

慢性乙型病毒性肝炎 PEG-IFN- α 再治疗疗效的临床观察

陆星羽¹ 刘敬磊¹ 黄心芮¹ 张萌萌² 陈立艳^{2*}

1. 哈尔滨医科大学 哈尔滨 150001

2. 哈尔滨医科大学附属第二医院 哈尔滨 150001

摘要: 目的: 比较既往 IFN- α 经治与初治的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 (CHB) 患者再次使用聚乙二醇干扰素 α -2b (PEG-IFN- α -2b) 的疗效差异。方法: 回顾性纳入 HBsAg < 10000 IU/ml 且 HBeAg 阴性的 CHB 患者 50 例, 分为初治组 (26 例) 和再治组 (24 例), 分析两组基线及治疗过程中 HBsAg、HBV DNA 的变化。结果: 初治组基线 HBsAg 中位数 (1115.78 IU/ml) 及 HBV DNA ($3.93 \pm 1.18 \log_{10} \text{IU/ml}$) 均显著高于再治组 (156.10 IU/ml , $P=0.0072$; $2.83 \pm 1.02 \log_{10} \text{IU/ml}$, $P=0.0213$)。治疗 12 周及 24 周时, 两组 HBsAg 下降值、下降百分比及 HBV DNA 下降值均无统计学差异。结论: 既往 IFN- α 治疗的 HBeAg 阴性 CHB 患者在停药后仍可维持长期免疫控制及病毒学应答, 其再次使用 PEG-IFN- α -2b 的疗效与初治患者相当, 且安全性良好, 不良反应可控, 耐受性高。

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; 乙肝表面抗原; 聚乙二醇干扰素

我国约有 8600 万慢性 HBV 感染者^[1], 属乙肝高发区^[2]。随着对慢性乙型肝炎 (CHB) 认知加深及世界卫生组织 2030 年防控目标的提出, 我国已扩大 CHB 抗病毒治疗适应症^[3]。临床治愈作为公认的理想治疗终点^[1-2], 可显著改善患者远期预后, 降低肝硬化、肝癌等发生风险, 但因 cccDNA 和整合 HBV DNA 的存在, 目前实现难度较大。干扰素 α (IFN- α) 是目前较有潜力实现临床治愈的药物, 然而部分患者在有限疗程内难以达到 HBsAg 清除及 HBV DNA 持续阴转, 因此 IFN- α 再治疗值得进一步研究。目前国内相关研究多集中于 IFN- α 单药或与核苷 (酸) 类似物联合/序贯治疗, 对 IFN- α 再治疗的定量研究较少。为此, 本研究对既往接受 IFN- α 治疗但未达临床治愈的患者, 再次使用聚乙二醇干扰素 α -2b (PEG-IFN- α -2b) 的疗效进行定量分析, 并与初治患者进行对比, 以评估再治疗的有效性及安全性, 为筛选优势人群、提升临床治愈率提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

纳入接受 PEG-IFN- α -2b (180 $\mu\text{g}/\text{周}$, 皮下注射) 治疗 ≥ 24 周、HBsAg < 10000 IU/ml 且 HBeAg 阴性的 CHB 患者 50 例, 按既往是否接受 IFN- α 治疗分为初治组 (26 例) 和再治组 (24 例)。

1.2 纳入标准

(1) 符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》中 CHB 的诊断标准; (2) HBsAg < 10000 IU/ml; (3) HBeAg 阴性, HBV DNA 水平不限; (4) 年龄 ≥ 18 岁; (5) PEG-IFN- α -2b 治疗 ≥ 24 周; (6) 再治组需有 IFN- α 治疗 ≥ 12 周史且末次治疗间隔 ≥ 3 个月 (7) 临床资料完整。

1.3 排除标准

(1) 合并其他病毒感染所致的肝病及酒精性肝病; (2) 合并人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 或其他病毒感染; (3) 合并肝癌或其它系统恶性肿瘤; (4) 血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平超过 10 倍正常值上限; (5) 半年内免疫抑制剂应用史; (6) 妊娠状态及干扰素禁忌症。

2 研究方案

收集患者基线、12 周和 24 周时的血常规、肝功能、肾功能、HBV 血清学标志物等指标。PEG-IFN- α -2b 用法为 180 $\mu\text{g}/\text{周}$, 每周 1 次皮下注射。

2.1 一般资料

收集入组患者性别、年龄、乙肝用药史、其他疾病史。

2.2 观察指标

(1) 基线 (以患者开始干扰素治疗为起点)、12 周、24 周的血常规、肝功能、HBV 血清学标志物和 AFP。

2.3 检测方法

血清 HBV DNA 检测下限为 30 IU/ml，检测采用宏石 SLAN 型实时荧光定量 PCR 检测仪测定。血清 HBV 标志物参考范围为：HBsAg 0–0.05 IU/ml，HBeAg 阴性： $<1S/CO$ ，乙型肝炎 e 抗体（Hepatitis Be Antibody, HBeAb）阴性： $>1S/CO$ ，检测采用雅培 I2000 型全自动化学发光免疫分析仪测定。

肝功能中 ALT 参考范围为 7–40 U/L，天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase, AST）参考范围为 13–35 U/L，总胆红素（Total bilirubin, TBIL）参考范围为 1.6–20.6 umol/L，肾功能中肌酐（Creatinine, Cr）参考范围为 57.0–97.0 umol/L，检测均采用罗氏 Modular DPP 全自动生化分析仪速率法测定。

血细胞分析中白细胞（white blood cell, WBC）参考范围为 $4.0\text{--}10.0 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板（platelet, PLT）参考范围为 $100\text{--}300 \times 10^9/\text{L}$ ，检测采用贝克曼库尔特 LH750 型全自动血液分析仪电阻抗法测定。AFP 参考范围为 0.89–8.78 ng/ml，检测采用雅培 I2000 型全自动化学发光免疫分析仪测定。

疗效判断标准

(1) HBsAg 血清学清除：HBsAg $<0.05\text{IU/ml}$ 且 HBV DNA 检测不到；(2) HBsAg 血清学转换：HBsAg $<0.05\text{IU/ml}$ 且 HBeAb $> 10\text{ IU/ml}$ 。

4 药物不良反应统计

记录类流感样症状、白细胞减少、血小板下降、甲状腺功能亢进等不良反应。

5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示，组间比较采用独立样本 t 检验或方差分析。非正态分布的计量资料采用中位数及四分位数 [M (P25, P75)] 表示，组间比较采用秩和检验。分类计数资料以频数及构成比进行统计描述，组间比较用卡方检验或 Fisher 确切概率法， $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

6 结果

经门诊病例筛查及电话回访后本研究共纳入 50 例符合入选条件的 HBeAg 阴性的 CHB 患者，依据既往是否应用过干扰素分为初治组（26 例）和再治组（24 例）。

(1) 初治组与再治组的基线资料比较

共纳入 50 例患者，初治组 26 例，再治组 24 例。两组性别、年龄、NAs 状态等基线资料无显著差异。初治组基线 HBsAg 中位数为 1115.78 IU/ml，显著高于再治组的 156.10 IU/ml ($P=0.0072$)；初治组 HBV DNA 为 $3.93 \pm 1.18 \log_{10}$ IU/ml，高于再治组的 $2.83 \pm 1.02 \log_{10}$ IU/ml ($P=0.0213$)。

(2) 依据基线 HBsAg 定量进行分层比较

按基线 HBsAg 水平分层（< 100、100–1500、1500–10000 IU/ml）后，各层内两组基线指标无统计学差异。治疗 12 周和 24 周时，两组 HBsAg 下降值、下降百分比及 HBV DNA 下降值均无统计学差异。

表 1 两组患者的基线资料比较

一般资料	初治组 (n=26)	再治组 (n=24)	P
性别（男 / 女）	19/7	14/10	0.2715
NAs 状态（单药 / 联合）	21/5	19/5	1.0000
年龄（岁）	38.00(34.00–49.00)	45.00(39.00–50.50)	0.0819
HBsAg (IU/ml)	1115.78(292.02–2642.13)	156.10(36.25–998.22)	0.0072
HBVDNA(\log_{10} IU/ml)	3.93 ± 1.18	2.83 ± 1.02	0.0213
WBC (×10 ⁹ /L)	5.30(4.40–6.60)	5.50(3.85–6.70)	0.7563
PLT (×10 ⁹ /L)	192.27 ± 50.37	189.90 ± 55.15	0.8801
ALT (U/L)	29.00(19.00–44.00)	24.50(11.00–31.00)	0.1138
AST (U/L)	22.00(19.00–33.00)	20.50(17.50–25.95)	0.3944
TP (g/L)	77.83 ± 4.55	77.92 ± 5.10	0.9489
ALB (g/L)	47.80(46.40–49.00)	49.00(46.75–51.15)	0.0889
TBIL (umol/ml)	11.80(10.00–15.00)	10.60(8.85–16.10)	0.5286
Cr (umol/ml)	66.86 ± 16.58	73.33 ± 9.86	0.3114
AFP (ng/ml)	2.68(1.80–3.75)	2.44(1.68–3.44)	0.6222

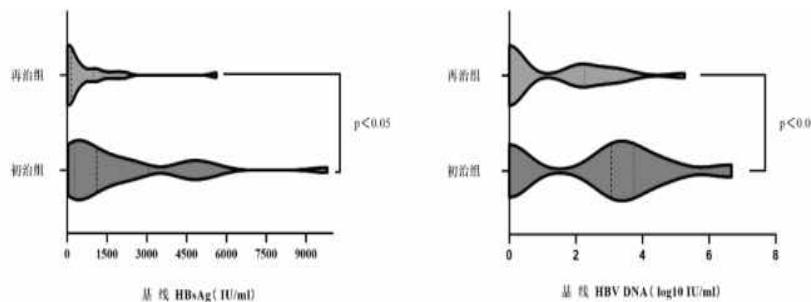


图 1 两组患者基线 HBsAg 及 HBV DNA 分布情况

表 2 基线 HBsAg < 100 IU/ml

变量	初治组 (n=4)	再治组 (n=10)	t	P 值
基线 HBsAg (IU/ml)	44.07 ± 19.65	30.74 ± 30.66	0.7953	0.4419
基线 HBV DNA (log10 IU/ml)	1.58 ± 1.83	0.40 ± 0.84	1.7097	0.1130
12 周 HBsAg	8.13 ± 9.47	10.13 ± 12.70	-0.2789	0.7855
12 周 HBsAg 下降数值	35.94 ± 19.45	23.67 ± 24.46	0.8797	0.3978
12 周 HBsAg 下降百分比	80.27 ± 23.06	72.59 ± 24.04	0.5376	0.6016
12 周 HBV DNA	0.63 ± 1.27	0.60 ± 0.97	0.0554	0.9568
12 周 HBV DNA 下降值	-0.95 ± 1.56	0.20 ± 1.14	-1.5476	0.1477
24 周 HBsAg	13.35 ± 17.76	8.60 ± 14.11	0.5310	0.6051
24 周 HBsAg 下降数值	30.72 ± 19.53	23.33 ± 26.29	0.5041	0.6233
24 周 HBsAg 下降百分比	71.03 ± 32.27	83.01 ± 28.34	-0.6891	0.5039
24 周 HBV DNA	0.00 ± 0.00	0.20 ± 0.63	-0.6172	0.5486
24 周 HBV DNA 下降值	-1.58 ± 1.83	-0.20 ± 1.14	-1.7421	0.1070

表 3 基线 HBsAg 100–1500 IU/ml

变量	初治组 (n=11)	再治组 (n=10)	t	P 值
基线 HBsAg (IU/ml)	655.98 ± 386.53	549.56 ± 387.87	0.6291	0.5368
基线 HBV DNA (log10 IU/ml)	1.65 ± 1.92	1.00 ± 1.32	0.8861	0.3867
12 周 HBsAg	353.68 ± 376.30	250.20 ± 235.39	0.7461	0.4647
12 周 HBsAg 下降数值	320.74 ± 219.57	334.95 ± 253.26	-0.1378	0.8919
12 周 HBsAg 下降百分比	60.69 ± 35.66	70.19 ± 41.23	-0.5661	0.5779
12 周 HBV DNA	0.58 ± 1.00	0.41 ± 0.86	0.4265	0.6745
12 周 HBV DNA 下降值	-1.07 ± 2.32	-0.60 ± 1.53	-0.5413	0.5946
24 周 HBsAg	235.36 ± 304.36	169.30 ± 183.24	0.5946	0.5591
24 周 HBsAg 下降数值	420.62 ± 307.67	402.59 ± 291.08	0.1376	0.8920
24 周 HBsAg 下降百分比	69.07 ± 31.51	79.55 ± 23.66	-0.8538	0.4039
24 周 HBV DNA	0.60 ± 1.02	0.24 ± 0.77	0.8832	0.3881
24 周 HBV DNA 下降值	-1.05 ± 1.95	-0.76 ± 1.19	-0.4087	0.6874

表 4 基线 HBsAg 1500–10000 IU/ml

变量	初治组 (n=11)	再治组 (n=4)	t	P 值
基线 HBsAg (IU/ml)	4100.59 ± 2360.04	2799.94 ± 1901.89	0.9846	0.3428
基线 HBV DNA (log10 IU/ml)	3.85 ± 1.87	3.57 ± 1.25	0.2754	0.7874
12 周 HBsAg	2022.25 ± 1413.26	2906.17 ± 3873.31	-0.6650	0.5186
12 周 HBsAg 下降数值	2078.34 ± 1964.01	1437.91 ± 579.40	0.5437	0.5966
12 周 HBsAg 下降百分比	45.07 ± 28.42	55.00 ± 38.64	-0.5021	0.6247
12 周 HBV DNA	1.14 ± 1.37	0.54 ± 1.08	0.7807	0.4490
12 周 HBV DNA 下降值	-2.72 ± 1.57	-3.03 ± 1.68	0.3402	0.7392
24 周 HBsAg	1899.89 ± 1780.65	1230.07 ± 1041.11	0.6996	0.4965
24 周 HBsAg 下降数值	2200.70 ± 1884.42	1569.87 ± 1177.91	0.6185	0.5469
24 周 HBsAg 下降百分比	50.33 ± 32.71	56.40 ± 30.52	-0.3224	0.7523
24 周 HBV DNA	0.76 ± 1.05	1.72 ± 1.17	-1.5130	0.1542
24 周 HBV DNA 下降值	-3.10 ± 1.54	-1.86 ± 2.31	-1.2136	0.2465

(3) 初治组及再治组不同分层间纵向比较

对不同分层的两组患者进行纵向比较,结果显示,12周及24周时初治组与再治组的HBsAg下降百分比无统计学

差异,但两组中HBsAg下降百分比均与基线HBsAg水平呈负相关(表5、表6)。

表 5. 初治组不同层组纵向比较

HBsAg 下降百分比	<100 IU/ml (n=4)	100–1500 IU/ml(n=11)	1500–10000IU/ml(n=11)	F	P
12 周	80.27 ± 23.06	60.69 ± 35.66	45.07 ± 28.42	1.9936	0.1591
24 周	71.03 ± 32.27	69.07 ± 31.51	50.33 ± 32.71	1.1455	0.3355

表 6. 再治组不同层组纵向比较

HBsAg 下降百分比	<100 IU/ml (n=10)	100–1500 IU/ml(n=10)	1500–10000IU/ml(n=4)	F	P
12 周	72.59 ± 24.04	70.19 ± 41.23	55.00 ± 38.64	0.2977	0.7459
24 周	83.01 ± 28.34	79.55 ± 23.66	56.40 ± 30.52	1.4802	0.2504

(4) 药物不良反应统计

90% (45/50) 的患者在治疗初期出现类流感样症状（初治组 53.33%，再治组 46.67%），对症治疗后均缓解。截至 24 周，84% (42/50) 出现白细胞减少和 / 或血小板下降（初治组 54.76%，再治组 45.24%）；60% (30/50) 出现肝功能异常（初治组 60%，再治组 40%）。所有不良反应经对症处理后均未影响继续治疗。

讨论 随着世界卫生组织 2030 年消除乙肝目标的提出，以及我国《扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见》的发布，慢性乙型肝炎抗病毒治疗范围不断扩大，有研究表明实现 HBsAg 血清学清除可恢复 HBV 特异性免疫应答^[4]，并显著降低肝内 cccDNA 和整合 HBV DNA 检出率^[5]，从而改善临床结局。目前我国已批准用于 CHB 的抗病毒药物中，PEG-IFN- α -2b 在具有直接抗病毒作用的同时兼具免疫调节的作用，与 NAs 相比，可打破免疫耐受，促进 HBeAg 及 HBsAg 血清学转化。有研究表明经过 1 年的 PEG-IFN- α 治疗，结束时总体 HBsAg 血清学清除率为 2–3%^[6]，即有限疗程内仅 2–3% 患者实现 HBsAg 清除。因此亚太临床实践指南^[2]推荐 IFN- α 复治，然而目前 IFN- α 再治疗发挥作用的机制尚未完全阐明，虽然有研究表明 IFN- α 再治疗仍可获得 IFN- α 的持续反应^[13]，但是并非定量分析，本研究纳入 50 例 HBeAg 阴性、HBsAg < 10000 IU/ml 患者，分为初治组与再治组，分析其基线与 12、24 周 HBV 血清学标志物变化。

研究发现，再治组中 83.33% 患者基线 HBsAg < 1500 IU/ml，显著高于初治组的 57.70%。24 周治疗结束后，再治组 HBsAg 清除率为 7 例，其中 6 例基线 HBsAg < 100 IU/ml；初治组为 3 例，其中 2 例基线 < 100 IU/ml。再治组基线 HBsAg 及 HBV DNA 水平均显著低于初治组，考虑与 IFN- α 的免疫调节作用相关，研究显示血清 HBsAg 水平取决于 HBV 复制与宿主免疫之间的平衡^[2]，而 HBV DNA 浓度则可能与 T 细胞反应强度相关^[7–8]，与未接受过 IFN- α

治疗的患者相比，既往接受过 IFN- α 治疗的患者可恢复部分固有（非特异性）免疫和适应性（特异性）免疫^[9–10]。

本研究依据基线 HBsAg 水平对两组进行分层比较，分层后 100–1500 IU/ml 层组间人数均等，且研究认为 HBsAg < 1500 IU/ml 为应用干扰素治疗的优势人群^[1]，分层后应用统计学对各层组间的再治组与初治组基线 HBsAg、HBV DNA 定量进行统计分析，HBsAg 100–1500 IU/ml 层组再治组基线 HBsAg 水平、HBV DNA 定量均低于初治组，但是在后续的疗效对比中观察到 12 周及 24 周时再治组与初治组 HBsAg 下降数值相当，再治组 HBsAg 下降百分比则高于初治组。机制是在 IFN- α 治疗过程中，NK 细胞的杀伤亚群被消耗，在停用一段时间后，NK 细胞亚群数量逐渐恢复^[11–12]，本实验也证明 IFN- α 再治疗可进一步激活免疫应答，逐渐增强机体的免疫控制。

本研究中，对入组患者进行电话回访及相关临床数据收集，患者表示相关不良反应在给予对症治疗后可获得改善，并耐受后续的干扰素治疗，并且以上不良反应均未达到停药或调整治疗剂量的标准，本研究显示 PEG-IFN- α -2b 再治疗不会增加不良反应的发生率。近期有研究表明，与应用 NAs 治疗的 CHB 患者相比应用干扰素治疗的 CHB 患者具有更高的生活质量，并且干扰素治疗可能与改善 CHB 患者的生活质量相关^[14]。综上所述，IFN- α 经治患者停药后仍维持较低 HBsAg 与 HBV DNA 水平，再治疗可获得与初治相当的病毒学应答与 HBsAg 下降效果，提示符合适应症的经治患者应积极接受 PEG-IFN- α -2b 再治疗。

参考文献：

- [1] 尤红, 王福生, 李太生, 孙亚蒙, 徐小元, 贾继东, 南月敏, 王贵强, 侯金林, 魏来, 段钟平, and 庄辉. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版). 实用肝脏病杂志, 2023. 26(03): p. 457–478

- [2] Sarin, S.K., M. Kumar, G.K. Lau, Z. Abbas, H.L. Chan,

C.J. Chen, D.S. Chen, H.L. Chen, P.J. Chen, R.N. Chien, A.K. Dokmeci, E. Gane, J.L. Hou, W. Jafri, J. Jia, J.H. Kim, C.L. Lai, H.C. Lee, S.G. Lim, C.J. Liu, S. Locarnini, M. Al Mahtab, R. Mohamed, M. Omata, J. Park, T. Piratvisuth, B.C. Sharma, J. Sollano, F.S. Wang, L. Wei, M.F. Yuen, S.S. Zheng, and J.H. Kao, Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*, 2016. 10(1): p. 1–98.

[3] 中华医学会肝病学分会，扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见 中华肝脏病杂志 ,2022. 30(2): p. 131–136.

[4] Boni, C., D. Laccabue, P. Lampertico, T. Giuberti, M. Viganò, S. Schivazappa, A. Alfieri, M. Pesci, G.B. Gaeta, G. Brancaccio, M. Colombo, G. Missale, and C. Ferrari, Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology*, 2012. 143(4): p. 963–73.e9.

[5] Gan, W., N. Gao, L. Gu, Z. Mo, X. Pang, Z. Lei, and Z. Gao, Reduction in Intrahepatic cccDNA and Integration of HBV in Chronic Hepatitis B Patients with a Functional Cure. *J Clin Transl Hepatol*, 2023. 11(2): p. 314–322.

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

[7] Nishio, A., F.J. Bolte, K. Takeda, N. Park, Z.X. Yu, H. Park, K. Valdez, M.G. Ghany, and B. Rehermann, Clearance of pegylated interferon by Kupffer cells limits NK cell activation and therapy response of patients with HBV infection. *Sci Transl Med*, 2021. 13(587).

[8] Jiang, P., H. Jia, X. Qian, T. Tang, Y. Han, Z. Zhang, L. Jiang, Z. Yu, L. Zheng, G. Yu, H. Cai, S. Zhang, X. Zhang, J. Gu, C. Ye, L. Yang, Y. Lu, H. Liu, X. Lu, C. Jin, Y. Ren, M. Lu, L. Xu, J. Yu, X. Jin, Y. Yang, and P. Qian, Single-cell RNA sequencing

reveals the immunoregulatory roles of PegIFN- α in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2024. 79(1): p. 167–182.

[9] Jeng, W.J. and A.S. Lok, Should Treatment Indications for Chronic Hepatitis B Be Expanded? *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021. 19(10): p. 2006–2014.

[10] Wong, G.L.H., E. Gane, and A.S.F. Lok, How to achieve functional cure of HBV: Stopping NUCs, adding interferon or new drug development? *J Hepatol*, 2022. 76(6): p. 1249–1262.

[11] Bi, X., S. Xie, S. Wu, W. Cao, Y. Lin, L. Yang, T. Jiang, W. Deng, S. Wang, R. Liu, Y. Gao, G. Shen, M. Chang, H. Hao, M. Xu, X. Chen, L. Hu, Y. Lu, L. Zhang, Y. Xie, and M. Li, Changes of natural killer cells' phenotype in patients with chronic hepatitis B in intermittent interferon therapy. *Front Immunol*, 2023. 14: p. 1116689.

[12] Yang, X., K. Zhang, Q. Xu, X. Shu, Z. Mo, D. Xie, Z. Gao, and H. Deng, Interferon add-on therapy increased clinical cure significantly for interferon-experienced chronic hepatitis B patients with low HBsAg. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 997608.

[13] Yin, G.Q., K.P. Chen, and X.C. Gu, Heterogeneity of immune control in chronic hepatitis B virus infection: Clinical implications on immunity with interferon- α treatment and retreatment. *World J Gastroenterol*, 2022. 28(40): p. 5784–5800.

[14] Zhang, M., M. Wan, W. Wang, S. Lin, and X. Zhang, Effect of interferon therapy on quality of life in patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep*, 2024. 14(1): p. 2461.

作者简介：第一作者 陆星羽 女 汉族 黑龙江省鹤岗市硕士研究生 哈尔滨医科大学附属第二医院

通讯作者：陈立艳 女 汉族 黑龙江省哈尔滨市 博士研究生 哈尔滨医科大学附属第二医院 主任医师 肝病

基金项目：吴阶平医学基金 聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型病毒性肝炎疗效观察