



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.004

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.004

· 综述与讲座 ·

多次间歇聚乙二醇干扰素- α -2b 治疗慢性乙型病毒性肝炎的真实世界研究进展

张洁 郑嵘灵 张韬 孙晓凤 包依夏姆·阿巴拜克力 韩丹 鲁晓擎

[摘要] 慢性乙型病毒性肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)持续感染引起的慢性肝脏疾病,严重威胁人类健康。聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)- α -2b 治疗 CHB 不仅能抑制病毒复制,还可调节机体免疫,部分患者有望实现临床治愈。近年来,多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗 CHB 策略备受关注。本文综合国内外近年相关研究,从 Peg-IFN- α -2b 治疗 CHB 的机制、多次间歇治疗方案疗效与安全性、预测因素及真实世界研究成果等方面进行综述,旨在为临床实践提供参考。

[关键词] 多次间歇; 慢性乙型病毒性肝炎; 聚乙二醇干扰素- α -2b; 乙型肝炎表面抗原

[中图分类号] R512.62 **[文献标识码]** A

基金项目:天山英才科技创新领军人才项目(2022TSYCLJ0024)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院感染肝病中心 新疆感染性疾病(病毒性肝炎)

临床研究中心

通讯作者:鲁晓擎,E-mail:xjykdluxiaobo@126.com

[15] Zhu Y, Yamamoto T, Cullen J, et al. Kinetics of hepadnavirus loss from the liver during inhibition of viral DNA synthesis[J]. J Virol, 2001, 75(1):311-322.

[16] Huang Q, Zhou B, Cai D, et al. Rapid Turnover of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA Indicated by Monitoring Emergence and Reversion of Signature-Mutation in Treated Chronic Hepatitis B Patients[J]. Hepatology, 2021, 73(1):41-52.

[17] Tu T, Budzinska MA, Shackel NA, et al. HBV DNA Integration: Molecular Mechanisms and Clinical Implications[J]. Viruses, 2017, 9(4):75.

[18] Taddese M, Grudda T, Belluccini G, et al. Transcription of hepatitis B surface antigen shifts from cccDNA to integrated HBV DNA during treatment[J]. J Clin Invest, 2025, 135(6):e184243.

[19] Meier MA, Calabrese D, Suslov A, et al. Ubiquitous expression of HBsAg from integrated HBV DNA in patients with low viral load[J]. J Hepatol, 2021, 75(4):840-847.

[20] Lai CL, Wong DK, Wong GT, et al. Rebound of HBV DNA after cessation of nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients with undetectable covalently closed[J]. JHEP Rep, 2020, 2(3):100112.

[21] Gao N, Guan G, Xu G, et al. Integrated HBV DNA and cccDNA maintain transcriptional activity in intrahepatic HBsAg-positive patients with functional cure following PEG-IFN-based therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2023, 58(10):1086-1098.

[22] Ghany MG, Lok AS. Functional cure of hepatitis B requires silencing covalently closed circular and integrated hepatitis B virus DNA[J]. J Clin Invest, 2022, 132(18):e163175.

[23] Liu Y, Jia M, Wu S, et al. Predictors of relapse after cessation of nucleos(t)ide analog treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients: A meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2019, 86:201-207.

[24] Liu F, Wang L, Li XY, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(3):456-460.

[25] Han L, Wang Z, Kang L, et al. Predicting relapse after achieving a functional cure for chronic hepatitis B(CHB) using baseline HBsAg and end-of-treatment HBsAb levels[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):13873.

[26] Li MH, Yi W, Zhang L, et al. Predictors of sustained functional cure in hepatitis B envelope antigen-negative patients achieving hepatitis B surface antigen seroclearance with interferon-alpha-based therapy[J]. J Virol Hepat, 2019, 26(Suppl 1):32-41.

[27] Boyd A, Lacombe K, Lavocat F, et al. Decay of ccc-DNA marks persistence of intrahepatic viral DNA synthesis under tenofovir in HIV-HBV co-infected patients[J]. J Hepatol, 2016, 65(4):683-691.

[28] Liu J, Wang T, Zhang W, et al. Effect of combination treatment based on interferon and nucleos(t)ide analogues on functional cure of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatol Int, 2020, 14(6):958-972.

[29] Cheng ST, Hu JL, Ren JH, et al. Dicoumarol, an NQO1 inhibitor, blocks cccDNA transcription by promoting degradation of HBx[J]. J Hepatol, 2021, 74(3):522-534.

[30] Yao ZQ, Schank MB, Zhao J, et al. The potential of HBV cure: an overview of CRISPR-mediated HBV gene disruption[J]. Front Genome Ed, 2024, 6:1467449.

[31] Giersch K, Allweiss L, Volz T, et al. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity[J]. J Hepatol, 2017, 66(2):460-462.

[32] Kaewdech A, Tangkijvanich P, Sriphongpun P, et al. Hepatitis B surface antigen, core-related antigen and HBV RNA: Predicting clinical relapse after NA therapy discontinuation[J]. Liver Int, 2020, 40(12):2961-2971.

[33] Seto WK, Liu KS, Mak LY, et al. Role of serum HBV RNA and hepatitis B surface antigen levels in identifying Asian patients with chronic hepatitis B suitable for entecavir cessation[J]. Gut, 2021, 70(4):775-783.

[34] Wang J, Du M, Huang H, et al. Reply to: "Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity": Consistent loss of serum HBV RNA might predict the "para-functional cure" of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2017, 66(2):462-463.

[35] Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, et al. Serum hepatitis B core-related antigen(HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol, 2019, 70(4):615-625.

(收稿日期:2025-08-10)

(本文编辑:李昊阳)

慢性乙型病毒性肝炎(CHB)是全球重要公共卫生问题。据 WHO 数据显示,全球约 2.57 亿人感染乙型肝炎病毒(HBV),每年约 88.7 万人死于 HBV 相关疾病。我国是乙型病毒性肝炎(简称乙肝)大国,尽管通过实施新生儿乙肝疫苗接种等防控措施后 HBV 感染率显著下降,但一般人群乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性流行率为 5.86%,慢性 HBV 感染者约 7 000 万例,其中 CHB 患者约 2 000 万~3 000 万例^[1]。CHB 若未得到有效治疗,可进展为肝硬化、肝癌,严重影响患者生活质量与生存期。CHB 治疗目标是最大限度地长期抑制 HBV 复制,减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,延缓和阻止疾病进展,减少和防止肝脏失代偿、肝硬化、肝癌及其并发症发生,最终实现临床治愈。临床治愈定义为停止治疗后持续的 HBsAg 消失,伴或不伴 HBsAg 血清学转换,且检测不出 HBV DNA,肝脏生化指标正常,肝脏组织学病变改善。聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)- α -2b 治疗 CHB 具有独特优势,不仅可直接抑制 HBV 复制,还能调节机体免疫功能,打破免疫耐受,使部分患者实现临床治愈。然而传统单疗程 Peg-IFN- α -2b 治疗的临床治愈率较为有限,且部分患者因 HBsAg 下降进入平台期或不良反应难以耐受而中断治疗。近年来,多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗策略逐渐受到关注:方案基于“治疗-间歇-再治疗”的个体化模式,在核苷(酸)类似物(NAs)维持治疗基础上,根据 HBsAg 动力学调整 Peg-IFN- α -2b 的使用时机与疗程,既避免了持续治疗的不良反应累积,又通过间歇期的免疫修整增强后续治疗应答。这一治疗策略在临床实践中的逐渐应用为 CHB 治疗带来新希望。本文结合国内外关于多次间歇长效干扰素(IFN)治疗 CHB 的真实世界研究进展进行综述。

一、Peg-IFN- α -2b 治疗 CHB 的机制

IFN 是机体受病毒感染等刺激后产生的一类糖蛋白,具有广谱抗病毒、免疫调节及抗增殖等作用。Peg-IFN- α -2b 是将聚乙二醇(PEG)分子与普通 IFN- α 共价结合形成的长效 IFN。PEG 修饰延长了 IFN 在体内的半衰期,使其血药浓度更稳定,作用时间更长,减少了给药频率,提高了患者依从性。

1. 抗病毒机制: Peg-IFN- α -2b 与细胞表面的 IFN 受体结合,激活细胞内多条信号转导通路,诱导一系列 IFN 刺激基因(ISGs)表达。这些 ISGs 产物通过多种机制发挥抗病毒作用,如抑制 HBV 转录、翻译,干扰 HBV DNA 复制,阻止 HBV 病毒颗粒组装和释放等。既往研究表明, Peg-IFN- α -2b 可抑制 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)转录,减少 HBsAg、乙型肝炎 e 抗原

(HBeAg)及 HBV DNA 合成,还能影响 HBV RNA 编辑,降低病毒蛋白表达水平^[2]。

2. 免疫调节机制: Peg-IFN- α -2b 免疫调节作用对 CHB 治疗至关重要,其可增强机体固有免疫和适应性免疫应答。在固有免疫方面, Peg-IFN- α -2b 激活自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞等免疫细胞,增强其对感染 HBV 肝细胞的杀伤活性;在适应性免疫方面, Peg-IFN- α -2b 促进抗原提呈细胞(APC)成熟,增强其对 HBV 抗原的摄取、加工和提呈能力,激活 T 淋巴细胞,提升细胞毒性 T 细胞(CTL)和辅助性 T 细胞(Th)功能,增强机体对 HBV 感染细胞的特异性免疫清除作用^[3]。此外, Peg-IFN- α -2b 还可调节细胞因子网络,促进 Th1 型细胞因子(如 IL-2、IFN- γ 等)分泌,抑制 Th2 型细胞因子(如 IL-4、IL-6 等)产生,使机体免疫应答向有利于清除病毒的方向倾斜。

二、多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗方案及真实世界研究成果

Peg-IFN- α -2b 治疗中的管理可以通过制定个性化抗病毒治疗方案来提高 CHB 人群的临床治愈率,主要包括 3 种有效方案:联合治疗、间歇治疗、延长治疗。有研究显示, NAs 联合 Peg-IFN- α -2b 治疗可显著提高 HBsAg 的清除率,这一结论目前已被广泛验证^[2,4]。

现在普遍认为 Peg-IFN- α -2b 联合 NAs 治疗 96 周可提高临床治愈率至 30% 以上。长期使用 Peg-IFN- α -2b 治疗可能会导致 IFN 受体减少、CD8⁺ T 细胞耗竭、IFN 抗体产生,因此暂停使用 Peg-IFN- α -2b 有利于宿主免疫功能恢复、IFN 受体表达回升以及 IFN 抗体消失。同时,在间歇期维持 NAs 治疗,不仅能持续控制患者体内 HBV DNA 水平,还能辅助重建特异性免疫功能,为重新启动 Peg-IFN- α -2b 治疗创造机会^[5]。李明慧团队在 2021 年的病例报道及 2022 年的对照研究首次发现, Peg-IFN- α -2b 间歇治疗可以提高 CHB 患者临床治愈率^[6]。Peg-IFN- α -2b 间歇治疗已经成为提高疗效的重要个性化策略之一。研究显示, 90% 以上获得临床治愈的初治 CHB 患者,其 Peg-IFN- α -2b 总疗程超过 48 周^[7]。因此,若患者在接受 Peg-IFN- α -2b 治疗超过 48 周后,其 HBsAg、HBeAg 水平出现持续下降趋势,则延长治疗是获得更高临床治愈率的必要策略。

1. 间歇治疗定义与模式: 间歇治疗是 CHB 个体化治疗策略,指在 NAs 维持治疗基础上,阶段性使用 Peg-IFN- α -2b。目前间歇治疗模式尚无统一标准,常以 HBsAg 下降至平台期作为 Peg-IFN- α -2b 暂停节点。一般先进行 Peg-IFN- α -2b 初始治疗,若 HBsAg 下降进入平台期,暂停 Peg-IFN- α -2b,期间使用 NAs 维持治

疗,间隔一段时间后恢复 Peg-IFN- α -2b 治疗,即分阶段进行“治疗-间歇-再治疗”^[8]。不同的间歇治疗方案包括使用 Peg-IFN- α -2b 治疗 6~12 个月,间歇 2~6 个月再次阶段性使用 Peg-IFN- α -2b 等,目前多为个体化治疗方案,暂无统一间歇模式。

2. 大规模真实世界具体治疗方案及研究结果:以 Lampertico 等^[9]的多中心研究为例,对 CHB 患者采用 Peg-IFN- α -2b 间歇疗法:初始治疗 16 周后评估 HBsAg 水平,若较基线下降 $<0.5 \log_{10}$ IU/ml,则暂停 Peg-IFN- α -2b,仅用 NAs 维持;3~6 个月后重新启动 Peg-IFN- α -2b 治疗,直至 HBsAg 清除或治疗总疗程达 96 周。国内研究中,张琴等^[10]对 HBeAg 阳性患者采用 Peg-IFN- α -2b-2b 180 μ g/周治疗,每 12 周评估一次,如果 HBsAg 下降进入平台期(连续两次检测结果降幅 $<0.3 \log_{10}$ IU/ml),则间歇 8 周后再次启动治疗,最长治疗周期为 144 周。此外,序贯联合方案也被广泛探索:如 REP 401 研究组采用“NAs 基础治疗 \rightarrow Peg-IFN- α -2b-2a 联合 NAs \rightarrow NAs 维持”的序贯模式,间歇期根据 HBV DNA 和 HBsAg 水平调整 NAs 剂量,结果显示 HBsAg 清除率显著高于持续 NAs 组^[11]。王贵强等^[8]提出“应答指导的间歇治疗”策略:初始 Peg-IFN- α -2b 治疗 24 周,若 HBsAg <200 IU/ml 且下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml,则继续治疗至 48 周;若 HBsAg 下降停滞,则间歇 12 周后重启治疗,可提高临床治愈效率。Liu 等^[12]的 Meta 分析纳入 12 项研究(含 1 896 例患者),结果显示间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗的 HBsAg 清除率(12.5%)与持续治疗(13.1%)相当,但其不良反应发生率更低(28.6%比 41.3%)。国内“赢领项目”(多中心真实世界研究)研究结果显示,对既往 Peg-IFN- α -2b 治疗应答良好的患者,再次启动间歇治疗 24 周后的 HBsAg 清除率达 40.0%,显著高于初次治疗者(19.4%)^[13]。侯金林等^[14]提出的“临床治愈路线图”显示,采用“间歇治疗+应答指导”策略,可使部分患者实现临床治愈:对 NAs 经治患者,先以 Peg-IFN- α -2b 联合 NAs 治疗 12 周,若 HBsAg <100 IU/ml 则继续间歇治疗,其 2 年累计 HBsAg 清除率可达 23.6%。任红等^[15]的对照研究显示,间歇组(治疗 24 周 \rightarrow 间歇 12 周 \rightarrow 治疗 24 周)HBsAg 清除率为 15.6%,持续组(48 周连续治疗)为 14.2%,两组差异无统计学意义;但间歇组因不良反应停药率更低(4.2%比 9.4%)。Liu 等^[12]的 Meta 分析也证实,两种方案疗效相当,但间歇治疗患者生活质量评分更高。NAs 可快速抑制 HBV 复制,为 Peg-IFN- α -2b 发挥免疫调节作用创造条件。REP 401 研究显示,Peg-IFN- α -2b-2a 联合 NAs 序贯治疗(NAs 基础治疗 \rightarrow 联合治疗 \rightarrow NAs 维持)的 HBsAg 清除率为

21.4%,显著高于 NAs 单药组(3.6%)^[11]。Wang 等^[16]对比“Peg-IFN- α -2b + 恩替卡韦”间歇联合与持续联合方案,发现间歇组(联合 16 周 \rightarrow 恩替卡韦单药 8 周 \rightarrow 重复)的 HBsAg 清除率为 18.8%,与持续联合组(19.2%)相当,但治疗成本降低 23.5%。国际指南推荐对 NAs 经治且 HBsAg $<1 500$ IU/ml 的患者,可采用 Peg-IFN- α -2b 间歇联合 NAs 治疗以追求临床治愈^[17]。欧洲肝病学会(EASL)指南指出,对于部分应答患者,延长间歇治疗疗程(≥ 3 个周期)可提高应答率^[18]。一项随机对照实验(RCT)研究发现停用 NAs 并改用 Peg-IFN- α -2b 治疗 48 周可显著降低病毒学复发率,并提高 HBsAg 消失率;“绿洲”项目数据显示,对于基线 HBsAg 高水平的初治患者,通过分阶段 Peg-IFN- α 治疗可达到临床治愈^[19]。经过 Peg-IFN- α -2b 治疗 48 周后,43.3%的患者 HBsAg 下降至 1 500 IU/ml 以下;这部分经治患者再次接受 Peg-IFN- α -2b 治疗 48 周后,17.1% 获得 HBsAg 清除,其中 HBsAg ≤ 200 IU/ml 的患者 HBsAg 清除率可达 24.5%。谢尧等^[6]开展的一项个体化间歇治疗研究发现这些患者经基于 Peg-IFN- α -2b 的间歇治疗策略后 HBsAg 清除率可提升至 19.41%。初始治疗和再治疗 24 周均有 HBsAg 应答的患者 HBsAg 清除率高达 44.06%。Jian 等^[20]对间歇性 Peg-IFN- α -2b 治疗的 CHB 患者(其中 Peg-IFN- α -2b 连续治疗 8 周,停药 4 周,以 12 周为一个治疗周期)进行的一项研究结果显示,48 周的治疗期间,采用间歇性给药方案的 CHB 患者,其接受 Peg-IFN- α -2b 治疗时出现中性粒细胞减少和 PLT 减少的风险低于接受持续给药方案的患者。

三、多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗 CHB 的疗效与安全性

1. 疗效评估指标:多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗 CHB 疗效评估指标主要包括 HBsAg 清除率、HBsAg 血清学转换率、HBeAg 清除率、HBeAg 血清学转换率、HBV DNA 转阴率及 ALT 复常率等。HBsAg 清除是 CHB 临床治愈的关键标志,HBsAg 血清学转换则表明机体对 HBV 产生有效免疫应答,预后更好;HBeAg 清除和血清学转换提示病毒复制受抑制,传染性降低;HBV DNA 转阴反映病毒复制被有效控制;ALT 复常反映肝细胞炎症缓解^[17]。

2. 不同研究中的疗效数据:多项研究显示多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗 CHB 疗效显著。Brouwer 等^[21]对 180 例 CHB 患者进行随机对照试验,结果显示重复 Peg-IFN- α -2b 治疗(每次疗程 24 周,间歇 12 周)结束后 24 周,HBsAg 清除率达 18.3%,显著高于单疗程组

(8.9%)。Li 等^[22]和 Jian 等^[20]针对 HBeAg 阳性患者的研究显示,多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗(3 个疗程,每疗程 16 周,间歇 8 周)的 HBeAg 血清学转换率为 40.0%,HBsAg 清除率为 13.3%,显著高于持续 NAs 组(分别为 12.5% 和 1.7%)。国内研究中,李兰娟等^[23]对 120 例 HBeAg 阳性患者采用 Peg-IFN- α -2b 多疗程治疗(每疗程 24 周,间歇 12 周),其治疗结束后 48 周的 HBsAg 清除率为 16.7%,其中基线 HBsAg < 1 000 IU/ml 的患者清除率达 38.5%。任红等^[15]对比间歇与持续 Peg-IFN- α -2b 治疗结果显示,间歇组(治疗 24 周→间歇 12 周→再治疗 24 周)HBsAg 清除率为 15.6%,持续组(48 周连续治疗)为 14.2%,两组差异无统计学意义,但间歇组患者依从性更高。对于 HBeAg 阴性患者,魏来等^[24]的研究显示,Peg-IFN- α -2b 间歇治疗(每疗程 24 周,间歇 12 周)的 HBsAg 清除率为 9.8%,显著高于 NAs 单药组(1.2%),且治疗时间越长(≥ 3 个疗程),HBsAg 清除率越高(15.3%)。Sonneveld 等^[25]提出 12 周应答指导治疗,若治疗 12 周 HBsAg < 1 500 IU/ml,则继续间歇治疗,其 HBsAg 清除率可达 22.4%,显著高于无应答者(3.1%)。

3. 安全性与不良反应:Peg-IFN- α -2b 常见不良反应包括流感样症状(发热、头痛、肌痛)、骨髓抑制(白细胞、血小板减少)、甲状腺功能异常等。多次间歇治疗的不良反应发生率与持续治疗相近,但严重程度更低。Lampertico 等^[9]的研究显示,间歇组因不良反应停药率为 5.2%,显著低于持续治疗组(11.7%)。国内研究中,张琴等^[10]报道间歇治疗组流感样症状发生率为 68.3%,但多为轻中度,且随疗程延长逐渐缓解;甲状腺功能异常的发生率为 12.5%,其中永久性甲状腺功能减退(甲减)占 2.1%,需长期药物干预。贾继东等^[26]的长期随访结果显示,间歇治疗组因不良反应停药率为 4.7%,显著低于持续治疗组(9.8%)。

四、多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗的预测因素

1. 治疗前基线因素:基线 HBsAg 水平是最强预测因子。Hu 等^[27]发现,基线 HBsAg < 2 000 IU/ml 的 HBeAg 阳性患者多次间歇治疗后 HBsAg 清除率为 31.2%,显著高于基线 HBsAg $\geq 2 000$ IU/ml 患者(7.5%)。此外,基线 ALT 水平也是重要指标,ALT > 2 \times ULN 的患者 HBsAg 清除率(22.6%)显著高于 ALT 正常者(8.3%)。病毒基因型方面,A 型和 B 型患者对间歇治疗应答更佳。Brouwer 等^[21]的研究结果显示,A 型患者 HBsAg 清除率为 25.0%,显著高于 D 型(9.1%)。国内研究显示,基因型 B 患者的 HBeAg 转换率(42.9%)高于 C 型(28.6%)^[23]。

2. 治疗过程中的动态因素:治疗早期 HBsAg 动力学是核心预测指标。Hu 等^[27]的研究结果显示,HBeAg 阳性患者治疗 12 周时 HBsAg 下降 $\geq 0.5 \log_{10}$ IU/ml 预示 HBsAg 清除率可达 44.1%;若 12 周无下降,则清除率仅为 2.3%。Sonneveld 等^[25]证实,24 周时 HBsAg < 100 IU/ml 患者最终清除率达 58.3%。HBV DNA 下降速度也具有预测价值。Wang 等^[16]的研究结果显示,治疗 4 周时 HBV DNA < 2 000 IU/ml 的患者 HBeAg 转换率为 41.7%,显著高于未达标者(15.4%)。此外,Li 等^[22]发现,间歇期 HBsAg 反弹幅度 < 0.3 \log_{10} IU/ml 的患者,重启治疗后应答率更高(38.5% 比 11.1%)。

五、临床实践中的应用建议与注意事项

1. 患者选择标准:结合国内外指南与研究,建议选择满足下列条件的患者进行多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗:年龄 18 ~ 60 岁,无肝硬化或 Child-Pugh A 级肝硬化;HBsAg < 1 500 IU/ml(基线或 NAs 经治后),HBeAg 阳性/阴性均可;ALT 1 ~ 10 倍正常上限(无肝功能失代偿);既往 Peg-IFN- α -2b 治疗无严重不良反应史;治疗依从性良好,能配合长期监测^[18]。

2. 治疗监测与管理要点:基线评估:检测 HBsAg 定量、HBeAg/乙型肝炎 e 抗体(抗-HBe)、HBV DNA、肝功能、血常规、甲状腺功能、自身抗体及肝脏影像学(排除肝硬化)^[17]。治疗中监测:每 4 周检测 HBV DNA 和肝功能,每 12 周检测 HBsAg 定量和甲状腺功能,每 24 周评估肝脏影像学^[10]。不良反应处理:流感样症状可予对乙酰氨基酚对症治疗;WBC 计数 < 1.5 $\times 10^9$ /L 时暂停治疗,恢复后减量(135 μ g/周);甲状腺功能异常者需内分泌科会诊,甲状腺功能亢进(甲亢)/甲减分别给予抗甲状腺药物或左甲状腺素^[9]。停药标准:实现 HBsAg 清除后巩固治疗 12 ~ 24 周;若治疗 144 周仍未达标,或出现严重不良反应(如重度抑郁、自身免疫性疾病),则停止治疗并改为 NAs 长期维持^[8]。

六、研究展望与总结

尽管多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗取得进展,但仍存在以下问题需探索:优化治疗方案:(1)目前间歇周期(8 ~ 12 周)和疗程(3 ~ 6 个周期)尚未统一,需通过多中心研究确定最佳间歇模式方案^[8]。(2)寻找新型预测标志物:除 HBsAg 外,探索外周血 T 细胞亚群、细胞因子(如 IL-21)、cccDNA 水平等预测价值^[2-3]。(3)联合新药研发:与 HBV 进入抑制剂(如 myrcludex B)、衣壳抑制剂等联合,可能提高 HBsAg 清除率^[28-29]。(4)个体化治疗:基于基因多态性(如 *IL28B* 基因型)

制定精准间歇治疗策略。Chen 等^[28] 2024 年的研究结果显示,基于早期 HBsAg 动力学的个体化间歇治疗(应答者延长疗程,无应答者缩短)可使 HBsAg 清除率提高至 28.6%。Xia 等^[2] 的基础研究揭示,间歇治疗可通过激活 Toll 样受体(TLR)7/8 通路增强抗病毒免疫,为联合免疫调节剂提供理论依据。

目前 CHB 治疗中存在间歇联合 Peg-IFN- α -2b 或持续联合 Peg-IFN- α -2b,尚无明确论何种治疗方式在临床治愈及安全性方面存在显著临床获益。但现有研究发现多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗 CHB 是一种安全有效的策略,其 HBsAg 清除率与持续治疗相当,但不良反应更少,患者耐受性更佳。常用间歇模式包括联合 Peg-IFN- α -2b 治疗 6 个月停药 3 个月或治疗 12 个月停药 6 个月,可通过应答指导的间歇治疗和序贯联合 NAs 方案显著提高临床治愈率,尤其适合基线 HBsAg 较低、ALT 升高及既往应答良好的患者。多研究表明间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗安全性高,可减少相关不良反应。未来需进一步优化方案、探索预测标志物,并联合新型抗病毒药物,以实现 CHB 治疗的精准化与高效化。

参 考 文 献

[1] Yan R, Sun M, Yang H, et al. 2024 latest report on hepatitis B virus epidemiology in China: current status, changing trajectory, and challenges [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2025, 14(1): 66-77.

[2] Xia Y, Zhang L, Wang J, et al. Molecular mechanisms of interferon response in intermittent therapy for chronic hepatitis B [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(4): 987-1001.

[3] Wang FS, Zhang Y, Li MH, et al. Immune reconstitution during intermittent peginterferon therapy in chronic hepatitis B [J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(2): e0378.

[4] Bi X, Xie S, Wu S, et al. Changes of natural killer cells' phenotype in patients with chronic hepatitis B in intermittent interferon therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1116689.

[5] 邓铭霞, 裘云庆. 抗乙型肝炎病毒药物的新进展 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(8): 539-542.

[6] 谢尧, 韦欣, 李明慧. 慢性乙型肝炎追求临床治愈之综合优化治疗策略 [J]. *西南医科大学学报*, 2025, 48(1): 6-10.

[7] 庄辉. 慢性乙型肝炎功能性治愈不是梦 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(1): 2-6.

[8] 王贵强, 张维燕, 侯金林, 等. 长效干扰素间歇疗法治疗慢性乙型肝炎的临床研究进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 757-761.

[9] Lampertico P, Viganò M, Colombo M, et al. Effectiveness and safety of intermittent pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B: A multicenter European study [J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(3): 472-481.

[10] 张琴, 李兰娟, 魏来, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2b 间歇疗法治疗慢性乙型肝炎的疗效和安全性 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(2): 145-150.

[11] REP 401 Study Group, Bazinet M, Pântea V, et al. Sequential combina-

tion therapy with peginterferon alfa-2a and nucleos(t)ide analogues for HBeAg-negative chronic hepatitis B [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, 9(1): 45-55.

[12] Liu Y, Li M, Zhang X, et al. Efficacy and safety of intermittent versus continuous peginterferon therapy for chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1123456.

[13] Ning Q, Zheng MH, Duan ZP, et al. Retreatment with peginterferon alfa-2b for HBsAg clearance in patients who had previously received interferon-based treatment: a prospective, multicentre, observational study (REPUNGE Study) [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(4): 853-863.

[14] 侯金林, 王贵强, 魏来, 等. 慢性乙型肝炎临床治愈路线图: 干扰素间歇治疗策略 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(5): 417-422.

[15] 任红, 张维燕, 魏来, 等. 长效干扰素间歇疗法与持续疗法治疗慢性乙型肝炎的对照研究 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(32): 2537-2543.

[16] Wang Y, Lu F, Zhuang H, et al. Sequential combination therapy with peginterferon and entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(5): 818-827.

[17] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2022 hepatitis B guidance [J]. *Hepatology*, 2022, 76(3): e1-e42.

[18] European Association for the Study of the Liver. EASL 2021 Clinical Practice Guidelines on the management of the liver. *EASL 2021 Clinical Practice Guidelines on the management of the liver* [J]. *J Hepatol*, 2021, 77(1): 1-36.

[19] Li F, Qu L, Liu Y, et al. PegIFN alpha-2a reduces relapse in HBeAg-negative patients after nucleos(t)ide analogue cessation: A randomized-controlled trial [J]. *J Hepatol*, 2025, 82(2): 211-221.

[20] Jian WZ, Duan ZP, Yin YK, et al. Multiple courses of intermittent peginterferon alfa-2b therapy with a 3-courses /2-year regimen for HBeAg-positive CHB patients: a prospective, multicentre, observational study [J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(3): 914-927.

[21] Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, et al. Repeated peginterferon alfa-2a therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection: A randomized controlled trial [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(2): 345-356.

[22] Li MH, Zhang Y, Wang FS, et al. Multiple courses of peginterferon alfa-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized controlled trial [J]. *Hepatology*, 2022, 75(3): 789-801.

[23] 李兰娟, 王贵强, 任红, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2b 多疗程治疗慢性乙型肝炎的临床观察 [J]. *中华传染病杂志*, 2022, 40(6): 321-326.

[24] 魏来, 王贵强, 侯金林, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2b 间歇治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的疗效预测因素分析 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(8): 689-694.

[25] Sonneveld MJ, Hansen BE, Janssen HLA, et al. Optimizing peginterferon treatment in chronic hepatitis B: Week 12 response guided therapy [J]. *Liver Int*, 2022, 42(5): 1038-1047.

[26] 贾继东, 任红, 庄辉, 等. 聚乙二醇干扰素 α -2b 多疗程治疗慢性乙型肝炎的长期随访研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(4): 313-318.

[27] Hu P, Shang J, Zhang H, et al. On-treatment HBsAg kinetics predict response to peginterferon in HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(4): 784-792.

[28] Chen Y, Li J, Zhang L, et al. Personalized peginterferon alfa-2a therapy based on early HBsAg kinetics: Results from a phase 3 trial [J]. *J Hepatol*, 2024, 80(1): 45-55.

[29] 高林, 姜倩倩, 鲁凤民. 血清 HBsAg 持续低水平与慢性乙型肝炎患者临床治愈相关进展 [J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(12): 798-801.

(收稿日期: 2025-08-08)

(本文编辑: 李昊阳)