

干扰素单药与联合核苷酸类似物治疗对慢乙肝初治患者临床治愈效果的比较

朱春晓, 邹桂舟*

安徽医科大学第二附属医院感染科, 安徽 合肥

收稿日期: 2024年5月14日; 录用日期: 2024年6月8日; 发布日期: 2024年6月14日

摘要

目的: 目前认为临床治愈是慢乙肝治疗追求的理想终点。本研究旨在观察干扰素单药或联合核苷酸类似物治疗慢性乙型肝炎患者的临床治愈率, 从而为临床实践中的治疗选择提供更为科学的依据。方法: 收集从2017年1月至2023年1月我院肝病科门诊已经确诊的CHB、并接受IFN单药或联合NAs (包括ETV、TDF)治疗的初治患者共107例, 其中单药治疗44例, 联合治疗63例, 单药治疗组仅单独使用IFN抗病毒, 而联合治疗组在IFN治疗的基础上加用NAs联合治疗, 收集两组患者治疗前、治疗12周、24周及48周时乙肝五项定量、HBVDNA、肝功能、血常规等各项指标数据, 比较两组之间HBsAg转阴率、HBeAg转阴率、HBeAg血清学转换率以及肝功能、血常规部分指标的波动情况。结果: 1) 治疗48周后, 其中联合治疗组有19例(30.2%)患者出现HBsAg转阴, 单药治疗组中有6例患者(13.6%)出现HBsAg转阴, 与单药治疗组相比, 联合治疗组的HBsAg转阴率更高, 两组之间具有统计学意义($P = 0.047$); 2) 在治疗24周, 联合治疗组HBeAg转阴率为78.3%, 单药治疗组HBeAg转阴率为59.1%, 联合治疗组的HBeAg转阴率更高, 两组比较具有统计学意义($P = 0.034$)。3) 治疗24周、48周时, 联合治疗组HBeAg血清转换率分别为40%、33.3%, 单药治疗组分别为0、2.3%, 联合治疗组的HBeAg血清转换率更高, 两组比较具有显著统计学意义($P < 0.001$)。结论: 相较于单用IFN治疗, IFN联合NAs治疗可提高慢乙肝初治患者HBsAg的转阴率、HBeAg血清转换率, 但在HBeAg转阴率方面, 两组无明显差异。

关键词

干扰素, 核苷酸类似物, 慢乙肝, 临床治愈

Comparison of the Clinical Curative Efficacy of Interferon Monotherapy and Combined with Nucleotide Analogues in the Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis B

*通讯作者。

文章引用: 朱春晓, 邹桂舟. 干扰素单药与联合核苷酸类似物治疗对慢乙肝初治患者临床治愈效果的比较[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 319-327. DOI: 10.12677/acm.2024.1461779

Chunxiao Zhu, Guizhou Zou*

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: May 14th, 2024; accepted: Jun. 8th, 2024; published: Jun. 14th, 2024

Abstract

Objective: At present, it is believed that clinical cure is the ideal end point for the treatment of chronic hepatitis B. The purpose of this study was to observe the clinical cure rate of interferon monotherapy or combined with nucleotide analogues in the treatment of patients with chronic hepatitis B, so as to provide a more scientific basis for treatment options in clinical practice. **Methods:** A total of 107 patients with CHB who were diagnosed in the outpatient department of liver disease in our hospital from January 2017 to January 2023 and received IFN monotherapy or combined with NAs (including ETV and TDF) were collected. Among them, 44 patients were treated with monotherapy and 63 patients were treated with combination therapy. The monotherapy group was only treated with IFN alone, while the combination therapy group was treated with NAs on the basis of IFN therapy. The data of five indicators of hepatitis B, HBV DNA, liver function and blood routine were collected before treatment, 12 weeks, 24 weeks and 48 weeks after treatment. The HBsAg negative conversion rate, HBeAg negative conversion rate, HBeAg serological conversion rate, liver function and blood routine were compared between the two groups. **Results:** 1) After 48 weeks of treatment, 19 patients (30.2%) in the combined treatment group had HBsAg negative conversion, and 6 patients (13.6%) in the single drug treatment group had HBsAg negative conversion. Compared with the single drug treatment group, the HBsAg negative conversion rate in the combined treatment group was higher, and there was statistical significance between the two groups ($P = 0.047$). 2) At 24 weeks of treatment, the HBeAg negative conversion rate of the combined treatment group was 78.3%, the HBeAg negative conversion rate of the single drug treatment group was 59.1%, and the HBeAg negative conversion rate of the combined treatment group was higher. The comparison between the two groups was statistically significant ($P = 0.034$). 3) At 24 and 48 weeks of treatment, the HBeAg seroconversion rates of the combined treatment group were 40% and 33.3%, respectively, and those of the single drug treatment group were 0% and 2.3%, respectively. The HBeAg seroconversion rate of the combined treatment group was higher, and the comparison between the two groups was statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusions:** Compared with IFN treatment alone, IFN combined with NAs treatment can improve the negative conversion rate of HBsAg and HBeAg seroconversion rate in patients with chronic hepatitis B, but there was no significant difference in the negative conversion rate of HBeAg between the two groups.

Keywords

Interferon, Nucleoside Analogue, Chronic Hepatitis B, Clinically Cured

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性乙型肝炎(慢乙肝)是一种由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的肝炎,其传播途径主要包括血液、性接触以及母婴传播。未接种乙肝疫苗的人群、血液透析患者、吸毒者、家庭成员或性伴侣中有 HBV 感染

者的人群都是容易感染乙型肝炎病毒的高风险人群, 并且乙肝病毒的潜伏期长, 从感染到发病可能需要数十年。如今, 慢性乙型病毒性肝炎仍然是全球范围内公众健康的一个巨大威胁, 影响着全球数百万人群的生活质量和健康, 依照世界卫生组织(WHO) 2010 年的数据, 估计全球有 2.48 亿人携带 HBV [1], 虽然随着乙型肝炎疫苗与乙型肝炎免疫球蛋白的广泛使用, 以及各种类型抗病毒药物的大规模推广, 对 HBV 感染的预防和控制已经取得了显著的进展, 但慢性 HBV 感染仍然非常普遍, 尤其是非洲和西太平洋区域, 中国也是 HBV 感染的高度流行地区, 约有 7000 万人感染, 其中就包括 2000 万至 3000 万例慢性乙型肝炎(CHB) [2]。长期未经控制的慢性 HBV 感染可发展为危及生命的终末期肝病(ESLD)如肝硬化、肝功能失代偿甚至肝衰竭、肝细胞癌(HCC) [3], 是全世界肝脏相关发病率和死亡率的主要原因。在中国, 肝硬化的患者中, HBV 感染引起的比例超过 70%, 在 HCC 的患者中, HBV 感染引起的比例高达 80% [4]。因此, 采取有效的 CHB 治疗方法, 对于降低这些严重的后果具有极其重要的意义。

在我国, 目前, 对于慢性乙型肝炎的治疗主要包括两类药物: 干扰素(IFN)和核苷/核苷酸类似物(NAs)。NA 使用方便且耐受性良好, 但容易产生耐药性, 停药后复发率高, 干扰素疗程有限, 血清学应答较高且持续时间更长, 但单独使用干扰素只对部分病人有效, 且耐受性相对较差[5]。单独使用两种药物都不能达到 HBV 的“功能性治愈”(HBsAg 丢失或血清转化), 有限疗程的 PEG-IFN 或者长期 NA 治疗可获得持续生化学和病毒学应答, 肝脏组织学改善, 明显减少 HCC 的发生风险, 但并不能完全消除[6]。考虑 IFN 和 NAs 针对 HBV 发挥不同的抗病毒作用机制, 将 NAs 的强效抗病毒作用和 IFN 的免疫调节作用的优势相结合, 合理联用能够产生协同和互补的效应, 提高疗效, 降低耐药性风险, 是现阶段最可能达到临床治愈目标的治疗方案。既往对于大多数乙肝抗病毒治疗的临床研究都集中在各种固定治疗方案之间的疗效差异上, 对于联合治疗的最佳治疗时间以及治疗的效果, 仍然缺乏统一的理解和指导。

基于此背景, 本研究旨在通过对比 Peg-IFN 单药与联合 NAS 在治疗慢性乙型肝炎患者中的疗效和安全性, 为 CHB 的个性化治疗提供更为科学的依据。通过这一研究, 我们期望能够为临床医生在选择最佳治疗方案时提供有力的数据支持, 从而改善 CHB 患者的治疗结果和生活质量。

2. 资料与方法

2.1. 研究设计

本研究为回顾性研究, 对 2017 年 1 月至 2023 年 1 月在安徽医科大学第二附属医院感染科(肝病科)门诊部和住院部就诊的 308 例慢乙肝患者进行调查, 其中 122 例符合纳入标准, 其中 53 例单独使用 Peg-IFN, 69 例使用 Peg-IFN + NAs (包括 ETV、TDF), 随访过程中因不良反应、费用、依从性差等原因, 只有 107 例慢乙肝患者最终入组分析。共有 44 例患者接受了 48 周的单独使用 Peg-IFN 治疗, 63 例患者使用 Peg-IFN + NAs 治疗, 所有患者随访至 48 周。

2.2. 资料

2.2.1. 一般资料

观察对象: 从 2017 年 1 月至 2023 年 1 月我院肝病科门诊已确诊 CHB 的初治患者。收集患者信息包括: 患者的姓名、性别、年龄、诊断、既往有无用药史、生化指标(ALT, AST, TBil)、血常规(PLT, WBC, NE)、AFP、乙型肝炎血清学指标(HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb)等。共计: 107 名患者, 其中单药组 44 名患者, 联合治疗组 63 名患者。

2.2.2. 纳入与排除标准

纳入标准: 1) 符合 2015 年《慢性乙型肝炎防治指南》中的慢性乙型肝炎诊断标准; 2) HBeAg 阳性或者阴性; 3) 年龄 > 18 岁; 4) Peg-IFN 单药治疗 ≥ 48 周, 或 Peg-IFN 联合 NAs (ETV 或 TDF) 治疗 ≥ 48

周; 5) 启动治疗时为慢乙肝初治, 既往未经过任何抗病毒治疗; 6) 在本院 HIS 系统中可查到完整病历资料。

排除标准如下: 1) 合并感染甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒; 2) 失代偿性肝病(如肝衰竭、门静脉高压)或有食管静脉曲张病史; 3) 肝细胞癌或其他系统肿瘤; 4) 处于妊娠期或哺乳期; 5) 肝移植; 6) 酒精性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性疾病或代谢性肝病; 7) 糖尿病、动脉高血压、血脂异常、冠状动脉疾病、甲状腺疾病等合并症; 8) 有精神疾病病史或严重的精神疾病, 特别是既往抑郁症病史; 9) 对聚乙二醇干扰素过敏; 10) 年龄 < 18 岁。

2.3. 方法

2.3.1. 分组

分为单药治疗组和联合治疗组, 单药治疗组即单独使用干扰素皮下注射治疗, 每周注射一次, 总疗程 48 周; 对于联合治疗组, 同时使用核苷酸类似物(包括 ETV、TDF)联合干扰素治疗方案, 干扰素每周注射 1 次, 两种药物联合治疗, 总疗程 48 周。

2.3.2. 观察指标

以治疗开始前为基线, 统计两组治疗基线、治疗第 12 周、24 周、48 周时, 乙型肝炎五项定量、肝功能(包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素)、HBV DNA 载量等指标, 比较两组 HBsAg 转阴(定义为 HBsAg < 0.05)率, HBeAg 转阴(定义为 HBeAg < 1S/CO)率、HBeAg 血清学转换(定义为 HBeAg < 1S/CO 且 HBeAb > 1S/CO)率、肝功能等各个指标随治疗时间的变化, 并且在这些时间点上, 记录每个患者曾出现的任何药物相关的不良反应。

采用化学发光微粒子免疫法检测血清病毒免疫学指标 HBsAg 和 HBeAg (雅培贸易上海有限公司); 血清 HBV DNA 采用 PCR-荧光探针法检测法检测(上海复星长征医学科有限公司); 使用 Beckman AU5800 全自动生化分析仪检测血清 ALT、AST、TBIL 等肝功能指标。

2.3.3. 统计学方法

本研究采用 SPSS 25.0 统计分析软件对数据进行差异比较, 其中计数资料用频数表示并采用交叉表卡方检验; 计量资料正态分布数据以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$)表示, 两组差异比较采用独立样本 t 检验; 计量资料非正态分布数据以四分位数[p50 (p25, p75)]表示, 两组差异比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。结果均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组基线资料比较

通过对纳入符合标准的 107 例患者进行分组, 分为联合治疗组和单药治疗组, 在治疗前(基线), 单药治疗组和联合治疗组之间对比性别、年龄、乙肝五项定量、HBV DNA、ALT、AST、TBIL 等指标都没有统计学意义($P > 0.05$), 具体见表 1、表 2。

Table 1. Comparison of baseline data of gender and age of patients in different groups

表 1. 不同组患者性别、年龄基线资料比较

	单药组(n = 44)	联合组(n = 63)	χ^2/z	P 值
男性	33 (82.5%)	43 (69.4%)	2.212	0.137
年龄	32.5 (28, 37.75)	32 (26, 39)	0.717	0.473

Table 2. Comparison of virological indexes and liver function data in different groups at baseline
表 2. 不同组患者病毒学指标、肝功能基线资料比较

指标	单药组(n = 44)	联合组(n = 63)	z	P 值
HBsAg	236.59 (40.42, 3195.74)	1046.62 (191.14, 7748.70)	1.804	0.071
HBsAb	0.55 (0.07, 1.19)	0.35 (0.06, 1.17)	0.114	0.909
HBeAg	0.47 (0.35, 56.34)	8.19 (0.37, 59.71)	1.254	0.21
HBeAb	0.12 (0.01, 10.54)	1.09 (0.02, 9.86)	1.361	0.174
HBcAb	9.5 (8.94, 10.69)	9.7 (8.73, 10.84)	0.038	0.97
HBV DNA	500 (500, 28,450)	1660 (500, 11,200,000)	1.669	0.095
ALT	60.5 (34.25, 100)	92.5 (40.75, 182.25)	1.795	0.073
AST	35 (24, 116.25)	42 (25, 82.0)	0.253	0.800
TBIL	12.65 (8.83, 15.28)	12.75 (9.67, 16.55)	0.168	0.867

3.2. 治疗后两组各指标比较

3.2.1. 治疗后两组 HBsAg 转阴率、HBeAg 转阴率对比

在 HBsAg 转阴率方面, 治疗后 12 周时, 单药治疗组有 1 例患者(2.3%)出现 HBsAg 转阴, 联合治疗组出现 7 例(11.5%), 两组之间比较无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后 24 周时, 单药治疗组有 3 例患者(6.8%)出现 HBsAg 转阴, 联合治疗组仍是 7 例(11.7%), 两组之间比较无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 48 周后, 单药治疗组有 6 例患者(13.6%)出现 HBsAg 转阴, 联合治疗组出现 19 例(30.2%), 两组之间比较有统计学意义($P = 0.047$), 表明与单药治疗组相比, 联合治疗组 HBsAg 的转阴率更高, 具体见表 3。

Table 3. Comparison of HBsAg negative rate between the two groups
表 3. 两组 HBsAg 阴性率差异比较

	基线	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗后 48 周
单药组(n = 44)	0	1 (2.3%)	3 (6.8%)	6 (13.6%)
联合组(n = 63)	0	7 (11.5%)	7 (11.7%)	19 (30.2%)
χ^2		1.907a	0.242a	3.950
P 值		0.167	0.623	0.047

在治疗 12 周、48 周时, 单药治疗组 HBeAg 转阴率分别为 61.4%和 68.2%, 联合治疗组分别为 49.2%和 81.0%, 两组 HBsAg 血清转换率之间比较无统计学意义($P > 0.05$); 在治疗 24 周时 HBeAg 转阴率为 78.3%, 单药治疗组为 59.1%, 两组之间比较有统计学意义($P = 0.034$), 具体见表 4。

Table 4. Comparison of negative conversion rate of HBeAg between two groups
表 4. 两组 HBeAg 转阴率差异比较

	基线	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗后 48 周
单药组(n = 44)	25 (56.8%)	27 (61.4%)	26 (59.1%)	30 (68.2%)
联合组(n = 63)	27 (42.9%)	30 (49.2%)	47 (78.3%)	51 (81.0%)
χ^2	2.021	1.529	4.492	2.297
P 值	0.155	0.216	0.034	0.13

3.2.2. 治疗后两组 HBeAg 血清学转换率比较

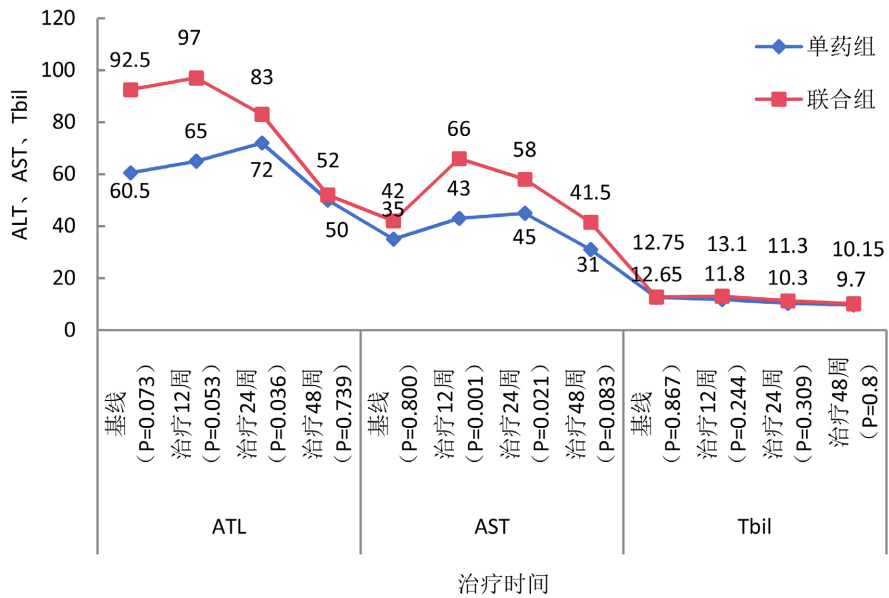
在治疗 12 周时, 联合治疗组的血清转换率为 2.3%, 而单药治疗组为 8.2%, 两组之间比较无统计学意义($P > 0.05$); 在治疗 24 周、48 周时, 联合治疗组的血清转换率分别为 8.3%和 33.3%, 而单药治疗组为 0 和 2.3%, 两组 HBeAg 血清转换率比较在质量 24 周、48 周时具有显著统计学意义($P < 0.001$), 具体见表 5。

Table 5. Comparison of serum conversion rate of HBeAg between two groups
表 5. 两组 HBeAg 血清转换率差异比较

	基线	治疗后 12 周	治疗后 24 周	治疗后 48 周
单药组(n = 44)	4 (9.1%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)
联合组(n = 63)	3 (4.8%)	5 (8.2%)	5 (8.3%)	21 (33.3%)
χ^2	0.224a	0.747a	22.88	15.302
P 值	0.621	0.387	<0.001	<0.001

3.2.3. 治疗后两组肝功能指标波动

单药治疗和联合治疗两种治疗方案均可降低 ALT、AST, 改善肝功能, 由统计学结果可知, 两组 ALT、TBIL 水平在各时间节点对比均无统计学意义($P > 0.05$)。两组在治疗 12 周、24 周时 AST 水平具有统计学意义($P = 0.001$, $P = 0.021$), 具体见图 1。



注: ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TBIL: 总胆红素。

Figure 1. Dynamic changes of liver function indexes in two groups at each treatment node
图 1. 各治疗节点两组肝功能指标的动态变化

4. 讨论

慢乙肝患者需要一种耐受性良好且治疗时间有限的治疗方案, 消除 HBsAg 是全球共识的慢性乙型肝炎患者理想的治疗结果。由于 NAs 治疗期间 HBsAg 转阴率低, 大多数慢乙肝患者如果单独使用 NAs

治疗,则需要终身治疗,这对他们的经济和日常生活都是一个巨大的负担;虽然 IFN 方案治疗时间有限,可有效降低 HBsAg 浓度,但副作用严重,效率低下,并不是所有的患者对 IFN 治疗都能获得良好的反应[7]。近年来,越来越多的临床试验试图研究 IFN 和 NAs 联合治疗是否能提高血清学反应。与 NAs 或 IFN 单一治疗相比,NAs 与 IFN 联合治疗可能是 HBeAg 阳性和阴性患者的更好治疗选择,其 HBsAg、HBeAg 转阴率和病毒学应答率更高[8]。据报道,在 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者中,与 ETV 单药治疗相比,在 ETV 治疗中加入 Peg-IFN 与更多的 HBeAg 血清转化相关[9]。但是对于到底哪种治疗方案疗效更佳,目前仍在积极探索中。有研究表明联合治疗在降低 HBsAg、提高 HBeAg 转换率方面优于单用 PEG-IFN 治疗[10],这也与本研究结果相一致。

本试验主要研究与干扰素单药治疗方式相比,干扰素联合 NAs 的联合治疗方案能否提高初治慢乙肝患者的临床治愈率。在本项研究中,我们比较了单药治疗组和联合治疗组在治疗初治慢性乙型肝炎(CHB)患者中的临床治愈效果的差异。通过对两组患者的基线资料、治疗 12 周、24 周、48 周 HBsAg 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 血清转换率、肝功能指标(ALT, AST, TBIL)的对比分析,探讨这两种治疗方案的有效性。

两组患者的基线资料显示,两组间男性占比、年龄、乙肝五项定量水平、HBV DNA 水平、肝功能指标均没有统计学意义($P > 0.05$),表明两组在研究开始时具有可比性。在本研究中显示,在 HBsAg 转阴率方面,治疗 48 周后联合治疗组的 HBsAg 转阴率更高,单药治疗组 HBsAg 转阴率较低,两组比较具有统计学意义($P = 0.047$),经过 NAs 联合 IFN 治疗 48 周后的患者更能提高治疗期间 HBsAg 的转阴率,而临床治愈的主要标准就是 HBsAg 的转阴,这表明联合治疗更有助于实现临床治愈;在 HBeAg 的转阴率方面,联合治疗组在 24 周时 HBeAg 转阴率为 78.3%,而单药治疗组 HBeAg 转阴率为 59.1%,两组对比具有统计学意义($P = 0.034$),但追溯至 48 周时,两组 HBeAg 转阴率之间对比没有统计学意义($P > 0.05$);在 HBeAg 血清转换方面,两组在治疗 12 周、24 周时 HBeAg 血清转换率对比无统计学意义($P > 0.05$),但是在第 48 周时,联合治疗组 HBeAg 血清转换率达到 33.3%,而单药治疗组只有 2.3%,两组对比具有统计学意义($P < 0.001$),表明联合治疗方案可以提高 HBeAg 血清转化,而 HBeAg 血清转换是临床治疗慢乙肝的满意终点,这为联合治疗对治疗慢乙肝患者的优于 IFN 单药治疗提供了临床证据。对于 HBVDNA 水平,由于大部分患者因为经济原因没有进行高敏 DNA 检测,这对我们的分析造成影响。对于生化学指标,我们追踪了治疗 48 周期间各组患者肝功能中的重要指标,包括 ALT、AST、TBIL,研究表明,两组治疗方案均可降低谷丙转氨酶和谷草转氨酶,从而改善肝功能,但是在转氨酶的下降趋势上,联合治疗更胜一筹。在治疗的安全性方面,本研究中随访的患者大都出现发热、乏力、白细胞下降、血小板减少等不良反应,但是基本能耐受,因此在联合治疗的安全性方面,本研究中并未发现导致严重不良反应的案例,也没有发现新的不良事件。

经过对比,我们发现,与单药治疗相比,在治疗 48 周时联合治疗在 HBsAg 的清除、HBeAg 的血清转换方面表现出更好的疗效,我们的研究证明干扰素联合 ETV 或 TDF 治疗具有更好的临床治疗效果,更有希望达到临床治愈的标准,这也与 Zheng C 等[11]的研究结果基本一致。此外,近年的一项分析显示,根据患者的反应和不良反应情况,将联合治疗个体化延长至 96 周以上有助于实现临床治愈[12]。但也有研究与本研究结果相反,一项随机对照研究纳入 HBeAg 阴性的初治患者,在治疗过程中,与 Peg-IFN 单药相比,ETV 和 Peg-IFN 从头联合治疗两组间 HBsAg 阴转率无统计学意义[13]。尽管联合治疗的结果很有希望,但不同联合策略的临床实用性尚不确定,最佳方案有待进一步研究。对于联合治疗方案而言,其目的不止在于抑制病毒复制,更重要的目标应该是持续的非治疗反应,减少非治疗期的病毒学或临床复发。有研究表明,HBsAg 清除后 12~24 周的巩固治疗和更高的 HBsAb 水平可以帮助实现持久的免疫控制并保持临床治愈状态[14] [15]。这也提示在实际临床应用中,当 HBsAg 转阴后,也需要继续巩固治

疗来维持临床治愈状态, 贸然停药可能会导致复发[16] [17]。干扰素和核苷(酸)类似物在 CHB 治疗中的作用至关重要, 但面对病毒的复杂性和治疗响应的个体差异, 联合治疗及个性化治疗方案的探索显得尤为重要。

本研究也有相当大的局限性, 首先, 本研究是一项回顾性研究, 目前收集的样本量小、质量水平低的限制, 为了更加严谨和准确地评估不同治疗方案之间的差异, 我们可能需要更多的高质量研究(如样本量大、纳入标准规范、随访时间长)的证据来进行可靠的评价; 其次, 我们需要区分不同核苷酸类似物与干扰素联合治疗之间临床治愈效果的对比, 这也更能体现不同药物发挥的作用, 以及不同药物联合使用过程中的安全性, 进而优化更贴近临床的治疗方案; 同时还需要继续长期随访, 评估慢乙肝患者不同治疗方案的长期预后。

综上所述, 相较于单用 IFN 治疗, IFN 联合 NAs 治疗可提高慢乙肝初治患者 HBsAg 的转阴率、HBeAg 血清转换率, 但需进一步随访来评估持续抗病毒效果。

参考文献

- [1] Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R.T., *et al.* (2015) Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review of Data Published between 1965 and 2013. *Lancet*, **386**(10003): 1546-1555. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
- [2] Chinese Medical Association (2019) The Guidelines of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B (2019 Version). *Chinese Journal of Hepatology*, **27**, 938-961.
- [3] Jia, L., Gao, Y., He, Y., *et al.* (2020) HBV Induced Hepatocellular Carcinoma and Related Potential Immunotherapy. *Pharmacological Research*, **159**, Article ID: 104992. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104992>
- [4] Wang, F.S., Fan, J.G., Zhang, Z., *et al.* (2014) The Global Burden of Liver Disease: The Major Impact of China. *Hepatology*, **60**, 2099-2108. <https://doi.org/10.1002/hep.27406>
- [5] Bautista-Amorocho, H., Silva-Sayago, J.A. and Picon-Villamizar, J. (2023) High Frequency of Lamivudine and Telbivudine Resistance Mutations in Hepatitis B Virus Isolates from Human Immunodeficiency Virus Co-Infected Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy in Bucaramanga, Colombia. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article ID: 1202342. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1202342>
- [6] Kong, Y., You, H. and Jia, J. (2016) Oral Antiviral Therapy Reduces the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Persons with Chronic Hepatitis B Infection: Combining Evidence and Common Sense. *Hepatology International*, **10**, 239-241. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9714-9>
- [7] Ye, J. and Chen, J. (2021) Interferon and Hepatitis B: Current and Future Perspectives. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 733364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.733364>
- [8] Liu, J., Wang, T., Zhang, W., *et al.* (2020) Effect of Combination Treatment Based on Interferon and Nucleos(t)ide Analogues on Functional Cure of Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology International*, **14**, 958-972. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10099-x>
- [9] Liem, K.S., van Campenhout, M., Xie, Q., *et al.* (2019) 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **49**, 448-456. <https://doi.org/10.1111/apt.15098>
- [10] Li, H., Wang, H., Peng, C., *et al.* (2017) Predictors for Efficacy of Combination Therapy with a Nucleos(t)ide Analogue and Interferon for Chronic Hepatitis B. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, **37**, 547-555. <https://doi.org/10.1007/s11596-017-1771-3>
- [11] Zheng, C., Yan, H., Zeng, J., *et al.* (2019) Comparison of Pegylated Interferon Monotherapy and De Novo Pegylated Interferon Plus Tenofovir Combination Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. *Infect Drug Resist*, **12**, 845-854. <https://doi.org/10.2147/IDR.S195144>
- [12] Bao, X., Guo, J., Xiong, F., *et al.* (2020) Clinical Characteristics of Chronic Hepatitis B Cured by Peginterferon in Combination with Nucleotide Analogs. *International Journal of Infectious Diseases*, **96**, 562-566. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.041>
- [13] Tangkijvanich, P., Chittmitrprap, S., Poovorawan, K., *et al.* (2016) 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. *Journal of Viral Hepatitis*, **23**, 427-438. <https://doi.org/10.1111/jvh.12467>

-
- [14] Li, M.H., Yi, W., Zhang, L., *et al.* (2019) Predictors of Sustained Functional Cure in Hepatitis B Envelope Antigen-Negative Patients Achieving Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance with Interferon-Alpha-Based Therapy. *Journal of Viral Hepatitis*, **26**, 32-41. <https://doi.org/10.1111/jvh.13151>
 - [15] Chu, J.H., Huang, Y., Xie, D.Y., *et al.* (2022) Real-World Study on HBsAg Loss of Combination Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Patients. *Journal of Viral Hepatitis*, **29**, 765-776. <https://doi.org/10.1111/jvh.13722>
 - [16] Pan, C.Q., Li, M.H., Yi, W., *et al.* (2021) Outcome of Chinese Patients with Hepatitis B at 96 Weeks after Functional Cure with IFN versus Combination Regimens. *Liver International*, **41**, 1498-1508. <https://doi.org/10.1111/liv.14801>
 - [17] Zhang, Y.Q. and Guo, J.S. (2015) Antiviral Therapies for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 3860-3866. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3860>