

慢乙肝抗病毒治疗现状及实现慢乙肝临床治愈的治疗策略

赖婷婷, 黄英*

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年5月28日; 发布日期: 2025年6月6日

摘要

慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB, 慢乙肝)是全球性的健康问题。抗病毒治疗是目前主要的治疗手段, 能明显改善肝脏的炎症和纤维化情况, 进而缓解、阻止甚至逆转疾病向肝硬化、肝衰竭或肝癌的进展。目前, 抗病毒治疗主要分为两大类: 口服抗病毒药物、干扰素。尽管口服抗病毒药物能有效抑制乙型肝炎病毒DNA (Hepatitis B Virus DNA, HBV DNA), 但难以清除乙型肝炎表面抗原(HBsAg)实现临床治愈。长效干扰素作为免疫调节剂, 具有打破免疫耐受、促进HBsAg清除的潜力, 但应用受到了一定的限制。实现CHB临床治愈仍面临诸多挑战。本综述旨在阐述当前CHB抗病毒治疗的现状, 重点讨论了实现临床治愈的多种治疗策略, 并对未来的研究方向进行展望, 以期提高CHB的临床治愈率。

关键词

慢乙肝, 抗病毒治疗, 治疗现状, 治疗策略, 临床治愈

Current Status of Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B and Therapeutic Strategies for Achieving Clinical Cure of Chronic Hepatitis B

Tingting Lai, Ying Huang*

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 5th, 2025; accepted: May 28th, 2025; published: Jun. 6th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 赖婷婷, 黄英. 慢乙肝抗病毒治疗现状及实现慢乙肝临床治愈的治疗策略[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 297-305. DOI: 10.12677/acm.2025.1561727

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) represents a significant global health challenge. Antiviral therapy remains the primary treatment modality, effectively reducing liver inflammation and fibrosis, and consequently slowing, halting, or even reversing disease progression to liver cirrhosis, liver failure, or hepatocellular carcinoma. Currently, antiviral therapies are primarily categorized into two groups: oral nucleoside analogs and interferon-based treatments. While oral nucleoside analogs efficiently suppress hepatitis B virus DNA (HBV DNA), they struggle to clear hepatitis B surface antigen (HBsAg), which is essential for achieving a clinical cure. Long-acting interferon, acting as an immunomodulator, holds promise in breaking immune tolerance and promoting HBsAg clearance; however, its use is limited. Achieving a clinical cure for CHB remains fraught with challenges. This review summarizes the current landscape of antiviral therapy for CHB, critically evaluates various strategies aimed at achieving clinical cure, and explores potential future research directions to enhance the clinical cure rate of CHB.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Antiviral Therapy, Current Treatment Status, Treatment Strategies, Clinical Cure

Copyright © 2025 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

乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)感染至今仍是一个严峻的全球公共卫生议题。世界卫生组织(WHO)报告显示,2019年全球人群中 HBsAg 的流行率估计为 3.8%。中国人群感染率约为 5%~6% [1] [2], 每年新发 HBV 感染者约 150 万。全球范围内,慢性感染者约有 2.96 亿人,每年有 82 万人因 HBV 感染导致的肝功能衰竭、肝硬化或肝细胞癌等疾病而死亡[3]。目前,抗病毒治疗仍是治疗 CHB 的主要手段,及时有效的抗病毒治疗能明显改善肝脏的炎症和纤维化情况,进而缓解、阻止甚至逆转疾病向肝硬化、肝衰竭或肝癌的进展[4]。一致认为,HBsAg 消失,伴或不伴血清转化,是 CHB 抗病毒治疗的理想目标,即临床治愈[5]。然而,实现 HBsAg 清除、HBV DNA 转阴,阻止疾病进展,仍是临床治疗中的一个难点。本文将阐述 CHB 抗病毒治疗现状,探讨实现 CHB 临床治愈的不同治疗策略,并对未来的研究方向进行展望。

2. 慢乙肝抗病毒治疗现状

CHB 的抗病毒治疗近年来取得了显著进展,但彻底根除 HBV 感染,实现临床治愈仍面临挑战。抗病毒治疗主要有两大类:口服抗病毒药物、干扰素。

2.1. 口服抗病毒药物

2.1.1. 核苷(酸)类似物(Nucleoside Analogues, NAs)

目前,核苷(酸)类似物(NAs)依然是治疗 CHB 的首选口服抗病毒药物,能直接抑制 HBV 聚合酶的反转录酶活性,并减少病毒核衣壳向受感染细胞核的循环,以此达到降低病毒共价闭合环状 DNA

(Covalently closed circular DNA, cccDNA)水平的效果。此外,长期使用有助于持久地阻断病毒的转录过程,保护患者的肝功能[6]。尽管 NAs 在抗病毒治疗中具有重要作用,但其应用也存在一些局限性。首先,长期使用可能会导致一定的耐药性,从而促使病毒基因发生变异或缺失[7]。多数患者需要长期接受 NAs 治疗,且停药后病毒学复发率高,停药后的复发率为 30%~50%,对长期 HBsAg 清除率无显著优势[8],这无疑增加了患者的经济负担。其次,单独使用此类药物难以影响 HBV cccDNA 的活性[9],因此,无法实现真正意义上的临床治愈。此外,NAs 抗病毒治疗通常需要较长的疗程,这可能导致患者依从性下降,且停药后极易复发,难以达到停药标准[10]。最后,仅通过 NAs 治疗很难实现 HBsAg 清除,多数 CHB 患者在接受 NAs 治疗后,HBV DNA 阴性率通常 > 90%,但血清中的 HBsAg 水平只能维持在较低的水平,通常 < 5%/年。

2.1.2. 新型慢乙肝抗病毒药物

近年来,CHB 治疗领域涌现出一系列新型抗病毒药物,主要集中在以下靶点:第一,cccDNA 抑制剂,直接靶向 HBV cccDNA,旨在清除或沉默病毒储存库,代表药物包括 cccDNA 降解剂、表观遗传修饰剂等。第二,衣壳组装调节剂(Capsid assembly modulator, CAMs),干扰 HBV 衣壳组装,阻断病毒复制,提高乙肝 e 抗原(HBeAg)血清转换率。第三,HBV 进入抑制剂,阻断 HBV 与肝细胞结合。第四,RNA 干扰(RNAi)疗法,通过沉默 HBV mRNA,抑制病毒蛋白表达,展现出较强的 HBsAg 降低效果。第五,治疗性疫苗,旨在激活特异性免疫应答,清除 HBV 感染细胞,与 NAs 联合治疗的策略备受关注。比如近年美国生物技术公司 Arrowhead 发布的慢乙肝候选药物 ARC-520,是一款基因 RNA 干扰(RNAi)技术设计的药物,通过作用于 mRNA 靶点,干扰 HBV 反转录过程,导致病毒无法增殖,然后再利用人体免疫系统实现 HBsAg 清除,从而获得 CHB 的临床治愈[11]-[13]。

然而,许多此类药物仍处于临床试验阶段,尚未正式上市推广,因此,其治疗的安全性和实用性还有待进一步明确。未来 CHB 治疗将朝着功能性治愈的方向发展,新型药物的研发将更加注重多靶点联合针对 HBV 生命周期的多个环节进行联合干预,从而提高抗病毒效果;注重联合免疫调节剂,增强机体自身免疫应答,实现持久控制;注重个体化治疗,基于患者基因型、免疫状态等,制定个性化的治疗方案;更重要的是安全性与可及性,开发更安全、更方便的新型药物,提高患者依从性,提高 CHB 临床治愈率。

2.2. 干扰素(Interferon, IFN)

干扰素也是抗病毒治疗的常用药物,能够增强免疫系统活性,在 HBV 复制周期的不同环节发挥直接的抗病毒作用[14]。此外,干扰素可以抑制 HBV 的转录,并减少诸如 HBsAg 等病毒蛋白的表达[15],从而达到 HBsAg 清除以及 HBV DNA 的转阴。与 NAs 相比,干扰素治疗能带来更持久的治疗效果[16]。然而,普通干扰素在体内容易被蛋白酶降解,且半衰期短,其血药浓度无法长时间维持在较高的水平。因此,普通干扰素在治疗 CHB 方面并非十分理想[17],在临床治疗中逐渐被长效干扰素代替。

聚乙二醇干扰素(Polyethylene glycol interferon, PEG-IFN)是将聚乙二醇(PEG)与 IFN- α 结合而形成的。通过聚乙二醇的修饰,长效干扰素的半衰期得到显著延长,从而使患者依从性更好。与普通干扰素和 NAs 相比,长效干扰素除了有抗病毒效果,还能实现 HBsAg 清除以及 HBV DNA 的转阴,并且具有疗程有限、不易产生耐药、打破免疫耐受、促进免疫重建,减少肝脏疾病发展为肝硬化和肝癌等优点[18]。同时,长效干扰素给药方便,延长了干扰素的半衰期,使其保持有效的血药浓度[13],达到更好的抗病毒效果。

长效干扰素在提高 HBsAg 清除率、HBV DNA 阴转率以及改善肝脏炎症和纤维化方面效果显著,且不良反应相对较少。Dogan 等人[19]的研究表明长效干扰素能显著改善 CHB 患者肝功能,一项关于比较 PEG-IFN 与 IFN- α 治疗 CHB 疗效的研究显示,应用 PEG-IFN 治疗 CHB,HBV DNA 阴性率通常在 40%~60%,HBsAg 清除率优于 IFN- α ,但仍有差异,范围例如 5%~15%/年,PEG-IFN 治疗 CHB 的持续

病毒学应答率比 IFN- α 高出两倍[20]。但 PEG-IFN 存在用药禁忌证较多、难以预测治疗疗效及治疗费用相对较高等问题, 因此, 在 CHB 的应用受到了一定的限制, 不如 NAs 广泛。但对于符合条件的患者, 尤其是追求 HBsAg 清除的患者, PEG-IFN 仍然是一种重要的治疗选择。

3. 实现临床治愈的治疗策略

3.1. 选择优势人群

临床治愈标志着 CHB 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。为尽可能追求早期临床治愈, 选择适合的优势人群非常重要。

第一, 基线 HBsAg < 1500 IU/ml、HBeAg 阴性的患者[21]; 第二, 乙型肝炎发作、谷丙转氨酶(ALT)水平明显升高的患者, 通过 NAs 与干扰素的联合治疗, 往往能取得较高的治愈率; 第三, 非活动期 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者, HBsAg 小于 1000 IU/mL, HBV DNA 小于 2000 IU/mL, ALT 持续正常(小于 40 U/L)能取得较高的治愈率; 第四, HBV DNA 高载量、HBsAg 和 HBeAg 水平也相对较高的 CHB 患者, 如果这类患者的肝组织病理检查提示肝组织内有明显炎症, 对于这类患者, 我们可以通过 NAs 与干扰素联合治疗, 帮助他们获得临床治愈; 第五, 儿童 CHB 患者, 尤其是年龄小于 7 岁的儿童, 发病年龄越早, 其临床治愈率越高; 第六, 产后肝炎发作且曾经接受 NAs 治疗的孕妇, 产后可能是追求临床治愈的好时机; 第七, 已经获得 CHB 临床治愈的人群, 停药后复阳再治疗者。

临床实践及相关研究证明, 以 NAs 和 PEG-IFN 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。

3.2. 延长长效干扰素疗程

长效干扰素(如聚乙二醇干扰素 α -2a, PEG-IFN- α -2a)已广泛应用于 CHB 的治疗。目前的标准治疗时长为 48 周, 而长效干扰素的疗效与治疗时间的长度密切相关, 延长长效干扰素治疗疗程有助于提高临床治愈。相关研究显示, 关于延长 PEG-IFN- α -2a 治疗疗程与采用标准持续时间治疗 CHB 的疗效和安全性相比, 延长超过 48 周的治疗可以明显改善临床治愈率。而且, 治疗超过 48 周的 HBV DNA 抑制率, 也优于标准治疗。因此, 将 PEG-IFN- α -2a 治疗延长至超过 48 周是一种很有前景的策略, 能够使 CHB 患者在停止治疗后实现更高的 HBV DNA 持续抑制率及 HBsAg 清除率[22]。Boglione Lucio 等[23]的研究表明, 延长长效干扰素疗程是提高持续应答(SR)和 HBsAg 清除率的一种有效方法。

越来越多的临床研究也证实, HBsAg 的清除率会随着疗程的延长而逐渐增加, 延长 PEG-IFN- α -2a 的疗程更有利于提高临床治愈率。值得注意的是, 如果在有限的疗程内(例如 48 周甚至 24 周)就能够实现临床治愈, 那么就没有必要盲目地延长疗程[24]。

3.3. 核苷类似物(NAs)序贯联合长效干扰素(PEG-IFN)

近年来, NAs 与 PEG-IFN 的序贯治疗方案也逐渐受到重视。毛惠国[25]、范红顺[26]、李勇[27]等均证实, 在 ALT 复常率、HBV-DNA 阴转率以及 HBsAg 清除率等方面, 序贯治疗优于 NAs 的单药治疗方案。

NAs 具有明确的抗病毒作用, 其中恩替卡韦(Entecavir, ETV)是临床上最常见的核苷类抗病毒药物, 然而单药治疗存在较大的不良反应, 患者依从性较差, 并且 HBsAg 血清清除率也难以满足患者的停药要求。将 NAs 与 PEG-IFN 联合使用, 能够强效抑制病毒复制, 并提高 HBsAg 的血清清除率, 实现 HBsAg 清除后, 可以应用 NAs 单药维持治疗, 直至达到停药的标准[28]。相关研究发现在 NAs 经治、HBsAg < 1500 IU/ml 的 HBeAg 阴性的优势人群中使用 Peg-IFN 治疗 48 周后, HBsAg 清除率可达到 30%以上[29],

针对 HBeAg 阳性患者, 联合贯序治疗方案 HBsAg 清除率可达 10%~15%, 显著高于单用 Nas (3%~5%) 或者 IFN (5%~8%), 联合治疗停药后 1 年持续应答率约 30%~40%, 高于 NAs 单药。Peg-IFN 联合 NAs 的治疗策略增加了 HBsAg 清除的可能, 与单药治疗相比, 联合使用 PEG-IFN 的方案在 HBsAg 清除率方面具有一定的优势[30]。

有相关研究结果显示, PEG-IFN 贯序联合 NAs 治疗 CHB 是安全有效的, 能够降低病毒载量, 提升患者的免疫力, 并抑制炎症因子的水平[31]。Broquetas T [32] 的研究采用了 ETV 联合 PEG-IFN 治疗 CHB 患者, 取得了较好的疗效, HBsAg 的清除率得到了显著提高, 患者 ALT 的复常率也明显升高。分析其原因, 可能是因为干扰素与受体结合后可以诱导大量抗病毒蛋白的产生, 而 ETV 具有强效的抗病毒作用, ETV 可以竞争性地抑制 HBV 聚合酶从而抑制 HBV DNA 的复制。此外, PEG-IFN 与 ETV 作用靶点不同, 因此不会出现竞争性抑制[33]。PEG-IFN 则可以发挥免疫调节和抗病毒的双重作用, 从而提高 HBsAg 的血清清除率以及 HBV DNA 转阴率。因此, PEG-IFN 联合 ETV 方案可以作为高病毒载量 CHB 患者的一种首选治疗方法[34]。

ETV 联合 PEG-IFN 治疗慢乙肝的疗效是确切的, 可以显著改善患者的肝功能, 减轻肝纤维化, 安全性较高。但是, 由于联合治疗的成本高, 且面临药物副作用的叠加, 需严格筛选患者, 如年龄、低病毒载量、高 ALT 水平等, 因此, 两种药物联合使用对 CHB 各项指标的具体影响还需要进一步的研究[35]。

3.4. 长效干扰素分阶段间歇性治疗(脉冲式治疗)

分阶段治疗就是采用“治疗 - 间歇停止 - 再治疗”的策略。在干扰素治疗期间, 患者可以暂停治疗一段时间, 不仅能恢复机体对干扰素的敏感性, 还能减少不良反应的影响, 从而在后续治疗中获得更好的治疗效果。

每个间歇期的持续时间应根据具体情况确定, 通常为 6 个月。需要强调的是, 在干扰素停药期间, 患者仍需继续服用 NAs, 以控制 HBV DNA 水平, 从而更好地促进特异性免疫重建。这种分阶段的间歇性方法在临床实践中也被称为“间歇疗法”或“脉冲疗法”。但严格来说, 两者存在区别: 脉冲疗法指每个阶段治疗具有固定的间歇时间, 而间歇疗法根据患者具体情况确定治疗时间和间歇时间。脉冲疗法在临床实践中应用更为广泛, 但脉冲式治疗的疗效和安全性仍需更多临床研究验证。在临床实践中, 采用间歇性或脉冲式治疗均应在医生指导下进行, 并需根据具体情况制定方案[24]。

3.5. 联合免疫调节剂

HBV 的感染是集病毒、肝细胞和宿主免疫系统三者之间相互作用的过程。在 HBV 慢性感染过程中, CD8+ T 细胞易凋亡, 细胞因子分泌功能和增殖能力明显降低, 并且 T 细胞表面高水平表达抑制性受体, CD8+ T 细胞功能耗竭, 人体免疫功能受损, 导致 HBV 在体内持续复制, 现有抗病毒药物尚不能充分地实现 HBV 的免疫控制。临床上用于治疗 CHB 的免疫调节剂有胸腺肽、白细胞介素制剂等, 可以通过免疫调节作用来增加抗病毒药物的疗效。胸腺肽(如胸腺肽 α -1, T α -1)是从牛胸腺发现并提纯的有非特异性免疫调节活性和抗病毒效应的小分子多肽, T α -1 的主要优势是有治疗终点、安全性良好。有研究表明, 在干扰素基础上联合 T α -1 可显著增加 CHB 患者体内 Th1 细胞因子产生, 并抑制干扰素诱导的 Th2 细胞因子产生[36]。在抗病毒治疗的基础上联合 T α -1 可以增强 CHB 的抗病毒疗效, 而且有一定的累积效应, 从而间接提高 CHB 临床治愈率。

3.6. 注射乙型肝炎疫苗

乙型肝炎疫苗分为预防性疫苗和治疗性疫苗, 针对 HBV 病毒感染的消除, 其中 CHB 治疗性疫苗具

有重要地位。预防性疫苗免疫对象是针对健康人群天然或重组 HBsAg, HBsAg 是常规 HBV 疫苗中最活跃的成分。预防性疫苗已经在包括我国在内的大多数国家进行临床应用, 且预防效果显著[37]。治疗性疫苗是发现和设计 HBV 特有抗原并通过生物技术增强其免疫原性有效刺激乙肝携带者或慢性乙肝患者免疫系统打破免疫耐受, 杀伤病毒感染的肝细胞, 特异性地抑制和清除病毒, 从而达到治疗的目的。乙肝治疗性疫苗主要包括以下类型: 蛋白质/多肽疫苗、DNA 疫苗、病毒载体疫苗、细胞疫苗。

鉴于目前现有的干扰素和 NAs 抗病毒治疗效果有限, 治疗性疫苗的研发为 CHB 治疗提供了新思路, 在激活 HBV 特异性免疫方面显示潜力, 但单一疗法效果有限, 联合抗病毒药物或免疫调节剂可能更有效, 但并不能帮助 CHB 患者完全清除体内的乙肝病毒[38], 治疗性疫苗能诱导针对 HBV 的免疫反应, 但对 HBV DNA 的抑制和病毒血清学改变等并不稳定, 至今大多仍处于临床试验中。

4. 临床治愈的意义

4.1. 医学意义

实现 CHB 临床治愈可显著降低相关并发症发生的风险。抗病毒治疗达到临床治愈的患者可将 5 年肝癌的发生率降至最低, 未抗病毒治疗、抗病毒治疗和达到功能治愈 5 年肝癌发生率有很大差别[39]。使用长效干扰素治疗 CHB, 使 HBV 实现长期免疫控制, 甚至使部分病人实现彻底清除, 从 2019 年慢乙肝防治指南[40]中就提出: 选取 PEG-IFN 抗病毒治疗是最佳选择, 是在进行有限疗程的治疗后, 获得停药后仍然存在持久性应答的唯一途径。故 PEG-IFN 可作为抗病毒治疗的一线药物被广泛应用于 CHB 患者的治疗当中[41]。

4.2. 公共卫生与防控意义

我国乙型肝炎患者数量大, 是全球 HBV 感染率最高的国家。世界卫生大会发表“2016~2021 年全球卫生部门病毒性肝炎战略”, 目标是到 2030 年全球病毒性肝炎新发感染人数减少 90%, 病毒性肝炎死亡人数减少 65% [42]。而根据最新数据显示, 2017 年中国新发乙肝患者仍达 100 万例, 死亡率约 0.0308/100,000。庞大的乙肝患者数量、偏低的治疗率、有限的治疗手段和部分地区不合理的治疗方案使得中国乙肝的防治仍然面临诸多挑战。因此, 优化 CHB 抗病毒策略提高临床治愈率的意义尤为重大。

4.3. 患者个体意义

随着医学模式的转变, 心理因素在疾病发展中的作用正逐渐被人们重视, CHB 患者明显存在焦虑抑郁等不良情绪[43]。有效的抗病毒治疗可减轻 CHB 患者的经济困扰、社会困扰和发展为晚期肝病困扰。若不提高临床治愈率, 社会经济负担将愈发严重, 相关并发症的累积发病数和死亡病例将不断增加, 治疗成本上升[44]。故实现临床治愈不仅可以提高患者的生活质量, 节约医疗卫生资源[45], 而且可以减轻患者的经济负担、心理负担, 在疾病管理、提高患者治疗依从性等各方面都起到重要作用[46]。

5. 总结与展望

本文综述了慢性乙型肝炎(CHB)抗病毒治疗的现状, 并探讨了旨在实现临床治愈的治疗策略。NAs 作为一线治疗药物, 能有效抑制病毒复制, 但难以清除 HBsAg。PEG-IFN 具有免疫调节作用, 有望打破免疫耐受, 但其应用受到不良反应和疗效预测性的限制。

总而言之, CHB 的抗病毒治疗历经多年发展, 已取得了长足进步。当前, 临床治愈仍是 CHB 治疗的理想目标, 然而, 实现这一目标面临诸多挑战: 如何有效清除或沉默 cccDNA、如何提高免疫应答、如何克服耐药性、如何降低不良反应等。未来, CHB 治疗将呈现以下发展趋势: 研发靶向 cccDNA、病毒

进入、衣壳组装等环节的新型抗病毒药物,从根本上解决 HBV 持续感染问题;探索 NAs 与 PEG-IFN、新型药物与现有药物等的联合治疗方案,提高 HBsAg 清除率和持久病毒学应答率;基于患者的基因型、免疫状态、疾病进展程度等,制定个体化的治疗方案,提高疗效和安全性;寻找预测治疗反应的生物标志物,优化治疗决策,减少无效治疗;强调长期随访和监测,及时发现和处理复发、耐药等问题。我坚信,在未来几年内,随着更多创新药物的问世和联合治疗策略的优化以及个体化治疗的逐步推广,有信心在实现慢性乙型肝炎临床治愈的道路上取得更大的突破,改善患者的长期预后,为广大慢性乙型肝炎患者带来新的希望。

参考文献

- [1] Ye, J., Li, F., Hua, T., Ma, K., Wang, J., Zhao, Z., *et al.* (2024) Liver Mechanosignaling as a Natural Anti-Hepatitis B Virus Mechanism. *Nature Communications*, **15**, Article No. 8375. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52718-3>
- [2] Liu, J., Liang, W., Jing, W. and Liu, M. (2019) Countdown to 2030: Eliminating Hepatitis B Disease, China. *Bulletin of the World Health Organization*, **97**, 230-238. <https://doi.org/10.2471/blt.18.219469>
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 457-478.
- [4] 王瑞, 李嘉. 《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》更新要点解读[J]. 实用器官移植电子杂志, 2021, 9(1): 1-5.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会, Chinese Medical Association. 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.
- [6] 匡宗元. 替诺福韦酯与恩替卡韦抗病毒治疗慢性乙肝的效果对比[J]. 中外医学研究, 2024, 22(26): 18-21.
- [7] 李哲成, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎病人肝功能及肝纤维化的影响[J]. 安徽医药, 2017, 21(8): 1490-1493.
- [8] Hall, S.A.L., Vogrin, S., Wawryk, O., Burns, G.S., Visvanathan, K., Sundararajan, V., *et al.* (2022) Discontinuation of Nucleot(s)ide Analogue Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Gut*, **71**, 1629-1641. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323979>
- [9] 王虹. 药物抗病毒治疗慢乙肝的最新研究进展[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(13): 1456-1457.
- [10] 王贵强, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 26(3): 389-400.
- [11] Gish, R.G., Yuen, M., Chan, H.L.Y., Given, B.D., Lai, C., Locarnini, S.A., *et al.* (2015) Synthetic Rnai Triggers and Their Use in Chronic Hepatitis B Therapies with Curative Intent. *Antiviral Research*, **121**, 97-108. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.06.019>
- [12] Cornelius, C., Schöneweis, K., Georgi, F., Weber, M., Niederberger, V., Zieglmayer, P., *et al.* (2016) Immunotherapy with the Pres-Based Grass Pollen Allergy Vaccine BM32 Induces Antibody Responses Protecting against Hepatitis B Infection. *EBioMedicine*, **11**, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.07.023>
- [13] 郑娟, 等. 慢乙肝抗 HBV 病毒治疗的现状和研究进展[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(4): 546-551.
- [14] 刘凤君, 唐红. 干扰素直接抗乙型肝炎病毒作用机制研究的现状[J]. 生物医学工程学杂志, 2009, 26(6): 1358-1362, 1371.
- [15] 刘秋红, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2b 对慢性乙型肝炎患者血清标志物 HBsAg、HBV-pgRNA、HBV-RNA 的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(2): 192-195.
- [16] 朱春晓. 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[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [17] Liu, S.K., Seto, W., Lai, C. and Yuen, M. (2016) Hepatitis B: Treatment Choice and Monitoring for Response and Resistance. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **10**, 697-707. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1145547>
- [18] 嵇玮嘉, 颜学兵. 聚乙二醇干扰素 α -2a 与聚乙二醇干扰素 α -2b 治疗慢性乙型肝炎的效果及安全性比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 309-314.
- [19] Dogan, U.B., Atabay, A., Akin, M.S. and Yalaki, S. (2013) The Comparison of the Efficacy of Pegylated Interferon A-2a and A-2b in Chronic Hepatitis C Patients with Genotype 1. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **25**, 1082-1085. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e32836076d1>
- [20] 焦方舟, 等. 长效干扰素与普通干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者疗效的 meta 分析[J]. 海南医学, 2017,

28(8): 1354-1360.

- [21] Liu, J., Lee, M., Batrla-Utermann, R., Jen, C., Iloeje, U.H., Lu, S., *et al.* (2013) A Predictive Scoring System for the Seroclearance of Hbsag in HBeAg-Seronegative Chronic Hepatitis B Patients with Genotype B or C Infection. *Journal of Hepatology*, **58**, 853-860. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.006>
- [22] Sarrazin, C., Shiffman, M.L., Hadziyannis, S.J., Lin, A., Colucci, G., Ishida, H., *et al.* (2010) Definition of Rapid Virologic Response with a Highly Sensitive Real-Time PCR-Based HCV RNA Assay in Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin Response-Guided Therapy. *Journal of Hepatology*, **52**, 832-838. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.030>
- [23] Boglione, L., Cariti, G., Ghisetti, V., Burdino, E. and Di Perri, G. (2018) Extended Duration of Treatment with Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis B, HBeAg-Negative and E Genotype: A Retrospective Analysis. *Journal of Medical Virology*, **90**, 1047-1052. <https://doi.org/10.1002/jmv.25038>
- [24] 聂青和. 聂青和: 长效干扰素治疗慢性乙型肝炎如何追求更高的临床治愈率? [J]. 肝博士, 2024(5): 13-15.
- [25] 毛惠国. 恩替卡韦和干扰素序贯联合治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效分析[J]. 现代实用医学, 2012, 24(5): 550-551.
- [26] 范红顺, 何国伟, 彭琳. 恩替卡韦与干扰素序贯治疗高病毒载量慢性乙型肝炎的临床疗效[J]. 中国医药科学, 2012, 2(10): 75-76.
- [27] 李勇. 干扰素 α -2b 与恩替卡韦联合治疗慢性乙型肝炎患者疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(35): 136-138.
- [28] 叶乃树. 恩替卡韦序贯联合长效干扰素治疗慢性乙型肝炎病例分析[J]. 海峡药学, 2016, 28(10): 229-230.
- [29] Wu, F., Yang, Y., Li, M., Liu, Y., Li, Y., Wang, W., *et al.* (2020) 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 ≤ 1500 Iu/ml: An Observational Study. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 1525-1539. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i13.1525>
- [30] Ning, Q., Han, M., Sun, Y., Jiang, J., Tan, D., Hou, J., *et al.* (2014) Switching from Entecavir to Pegifn Alfa-2a in Patients with HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B: A Randomised Open-Label Trial (OSST Trial). *Journal of Hepatology*, **61**, 777-784. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.044>
- [31] 李瑾, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a 联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎患者相关指标的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(2): 92-96.
- [32] Broquetas, T., Garcia-Retortillo, M., Micó, M., Canillas, L., Puigvehí, M., Cañete, N., *et al.* (2020) Hepatitis B Surface Antigen and Hepatitis B Core-Related Antigen Kinetics after Adding Pegylated-Interferon to Nucleos(t)ids Analogues in Hepatitis B E Antigen-Negative Patients. *World Journal of Hepatology*, **12**, 1076-1088. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i11.1076>
- [33] 马超, 等. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者 HBV-RNA 水平的影响[J]. 系统医学, 2023, 8(3): 5-10.
- [34] 付吉伟, 等. 恩替卡韦单用及联合使用聚乙二醇干扰素治疗高病毒载量慢性乙型肝炎患者的疗效观察[J]. 西南医科大学学报, 2025, 48(1): 53-57.
- [35] 王晓莹. 恩替卡韦联合长效干扰素 α 2b 治疗乙型病毒性肝炎后肝硬化的临床疗效及其对肝功能和肝纤维化指标的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(33): 98-101.
- [36] Loggi, E., Gramenzi, A., Margotti, M., Cursaro, C., Galli, S., Vitale, G., *et al.* (2008) *In Vitro* Effect of Thymosin-Alpha 1 and Interferon-Alpha on Th1 and Th2 Cytokine Synthesis in Patients with EAG-Negative Chronic Hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*, **15**, 442-448. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2007.00960.x>
- [37] Liang, X., Bi, S., Yang, W., Wang, L., Cui, G., Cui, F., *et al.* (2009) Evaluation of the Impact of Hepatitis B Vaccination among Children Born during 1992-2005 in China. **200**, 39-47. <https://doi.org/10.1086/599332>
- [38] Zhao, H., Zhou, X. and Zhou, Y. (2020) Hepatitis B Vaccine Development and Implementation. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **16**, 1533-1544. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1732166>
- [39] 赖瑞敏. 慢乙肝患者如何实现临床治愈? 实现了, 有哪些意义? [J]. 肝博士, 2024(6): 21-22.
- [40] 王贵强, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 9-32.
- [41] 周欣怡. 真实世界中 peg IFN- α -2b 治疗慢乙肝患者的疗效及影响因素研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [42] Zhang, S., Wang, F. and Zhang, Z. (2017) Current Advances in the Elimination of Hepatitis B in China by 2030. *Frontiers of Medicine*, **11**, 490-501. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0598-4>
- [43] Daida, Y.G., Boscarino, J.A., Moorman, A.C., Lu, M., Rupp, L.B., Gordon, S.C., *et al.* (2020) Mental and Physical Health Status among Chronic Hepatitis B Patients. *Quality of Life Research*, **29**, 1567-1577.

<https://doi.org/10.1007/s11136-020-02416-6>

- [44] 潘锋. 临床治愈是慢乙肝治疗的理想目标[J]. 中国医药科学, 2024, 14(12): 1-3.
- [45] Ren, H. (2017) The Experience of Management of Chronic Hepatitis B in China. *Journal of Viral Hepatitis*, **24**, 4-5. <https://doi.org/10.1111/jvh.12793>
- [46] 周峰. 基于神经网络模型的慢乙肝相关疾病患者聚类及医疗费用预测研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药科大学, 2018.