

## • 专家建议 •

# 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议的若干补充

万谟彬 翁心华

《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议》(简称《专家建议》)是根据干扰素治疗慢性乙型肝炎的临床研究及国内有关专家意见制定的对干扰素应用的临床指导。2007 年《专家建议》在《中华传染病杂志》上发布,并于 2010 年进行了更新<sup>[1-2]</sup>。

《专家建议》确立了干扰素的适用人群及根据不良反应进行剂量调整或对症处理的方案等事宜。特别是在更新版《专家建议》中提出,根据治疗应答结果指导治疗(RGT)的基本原则及调整治疗的方案,加深了临床医师对干扰素个体化治疗慢性乙型肝炎的认识,对合理应用干扰素起了积极的指导作用。

《专家建议》提出的干扰素治疗方案具有较强的先进性、科学性和实用性。自发布以来不断得到更多新的循证证据的验证和充实。2012 年,有关专家再次举行了研讨会,回顾了干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展及临床需求,在遵循《专家建议》原则的前提下,对部分建议进行细化和补充,并对当前干扰素治疗的相关热点问题及探索进行综述,形成《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议的若干补充》,旨在进一步提高干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效。

## 一、干扰素治疗慢性乙型肝炎的治疗目标

慢性乙型肝炎发病的基本因素是持续的病毒复制和机体对病毒的免疫反应。免疫功能正常的人群感染 HBV 后能在短期内有效清除病毒,一般不发展为慢性感染。大多数慢性乙型肝炎患者存在对 HBV 的免疫反应缺陷,很难通过短期、自身免疫反应清除病毒。病程中患者反复出现肝脏炎症反应、坏死和纤维化,甚至最终进展为肝硬化和肝细胞癌。

为了延缓慢性乙型肝炎的进展,降低肝硬化、肝细胞癌的发生率,提高患者的生存率,慢性乙型肝炎治疗应追求更高的目标。2012 年欧洲肝病研究学会年会(EASL)慢性乙型肝炎指南对治疗终点进行了分级,强调应争取实现停药后持久应答——停药后持久的病毒学和生物化学应答、HBeAg 血清学转换甚至 HBsAg 清除或血清学转换。指南指出,理想的终点是停药后持久的 HBsAg 清除或不伴血清学转换<sup>[3]</sup>。HBsAg 是一项传统的检测指标,研究显示,血清 HBsAg 与肝内共价闭合环状 DNA 呈正相关,是受感染肝细胞的替代性指标,HBsAg 清除可实现慢性乙型肝炎的完全缓解与长期预后改善<sup>[4]</sup>。近年来,HBsAg 定量技术的发展进一步促进对慢性乙型肝炎治疗的理解与认识<sup>[5-6]</sup>。Tseng 等<sup>[7]</sup>在中国台湾进行一项长期随访研究,对 1068 例 HBeAg 阴性,HBV DNA <2000 IU/mL 的 HBV 携带者进行长达 13 年的随访。根据患者基线 HBsAg 水平,探讨其与发生 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎、肝炎发作与肝硬化之间的关系。研究结果显示,低 HBV DNA、ALT 正常,且 HBsAg 低水平者的疾病进展风险最小,这类患者的肝细胞癌年发生率仅为 0.03%;而仅 HBV DNA <2000 IU/mL,不考虑 ALT 水平或 HBV DNA <2000 IU/mL 且 ALT <40 U/mL 者,肝细胞癌发生率分别为 0.18% 和 0.1%。提示 HBsAg 定量水平是慢性乙型肝炎进展的独立预测因素,HBsAg 定量低水平可改善患者预后。满意的治疗终点为停药后持久病毒学应答(SVR)、HBeAg 血清学转换和生物化学应答,这一终点也可改善疾病进展。而对于无法实现 HBeAg 血清学转换的 HBeAg 阳性患者以及无法实现停药后 SVR(PCR 检测 HBV DNA 低于检测限)来改善预后<sup>[3]</sup>。

目前,慢性乙型肝炎的治疗策略是长期治疗

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2012.12.001

整理者单位:200433 上海市长海医院感染科(万谟彬);复旦大学附属华山医院传染科(翁心华)

抑制病毒复制,或通过有限疗程,增强机体免疫反应,提高患者清除病毒的能力。干扰素具有直接抗病毒和免疫调节的双重作用机制,因此可实现停药后 SVR 和 HBeAg 血清学转换,并可提高 HBsAg 清除的概率。

干扰素的基础研究和临床应用已有 50 余年的历史。研究证实,干扰素治疗慢性乙型肝炎在相对有限的疗程内,患者的 HBeAg 血清学转换率较高,停药后应答持久,复发率较低。近年来的聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究改变了以往普通干扰素研究中的不足,证实聚乙二醇干扰素治疗能实现较高的停药后持久应答。Cooksley 等<sup>[8]</sup>开展的国际多中心研究结果显示,聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 阳性患者比普通干扰素疗效更好,前者的联合应答率(HBeAg 血清学转换,HBV DNA 抑制且 ALT 复常)是后者的 2 倍(24% 比 12%, $P=0.036$ )。

越来越多的大规模临床研究证实聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效。Jassen 等<sup>[9]</sup>在欧洲开展的研究中,136 例 HBV 基因 A 型和 D 型为主的 HBeAg 阳性患者接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗 52 周,结束治疗后 6 个月的 HBeAg 血清学转换率为 29%。Lau 等<sup>[10-11]</sup>开展的以亚洲人为主的研究中,271 例 HBeAg 阳性患者接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 48 周,治疗结束后 1 年 HBeAg 血清学转换率为 42%。Liaw 等<sup>[12]</sup>在以亚裔患者为主的人群中开展的国际多中心 NEPTUNE 研究中,136 例 HBeAg 阳性患者接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 48 周,停药后 6 个月 HBeAg 血清学转换率为 36%,其中基线 ALT $>5\times$ 正常值上限(ULN)的患者,HBeAg 血清学转换率高达 61%。Marcellin 等<sup>[13]</sup>的研究显示,HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 48 周,停药后持久应答率持续增加,停药后 1 年 HBV DNA $\leq 2000$  IU/mL 的患者比例为 31%,其中 88% 的患者在停药后 5 年维持该应答,停药后 1 年 HBsAg 清除率为 5%,停药后第 5 年增至 12%。

干扰素治疗 HBV 基因 B 型和 C 型的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者应答更好。Bonion 等<sup>[14]</sup>对聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 III 期临床研究的亚洲患者的亚组分析显示,不同基因型患者对聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 的应答有差异:治疗结束后 24 周 HBV DNA $<20\ 000$  拷贝/mL 且 ALT 复常率在基因 B 型和 C 型患者

中分别为 44% 和 49%,在基因 A 型和 D 型患者中分别为 27% 和 16%。Jia 等<sup>[15]</sup>对聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 III 期临床研究的中国亚组分析显示,76 例以基因 B 型和 C 型为主的中国 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者,接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 48 周,停药后 24 周 HBV DNA $<2000$  IU/mL 的比例为 48.7%,高于 III 期临床研究总体人群的 40%。

2012 年 EASL 慢性乙型肝炎指南<sup>[3]</sup>指出:HBeAg 阳性患者实现 HBeAg 血清学转换的最佳选择是接受聚乙二醇干扰素治疗;HBeAg 阴性患者通过有限疗程实现停药后持久应答可能的唯一选择是接受聚乙二醇干扰素治疗。

建议 1: 对有抗病毒治疗指征的慢性乙型肝炎患者,应首先考虑追求更高的治疗目标,即停药后 SVR 和 HBeAg 血清学转换,优先推荐选择停药后持久应答率较高的聚乙二醇干扰素治疗。如 HBeAg 阳性患者实现 HBeAg 血清学转换且 HBsAg 水平持续下降,或 HBeAg 阴性患者实现 HBV DNA 持续抑制且 HBsAg 水平持续下降,则可考虑延长治疗实现 HBsAg 清除或血清学转换。

## 二、干扰素治疗慢性乙型肝炎的 RGT 策略及原则

RGT 是当前备受关注的热点话题,是实施优化治疗的措施之一。根据不同患者在治疗过程中 HBsAg 定量的变化可预测持久应答率的发生情况,并可能通过适时调整治疗方案或延长疗程提高持久应答率<sup>[2]</sup>。

干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效预测的主要内容是停药后持久应答,预测指标为治疗早期 HBV DNA 水平、HBeAg 定量或半定量和 HBsAg 定量变化,其中 HBsAg 定量对干扰素停药后持久应答预测的证据最为充分。

1. 干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的 RGT 策略: 目前认为,聚乙二醇干扰素治疗 24 周 HBsAg 定量变化能预测停药后持久应答,指导治疗方案调整。

Sonneveld 等<sup>[16]</sup>在欧洲开展的研究显示,聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗 24 周,任何程度的 HBsAg 下降可预测停药后 24 周持久应答和停药后 3 年 HBsAg 清除的阳性预测值(PPV)分别为 23% 和 15%。Chan 等<sup>[17]</sup>在 92 例接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2b 治疗的患者中观察治疗期间 HBsAg 定量变化与停药后持久应答的关系,结果显示,治疗 24

周 HBsAg $\leq$ 300 IU/mL 预测停药后 48 周持久应答的 PPV 为 62%，如患者 24 周 HBsAg $\leq$ 300 IU/mL 且下降 $>1$  lg IU/mL，预测停药后 48 周持久应答率的 PPV 增至 75%。Ma 等<sup>[18]</sup>在中国患者中进行的研究发现，24 周以 HBsAg 定量 2890 IU/mL 为阈值，判断停药后 HBeAg 血清学转换的 PPV 为 43%。

Piratvisuth 等<sup>[19]</sup>对聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎 III 期临床研究的回顾性分析结果显示，24 周的 HBsAg 定量变化可预测停药后持久的 HBeAg 血清学转换。治疗 24 周时 HBsAg 定量 $<1500$ 、 $1500\sim 20\ 000$  及 $>20\ 000$  IU/mL 的患者，在治疗结束后 24 周的持久 HBeAg 血清学转换率分别为 54%、26% 和 15%。以亚洲患者为主的 NEPTUNE 研究结果显示，治疗 24 周 HBsAg 定量 $<1500$ 、 $\leq 20\ 000$  和 $>20\ 000$  IU/mL，预测停药后 24 周 HBeAg 血清学转换的 PPV 分别为 57%、45% 和 0<sup>[12]</sup>。24 周达到 HBsAg 定量 $<1500$  和 $<20\ 000$  IU/mL 的患者比例分别为 40% 和 86%。这些结果提示，聚乙二醇干扰素治疗 24 周绝大多数患者 HBsAg 定量下降较多，其中近半数患者在停药后 24 周发生 HBeAg 血清学转换。因此，对于早期应答较好的患者，如 48 周发生 HBeAg 血清学转换，并且有追求更高治疗目标的意愿，可适当延长治疗，增加 HBsAg 清除的概率。

综合治疗期间 HBsAg 定量与 HBV DNA 水平的改变能更好地预测治疗结束后的持久应答。Piratvisuth 等<sup>[20]</sup>对聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a III 期临床研究的回顾性分析显示，24 周有 43% 的患者 HBsAg $<20\ 000$  IU/mL 且 HBV DNA $<1\times 10^5$  拷贝/mL，停药后 24 周 HBeAg 血清学转换率为 53%；83% 的患者 HBsAg $<20\ 000$  IU/mL 或 HBV DNA $<1\times 10^5$  拷贝/mL，停药后 24 周 HBeAg 血清学转换率为 37%；另外 16% 的患者 HBsAg $>20\ 000$  IU/mL 且 HBV DNA $>1\times 10^5$  拷贝/mL，这类患者停药后 24 周 HBeAg 血清学转换率仅为 9%。

建议 2：干扰素治疗 HBeAg 阳性患者 24 周时，如 HBsAg 定量下降至 $\leq 1500$  IU/mL，继续治疗至 48 周。对 48 周发生 HBeAg 血清学转换且 HBsAg 定量持续、明显下降至 250 IU/mL 以下者，可延长治疗至 72 周或更长，争取实现 HBsAg 清除；对 48 周仍未发生 HBeAg 血清学转换的患

者继续延长治疗至 72 周。如治疗 24 周时，患者 HBsAg 定量下降至 1500~20 000 IU/mL，可继续延长治疗至 72 周。

2. 干扰素治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的 RGT 策略：与 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎相比，HBeAg 阴性慢性乙型肝炎更易复发，治疗难度更大。聚乙二醇干扰素治疗是 HBeAg 阴性患者通过有限疗程实现停药后持久应答可能的唯一选择<sup>[3]</sup>，可获得较高的停药后持久病毒学应答率及 HBsAg 清除率。

在 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者中，聚乙二醇干扰素治疗早期 HBsAg 定量改变亦可预测停药后持久应答，指导治疗方案的调整，以实现更高的治疗目标。Moucari 等<sup>[21]</sup>开展的聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 48 例 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的研究显示，HBsAg 定量仅在 SVR 的患者中明显下降。治疗中 HBsAg 定量在 24 周下降 $>1$  lg IU/mL 对 SVR 的 PPV 为 92%。这项研究是最早证实 24 周 HBsAg 定量变化可预测 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者 SVR 的试验。其他研究讨论了不同的聚乙二醇干扰素治疗期间 HBsAg 阈值预测 SVR 的价值。Marcellin 等<sup>[13]</sup>对聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 III 期临床研究的回顾性分析结果显示，治疗 24 周有 56% 的患者 HBsAg 定量下降 $\geq 10\%$ ，这些患者与 HBsAg 定量下降 $<10\%$  者相比，停药后持久应答率显著增加（43% 比 13%， $P=0.0004$ ）；治疗 24 周 HBsAg 定量下降 $\geq 10\%$  者，停药后 5 年 HBsAg 清除率为 22.4%，显著高于 24 周 HBsAg 定量下降 $<10\%$  者（3.8%， $P<0.01$ ）。这些研究提示，对于治疗 24 周 HBsAg 定量下降较多、预期 SVR 可能性较大的患者，应继续用聚乙二醇干扰素治疗至 48 周，以实现停药后 SVR，对 HBsAg 定量下降较少的患者则可考虑调整治疗方案。

治疗末的 HBsAg 定量水平对停药后持久应答也有预测作用，Brunetto 等<sup>[22]</sup>的研究显示，聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗或联合拉米夫定治疗 48 周 HBsAg 定量明显下降，48 周末 HBsAg 定量对治疗结束后 6 个月的 HBV DNA 持久应答有预测作用：治疗 48 周末 HBsAg 定量越低，停药后 HBV DNA 持久应答率越高，治疗末 HBsAg 定量 $<10$ 、 $<100$  和 $<1000$  IU/mL 者，停药后 24 周 HBV DNA $<400$  拷贝/mL 的比例分别为 88%、66% 和 40%。事实上，聚乙二醇干扰素治疗后 HBsAg 定

量越低者实现 HBsAg 清除的概率越高,因此对于治疗期间 HBsAg 定量持续下降,治疗末 HBsAg 定量低水平者( $<10$  IU/mL),在咨询患者意愿后可考虑适当延长治疗,使 HBsAg 定量继续下降,甚至清除或血清学转换,达到理想治疗终点。

对于治疗 24 周 HBsAg 下降  $>1$  lg IU/mL,但 48 周末实现 HBsAg 清除或 HBsAg 定量水平已很低( $<10$  IU/mL)的患者,适当延长治疗有助提高疗效,实现停药后持久应答,降低复发率。Lampertico 等<sup>[23]</sup>报道,在基因 D 型的难治性 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者中,聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 48 周 HBsAg 定量  $<1000$  IU/mL 者,在延长治疗至 96 周后随访 1 年,HBV DNA  $<10\ 000$  拷贝/mL 的患者比例为 80%,高于 48 周治疗的 25%。显然,聚乙二醇干扰素延长治疗可提高停药后持久应答,且治疗 48 周 HBsAg 未转阴但 HBsAg 定量水平较低者,可从延长治疗中更多获益。另外,上述研究中 93% 的患者均为难治性基因 D 型患者,在聚乙二醇干扰素应答更好的基因 B 型和 C 型患者中,延长治疗的疗效将更值得期待。

建议 3: 干扰素治疗 HBeAg 阴性患者 24 周时,如 HBsAg 定量下降  $>1$  lg IU/mL,继续治疗至 48 周。治疗 48 周时,HBsAg 定量  $<10$  IU/mL 且持续下降者可延长治疗 72 周或更长,争取实现 HBsAg 清除;治疗 48 周时,HBsAg  $>10$  IU/mL、但仍持续稳定下降的患者可继续延长治疗至 72 周或更长,以减少停药后病毒学复发。

3. 干扰素治疗慢性乙型肝炎 RGT 策略中联合治疗的应用: 对于干扰素治疗未获得早期完全应答患者,调整治疗方案可采用联合治疗<sup>[2]</sup>。干扰素联合核苷(酸)类似物治疗一直受到关注,且一些单中心、小样本的临床研究显示能提高疗效。一般认为,两者联合治疗应具有抑制 HBV 的协同作用,但聚乙二醇干扰素 III 期临床研究的结果发现,聚乙二醇干扰素联合拉米夫定与聚乙二醇干扰素单药治疗的疗效相似。不过该结果主要受临床试验设计的限制,联合治疗疗程较短。目前中国正在进行的一项聚乙二醇干扰素研究(EXCEL 研究)<sup>[25]</sup>,旨在评估 RGT 策略的价值,该研究根据治疗 24 周 HBsAg 和 HBV DNA 水平来指导干扰素治疗方案的调整,采用前瞻性、随机、对照的试验设计。研究将 24 周 HBsAg  $<1500$  IU/mL 且 HBV DNA  $<1 \times 10^5$  拷贝/mL 者定义为早期

应答,这部分患者将完成 48 周干扰素治疗;其他患者将分别接受 48 周干扰素治疗或延长治疗(延长至 96 周)或联合阿德福韦的优化治疗。这一研究的最终结果将为验证联合治疗对干扰素早期应答不佳者的疗效提供参考。

对于在联合治疗时核苷(酸)类似物的选择,根据国内外的临床实践结果,聚乙二醇干扰素与阿德福韦联合治疗的 HBsAg 清除率较高。联合治疗后可根据 HBsAg 定量、HBeAg 定量(半定量)和 HBV DNA 的改变调整聚乙二醇干扰素与核苷(酸)类似物的疗程,决定如何停药。

建议 4: ① 干扰素治疗 24 周时,HBeAg 阳性患者 HBsAg 定量  $\geq 20\ 000$  IU/mL 且 HBV DNA  $\geq 5.0$  lg 拷贝/mL,HBeAg 阴性患者 HBsAg 定量下降  $\leq 1$  lg IU/mL,建议联合核苷(酸)类似物治疗。② 经联合治疗 24 周后,根据患者 HBeAg 或 HBsAg 水平的动态变化,决定是继续联合治疗,还是改用单药继续治疗。如 HBV DNA 下降至检测水平以下,且 HBeAg 阳性患者发生 HBeAg 血清学转换或 HBeAg 阴性患者 HBsAg 定量  $<10$  IU/mL,则可考虑停用核苷(酸)类似物,继续聚乙二醇干扰素治疗至 72 周;如 HBV DNA 下降至检测水平以下,但 HBeAg 或 HBsAg 水平下降不明显,则可考虑停用聚乙二醇干扰素继续核苷(酸)类似物长期治疗。

### 三、干扰素治疗核苷(酸)类似物经治患者的新探索

随着抗病毒治疗研究的深入及临床应用的推广,核苷(酸)类似物经治患者的处理,尤其是长期治疗后部分应答或治疗失败者的处理,已成为临床关注的热点,已经有一些探索性的临床研究。但值得指出的是,相关研究开展不多,大多数属于单中心的局部性临床观察,涉及的患者数量较少,且多数的研究设计不够严谨,缺乏随机对照,研究结果可信程度不够高,值得进一步深入研究。

核苷(酸)类似物长期治疗部分应答者包括仅病毒学应答者和病毒学应答且出现 HBeAg 清除甚至血清学转换的患者,这些患者虽已取得部分应答,但难以实现停药后持久应答,无法安全停药。Chaung 等<sup>[26]</sup>在 88 例 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者中开展的研究显示,接受核苷(酸)类似物治疗的患者即使在出现 HBeAg 血清学转换后停药,仍有 90% 发生病毒学复发(HBV DNA  $>100$  IU/mL)。

随着临床干扰素应用经验的积累,针对核苷(酸)类似物经治部分应答者的试验正在逐步开展。Ning 等<sup>[27]</sup>的 OSST 研究旨在评估聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗核苷(酸)类似物治疗已出现病毒学应答和血清学应答者疗效的临床研究。恩替卡韦治疗 1~3 年 HBV DNA  $< 1000$  拷贝/mL, HBeAg 定量  $< 100$  PEIU/mL 的患者序贯聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 48 周或继续恩替卡韦治疗,序贯聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 组 HBeAg 血清学转换率为 15.5%,显著高于继续恩替卡韦治疗组(6%,  $P < 0.05$ ),前者 HBsAg 清除率为 10.3%,但继续恩替卡韦治疗组无一例实现 HBsAg 清除。另外,研究中基线 HBeAg 清除且 HBsAg 定量水平较低( $< 3000$  IU/mL)者的 HBeAg 清除率增加至 19%。患者换用聚乙二醇干扰素后 HBV DNA 复发(HBV DNA  $> 1000$  拷贝/mL)率为 36%,但这些患者的 ALT 水平与未复发者相似甚至更低。与 OSST 研究设计相似的前瞻性研究也正在开展,研究纳入核苷(酸)类似物治疗 1~3 年,获得病毒学应答且出现 HBeAg 清除的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,所有患者随机接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 48 周或 96 周,停药后随访 48 周。这项大规模研究的结果将证实聚乙二醇干扰素序贯治疗核苷(酸)类似物获得血清学应答者的疗效。

对于核苷(酸)类似物治疗发生耐药的患者以及停药复发者,临床上开展的研究较多。Sun 等<sup>[28]</sup>对拉米夫定耐药患者的研究结果显示,聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗拉米夫定耐药患者,HBeAg 血清学转换率与 HBsAg 清除率高于阿德福韦治疗。235 例拉米夫定耐药(YMDD 突变)的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者分别接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 48 周或阿德福韦治疗 72 周,结果显示,停药后 24 周聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗的 HBeAg 血清学转换率为 14.6%,换用阿德福韦治疗持续用药 72 周,HBeAg 血清学转换率仅 3.8%;48 周聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗停药后 24 周 HBsAg 清除率为 3.2%,阿德福韦治疗组无一例出现 HBsAg 清除。Chan 等<sup>[29]</sup>在 40 例既往用核苷(酸)类似物抗病毒药物治疗后复发的慢性乙型肝炎患者中进行的研究结果显示,复发患者接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 治疗 48 周,停药后随访 24 周,HBeAg 阳性患者血清学应答率为 52%;HBeAg 阴性患者病毒学应答率为 55%,研究中共

计有 5% 的患者 HBsAg 清除。

核苷(酸)类似物经治患者所面临的问题及目前的研究现状提示,第一,对于慢性乙型肝炎患者,尤其是优势患者应考虑首选干扰素治疗,争取通过有限疗程治疗实现停药后持久应答;其次,对于核苷(酸)类似物经治患者,可采用聚乙二醇干扰素治疗实现停药后持久应答,但具体的治疗方案、疗效判断标准以及治疗终点等均有待进一步探索,在尚无大规模临床研究解答这些问题之前,无法形成推荐意见,应重视临床经验的积累,积极探索可行的治疗方案。

《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议的若干补充》审阅专家(以姓氏笔画为序):万谟彬、牛俊奇、王贵强、宁琴、李兰娟、任红、江家骥、庄辉、陈小苹、张文宏、陈永平、陆志檬、张鸿飞、巫善明、陈新月、尚佳、侯金林、翁心华、唐红、高志良、贾维东、谢尧、谢青、窦晓光、魏来

编后语 《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议》(以下简称《专家建议》)旨在促进干扰素合理、规范的应用。自 2007 年发布以来,对指导临床产生了积极而深远的影响。反映临床研究最新成果,解决临床工作需求,是《专家建议》的基本原则;基于这一原则,《专家建议》于 2010 年进行了首次更新。近年来,干扰素治疗慢性乙型肝炎又有了一些新的进展。2012 年 2 月,《中华传染病杂志》总编辑翁心华教授再次主持召开全国感染病和肝病领域的部分专家举行《专家建议》更新研讨会,通过对最新的研究文献进行梳理和分析后,认为对《专家建议》进行全面更新的时机尚不成熟,但可以根据最新的研究成果,将有关建议条款进行适当补充,使之更为完善。本补充建议系在综述文献和参考研讨会专家意见基础上形成的文稿,征求部分专家意见后,再经全国相关专家函审,最终形成目前的《干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议的若干补充》。本刊予以发表旨在更大范围内征求意见和听取临床医师反响,一旦时机成熟,将对《专家建议》进行再次更新。

#### 参 考 文 献

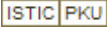
- [1] 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家讨论组. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议. 中华传染病杂志, 2007, 25: 577-583.
- [2] 万谟彬, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议(2010 年更新). 中华传染病杂志, 2010, 28: 193-200.
- [3] European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practical Guidelines; Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol, 2012, 57: 167-185.
- [4] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. APASL Guideline 2012. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatol Int, 2012, 6: 531-561.
- [5] Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review.

- Hepatology, 2011,53;2121-2129.
- [6] Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011-A Core Group Report. *J Hepatol*, 2011,55; 1121-1131.
- [7] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low HBV loads. *Hepatology*, 2012. [Epub ahead of print].
- [8] Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2003, 10;298-305.
- [9] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*, 2005,365;123-129.
- [10] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005,352;2682-2695.
- [11] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Durability of response and occurrence of late response to peginterferon alpha-2a (40kd [pegasys]) one year post-treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2006, 44;S23-24.
- [12] Liaw YF, Jia JD, Chan HL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alpha-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology*, 2011,54;1591-1599.
- [13] Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alpha-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int*, 2012. [Epub ahead of print]
- [14] Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*, 2007, 56;699-705.
- [15] Jia JD, Lu ZM, Zhang WH, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a (40 KD) therapy in Chinese patients (genotypes B and C) with HBeAg-negative chronic hepatitis B: A sub-analysis from the phase III study. PS2-252. 13th Asia-pacific congress of clinical microbiology and infection. October 25-28, 2012. Beijing.
- [16] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*, 2010, 52; 1251-1257.
- [17] Chan HL, Wong VW, Chim AM, et al. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010,32;1323-1331.
- [18] Ma H, Yang RF, Wei L. Quantitative serum HBsAg and HBeAg are strong predictors of sustained HBeAg seroconversion to pegylated interferon alfa-2b in HBeAg-positive patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010,25;1498-1506.
- [19] Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, et al. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int*, 2011. [Epub ahead of print].
- [20] Piratvisuth T, Chan HL, Marcellin P, et al. Improved predictive value for sustained immune control in peginterferon alfa-2a (40KD) (pegasys)-treated HBeAg-positive patients using combined HBsAg and HBV DNA levels at week 24. *J Hepatol*, 2012,56;S213-214.
- [21] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alpha-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*, 2009, 49;1151-1157.
- [22] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alpha-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2009,49;1141-1150.
- [23] Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon  $\alpha$ -2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*, 2012. [Epub ahead of print].
- [24] Lampertico P, Viganò M, Costanzo G, et al. Response-guided peginterferon alpha-2a therapy based on HBsAg levels at week 12 and week 24 or 48 improves response rates in HBsAg-negative, genotype D patients. *J Hepatol*, 56; S207-208.
- [25] Hou J, Ma H, Sun J, et al. Baseline and early on-treatment characteristics in patients with chronic hepatitis B (CHB) infection achieving an early on-treatment response to peginterferon alpha-2a; interim results from the RGT study. *Hepatology*, 54;1021A.
- [26] Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, et al. High Frequency of Recurrent Viremia After Hepatitis B e Antigen Seroconversion and Consolidation Therapy. *J Clin Gastroenterol*, 2012. [Epub ahead of print].
- [27] Ning Q, Han MF, Sun YT, et al. New treatment strategy: switching from long-term entecavir to peginterferon alpha-2a induces HBeAg seroconversion/HBsAg clearance in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *AASLD 2012*.
- [28] Sun J, Hou JL, Xie Q, 2. Randomised clinical trial: efficacy of peginterferon alpha-2a in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011,34,424-431.
- [29] Chan HL, Wong VW, Chim AM, et al. Treatment of patients with chronic hepatitis B who have failed previous antiviral treatment with pegylated interferon alpha2a (40 kd; PEGASYS). *Antivir Ther*, 2008,13;555-562.

(收稿日期:2012-10-30)

(本文编辑:李欣)

## 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议的若干补充

作者: [万谟彬](#), [翁心华](#)  
作者单位: [万谟彬\(200433, 上海市长海医院感染科\)](#), [翁心华\(复旦大学附属华山医院传染科\)](#)  
刊名: [中华传染病杂志](#)   
英文刊名: [Chinese Journal of Infectious Diseases](#)  
年, 卷(期): 2012, 30(12)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zhcrbzz201212001.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhcrbzz201212001.aspx)