回顾性分析聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎 HBsAg 清除的预测因素分析

李　颖　徐　佳　王延君　丁　芹

摘　要　目的　本研究旨在分析聚乙二醇干扰素 α(PEG－IFN α)治疗 e 抗原(HBeAg)阴性慢性乙型肝炎(CHB)患者 48 周后表面抗原(HBsAg)清除的预测因素。**方法**　回顾性分析 2017 年 1 月～2021 年 8 月于徐州医科大学附属医院就诊,使用PEG－IFN α 治疗的 HBeAg 阴性 CHB 患者 124 例。分析 12、24、36、48 周 HBV DNA 应答率和 HBsAg 清除率等。以 69 例完成 48 周治疗的患者分析 48 周 HBsAg 清除的预测因素,按照 48 周 HBsAg 清除情况分为清除组($n=15$)和未清除组($n=54$)。**结果**　核苷酸类似物(NAs)经治,基线 HBV DNA 低于最小检测值,基线、12 周、24 周 HBsAg 定量,基线 HBsAg/12 周 HBsAg 定量,24 周 ALT 水平与 48 周 HBsAg 清除有关。其中基线、12 周、24 周 HBsAg 定量,基线 HBsAg/12 周 HBsAg 及 24 周 ALT 水平是 48 周 HBsAg 清除的独立预测因素,24 周 HBsAg 定量预测价值最优。**结论**　基线及治疗中 HBsAg 定量、24 周 ALT 水平可以预测 HBeAg 阴性 CHB 患者使用 PEG－IFN α 治疗 48 周后 HBsAg 清除。

关键词　慢性乙型肝炎　乙肝病毒表面抗原　聚乙二醇干扰素　预测因素

中图分类号　R512.6　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.025

Retrospective Analysis of Predictors of HBsAg Clearance in the Treatment of Chronic Hepatitis B with Pegylated Interferon Alpha.

LI Ying, XU Jia, WANG Yanjun, et al. Affiliated Hospital, Xuzhou Medical University, Jiangsu 221006, China

Abstract　Objective　To analyze the predictors of hepatitis B surface antigen(HBsAg) clearance after 48 weeks of pegylated interferon alpha (PEG－IFN α) therapy for hepatitis envelope antigen (HBeAg) negative chronic hepatitis B. **Methods**　Totally 124 patients who underwent PEG－IFN α treatment for HBeAg－negative CHB in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2017 to August 2021 were enrolled. The HBV DNA response rates and HBsAg clearance rates at week 12, week 24, week 36 and week 48 were Analyzed. 69 patients who completed PEG－IFN α treatment for 48 weeks were selected to analyze the predictors of HBsAg clearance at week 48. According to whether the HBsAg has been cleared at week 48, the 69 patients were divided the HBsAg cleared group ($n=15$) and the HBsAg uncleared group ($n=54$). **Results**　After nucleotide analogues (NAs) being treated, HBV DNA was lower than the minimum detectable value, and HBsAg quantification at baseline, week 12, week 24, the ratio between baseline HBsAg quantification and HBsAg quantification at week 12 and ALT level at week 24 were associated with HBsAg clearance at week 48. In addition, HBsAg quantification at baseline, at week 12, at week 24, the ratio between baseline HBsAg quantification and HBsAg quantification at week 12 and ALT level at week 24 were independent predictors of HBsAg clearanc at week 48, and all of them have goog predictive value, the HBsAg quantification at week 24 had the best predictive value. **Conclusion**　HBsAg quantification at baseline and on treatment, ALT level at week 24 can predict HBsAg clearance after 48 weeks of PEG－IFN α treatment in HBeAg－negative CHB patients.

Key words　Chronic hepatitis B; Hepatitis B surface antigen; Peginterferon; Predictor

目前慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)抗病毒治疗主要有核苷酸类似物(nucleoside analogues, NAs)和干扰素(interferon, IFN)两大类。NAs 在抑制乙肝病毒复制上存在一定优势,但是乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)清除率低[1]。而聚乙二醇干扰素 α(pegylated interferon alpha, PEG－IFN α)HBsAg 清除率更高,然而仍只有少部分患者能够达到 HBsAg 清除[2~4]。本研究使用以 PEG－IFN α 为基础方案的 HBeAg 阴性 CHB 患者,以其中完成 48 周疗程的 69 例,回顾性分析 48 周 HBsAg 的清除情况及相关影响因素,为 HBeAg 阴性 CHB 患者应用 PEG－IFN α 治疗实现临床治愈提供更多依据。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2017 年 1 月～2021 年 8 月徐州医科大学附属医院就诊的 CHB 患者。纳入标准:

作者单位:221006　徐州医科大学附属医院感染性疾病和肝病科
通信作者:丁芹,电子信箱:kgylan163@163.com

①CHB 诊断标准符合年龄为 18 ~ 65 岁；②HBsAg 阳性且持续时间≥6 个月；③使用 PEG - IFN α 至少 24 周，基线、12 周、24 周临床资料完整；④HBeAg 状态为阴性。排除标准：①合并其他嗜肝病毒感染、合并自身免疫性肝病、严重的糖尿病、甲状腺功能异常及血细胞严重减少等；②既往使用过 PEG - IFN α 治疗或因严重不良反应停药者；③PEG - IFN α 治疗期间同时服用其他可能导致 ALT 升高的药物。全部患者均使用 PEG - IFN α - 2a（上海罗氏派罗欣）或PEG - IFN α - 2b（厦门特宝）180μg，皮下注射，1 次/周，单药或联合 NAs。

2. 观察指标：观察基线、12、24、36 及 48 周 HBsAg、乙肝病毒脱氧核糖核酸（hepatitis B virus deoxyribonucleic acid, HBV DNA）、谷丙转氨酶（alanine aminotransferase, ALT）、白细胞计数（white blood cell, WBC）、中性粒细胞计数（neutrophil, NEU）、血小板计数（platelet, PLT）等。计算基线 HBsAg 与 12 周 HBsAg 定量的比值。HBV DNA 应答定义为既往 HBV DNA 高于最小检测值经治疗后 HBV DNA 低于最小检测值（即 20IU/ml 以下）；HBsAg 清除定义为原为 HBsAg（ + ），现 HBsAg 消失（即 0.03IU/ml 以下），伴或不伴抗 - HBs 的出现。

3. 实验室检测方法：HBV DNA 检测采用 Taqman 实时荧光定量 PCR 法（试剂采用厦门安普利生物有限公司乙肝病毒检测试剂盒，仪器采用厦门安普利生物有限公司 Anadas - 9850 荧光 PCR 分析系统），检测的敏感度为 20IU/ml。HBsAg 检测采用化学发光法（试剂选自 Sysmex HBsAg 试剂，仪器采用日本 Sysmex 公司 Sysmex 高敏化学发光免疫分析仪），HBsAg 正常参考值为 0 ~ 0.03IU/ml。以上检测均在徐州医科大学附属医院感染科实验室，同一批检测人员严格按照质控程序完成。生化检测采用瑞士罗氏公司的 Roche cobas - 8000 全自动分析仪，ALT 正常值范围：7 ~ 40U/L。

4. 统计学方法：采用 SPSS 26 统计学软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）[M（Q1，Q3）] 表示，组间比较采用独立样本 t 检验或 *Mann - Whitney U* 检验。计数资料用例数（百分数）[n（%）] 表示，组间比较采用 χ^2 或 *Fisher* 精确检验；采用二元 *Logistic* 回归分析 48 周 HBsAg 清除的影响因素，绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线并比较 ROC 曲线下面积（area under curve, AUC），分析各指标对 HBsAg 清除的预测价值，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 一般资料：共纳入 124 例 HBeAg 阴性 CHB 患者，所有患者均完成 12 周、24 周治疗。36 周、48 周且资料完整的分别有 98 例、69 例，可用患者的基线资料详见表 1。

表 1　24 周、36 周、48 周可用患者基线资料 [$\bar{x} \pm s$, n（%）]

项目	24 周（n = 124）	36 周（n = 98）	48 周（n = 69）
年龄（岁）	38.76 ± 8.21	38.70 ± 8.22	39.19 ± 8.42
男性/女性	88/36	70/28	88/36
治疗史			
有 NAs 治疗史	83（66.94）	71（72.45）	52（75.36）
初治	41（33.06）	27（27.55）	17（24.64）
治疗方案			
PEG - IFN α 单药	82（66.13）	59（60.20）	37（53.62）
PEG - IFN α + NAs	42（33.87）	39（39.80）	32（46.38）
HBV DNA			
高于最小检测值	56（45.16）	37（37.76）	24（34.78）
低于最小检测值	68（54.84）	61（62.24）	45（65.22）

2. 治疗中病毒学应答率：分析基线 HBV DNA 高于最小检测值的 56 例 CHB 患者 HBV DNA 应答率，12、24、36、48 周 HBV DNA 应答率分别为 57.14%、89.39%、91.89% 和 84.00%（图 1）。

3. 治疗中 HBsAg 清除率：经 PEG - IFN α 治疗 12、24、36 和 48 周，HBeAg 阴性 CHB 患者 HBsAg 清除率分别为 3.23%、15.32%、21.43% 和 21.74%（图 1）。在基线 HBV DNA 低于最小检测值和高于最小检测值的患者中，12、24、36 和 48 周 HBsAg 清除率分别为 2.94%、17.65%、22.95% 和 28.89% 及 3.57%、12.50%、18.92% 和 8.00%，其中 48 周 HBsAg清除率差异有统计学意义（P = 0.046）。

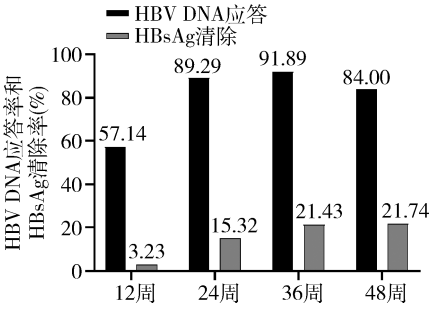

图 1　治疗中 HBV DNA 应答率和 HBsAg 清除率

4. 影响 48 周 HBsAg 清除的单因素分析：以完成 48 周疗程的 69 例患者分析与 48 周 HBsAg 清除有关

的因素。两组患者性别、年龄、PEG－IFN α 治疗方案、基线及 12 周 ALT、WBC、NEU、PLT,24 周 WBC、NEU、PLT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。清除组基线、12 周、24 周 HBsAg 定量均显著低于未清除组,既往有 NAs 治疗史和 HBV DNA 低于最小检测值的患者比例、基线 HBsAg/12 周 HBsAg、24 周 ALT 水平显著高于未清除组($P>0.05$,表 2)。

5.影响 48 周 HBsAg 清除的多因素分析:通过单因素分析筛选出所有与 48 周 HBsAg 清除有关的指标,根据 ROC 曲线分析得出临界值(表 3,图 2),建立二分类 *Logistic* 回归分析模型,基线 HBsAg < 216.95IU/ml、12 周 HBsAg < 155.24IU/ml、24 周 HBsAg 定量 < 4.33IU/ml、基线 HBsAg/12 周 HBsAg > 2.71、24 周 ALT > 63.00U/L 均是 48 周 HBsAg 清除的独立预测因素(表 4)。

表 2　影响 CHB 患者 48 周 HBsAg 清除的单因素分析 [$\bar{x}\pm s$,n(%),M(Q1,Q3)]

项目	应答组($n=15$)	非应答组($n=54$)	统计量(t,Z,χ^2)	P
年龄(岁)	35.73±8.99	40.12±8.09	－1.826	0.072
男性/女性	14/1	40/14	2.559	0.110
治疗史			6.266	0.012
有 NAs 治疗史	15(100.00)	37(68.52)		
初治	0(0)	17(31.48)		
治疗方案			1.430	0.232
PEG－IFN α 单药	6(40.00)	31(57.41)		
PEG－IFN α＋NAs	9(60.00)	23(42.59)		
HBsAg(IU/ml)	109.55(31.61,208.93)	741.21(272.42,1436.00)	－3.259	0.001
HBV DNA＞检测值下限	2(13.33)	23(42.59)	4.350	0.037
HBV DNA＜检测值下限	13(86.67)	31(57.41)		
ALT(U/L)	29(21,47)	40(34,47)	－1.631	0.103
WBC($\times10^9$/L)	6.13±2.09	5.82±1.46	0.431	0.514
NEU($\times10^9$/L)	3.37±0.94	3.50±1.53	－0.058	0.954
PLT($\times10^9$/L)	204.27±61.16	204.30±41.21	0.005	0.996
治疗 12 周				
HBsAg(IU/ml)	9.06(0.33,123.23)	339.68(77.57,933.48)	－4.110	0.000
基线 HBsAg/12 周 HBsAg	5.31(2.72,50.36)	1.59(1.11,3.54)	3.492	0.000
HBV DNA＞检测值下限	0(0)	15(27.77)	3.817	0.051
HBV DNA＜检测值下限	15(100.00)	39(72.23)		
ALT(U/L)	74.00(34.00,102.00)	57.00(32.00,79.00)	1.474	0.145
WBC($\times10^9$/L)	3.47±1.11	3.11±0.82	－1.147	0.256
NEU($\times10^9$/L)	1.38±0.50	1.56±0.57	－1.071	0.873
PLT($\times10^9$/L)	126.58±45.43	118.91±34.76	0.699	0.487
治疗 24 周				
HBsAg(IU/ml)	0.03(0,0.12)	133.13(16.82,363.83)	－5.624	0.000
HBV DNA＞检测值下限	1(6.67)	2(3.70)	0.248	0.527
HBV DNA＜检测值下限	14(93.33)	52(96.30)		
ALT(U/L)	51(34,117)	35(29,49)	－2.242	0.025
WBC($\times10^9$/L)	3.09±0.76	3.40±0.94	－1.349	0.182
NEU($\times10^9$/L)	1.46±0.53	1.76±0.74	－1.465	0.149
PLT($\times10^9$/L)	104.58±45.69	123.20±38.12	－0.818	0.416

表 3　基线、12 周、24 周预测 48 周 HBsAg 清除的 ROC 曲线分析

项目	AUC	95% CI	临界值	敏感度(%)	特异性(%)	P
HBsAg 定量(IU/ml)						
基线	0.777	0.637～0.916	216.958	1.50	80.00	0.001
12 周	0.849	0.751～0.947	155.24	70.40	86.70	0.000
24 周	0.994	0.982～1.000	4.33	94.40	100.00	0.000
基线 HBsAg/12 周 HBsAg(倍数)	0.796	0.666～0.927	2.71	80.00	72.20	0.000
ALT(U/L)	0.711	0.548～0.874	63.00	66.70	75.90	0.013

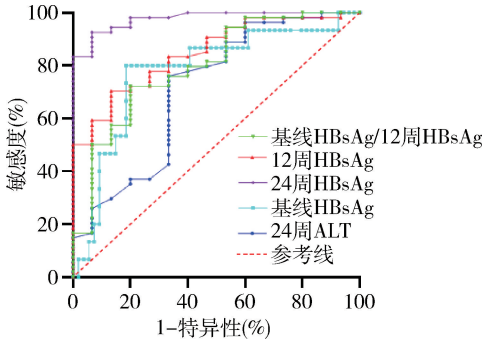

图 2　各指标预测 48 周 HBsAg 清除的 ROC 曲线

讨　　论

临床治愈是目前 CHB 患者最理想的治疗目标，基于 PEG－IFN α 的治疗是目前追求临床治愈的最佳策略，但总的来说，CHB 患者抗病毒治疗 HBsAg 清除率仍较低[5]。如何将最有可能获得临床治愈的人群筛选出来，一直以来都是乙肝抗病毒治疗的热点问题。HBeAg 阴性 CHB 患者往往伴有严重的肝纤维化，更容易发生肝衰竭、肝癌[6]。HBsAg 清除和 HBV DNA检测不到被认为临床治愈，可明显降低肝硬化、肝癌的发生率[7~9]。此外中国有关 CHB 的相关指南指出，PEG－IFN α 有效患者的疗程为 48 周，因此本研究中将 48 周 HBsAg 清除作为临床观察的终点[1]。

表 4　影响 48 周 HBsAg 清除的多因素分析

项目	β	SE	Wald	*P*	OR	95% CI
HBV DNA 小于检测值下限	－1.980	1.235	2.571	0.109	0.138	0.012～1.553
初治	－0.951	1.248	0.580	0.446	0.387	0.033～4.462
HBsAg 定量(IU/ml)						
基线	－2.094	0.888	10.700	0.001	0.055	0.010～0.312
12 周	3.135	1.026	9.330	0.002	22.983	3.075～171.772
24 周	6.495	1.847	12.367	0.000	61.630	17.726～695.603
基线 HBsAg/12 周 HBsAg	2.980	0.901	10.943	0.001	19.679	3.368～114.990
基线 HBsAg/24 周 HBsAg	－2.346	1.223	0.654	0.112	0.582	0.423～2.462
ALT(U/L)	0.023	0.009	6.640	0.010	1.023	1.006～1.041

本研究中经以 PEG－IFN α 为基础的方案治疗 24 周、48 周，病毒学应答率分别为 89.3%、84.0%，与既往研究一致。Zheng 等[10]研究显示，CHB 患者经 48 周 PEG－IFN α 单药治疗 HBsAg 清除率为 16.71%，而本研究不考虑基线 HBV DNA 是否低于最小检测值，48 周 HBsAg 清除率为 21.74%，高于 Zheng 等[10]研究，考虑 Zheng 等[10]研究的是 HBV DNA 载量高的初治患者且包含有 HBeAg 阳性病例，而低 HBV 病毒载量与 PEG－IFN α 治疗的血清学反应相关[11,12]。且 Yeo 等[13]通过系统回顾和 Meta 分析发现，基线时 HBeAg 阴性患者的 HBsAg 清除率明显高于 HBeAg 患者患者。

研究证实基线 HBsAg 定量及治疗过程中 HBsAg 下降是 PEG－IFN α 治疗 HBeAg 阴性 CHB 患者治疗反应的重要因素[14~16]。但是目前关于基线及治疗中 HBsAg 定量对预测 PEG－IFN α 治疗 HBeAg 阴性 CHB 患者 HBsAg 的清除尚无统一的定论。在本研究中，基线 HBsAg 定量 <216.95IU/ml、12 周 HBsAg 定量 <155.24IU/ml、24 周 HBsAg 定量 <4.33IU/ml 是 48 周 HBsAg 清除的独立预测因素，特别是 24 周 HBsAg 定量，测得的 AUC 最大，其预测的敏感度、特异性和准确性较高。且在本研究中由于清除组基线 HBsAg 水平明显低于未清除组，单纯比较两组 12 周、24 周 HBsAg 较基线水平下降值不能正确地反映治疗中 HBsAg 较基线水平的下降情况，因此在本研究中比较了基线 HBsAg 定量与 12 周 HBsAg 定量的比值，发现在清除组中，这一比值明显大于未清除组，表明清除组 12 周 HBsAg 定量较基线 HBsAg 下降幅度明显高于未清除组。综合以上，对于 PEG－IFN α 治疗的 HBeAg 阴性 CHB 患者，特别需要检测的是基线和 24 周 HBsAg 水平。

CHB 患者血清 ALT 水平升高是肝内坏死炎症增加与肝内细胞毒性 T 淋巴细胞增多有关的结果，CHB 患者接受 PEG－IFN α 或 NAs 治疗均会引起 ALT 升高，但是在 PEG－IFN α 更常见[17]。有研究认为干扰素治疗引起的 ALT 升高是基于其对细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞功能的刺激作用，可能标志着向非活动期或清除感染转变，预示 HBV DNA、HBeAg 和 HBsAg 的下降[18,19]。不同于 Lee 等[12]的研究，ALT 升高与 48 周 HBsAg 清除无明显相关性，在本研究中 48 周 HBsAg 清除组 24 周 ALT 升高患者的比例显著高于未清除组，未来需要更大样本量进一步验证。

本研究主要分析了 PEG－IFN α 治疗 48 周后 HBeAg 阴性 CHB 患者 HBsAg 清除的影响因素及预测因素,得出既往 NAs 经治、基线 HBV DNA 低于最小检测值和基线 HBsAg＜216.95IU/ml、12 周 HBsAg＜155.24IU/ml、24 周 HBsAg 定量＜4.33IU/ml、基线 HBsAg/12 周 HBsAg＞2.71、24 周 ALT＞63.00U/L 均与 48 周 HBsAg 清除有关,其中基线 HBsAg＜216.95IU/ml、12 周 HBsAg＜155.24IU/ml、24 周 HBsAg 定量＜4.33IU/ml、基线 HBsAg/12 周 HBsAg＞2.71、24 周 ALT＞63.00U/L 是 48 周 HBsAg 清除的独立预测因素。在 HBeAg 阴性 CHB 患者使用PEG－IFN α 治疗期间,尤其要关注基线和 24 周 HBsAg 水平,ALT 升高不可简单地认为是肝功能损害而停止 PEG－IFN α 治疗,从而导致 CHB 患者失去临床治愈的机会。

本研究是单中心研究,受回顾性研究所限,对病例的纳入和排除标准做了严格要求,样本量较小,对一些可能影响 HBsAg 清除的因素如 HBV 基因型、HBV－DNA 水平、抗－HBc 抗体定量等缺乏足够的数据而未进行深入分析。其次本研究是基于临床就诊情况的研究,患者用药依从性、观察时间点的控制、检验结果操作者间差异等可能带来一些不足和统计学偏差,以后将扩大样本量开展前瞻性研究予以进一步证实。

参考文献

1 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648 －2669

2 Song A, Lin X, Chen X. Functional cure for chronic hepatitis B: accessibility, durability, and prognosis[J]. Virol J, 2021, 18(1): 114－119

3 Ren H, Huang Y. Effects of pegylated interferon－α based therapies on functional cure and the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2019, 26((Suppl 1): 5－31

4 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

5 段金伟, 张鹏, 张婧, 等. 慢性 HBV 感染人群血清 HBsAg 清除的影响因素及其临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7): 1682－1685

6 Wang J, Wu W, Yan X, *et al*. HBeAg negativity is associated with more advanced liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a propensity score－matching analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2020, 54(9): 826－831

7 Kuang XJ, Jia RR, Huo RR, *et al*. Systematic review of risk factors of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(9): 1026－1037

8 Lin CL, Kao JH. Review article: the prevention of hepatitis B－related hepatocellular carcinoma[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 48(1): 5－14

9 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, 8: 594－603

10 Zheng C, Yan H, Zeng J, *et al*. Comparison of pegylated interferon monotherapy and de novo pegylated interferon plus tenofovir combination therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12: 845－854

11 Yeh ML, Huang JF, Yu ML, *et al*. Hepatitis b infection: progress in identifying patients most likely to respond to peginterferon alfa[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(4): 427－435

12 Lee IC, Yang SS, Lee CJ, *et al*. Incidence and predictors of HBsAg loss after peginterferon therapy in HBeAg－negative chronic hepatitis B: a multicenter, long－term follow－up study[J]. J Infect Dis, 2018, 218(7): 1075－1084

13 Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, *et al*. Factors associated with rates of HBsAg seroclearance in adults with chronic HBV infection: a systematic review and Meta－analysis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(3): 635－646

14 Li M, Zhang L, Lu Y, *et al*. Early serum HBsAg kinetics as predictor of HBsAg loss in patients with HBeAg－negative chronic hepatitis B after treatment with pegylated interferonα－2a[J]. Virol Sin, 2021, 36(2): 311－320

15 Lim SG, Phyo WW, Ling J, *et al*. Comparative biomarkers for HBsAg loss with antiviral therapy shows dominant influence of quantitative HBsAg (qHBsAg) [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(1): 172－182

16 Hu P, Shang J, Zhang WH, *et al*. HBsAg loss with Pegylated－interferon alfa－2a in hepatitis B patients with partial response to nucleos(t)－ide analog: new switch study[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2018, 26(10): 756－764

17 Ghany MG, Feld JJ, Chang KM, *et al*. Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(4): 406－417

18 Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, *et al*. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during Peg－interferon alpha－2b therapy[J]. Gut, 2005, 54(11): 1604－1609

19 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

(收稿日期: 2021－11－01)
(修回日期: 2021－11－10)