

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222864

· 论 著 ·

恩替卡韦序贯聚乙二醇化干扰素- α 与单用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效比较: 系统评价与分析

郑洲松, 黄宇琨, 杨小丽, 黄 燕, 陈 君, 黄泽炳

(中南大学湘雅医院感染病科 病毒性肝炎湖南省重点实验室 国家老年疾病临床医学研究中心, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 系统评价与分析恩替卡韦(ETV)序贯聚乙二醇化干扰素- α (Peg-IFN- α)与单用 ETV 在治疗慢性乙型肝炎患者中的临床疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库, 搜索有关 ETV 及 ETV 序贯 Peg-IFN- α 治疗慢性乙型肝炎的随机对照试验研究, 应用 Stata 16.0 软件对符合纳入条件的临床研究进行系统评价与分析。**结果** 共纳入 10 篇文献, 1 250 例患者, 其中 553 例患者采用 ETV 序贯 Peg-IFN- α 治疗, 697 例患者单用 ETV 治疗, 两组患者组间基线特征比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。ETV 序贯 Peg-IFN- α 试验组的 HBsAg 转换率、HBsAg 清除率、HBeAg 转换率、HBeAg 清除率均高于 ETV 对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中, 总体上 ETV 序贯 Peg-IFN- α 治疗疗效优于单用 ETV。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 恩替卡韦; 聚乙二醇化干扰素- α ; 序贯治疗; 系统评价与分析

[中图分类号] R512.6⁺2

Comparison of clinical efficacy of entecavir-sequential Peg-IFN- α and entecavir alone for treatment for chronic hepatitis B: systematic evaluation and analysis

ZHENG Zhou-song, HUANG Yu-kun, YANG Xiao-li, HUANG Yan, CHEN Jun, HUANG Ze-bing (Department of Infectious Diseases, Key Laboratory of Viral Hepatitis of Hunan Province, National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate and analyze clinical efficacy of entecavir-sequential pegylated interferon- α (ETV-sequential Peg-IFN- α) and ETV alone for treatment of patients with chronic hepatitis B (CHB).

Methods Randomized controlled trial on ETV and ETV-sequential Peg-IFN- α for treatment of CHB were searched from PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure Construction (CNKI) and Wanfang database by computer, clinical studies that met the inclusion criterion were systematically evaluated and analyzed by Stata 16.0 software. **Results** A total of 10 literatures were included, involving 1 250 patients, 553 of whom were treated with ETV-sequential Peg-IFN- α , 697 patients were treated with ETV alone, there was no significant difference in baseline characteristics between two groups of patients (all $P > 0.05$). HBsAg conversion rate, HBsAg clearance rate, HBeAg conversion rate and HBeAg clearance rate in ETV-sequential Peg-IFN- α trial group were all higher than those in ETV control group, differences were statistically significant (all $P < 0.05$).

Conclusion In the antiviral treatment of CHB, therapeutic effect of ETV-sequential Peg-IFN- α is better than that of ETV alone.

[收稿日期] 2022-05-10

[基金项目] 国家科技重大专项(2018ZX10723203)

[作者简介] 郑洲松(1984-),男(汉族),湖南省娄底市人,主治医师,主要从事感染与免疫研究。

[通信作者] 黄泽炳 E-mail: 36165934@qq.com

[Key words] chronic hepatitis B; entecavir; pegylated interferon- α ; sequential treatment; systematic evaluation and analysis

慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)持续感染引起的肝脏慢性炎症性疾病,慢性 HBV 感染是全球重大公共卫生问题,据世界卫生组织(WHO)报道,目前全球约 2.57 亿慢性 HBV 感染者^[1]。据估计,我国慢性 HBV 感染者高达 7 000 万例,其中慢性乙型肝炎患者达到(2 000~3 000)万例^[2]。慢性乙型肝炎反复活动,炎症持续存在导致全球每年数十万人死于肝硬化失代偿、原发性肝细胞癌等 HBV 感染相关疾病,造成了严重的社会、经济负担,而通过抗 HBV 治疗,可以抑制 HBV 复制,降低肝炎活动,从而降低上述疾病发生的风险。

目前临床应用的抗 HBV 药物主要有 2 类,其一是核苷(酸)类似物,主要有恩替卡韦(ETV)、富马酸替诺福韦二吡呋酯、富马酸丙酚替诺福韦等;其二是干扰素,包括普通干扰素和聚乙二醇化干扰素- α (Peg-IFN- α)。两类药物的作用机制不同,均有其各自的优缺点,核苷(酸)类似物通过竞争性抑制 HBV-DNA 多聚合酶强效抑制病毒复制,促进丙氨酸氨基转移酶(ALT)恢复正常,口服方便,不良反应少,长期服药能维持病毒学应答,同时改善肝组织学,但患者一旦停药后容易导致病毒学反弹及耐药风险增加,甚至导致肝炎暴发的风险^[3-4]。ETV 作为目前应用最广泛的核苷(酸)类似物,能强效抑制 HBV 在体内的复制,副作用小,安全性能高,5 年耐药率低,价格相对经济实惠,在抗病毒治疗过程中具有非常重要的地位,在临床上属于一线用药。干扰素适应证较窄,不良反应较多,其抑制 HBV 复制能力有限,不同患者间复发率存在较大差异,普通干扰素更是需要多次皮下注射,不方便,而 Peg-IFN- α 是普通干扰素分子与聚乙二醇分子的复合物,通过增强 HBV 特异性 T 淋巴细胞功能达到抗病毒及持久增强机体免疫功能的效果,在血液中有较稳定的高浓度,能获得相对持久的应答作用,不容易产生耐药,减少了注射次数,应用更方便,提高了患者的治疗依从性,美国、欧洲、亚太地区等慢性乙型肝炎防治指南都将 Peg-IFN- α 列为乙型肝炎抗病毒治疗的一线药物。

2018 年亚太肝病研究学会、2017 年欧洲指南及 2019 年中国慢性乙型肝炎临床治愈专家共识均提出慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)是指完成有限疗程治疗后,病毒复制得到充分抑制,肝脏炎症得

到改善,组织病理学得到改善,血清乙型肝炎表面抗原(HBsAg)持续检测不到,乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阴转,伴或不伴 HBsAg 血清学转换,同时强调以停药后持久应答为终点,最终达到延缓或阻止肝硬化失代偿、肝衰竭、肝癌发生的治疗目标^[5-7]。据报道,单用核苷(酸)类似物或 Peg-IFN- α 治疗实现慢性乙型肝炎临床治愈率 $<5\%$,而核苷(酸)类似物和 Peg-IFN- α 合理联用能够产生互补和协同作用。研究^[8-9]报道,ETV 和 Peg-IFN- α 序贯治疗的优化方案其临床治愈率高于单药治疗。目前已报道的相关研究缺乏对比 ETV 和 ETV 序贯 Peg-IFN- α 治疗的系统评价,且纳入的研究随访时间短,观察指标少^[10];因此,本研究纳入更新的高质量临床研究,同时从 HBsAg 转换率、HBsAg 清除率、HBeAg 转换率及 HBeAg 清除率四个方面来系统评价与分析经 ETV 治疗获得病毒学应答的慢性乙型肝炎患者,序贯 Peg-IFN- α 与继续单用 ETV 治疗在第 48 周时的疗效差异。

1 资料与方法

1.1 文献基本信息 本研究对文献基本要求:选择随机双盲对照试验,研究对象选取长期使用 ETV 获得病毒学应答的慢性乙型肝炎患者,及 ETV 序贯 Peg-IFN- α 治疗获得病毒学应答的慢性乙型肝炎患者。

1.2 纳入及排除标准 所有使用 ETV 单药或者 ETV 序贯 Peg-IFN- α 的随机对照试验均被纳入。排除标准包括研究对象为酒精性、免疫性、遗传性、肝癌及其他病毒性肝炎等肝病,或者慢性乙型肝炎合并其他肝病;合并严重心脑血管疾病、肾病、血液系统疾病、严重感染;有严重的精神、神经病病史等;妊娠哺乳期妇女;使用不同抗病毒治疗方案;对干扰素、ETV 有过敏史的患者;不适合本研究的任何其他情况。

1.3 检索方法 本研究使用关键词“慢性乙型肝炎、恩替卡韦、聚乙二醇化干扰素- α 、序贯治疗、系统评价与分析”或“chronic hepatitis B(CHB), ETV, Peg-IFN- α , sequential therapy, system evaluation and analysis”搜索 2012 年 1 月—2021 年 12 月包括 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库等国内外权威数据库的中英文文献,按照

纳入、排除标准进行筛选,获得 10 篇有效研究论文。

1.4 质量评价 随机对照试验研究质量评价应用 Cochrane ROB 2 tool。

1.5 数据提取 使用预先设计的数据提取方法分别提取数据,将数据导入 Stata 16.0 软件进行评价,讨论并解决数据提取过程的偏差。

1.6 统计分析 应用 Stata 16.0 软件进行统计学分析,绘制森林图对系统评价与分析的结果进行综合表达。本篇系统分析在纳入文献中提取的数据属于二分类变量,以比值比(OR)为分析统计量,因此,计数资料采用 OR 及 95%可信区间(CI)表示。异质性评价采用 I^2 统计量检验,若 $I^2 < 50\%$, $P > 0.10$ 提示各研究间存在统计学异质性小,采用固定效应模型进行数据分析; $I^2 \geq 50\%$, $P \leq 0.10$, 提示各研究间存在统计学异质性大,采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索流程 在数据检索库中输入研究关键词共获得相关研究论文 1 318 篇,阅读文献标题及提纲后排除不相关论文 1 160 篇,进一步阅读全文,根据文献研究对象、观察指标等不符合纳入标准的论文 146 篇,最终符合条件的研究论文共 10 篇^[8, 11-19],包括 8 篇英文和 2 篇中文文献,均为随机对照试验

研究,文献筛选流程及结果见图 1。

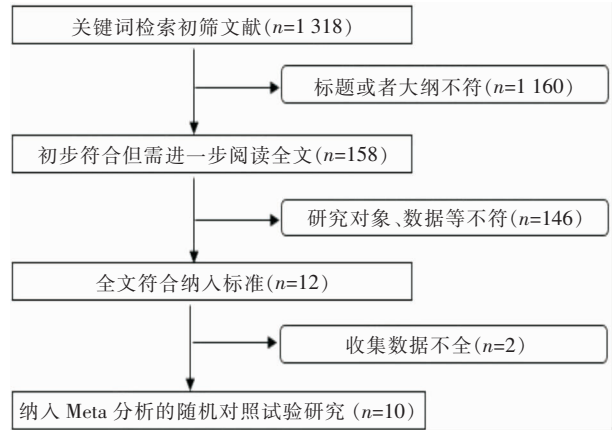


图 1 纳入文献筛选流程及结果

Figure 1 Screening process and results of included literatures

2.1.1 纳入研究的基本特征 10 篇随机对照试验研究共纳入 1 250 例研究对象,其中 697 例患者为 ETV 对照组(Control),553 例患者为 ETV 序贯 Peg-IFN- α 试验组(Treatment),在治疗第 48 周评估患者各项测量指标。纳入文献中两组患者年龄、性别、ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乙型肝炎病毒 DNA 定量(HBV-DNA)、HBsAg、HBeAg 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 纳入研究对象的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of included subjects

纳入文献	发表年份	性别(男/女)	年龄(岁)	HBV-DNA	HBsAg	HBeAg	ALT	AST
Huang ^[11]	2017	(30/13) (35/10)	32.26 ± 6.81 32.20 ± 6.96	<20 <20	1 030.6(285.2~1 507) 991.2(593.2~1 459)	31/12 35/10	27.12 ± 13.54 23.00 ± 7.46	23.0 ± 12.5 21 ± 10
Nob ^[12]	2017	(34/15) (91/56)	49.7 ± 11.2 50.8 ± 10.0	<2.1* <2.1*	3 660 ± 5 130 3 327 ± 6 976	16/33 50/97	24.7 ± 12.4 23.6 ± 17.6	23.2 ± 6.8 24.9 ± 7.7
Ning ^[8]	2014	(75/19) (85/13)	33.4 ± 8.3 33.3 ± 9.0	1.6 ± 0.4* 1.5 ± 0.4*	3.3 ± 0.6 [#] 3.3 ± 0.5 [#]	8.5 ± 18.9 5.7 ± 10.6	27.3 ± 21.4 24.2 ± 13.8	- -
He ^[13]	2016	(27/17) (30/14)	35.41 ± 2.73 35.43 ± 3.01	<500 <500	6 168.86 ± 2 327.74 5 879.46 ± 2 236.4	29/15 27/17	34.60 ± 4.29 33.06 ± 2.91	- -
Chen ^[19]	2013	(20/7) (21/9)	31.8 ± 7.7 32.4 ± 7.1	<500 <500	3.66 ± 3.32 [#] 3.67 ± 3.38 [#]	28.19 ± 109.20 28.63 ± 72.54	37.7 ± 16.9 36.5 ± 15.6	36.9 ± 15.9 34.7 ± 10.4
Kin ^[18]	2018	(87/31) (83/33)	33 ± 10 33 ± 9	80/38 76/42	3.7 ± 0.7 [#] 3.6 ± 0.7 [#]	1.1(0.5~2.0) 1.0(0.4~1.9)	0.5(0.3~0.9)* 0.5(0.4~0.9)*	- -
Brouwer ^[14]	2015	(63/22) (62/28)	32 ± 10 31 ± 9	7.8 ± 1.3* 7.8 ± 1.1*	4.2 ± 0.8 [#] 4.1 ± 0.8 [#]	2.3 ± 1.0 2.3 ± 1.0	3.1 ± 3.3* 2.7 ± 2.1*	- -
Xu ^[15]	2021	(18/3) (22/2)	38.9 ± 8.7 39.3 ± 8.4	<1 000 <1 000	2.88 ± 0.42 [#] 2.53 ± 1.00 [#]	7/14 8/16	36.67 ± 17.14 34.46 ± 16.38	- -

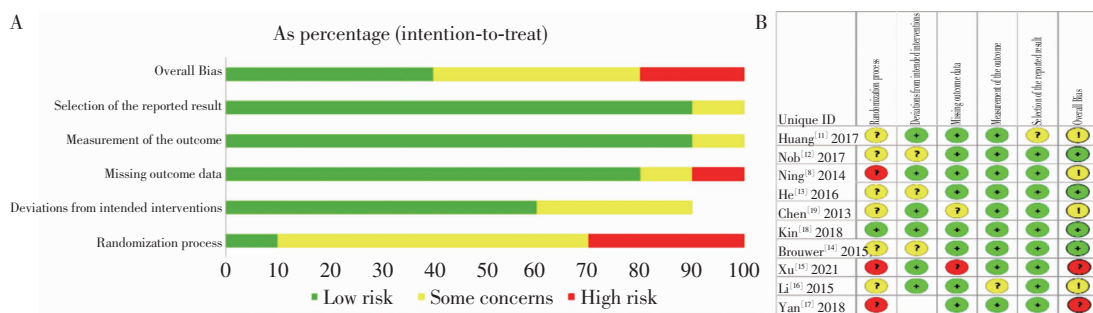
续表 1 (Table 1, Continued)

纳入文献	发表年份	性别(男/女)	年龄(岁)	HBV-DNA	HBsAg	HBeAg	ALT	AST
Li ^[16]	2015	(31/19)	31.5(23~54)	<1 000	3.6(2.8~4.5) [#]	2.0(0.05~3.2)	31.5(11~149)	39.5(14~265)
		(31/19)	33(23~53)	<1 000	3.8(2.9~4.0) [#]	2.1(1.0~3.3)	24.5(10~174)	27.0(16~189)
Yan ^[17]	2018	(21/1)	35.2(25~50)	<20	1 250 ± 1 738	0/22	32.45 ± 13.73	29.15 ± 14.49
		(37/16)	45.6(28~65)	<20	1 898 ± 1 317	0/53	29.80 ± 12.98	26.31 ± 9.18

注:年龄、HBV-DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST 均采用均数 ± 标准差或范围的表示方法;HBV-DNA 列 * 表示单位为 lgIU/mL,余为 IU/mL,比值为 HBV DNA 阳性/HBV DNA 阴性;HBsAg 列 # 表示单位为 lgIU/mL,余为 IU/mL;HBeAg 列中比值为 HBeAg 阳性/HBeAg 阴性,数值单位为 PEIU/mL;ALT 列 * 表示单位为 × ULN,余为 U/L;每篇文献中第一行数据为试验组,第二行为对照组。

2.1.2 纳入研究的方法学质量评价与发表偏倚分析 本研究应用 Cochrane ROB 2 tool 进行文献质量评价,由双人独立完成,结果如图 2 所示,仅随机过程中出现较大的偏倚,表明纳入文献的随机对照

试验方法学质量较好,偏倚风险低,研究结论内部真实性可靠。同时采用 Egger 方法评估发表偏倚情况,结果显示 $P > 0.05$,提示不存在显著的小样本效应,表明本研究无明显发表偏倚。



注:A 为偏倚风险;B 为偏倚风险汇总。

图 2 纳入研究方法学质量评价

Figure 2 Quality assessment of methodology of included literatures

2.2 疗效评价

2.2.1 HBsAg 转换率 纳入研究中共有 7 篇文章^[8, 11, 13-15, 17-18]在治疗 48 周时对 HBsAg 转换率进行了数据统计,ETV 序贯 Peg-IFN- α 试验组共 427 例患者,ETV 对照组 470 例患者,HBsAg 转换试验

组 49 例,对照组 3 例。采用固定效应模型进行系统评价与分析,ETV 序贯 Peg-IFN- α 试验组的 HBsAg 转换率高于 ETV 对照组,差异有统计学意义 [$OR = 11.65, 95\%CI(4.79, 28.32), Z = 5.42, P < 0.001$],见图 3。

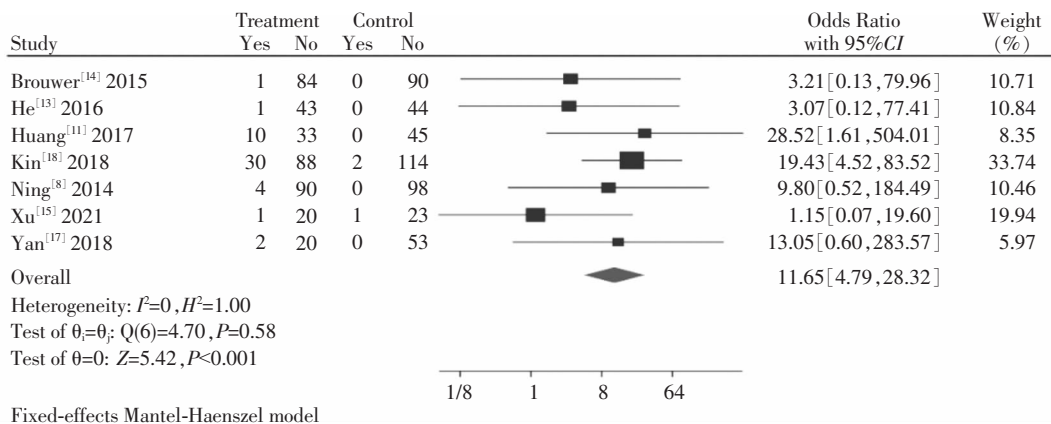


图 3 HBsAg 转换率系统评价与分析结果

Figure 3 Systematic assessment and analysis results of HBsAg conversion rate

2.2.2 HBsAg 清除率 纳入研究中有 9 篇文献^[8, 11-18]在治疗 48 周时对 HBsAg 清除率进行了数据统计,ETV 序贯 Peg-IFN- α 试验组共 526 例患者,ETV 对照组 667 例患者,HBsAg 清除试验组有 35 例,对照组 0 例。采用固定效应模型进行系统评

价与分析,ETV 序贯 Peg-IFN- α 试验组的 HBsAg 清除率高于 ETV 对照组,差异有统计学意义[OR = 11.65, 95% CI (4.33, 31.32), Z = 4.87, P < 0.001],见图 4。

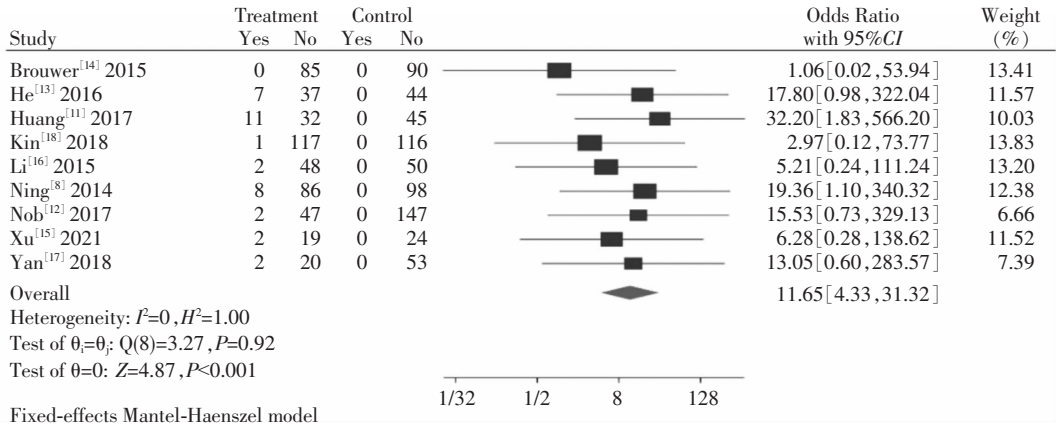


图 4 HBsAg 清除率系统评价与分析结果

Figure 4 Systematic assessment and analysis results of HBsAg clearance rate

2.2.3 HBeAg 转换率 纳入研究中共有 5 篇文献^[11-13, 18-19]在治疗 48 周时对 HBeAg 转换率进行了数据统计,ETV 序贯 Peg-IFN- α 试验组共 281 例患者,ETV 对照组 382 例患者,HBeAg 转换试验组 83 例,对照组 22 例。采用固定效应模型进行系统评价与分析,ETV 序贯 Peg-IFN- α 试验组的

HBeAg 转换率高于 ETV 对照组,差异有统计学意义[OR = 8.14, 95% CI (4.59, 14.42), Z = 7.18, P < 0.001]。并进行敏感性分析,在删除发生数为 0 的研究后,总体 OR 为 6.77 (3.74, 12.25),仍在原可信区间内,即发生数为 0 的研究对合并效应量无明显影响,见图 5。

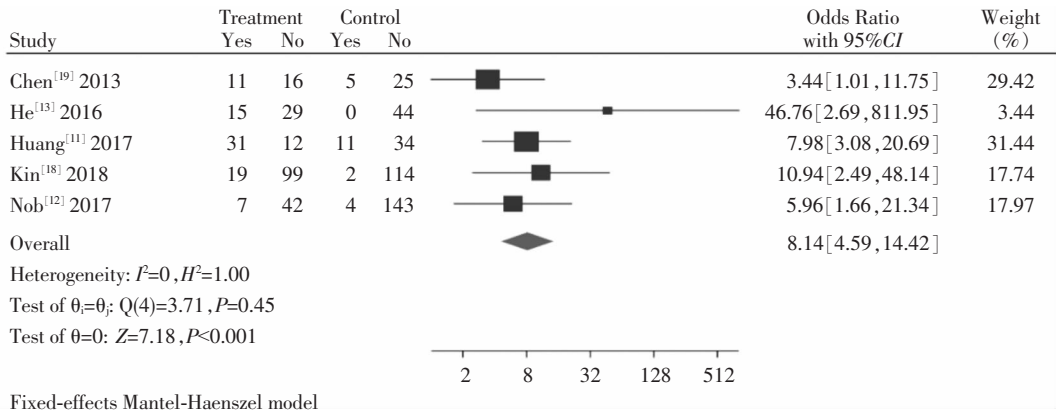


图 5 HBeAg 转换率系统评价与分析结果

Figure 5 Systematic assessment and analysis results of HBeAg conversion rate

2.2.4 HBeAg 清除率 纳入研究中共有 7 篇文献^[8, 11-14, 18-19]在治疗 48 周时对 HBeAg 清除率进行了数据统计,ETV 序贯 Peg-IFN- α 试验组共 460 例患者,ETV 对照组 570 例患者,HBeAg 清除率试验组有 113 例,对照组 49 例。采用随机效应模型进行

系统评价与分析,ETV 序贯 Peg-IFN- α 组的 HBeAg 清除率高于 ETV 对照组,差异有统计学意义[OR = 3.22, 95% CI (2.22, 4.67), Z = 6.15, P < 0.001],见图 6。

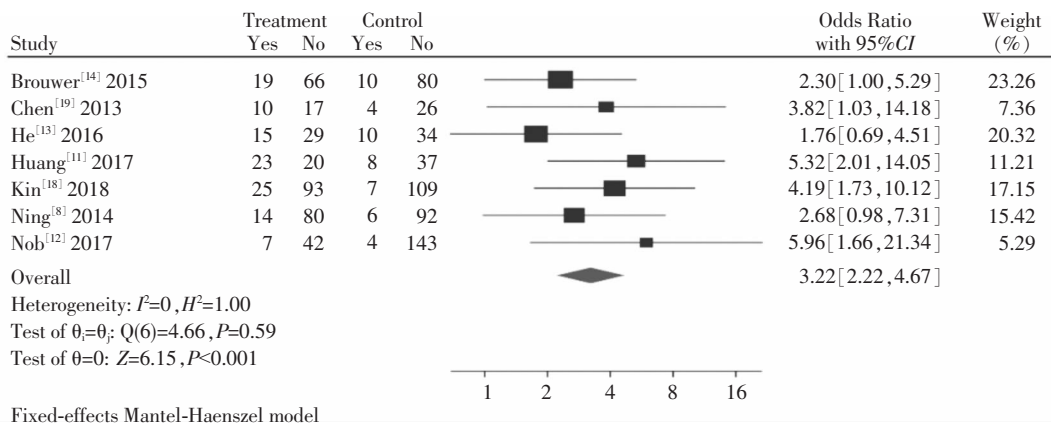


图 6 HBeAg 清除率系统评价与分析结果

Figure 6 Systematic assessment and analysis results of HBeAg clearance rate

3 讨论

HBV 感染呈世界性流行,慢性感染者高达数亿,全球每年约有 88.7 万人死于 HBV 感染相关性疾病。我国属于乙型肝炎高发区,一般人群 HBsAg 流行率达 5%~6%,严重阻碍了社会、经济的发展。通过积极抗病毒治疗能明显降低乙型肝炎病毒感染率,进一步降低患者肝硬化、肝癌等 HBV 感染相关疾病风险。目前用于抗病毒治疗的两类药物,核苷(酸)类似物和干扰素,其中 ETV 和 Peg-IFN- α 应用最广泛,单用其中一种药物治疗慢性乙型肝炎其临床治愈率低,据报道 ETV 序贯 Peg-IFN- α 能明显提高临床治愈率,但是目前关于这方面的系统评价缺乏,本研究所纳入的临床数据进一步更新,随访时间更长,达到了 48 周,评价指标更完善,从 HBsAg 转换率、HBsAg 清除率、HBeAg 转换率、HBeAg 清除率四个方面来评价与分析。

本系统评价与分析为探讨 ETV 与 ETV 序贯 Peg-IFN- α 在治疗慢性乙型肝炎中的临床疗效对比,选取 1 250 例 ETV 经治获得病毒学应答的患者为研究对象,ETV 序贯 PEG-IFN- α 试验组较 ETV 对照组在 48 周时获得了更高的抗病毒疗效,试验组的 HBsAg 转换率[OR = 11.65, 95%CI(4.79, 28.32)],HBsAg 清除率[OR = 11.65, 95%CI(4.33,31.32)],HBeAg 转换率[OR = 8.14,95%CI(4.59,14.42)],HBeAg 清除率[OR = 3.22,95%CI(2.22,4.67)]均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$),说明 ETV 序贯 PEG-IFN- α 治疗较单用 ETV 在第 48 周时能获得更高的 HBsAg 转换率、HBsAg 清除率、HBeAg 转换率、HBeAg 清除

率。有研究^[20-21] 同样也证实 ETV 序贯干扰素治疗慢性乙型肝炎能获得更高的临床治愈率,但 Hu 等^[22] 研究称 ETV 治疗 12 周后序贯 PEG-IFN- α , 治疗结束时序贯或联合 PEG-IFN- α 组的 HBeAg 阴转率、HBV-DNA 阴转率与 ETV 单药治疗组比较,差异无统计学意义,分析其原因可能与研究对象中部分患者 ETV 经治是否获得病毒学应答有关,HBV-DNA 转阴可以促使机体免疫功能的恢复,而且与纳入对象是否有肝脏炎症(ALT 是否正常),有无肝脏纤维化均相关。研究^[23-24] 报道经核苷(酸)类似物治疗获得病毒学应答的 HBeAg 阳性患者序贯长效干扰素治疗,HBeAg 血清学转换率可达 40%左右,而 ETV 单药治疗 1 年 HBeAg 血清学转换率仅为 16%~22%。综上所述,对核苷(酸)类似物治疗后获得病毒学应答的患者序贯长效干扰素治疗,可提高 HBsAg、HBeAg 血清学转换率和清除率。

ETV 与干扰素序贯治疗,克服了单用 ETV 或干扰素临床治愈率低的缺陷,明显提高治疗期间的病毒学应答率,但多数研究结果均基于单中心、小样本研究。本系统评价与分析仍存在以下不足之处:第一,所纳入研究对象多为肝功能较好的患者,可能产生选择性偏倚或研究偏倚;第二,纳入研究中提到的随机分配,其随机序列的方法不明确,是否隐藏分组未描述;第三,慢性乙型肝炎的抗病毒治疗为长期过程,治疗的效果需要长期随访观察,本研究随访时间为 48 周,但仍可进一步延长随访时间。

本文通过系统评价与分析发现,对于经 ETV 获得病毒学应答的慢性乙型肝炎患者,序贯 Peg-IFN- α 是一个更好的治疗选择,然而,有必要开展更多中心、高质量、大样本的随机对照试验研究以及进一步延长随访时间、拓宽纳入标准来进一步丰富

ETV 序贯 Peg-IFN- α 治疗疗效优于单用 ETV 的循证医学证据。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. Hepatitis B[EB/OL]. (2022-06-24)[2022-08-01]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- [2] Liu J, Liang WN, Jing WZ, et al. Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238.
- [3] Surana P, Kapuria D, Broadwell C, et al. Longitudinal effects of nucleos(t)ide analogue therapy in chronic hepatitis B patients and the utility of non-invasive fibrosis markers during treatment: a single-center experience for up to 17 years[J]. Antiviral Res, 2019, 168: 61-67.
- [4] Liu F, Liu ZR, Li T, et al. Varying 10-year off-treatment responses to nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B according to their pretreatment hepatitis B e antigen status[J]. J Dig Dis, 2018, 19(9): 561-571.
- [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] Terrault NA, Lok ASF, 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.
- [7] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(8): 594-603.
Chinese Society of Infectious Disease Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The expert consensus on clinical cure (functional cure) of chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2019, 27(8): 594-603.
- [8] Ning Q, Han MF, Sun YT, et al. Switching from entecavir to PegIFN α -2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial)[J]. J Hepatol, 2014, 61(4): 777-784.
- [9] 中华医学会肝病学分会肝炎学组, 中华肝脏病杂志. 非一线核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者治疗策略调整专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(5): 343-346.
Hepatitis Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Journal of Hepatology. An expert consensus for the adjustment of treatment strategies in patients with chronic hepatitis B treated with non-first-line nucleos(t)ide analogues[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2019, 27(5): 343-346.
- [10] 贾晓艳, 程勇前, 张政, 等. 核苷(酸)类似物序贯/序贯联合聚乙二醇干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的 Meta 分析[J]. 中国感染控制杂志, 2017, 16(10): 909-915.
Jia XY, Cheng YQ, Zhang Z, et al. Meta analysis on nucleos(t)ide analogues sequential/sequential combined with pegylated interferon for the therapy of HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2017, 16(10): 909-915.
- [11] Huang J, Zhang K, Chen WL, 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.
- [12] 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.
- [13] He LT, Ye XG, Zhou XY. Effect of switching from treatment with nucleos(t)ide analogs to pegylated interferon α -2a on virological and serological responses in chronic hepatitis B patients[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(46): 10210-10218.
- [14] Brouwer WP, Sonneveld MJ, Xie Q, et al. Peginterferon add-on results in more HBsAg decline compared to monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. J Viral Hepat, 2016, 23(6): 419-426.
- [15] 许烂漫, 朱垠, 徐洁, 等. 恩替卡韦联合或序贯聚乙二醇干扰素 α -2b 对慢性乙型肝炎核苷经治患者的疗效及安全性分析[J]. 现代实用医学, 2021, 33(6): 730-732.
Xu LM, Zhu Y, Xu J, et al. Efficacy and safety analysis of entecavir combined with or sequentially peg-interferon-2b on nucleoside of chronic viral hepatitis B after treatment[J]. Modern Practical Medicine, 2021, 33(6): 730-732.
- [16] 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.
- [17] Yan L, Zhu CW, 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.
- [18] Liem KS, van Campenhout MJH, Xie Q, et al. Low hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels predict response to the addition of pegylated interferon to entecavir in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(4): 448-456.
- [19] 陈学福, 陈小苹, 马晓军, 等. 序贯聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗恩替卡韦经治未达满意终点乙型肝炎的疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(7): 502-505.
Chen XF, Chen XP, Ma XJ, et al. HBeAg seroconversion achieved by sequential peginterferon α -2a therapy in chronic hepatitis B patients with unsatisfactory end point following entecavir treatment[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2013, 21(7): 502-505.

- [20] Wu FP, Yang Y, Li M, et al. Add-on pegylated interferon augments hepatitis B surface antigen clearance vs continuous nucleos(t)ide analog monotherapy in Chinese patients with chronic hepatitis B and hepatitis B surface antigen $\leq 1\ 500$ IU/mL: an observational study[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(13): 1525 - 1539.
- [21] Hu P, Shang J, Zhang WH, 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.
- [22] Hu Y, Xu C, Xu B, et al. Safety and efficacy of telbivudine in late pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a multicenter prospective cohort study[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(4): 429 - 437.
- [23] Chen SY, Zhou JL, Wu XN, et al. Comparison of fibrosis regression of entecavir alone or combined with pegylated interferon alpha2a in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2021, 15(3): 611 - 620.
- [24] Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, et al. Comparison of the effi-

cacy of lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Ther, 2013, 35(12): 1997 - 2006.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:郑洲松,黄宇琨,杨小丽,等.恩替卡韦序贯聚乙二醇化干扰素- α 与单用恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床疗效比较:系统评价与分析[J].中国感染控制杂志,2022,21(11):1110-1117. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20222864.

Cite this article as: ZHENG Zhou-song, HUANG Yu-kun, YANG Xiao-li, et al. Comparison of clinical efficacy of entecavir-sequential Peg-IFN- α and entecavir alone for treatment for chronic hepatitis B: systematic evaluation and analysis[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(11): 1110 - 1117. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222864.