

指南与规范

慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识

中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会

摘要:慢性 HBV 感染仍是全球重大公共卫生问题。慢性乙型肝炎(慢乙肝)临床治愈(亦称功能性治愈)即完成有限疗程治疗后,血清 HBsAg 和 HBV DNA 持续检测不到、HBeAg 阴转、伴或不伴 HBsAg 血清学转换,肝脏炎症缓解和组织病理学改善,终末期肝病发生率显著降低,是目前国内外最新慢乙肝防治指南推荐的理想治疗目标。临床实践证明,以直接抗病毒药物(DAA)[如核苷(酸)类似物(NA)]或免疫调节剂[如聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN) α]序贯或联合治疗的优化方案针对部分优势人群显示出良好的疗效,开展了系列成功实现 HBsAg 阴转的多中心随机对照临床研究。《慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识》阐述了联合治疗方案的最新循证医学依据,并总结了慢乙肝临床治愈路线图,以指导临床医师治疗决策的制订。

关键词:乙型肝炎,慢性;乙型肝炎表面抗原;功能性治愈;临床治愈;共识

中图分类号: R512.62 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-5256(2019)08-1693-09

The expert consensus on clinical cure (functional cure) of chronic hepatitis B

Chinese Society of Infectious Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Abstract: Chronic hepatitis B virus (HBV) infection remains a major world public health problem. Current guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (CHB) have suggested clinical cure (also known as functional cure) as the ideal therapeutic goal, which is associated with decreased risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Clinical cure is defined as sustained, undetectable serum HBsAg, HBeAg and HBV DNA with or without seroconversion to anti-HBs, but with the persistence of residual cccDNA, accompanied by resolution of liver injury after the completion of a finite course of treatment. Accumulating data from a series of randomized controlled trials as well as clinical practice have confirmed certain clinical benefit of optimal sequential/combination strategies of direct acting antiviral drugs (DAA) [such as nucleoside analogues (NA)] or immunomodulators [such as pegylated interferon alpha (PEG-IFN)] for appropriately selected CHB patients. This consensus provides an updated and comprehensive analysis of the data supporting the use of combination therapies and summarizes the roadmap towards clinical cure of CHB to guide decision-making in clinical practice.

Key words: hepatitis B, chronic; hepatitis B surface antigens; functional cure; clinical cure; consensus

本共识为规范慢性乙型肝炎(慢乙肝)临床治愈(或功能性治愈)的治疗策略和技术原则而制订。本共识旨在帮助临床医生在提高慢乙肝临床治愈的抗病毒治疗中做出合理决策。本共识制订的循证医学证据主要来源于慢乙肝核苷类药物经治患者或核苷类药物先行治疗患者。本共识中的证据等级分为 A、B 和 C 三个等级,推荐等级分为 1 和 2 两个级别(表 1 根据 GRADE 分级修订)。

随着 HBV 疫苗联合乙型肝炎免疫球蛋白的母婴阻断措施的普及和强效抗病毒药物的应用,HBV 感染的防治取得了长足的进步,然而慢性 HBV 感染仍是全球重大公共卫生问题。全世界约有 2.4 亿慢性 HBV 感染者,每年约超过 65 万人死于 HBV 相关终末期肝病,包括肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌(HCC)^[1-2]。慢乙肝的治疗目标是延缓或减少肝硬化失代偿、肝功能衰竭和 HCC 的发生,从而改善患者生活质量和延长生存时间^[3-6]。HBsAg 阴转与肝脏功能改善、组织病理改善以及长期预后改善相关^[7],是目前国内外最新慢乙肝防治指南推荐的理想治疗目标,即功能性治愈或称为临床治愈^[3-6]。然而直

表 1 推荐意见的证据等级和推荐等级

| 级别 | 详细说明 |
|-------------|---|
| 证据等级 | |
| A 级 | 证据来源于多项随机临床研究或多项荟萃分析 |
| B 级 | 证据来源于单项随机研究,或多项非随机研究 |
| C 级 | 证据来源于专家共识观点,病例报道或诊疗规范性文件 |
| 推荐等级 | |
| 1 强推荐 | 充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗成本而最终得出的推荐意见 |
| 2 弱推荐 | 证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的治疗意见可能会有较高的成本疗效比等,更倾向于较低等级的推荐 |

接抗病毒药物(DAA)[如核苷(酸)类似物(NA)]或免疫调节剂[如聚乙二醇化干扰素 α (PEG-IFN)]单独使用实现临床治愈的作用有限。理论上,NA 和 PEG-IFN 针对 HBV 发挥不同的抗病毒作用机制,合理联用能够产生协同和互补的效应。临床实践证明,以 NA 和 PEG-IFN 序贯或联合治疗的优化方案针对部分优势人群显示出良好的疗效,并积累了诸多成功实现 HBsAg 阴转的案例和经验,开展了系列随机对照临床研究。本共识阐述了联合治疗方案的最新循证医学依据,总结了慢乙肝

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.008

收稿日期:2019-07-31;修回日期:2019-07-31。

通信作者:宁琴,电子邮箱:qing@vip.sina.com。

临床治愈路线图的专家共识,指导临床医师治疗决策的制订,以帮助慢乙肝患者实现临床治愈^[8]。

1 HBV 感染的临床转归和临床治愈

1.1 HBV 感染的临床转归 作为一种独特的嗜肝 DNA 病毒,HBV 感染人体后通过肝细胞膜上受体,如钠离子-牛磺酸-协同转运蛋白(NTCP)侵入肝细胞内,其基因组部分双链的松弛环状 DNA(rcDNA)进入细胞核并形成病毒复制的模板——共价闭合环状 DNA(cccDNA),HBV cccDNA 与宿主组蛋白和非组蛋白结合形成病毒微染色体,具有高度稳定性,cccDNA 半衰期较长,无需新的病毒进入肝细胞即可自我补充,保持一定数量的转录模板。此外,HBV 基因组在宿主细胞酶的作用下,病毒双链线性 DNA 还可整合至宿主 DNA 中,整合的病毒基因组片段缺少核心蛋白的启动子和增强子,无法成为病毒复制的模板,但因其含有 HBsAg 的启动子区域,可持续表达 HBsAg^[9],是 HBeAg 阴性患者 HBsAg 的主要来源。HBV 独特复杂的基因组和复制模式使得病毒难以从体内彻底清除。

HBV 感染人体后可导致不同的临床结局,包括急性自限性感染和慢性 HBV 感染,后者还可分为慢性/非活动性 HBV 携带者、HBeAg 阳性/阴性慢乙肝、隐匿性肝炎、乙型肝炎肝硬化等状态^[6]。90% 的围生期感染和 25%~30% 的婴幼儿感染发展为慢性感染;而 5 岁以后感染者绝大多数可自发清除 HBV,仅有 5%~10% 发展为慢性感染。HBV 感染的临床转归和疾病进程主要取决于病毒复制和宿主免疫应答之间的相互作用。HBV 急性感染后,机体通过产生有效的抗病毒免疫应答,包括天然免疫和适应性免疫应答,在清除病毒、控制疾病进程中发挥重要作用。急性自限性感染是理想的 HBV 感染的自然转归,一般无需抗病毒治疗,患者多在感染后半年内发生 HBsAg 阴转,多数伴有 HBsAg 血清学转换,尽管不代表体内 HBV 被彻底清除,但患者长期预后良好。与急性自限性感染相比,慢性 HBV 感染时,HBV 持续复制介导了淋巴细胞亚群功能失衡及紊乱^[10-12],HBV 特异性 T 细胞和 B 细胞应答的特异性和强度显著降低、功能耗竭^[13-16],从而不能有效发挥抗病毒作用,最终导致免疫耐受状态和感染慢性化。

1.2 慢乙肝的临床治愈 大多数慢乙肝患者通过抗病毒治疗可获得生化学应答和病毒学应答,即 ALT 复常、HBV DNA 持续低于检测值下限(基本的治疗终点),部分患者可获得 HBeAg 阴转和(或)血清学转换并达到可靠的停药终点(满意的治疗终点),最终获得肝组织学改善并降低肝硬化和 HCC 的发生风险。随着治疗个体化方案不断优化和追求的目标不断推进,以及现阶段高效、安全的慢性丙型肝炎治愈性抗病毒治疗的成功,为探索慢乙肝的治愈策略增强了信心。

慢乙肝治愈的类型主要包括完全治愈(又称为病毒学治愈)和临床治愈(又称为功能性治愈或免疫学治愈)^[17-19]。完全治愈即血清 HBsAg 检测不到,肝内和血清 HBV DNA 清除(包括肝内 cccDNA 和整合 HBV DNA),血清抗-HBc 持续阳性,伴或不伴抗-HBs 出现^[17-18]。由于 cccDNA 持续稳定存在,且目前缺乏针对 cccDNA 的特异性靶向药物,因此完全治愈难以实现。临床治愈即完成有限疗程治疗后,血清 HBsAg 和

HBV DNA 持续检测不到,HBeAg 阴转,伴或不伴 HBsAg 血清学转换,残留 cccDNA 可持续存在,肝脏炎症缓解和肝组织病理学改善,终末期肝病发生率显著降低。临床治愈类似于急性 HBV 感染后自发性病毒清除的状态,标志着慢乙肝的持久免疫学控制,是目前国内外指南推荐的理想治疗目标^[3-6]。然而 HBsAg 阴转发生的年龄 ≥ 50 岁是 HBsAg 转阴患者 HCC 发生的危险因素之一^[20]。因此对于适合的优势人群应尽可能追求早期临床治愈。与完全治愈不同,临床治愈可在优势慢乙肝人群中通过优化治疗方案实现。

1.3 现有抗病毒药物实现临床治愈的局限性 目前批准的慢乙肝抗病毒药物包括免疫调节剂(如 PEG-IFN)以及直接作用于病毒复制周期不同靶点的 DAA(如 NA)^[3-6]。有限疗程的 PEG-IFN 或长期 NA 治疗可获得持续生化学和病毒学应答,肝组织学改善,显著降低但无法彻底消除 HCC 发生风险^[21]。然而单独应用 PEG-IFN 或 DAA 均难以实现 HBsAg 清除。

NA 使用方便且耐受性良好,目前约有 80% 以上的接受抗病毒治疗的患者应用 NA 治疗。作为逆转录酶抑制剂,NA 可强效抑制 HBV 复制,然而即使是恩替卡韦(ETV)、富马酸替诺福韦酯(TDF)或替诺福韦艾拉酚胺(TAF)等一线 NA,均不能直接抑制 cccDNA 的转录活性,从而无法有效抑制病毒蛋白如 HBsAg 的表达^[22]。尽管长期 NA 治疗 cccDNA 和 HBsAg 水平逐渐下降^[23-25],但 HBsAg 阴转率仅 0~3%,且 NA 治疗难以获得持久的免疫学控制,停药后复发率高,因此绝大多数患者需要长期甚至终身服用。如何进一步提高 NA 经治患者的治疗疗效并尽可能实现临床治愈是临床亟待解决的热点和难点问题。

干扰素通过增强免疫细胞功能和促进细胞因子的表达、诱导干扰素刺激基因(ISGs)的产生并经干扰素信号通路编码多种抗病毒蛋白等环节作用于 HBV 复制、转录等重要生物学过程,从而发挥免疫调节和抗病毒的双重作用。此外,干扰素可通过增强 HBV 前基因组 RNA(pgRNA)和核心颗粒的降解,或通过对 cccDNA 的表观遗传修饰来抑制 HBV 转录并减少病毒蛋白如 HBsAg 的表达^[26-28]。与 NA 相比,干扰素疗程有限,血清学应答较高且应答更持久,但干扰素单独使用仅在部分患者中有效,且耐受性相对较差。干扰素治疗优势人群的特点包括相对年轻(包括青少年)、A 或 B 基因型、基线高 ALT 水平[2~10 倍正常值上限]、低 HBV DNA 滴度、低 HBsAg 水平等^[29]。PEG-IFN 单药治疗 HBsAg 阴转率为 3%~7%,稍高于 NA 治疗。上述慢乙肝优势人群在无干扰素使用禁忌证的情况下建议优先考虑 PEG-IFN 治疗,治疗原则请参见相关干扰素治疗指南^[6]。

现阶段因缺乏可清除 HBV cccDNA 和整合的 HBV DNA 的药物,只有打破免疫耐受状态使机体产生有效的固有和适应性抗病毒免疫应答,才能真正达到完全控制病毒复制甚至实现临床治愈的目的^[30-33]。单独应用 NA 或 PEG-IFN 对宿主免疫的影响不同,且对免疫应答的恢复作用有限^[34]。PEG-IFN 主要激活天然免疫应答,如增强 CD56^{bright} 自然杀伤(NK)细胞的抗病毒活性,但可能导致效应性 CD8⁺T 细胞功能消耗,对 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞功能的恢复作用有限^[35-36]。NA 单独应用

不能修复 NK 细胞的抗病毒活性,但对于 ALT 升高的患者,替比夫定(LdT)能一定程度上恢复 CD56^{bright} NK 细胞的功能^[37]。经过 NA 长期治疗获得病毒学应答的患者,受损的 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞功能部分恢复^[38]提示病毒载量和 HBsAg 下降可能有助于 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞的功能重建^[39]。此外,NA 抑制 HBV 复制,可以直接增强 PEG-IFN 诱导的天然免疫激活效应^[34,39-40]。上述免疫学发现为两类药物合理联用可能发挥相加或协同效应提供了理论依据。研究^[41]表明对于获得 HBsAg 清除的患者,阿德福韦酯(ADV)和 PEG-IFN 联合治疗可促进 HBV 特异性 T 细胞功能部分恢复。ETV 和 PEG-IFN 序贯治疗诱导的血清学应答与治疗早期固有和适应性免疫细胞的功能修复^[42]以及 ISGs 的表达变化密切相关^[43],PEG-IFN 序贯治疗激活 CD56^{bright} NK 细胞的功能,后者通过直接和间接途径促进 HBsAg 和 cccDNA 的清除^[44]。总而言之,诸多数据证实了联合治疗在恢复宿主抗病毒免疫应答和清除病毒方面的优势^[39]。

推荐意见:

(1) 作为慢乙肝抗病毒治疗理想的终点,临床治愈即完成有限疗程治疗后,血清 HBsAg 和 HBV DNA 持续检测不到、HBeAg 阴转、伴或不伴 HBsAg 血清学转换,残留 cccDNA 可持续存在,肝脏生化学和组织病理学改善,终末期肝病发生率显著降低。

(A1 级)

(2) 慢乙肝临床治愈可以通过恢复宿主固有和适应性免疫应答从而持久控制 HBsAg 的产生而实现。(A1 级)

(3) NA 和 PEG-IFN 对固有和适应性免疫影响不同,且 NA 强效抑制病毒复制可协助 PEG-IFN 的免疫调节作用,为两类药物合理联用提供了理论依据。(A1 级)

2 慢乙肝的临床治愈策略及路线图

DAA(如 NA)和免疫调节剂(PEG-IFN)两类药物的联合治疗通过整合强效抑制病毒和恢复宿主免疫应答的效应,是现阶段最可能实现临床治愈的有前景的治疗策略。临床实践中,NA 和 PEG-IFN 联合治疗方案积累了诸多成功实现 HBsAg 阴转以及 NA 安全停药案例和经验^[31]。十余年来,国内外肝病学者就联合策略陆续进行了大量的探索,尤其是中国学者针对 NA 和 PEG-IFN 联合个体化治疗策略不断进行优化,在选择何种药物联用、如何进行联用等方面开展了多项多中心随机对照临床研究。目前 NA 和 PEG-IFN 联合治疗方式主要包括初始联合治疗策略和序贯联合治疗策略,后者包括“换用”策略(即 NA 换用 PEG-IFN)和“加用”策略(即 NA 加用 PEG-IFN)。

2.1 NA 和 PEG-IFN 初始联合治疗策略 早期评估初始联合治疗策略的相关研究重点探索如何提高病毒学应答或 HBeAg 血清学应答,未采用 HBsAg 阴转作为治疗疗效终点。LAM(或 ADV)和 PEG-IFN α -2a 初始联合治疗的相关研究^[45-47]表明,较 PEG-IFN α -2a 单药相比,初始联合治疗策略治疗过程中病毒学应答率更高,但未能提高停药后的持续应答率。一项提前终止的研究^[48]评估了 HBeAg 阳性初治患者接受 LdT 和 PEG-IFN α -2a 联合治疗的疗效和安全性,与 PEG-IFN α -2a

单药相比,联合治疗能显著降低病毒载量和血清 HBsAg 水平,然而意外增加了严重周围神经病变的风险,因而这两种药物应避免同时联用。一项随机对照研究^[49]纳入 HBeAg 阴性初治患者,与 PEG-IFN α -2b 单药相比,ETV 和 PEG-IFN α -2b 联合治疗病毒学应答率更高,然而 HBsAg 阴转率两组间差异无统计学意义(9.5% vs 4.8%)。新近一项随机对照试验^[50]纳入 HBeAg 阳性和阴性初治患者,结果显示与 TDF 或 PEG-IFN α -2a 单药治疗以及 TDF 联合 PEG-IFN α -2a 治疗 16 周相比,TDF 联合 PEG-IFN α -2a 治疗 48 周可显著提高 HBsAg 下降幅度及停药后 24 周 HBsAg 阴转率(9.1%),尤其对于基因 A 型的患者。继续随访至 120 周,10.4% 接受 48 周联合治疗的患者实现 HBsAg 阴转^[51]。另一项小样本研究^[52]纳入 26 例基因 C 型慢乙肝患者,ETV 和 PEG-IFN α -2a 或 -2b 联合治疗 48 周后,HBsAg 阴转的 5 年累积率达 15%。上述研究提示 NA(TDF 除外)和 PEG-IFN 初始联合治疗 HBsAg 阴转率与单用 PEG-IFN 相当,针对干扰素使用优势人群可考虑初始单用 PEG-IFN,如何提高非优势人群的临床治愈率需进一步探索,其中联合治疗的给药时机可能是影响治疗疗效的关键因素之一。

2.2 “换用”治疗策略 近年来,多项研究显示对于长期接受 NA 治疗获得病毒学应答的患者,换用 PEG-IFN 可实现持续 HBsAg 阴转并有助于 NA 安全停药。一项小样本单臂研究^[53]纳入既往 IFN 治疗无应答患者,LAM 和 IFN α 序贯治疗可实现持续病毒学应答和 HBsAg 血清学转换(3/14)。OSST 研究^[54]表明,ETV 经治获得持续病毒学应答且 HBeAg 水平较低(<100 PEIU/ml)的 HBeAg 阳性患者,与 ETV 单药治疗相比,换用 PEG-IFN α -2a 治疗 48 周可显著提高 HBeAg 血清学转换率和 HBsAg 阴转率(8.5%)。OSST 研究随访 1 年的数据显示,HBeAg 血清学转换率由治疗结束时 17.7% 增加到停药后 1 年的 38.7%,且 85.7% 治疗结束前发生 HBsAg 阴转的患者维持该应答^[55]。上述数据和新近多项临床研究结果均为长期 NA 治疗序贯 PEG-IFN 可促进 HBsAg 水平下降和清除提供了直接循证学依据^[56-57]。换用时机可能是决定序贯治疗策略疗效的关键因素之一。一项随机对照研究^[58]表明,HBeAg 阳性初治患者接受 ETV 治疗 21 周后序贯 PEG-IFN α -2a 治疗 48 周,与 PEG-IFN 单药治疗相比在停药后持续应答上未显示出明显优势。NEW SWITCH 研究^[59]探索了干扰素“换用”策略的最佳时机及治疗疗程,研究表明针对 NA 经治获得 HBeAg 阴转的患者,延长序贯 PEG-IFN α -2a 治疗疗程至 96 周较 48 周治疗疗程并未显著提高 HBsAg 阴转率(14.4% vs 20.7%)。一项前瞻性研究^[60]纳入 41 例 HBeAg 阳性经 ETV 治疗后获得 HBeAg 血清学转换的患者,序贯 PEG-IFN α -2a 治疗 48 周,停药后 24 周 6 例(15%)患者实现 HBsAg 阴转。Endeavor 研究^[61]随机纳入接受长期 ETV 治疗并获得 HBeAg 阴转的患者,与换用 IFN α -2b 单药或继续 ETV 单药治疗相比,IFN α -2b、重组人白细胞介素-2 和治疗性疫苗的序贯联合治疗 HBsAg 阴转率更高(9.38%)。

2.3 “加用”治疗策略 “加用”治疗策略即在 NA 实现持续病毒学应答后加用 PEG-IFN,该策略与继续 NA 单药治疗相比在

HBsAg 下降或清除方面显示出更好的疗效。一项观察性研究^[62]结果表明,12例接受NA治疗的患者加用PEG-IFN α -2a后2例患者发生HBsAg血清学转换。一项前瞻性研究^[63]纳入10例经长期NA治疗获得HBV DNA持续抑制的HBeAg阴性患者,加用PEG-IFN α -2a后6例患者实现HBsAg阴转及NA安全停药。PEGON研究^[64]表明,ETV或TDF经治HBeAg阳性患者,加用PEG-IFN α -2b联合治疗48周后,与NA单药治疗相比HBsAg血清学转换率无显著提高。一项回顾性配对研究^[65]显示,长期接受ETV治疗未实现HBeAg血清学转换的HBeAg阳性患者,与ETV单药治疗相比,加用PEG-IFN α -2a治疗可显著提高HBsAg血清学转换率(44% vs 65%)和HBsAg阴转率(0 vs 4%)。且基线HBsAg低水平(<1000 IU/ml)和12周HBsAg下降>0.5 log₁₀ IU/ml能预测最有可能实现HBsAg阴转的患者。HERMES研究^[66]表明,NA经治基因D型HBeAg阴性的慢乙肝患者,加用PEG-IFN α -2a可显著降低其HBsAg水平。PEGAN研究^[67]结果则显示,使用NA治疗并获得病毒学应答的HBeAg阴性患者,加用PEG-IFN α -2a治疗48周,96周时HBsAg阴转率与继续NA单药治疗相比差异无统计学意义(7.8% vs 3.2%),但HBsAg水平下降更显著。ARES研究^[68]表明针对HBeAg阳性患者,NA治疗第24周开始加用PEG-IFN α -2a至48周,较NA单药治疗相比,HBeAg血清学应答率显著提高,且HBV DNA和HBsAg水平下降更明显。新近一项随机对照研究^[69]纳入HBeAg阳性初治患者,接受TDF治疗12周后加用PEG-IFN α 2b治疗24周,该方案较TDF单药治疗HBsAg阴转率更高(7.5% vs 1.9%)。另一项小样本随机对照研究^[70]则纳入长期接受TDF治疗的HBeAg阳性患者,20%加用PEG-IFN α -2a的患者实现HBsAg阴转,而继续TDF单药治疗的患者无1例出现HBsAg阴转。

2.4 联合治疗的最佳策略 近期一项荟萃分析^[71]纳入了24项涉及NA和干扰素联合治疗的临床研究,结果表明序贯联合策略与初始联合策略相比在治疗48周或52周时能实现更高的HBsAg阴转率(11% vs 8%)。此外序贯联合策略中,“换用”策略第48周或第52周的HBsAg阴转率(14%)显著高于“加用”策略(8%)。一项回顾性研究^[72]纳入ETV经治HBeAg阴性患者,结果表明无论是“换用”PEG-IFN α -2a治疗(9%)还是“加用”治疗(15%),其HBsAg阴转率均显著高于ETV单药治疗(0)。72周时“换用”、“加用”和ETV单药治疗组的应答率(HBsAg水平下降>1 log₁₀ IU/ml)分别为60%、40%和2%。另一项针对NA经治获得病毒学应答的HBeAg阴性患者的非随机研究^[73]显示,80.0%(8/10)换用PEG-IFN α -2a的患者和18.2%(2/11)加用PEG-IFN α -2a的患者HBsAg水平下降>1 log₁₀ IU/ml,表明“换用”策略较“加用”策略更可能促进HBsAg水平降低。研究者推测由于“换用”策略中,停用NA可能通过激活宿主免疫应答从而有助于提高PEG-IFN的疗效。一项正在进行的随机对照研究(SWAP研究)^[74]纳入接受长期NA治疗的患者,中期分析数据表明,加用PEG-IFN组(9.0%)和换用PEG-IFN组(8.9%)的HBsAg阴转率均高于NA单药治疗对照组(0),而换用组的病毒学复发率(30.2%)

显著高于对照组(3.3%)和加用组(2.0%)。

根据现有的相关研究难以明确最佳的联合治疗策略,由于NA抑制HBV复制可直接增强PEG-IFN介导的天然免疫激活效应,NA只有经长期治疗才能获得持续病毒学抑制并降低HBsAg水平,从而部分恢复HBV特异性T细胞功能,可以推测:药物选择(强效NA联合PEG-IFN)、给药时机(NA先行治疗后序贯PEG-IFN)以及患者筛选(持续病毒学抑制及低抗原血症)是影响联合治疗疗效的关键因素。

2.5 慢乙肝临床治愈路线图 基线及治疗早期HBsAg定量或HBsAg快速下降可作为预测干扰素序贯联合治疗HBsAg阴转和制订个体化治疗决策的重要标志物^[75-77]。OSST研究和NEW SWITCH研究分层分析结果表明,长期NA治疗序贯PEG-IFN α -2a时,基线HBeAg阴转且HBsAg<1500 IU/ml的患者治疗48周时HBsAg阴转率较高(22.2%~26.5%),而HBsAg \geq 1500 IU/ml的患者HBsAg阴转率较低(1.6%~3.8%)。此外,治疗第12周或24周时HBsAg<200 IU/ml的患者最有可能获得HBsAg阴转(48.9%~77.8%)。相反,第12周时HBsAg \geq 1500 IU/ml或24周时HBsAg \geq 200 IU/ml的患者难以实现HBsAg阴转(0~1.7%),因此建议这群患者停用PEG-IFN治疗^[54-59]。与上述结果一致,新近一项研究^[60]采用换用PEG-IFN治疗作为NA停药策略,结果同样表明20%基线HBsAg<1500 IU/ml的患者可实现HBsAg清除,而基线HBsAg<500 IU/ml是预测HBsAg阴转的最佳指标(HBsAg阴转率达50%)。据此本共识提出DAA(如ETV/TDF)序贯联合免疫调节剂(如PEG-IFN)治疗过程中基于HBsAg动态变化的慢乙肝临床治愈路线图,其中整合了基线特征指导治疗(BGT)和应答指导治疗(RGT)策略(图1)。基于该路线图,基线HBsAg低水平且HBeAg阴性的优势患者接受序贯PEG-IFN治疗更有可能实现临床治愈,该理论被多项研究进一步证实。Endeavor研究^[61]显示基线HBsAg水平<1500 IU/ml的患者HBsAg阴转率高达27.3%。目前正在开展的多项研究针对优势人群采用序贯联合治疗进一步证实了BGT策略的有效性。一项随机对照研究^[78]纳入NA经治获得病毒学应答且HBsAg<2000 IU/ml的患者,换用PEG-IFN α -2b治疗60周促进治疗结束时HBsAg阴转(32.6%)和HBsAg血清学转换(27.9%)。Anchor研究^[79]则随机纳入NA经治低HBsAg水平(<3000 IU/ml)的患者,与ETV单药治疗(HBsAg阴转率或转换率为0)相比,序贯联合96周PEG-IFN α -2b加或不加粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子能显著提高HBsAg阴转率(21.21%~27.78%)和HBsAg血清学转换率(19.44%~21.21%)。ICURE研究^[80]纳入NA经治低HBsAg水平(<1000 IU/ml)且HBeAg阴性患者,接受序贯联合PEG-IFN α -2b治疗后,66.67%的患者实现了临床治愈。治疗结束后,80%的患者在停药随访第24周仍维持应答。为验证RGT策略,近期PYRAMID研究^[81]纳入NA经治后获得病毒学应答HBsAg<5000 IU/ml且HBeAg<100 PEIU/ml的HBeAg阳性患者,第24周时HBsAg<200 IU/ml的患者,56.5%于第72周时实现HBsAg阴转;若第24周时HBsAg \geq 200 IU/ml者,继续联合治疗组仅4.5%的患者获得HBsAg阴

转;而第24周时停用PEG-IFN的患者均未能实现HBsAg阴转。上述数据证实,基于24周时HBsAg < 200 IU/ml的RGT策略可以帮助预测能继续使用联合治疗并可能获益的患者。此外,NA经治患者联合PEG-IFN治疗后12周或者24周HBsAg下降的幅度同样可能是预测48周或72周的有效指标。Anchor研究^[79]中期数据显示,序贯联合PEG-IFN α -2b治疗12周和24周HBsAg下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml 80.00%和62.50%的患者治疗72周时可实现HBsAg阴转,反之,仅8.43%和3.03%的患者可获得HBsAg阴转。大样本多中心真实世界COST临床研究也将为路线图的验证提供有力的循证医学证据。

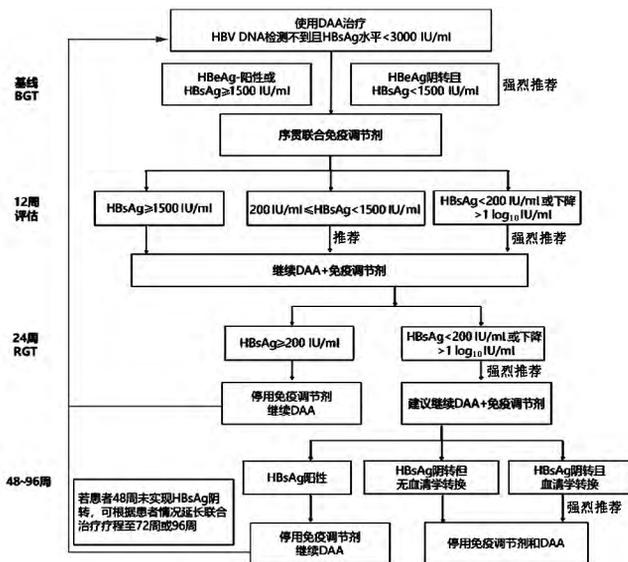


图1 DAA(如ETV/TDF)序贯联合免疫调节剂(如PEG-IFN)治疗过程中基于HBsAg动态变化的慢乙肝临床治愈路线图

推荐意见:

- (4) 联合治疗药物选择包括DAA(如强效NA、ETV和TDF等)和免疫调节剂(如PEG-IFN)。(A1级)
- (5) 对于接受NA治疗后HBV DNA检测不到,尤其是HBeAg阴转且HBsAg水平低(< 3000 IU/ml)的患者,“加用”或“换用”PEG-IFN的序贯联合治疗策略可以提高临床治愈率。“换用”策略可能出现病毒学复发,应注意随访和监测。(A1级)
- (6) 整合基于HBsAg动态变化的BGT和RGT策略的路线图可用于指导DAA(如强效NA)序贯联合免疫调节剂(如PEG-IFN)的治疗决策。(A1级)
- (7) DAA(如强效NA)序贯联合免疫调节剂(如PEG-IFN)治疗,基线低HBsAg水平(< 1500 IU/ml)且HBeAg阴转,或治疗早期(12或24周)HBsAg < 200 IU/ml或HBsAg下降 $> 1 \log_{10}$ IU/ml可预测最有可能获得HBsAg阴转的患者。(A1级)
- (8) 治疗24周时HBsAg ≥ 200 IU/ml的患者获得HBsAg阴转的可能性小,应考虑停用PEG-IFN,或选用其他治疗药物(如NA)。(A1级)

3 慢乙肝临床治愈的监测和长期随访

在实现临床治愈的治疗过程中应定期和长期随访。肝活体组织病理学检查(肝活检)由于有创性和风险性而难以普及,临床实践中定量监测肝内cccDNA和总HBV DNA水平仍是重

大挑战。为了更好地评估患者接受抗病毒治疗后是否获得临床治愈,需要探索新的无创替代标志物。

3.1 预测指标和定期监测 血清HBsAg水平一定程度上反映cccDNA转录以及mRNA翻译活性。基线和治疗早期HBsAg低水平或显著下降是预测HBeAg血清学转换后HBsAg阴转的有效标志物,可帮助识别干扰素治疗的优势人群^[82-83]。即使是基线HBsAg < 1000 IU/ml的非活动性携带者,接受96周PEG-IFN α -2a单药或联合ADV治疗后,44.7%的患者可获得HBsAg阴转^[84]。对于初始使用PEG-IFN α -2a的患者,治疗24周时是否获得HBsAg < 1500 IU/ml且HBV DNA < 10^5 拷贝/ml的应答可以指导后续治疗,并提高临床获益^[85]。而对于NA经治患者,基线HBsAg < 1500 IU/ml,治疗12周/24周HBsAg < 200 IU/ml的患者序贯PEG-IFN治疗实现HBsAg阴转的可能性大。此外,NA治疗结束时HBsAg水平可预测停药后持续应答率并识别停药后可能获得HBsAg阴转的患者^[86]。除外HBsAg定量,一项大型队列研究^[87]表明,HBeAg血清学清除后ALT持续复常的患者在其后20年内HBsAg阴转率较高(70.3%)。

基线抗-HBc抗体水平是预测HBeAg阳性患者NA或PEG-IFN抗病毒治疗疗效的新型生物学标志物^[88-91]。对于HBeAg阴性的慢乙肝初治患者,抗-HBc定量水平可预测HBV DNA阴转及HBsAg清除^[92]。由HBV核心抗原(HBcAg)、HBeAg和相对分子质量 22×10^3 前核心蛋白组成^[88]的HBV核心相关抗原(HBcrAg),与肝内cccDNA水平具有良好的相关性。HBcrAg水平联合HBsAg定量可帮助预测NA停药后的复发风险^[93]。血清HBV RNA是反映肝内cccDNA转录活性的良好生物学标志物^[94],可早期预测抗病毒治疗期间HBeAg血清学转换^[95]以及停药后病毒学复发和HBsAg逆转^[94,96]。

在应用PEG-IFN单药或联合治疗前,需评估疗效和安全性相关重要指标,包括HBsAg、HBeAg和HBV DNA水平、血常规、生化学指标、肝脏超声和瞬时弹性成像、甲状腺功能、精神状态、自身免疫抗体、眼底检查以及其他常规检测,排除糖尿病、高血压等其他基础疾病,对于制订合适的治疗决策和预测治疗疗效至关重要。此外,PEG-IFN治疗过程中也应定期监测上述指标,以评估不良事件的严重程度以及治疗疗效。

3.2 长期随访 对于实现HBsAg阴转或血清学转换的患者,治疗结束后第1年每3个月随访1次,第2年每6个月随访,此后若没有HBsAg逆转的患者可延长至每年随访1次。如果在随访期间出现病毒学或临床复发,综合评估后可考虑再治疗。近期一项研究^[97]表明干扰素停药后52周内HBsAg仍有发生逆转的风险,建议在此期间仍应密切监测HBsAg定量。

一旦失去对HBV感染的免疫学控制,即便是获得HBsAg阴转的患者仍有可能发生HBsAg和HBV DNA逆转。因此,HBsAg阴转患者除监测HBsAg,每年还应监测HBV DNA和ALT定量水平。

大量研究表明,尽管HBsAg阴转能显著降低HCC和肝脏疾病的发生风险,但仍有一部分获得HBsAg阴转的慢乙肝患者会进展为HCC。对于已确诊肝硬化、HBsAg清除时年龄大于50

岁、男性或有 HCC 家族史的慢乙肝患者应密切监测 HCC 发生风险^[20]。

对于已实现 HBsAg 阴转的进展期肝纤维化或肝硬化患者,应每间隔 3~6 个月通过甲胎蛋白、肝脏超声、必要时 CT 或 MRI 等辅助检查监测 HCC 发生风险,对于基础合并食管静脉曲张的患者,则应定期行内镜检查对食管静脉曲张进行长期监测。若存在其他肝脏疾病的风险因素,如饮酒、肥胖和(或) 2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的慢乙肝患者则需要更全面评估。最近一项研究显示,接受抗病毒治疗并获得完全病毒学抑制的患者 HCC 以及肝脏事件发生风险更低,在此基础上获得 HBsAg 阴转可进一步减少 HCC 发生风险,但并未降低肝脏事件发生风险以及肝脏相关死亡率,提示肝脏炎症和损伤可能是发生肝脏事件的主要驱动因素。此外,有无肝硬化仍是患者发生肝脏事件和肝脏相关死亡的主要危险因素^[98]。因此,HBsAg 阴转后仍应持续监测 HBV DNA 和 ALT 水平。中国开展的大样本多中心真实世界 OCEAN 临床研究将提供远期转归的循证医学数据。

HBsAg 阴性、抗-HBc 阳性的患者接受免疫抑制剂治疗或肿瘤化疗时存在 HBV 再激活的风险^[4,99]。开始相关治疗之前应当评估患者的 ALT、HBV DNA 和 HBsAg 水平,治疗期间和治疗结束后也应密切监测上述指标。

推荐意见:

(9) 联合免疫调节剂(如 PEG-IFN)治疗之前,需评估包括 HBsAg 滴度、HBV DNA、HBeAg、血常规、生化学指标、肝脏超声及瞬时弹性成像、甲状腺功能、精神状态、自身免疫抗体、眼底检查等重要基线指标用以指导治疗决策、预测治疗疗效等。治疗期间仍需定期监测上述指标以评估治疗的安全性和有效性。(A1 级)

(10) 即使获得 HBsAg 阴转,仍需长期监测 HBV 再激活、HCC 以及其他肝脏事件。建议治疗结束后第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2 年每 6 个月随访 1 次,此后若 HBsAg 持续阴性可延长至每年随访 1 次。若出现复发,综合评估后可考虑再治疗。(A1 级)

4 展望

清除 cccDNA 和打破宿主免疫耐受的两大难题是实现慢乙肝治愈的主要障碍。只有持续深度抑制 HBV 复制,并诱导有效的抗病毒免疫应答,才能彻底控制 HBV 感染^[74]。目前,诸多全新的抗病毒治疗手段,包括针对 HBV 生命周期不同阶段,如 HBV 进入(NTCP 抑制剂)、HBV cccDNA 生成及加工(cccDNA 抑制剂)、病毒复制及病毒蛋白表达(衣壳组装调节剂、RNA 干扰、核酸聚合物等)的 DAA 药物,以及恢复或提高宿主抗病毒免疫应答的免疫调节剂等,正在通过动物或细胞模型进行筛选,部分已经进入早期临床试验,这些新的治疗药物将有助于进一步优化和完善现有的慢乙肝临床治愈抗病毒治疗方案^[30],并最终清除 cccDNA,实现慢乙肝的完全治愈。

5 拟待解决的问题

(1) 评估免疫学和病毒学生物标志物对治疗起始、临床治愈或治疗失败的预测价值。

(2) 需大样本研究进一步验证 DAA 药物(如 NA)和免疫调节剂(如 PEG-IFN)的序贯/联合治疗路线图。DAA 药物(如 TAF)与 PEG-IFN 等免疫调节剂联合使用的疗效及安全性有待进一步研究。

(3) 评估治疗结束后 HBsAg 阴转的持续应答率,探索预测停药后持续应答的生物标志物。

(4) 开展长期随访研究评估联合治疗实现临床治愈后 HCC 和肝脏事件的发生风险及相关危险因素。

(5) 治愈慢乙肝任重道远,迫切需要研发针对 HBV 生命周期靶点的新型 DAA 药物或旨在重建机体抗 HBV 免疫应答的免疫调节剂。

共同起草专家:

宁 琴 吴 迪 王贵强 任 红 高志良 胡 鹏 韩梅芳
王 艳 张文宏 鲁凤民 王福生

编写专家组(按姓氏拼音排序):

陈 良 陈新月 陈永平 邓存良 窦晓光 段钟平 福军亮
高海女 韩 英 侯金林 贾继东 江家骥 李兰娟 李家斌
李 军 李太生 李智伟 毛 青 孟庆华 宓余强 南月敏
彭 劼 尚 佳 盛吉芳 谭德明 唐 红 魏 来 邬小萍
谢 青 尤 红 于岩岩 张欣欣 张跃新 赵彩彦 赵 鸿
赵英仁

致谢(按姓氏拼音排序):

安纪红 陈佰义 陈 红 陈红松 陈 煜 陈志海 陈 智
范建高 傅青春 甘建和 郭武华 韩 涛 何 艳 黄 燕
贾战生 江建宁 江应安 李成忠 李 佳 李 杰 李树臣
李太生 李 武 李兴旺 李用国 李玉芳 林炳亮 林 锋
林明华 蔺淑梅 刘景丰 刘晓清 刘正印 陆伦根 路青华
罗新华 吕晓菊 马 雄 茅益民 孟庆华 倪 武 聂玉强
牛俊奇 彭仕芳 祁 伟 任万华 石 荔 孙 剑 唐小平
王 峰 王 磊 王明贵 王 煜 王者令 韦 嘉 翁心华
肖永红 谢 雯 辛绍杰 邢卉春 熊 勇 徐小元 许烂漫
阎 明 杨东亮 杨积明 杨永峰 余祖江 俞云松 曾 玫
张岭漪 张 权 张专才 赵景民 赵 敏 赵守松 赵中夫
庄 辉 左维泽

致谢 中国治愈肝炎联盟全体成员

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献:

- [1] SCHWEITZER A, HORN J, MIKOLAJCZYK RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. Lancet, 2015, 386(10003): 1546-1555.
- [2] World Health Organization. Global hepatitis report 2017 [R]. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2017.
- [3] SARIN SK, KUMAR M, LAU GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.
- [4] TERRAULT NA, LOK A, MCMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017

- clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370–398.
- [6] HOU J, WANG G, WANG F, et al. Guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2015 Update) [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(4): 297–318.
- [7] YUEN MF, WONG DK, FUNG J, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: Replicative level and risk of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(4): 1192–1199.
- [8] NING Q, WU D, WANG G, et al. Roadmap to functional cure of chronic hepatitis B: An expert consensus[J]. *J Viral Hepat*, 2019. [Epub ahead of print]
- [9] TU T, BUDZINSKA MA, SHACKEL NA, et al. HBV DNA Integration: Molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Viruses*, 2017, 9(4): e75.
- [10] VISVANATHAN K, SKINNER NA, THOMPSON AJ, et al. Regulation of toll-like receptor-2 expression in chronic hepatitis B by the precore protein[J]. *Hepatology*, 2007, 45(1): 102–110.
- [11] OP DEN BROUW ML, BINDA RS, van ROOSMALEN MH, et al. Hepatitis B virus surface antigen impairs myeloid dendritic cell function: A possible immune escape mechanism of hepatitis B virus[J]. *Immunology*, 2009, 126(2): 280–289.
- [12] LANG T, LO C, SKINNER N, et al. The hepatitis B e antigen (HBeAg) targets and suppresses activation of the toll-like receptor signaling pathway[J]. *J Hepatol*, 2011, 55(4): 762–769.
- [13] DAS A, HOARE M, DAVIES N, et al. Functional skewing of the global CD8 T cell population in chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(9): 2111–2124.
- [14] BONI C, FISICARO P, VALDATTA C, et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection[J]. *J Virol*, 2007, 81(8): 4215–4225.
- [15] BERTOLETTI A, KENNEDY P. HBV antiviral immunity: Not all CD8 T cells are born equal[J]. *Gut*, 2019, 68(5): 770–773.
- [16] SALIMZADEH L, LE BERT N, DUTERTRE CA, et al. PD-1 blockade partially recovers dysfunctional virus-specific B cells in chronic hepatitis B infection[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(10): 4573–4587.
- [17] TANG L, COVERT E, WILSON E, et al. Chronic hepatitis B infection: A review[J]. *JAMA*, 2018, 319(17): 1802–1813.
- [18] LEVRERO M, SUBIC M, VILLERET F, et al. Perspectives and limitations for nucleos(t)ide analogs in future HBV therapies[J]. *Curr Opin Virol*, 2018, 30: 80–89.
- [19] DOLMAN GE, KOFFAS A, MASON WS, et al. Why, who and when to start treatment for chronic hepatitis B infection[J]. *Curr Opin Virol*, 2018, 30: 39–47.
- [20] LIU F, WANG XW, CHEN L, et al. Systematic review with meta-analysis: Development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(12): 1253–1261.
- [21] KONG Y, YOU H, JIA J. Oral antiviral therapy reduces the risk of hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B infection: Combining evidence and common sense[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(2): 239–241.
- [22] LEVRERO M, POLLICINO T, PETERSEN J, et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(3): 581–592.
- [23] SUNG JJ, WONG ML, BOWDEN S, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 1890–1897.
- [24] WERLE-LAPOSTOLLE B, BOWDEN S, LOCARNINI S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(7): 1750–1758.
- [25] LAI CL, WONG D, IP P, et al. Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2): 275–281.
- [26] SADLER AJ, WILLIAMS BR. Interferon-inducible antiviral effectors[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7): 559–568.
- [27] WIELAND SF, EUSTAQUIO A, WHITTEN-BAUER C, et al. Interferon prevents formation of replication-competent hepatitis B virus RNA-containing nucleocapsids[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(28): 9913–9917.
- [28] BELLONI L, ALLWEISS L, GUERRIERI F, et al. IFN- α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2): 529–537.
- [29] BUSTER EH, HANSEN BE, LAU GK, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon- α [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(6): 2002–2009.
- [30] YANG HC, KAO JH. Viral hepatitis. HBV cure—can we pin our hopes on immunotherapy? [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(3): 129–131.
- [31] WU D, NING Q. Toward a cure for hepatitis B virus infection: Combination therapy involving viral suppression and immune modulation and long-term outcome[J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(Suppl 8): s771–s777.
- [32] TESTONI B, LEVRERO M, ZOULIM F. Challenges to a cure for HBV infection[J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37(3): 231–242.
- [33] NASSAL M. HBV cccDNA: Viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B[J]. *Gut*, 2015, 64(12): 1972–1984.
- [34] THIMME R, DANDRI M. Dissecting the divergent effects of interferon- α on immune cells: Time to rethink combination therapy in chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(2): 205–209.
- [35] MICCO L, PEPPA D, LOGGI E, et al. Differential boosting of innate and adaptive antiviral responses during pegylated-interferon- α therapy of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(2): 225–233.
- [36] PENNA A, LACCABUE D, LIBRI I, et al. Peginterferon- α does not improve early peripheral blood HBV-specific T-cell responses in HBeAg-negative chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6): 1239–1246.
- [37] CHEN T, ZHU L, SHI A, et al. Functional restoration of CD56bright NK cells facilitates immune control via IL-15 and NKG2D in patients under antiviral treatment for chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(5): 419–428.
- [38] BONI C, LACCABUE D, LAMPERTICO P, et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 963–973. e9.
- [39] GILL US, KENNEDY P. The impact of currently licensed therapies on viral and immune responses in chronic hepatitis B: Considerations for future novel therapeutics[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(1): 4–15.
- [40] TAN AT, HOANG LT, CHIN D, et al. Reduction of HBV replication prolongs the early immunological response to IFN α therapy[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(1): 54–61.
- [41] de NIET A, STELMA F, JANSEN L, et al. Restoration of T cell function in chronic hepatitis B patients upon treatment with interferon based combination therapy[J]. *J Hepatol*, 2016, 64

- (3) : 539 – 546.
- [42] YAN W, WU D, WANG X, et al. Upregulation of NKG2C + natural killer cells, TLR – 2 expression on monocytes and downregulation of regulatory T – cells influence PEG – IFN treatment efficacy in entecavir – suppressed patients with CHB [J]. *Antivir Ther*, 2015, 20(6) : 591 – 602.
- [43] HAN M, LI Y, WU W, et al. Altered expression of interferon – stimulated genes is strongly associated with therapeutic outcomes in hepatitis B virus infection [J]. *Antiviral Res*, 2017, 147: 75 – 85.
- [44] SHI A, ZHANG X, XIAO F, et al. CD56^{bright} natural killer cells induce HBsAg reduction via cytolysis and cccDNA decay in long – term entecavir – treated patients switching to peginterferon alfa – 2a [J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(11) : 1352 – 1362.
- [45] LAU GK, PIRATVISUTH T, LUO KX, et al. Peginterferon Alfa – 2a, lamivudine, and the combination for HBeAg – positive chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(26) : 2682 – 2695.
- [46] MARCELLIN P, LAU GK, BONINO F, et al. Peginterferon alfa – 2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg – negative chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(12) : 1206 – 1217.
- [47] PICCOLO P, LENCI I, DEMELIA L, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon – alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen – negative chronic hepatitis B [J]. *Antivir Ther*, 2009, 14(8) : 1165 – 1174.
- [48] MARCELLIN P, WURSTHORN K, WEDEMEYER H, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa – 2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1) : 41 – 47.
- [49] TANGKIJVANICH P, CHITTMITTRAPRAP S, POOVORAWAN K, et al. A randomized clinical trial of peginterferon alpha – 2b with or without entecavir in patients with HBeAg – negative chronic hepatitis B: Role of host and viral factors associated with treatment response [J]. *J Viral Hepat*, 2016, 23(6) : 427 – 438.
- [50] MARCELLIN P, AHN SH, MA X, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon α – 2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1) : 134 – 144. e10.
- [51] AHN SH, MARCELLIN P, MA X, et al. Hepatitis B surface antigen loss with tenofovir disoproxil fumarate plus peginterferon alfa – 2a: Week 120 analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12) : 3487 – 3497.
- [52] HAGIWARA S, NISHIDA N, WATANABE T, et al. Sustained antiviral effects and clearance of hepatitis surface antigen after combination therapy with entecavir and pegylated interferon in chronic hepatitis B [J]. *Antivir Ther*, 2018, 23(6) : 513 – 521.
- [53] SERFATY L, THABUT D, ZOULIM F, et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: Results of a pilot study [J]. *Hepatology*, 2001, 34(3) : 573 – 577.
- [54] NING Q, HAN M, SUN Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa – 2a in patients with HBeAg – positive chronic hepatitis B: A randomised open – label trial (OSST trial) [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(4) : 777 – 784.
- [55] HAN M, JIANG J, HOU J, et al. Sustained immune control in HBeAg – positive patients who switched from entecavir therapy to pegylated interferon – α 2a: 1 year follow – up of the OSST study [J]. *Antivir Ther*, 2016, 21(4) : 337 – 344.
- [56] BOGLIONE L, D'AVOLIO A, CARITI G, et al. Sequential therapy with entecavir and PEG – INF in patients affected by chronic hepatitis B and high levels of HBV – DNA with non – D genotypes [J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(4) : e11 – e19.
- [57] TAMAKI N, KUROSAKI M, KUSAKABE A, et al. Hepatitis B surface antigen reduction by switching from long – term nucleoside/nucleotide analogue administration to pegylated interferon [J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(8) : 672 – 678.
- [58] XIE Q, ZHOU H, BAI X, et al. A randomized, open – label clinical study of combined pegylated interferon Alfa – 2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B "e" antigen – positive chronic hepatitis B [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(12) : 1714 – 1723.
- [59] HU P, SHANG J, ZHANG W, et al. HBsAg loss with Peg – interferon alfa – 2a in hepatitis B patients with partial response to nucleos(t) ide analog: New switch study [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(1) : 25 – 34.
- [60] CHAN H, CHAN F, HUI AJ, et al. Switching to peginterferon for chronic hepatitis B patients with hepatitis B e antigen seroconversion on entecavir – A prospective study [J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(1) : 126 – 135.
- [61] WU D, WANG P, HAN M, et al. Sequential combination therapy with interferon, interleukin – 2 and therapeutic vaccine in entecavir – suppressed chronic hepatitis B patients: The Endeavor study [J]. *Hepatol Int*, 2019.
- [62] KITTFNER JM, SPRINZL MF, GRAMBIHLER A, et al. Adding pegylated interferon to a current nucleos(t) ide therapy leads to HBsAg seroconversion in a subgroup of patients with chronic hepatitis B [J]. *J Clin Virol*, 2012, 54(1) : 93 – 95.
- [63] OUZAN D, PÉNARANDA G, JOLY H, et al. Add – on peg – interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg – negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long – term nucleotide analogs [J]. *J Clin Virol*, 2013, 58(4) : 713 – 717.
- [64] CHI H, HANSEN BE, GUO S, et al. Pegylated interferon alfa – 2b add – on treatment in hepatitis B virus envelope antigen – positive chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t) ide analogue: A randomized, controlled trial (PEGON) [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(7) : 1085 – 1093.
- [65] LI GJ, YU YQ, CHEN SL, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg – positive chronic hepatitis B patients receiving long – term entecavir treatment [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(7) : 4121 – 4128.
- [66] DEGASPERI E, GALMOZZI E, FACCHETTI F, et al. TLL1 variants do not predict hepatocellular carcinoma development in HCV cirrhotic patients treated with direct – acting antivirals [J]. *J Viral Hepat*, 2019. [Epub ahead of print]
- [67] BOURLIÈRE M, RABIEGA P, GANNE – CARRIE N, et al. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa – 2a to nucleos(t) ide analogue therapy versus nucleos(t) ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen – negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: A randomised, controlled, open – label trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(3) : 177 – 188.
- [68] BROUWER WP, XIE Q, SONNEVELD MJ, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen – positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study) [J]. *Hepatology*, 2015, 61(5) : 1512 – 1522.
- [69] JINDAL A, VYAS AK, KUMAR D, et al. Higher efficacy of pegylated interferon – α 2b add – on therapy in hepatitis B envelope antigen – positive chronic hepatitis B patients on tenofovir monotherapy [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(6) : 451 – 458.
- [70] CANNIZZO ES, TINCATI C, BINDA F, et al. Unconventional T cells in chronic hepatitis B patients on long – term suppressive therapy with tenofovir followed by a Peg – IFN add – on strategy: A randomized study [J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(4) : 381

- 390.
- [71] QIU K, LIU B, LI SY, et al. Systematic review with meta-analysis: Combination treatment of regimens based on pegylated interferon for chronic hepatitis B focusing on hepatitis B surface antigen clearance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(10): 1340-1348.
- [72] YAN L, ZHU C, LI J, et al. Entecavir add-on or switch-to pegylated interferon improves HBsAg clearance in HBe antigen negative chronic hepatitis B patients[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 2001-2009.
- [73] TATSUKAWA Y, TSUGE M, KAWAKAMI Y, et al. Reduction of hepatitis B surface antigen in sequential versus add-on pegylated interferon to nucleoside/nucleotide analogue therapy in HBe-antigen-negative chronic hepatitis B patients: A pilot study[J]. *Antivir Ther*, 2018, 23(8): 639-646.
- [74] LIM SG. HCV management in resource-constrained countries[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(3): 245-254.
- [75] HONER ZU SIEDERDISSEN C, CORNBERG M. The role of HBsAg levels in the current management of chronic HBV infection[J]. *Ann Gastroenterol*, 2014, 27(2): 105-112.
- [76] MARTINOT-PEIGNOUX M, LAPALUS M, ASSELAH T, et al. HBsAg quantification: Useful for monitoring natural history and treatment outcome[J]. *Liver Int*, 2014, 34(Suppl 1): 97-107.
- [77] WU D, HAN M, NING Q. An integration of deep viral suppression with sequential immune modulation (cocktail therapy) to restore antiviral capacity: The future of chronic hepatitis B? [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 240-241.
- [78] HUANG J, ZHANG K, CHEN W, et al. Switching to PegIFN α -2b leads to HBsAg loss in patients with low HBsAg levels and HBV DNA suppressed by NAs[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13383.
- [79] HAN MF, WU D, TAN DM, et al. Combination/sequential therapy with ETV, Peg-IFN alpha-2b and GMCSF enhanced HBsAg loss and appearance of HBsAb in NA suppressed CHB patients (the Anchor A study): An interim analysis[J]. *Hepatology*, 2017: o29.
- [80] GAO Z, ZHU X, LIN B, et al. The optimizing treatment of peg interferon alfa in hbeag negative chronic hepatitis B patients with low level HBsAg: A multicenter real world study (Interferon Cure Study, I CURE Study) [J]. *Hepatology*, 2018, 68: 246A.
- [81] XIE Q, CAI W, OUYANG LJ, et al. Effectiveness of response-guided peginterferon alfa-2a therapy in nucleos(t)ide analogues treated patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: Interim analysis of a prospective, multicenter, randomized study[J]. *Hepatology* 2018, 68: 232A.
- [82] SU TH, HSU CS, CHEN CL, et al. Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B[J]. *Antivir Ther*, 2010, 15(8): 1133-1139.
- [83] TSENG TC, KAO JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: New trick of old dog[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(1): 13-21.
- [84] CAO Z, LIU Y, MA L, 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.
- [85] SUN J, MA H, XIE Q, et al. Response-guided peginterferon therapy in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized controlled study[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 674-682.
- [86] WANG CC, TSENG KC, HSIEH TY, et al. Assessing the durability of entecavir-treated hepatitis B using quantitative HBsAg [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(9): 1286-1294.
- [87] FUNG J, CHEUNG KS, WONG DK, et al. Long-term outcomes and predictive scores for hepatocellular carcinoma and hepatitis B surface antigen seroclearance after hepatitis B e-antigen seroclearance[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 462-472.
- [88] HOU FQ, SONG LW, YUAN Q, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level is a new predictor for treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving peginterferon[J]. *Theranostics*, 2015, 5(3): 218-226.
- [89] FAN R, SUN J, YUAN Q, et al. Baseline quantitative hepatitis B core antibody titre alone strongly predicts HBeAg seroconversion across chronic hepatitis B patients treated with peginterferon or nucleos(t)ide analogues[J]. *Gut*, 2016, 65(2): 313-320.
- [90] XU JH, SONG LW, LI N, et al. Baseline hepatitis B core antibody predicts treatment response in chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(2): 148-154.
- [91] HSU YC, TSENG CH, KAO JH. Quantification of hepatitis B core antibody helps predict clinical relapse after cessation of nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B Patients: More needs to be done[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(5): 1000-1001.
- [92] HU HH, LIU J, CHANG CL, et al. Level of hepatitis B (HB) Core antibody associates with seroclearance of HBV DNA and HB surface antigen in HB e antigen-seronegative patients [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(1): 172-181. e1.
- [93] TANAKA E, MATSUMOTO A. Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(1): 1-8.
- [94] WANG J, SHEN T, HUANG X, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4): 700-710.
- [95] van BÖMMEL F, BARTENS A, MYSICKOVA A, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 66-76.
- [96] WANG J, CHEN X, WU Y, et al. Serum HBV RNA is a potential predictor of hepatitis B surface antigen reversion[J]. *Hepatology Commun*, 2018, 2(10): 1168-1171.
- [97] WU Y, LIU Y, LU J, et al. Durability of Interferon-induced Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. [Epub ahead of print]
- [98] YIP TC, WONG GL, CHAN HL, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 361-370.
- [99] KOFFAS A, DOLMAN GE, KENNEDY PT. Hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: A practical guide for clinicians[J]. *Clin Med (Lond)*, 2018, 18(3): 212-218.

引证本文: Chinese Society of Infectious Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The expert consensus on functional cure of chronic hepatitis B [J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(8): 1693-1701. (in Chinese)
中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(8): 1693-1701.

(本文编辑: 王莹)