

## 慢性HBV感染者核苷(酸)类似物长期治疗HBsAg转阴的影响因素

李向永<sup>1</sup>, 陈健宁<sup>2</sup>, 顾玉荣<sup>1</sup>, 尤旭<sup>3</sup>

(1. 中山大学附属第三医院感染科, 广东 广州 510630; 2. 中山大学附属第三医院病理科, 广东 广州, 510630;  
3. 南方医科大学第三附属医院检验科, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】通过对核苷(酸)类似物(NA)治疗的慢性乙型肝炎(CHB)患者长期随访观察,了解CHB患者的血清HBsAg转阴情况及其影响因素。【方法】回顾性分析1205例中山大学附属第三医院长期接受核苷(酸)类似物抗病毒的CHB患者的临床资料,包括一般人口学、基线生化学、病毒学、血清学、影像学指标及动态变化,了解其血清HBsAg转阴情况,并进行单因素和多因素COX回归分析。【结果】对1205例CHB患者随访10年,共50例发生血清HBsAg转阴,每年转阴率为1.0%。单因素分析发现:年龄 $\geq 50$ 岁(OR值为1.774,  $P=0.047$ )、基线PLT计数(OR值为0.994,  $P=0.037$ )、基线HBeAg阴性(OR值为0.335,  $P=0.001$ )、脾长径(OR值为1.017,  $P=0.013$ )、基线HBsAg滴度(特别是 $< 2000$  U/mL, OR值为0.099,  $P<0.001$ )、更改抗病毒治疗方案次数(OR值为0.028,  $P<0.001$ )、对NA治疗发生病毒学应答(特别是发生IVR、EVR和MR者, OR值为0.028,  $P<0.001$ )、发生HBeAg/HBeAb血清学转换者(OR值为12.255,  $P=0.001$ ),是发生血清HBsAg阴转的影响因素。多因素分析发现:基线HBsAg滴度(OR值为0.172,  $P<0.001$ )、更改抗病毒方案次数(OR值为0.095,  $P<0.001$ )、是否发生IVR、EVR、MR(OR值为0.018,  $P<0.001$ ; OR值0.010,  $P<0.001$ ; OR值0.005,  $P<0.001$ )是发生血清HBsAg阴转的独立影响因素。【结论】核苷(酸)类似物治疗的CHB患者血清HBsAg阴转与多种因素相关,基线HBsAg低水平( $< 2000$  U/mL)、更改抗病毒治疗方案的次数越少、病毒应答的越早、越快,病毒应答后持续时间越久者,更易发生血清HBsAg转阴。

**关键词:**核苷(酸)类似物;慢性乙型肝炎;HBsAg;影响因素

中图分类号:R51 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2018)06-0928-07

## Influence Factors Resulting to HBsAg Seroclearance in Chronic Hepatitis B Patients with Long-Term Nucleos(t)ide Analogues Therapy

LI Xiang-yong<sup>1</sup>, CHEN Jian-ning<sup>2</sup>, GU Yu-rong<sup>1</sup>, YOU Xu<sup>3</sup>

(1. Infectious Department, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China;  
2. Department of Pathology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China;  
3. The Laboratory Department, The Third Affiliated Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding to: YOU Xu, E-mail: maja\_1983@126.com

**Abstract:** 【Objective】 To screen the factors that may affect HBsAg seroclearance and to explore the real-life situation of HBsAg seroclearance in a large cohort of chronic hepatitis B patients with long-term Nucleos(t)ide analogues (NA) therapy. 【Method】 All the patients came from the SCHEMA cohort (South China Hepatitis Monitoring and Administration cohort) with chronic HBV infection who were followed up in the out-patient department of the third affiliated hos-

收稿日期:2018-06-28

基金项目:“十二五”重大科技专项(2012ZX10004-902);广东省医学科学技术研究基金(2018366);天河区科技计划项目(201504KW032)

作者简介:李向永,医学博士,主治医师,研究方向:病毒性肝炎,E-mail: Lxy2005123@126.com;尤旭,通信作者,主管技师,医学博士,E-mail: maja\_1983@126.com

pital, Sun Yat-sen University from January 2006. The data were regularly collected at 3 or 6 months interval, including demographic characteristics, baseline, dynamic changes of the biochemical, virological, serological and imagery indicators during the follow-up period, and then univariate and multivariate COX regression model were taken to screen the influence factors. 【Result】 50 patients obtained HBsAg seroclearance in 1205 chronic hepatitis B patients with long-term NA therapy after up to 10 years follow-up, and the HBsAb seroclearance rate was 1.0%. We found that age (especially  $\geq 50$ , HR = 1.774,  $P = 0.0476$ ), baseline PLT count (HR = 0.994,  $P = 0.037$ ), baseline HBeAg status (HR = 0.335,  $P = 0.001$ ), spleen length (HR = 1.017,  $P = 0.013$ ), baseline HBsAg titer (especially  $< 2000$  IU/mL, HR = 0.099,  $P < 0.001$ ), the numbers of changed antiviral therapy (HR = 0.028,  $P < 0.001$ ), obtained virological response to NA (especially obtained IVR, EVR, MR, HR = 0.028,  $P < 0.001$ ) and obtained HBeAg/HBeAb seroclearance (HR = 12.225,  $P = 0.001$ ) can significantly affect HBsAg seroclearance by univariate COX regression analysis. In the multivariate COX regression analysis, baseline HBsAg level (HR = 0.172,  $P < 0.001$ ), the numbers of changed antiviral therapy (HR = 0.095,  $P < 0.001$ ), obtained IVR (HR = 0.018,  $P < 0.001$ ), EVR (HR = 0.010,  $P < 0.001$ ), MR (HR = 0.005,  $P < 0.001$ ) had an independent effects on HBsAg seroclearance. 【Conclusion】 For the chronic hepatitis B patients with long-term NA therapy, baseline HBsAg level, the numbers of changed antiviral therapy and obtained IVR, EVR, MR were independent factors of HBsAg seroconversion. Moreover, the patients with baseline HBsAg lower levels ( $< 2000$  IU/mL), the less number of changed antiviral therapy, the earlier, quicker obtained virological response and the longer duration of continuous virological response were more likely to obtain HBsAg seroclearance.

**Key word:** Nucleos(t)ide analogues; Chronic Hepatitis B; Hepatitis B surface antigen; influence factors

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(6):928-934]

乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)长期持续感染可能造成肝硬化、肝细胞癌等终末期肝病。血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)转阴或清除,代表着机体持久性的免疫控制,临床上接近治愈的状态。但现阶段的研究显示,在慢性HBV感染人群中,血清HBsAg转阴的机率很低,每年仅1%左右<sup>[1-3]</sup>。随着核苷(酸)类似物(Nucleos(t)ide analogues, NA)长期应用,临床上发生血清HBsAg转阴或清除的累积患者数量有逐渐增多的趋势。有报道显示,经过NA长期治疗的慢性HBV感染者每年血清HBsAg转阴或清除率波动在0.31%~4.1%<sup>[4-7]</sup>。所以,探讨哪些因素影响HBsAg转阴,以提高HBsAg转阴率,让更多的患者受益显得尤为重要。本研究旨在通过对大队列的NA治疗的CHB患者长达10年的随访观察,了解其血清HBsAg转阴情况及其影响因素,从而为评估或预测此类患者的临床结局提供依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 病例选择

所有服用NA病例来自我科随访门诊的慢性HBV感染者构成的SCHEMA队列(South China HEpatitis Monitoring and Administration cohort, SCHEMA),共1205例患者,慢性HBV感染者的诊断标准及使用NA抗HBV治疗指征均符合2005年、2010年及2015年修订的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[8-10]</sup>,并同时符合以下排除标准:合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒感染;合并其他自身免疫性肝病、代谢性肝病;现正在接受干扰素治疗者;其他系统恶性肿瘤;进入随访后仍酗酒或吸毒者。本研究已获得医院伦理委员会批准,且所有患者均已签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

收集以下各项观察指标进行单因素、多因素COX回归分析。观察指标包括以下三部分:①人口学指标:性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、家族史、伴随疾病;②初始NA治疗时基线各项指标:初始诊断、基线血常规(白细胞, white blood cell, WBC;血红蛋白, hemoglobin, Hb;血小板, platelet, PLT)、基线生化水平(谷丙转氨酶, alanine aminotransferase, ALT;血清白蛋白, se-

rum albumin, ALB;血清总胆红素, serum total bilirubin, TBIL)、基线HBV DNA水平、基线HBsAg滴度、基线乙型肝炎病毒e抗原(HBV e antigen, HBeAg)状态、肝脾彩超径线(右肝上下径、门静脉宽度、脾长径、脾门静脉宽度);③NA治疗方案(初始方案、方案变更次数)、时间及治疗后生化学、病毒学、血清学、影像学应答情况:是否发生初始病毒学应答、早期病毒学应答、疗效欠佳、病毒学突破、维持应答。患者进入随访时详细记录其人口学资料,每1~3月回访一次,抗病毒治疗2年后,如病情平稳,则每6月回访一次,每次回访时检测肝功能、血清肌酐、血清肌酸激酶、HBV DNA水平、HBsAg、抗HBs、HBeAg和抗HBc水平。每3~6个月检测一次肝胆胰脾彩超或磁共振。

### 1.3 定义

①原发无应答或原发性治疗失败(primary treatment failure):在依从性良好的情况下,用核苷(酸)类药物治疗3个月时HBV DNA水平(U/mL)的对数下降 $<1$ 或6个月时HBV DNA下降水平(U/mL)的对数 $<2$ <sup>[9]</sup>;②病毒学突破(virological breakthrough, VBT)在未更改治疗的情况下HBV DNA水平(U/mL)的对数比治疗中最低点上升2或一度转阴后又转为阳性可有或无ALT升高<sup>[9]</sup>;③初始病毒学应答(initial virological response, IVR):使用核苷(酸)类似物治疗12周时发生病毒学应答,血清HBV DNA水平不可测( $<100$  U/mL)<sup>[11]</sup>;④早期病毒学应答(early virological response, EVR):使用NA治疗24周时发生病毒学应答,血清HBV DNA水平不可测( $<100$  U/mL)<sup>[11]</sup>;⑤维持应答(maintained response, MR)在抗病毒治疗期间HBV DNA检测不到(PCR法)或低于检测下限,或ALT正常<sup>[12]</sup>;⑥疗效欠佳(suboptimal virological response, SOR):使用拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替诺福韦酯抗病毒治疗48周时,血清HBV DNA仍可检测出(最低检测值为100 U/mL);使用替比夫定抗病毒治疗24周时,血清HBV DNA仍可检测出(最低检测值为100 U/mL)<sup>[12]</sup>;⑦生化学应答(biochemical response, BR)指血清ALT和AST恢复正常<sup>[9]</sup>;⑧血清学应答(serological response):指血清HBeAg转阴(消失)或血清学转换或HBsAg转阴或HBsAg血清学转换<sup>[9]</sup>;⑨BMI分期:(a)偏瘦: BMI $<18.5$ ;(b)正常: BMI介于18.5~24.9之间;(c)偏胖: BMI介于

25.0~29.9之间;(d)肥胖: BMI $\geq 30.0$ <sup>[13]</sup>。

### 1.4 检测方法

本研究涉及的所有实验室检查均在医院中心实验室进行。生化学检测血清谷丙转氨酶(正常值上限为40 U/L)、总胆红素(正常值上限为23.9 mmol/L)及其他生化学指标均使用全自动生化仪检测(Hitachi 7600, Hitachi Co. Ltd, Tokyo, Japan);病毒学检测血清HBV DNA定量检测采用实时PCR法(检测下限:100 U/mL,广州达安基因有限公司);血清学检查HBV血清学标志物,即HBsAg(检测范围:0.05~52 000 U/mL)、抗HBs、HBeAg、抗HBe、抗HBc(Hepatitis B core antibody, 抗HBc)采用CMIA(Abbott I 2000, USA)或者ECL kits(Roche Laboratories, Germany)。

### 1.5 统计学方法

临床数据采用SPSS 17.0统计学软件进行分析处理。血清HBeAg水平、HBsAg水平、HBV DNA水平先经过对数转换后在进行统计;计量资料正态分布数据采用均数 $\pm$ 标准差表示,非正态分布计量资料采用中位数表示。单因素和多因素COX回归分析用于评估与发生血清HBsAg自发阴转显著相关的影响因素。首先使用COX回归分析对所有基线数据、初诊数据及动态随访数据进行筛查,与发生血清HBsAg阴转显著相关的因素代入到多因素COX回归分析,筛选独立影响因素。累积血清HBsAg转阴率使用Kaplan-meier方法。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

1 205例服用NA治疗的慢性HBV感染者中,男性占78%,平均年龄44岁,57.7%的患者BMI正常。一般情况详见表1。

### 2.2 各时间点累积血清HBsAg阴转例数和HBsAg阴转率

1 205例服用NA抗病毒治疗的慢性HBV感染者经过平均9.7(1.0~35.0)年的随访,累积血清HBsAg自发转阴率逐年升高,不同时间点累积血清HBsAg阴转例数和HBsAg阴转率详见图1。

### 2.3 NA治疗慢性HBV感染者发生血清HBsAg阴转的单因素、多因素分析结果

单因素分析发现:年龄(特别是 $\geq 50$ 岁)、基

表1 1 205例服用NA治疗的慢性HBV感染者一般情况

Table 1 Characteristics of 1 205 chronic hepatitis B infection patients with long-term NA therapy  
[% (n) or  $\bar{x} \pm s$ ]

Item	Value
Male	78(940)
Age/year	44 ± 12
BMI	
< 18.5	10.6(128)
18.5 ~ 23.9	57.7(695)
24 ~ 27.9	25.2(304)
> 28	6.5(748)
Diagnosis	
chronic hepatitis B patients	82.4(993)
liver cirrhosis	14.9(180)
Hepatocellular carcinoma	2.7(32)
History of alcohol	87.1(1049)
History of hepatitis B	58.8(709)
History of hepatocellular carcinoma	8.8(106)
Baseline ALT level/(g/L)	113 ± 95
Baseline ALB level/(g/L)	43.6 ± 6.0
Baseline TBil level/(μmol/L)	30 ± 23
Baseline WBC level/(10 <sup>9</sup> /L)	5.8 ± 1.9
Baseline PLT level/(10 <sup>9</sup> /L)	172 ± 68
Baseline HBeAg-positive	52.8(636)
Baseline Ig HBV DNA/(U/mL)	5.3 ± 2.6
Baseline thickness of right liver/mm	112 ± 11
Baseline width of portal vein/mm	11.3 ± 1.3
Baseline length of spleen/mm	107 ± 20
Baseline width of portal vein/mm	6.1 ± 1.7

线 PLT 计数、基线 HBeAg 状态、脾长径、基线 HBsAg 滴度(特别是 < 2 000 U/mL)、更改抗病毒治疗方案次数、对 NA 治疗发生 IVR、EVR 和 MR 和是否发生 HBeAg/HBeAb 血清学转换,是发生血清 HBsAg 转阴的影响因素。为排除混杂因素,经多变量分析发现:基线 HBsAg 滴度、更改抗病毒方案次数、IVR、EVR、MR 是发生血清 HBsAg 转阴的独立影响因素。而且,基线 HBsAg 低水平、更改抗病毒方案次数越少、获得 IVR、EVR、MR 的患者更易发生血清 HBsAg 转阴(详见表 2)。

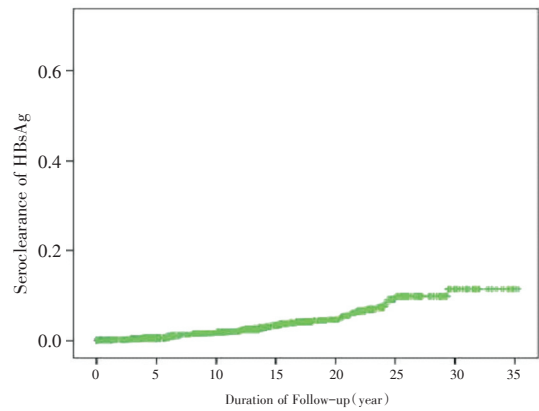


图1 服用NA治疗的慢性HBV感染者不同时间点血清HBsAg阴转例数和阴转率

Fig.1 The number and rate of chronic hepatitis B infection patients gained HBsAg seroclearance after long-term NA therapy

### 3 讨论

目前对长期服用NA慢性HBV感染者发生HBsAg转阴影响因素的研究较少。在本研究中,我们分析了1 250例长期使用NA治疗的慢性HBV感染者,其中发生血清HBsAg阴转50例,每年NA治疗发生血清HBsAg转阴率为1.0%;使用NA抗HBV治疗者影响HBsAg转阴的诸多因素中,与基线HBV DNA水平、NA种类、NA单药还是两种NA联合治疗无关,而与服用NA过程中HBV DNA变化的时间及幅度(即对NA治疗发生IVR、EVR、MR)、更改NA次数有关。

较多研究发现,自然状态下基线HBV DNA低水平者更易自发HBsAg转阴。而使用NA抗病毒治疗的患者发生血清HBsAg转阴与基线HBV DNA无关,推测可能与抗病毒治疗指征的限制有关:即使是HBeAg阴性患者,也需要HBV DNA  $\geq 2.0 \times 10^3$  U/mL方可考虑抗病毒治疗,使得绝大多数接受NA治疗的患者HBV DNA水平较高,这也可能解释为什么基线HBV DNA水平不是使用NA抗病毒治疗发生血清HBsAg转阴的影响因素。同时我们发现,对NA的病毒学应答显著影响血清HBsAg转阴或清除,即使用NA过程中,发生IVR、

表2 NA治疗慢性HBV感染者发生血清HBsAg阴转的单因素、多因素分析结果

Table 2 Univariate and multivariate COX regression results of HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B infection patients with long-term NA therapy

Factors	Univariate				Multivariate			
	P	OR	95% CI		P	OR	95% CI	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Age	0.04	1.023	1.001	1.044				
age $\geq$ 50 years	0.047	1.774	1.008	3.125				
Gender	0.395	1.368	0.664	2.818				
BMI	0.701	0.985	0.912	1.063				
< 18.5	0.222	1.683	0.730	3.880				
18.5 ~ 23.9	0.28	0.999	0.996	1.001				
24 ~ 27.9	0.781	0.907	0.457	1.800				
> 28	0.626	1.3	0.453	3.725				
History of alcohol	0.375	1.386	0.673	2.855				
History of hepatitis B	0.147	0.663	0.381	1.155				
History of liver tumor	0.458	0.643	0.2	2.066				
Baseline ALT	0.425	1	0.999	1.002				
Baseline ALB	0.196	0.972	0.932	1.015				
Baseline TBIL	0.076	1.003	1.000	1.006				
Baseline HBV DNA	0.537	0.968	0.874	1.073				
< 10 <sup>4</sup>	0.091	1.951	0.898	4.237				
10 <sup>4</sup> ~ 10 <sup>7</sup>	0.386	1.393	0.659	2.946				
> 10 <sup>7</sup>	-	-	-	-				
Baseline HBeAg status	0.001	0.335	0.178	0.63				
Baseline WBC	0.198	0.867	0.699	1.077				
Baseline PLT	0.037	0.994	0.988	1.000				
Thickness of right liver	0.599	0.993	0.967	1.020				
Width of portal vein	0.591	1.064	0.848	1.336				
Length of spleen	0.024	1.014	1.002	1.026				
Width of spleen portal vein	0.396	1.069	0.916	1.247				
Baseline HBsAg > 2 000	<0.001	0.099	0.051	0.195	<0.001	0.172	0.064	0.462
Chronic hepatitis B	0.335	0.559	0.171	1.822				
Liver cirrhosis	0.61	0.711	0.192	2.633				
Hepatocellular carcinoma	-	-	-	-				
IFN-experience	0.207	0.402	0.098	1.656				
No.of changed therapy	<0.001	0.028	0.016	0.049	<0.001	0.095	0.04	0.227
IVR	0.003	0.045	0.006	0.355	<0.001	0.018	0.002	0.147
EVR	<0.001	0.014	0.002	0.127	<0.001	0.010	0.001	0.084
SOR	0.964	0	0	3.43E+306				
MR	0.009	6.507	1.581	26.781	<0.001	0.005	0.005	0.047
VBT	0.084	0.174	0.024	1.267				
LMV-naive	0.842	1.164	0.260	5.219				
ADV-naive	0.539	1.584	0.365	6.874				
LdT-naive	0.328	0.301	0.027	3.326				
ETV-naive	0.624	0.692	0.159	3.018				
TDF-naive	0.725	0.65	0.059	7.177				
(LMV+ADV)-naive	0.552	0.483	0.044	5.338				
(LdT+ADV)-naive	0.987	0	0	0				
(ETV+ADV)-naive	0.982	0	0	0				
BR	0.826	0.891	0.320	2.480				
HBsAg seroconversion	0.001	12.783	2.860	57.129				

LMV: lamivudine; ADV: adefovir; LdT: telbivudine; ETV: entecavir; TDF: tenofovir; (LMV+ADV): combination of lamivudine and adefovir; (LdT + ADV): combination of telbivudine and adefovir; (ETV + ADV): combination of entecavir and adefovir; BR: biochemical response

EVR、MR的患者更易发生血清HBsAg转阴,换句话说也就是:使用NA治疗过程中,病毒学应答(血清HBV DNA低于检测下限)发生的越早、越快,维持病毒学应答越持久,越有利于发生血清HBsAg阴转。另一项对非活动性HBsAg携带者长达25年的HBsAg自发转阴的研究<sup>[14]</sup>发现,HBV DNA水平不可测后1年、10年、20年、25年的HBsAg自发转阴率呈现出逐年升高的现象,分别为1.2%、8%、25%、45%。这一结果也进一步验证了我们上述得到的结论:维持应答持续的时间越久,越容易发生HBsAg转阴。

NA的种类和选用NA单药还是联合治疗方案对发生血清HBsAg转阴并没有影响,而更改NA方案的次数确是发生HBsAg转阴的独立影响因素。更改抗病毒方案越少和越早、越快获得病毒学应答以及获得持续性病毒学应答具有相同的意义,因为在现实临床实践中,服用某种NA过程中如果长期没有出现病毒学应答,按照慢乙肝防治指南线路图的指导,医生会对患者进行优化或挽救治疗。而发生病毒学应答治疗效果良好的患者则不需要调整方案,这样更改NA方案的次数也就越少。这也提示我们:①初始选药时尽量选用强效、低耐药的药物,如ETV、TDF,以期望尽早、尽快发生病毒学应答,减少治疗过程中发生治疗失败而导致反复调整抗病毒治疗方案,进而获得理想治疗终点;②对于因经济、生育等各种因素选择了次强效、高耐药发生率药物的患者,应及时检测患者病毒学应答反应,如果患者出现疗效欠佳或者病毒学突破,应及时换用或联合其他强效、低耐药发生率的核苷(酸)药物,如果患者治疗过程中出现MR,可以不必调整治疗方案,也有可能获得血清HBsAg转阴。

本研究还发现,使用NA抗HBV治疗者影响发生HBsAg转阴的诸多因素中,基线HBsAg滴度也是发生血清HBsAg转阴的独立影响因素,日本Mariko Kobayashi<sup>[4]</sup>对2 112例长达15年的回顾性研究也发现基线HBsAg水平是使用抗病毒药物(包括干扰素和NA)的独立影响因素。Tseng<sup>[15]</sup>等的研究长期观察了688例非活动性HBV携带者,发现基线HBsAg滴度(U/mL)的对数 $< 1$ 对HBsAg清除有预测作用。另外,Tseng还对390例HBeAg阳性CHB患者进行平均7.4年的随访,发现HBeAg/HBeAb转换后的患者,当HBsAg滴度(U/mL)的对数 $< 2$ ,其HBsAg清除率可达24.3%,说明HBsAg滴度(U/mL)的对数 $< 2$ 对HBsAg清除有预测作用。这些结果均提示:对于基线HBsAg低水平的CHB患者,如有抗病毒治疗指征,可尽快进行抗病毒治疗,以期望及早获得血清HBsAg转阴。

我们的研究未发现性别对HBsAg转阴或清除产生影响,目前国际上对性别对HBsAg转阴是否有影响仍有争议。本研究中,也未发现年龄与服用NA发生HBsAg转阴有关,可能与满足抗病毒指征选择出来的群体年龄与自发阴转群体存在偏倚所致。另外,因为我们实验条件的限制,本研究并未对患者进行HBV基因型检测,这也是本研究的一个局限所在。

综合上述几点结果,说明在抗病毒治疗初始选药时对后续疗效及是否能达到理想治疗终点(HBsAg转阴或清除)影响深远,初始选药时应该选用强效、低耐药发生率的药物,以便获得更快、更早的及持续的病毒学应答,减少因疗效欠佳调整NA方案的次数,进而更早获得HBsAg转阴或清除。

#### 参考文献

- [1] Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 483-490.
- [2] 曾达武,董菁,陈丽红,等.免疫清除期慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平与肝组织炎症分级

及纤维化分期的关系[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(10): 746-750.

Zeng DW, Dong J, Chen LH, et al. Relation between HBsAg levels during the immune clearance phase of hepatitis B virus infection and liver pathological stages of chronic hepatitis B [J]. *Chin J Hepatol*, 2012, 20(10): 746-750.

- [3] Nguyen T, Desmond P, Locarnini S. The role of quantitative hepatitis B serology in the natural histo-

- ry and management of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology Int*, 2009, 3(Suppl 1): 5-15.
- [4] Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, et al. Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(3): 538-546.
- [5] Chen CH, Hung CH, Wang JH, et al. Long-term incidence and predictors of hepatitis B surface antigen loss after discontinuing nucleoside analogues in noncirrhotic chronic hepatitis B patients [J/OL]. *Clin Microbiol Infect*, [2018-01-20]. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.013>
- [6] Kim GA, Lim YS, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: clinical outcomes and durability [J]. *Gut*, 2014, 63(8): 1325-1332.
- [7] Nguyen LH, Hoang J, Nguyen NH, et al. Ethnic differences in incidence of hepatitis B surface antigen seroclearance in a real-life multicenter clinical cohort of 4737 chronic hepatitis B patients [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(4): 390-399.
- [8] 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(2005年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2005, 23(6): p421-431. Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Disease of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: 2005 version [J]. *Chin J Infect Dis*, 2005, 23(6): 421-431.
- [9] 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(2010年版)[J]. *中国预防医学杂志*, 2011. 12(01): p. 1-15. Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Disease of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: 2010 version [J]. *China Prev Med*, 2011, 12(1): 1-15.
- [10] 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(2015年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015; 23(12): 888-905. Chinese Society Of Hepatology, Chinese Society of Infectious Disease of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: 2015 version [J]. *Chin J Hepatol*, 2015, 23(12): 888-905.
- [11] 王宇明, 于乐成. 病毒性肝炎相关新概念及新词汇的翻译问题探讨[J]. *肝脏*, 2007, 12: 57-59. Wang YM, Yu LC. Discussion on the translation of new concepts and new words related to viral hepatitis [J]. *Chin Hepat*, 2007, 12: 57-59.
- [12] EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167-185.
- [13] WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
- [14] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection [J]. *Antivir Ther*, 2010, 15(9): 133-143.
- [15] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen negative patients with a low viral load [J]. *Hepatology*, 2011, 55(1): 68-76.

(编辑 孙慧兰)