

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.055

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.055>

干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效预测因素的研究进展

王坤¹ 综述 朱传龙² 审校

(1. 安徽医科大学附属安徽省立医院感染病科, 合肥 230001; 2. 南京医科大学第一附属医院感染病科, 南京 210029)

[摘要] 对于慢性乙型肝炎患者, 干扰素- α 常作为首选抗乙肝病毒的药物之一, 具有疗程有限、疗效持久的优点, 但因其毒副作用多且抗病毒效率低等缺点限制了干扰素的临床应用。因此如何在抗病毒前预测干扰素- α 抗病毒疗效至关重要。本文就影响干扰素- α 疗效的各种因素进行简要综述, 为临床医生选择干扰素- α 治疗慢性乙型肝炎患者提供参考。

[关键词] 干扰素; 慢性乙型肝炎; 疗效

Research progress on predictors of interferon treatment in patients with chronic hepatitis B

WANG Kun¹, ZHU Chuanlong²

(1. Department of Infectious Disease, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001; 2. Department of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract Interferon-alpha (IFN- α) remains as one of the first-line drugs used in chronic hepatitis B treatment. IFN- α has several advantages, such as finite course of therapy and long-term benefit. However, clinical application of IFN- α is still limited due to its side effect and inefficient antiviral ability. Therefore, it is very important for physicians to learn how to predict the efficacy of IFN- α treatment in patients with chronic hepatitis B. In this review, we focus on some various factors which can affect the efficacy of IFN- α treatment, hoping can provide reference for the clinicians.

Keywords interferon-alpha (IFN- α); chronic hepatitis B; effectiveness

乙型肝炎是当今世界上最严重的疾病之一, 全世界乙型肝炎病毒(HBV)感染率高达25%, 约有3.5亿人为HBV携带者。慢性乙型肝炎的临床和流行病学的重要性是毋庸置疑, 是目前作为终末期肝病和肝癌的主要原因, 患者抗病毒治疗能显著改善预后。干扰素是机体免疫细胞产生的一种具

有抗病毒、免疫调节和抗细胞增殖等生物活性的细胞因子, 是当前作为首选抗HBV药物之一, 在治疗慢性乙型肝炎过程中具有抗病毒和调节免疫的作用, 它通过与细胞膜上干扰素受体结合, 诱导产生多种抗病毒蛋白, 从而阻止病毒核酸及蛋白形成, 从而抑制病毒复制。与核苷类似物抗病

收稿日期 (Date of reception): 2015-04-06

通信作者 (Corresponding author): 朱传龙, Email: chuanlong@yahoo.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金资助项目 (81271713); 安徽省第五批优秀青年科技基金滚动支持项目 (1308085JGD09)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81271713), Science and Technological Fund of Anhui Province for Outstanding Youth (1308085JGD09), P. R. China.

毒疗效相比, 干扰素- α (IFN- α)治疗慢性乙型肝炎应答持续更久, 但仍具有病毒转阴率较低, 毒副作用多及患者使用过程中耐受性差等缺点。目前存在许多因素决定IFN- α 的抗病毒疗效, 国内外学者对此进行了大量深入的研究, 本文将近年来研究进展作一综述。

1 机体因素

1.1 血清谷丙转氨酶(ALT)水平

国内外研究^[1]表明, 血清ALT水平是预测IFN- α 疗效的重要预测因素。血清ALT <100 U/L的慢性乙型肝炎(CHB)患者, 其IFN- α 治疗完全应答发生率明显小于血清ALT >200 U/L的患者^[2]。近些年有研究认为, IFN- α 的疗效与治疗期间的血清ALT升高也有关, 治疗期间ALT明显增高是预测IFN- α 应答率的重要因素之一。治疗期间随着抗病毒药物起效, 转氨酶将逐步下降。赵余等^[3]研究也得出了相似的结论, 其发现患者血清ALT水平在治疗前越高, 治疗早期升高明显而又很快复常者(最晚不超过第6个月), 其对干扰素的治疗应答率越高。因此在抗病毒期间应当动态监测并记录患者转氨酶的变化情况。

1.2 血清HBsAg定量

众多研究表明, 在干扰素治疗过程中共价闭合环状DNA(cccDNA)与HBsAg水平的消失与持续性病毒学应答密切相关。通过回顾性研究发现, 47例慢性乙型肝炎患者在接受干扰素抗病毒治疗后, 治疗结束时肝组织cccDNA低水平患者更容易发生持续性免疫应答。对于HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者, 干扰素治疗48周后HBsAg滴度<10 UI/mL或者治疗时HBsAg水平下降超过1个log UI/mL能够预测治疗结束后3年内HBsAg持续阴性^[4]。由于HBsAg血清学水平与肝组织共价闭合环状DNA(cccDNA)密切相关, 因此检测HBsAg水平可以很好地预测干扰素治疗慢性乙型肝炎的效果。陈复娟^[5]在使用聚乙二醇干扰素 α -2a治疗48例慢性乙型肝炎患者的12个月疗程的研究中发现, 治疗早期HBsAg持续下降者表明其对干扰素应答率高。另一项国际多中心临床研究^[6]发现, 长效干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者, 在治疗12周或者24周时HBsAg水平下降并低于1 500 UI/mL可以预测HBeAg血清学转换在50%几率左右。对于HBeAg阴性慢性乙型肝炎, HBsAg治疗前血清水平或者治疗过程中的下降程度是否能够预测干扰素抗病毒治疗效果存还在一些争议。

1.3 血清HBeAg定量

IFN- α 治疗HBeAg阳性的慢性乙肝患者时, e抗原的消失和e抗体的形成通常考虑为使用抗病毒治疗后的满意结果^[7-9]。无论是自发还是使用抗病毒治疗使e抗原消失, 都降低了肝脏损害的风险和提高了生存率。血清HBeAg定量与cccDNA有适度的相关性, 在HBeAg<1 000 UI/mL水平时, 具有较高的持续性病毒性应答^[10]。而血清HBeAg定量处于高水平时, 可能预测为对IFN- α 治疗无反应的一个指标^[11]。纪永健等^[12]对96例HBeAg阳性的患者进行了研究, 研究发现, 采取聚乙二醇干扰素 α -2a治疗的患者, 24周HBeAg下降值可以作为48周抗病毒治疗疗效的指标, 当24周HBeAg下降水平>2log₁₀ S/CO时, 表明患者可取得满意的抗病毒治疗效果。李磊等^[13]对36例HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者进行了研究, 研究发现, 患者血清HBsAg和HBeAg基线水平低者对于干扰素的应答效果高于基线水平高者。故治疗前患者血清HBeAg水平可作为干扰素疗效的评定指标之一。

1.4 血清抗HBC基线水平

HBcAg是由HBV基因组C区中的C基因编码而成, 血液中的HBcAg主要存在于Dane颗粒的核心, 游离的HBcAg极少, 故较少用于临床常规检测和乙肝患者病情评估指标。但HBcAg有很强的免疫原性, HBV感染者几乎均可检出抗HBC, 故血清中抗HBC基线滴度水平可用来预测IFN- α 治疗HBeAg阳性的CHB患者的疗效。Fan等^[14]将791例HBeAg阳性的CHB患者随机分为两组, 1组231例患者给予IFN- α 治疗, 2组560例患者给予核苷类药物, 两组的治疗时间均为2年。研究发现, 抗HBC基线水平 $\geq 4.4\log_{10}$ IU/mL及HBV DNA基线水平<9log₁₀ copies/mL的患者经IFN- α 或核苷类药物治疗后其有着更高的HBeAg血清学转化率(见表1)。因此, 患者血清抗HBC基线滴度水平可作为预测HBeAg阳性的CHB患者经干扰素治疗后疗效的一项重要评估指标。

1.5 机体的免疫状态(见表2)

具有良好的免疫反应性的患者对于干扰素有更好的反应性, 且IFN- α 相对于机体本身就具有免疫原性, 其可刺激机体产生相应抗体。在CHB患者接受IFN- α 治疗时, 干扰素中和抗体阳性者病毒学应答效果显著低于中和抗体阴性者。而且中和抗体对出现的越早, 患者对于IFN- α 的反应性越差^[15]。

表1 慢性乙型肝炎患者血清ALT水平、HBsAg定量、HBeAg定量及抗HBc基线水平对IFN- α 疗效影响Table 1 The level of serum ALT, quantitative HBsAg, quantitative HBeAg and baseline anti-HBc in patients with chronic hepatitis B predict the outcome of IFN- α treatment

影响因素	获得较高血清学转化率的慢性乙型肝炎患者特征
ALT水平	治疗早期升高明显而又很快复常者(6个月以内) ^[3]
HBsAg定量	血清基线水平较低 ^[13] , 治疗早期HBsAg持续下降者 ^[5] , 治疗48周 HBsAg下降超过1个log UI/mL ^[4]
HBeAg定量	HBeAg基线水平低者 ^[13] , 血清基线水平<1 000 UI/mL ^[10] , 治疗24周HBeAg下降>2log ₁₀ S/CO ^[12]
抗HBc基线水平	$\geq 4.4\log_{10}$ IU/mL ^[14]

表2 机体免疫特征对IFN- α 治疗慢乙肝疗效的预测作用Table 2 Immunology status of host predicts the outcome of IFN- α treatment in patients with chronic hepatitis B

机体免疫因素	干扰素治疗应答者特征
干扰素中和抗体 ^[15]	治疗早期升高明显而又很快复常者
治疗过程中共刺激分子ICOS表达水平 ^[16]	治疗24-48周ICOS表达水平持续下降
IFN- γ /IL-4和IFN- γ /IL-17的比值 ^[17]	治疗24周两比值均显著升高
pDCs数量和功能的恢复 ^[18]	治疗12周pDCs亚群数量及其产生细胞因子明显升高
共刺激分子B7-1表达强度变化 ^[19]	B7-1表达强度变化与近期疗效显著正相关
治疗过程中CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 淋巴细胞比值 ^[20-21]	治疗12和24周比值持续升高
HLA-II类抗原DRB1*07等位基因 ^[22]	应答者DRB1*07出现频率相对较低
SNP测序 ^[23]	
eIF-2 α 调节区的A/G等位基因	A/G杂合体比率低者应答率高
MxA 启动子区的G/T等位基因	G/T杂合体比率高者应答率高

CHB患者在接受干扰素的治疗时,可刺激患者外周血CD4⁺T细胞诱导产生共刺激分子ICOS。王瑜等^[16]对56例CHB患者经干扰素治疗前后外周血CD4⁺T细胞上可诱导共刺激分子ICOS表达水平的进行了研究,研究表明,患者治疗过程中ICOS的表达水平持续高者其IFN- α 疗效低于表达水平持续下降者。王灿等^[17]对54例慢性乙型肝炎患者干扰素治疗的不同亚型CD4⁺T细胞进行了检测,研究发现在治疗过程中IFN- γ /IL-4和IFN- γ /IL-17比值变化可能影响干扰素的疗效。

Zhang等^[18]对接受干扰素治疗的儿童慢性乙型肝炎患者的外周血pDC数量及功能进行了检测和比较,研究发现,治疗过程中患者外周血pDCs数量和功能的恢复,是干扰素疗效较好的重要标志,其可以作为一项预测因素。

IFN- α 可以通过调节Th1/Th2细胞因子的表达水平而发挥治疗作用。刑同京等^[19]研究发现,CHB患者的外周血淋巴细胞中Th1/Th2细胞因子的表达水平与IFN- α 的疗效密切相关。治疗过程中,通过检测患者血清中Th1/Th2细胞因子的变化,可以预测患者对IFN- α 治疗的反应。T淋巴细胞功能与慢性乙型肝炎患者对HBV病毒的清除密

切相关。目前认为T淋巴细胞的激活需要两种不同的信号,第一信号由T淋巴细胞膜上相应受体与抗原肽MHC复合物双重特异性识别所产生,第二信号则由共刺激分子B7与T细胞上相应受体结合而传递。当缺乏第二信号时,T淋巴细胞只能部分激活。因此,应用IFN- α 治疗的CHB患者时,共刺激分子B7-1表达可作为预测IFN- α 近期疗效的重要参数之一,肝组织B7-1的表达强度与IFN- α 近期疗效呈明显正相关。另外有研究发现,治疗前患者肝组织内CD8⁺淋巴细胞计数高者,其IFN- α 治疗应答率较高,对于干扰素治疗后出现病毒学应答的患者,其肝组织内CD8⁺细胞与治疗前相比较明显下降^[20]。阚晓等^[21]也发现了相似的结论,其研究发现慢性乙型肝炎患者经聚乙二醇干扰素 α -2a治疗过程中,患者外周血中CD4⁺淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺淋巴细胞比值升高者干扰素疗效好。

IFN- α 是通过多种途径调节Th1/Th2细胞因子的表达水平来发挥治疗作用,免疫应答基因(Ir)决定机体对HBV的免疫应答率,而Ir基因的功能有由HLA-II的DR亚区承担。李玮^[22]对45例慢性乙型肝炎患者用聚合酶链反应的方法检测患者HLA-II类抗原DRB1*07等位基因,研究发现患者HLA-DRB1

等位基因影响干扰素疗效。King等^[23]对82位慢性乙型肝炎患者的22个单核苷多态性(SNP)进行测序分析, 研究发现可能有2个SNP影响IFN- α 的疗效。第1个SNP为位于真核启动因子2 α 的A/G等位基因。干扰素治疗过程中持续应答和无应答患者A/G杂合体的比率分别为2%和22%, 第2个SNP为位于MxA启动子区的G/T等位基因, 治疗过程中持续应答和无应答患者G/T杂合体的比率分别为43%和19%。

1.6 肝组织炎症程度

慢性乙型肝炎患者肝组织炎症程度直接反映了机体免疫状态。国内外研究表明肝组织炎症重的患者, 可促使肝细胞表面病毒抗原与人HLA抗原表达增强, 以激活机体细胞免疫功能, 导致肝细胞受到攻击, 炎症活动明显, 此时应用IFN- α 加强了上述免疫作用, 加上IFN- α 的抗病毒作用, 促使HBV由高复制状态转为低复制状态, 继而导致HBsAg、HBeAg和HBV DNA转阴。陆传统等^[24]对54例HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者对聚乙二醇干扰素 α -2a疗效的反应进行了研究, 发现肝脏炎症活动度是聚乙二醇干扰素 α -2a治疗HBeAg阳性的慢性乙型肝炎疗效的重要影响因素, 肝脏炎症活动度高者对干扰素的应答较好。Shindo等^[25]研究发现, 除了肝脏高炎症活动度外, 纤维化程度低也是IFN- α 治疗应答率高的主要预测因素。

1.7 机体雌激素受体 α 基因的多态性

有关研究指出雌激素可以抑制HBV的复制, 在慢性乙型肝炎的进展中起保护机体的作用。雌激素通过与其受体结合来发挥作用, 且雌激素受体的水平受雌激素受体 α 基因多态性位点的影响^[26]。因此, 张婷婷等^[27]检测了100例首次接受干扰素治疗的慢性乙型肝炎患者外周血中的雌激素受体 α 基因Pvu II, 发现PP、Pp、pp三种基因型的早期病毒学应答率分别为70.8%、40.0%与37.2% ($P < 0.05$), 研究表明干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效受雌激素受体 α 基因Pvu II多态性的影响。上述研究表明评估IFN- α 治疗慢性乙型肝炎的疗效可通过检测雌激素受体 α 基因Pvu II多态性进行评估。

1.8 宿主年龄、种族、性别

患者的年龄、种族、性别对IFN- α 的疗效有不同程度的影响, 一组研究结果对比表明^[28], 在接受干扰素治疗后, 与高加索人相比, 亚洲患者的HBeAg血清抗体转换的可能性略低。且欧洲和美国的研究报告指出, 经IFN- α 治疗后, 有12%~65%

的患者后期发生血清HBsAg消失, 包括5年内的血清HBeAg转阴, 但是在亚洲病人上述情况很难发生^[29]。林宗梅等^[30]对62例慢性乙型肝炎患者应用干扰素 α 进行治疗, 治疗为期1年, 发现患者中的男性及年龄轻者应答率较高($P < 0.05$)。

2 病毒因素

2.1 HBV DNA 载量

基线HBV DNA载量是IFN- α 疗效重要独立预测因素之一。治疗前HBV DNA载量低的患者接受IFN- α 治疗后疗效优于治疗前HBV DNA载量高的患者^[30]。上述研究说明了患者治疗前HBV DNA载量与IFN- α 治疗效果相关, 且具有明确的预测价值。赵余等^[31]对206例HBeAg阳性的慢性乙型肝炎患者进行了研究, 研究发现治疗前HBV DNA小于 1.0×10^6 copies/mL者, HBeAg血清学转换率为74.5%, 而HBV DNA定量在 $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ copies/mL者仅为44%。且在治疗早期(一般为前3个月)HBV DNA定量下降大于2个对数级者, 转化率则高达78%。刘双燕^[31]对144例曾住院的HBeAg阳性的CHB患者进行了研究, 也得到了类似的结论, 研究发现治疗前HBV DNA小于 10^5 copies/mL者, 其干扰素疗效较好。

2.2 不同基因型

HBV存在多种不同的基因型, 而这些基因型和慢性乙型肝炎患者的病情严重程度有着十分紧密的关系^[32]。HBV基因型的分布有高度的地区分布特点^[33]。有关研究^[34]报道我国的HBV基因型主要为B型和C型, 占总感染人群的95%以上。C基因型与较重的病变有关, 发生肝炎、肝硬化、肝细胞癌较为多见^[35]。IFN- α 是目前国内外公认的治疗病毒性肝炎的首选药物之一, 但不同基因型感染者对于干扰素疗效存在差异, 江杰等^[36]研究表明B基因型感染者无论是HBV DNA转阴率、HBeAg/抗HBe血清转换, 还是血清ALT复常率均显著优于C基因型感染者。

2.3 病毒基因变异

近年来, 对于HBV基因变异与干扰素治疗应答率的关系研究日益增多。HBeAg阴性、HBV DNA阳性的CHB患者通常为机体感染HBV突变株所致, 然而毛乾国等^[37]研究发现HBeAg阴性的CHB患者的干扰素疗效与HBeAg阳性患者无明显差异。HBV突变也存在其它形式, 如X基因的

基本核心启动子(BCP)T1762-A1764变异、前C区A1896突变及C区变异等。Marrone等^[38]研究发现: X基因的基本核心启动子(BCP)T1762-A1764突变可提高CHB患者对IFN- α 的应答率, 这可能与T1762-A1764变异株感染者免疫系统被激活有关, 而前C区A1896突变者不影响其IFN- α 应答率。董菁等^[39]也做了病毒变异相关的研究, 研究发现HBeAg阳性的CHB患者HBV基因型及BCP变异对干扰素的疗效无影响, 而C区非淋巴细胞表位L60V及I97L变异则有利于IFN- α 的治疗。

3 干扰素因素

干扰素存在不同的剂型, 不同剂型的干扰素在治疗慢性乙型肝炎的疗效上不同。张健等^[40]对聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)及普通干扰素(IFN)在治疗慢性乙型肝炎患者时的疗效进行了研究, 研究结果显示HBeAg阳性患者24、48周时的HBV DNA阴转率、HBsAg阴转率PEG-IFN组明显高于IFN组($P < 0.01$), 且HBsAg阴转多发生于治疗超过48周的患者, 表明PEG-IFN的长期疗效优于IFN。国外报道完成1年PEG-IFN疗程的患者在第3年HBsAg阴转率可达8%^[41]。陈铿等^[42]将86例HBeAg阳性的CHB患者随机分为聚乙二醇干扰素 α -2a(派罗欣)治疗组46例和聚乙二醇干扰素 α -2b(佩乐能)治疗组40例, 观察患者在48周疗程内及治疗结束后随访24周时的生物化学、血清学及病毒学变化。比较派罗欣与佩乐能治疗慢性乙型肝炎的疗效发现, 在治疗的第12、24、36、48周及停药后24周时的ALT复常率、HBeAg血清学转换率及治疗的第12、24、36周时的HBV DNA转阴率两者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。但于治疗的第48周、停药后24周时HBV DNA转阴率派罗欣治疗组要高于佩乐能治疗组。因此, 派罗欣治疗CHB患者HBV DNA转阴率远期疗效要优于佩乐能。

4 结语

IFN- α 作为慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的首选药物, 抗病毒前疗效的评估有十分重要的意义。由上文可知, 影响IFN- α 治疗慢性乙型肝炎疗效的因素有很多。机体方面的因素包括性别、年龄、种族、肝组织炎症程度、机体免疫状态等等, 病毒方面因素包括基因型、病毒载量等, 干扰素药物方面的因素也会引起疗效的差别。因此, 治疗前评估完善这些相关指针, 慢性乙型肝炎

炎患者抗病毒治疗可得到更好的疗效。

参考文献

1. 李明慧, 谢尧, 吴云忠, 等. 干扰素治疗慢性乙型肝炎时e抗原血清学转换的相关因素[J]. 中华肝病杂志, 2007, 15(7): 481-484. LI Minghui, XIE Yao, WU Yunzhong, et al. Factors associated with HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa-2a[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2007, 15(7): 481-484.
2. Nair S, Perrillo RP. Serum alanine aminotransferase flares during interferon treatment of chronic hepatitis B: is sustained clearance of HBV DNA dependent on levels of pretreatment viremia?[J]. Hepatology, 2001, 34(5): 1021-1026.
3. 赵余. 干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效再评价[J]. 重庆医学, 2011, 40(12): 1147-1149. ZHAO Yu. Re-evaluation the efficacy of interferon on HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. ChongQing Medicine, 2011, 40(12): 1147-1149.
4. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49(4): 1141-1150.
5. 陈复娟. HBsAg定量检测对干扰素治疗慢性乙型肝炎的指导意义[J]. 中国临床研究, 2010, 23(8): 674-675. CHEN Fujuan. Quantitative detection of HBsAg has guided meaning for the treatment of chronic hepatitis B with interferon[J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2010, 23(8): 674-675.
6. Moucari R, Sayegh R, Marcellin P. Update on the role of quantitative HBsAg and HBeAg monitoring during peginterferon therapy[J]. Curr Hepat Rep, 2012, 11(2): 75-81.
7. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2007, 45(2): 507-539.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2009, 33(6-7): 539-554.
9. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. Hepatol Int, 2008, 2(3): 263-283.
10. Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(12): 1462-1468.
11. Chan HL, Wong VW, Wong GL, et al. Early hepatitis B virus DNA suppression can predict virologic response to peginterferon and lamivudine treatment[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008, 6(9): 1022-1026.
12. 纪永健, 李菲菲, 任万华, 等. HBeAg早期下降对聚乙二醇干扰素

- α -2a治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎的疗效预测[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(5): 335-339.
- Ji Yongjian, Li Feifei, Ren Wanhua, et al. Quantifiable changes in HBeAg expression predict therapeutic efficacy of peg-interferon alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2013, 21(5): 335-339.
13. 李磊, 李宜, 高人焘. HBsAg和HBeAg定量在干扰素治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效预测中的价值[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(3): 232-234.
Li Lei, Li Yi, Gao Rentao. The value of serum HBsAg and HBeAg quantification in predicting response of interferon α 1b treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2012, 15(3): 232-234.
 14. Fan R, Sun J, Yuan Q, et al. Baseline quantitative hepatitis B core antibody titre alone strongly predicts HBeAg seroconversion across chronic hepatitis B patients treated with peginterferon or nucleos(t)ide analogues[J]. Gut, 2015. [Epub ahead of print].
 15. Stancek D, Fuchsberger N, Oltman M, et al. Significance of anti-interferon-alpha2 and sICAM-1 activities in the sera of viral hepatitis B and C patients treated with human recombinant interferon-alpha2[J]. Acta Virol, 2001, 45(5-6): 287-292.
 16. 王瑜, 丁晓霞, 胡孝彬, 等. CHB患者CD4+ T细胞ICOS表达及其与干扰素治疗的相互关系[J]. 中华微生物学与免疫学杂志, 2012, 32(2): 124-127.
Wang Yu, Ding Xiaoxia, Hu Xiaobin, et al. The influence of PEG-IFN- α 2a on the expression of ICOS on CD4+ T cell in patients with chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2012, 32(2): 124-127.
 17. 王灿, 苏良, 沈菲, 等. 不同亚型的CD4+T淋巴细胞在干扰素抗乙型肝炎治疗中的作用[J]. 山东大学学报, 2010, 48(3): 109-112.
Wang Can, Su Liang, Shen Fei, et al. Roles of different subtypes of CD4+ T lymphocytes in IFN- α therapy for hepatitis B[J]. Journal of Shandong University, 2010, 48(3): 109-112.
 18. ZHANG Zheng, ZHANG Hongfei, CHEN Dawei, et al. Response to interferon-alpha treatment correlates with recovery of blood plasmacytoid dendritic cells in children with chronic hepatitis B[J]. Journal of Hepatology, 2007, 47(6): 751-759.
 19. 邢同京, 章廉, 卢桥生, 等. 慢性乙型肝炎用干扰素治疗的Th1/Th2应答[J]. 中华医学杂志, 2001, 114(9): 921-924.
Xing Tongjing, Zhan Lian, Lu Qiansheng, et al. TH1/TH2 response with interferon treatment of chronic hepatitis B[J]. Chinese Medical Journal, 2001, 114(9): 921-924.
 20. Tang TJ, de Man RA, Kusters JG, et al. Intrahepatic CD8 T-lymphocytes and HBV core expression in relation to response to antiviral therapy for chronic hepatitis B patients[J]. J Med Virol, 2004, 72(2): 215-222.
 21. 阙晓, 隋赞, 韩绍磊, 等. 聚乙二醇化干扰素 α -2a对慢性乙型肝炎患者外周血T淋巴细胞亚群的影响[J]. 基础医学与临床, 2011, 31(10): 1139-1143.
Kan Xiao, Sui Yun, Han Shaolei, et al. The effect of PGE-interferon-alpha2a on peripheral T lymphocyte subsets in Patients with chronic hepatitis B[J]. Basic&Clinical Medicine, 2011, 31(10): 1139-1143.
 22. 李玮. 干扰素- α 治疗慢性乙型肝炎疗效与HLA-DRB1等位基因相关性研究[J]. 中国实用医药, 2009, 4(29): 34-35.
Li Wei. The relationship between interferon treatment in patients with chronic B and HLA-DRB1*07[J]. China Practical Medical, 2009, 4(29): 34-35.
 23. King JK, Yeh SH, Lin MW, et al. Genetic polymorphisms in interferon pathway and response to interferon treatment in hepatitis B patients: A pilot study[J]. Hepatology. 2002, 36(6): 1416-1424.
 24. 陆传统, 高国生, 颜华东, 等. HBV基因型及肝脏组织学对聚乙二醇干扰素 α 治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎疗效的影响[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(3): 193-195.
Lu Chuantong, Gao Guosheng, Yan Huadong, et al. HBV genotype and liver histology effect of peginterferon α treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology, 2013, 27(3): 193-195.
 25. Shindo M, Hamada K, Nishioji K, et al. The predictive value of liver fibrosis in determining the effectiveness of interferon and lamivudine therapies for chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol, 2004, 39(3): 260-267.
 26. Anna P, Katarzyna MR, Maryna KR, et al. PvuII and XbaI gene polymorphisms of estrogen receptor alpha in children and young adults with cancer from north-eastern region of Poland[J]. Pol Merkur Lekarski, 2008, 25(146): 137-140.
 27. 张婷婷, 张振华, 叶珺, 等. 雌激素受体 α 基因Pvu II多态性与慢性乙型肝炎患者干扰素- α 早期应答的相关性研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(4): 265-268.
Zhang Tingting, Zhang Zhenhua, Ye Zhen, et al. Pvu II genotype polymorphism of estrogen receptor alpha and early response to interferon-alpha treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2010, 13(4): 265-268.
 28. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 1999, 29(3): 971-975.
 29. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 1996, 334(22): 1422-1427.
 30. 林宗梅, 王蓓蓓, 林秀芳, 等. 干扰素治疗慢性乙型肝炎的临床效果及影响因素分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(2): 99-100.
Lin Zongmei, Wang Beibei, Lin Xiufang, et al. Clinical efficacy and influencing factors of IFN- α treatment on chronic hepatitis B[J].

- Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2014, 34(2): 99-100.
31. 刘双燕. 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎患者早期应答的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 11: 3168-3169
LIU Shuangyan. Factors affecting the early response to PEG-interferon- α 2a treatment of chronic hepatitis B patients with HBeAg-positive[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 11: 3168-3169.
 32. Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, et al. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(2): 165-170.
 33. Norder H, Couroucé AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes[J]. Virology, 1994, 198(2): 489-503.
 34. Ding X, Mizokami M, Yao G, et al. Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China[J]. Intervirology, 2001, 44(1): 43-47.
 35. 孙文锦, 肖作汉, 赵丽芹, 等. 乙型肝炎病毒基因型与疾病病情的关系[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(1): 66-67.
SUN Wenjin, XIAO Zuohan, ZHAO Liqin, et al. The relationship between the genotype of hepatitis B virus and the severity of the disease[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2013, 16(1): 66-67.
 36. 江杰, 黄新颜, 王利红, 等. HBV感染者病毒基因型分布特点及其与干扰素疗效的关系[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(3): 299-300.
JIANG Jie, HUANG Xinyan, WANG Lihong, et al. Hepatitis B virus genotypes and its correlation to interferon- α therapy in patients with hepatitis B[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2014, 17(3): 299-300.
 37. 毛乾国, 骆抗先, 傅群芳, 等. α 干扰素对慢性乙型肝炎e抗原阴性患者的疗效及影响因素[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(10): 582-584.
MAO Qianguo, LUO Kangxian, FU Qunfang, et al. Efficacy of interferon- α therapy for HBeAg-negative chronic hepatitis B and its influencing factors[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2004, 12(10): 582-584.
 38. Marrone A, Zampino R, Luongo G, et al. Low HBeAg serum levels correlate with the presence of the double A1762T/G1764A core promoter mutation and a positive response to interferon in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Intervirology, 2003, 46(4): 222-226.
 39. 董菁, 董晓雯, 张苏华, 等. 乙型肝炎病毒基因型、基础核心启动子和C区变异与干扰素疗效的观察[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(1): 21-25.
DONG Jing, DONG Xiaowen, ZHANG Suhua, et al. The association between hepatitis B virus genotype, the mutations in the basic core gene promoter, pre C/C region and the treatment response to interferon α -1b[J]. Chin J Infect Dis, 2011, 29(1): 21-25.
 40. 张健, 周元平, 张艳茹, 等. 聚乙二醇化干扰素与普通干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效及对骨髓抑制的比较[J]. 广东医学, 2012, 33(13): 1001-9448.
ZHANG Jian, ZHOU Yuanping, ZHANG Yanru, et al. Compare with the efficacy and the bone marrow suppression between PEG-IFN and IFN in treatment of chronic hepatitis B[J]. Guangdong Medical Journal, 2012, 33(13): 1001-9448.
 41. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection[J]. N Engl J Med, 2008, 359(14): 1486-500.
 42. 陈铿, 张爱民, 谢敏, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2a与聚乙二醇干扰素 α -2b治疗慢性乙型肝炎疗效对比分析[J]. 临床消化病杂志, 2013, 25(3): 174-175.
CHEN Keng, ZHANG Aimin, XIE Min, et al. Comparative Study of PegIFN α -2a and PegIFN α -2b in the Treatment of Chronic Hepatitis B[J]. Chinese Journal of Clinical Gastroenterology, 2013, 25(3): 174-175.

本文引用: 王坤, 朱传龙. 干扰素治疗慢性乙型肝炎疗效预测因素的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(6): 1157-1163. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.055

Cite this article as: WANG Kun, ZHU Chuanlong. Research progress on predictors of interferon treatment in patients with chronic hepatitis B[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(6): 1157-1163. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.06.055