 SR 的病人相比其基线人口学特征无显著性差别。但是，从治疗第 8 周开始 SR 病人的 HBsAg 水平下降明显，而未获得 SR 的病人 HBsAg 水平只有轻微的下降。虽然如此，单用 HBsAg 水平来预测 SR 有其局限性 (受试者工作特征曲线下面积在 4 周、8 周和 12 周分别是 0.59、0.56、0.59)。HBsAg 水平结合 HBV DNA 水平能够最佳预测 SR(12 周时受试者工作特征曲线下面积是 0.74)。在 20 例 (20%)HBsAg 水平无下降并且 HBV DNA 水平下降小于 2 log 拷贝 / mL 的病人中无一例获得 SR(阴性预测值是 100%)。结论：HBeAg 阴性的慢性乙肝患者在聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗过程中可以根据 12 周时血清中 HBsAg 和 HBV DNA 相对于基线期下降的程度制定一个明确的终止治疗的指标。HBsAg 定量结合 HBV DNA 水平可以预测 HBeAg 阴性的慢性乙肝患者是否适合继续聚乙二醇干扰素 α-2a 的治疗。(HEPATOLOGY 2010;52:454-461)

全世界有 3.5-4.0 亿乙肝病毒 (HBV) 慢性感染者，每年造成 100 万人死亡 [1]。一般认为，HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 (CHB) 是 CHB 的后期阶段，因其高流行性而引起关注 [2]。与 HBeAg 阳性病人相比，HBeAg 阴性的 CHB 患者很少会出现自发病毒学清除，而且比较容易进展成各种严重并发症，因此，HBeAg 阴性病人往往更需要采取治疗干预 [3]。

在过去的十年内，我们在 CHB 的治疗方面取得了突飞猛进的进展。但是，对于 HBeAg 阴性的乙肝病人的治疗仍然是一个难题。核苷 (酸) 类似物能够持续的抑制 HBeAg 阴性 CHB 病人病毒复制，而且病人有良好的耐受性 [4,5]，但不能明确是否能停药及何时停药 [6-8]。与核苷 (酸) 类似物相比，HBeAg 阴性的 CHB 患者用聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗一年可以

Abbreviations: AIC, Akaike's information criterion; ALT, alanine aminotransferase; AUC, area under the receiver operating characteristic curve; cccDNA, covalently closed circular DNA; CHB, chronic hepatitis B; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; SR, sustained response.

From the Departments of [1]Gastroenterology and Hepatology, [2]Biostatistics, [3]Virology, Erasmus MC–University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; [4]Department of Gastroenterohepatology, Istanbul University Medical School, Istanbul, Turkey; [5]Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine 3, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; [6]Department of Infectious Diseases, Istanbul University Cerrahpasa Medical School, Istanbul, Turkey; [7]Department of Gastroenterology, Turkiye Yuksek lhtisas Hospital, Ankara, Turkey; [8]Department and Clinic of Infectious Diseases, Hepatology and Acquired Immune Deficiencies, Medical University Wroclaw, Wroclaw, Poland; [9]Department of Gastroenterology, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey; and [10]Department of Infectious Diseases and Hepatology, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland.

Received November 20, 2009; accepted April 11, 2010.

The Foundation for Liver Research (Rotterdam, the Netherlands) was the study initiator and sponsor. F. Hoffmann-La Roche, Ltd. (Basel, Switzerland), supplied the drugs and financial support.

**These authors contributed equally to this work.*

Address reprint requests to: Harry L. A. Janssen, M.D., Ph.D., Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC–University Medical Center, Gravendijkwal 230, Room Ha 204, 3015 CE Rotterdam, the Netherlands. E-mail: h.janssen@erasmusmc.nl; fax: t31 (0) 10 436 5916.

Copyright © 2010 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/hep.23722

Potential conflict of interest: Dr. Ferenci is a consultant for, advises, is on the speakers' bureau of, and received grants from Roche. Dr. Janssen is a consultant for and received grants from Roche, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough, Novartis, and Gilead. Dr. Flisiak received grants from Roche.

获得治疗后的持久应答[9,10]。但是，聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗常常会有副作用，而且只是一少部分病人最终获得了 SR。所以，应在治疗过程中尽可能早地判断哪些病人将会受益于聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗。

HBV DNA 定量作为病毒复制的标志被广泛用来评价核苷 (酸) 类似物的疗效。但是，通过 HBV DNA 水平预测聚乙二醇干扰素 α-2a 的治疗应答是困难的[11,12]。目前的检测技术已经能够进行 HBsAg 的定量。肝脏中的 cccDNA 是病毒复制的模板，而血清中 HBsAg 的浓度似乎可以反应肝脏中 cccDNA 的水平[13,14]。最近几项研究结果表明血清中 HBsAg 水平也许可以预测聚乙二醇干扰素 α-2a 为基础的治疗的疗效[15-17]。我们此项研究的目的是为了证实：聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗 HBeAg 阴性的 CHB 患者过程中早期的 HBsAg 和 HBV DNA 水平对持久应答的预测作用。

病人和方法

病人

来自一项研究者发起的有 133 例病人的多中心随机双盲对照临床试验。在这项研究中病人按 1:1 随机分为两组，一组接受聚乙二醇干扰素 α-2a 180 μg 1 次 / 周注射联合利巴韦林 1000 mg(体重 <75 kg)/1200 mg(体重≥ 75 kg)QD 治疗，另一组病人接受聚乙二醇干扰素 α-2a 180 μg 1 次 / 周注射联合安慰剂 QD 治疗。疗程是 48 周，之后随访观察 24 周，病人每 4 周接受一次门诊随访。对病人血清 HBsAg 水平进行定量检测。按照研究方案治疗并且最后完成随访的病人被纳入到我们当前的研究，共 107 例。

入组标准：HBsAg 阳性至少 6 个月，入组前 2 个月内至少有两次 HBeAg 阴性并 HBeAb 检测阳性，和两次 1.5 ULN<ALT<10 ULN，一次 HBV DNA>100,000 拷贝 /mL(17,143 IU/mL)。排除标准：入组前 6 个月内接受过抗病毒治疗或免疫抑制剂治疗，合并 HCV/HDV/HIV 感染，患有其他获得性的或者遗传性的肝脏疾病，曾经有过黄疸或者失代偿性肝病。研究遵循赫尔辛基宣言。所有病人均签署知情同意书。

实验室检测

病人在基线期、治疗期 4、8、12、24、36、48 周以及随访期 60 周和 72 周分别进行血清 HBsAg 的定量检测，检测方法是美国雅培表面抗原定量检测法 (Abbott Lab：线性范围是 0.05-250 IU/mL)[18]。同时在这些时间点进行 HBV DNA 定量检测，方法是 TaqMan PCR assay (TaqMan HBV assay，罗氏诊断；检测下限是 35 拷贝 /mL 即 6 IU/mL)。另外，每次回访都在当地抽血进行 ALT 的检测，检测遵循标准程序。HBV 基因型用 INNO-LiPA 检测法检测 (Innogenetics)。

肝脏组织学

每个病人都有入组前一年内的肝脏穿刺结果。用 Ishak 评分系统来评估肝脏炎症的等级 (范围 0-18) 和肝脏纤维化的程度 (范围 0-6)[19]。

统计学分析

我们根据欧洲肝病协会指南将原来研究中定义的最重要的研究终点 SR 重新定义为：在随访结束时 (72 周)HBV DNA<10,000 拷贝 /mL(1714 IU/mL)，并且 ALT 水平恢复正常[20]。用单变量逻辑回归分析的方法分析基线期各种因素与 SR 的关系。用逻辑回归分析技术来分析 HBsAg 和 HBV DNA 水平以及 ALT 水平在治疗早期的预测作用。用受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 来对识别力进行定量。识别力能够判断哪些病人将会获得 SR，而哪些病人将不会获得 SR。通过结合 AUC 和 Akaike's 信息标准 (AIC) 来评估最佳模型。然后，通过解释性图表和最大卡方检验方法来确定治疗过程中血清 HBsAg 和 HBV DNA 最佳临界值，以其作为临床治疗是否停药的标准[21]。统计学分析所用的软件是 SPSS 15.0(SPSS, Inc, Chicago, IL) 和 SAS 9.2(SAS Institute, Inc, Cary, NC)。所有的统计学检验都是双侧的，P 值取 0.05。

结果

SR 率

107 位病人中有 24 位 (22%) 获得了 SR。聚乙二醇干扰素 α-2a 单药治疗组和聚乙二醇干扰素 α-2a 联合利巴韦林治疗组获得 SR 的人数分别为 14/53(26%) 和 10/54(19%)，P=0.33。因此进一步将两组病人放在一起分析。在获得 SR 的 24 位病人中有一位病人出现了 HBsAg 的血清学转换。

基线期的特点

107 位病人基线期的特点如表 1 所示。治疗前平均血清 HBsAg 水平是 3.8 log IU/mL(范围 =1.1-5.0 log IU/mL)。血清 HBV DNA 水平是 6.8 log 拷贝 /mL

表 1. 基于持久应答 (SR) 的基线特征

特征	所有患者 (n=107)	SR+(n=24)	SR-(n=83)	*P* 值
年龄，岁 (均值 [SD])	42 (10)	41 (11)	42 (10)	0.59
男性 (n[%])	77 (72.0)	16 (66.7)	61 (73.5)	0.51
种族 [n (%)]				0.73
白种人	102 (95.3)	23 (95.8)	79 (95.2)	
其他	5 (4.7)	1 (4.2)	4 (4.8)	
HBV 基因型 [n (%)]				0.13
A	15 (14.0)	0	15 (18.1)	
D	85 (79.4)	23 (95.8)	62 (74.7)	
其他 / 混合	7 (6.5)	1 (4.2)	6 (7.2)	
ALT(中位数 [IQR])*	2.3 (1.6-4.1)	2.0 (1.7-3.9)	2.3 (1.6-4.1)	0.82
HBV DNA，log 拷贝 /mL(均值 [SD])	6.8 (1.2)	6.9 (1.2)	6.7 (1.2)	0.52
HBsAg，log IU/mL(均值 [SD])	3.8 (0.5)	3.8 (0.4)	3.8 (0.6)	0.80
肝脏坏死性炎症 (中位数 [IQR])	5 (4-7)	5 (4-6)	5 (4-7)	0.52
肝脏纤维化 (中位数 [IQR])	3 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-3)	0.57
肝硬化 [n (%)]†	3 (2.8)	0	3 (3.6)	1.0

缩写：IQR，四分位间距；SD，标准差。

* 正常范围上限的倍数。

† Ishak 纤维化评分 5-6。

(范围 =4.3-9.5 log 拷贝 /mL)。两个指标在筛选期均保持稳定。基线期 HBsAg 水平与其他因素之间没有明显的相关性。这些因素包括 HBV DNA 水平、ALT 水平、基因型、年龄、性别、体重指数和肝脏组织学。获得 SR 和未获得 SR 的病人其基线期特点是具有可比性的，包括年龄、性别、基因型、ALT 水平、HBV DNA 水平、HBsAg 水平和肝脏炎症及肝纤维化评分。

治疗期和随访期血清 HBsAg 水平和 HBV DNA 水平

总体来看，治疗 48 周时血清 HBsAg 的平均浓度明显下降 (与基线期相比平均下降了 0.47 log IU/mL，*P*<0.001)。在随访期 HBsAg 水平维持在治疗结束时的水平 (与基线期相比平均下降了 0.52 log IU/mL，*P*<0.001)。在治疗期间 HBV DNA 水平也明显下降 (与基线期相比 48 周时下降了 3.29 log 拷贝 /mL，*P*<0.001)。与 HBsAg 相反，治疗终止后 HBV DNA 水平出现反弹 (与基线期相比 72 周时下降了 1.55 log 拷贝 /mL，*P*=0.004)。

把所有时间点的样本放在一起分析，HBsAg 水平和 HBV DNA 水平之间有弱的相关性 (r=0.35，*P*<0.001)。但是从基线到 12 周 HBsAg 水平和 HBV DNA 水平之间没有相关性 (r<0.15，*P*>0.11)。而在治疗结束时两者的相关性明显增强 (48 周；r=0.36，*P*<0.001)，而且在随访结束时相关性进一步增强 (72 周；r=0.53，*P*<0.001)。

血清 HBsAg 水平和 HBV DNA 水平与治疗反应的关系

获得 SR 和未获得 SR 的病人的 HBsAg 下降趋势如图 1A 所示。治疗 8 周时两组病人 HBsAg 水平均保持稳定。但是从 8 周往后，24 位获得 SR 的病人的 HBsAg 水平明显下降，而未获得 SR 的病人其 HBsAg 水平仅轻微的下降 (用多重检验对 8 周以后的各个时间点进行校正分析后 *P*<0.05)。

从基线期开始 HBV DNA 水平的下降趋势如图 1B 所示。与 HBsAg 水平的变化不同的是 HBV DNA 水平在治疗 4 周时即有明显的下降。虽然获得 SR 的病人 HBV DNA 水平下降更明显 (用多重检验校正方法分析所有时间点的获得 SR 和未获得 SR 的病人的 HBV DNA 下降趋势 *P*<0.01)，但是未获得 SR 的病人 HBV DNA 水平也有明显的下降。

治疗期间，获得 SR 和未获得 SR 两组病人的 ALT 水平变化是相同的，对 SR 没有预测作用。

SR 的预测

分别在治疗 4 周、8 周和 12 周时分析血清 HBsAg 水平、HBV DNA 水平和最终获得 SR 之间的关系。HBsAg 和 HBV DNA 的下降水平与 SR 的相关性要优于 HBsAg 和 HBV DNA 本身的水平。HBsAg 和 HBV DNA 下降趋势的受试者工作特征曲线如图 2 所示。逻辑回归分析表明，治疗 4 周和 8 周时 HBsAg 的下降水平与 SR 没有相关性。治疗 12 周时

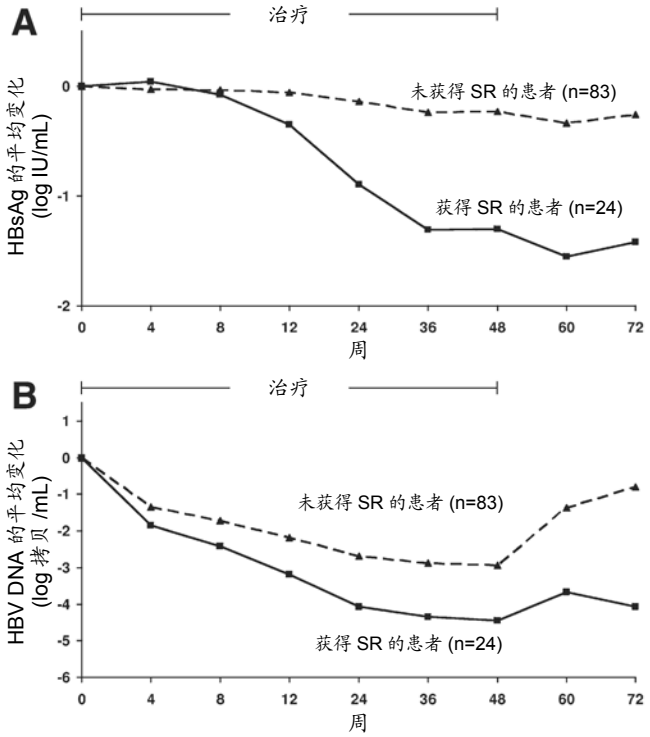

图 1. 获得 SR 的患者和未获得 SR 的患者对比：(A) 和基线比较 HBsAg 的平均变化；(B) 和基线比较 HBV DNA 的平均变化。

HBsAg 的下降水平与 SR 有明显的相关性。但是，总体看来识别力仍然不是很满意 (4 周、8 周、12 周的 AUC 分别是 0.54、0.56、0.69)。

与 HBsAg 的下降水平相反，HBV DNA 下降水平早在治疗 4 周时就与 SR 表现出相关性，而且预测 SR 的作用要优于 4 周、8 周、12 周时 HBsAg 的下降水平。但基于 AUC 和 AIC 的最佳模式是 HBsAg 和 HBV DNA 下降水平的联合 (12 周时 AUC=0.74)。与 12 周相比 24 周时其预测作用并没有明显提高。用逻辑回归分析的结果是治疗方案与 SR 之间并没有相关性 (所有时间点 $P \geq 0.35$)。

治疗指南

为了寻找一个对临床有用的指导方针，我们制定了一个 12 周时 HBsAg 和 HBV DNA 联合下降趋势的最佳临界值。我们的目的是寻找一个明确的停药原则，使那些不太可能获得 SR 的病人终止治疗，但同时保证 95% 可能获得 SR 的病人进行聚乙二醇干扰素 α-2a 的治疗。其中 102 位病人血清标本可以检测 12 周时 HBsAg 和 HBV DNA 的下降水平。我们根据 12 周时 HBsAg 水平是否下降和 / 或 HBV DNA 下降水平是否≥ 2 log 拷贝 /mL 将病人分为四组。表 3 显示了这四组病人获得 SR 的几率。HBsAg 水平无下降且 HBV DNA 下降水平 <2 log 拷贝 /mL 的病人 (占研究人数的 20%) 无一人获得 SR(阴性预测值为 100%)。相反，HBsAg 水平下降且 HBV DNA 下降水平 ≥2 log 拷贝 /mL 的病人有 39% 获得 SR，是总体 SR 率 (22%) 的将近两倍。只有 HBsAg 水平下降的病人有 25% 获得了 SR。只有 HBV DNA 下降水平 ≥2 log 拷贝 /mL 的病人有 24% 获得了 SR。两个治疗组 (聚乙二醇干扰素 α-2a 单药治疗组与聚乙二醇干扰素 α-2a 联合利巴韦林治疗组) 分别进行分析，在 12 周时 HBsAg 和 HBV DNA 也有明确的临界值。

讨论

HBeAg 阴性的 CHB 病人是一个难治的群体，他们发生肝脏相关的并发症的危险性很高 [3]。主要的临床治疗指南均把聚乙二醇干扰素 α-2a 和核苷 (酸) 类似物列为初治治疗药物 [20,22,23]。但具体到个人的最佳选择仍然有争议。因为 HBeAg 阴性的 CHB 病人在停止治疗后出现反弹的可能性比 HBeAg 阳性的 CHB 病人高。所以聚乙二醇干扰素 α-2a 不常用于 HBeAg 阴性的 CHB 病人的治疗。但是聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗应该用于那些有很大可能性获得治疗应答的 HBeAg 阴性的 CHB 病人，因为他们可以在明确的治疗疗程后获得 SR。虽然如此，核苷 (酸) 类似物长期或无明确治疗疗程的治疗也是可能的。遗憾的是，与 HBeAg 阳性的 CHB 病人相比，关于基线期预测聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗应答的因素的定义是很少的 [24,25]。我们的一项研究报道了基线期 HBV DNA 水平、ALT 水平、年龄、性别以及基因型与聚乙二醇

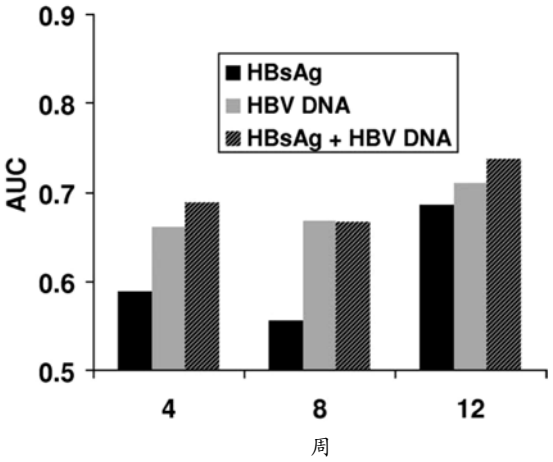

图 2. 预测 SR 的基于基线的 HBsAg 减低、HBV DNA 减低以及两者联合减低的 AUC。

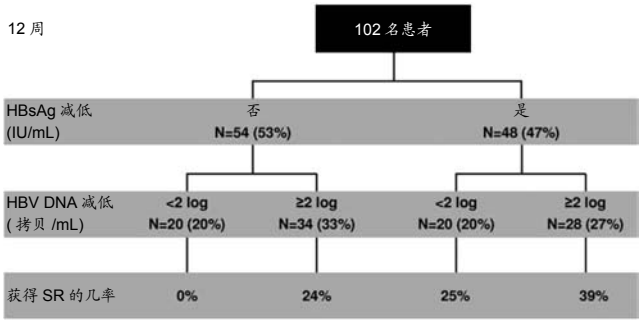

图 3.　获得 SR 的几率，基于治疗 12 周时和基线比较 (1) HBsAg 的减低以及 (2) HBV DNA 减低≥ 2 log 拷贝 /mL。

干扰素 α-2a(单药或联合拉米夫定) 治疗应答有明显的相关性 [26]。但我们的患者人群研究并没有证实这一点。最近，聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗 HBeAg 阴性的 CHB 病人的研究都把重点放在证实一些能够预测治疗应答的标志上 [15-17]。

我们的研究发现在聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗 HBeAg 阴性的 CHB 病人的早期阶段仅仅基于 HBsAg 水平来准确预测 SR 是不可能的。但是治疗过程中 HBsAg 水平和 HBV DNA 水平联合起来时可以得出一个明确的终止治疗的原则。治疗 12 周时根据血清 HBsAg 水平无下降且 HBV DNA 下降 <2 log 拷贝 /mL，我们可以证实很大一部分病人 (占研究总数的 20%) 可以终止治疗。相反，12 周时血清 HBsAg 水平下降且 HBV DNA 下降≥ 2 log 拷贝 /mL 的病人有最大的可能性 (39%) 会获得 SR，这一组病人应该完成 48 周的治疗。因为他们最可能从治疗中获益。表 2 显示了基于最终获得 SR 的几率大小分为四组的病人是否继续治疗的建议。很明显，最终决定是否继续治疗还要基于医生的侧重点。医生应该综合考虑其他因素，如病人对药物的耐受等。另一个重要发现是在 12 周之前我们并不能制定临床指导原则，因为在前 8 周的治疗中 HBsAg 水平和 HBV DNA 水平的变化不能提供足够的证据。同样，决定是否继续治疗也不能太晚，因为与 12 周相比，24 周时预测 SR 的作用并没有更好一些。

治疗过程中 HBsAg 水平和 HBV DNA 水平的动态变化很明显是不相同的。HBV DNA 水平在整个治疗过程中一直是下降的，而 HBsAg 水平的下降则比较晚。在基线期和治疗的早期阶段，HBsAg 水平和 HBV DNA 水平是没有相关性的，这也进一步支持了 HBsAg 在预测 SR 中的辅助作用。聚乙二醇干扰素 α-2a 抗病毒和免疫调节的双重作用也许可以解释 HBsAg 的辅助作用。治疗过程中 HBV DNA 水平的下降大概反应了聚乙二醇干扰素 α-2a 的直接抗病毒作用。相反，HBsAg 水平的下降可能是聚乙二醇干扰素 α-2a 免疫调节作用的一个反应 / 标志。其免疫调节作用是通过诱导细胞毒性 T 细胞的活化从而逐渐清除被病毒感染的肝细胞 [27]。已经证实，血清 HBsAg 的下降反映了肝脏内 cccDNA 的下降。这与我们的发现也是一致的 [13,14]。

最近，有一项关于 48 位病人接受 48 周的干扰素治疗的队列研究报道，12 周和 24 周时 HBsAg 下降水平对持久病毒学应答 (HBV DNA<70 拷贝 /mL) 有很高的预测价值 [17]。在我们这项样本量 (研究人群来自随机对照临床试验) 更大的研究中并没有证实这一点。这可能是因为两项研究的应答率不同造成的。在 Moucari 的研究中 [17]，25% 的病人获得了持久的病毒学应答，其应答率比以往任何一项关于干扰素治疗 HBeAg 阴性的 CHB 病人的研究都高很多。这表明选择上的不平衡可能影响了这项回顾性研究的结果。

我们的研究把 SR 明确地定义为治疗 6 个月时 HBV DNA 水平 <10,000 拷贝 /mL 并且 ALT 水平恢复正常。有些人可能会争议说 HBV DNA 的下限应该更低一点。用敏感的 PCR 检测方法检测到治疗后 HBV DNA 阴性的确是一个主要的治疗终点 [28]。尽管如此，干扰素治疗的 HBeAg 阴性的 CHB 病人常常不能达到这些治疗终点。实际上，HBeAg 阴性的 CHB 病人治疗的另一个重要目标是转为 HBsAg 携带者。我们的治疗终点 (HBV DNA<10,000 拷贝 / mL 且 ALT 恢复正常) 似乎能够可靠的区分携带者与 HBeAg 阴性的 CHB 病人 [29]。另外，大样本研究表明，如果 HBeAg 阴性的 CHB 病人 HBV DNA<10,000 拷贝 /mL，那么他们发展为肝硬化和肝细胞癌的危险性降低 [30-32]。而且，HBV DNA 的临界值以及随访期限与最近的欧洲指南对干扰素治疗应答的定义和几项

表 2.　HBeAg 阴性 CHB 患者治疗 12 周时继续聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗的推荐意见

治疗 12 周 vs 基线			
HBsAg 减低	HBV DNA 减低 ≥ 2 log 拷贝 /mL	获得 SR 的几率	推荐意见
否	否	无	停止治疗
否	是	中	继续治疗
是	否	中	继续治疗
是	是	高	强烈推荐继续治疗

重要的关于干扰素治疗 CHB 的研究的随访期限分别是一致的 [10,20,33]。

我们的病人绝大多数是白种人，以 A 型和 D 型为主。感染 D 型的病人与感染其他基因型病毒的病人相比对以干扰素为基础的治疗应答似乎比较差，这也许可以解释为什么我们这项研究中病人的疗效欠佳 [9,10,26,34]。最近一项回顾性的研究分析了 264 位接受干扰素单药或联合拉米夫定治疗的 HBeAg 阴性的 CHB 病人，发现不同的基因型治疗前 HBsAg 的水平是不同的。感染 A 型和 D 型病毒的病人治疗前 HBsAg 的水平最高。虽然在治疗过程中所有基因型的 HBsAg 的水平都有所下降，但在 HBsAg 下降的病人中 D 型的人数最少 [35]。所以，研究中关于 HBsAg 水平下降的数据还需要进一步在B型和C型的病人中得到证实。

总之，我们的这项研究表明：联合检测治疗早期血清中 HBsAg 定量和 HBV DNA 水平可以决定哪些 HBeAg 阴性的 CHB 病人对 48 周的干扰素治疗是无应答的。对于治疗 12 周时血清 HBsAg 水平没有下降且 HBV DNA 下降 <2 log 拷贝 /mL 的病人应该停止干扰素的治疗，换用其他治疗方法。

参考文献

1. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 2008;359:1486-1500.
2. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. J Viral Hepat 2002;9:52-61.
3. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2001;34:617-624.
4. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354:1011-1020.
5. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008;359:2442-2455.
6. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. J Hepatol 2009;50:289-295.
7. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2673-2681.
8. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. J Hepatol 2000;32:300-306.
9. Rijckborst V, Ter Borg MJ, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. A randomized trial of peginterferon alfa-2a with or without ribavirin for HBeAg-negative chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 2010.
10. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004;351:1206-1217.
11. Farci P, Marcellin P, Lu ZM, Diago M, Lai MY, Gurel S. On-treatment predictors of sustained biochemical and virological response in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) treated with peginterferon alpha-2a (40kDa) (Pegasys(R)). J Hepatol 2005;42:S175.
12. ter Borg MJ, van Zonneveld M, Zeuzem S, Senturk H, Akarca US, Simon C, et al. Patterns of viral decline during PEG-interferon alpha-2b therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: relation to treatment response. HEPATOLOGY 2006;44:721-727.
13. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. Gastroenterology 2004;126:1750-1758.
14. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2006;44:675-684.
15. Gish RG, Lau DT, Schmid P, Perrillo R. A pilot study of extended duration peginterferon alfa-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 2007;102:2718-2723.
16. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. Antivir Ther 2007;12:73-82.
17. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAgnegative patients. HEPATOLOGY 2009;49:1151-1157.
18. Deguchi M, Yamashita N, Kagita M, Asari S, Iwatani Y, Tsuchida T, et al. Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay. J Virol Methods 2004;115:217-222.
19. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242.
21. Mazumdar M, Smith A, Bacik J. Methods for categorizing a prognostic variable in a multivariable setting. Stat Med 2003;22:559-571.
22. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int 2008;2:263-283.
23. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. HEPATOLOGY 2009;50:661-662.
24. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. Gastroenterology 2009;137:2002-2009.
25. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. J Hepatol 2008;49:634-651.
26. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. Gut 2007;56:699-705.
27. Peters M. Actions of cytokines on the immune response and viral interactions: an overview. HEPATOLOGY 1996;23:909-916.
28. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. Gastroenterology 2009;136:2169-2179.
29. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. Am J Gastroenterol 2003;98:2261-2267.
30. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73.
31. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130:678-686.
32. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. Gut 2008;57:84-90.
33. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAgpositive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2682-2695.
34. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. Gut 2005;54:1009-1013.
35. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2009;49:1141-1150.