·肝纤维化及肝硬化·

DOI：10.12449/JCH260716

聚乙二醇干扰素α-2b治疗乙型肝炎代偿期肝硬化效果和安全性的真实世界研究

王　琰[1]，李利红[1]，王安娜[1]，温　静[1]，杨　杰[1]，冯亦农[1]，张　野[2]，王倩晖[1]

1 太原市第三人民医院肝病科，太原 030021

2 空军军医大学唐都医院传染病科，西安 710038

通信作者：王倩晖，wangqianhui12345@126.com（ORCID：0009-0002-9925-0896）

摘要：目的　探讨聚乙二醇干扰素α-2b（PEG-IFN-α-2b）在乙型肝炎肝硬化患者中的抗病毒疗效，评估该方案的安全性与耐受性，为临床优化乙型肝炎代偿期肝硬化患者的治疗策略提供循证医学证据。**方法**　采用前瞻性研究设计，纳入2023年1月—2024年3月在太原市第三人民医院就诊的乙型肝炎代偿期肝硬化患者115例和慢性乙型肝炎患者114例为研究对象。初治患者接受PEG-IFN-α-2b单药治疗，核苷（酸）类似物（NA）经治患者加用PEG-IFN-α-2b联合治疗，乙型肝炎代偿期肝硬化患者于基线及治疗12周、24周、36周和48周进行随访，慢性乙型肝炎患者于基线和随访结束时采集样本，检测病毒学指标、血常规和肝功能。计数资料组间比较采用χ^2检验。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组t检验，组内不同时间点比较采用单因素重复测量方差分析，进一步两两比较采用Bonferroni法；不符合正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U检验，组内不同时间点比较采用Friedman检验，进一步两两比较采用Nemenyi检验。使用多因素Logistic逐步回归模型分析影响临床治愈的因素。**结果**　乙型肝炎代偿期肝硬化组患者的平均年龄显著高于慢性乙型肝炎组[（43.50±9.97）岁 vs（40.90±8.16）岁，t=2.160，P=0.032]，基线乙型肝炎病毒e抗原阳性比例显著高于慢性乙型肝炎组（28.70% vs 15.79%，χ^2=4.788，P=0.029），血小板显著低于慢性乙型肝炎组[（178.67±55.07）×10^9/L vs（194.93±55.79）×10^9/L，t=2.217，P=0.028]。随访终点时，乙型肝炎代偿期肝硬化组乙型肝炎病毒表面抗原阴转率（10.38% vs 33.04%）和乙型肝炎病毒表面抗体阳性率（0.00% vs 19.64%）均显著低于慢性乙型肝炎组（χ^2值分别为14.988、21.041，P值均<0.001）；乙型肝炎代偿期肝硬化组转氨酶水平[ALT：31.00（19.00～47.50）U/L vs 40.00（27.00～57.00）U/L，Z=2.433；AST：31.00（23.00～45.50）U/L vs 37.00（25.00～52.00）U/L，Z=1.963]显著低于慢性乙型肝炎组（P值均<0.05），白细胞[（4.02±1.56）×10^9/L vs（3.59±1.24）×10^9/L，t=2.272]、中性粒细胞[（2.39±1.17）×10^9/L vs（1.87±0.94）×10^9/L，t=3.284]、血小板[（143.93±68.10）×10^9/L vs（121.88±49.72）×10^9/L，t=2.588]均显著高于慢性乙型肝炎组（P值均<0.05）。乙型肝炎病毒表面抗原低水平（比值比=0.997，95%置信区间：0.996～0.999）和NA经治（比值比=5.889，95%置信区间：2.195～17.330）是实现临床治愈的正向预测因素，肝硬化（比值比=0.177，95%置信区间：0.063～0.470）是实现临床治愈的负向预测因素（P值均<0.001）。随访期间，无患者出现肝功能急性失代偿或进展为肝细胞癌，主要不良事件为发热、乏力、白细胞和血小板减少、体重下降、脱发和甲状腺功能异常。乙型肝炎代偿期肝硬化的亚组分析中，无论初治还是NA经治，治疗36周[初治：99.25（5.87～1 212.35）IU/mL；NA经治：205.94（14.00～737.80）IU/mL]和48周[初治：85.45（0.58～827.56）IU/mL；NA经治：45.28（0.16～267.27）IU/mL]的乙型肝炎病毒表面抗原水平均显著低于基线[初治：403.47（36.94～2 569.02）IU/mL；NA经治：427.03（65.64～1 552.65）IU/mL]（P值均<0.05）。治疗过程中转氨酶水平显著升高，白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白水平均显著降低（P值均<0.05）。**结论**　有限疗程的PEG-IFN-α-2b治疗乙型肝炎代偿期肝硬化实现临床治愈的比例虽相对较低，但仍可显著降低乙型肝炎病毒表面抗原水平，且该方案的安全性和耐受性良好，未发生疾病进展。

关键词：乙型肝炎病毒；肝硬化；干扰素α；治疗学

基金项目：吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金（320.6750.2022-06-30）

Efficacy and safety of pegylated interferon α-2b in treatment of patients with hepatitis B virus-related compensated liver cirrhosis: A real-world study

Wang Yan[1], *Li Lihong*[1], *Wang Anna*[1], *Wen Jing*[1], *Yang Jie*[1], *Feng Yinong*[1], *Zhang Ye*[2], *Wang Qianhui*[1]

1. Department of Hepatology, Third People's Hospital of Taiyuan, Taiyuan 030021, China; 2. Department of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

Corresponding author: Wang Qianhui, wangqianhui12345@126.com (ORCID: 0009-0002-9925-0896)

Abstract: Objective To investigate the antiviral efficacy of pegylated interferon α-2b (PEG-IFN-α-2b) in patients with HBV-related liver cirrhosis, to assess the safety and tolerability of this regimen, and to provide evidence-based medical evidence for optimizing the treatment strategies for patients with HBV-related compensated liver cirrhosis. **Methods** A prospective study was conducted among 115 patients with HBV-related compensated liver cirrhosis and 114 patients with CHB who attended Third People's Hospital of Taiyuan from January 2023 to March 2024. Treatment-naïve patients received PEG-IFN-α-2b monotherapy, while the patients once treated with nucleos(t)ide analogues (NAs) received PEG-IFN-α-2b add-on therapy. The patients with HBV-related compensated liver cirrhosis were followed up at baseline and at 12, 24, 36, and 48 weeks of treatment. Samples were collected from CHB patients at baseline and at the end of follow-up to assess virological indicators, routine blood test results, and liver function. The chi-square test was used for comparison of categorical data between groups; the independent samples *t*-test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the one-way repeated measures analysis of variance was used for comparison among different time ponts within the same group, and the Bonferroni was applied for post-hoc pairwise comparisons; the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups, and the Friedman test was used for comparison across different time points within the same group, and the Nemenyi test was utilized for subsequent pairwise comparisons. The multivariate stepwise Logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors for clinical cure. **Results** Compared with the CHB group, the HBV-related compensated liver cirrhosis group had a significantly higher mean age (43.50±9.97 years vs 40.90±8.16 years, t=2.160, P=0.032), a significantly higher proportion of patients with hepatitis B e antigen at baseline (28.70% vs 15.79%, χ^2=4.788, P=0.029), and a significantly lower platelet level [(178.67±55.07)×10^9/L vs (194.93±55.79)×10^9/L, t=2.217, P=0.028]. Compared with the CHB group at the end of follow-up, the HBV-related compensated liver cirrhosis group had significantly lower HBV surface antigen (HBsAg) clearance rate (10.38% vs 33.04%, χ^2=14.988, P<0.001) and HBV surface antibody positive rate (0.00% vs 19.64%, χ^2=21.041, P<0.001). Compared with the CHB group at the end of follow-up, the HBV-related compensated liver cirrhosis group had significantly lower aminotransferase levels [ALT: 31.00(19.00~47.50) U/L vs 40.00(27.00~57.00) U/L, Z=2.433, P<0.05; AST: 31.00(23.00~45.50) U/L vs 37.00(25.00~52.00) U/L, Z=1.963, P<0.05], but significantly higher level of white blood cells (WBC) [(4.02±1.56)×10^9/L vs (3.59±1.24)×10^9/L, t=2.272, P<0.05], neutrophils [(2.39±1.17)×10^9/L vs (1.87±0.94)×10^9/L, t=3.284, P<0.05], and platelets [(143.93±68.10)×10^9/L vs (121.88±49.72)×10^9/L, t=2.588, P<0.05]. A lower level of HBsAg (OR=0.997, 95%CI: 0.996—0.999, P<0.001) and previous treatment with NAs (OR=5.889, 95%CI: 2.195—17.330, P<0.001) were positive predictive factors for clinical cure, while liver cirrhosis (OR=0.177, 95%CI: 0.063—0.470, P<0.001) was a negative predictive factor for clinical cure. During follow-up, no patients experienced acute decompensation or progression to hepatocellular carcinoma, and the main adverse events included fever, fatigue, reductions in WBC and platelets, weight loss, alopecia, and thyroid dysfunction. In the subgroup analysis of HBV-related compensated liver cirrhosis, in both the treatment-naïve patients and the patients previously treated with NAs, there was a significant reduction in HBsAg level from baseline to week 36 of treatment [treatment-naïve: 99.25 (5.87—1 212.35) IU/mL vs 403.47 (36.94—2 569.02) IU/mL, P<0.05; previously treated with NAs: 205.94 (14.00—737.80) IU/mL vs 427.03 (65.64—1 552.65) IU/mL, P<0.05] and week 48 of treatment [treatment-naïve: 85.45 (0.58—827.56) IU/mL vs 403.47 (36.94—2 569.02) IU/mL, P<0.05; previously treated with NAs: 45.28 (0.16—267.27) IU/mL vs 427.03 (65.64—1 552.65) IU/mL, P<0.05]. There were significant increases in the levels of aminotransferases during treatment, as well as significant reductions in the levels of WBC, neutrophils, platelets, and hemoglobin (all P<0.05). **Conclusion** Although a finite course of PEG-IFN-α-2b therapy has achieved a relatively low rate of clinical cure in the

treatment of HBV-related compensated liver cirrhosis, it can still significantly reduce the level of HBsAg, and this treatment regimen has good safety and tolerability, without accelerating disease progression.

Key words: Hepatitis B Virus; Liver Cirrhosis; Interferon-alpha; Therapeutics

Research funding: Clinical Research Special Fund of Wu Jieping Medical Foundation(320.6750.2022-06-30)

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus，HBV)感染是全球性公共卫生问题。过去30年间，我国从HBV高流行区降低为中流行区[1]，普通人群HBV表面抗原(HBV surface antigen，HBsAg)流行率为5%～6%，仍有约7 000万HBsAg携带者[2]，距实现世界卫生组织提出的“2030年消除病毒性肝炎威胁”的目标仍存在一定差距[3]。有效的抗病毒治疗可实现HBsAg阴转或血清学转换，延缓HBV相关代偿期肝硬化向失代偿期进展，降低HBV相关肝衰竭和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma，HCC)的发生风险，从而改善患者长期生存结局[4]。现行的抗病毒治疗方案主要包括核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogs，NA]和聚乙二醇干扰素α(pegylated interferon α，PEG-IFN-α)，强效低耐药屏障的NA长期治疗可有效抑制HBV复制，但其HBsAg阴转率较低[5-6]。PEG-IFN-α兼具抗病毒和免疫调节活性，在有限疗程内可获得较高的HBsAg转阴率和血清学转换率，特别是在优势人群中，换用或加用PEG-IFN-α治疗均可获得较高的临床治愈率[7-8]。然而，关于PEG-IFN-α治疗乙型肝炎代偿期肝硬化的报道较少。因此，本研究拟分析基于PEG-IFN-α-2b治疗乙型肝炎代偿期肝硬化的安全性和有效性，为临床医生优化代偿期肝硬化患者的抗病毒治疗方案提供参考依据。本研究符合临床研究报告规范(Consolidated Standards of Reporting Trials，CONSORT)的要求。

1 资料与方法

1.1 *研究对象* 本研究采用前瞻性研究设计，选取2023年1月—2024年3月在太原市第三人民医院就诊的乙型肝炎代偿期肝硬化和慢性乙型肝炎患者为研究对象。纳入标准：(1)年龄18～65岁；(2)HBsAg阳性超过6个月；(3)乙型肝炎代偿期肝硬化符合《肝硬化诊治指南》[9]中代偿期肝硬化的诊断依据(符合3条中任何1条即可诊断)：① 内镜显示食管胃静脉曲张或消化道异位静脉曲张，并除外非肝硬化性门静脉高压；② 影像学检查提示肝硬化或门静脉高压特征，如脾大、门静脉内径≥1.3 cm；③ 无组织学、内镜或影像学检查者，以下检查指标异常提示存在肝硬化(需符合以下4条中任意2条)：a. 血小板<100×10^9/L，且无其他原因可以解释；b. 血清白蛋白<35 g/L，排除营养不良或肾脏疾病等其他原因；c. 国际标准化比值>1.3或凝血酶原时间延长；d. 天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase，AST)/血小板比率指数>2。慢性乙型肝炎符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》[10]中慢性HBV感染的诊断标准。排除标准：(1)合并其他嗜肝病毒和/或人类免疫缺陷病毒感染；(2)合并肝衰竭、HCC等终末期肝病；(3)合并其他病因(如自身免疫性、酒精性、药物性、遗传代谢性等)导致的肝脏疾病；(4)合并恶性肿瘤；(5)合并心脏、肺、肾脏等重要脏器功能衰竭以及中枢神经系统疾病；(6)存在PEG-IFN-α-2b治疗的禁忌证，包括对PEG-IFN-α-2b过敏、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase，ALT)和/或AST水平超过5倍正常值上限、总胆红素水平超过2倍正常值上限、白细胞<1.25×10^9/L和/或血小板<75×10^9/L、合并自身免疫性疾病、精神病、未能控制良好的糖尿病、甲状腺功能异常、器官移植、妊娠期或哺乳期女性。

1.2 *治疗方案* 乙型肝炎代偿期肝硬化患者接受PEG-IFN-α-2b(厦门特宝生物工程股份有限公司)135 μg皮下注射治疗，每周1次。慢性乙型肝炎患者接受PEG-IFN-α-2b 180 μg皮下注射治疗，每周1次。对于既往未接受抗病毒治疗的初治患者，单用PEG-IFN-α-2b治疗；对于既往使用NA抗病毒治疗的经治患者，在使用原NA治疗方案的基础上加用PEG-IFN-α-2b治疗。在治疗过程中密切监测不良反应，若患者出现中性粒细胞<0.75×10^9/L和/或血小板<50×10^9/L，调整PEG-IFN-α-2b剂量至135 μg或90 μg皮下注射，每周1次；若患者出现中性粒细胞<0.50×10^9/L和/或血小板<25×10^9/L，或出现其他严重不良反应，则暂停用药。乙型肝炎代偿期肝硬化患者分别于基线及治疗12周、24周、36周和48周进行常规采血随访，评估治疗应答和不良反应情况，将48周定义为随访终点。慢性乙型肝炎患者收集基线和随访终点的数据，对于疗程48周未实现临床治愈的患者，将48周定义为随访终点；对于疗程未达48周即获得临床治愈的患者，将获得临床治愈的时间定义为随访终点。

1.3 *数据采集* 收集患者的一般人口学资料及随访时间点的血常规、肝功能；记录基线和研究终点HBV DNA

及乙型肝炎五项定量数据；记录治疗过程中发生的不良事件。HBV DNA使用HBV核酸检测试剂盒（聚合酶链反应-荧光探针法，高敏，广州达安基因股份有限公司）进行检测，检测灵敏度为20 IU/mL；乙型肝炎五项定量采用乙型肝炎五项定量试剂盒（雅培公司），HBsAg的检测下限为0.05 IU/mL。

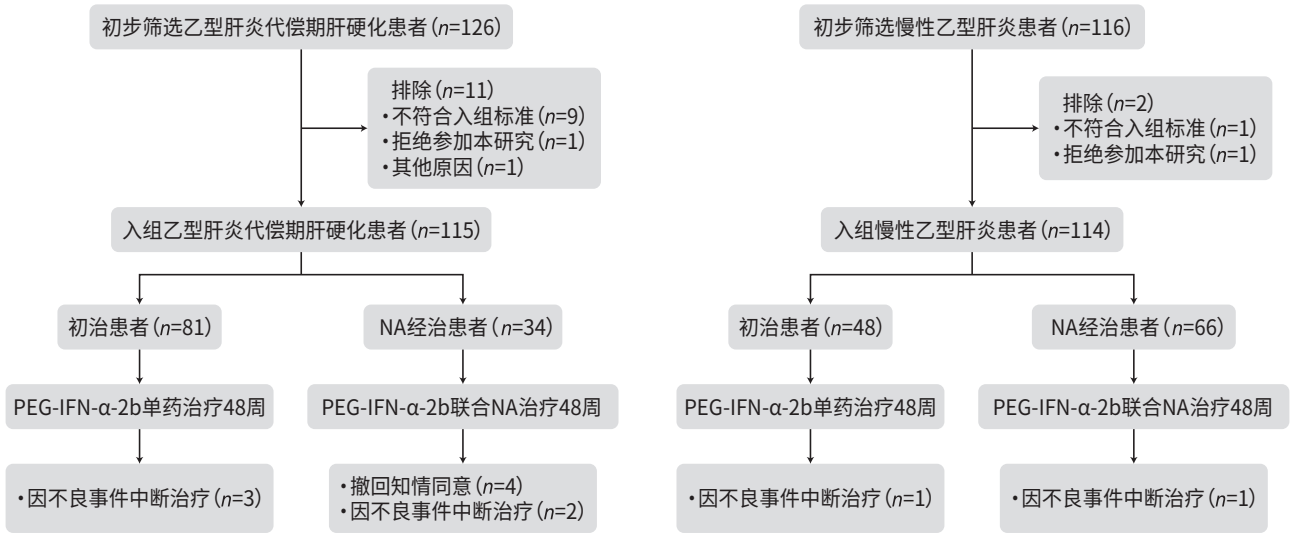
1.4 统计学方法 使用SPSS 25.0软件进行数据统计分析。计数资料组间比较采用χ^2检验。计量资料进行正态性和方差齐性检验，符合正态分布的以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用成组t检验，组内不同时间点比较采用单因素重复测量方差分析，进一步两两比较采用Bonferroni法；不符合正态分布的以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示，两组间比较采用Mann-Whitney U检验，组内不同时间点比较采用Friedman检验，进一步两两比较采用Nemenyi检验。使用多因素Logistic逐步回归模型分析影响临床治愈的因素，采用比值比（odds ratios，*OR*）和95%置信区间（confidence intervals，*CI*）表示。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乙型肝炎代偿期肝硬化组和慢性乙型肝炎组患者的基线资料 CONSORT流程示意图见图1。初步筛选乙型肝炎代偿期肝硬化患者126例，所有患者均经计算机体层成像或核磁共振检查确诊为肝硬化（主要表现为肝脏结节样病变、肝裂增宽、门静脉内径增宽和脾大），其中11例不符合入组标准或其他原因排除，最终115例乙型肝炎代偿期肝硬化患者纳入本研究。初步筛选慢性乙型肝炎患者116例，1例患者不符合入组标准，1例患者拒绝参加本研究，最终114例慢性乙型肝炎患者纳入本研究。基线资料显示，乙型肝炎代偿期肝硬化组平均年龄和HBV e抗原（HBV e antigen，HBeAg）阳性比例显著高于慢性乙型肝炎组（P值均<0.05），血小板水平显著低于慢性乙型肝炎组（$P<0.05$）；两组在其他指标间的差异均无统计学意义（P值均>0.05）（表1）。

2.2 乙型肝炎代偿期肝硬化组和慢性乙型肝炎组随访终点特征比较 至随访终点时，两组患者在HBV DNA阳性率、HBeAg阳性率、白蛋白水平和血红蛋白水平之间的差异均无统计学意义（P值均>0.05）；虽然随访终点时两组在HBsAg水平之间的差异无统计学意义（$P=0.383$），但乙型肝炎代偿期肝硬化组的HBsAg阴转率和HBV表面抗体（HBV surface antibody，HBsAb）阳性率均低于慢性乙型肝炎组，差异均有统计学意义（P值均<0.001）；乙型肝炎代偿期肝硬化组的ALT和AST水平均低于慢性乙型肝炎组，差异均有统计学意义（P值均<0.05），白细胞、中性粒细胞和血小板均高于慢性乙型肝炎组，差异均有统计学意义（P值均<0.05）（表2）。

2.3 影响慢性HBV感染者临床治愈的因素分析 多因素Logistic回归分析显示，HBsAg低水平和NA经治是患者实现临床治愈的正向预测因素，肝硬化是慢性HBV感染者实现临床治愈的负向预测因素（P值均<0.001）（表3）。



注：PEG-IFN-α-2b，聚乙二醇干扰素α-2b；NA，核苷（酸）类似物；CONSORT，临床研究报告规范。

图1 CONSORT流程示意图

Figure 1 Consolidated standards of reporting trials flow diagram

表1 乙型肝炎代偿期肝硬化组和慢性乙型肝炎组基线临床特征比较

Table 1 Comparison of baseline clinical characteristics between compensated HBV-liver cirrhosis and chronic hepatitis B

指标	乙型肝炎代偿期肝硬化组（n=115）	慢性乙型肝炎组（n=114）	统计值	P值
男/女（例）	81/34	73/41	χ^2=1.065	0.302
年龄（岁）	43.50±9.97	40.90±8.16	t=2.160	0.032
乙型肝炎家族史[例（%）]	26（22.61）	38（33.33）	χ^2=3.759	0.052
肝癌家族史[例（%）]	25（21.74）	33（28.95）	χ^2=1.215	0.270
吸烟史[例（%）]	19（16.52）	23（20.18）	χ^2=0.296	0.587
饮酒史[例（%）]	13（11.30）	7（6.14）	χ^2=0.044	0.833
HBV DNA阳性[例（%）]	50（43.48）	47（41.23）	χ^2=1.759	0.185
HBsAg（IU/mL）	403.47（48.56～2 315.14）	888.62（88.54～3 071.87）	Z=1.530	0.506
HBeAg阳性[例（%）]	33（28.70）	18（15.79）	χ^2=4.788	0.029
ALT（U/L）	26.00（19.00～38.00）	24.50（16.75～34.25）	Z=1.790	0.154
AST（U/L）	24.00（20.00～31.00）	23.00（19.75～30.00）	Z=1.578	0.114
Alb（g/L）	45.29±4.99	46.44±4.33	t=1.845	0.066
白细胞（$\times10^9$/L）	5.69±1.50	5.46±1.69	t=1.125	0.261
中性粒细胞（$\times10^9$/L）	3.36±1.19	3.14±1.31	t=1.297	0.196
血小板（$\times10^9$/L）	178.67±55.07	194.93±55.79	t=2.217	0.028
血红蛋白（g/L）	149.44±18.75	147.48±18.96	t=0.766	0.445

注：HBV，乙型肝炎病毒；HBsAg，乙型肝炎病毒表面抗原；HBeAg，乙型肝炎病毒e抗原；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；Alb，白蛋白。

表2 乙型肝炎代偿期肝硬化组和慢性乙型肝炎组随访终点临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics at the end of therapy between compensated HBV-liver cirrhosis and chronic hepatitis B

指标	乙型肝炎代偿期肝硬化组（n=106）	慢性乙型肝炎组（n=112）	统计值	P值
HBV DNA阳性[例（%）]	10（9.43）	10（8.93）	χ^2=0.011	0.916
HBsAg阴性[例（%）]	11（10.38）	37（33.04）	χ^2=14.988	<0.001
HBsAb阳性[例（%）]	0（0.00）	22（19.64）	χ^2=21.041	<0.001
HBsAg（IU/mL）	70.60（2.56～360.06）	27.10（0.00～1 138.64）	Z=0.867	0.383
HBeAg阳性[例（%）]	19（17.92）	10（8.93）	χ^2=3.081	0.079
ALT（U/L）	31.00（19.00～47.50）	40.00（27.00～57.00）	Z=2.433	0.015
AST（U/L）	31.00（23.00～45.50）	37.00（25.00～52.00）	Z=1.963	0.049
Alb（g/L）	45.00±3.62	44.50±3.38	t=0.963	0.337
白细胞（$\times10^9$/L）	4.02±1.56	3.59±1.24	t=2.272	0.024
中性粒细胞（$\times10^9$/L）	2.39±1.17	1.87±0.94	t=3.284	0.001
血小板（$\times10^9$/L）	143.93±68.10	121.88±49.72	t=2.588	0.010
血红蛋白（g/L）	137.33±22.20	131.90±19.01	t=1.816	0.071

注：HBV，乙型肝炎病毒；HBsAg，乙型肝炎病毒表面抗原；HBsAb，乙型肝炎病毒表面抗体；HBeAg，乙型肝炎病毒e抗原；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；Alb，白蛋白。

2.4 *安全性分析* PEG-IFN-α-2b治疗随访期间，无患者出现肝功能急性失代偿或进展为HCC，主要不良事件为发热（229例，100.00%）、乏力（226例，98.69%）、白细胞减少（<4×10^9/L）（223例，97.38%）、血小板减少（<125×10^9/L）（219例，95.63%）、体重下降（206例，89.96%）、脱发（181例，79.04%）和甲状腺功能异常（36例，15.72%），两组患者主要不良反应发生率的差异均无统计学意义（P值均>0.05）（表4）。乙型肝炎代偿期肝硬化组中，3例患者因甲状腺功能减退中断治疗，2例患者因血小板减少中断治疗；慢性乙型肝炎组中，2例患者因血小板减少中断治疗。

2.5 *初治和经治乙型肝炎代偿期肝硬化患者基线临床特征* 初治患者为81例，NA经治34例。初治组中有吸烟史和饮酒史的患者比例均显著低于NA经治组（P值均<0.001），两组在其他指标间的差异均无统计学意义（P值均>0.05）（表5）。

表3 慢性HBV感染者实现临床治愈的多因素分析

Table 3 Multivariate model analysis of clinical cure of chronic HBV infection

因素	β值	*SE*	Wald χ^2	*OR*	95%*CI*	*P*值
性别	0.561	0.708	0.793	1.753	0.437～7.200	0.428
年龄	−0.057	0.030	1.911	0.945	0.900～0.999	0.056
HBV DNA阳性	0.315	0.544	0.580	1.371	0.479～4.108	0.562
HBsAg	−0.003	0.001	3.845	0.997	0.996～0.999	<0.001
HBeAg阳性	−0.685	0.716	0.956	0.504	0.111～1.927	0.339
ALT	−0.018	0.031	0.577	0.982	0.922～1.036	0.564
AST	0.014	0.053	0.269	1.014	0.913～1.125	0.788
Alb	0.042	0.047	0.889	1.043	0.940～1.138	0.374
白细胞	0.114	0.367	0.310	1.120	0.531～2.279	0.756
中性粒细胞	−0.072	0.464	0.155	0.945	0.374～2.355	0.877
血小板	0.002	0.006	0.411	1.002	0.992～1.013	0.681
血红蛋白	0.032	0.019	1.645	1.032	0.996～1.075	0.100
肝硬化	−1.730	0.510	3.393	0.177	0.063～0.470	<0.001
NA经治	1.773	0.522	3.394	5.889	2.195～17.330	<0.001

注：HBV，乙型肝炎病毒；HBsAg，乙型肝炎病毒表面抗原；HBeAg，乙型肝炎病毒e抗原；*OR*，比值比；*CI*，置信区间；SE，标准误；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；Alb，白蛋白；NA，核苷(酸)类似物。计数资料赋值：性别：男=1，女=0；HBV DNA阳性：是=1，否=0；HBeAg阳性：是=1，否=0；肝硬化：是=1，否=0；NA经治：是=1，否=0。

表4 乙型肝炎代偿期肝硬化组和慢性乙型肝炎组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison of major side effects between compensated HBV-liver cirrhosis and chronic hepatitis B

主要不良事件	乙型肝炎代偿期肝硬化组(*n*=115)	慢性乙型肝炎组(*n*=114)	χ^2值	*P*值
发热[例(%)]	115(100.00)	114(100.00)		
乏力[例(%)]	114(99.13)	112(98.25)	<0.001	0.994
白细胞减少[例(%)]	113(98.26)	110(96.49)	0.180	0.671
血小板减少[例(%)]	112(97.39)	107(93.86)	0.969	0.325
体重下降[例(%)]	107(93.04)	99(86.84)	1.799	0.180
脱发[例(%)]	92(80.00)	89(78.07)	0.038	0.844
甲状腺功能异常[例(%)]	17(14.78)	19(16.67)	0.044	0.834

2.6 初治乙型肝炎代偿期肝硬化患者治疗过程中病毒学、肝功能和血常规指标变化 81例初治乙型肝炎代偿期肝硬化患者接受PEG-IFN-α-2b单药治疗，其中3例患者在治疗24周时因不良反应退出研究(1例血小板减少、2例甲状腺功能异常)。治疗48周时，32例基线HBV DNA阳性的患者中，25例实现HBV DNA阴转，7例HBV DNA仍阳性；20例HBeAg阳性的患者中，8例实现HBeAg阴转，12例HBeAg仍阳性。治疗36周和48周时，患者中位HBsAg水平显著低于基线(*P*值均<0.05)。治疗24周和36周时，分别有4例和5例患者实现HBsAg阴转；治疗48周时，6例患者实现HBsAg阴转，阴转率为7.69%。治疗12周、24周、36周时，ALT水平均显著高于基线(*P*值均<0.05)，治疗48周ALT水平与基线的差异无统计学意义(*Z*=1.418，*P*=0.127)。治疗过程中，AST水平均显著高于基线(*P*值均<0.05)，白蛋白水平无明显变化(*P*值均>0.05)，白细胞、中性粒细胞、血小板和血红蛋白水平均显著低于基线(*P*值均<0.05)(表6)。

2.7 NA经治乙型肝炎代偿期肝硬化患者治疗过程中病毒学、肝功能、血常规指标的变化 34例NA经治乙型肝炎代偿期肝硬化患者接受PEG-IFN-α-2b联合NA治疗，其中2例患者于治疗12周时撤回知情同意，2例患者于治疗24周时撤回知情同意，2例患者于治疗24周时因不良反应退出研究(1例血小板减少，1例甲状腺功能减退)。治疗48周时，18例基线HBV DNA阳性的患者中，15例实现HBV DNA阴转，3例HBV DNA仍阳性；13例HBeAg阳性的患者中，6例实现HBeAg阴转，7例HBeAg仍阳性。治疗36周和48周时，中位HBsAg水平均显著低于基线(*P*值均<0.05)，治疗12周、24周、36周时，分别有1例、4例、4例患者实现HBsAg阴转，治疗48周时，5例患者实现HBsAg阴转，阴转率为17.42%，但初治和NA经治乙型肝炎肝硬化患者HBsAg阴转率无统计学差异

表5 初治和NA经治乙型肝炎代偿期肝硬化患者基线临床特征

Table 5 Baseline clinical characteristics of treatment-naïve and NAs-experienced HBV-related compensated liver cirrhosis

指标	初治组（n=81）	经治组（n=34）	统计值	P值
男/女（例）	56/25	25/9	χ^2=0.222	0.638
年龄（岁）	44.32±9.76	41.56±10.33	t=1.361	0.176
乙型肝炎家族史[例（%）]	15（18.52）	11（32.25）	χ^2=2.620	0.106
肝癌家族史[例（%）]	14（17.28）	11（32.25）	χ^2=3.196	0.074
吸烟史[例（%）]	7（8.64）	12（35.29）	χ^2=12.331	<0.001
饮酒史[例（%）]	2（2.47）	11（32.25）	χ^2=21.224	<0.001
HBV DNA阳性[例（%）]	32（39.51）	18（52.94）	χ^2=1.759	0.185
HBsAg（IU/mL）	403.47（36.94～2 569.02）	427.03（65.64～1 552.65）	Z=0.214	0.830
HBeAg阳性[例（%）]	20（24.69）	13（38.24）	χ^2=2.147	0.143
ALT（U/L）	26.00（19.00～38.50）	26.00（18.75～37.25）	Z=0.196	0.844
AST（U/L）	24.00（20.00～33.00）	24.00（21.00～31.00）	Z=0.208	0.837
Alb（g/L）	45.26±5.52	45.35±3.51	t=0.091	0.927
白细胞（×10^9/L）	5.59±1.41	5.95±1.69	t=1.182	0.240
中性粒细胞（×10^9/L）	3.25±1.14	3.61±1.29	t=1.482	0.141
血小板（×10^9/L）	177.69±54.44	180.82±57.33	t=0.273	0.786
血红蛋白（g/L）	149.00±18.79	150.36±18.91	t=0.358	0.721

注：HBV，乙型肝炎病毒；HBsAg，乙型肝炎病毒表面抗原；HBeAg，乙型肝炎病毒e抗原；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；Alb，白蛋白；NA，核苷（酸）类似物。

表6 初治乙型肝炎代偿期肝硬化患者治疗过程中病毒学、肝功能、血常规指标的变化

Table 6 The changes in virological, liver function and blood routine indices during treatment in treatment-naïve HBV related compensated liver cirrhosis

指标	基线（n=81）	12周（n=81）	24周（n=78）	36周（n=78）	48周（n=78）	统计值	P值
HBV DNA阳性[例（%）]	32（39.51）	11（13.58）[1)]	9（11.53）[1)]	7（8.97）[1)]	7（8.97）[1)]	χ^2=20.009	<0.001
HBsAg阴性[例（%）]	0（0.00）	1（1.23）	4（5.13）[1)]	5（6.41）[1)]	6（7.69）[1)]	χ^2=6.475	0.011
HBsAg（IU/mL）	403.47（36.94～2 569.02）	361.42（46.29～1 716.08）	254.29（18.67～1 532.64）	99.25（5.87～1 212.35）[1)]	85.45（0.58～827.56）[1)]	Q=17.459	0.002
HBeAg阳性[例（%）]	20（24.69）	19（23.46）	16（20.51）	13（16.67）	12（14.81）	χ^2=2.141	0.143
ALT（U/L）	26.00（19.00～38.50）	41.00（28.50～63.00）[1)]	38.00（25.25～55.25）[1)]	35.00（24.00～56.00）[1)]	32.00（19.00～49.00）	Q=11.881	0.018
AST（U/L）	24.00（20.00～31.00）	45.00（33.50～68.00）[1)]	39.00（28.00～55.00）[1)]	41.00（26.75～63.25）[1)]	32.50（22.75～53.75）[1)]	Q=55.913	<0.001
Alb（g/L）	45.26±5.52	44.39±3.61	44.91±3.22	44.94±4.56	44.68±3.53	F=0.128	0.968
白细胞（×10^9/L）	5.59±1.41	3.55±1.46[1)]	3.81±1.81[1)]	3.52±1.22[1)]	3.96±1.57[1)]	F=21.347	<0.001
中性粒细胞（×10^9/L）	3.25±1.14	1.94±0.99[1)]	2.10±1.25[1)]	1.94±0.74[1)]	2.35±1.17[1)]	F=11.566	<0.001
血小板（×10^9/L）	177.69±54.44	110.42±46.62[1)]	124.72±57.14[1)]	133.81±52.73[1)]	141.30±65.05[1)]	F=9.861	<0.001
血红蛋白（g/L）	149.00±18.79	136.49±20.87[1)]	136.08±17.14[1)]	137.42±19.83[1)]	137.01±21.89[1)]	F=3.325	0.014

注：与基线比较，1）P<0.05。HBV，乙型肝炎病毒；HBsAg，乙型肝炎病毒表面抗原；HBeAg，乙型肝炎病毒e抗原；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；Alb，白蛋白。

（7.69% vs 17.24%，χ^2=1.183，P=0.276）。治疗12周和24周时，ALT水平显著高于基线（P值均<0.05），治疗12周、24周、36周时，AST水平显著高于基线（P值均<0.05）。治疗过程中，白蛋白水平无明显变化（P值均>0.05），白细胞、中性粒细胞、血小板和血红蛋白水平均显著低于基线（P值均<0.05）（表7）。

3 讨论

本研究对基于PEG-IFN-α-2b方案治疗乙型肝炎代偿期肝硬化和慢性乙型肝炎的安全性和有效性进行了分析比较。所有入组乙型肝炎代偿期肝硬化患者均经腹部计算机体层成像或核磁共振检查中典型的肝硬化

表7 NA经治乙型肝炎代偿期肝硬化患者治疗过程中病毒学、肝功能、血常规指标的变化

Table 7 The changes in virological，liver function and blood routine indices during treatment in NAs-experienced HBV related compensated liver cirrhosis

指标	基线（n=34）	12周（n=32）	24周（n=28）	36周（n=28）	48周（n=28）	统计值	P值
HBV DNA阳性[例(%)]	18(52.94)	6(18.75)[1)]	4(14.29)[1)]	4(14.29)[1)]	3(10.71)[1)]	χ^2=12.650	<0.001
HBsAg阴性[例(%)]	0(0.00)	1(3.13)	4(14.29)[1)]	4(14.29)[1)]	5(17.86)[1)]	χ^2=6.244	0.014
HBsAg(IU/mL)	427.03 (65.64～1 552.65)	283.26 (20.19～1 451.88)	244.74 (47.83～662.39)	205.94 (14.00～737.80)[1)]	45.28 (0.16～267.27)[1)]	Q=12.832	0.012
HBeAg阳性[例(%)]	13(38.24)	11(34.38)	10(34.38)	9(31.03)	7(24.14)	χ^2=1.436	0.231
ALT(U/L)	26.00 (18.75～37.25)	42.50 (29.50～83.25)[1)]	41.00 (28.25～69.00)[1)]	32.00 (26.00～46.00)	31.00 (18.75～41.75)	Q=3.690	0.045
AST(U/L)	24.00 (21.00～31.00)	50.00 (34.25～67.25)[1)]	46.00 (31.75～60.00)[1)]	36.00 (28.50～48.50)[1)]	29.00 (24.00～40.00)	Q=16.447	0.003
Alb(g/L)	45.35±3.51	43.91±2.52	43.48±3.87	45.77±5.97	45.61±4.00	F=2.132	0.132
白细胞($\times 10^9$/L)	5.95±1.69	3.24±0.66[1)]	3.22±1.21[1)]	3.90±1.46[1)]	4.15±1.55[1)]	F=11.207	<0.001
中性粒细胞($\times 10^9$/L)	3.61±1.29	1.72±0.62[1)]	1.81±0.96[1)]	2.70±1.54[1)]	2.50±1.21[1)]	F=3.265	0.035
血小板($\times 10^9$/L)	180.82±57.33	109.29±39.58[1)]	114.54±47.81[1)]	123.02±63.10[1)]	151.36±77.40[1)]	F=5.909	0.001
血红蛋白(g/L)	150.36±18.91	134.31±16.75[1)]	130.90±18.72[1)]	130.62±22.16[1)]	138.37±23.61[1)]	F=3.049	0.032

注：与基线比较，1）P<0.05。HBsAg，乙型肝炎病毒表面抗原；HBeAg，乙型肝炎病毒e抗原；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；Alb，白蛋白；NA，核苷(酸)类似物。

影像特征确诊，如肝脏形态改变、肝内结节样病变和门静脉高压等，且均无肝性脑病、上消化道出血、腹水等肝功能失代偿期表现，亦排除再代偿肝硬化患者。基线资料显示，乙型肝炎代偿期肝硬化患者平均年龄显著高于慢性乙型肝炎患者，血小板显著低于慢性乙型肝炎患者，符合肝硬化的临床特征。在随访终点时，两组患者的HBsAg水平均较基线明显降低，乙型肝炎代偿期肝硬化组的HBsAg阴转率和HBsAb阳性率均显著低于慢性乙型肝炎组，ALT和AST水平亦显著低于慢性乙型肝炎组，白细胞、中性粒细胞和血小板显著高于慢性乙型肝炎组，这可能与肝硬化患者使用相对小剂量的PEG-IFN-α-2b治疗有关。多因素分析发现，基线HBsAg低水平和NA经治是临床治愈的正向预测因素，前者与既往多项研究结果一致[7,11-12]，后者可能与NA经治患者病毒持续抑制、机体免疫功能较未治疗有所恢复有关[13]。肝硬化则是临床治愈的负向预测因素，这可能与肝硬化患者免疫功能较慢性乙型肝炎患者低下/负向免疫调控占主导地位有关[14]。在安全性方面，有限疗程的PEG-IFN-α-2b治疗并未造成肝功能急性失代偿，在观察期内亦无患者发生肝衰竭、HCC等终末期肝病。治疗过程中主要不良事件为发热、乏力、白细胞和血小板降低、体重下降、脱发及甲状腺功能异常，这与PEG-IFN-α-2b治疗中发生的不良事件谱相似[7-8,15-16]，5例乙型肝炎代偿期肝硬化患者和2例慢性乙型肝炎患者因不良事件停药，主要为严重甲状腺功能减退和持续血小板减少，这些不良事件在停用PEG-IFN-α-2b治疗并给予对症治疗后恢复。因此，乙型肝炎代偿期肝硬化患者接受PEG-IFN-α-2b治疗48周的总体安全性良好，亦可在部分优势的肝硬化患者中实现HBsAg阴转，从而有望有效降低HCC的发生风险[17]。

慢性乙型肝炎患者接受PEG-IFN-α的治疗策略包括停用NA后换用PEG-IFN-α、NA治疗基础上加用PEG-IFN-α。研究表明，接受不同NA治疗的慢性乙型肝炎患者换用PEG-IFN-α-2a治疗后，可获得高效、持久的病毒学应答，8.5%～20.7%的患者实现HBsAg阴转，约5%的患者实现HBsAg血清学转换，但接受NA单药治疗的慢性乙型肝炎患者发生HBsAg阴转或血清学转换的概率极低[7,11]。慢性乙型肝炎患者在接受NA治疗基础上加用PEG-IFN-α后，HBsAg阴转率从1.9%显著提升至37.4%[8]。非活动性HBsAg携带者接受PEG-IFN-α单药治疗后，HBsAg阴转率亦超过30%[15-16]。因此，无肝硬化的慢性HBV感染者接受PEG-IFN-α治疗后可获得较高的血清学应答率，促进患者实现乙型肝炎临床治愈。本研究结果显示，PEG-IFN-α-2b治疗48周时，90.57%的乙型肝炎代偿期肝硬化患者实现病毒学应答，初治和NA经治患者病毒学应答率约为90%，与慢性乙型肝炎患者接受PEG-IFN-α治疗后获得的病毒学应答率相似[7-8,11]。乙型肝炎代偿期肝硬化患者接受PEG-IFN-α-2b治疗后，虽然HBsAg水平明显降低，但仅有约10%的患者实现HBsAg阴转，无患者发生HBsAg血清学转换，HBsAg阴转率和血清学转换率均低于慢性HBV感染者，

与既往研究结果一致[7-8,11,15-16]。同时，乙型肝炎代偿期肝硬化患者随访终点ALT和AST水平均显著低于慢性乙型肝炎组，白细胞、中性粒细胞、血小板水平均显著高于慢性乙型肝炎组。这可能与以下原因有关：一方面，本研究使用135 μg PEG-IFN-α-2b、疗程48周的治疗方案。代偿期肝硬化患者使用标准剂量180 μg PEG-IFN-α-2b或延长疗程均可能增加发生严重不良事件的风险，导致肝功能急性失代偿，为保证患者的安全，使用相对低剂量、有限疗程的PEG-IFN-α-2b治疗可能降低了临床疗效。另一方面，从慢性肝炎向肝炎肝硬化疾病进展过程中，外周血和肝脏微环境中免疫细胞数量和功能发生变化，耗竭的免疫细胞数量增加，可能降低了肝硬化患者对PEG-IFN-α治疗的反应性[18-19]。虽有研究显示，PEG-IFN-α-2b治疗可有效增强非活动性HBsAg携带者外周血HBV特异性$CD8^+$ T细胞活性[20]，但有关PEG-IFN-α-2b对乙型肝炎代偿期肝硬化患者免疫功能状态的影响仍有待进一步研究。

在PEG-IFN-α-2b治疗乙型肝炎代偿期肝硬化的安全性方面，本研究中患者在观察期内未发生不可预见的严重不良事件。两组各类不良事件的发生率无明显差异，共7例患者因不良事件（甲状腺功能减退、血小板减少）退出研究。研究证实，接受抗病毒治疗的乙型肝炎代偿期肝硬化患者发生肝硬化失代偿期和进展为HCC的概率明显降低[21-22]，接受PEG-IFN-α治疗的慢性乙型肝炎患者5年累积HCC发生率低于1%[23-25]。虽然本研究观察期仅有48周，尚无患者发生疾病进展，但仍需要更长的随访时间进行验证。在治疗过程中，患者ALT水平显著升高，提示PEG-IFN-α-2b治疗后可能由于机体免疫应答活跃造成肝细胞损伤，从而促进HBV清除，但无患者发生ALT水平超过10倍正常值上限，亦无患者因肝功能异常退出研究。在观察过程中，白细胞、中性粒细胞、血小板和血红蛋白水平均显著降低，但仅有4例患者因严重血小板降低（$<30\times10^9$/L）退出研究。因此，PEG-IFN-α-2b治疗乙型肝炎代偿期肝硬化的整体安全性良好。

本研究存在一定局限性：一方面，本研究是单中心研究，纳入患者数量有限，还需要扩大样本量并进行多中心研究确认结果；另一方面，本研究并未对患者进行经皮肝脏活组织检查，无法评估PEG-IFN-α-2b对肝硬化程度的影响，还需要停药后对患者进行长期随访，以评估患者预后。

综上所述，有限疗程的PEG-IFN-α-2b治疗乙型肝炎代偿期肝硬化实现临床治愈的比例虽相对较低，但仍可显著降低HBsAg水平，且安全性和耐受性良好，未发生疾病进展。本研究结果可能为乙型肝炎代偿期肝硬化提供更有效和个体化的治疗策略，以减少终末期肝病的发生。

伦理学声明：本研究方案于2022年8月11日由太原市第三人民医院伦理委员会审批，伦理批号：市三院伦审2022-09号。本研究是“中国慢性乙肝临床治愈（珠峰）工程项目”的一部分，在ClinicalTrials.gov注册（注册号：NCT04035837），所有患者均签署知情同意书。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：王琰、李利红、王安娜负责设计论文框架，起草论文；王琰、李利红、王安娜、杨杰、温静、王倩晖负责研究过程实施；王琰、王安娜、李利红、杨杰、温静、冯亦农、张野、王倩晖负责数据收集，统计学分析，绘制图表；王琰、王倩晖负责论文撰写；王倩晖、冯亦农、张野负责拟定写作思路，指导撰写文章、修改并最后定稿。

参考文献：

[1] Cui F Q, Shen L P, Li L, et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China[J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(5): 765-772. DOI: 10.3201/eid2305.161477.

[2] Liu J, Liang W N, Jing W Z, et al. Countdown to 2030: Eliminating hepatitis B disease, China[J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238. DOI: 10.2471/BLT.18.219469.

[3] Cao G Y, Liu J, Liu M. Trends in mortality of liver disease due to hepatitis B in China from 1990 to 2019: Findings from the Global Burden of Disease Study[J]. Chin Med J, 2022, 135(17): 2049-2055. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002331.

[4] Moini M, Fung S. HBsAg loss as a treatment endpoint for chronic HBV infection: HBV cure[J]. Viruses, 2022, 14(4): 657. DOI: 10.3390/v14040657.

[5] Yeo Y H, Ho H J, Yang H I, 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.027.

[6] 张阳，李永胜，王婧．肝复乐胶囊、艾米替诺福韦片联合聚乙二醇干扰素α-2b治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效及对免疫功能的影响[J]．临床和实验医学杂志，2024，23(21)：2268-2271. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.21.008.
Zhang Yang, Li Yongsheng, Wang Jing. Effect of ganfule capsule,tenofovir amibufenamide tablets combined with polyethylene glycol interferon α-2b in patients with chronic hepatitis B and its influence on immune function[J]. J Clin Exp Med, 2024, 23(21): 2268-2271. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.21.008.

[7] Hu P, Shang J, Zhang W H, 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. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00072.

[8] Wu F P, 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≤1500 IU/mL: An observational study[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(13): 1525-1539. DOI: 10.3748/

wjg.v26.i13.1525.
[9] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(11): 2408-2425. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.006.
[10] 中华医学会肝病学分会, 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]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 version)[J]. Chin J Infect Dis, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.
[11] Ning Q, Han M F, Sun Y T, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised open-label trial (OSST trial)[J]. J Hepatol, 2014, 61(4): 777-784. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.044.
[12] Han C, Jin L L, Zhu M J, et al. Efficacy and predictors of pegylated-interferon in hepatitis B surface antigen seroclearance in immune active and inactive chronic hepatitis B patients[J]. J Virus Erad, 2025, 11(4): 100616. DOI: 10.1016/j.jve.2025.100616.
[13] García-López M, Lens S, Pallett L J, et al. HBV suppression by nucleos(t)ide analogues reduces PD-1 expression on liver-resident T cells[J]. Liver Int, 2025, 45(11): e70338. DOI: 10.1111/liv.70338.
[14] Khanam A, Chua JV, Kottilil S. Immunopathology of chronic hepatitis B infection: Role of innate and adaptive immune response in disease progression[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 5497. DOI: 10.3390/ijms22115497.
[15] Huang Y, Qi M, Liao C J, et al. Analysis of the efficacy and safety of PEGylated interferon-α2b treatment in inactive hepatitis B surface antigen carriers[J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(4): 2323-2331. DOI: 10.1007/s40121-021-00511-w.
[16] Cao Z H, Liu Y L, Ma L N, et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1058-1066. DOI: 10.1002/hep.29213.
[17] 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. DOI: 10.1111/jvh.13150.
[18] Bai Q Q, Li R Y, He X, et al. Single-cell landscape of immune cells during the progression from HBV infection to HBV cirrhosis and HBV-associated hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1320414. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1320414.
[19] Sun R N, Li J W, Lin X Y, et al. Peripheral immune characteristics of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1079495. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1079495.
[20] 秦蕾, 李广鹏, 申培君, 等. 聚乙二醇干扰素-α-2b对HBeAg阴性慢性HBV感染者HBV特异性$CD8^+$T淋巴细胞杀伤功能的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(4): 628-636. DOI: 10.12449/JCH250406.
Qin Lei, Li Guangpeng, Shen Peijun, et al. Effect of pegylated interferon-α-2b therapy on cytotoxicity of virus-specific $CD8^+$ T cells in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(4): 628-636. DOI: 10.12449/JCH250406.
[21] Lee H W, Yip T C, Tse Y K, et al. Hepatic decompensation in cirrhotic patients receiving antiviral therapy for chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(9): 1950-1958. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.064.
[22] Yang D H, Wang W P, Zhang Q, et al. Hepatocellular carcinoma progression in hepatitis B virus-related cirrhosis patients receiving nucleoside (acid) analogs therapy: A retrospective cross-sectional study[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(17): 2025-2038. DOI: 10.3748/wjg.v27.i17.2025.
[23] Li S Y, Li H, Xiong Y L, et al. Peginterferon is preferable to entecavir for prevention of unfavourable events in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A five-year observational cohort study[J]. J Viral Hepat, 2017, 24(Suppl 1): 12-20. DOI: 10.1111/jvh.12755.
[24] Erken R, Loukachov V V, de Niet A, et al. A prospective five-year follow-up after peg-interferon plus nucleotide analogue treatment or no treatment in HBeAg negative chronic hepatitis B patients[J]. J Clin Exp Hepatol, 2022, 12(3): 735-744. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.12.011.
[25] Mao Q G, Liang H Q, Yin Y L, et al. Comparison of Interferon-α-based therapy and nucleos(t)ide analogs in preventing adverse outcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46(1): 101758. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101758.

收稿日期：2025-12-10；**录用日期**：2026-02-10
本文编辑：王亚南

引证本文：王琰, 李利红, 王安娜, 等. 聚乙二醇干扰素α-2b治疗乙型肝炎代偿期肝硬化效果和安全性的真实世界研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1597-1606.
WANG Yan, LI Lihong, WANG Anna, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon α-2b in treatment of patients with hepatitis B virus-related compensated liver cirrhosis: A real-world study[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1597-1606.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于开放研究者与贡献者身份识别码(ORCID)的要求

开放研究者与贡献者身份识别码(open researcher and contributor identifier，ORCID)是由汤森路透和自然出版集团等单位于2009年共同发起创建的针对全球个体研究者的唯一身份标识符，其意义与科学文献领域的数字对象标识符(DOI)类似：DOI为科技文献的身份证，一文一证；ORCID为科研人员的学术身份证，一人一证，以促进研究者的准确识别和研究成果的清晰归属。ORCID可通过https://orcid.org/免费注册获取，永久有效。

为进一步接轨国际出版规范，推动学术开放，增加作者可见度，本刊要求作者投稿时需提供通信作者的ORCID 16位数字编码，具体格式如下：

通信作者：姓名，电子信箱(ORCID：****-****-****-****)

Corresponding author：Name，Email address(*ORCID*：****-****-****-****)