

慢性乙型肝炎功能治愈可预测性及持续性分析

温朝竟, 石小枫*

重庆医科大学附属第二医院, 病毒性肝炎研究所、感染病科, 传染病分子生物学教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年10月28日; 录用日期: 2023年11月23日; 发布日期: 2023年11月30日

摘要

HBsAg清除作为慢性乙肝理想的治疗终点能显著减少肝硬化、肝癌以及肝源性死亡的发生风险。然而, 极少的患者能获得功能治愈(HBsAg清除), 且不同的治疗方式及疗程也是影响功能治愈的重要因素。自发性及NAs诱导的HBsAg清除在慢性乙肝人群中极为罕见, 而基于Peg-IFN的治疗能有效提高HBsAg清除率, 故识别HBsAg清除的优势人群能挑选更适合的治疗人群、提高慢性乙肝功能治愈。此外, HBsAg清除后的持久性和临床结局已成为研究人员和临床医生关注的热点。故本文从慢性乙型肝炎功能治愈的可预测性、持久性以及预后等方面展开论述。

关键词

慢性乙型肝炎, 功能治愈, HBsAg清除

Predictability and Durability of Functional Cure for Chronic Hepatitis B

Chaojing Wen, Xiaofeng Shi*

Key Laboratory of Molecular Biology for Infectious Diseases, Ministry of Education, Institute for Virus Hepatitis and Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Oct. 28th, 2023; accepted: Nov. 23rd, 2023; published: Nov. 30th, 2023

Abstract

HBsAg clearance, as an ideal treatment endpoint for chronic hepatitis B, can significantly reduce the risk of cirrhosis, liver cancer and liver-derived death. However, a few patients can achieve

*通讯作者。

functional cure (HBsAg clearance), different treatment methods and courses are also important factors affecting functional cure. Spontaneous and NAs-induced HBsAg clearance is extremely rare in people with chronic hepatitis B, however, Peg-IFN-based treatment can effectively improve the HBsAg clearance rate. Therefore, identifying the advantaged population of HBsAg clearance can select more suitable patients and improve the functional cure of chronic hepatitis B. In addition, the durability of and clinical outcomes after HBsAg clearance has become a focus of researchers and clinicians. Therefore, this article discusses the predictability, durability and prognosis of functional cure in chronic hepatitis B virus.

Keywords

Chronic Hepatitis B Virus, Functional Cure, HBsAg Clearance

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在不进行抗病毒治疗的情况下有 30%~40%的慢乙肝患者最终将发生肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)或肝硬化[1], 故目前乙肝的治疗目标为消灭 HBV 感染并降低肝硬化和 HCC 的发生风险, 改善患者预后[2]。HBsAg 作为 HBV 感染重要的血清学标志物之一, 反应了 HBV DNA 整合基因组的转录活性, 能识别慢乙肝疾病阶段, 预测潜在的 HBsAg 血清学清除及肝脏相关并发症的发生风险[3] [4] [5]。尽管目前的口服抗病毒药物能在许多患者中实现病毒抑制、转氨酶水平正常和血清中 HBeAg 血清学转化等, 但由于 HBsAg 的清除通常与肝脏疾病活动或疾病进展的显著减少以及 HCC 的发生率降低有关, 故国际的相关指南将 HBsAg 的清除作为理想的抗病毒治疗终点[1] [2]。探寻 HBsAg 清除的预测因素, 筛选 HBsAg 清除的优势人群, 明确功能治愈持续性为现在研究热点。目前, 有大量关于慢乙肝功能治愈的预测、功能治愈后持续性及其预后的研究, 本文将利用全球专家对于慢乙肝功能治愈的研究成果就上述内容进行论证。

2. HBsAg 清除的相关预测因素

2.1. 自发性 HBsAg 清除的预测因素

慢性乙型肝炎患者在获得自发 HBsAg 清除后有良好的预后[6], 然而自发性的 HBsAg 清除在慢乙肝人群中极为罕见, 每年的发生率仅约为 1%~2% [7] [8]。而年龄、性别、HBV 基因型、种族、是否合并脂肪肝或肝硬化等都与 HBsAg 清除有相应的关系。在一项血清 HBsAg 水平对自发性 HBsAg 血清学清除影响的荟萃分析中[9], 共纳入有 6 个相关研究, 6 项研究均来自亚洲, 共 3859 名慢性 HBV 感染未经治疗的患者, 其中有 919 名患者(23.8%)检测到自发 HBsAg 血清清除, 低水平 HBsAg 的患者有 606 名(51.4%), 最终结果提示较低的 HBsAg 水平能显著预测 HBsAg 自发清除($P < 0.01$), 但未对具体的 cut-off 值进行定义。一项纳入 11,264 的大型队列研究也认为基线低 HBsAg 对自发的 HBsAg 清除有好的预测作用[10], 尤其是对于 $HBsAg \leq 200$ 甚至更低的患者, 若此类患者 2 年内甚至 1 年内 HBsAg 下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml, HBsAg 自发清除的阳性预测率(Positive Predictive Value, PPV)可达到 97%以上, 且不同的研究均提示基线 $HBsAg \leq 100$ IU/ml 是极强的自发 HBsAg 清除的因素。而在长期的随访中发现 HBsAg 的预测效

果明显优于 HBV DNA, 但 HBsAg 的预测能力也受基线时 HBV 病毒载量影响, 在病毒载量较高的人群中效果较弱, 在病毒检测不到的人群中预测效果最强[11] [12] [13] [14] [15]。除此之外, 在免疫清除期的开始, HBeAg 血清转换的年龄以及血清 IL-10 和 IL-12 水平也可以预测自发性 HBsAg 血清转换[16]。

总的来说, HBsAg ≤ 100 IU/ml、HBeAg 阴性、低 HBV DNA 水平人群有更高的自发 HBsAg 清除的可能, 其中低水平的 HBsAg 比低水平的 HBV DNA 有更高的预测价值。

2.2. NAs 治疗所致 HBsAg 清除的预测因素

核苷类似物(Nucleoside analogs, NAs)的出现对于慢乙肝患者来说是一项革命性的改变, 大部分患者在 NAs 治疗下可实现持续的病毒学抑制, 从而逐渐降低 HBsAg 水平, 改善肝脏纤维化程度进展。但若要达到较好的病毒抑制作用则需要长期治疗, 而在长期 NAs 治疗下 HBsAg 血清清除率仅维持在每年 0%~3%左右[17] [18]。

一项最新的多中心全球前瞻性队列对 1216 名 NAs 停药的患者进行汇总分析, 结果提示非亚裔患者、NAs 停药时更低的 HBsAg 和 HBcrAg 水平均与停药后 HBsAg 清除独立相关, 停药时 HBsAg < 10 IU/ml, 意味着极高的后续 HBsAg 清除率。而结合 HBsAg 和 HBcrAg 水平可增加对 HBsAg 清除的预测作用, 在 HBsAg > 10 IU/ml 的患者中, HBcrAg 检测不到则有更高的 HBsAg 清除可能。同时, 基因 A 型和 D 型患者 HBsAg 清除率更高[19]。其他两项回顾性研究认为除了更低的基线 HBsAg 水平, 在治疗后期明显的 HBsAg 水平下降也能预示高的 HBsAg 清除可能[20] [21]。Wai-kay Seto 在 10 年的长期随访中也发现基线更低的 HBsAg 与更大幅度的 HBsAg 下降也更能预测 HBsAg 清除, 且将基线 HBsAg < 1000 IU/mL 及治疗中 HBsAg 下降 $\geq 0.166 \log$ IU/mL/年定义为预测 HBsAg 清除的最佳 cut-off 值[20]。

Markus Cornberg 认为在 NAs 治疗获得病毒抑制后, 在 HBsAg 降低 $> 0.5 \log_{10}$ 的患者中, 干扰素诱导蛋白 10 (interferon-inducible protein-10, IP-10)水平明显更高[21], 另一项有关 IP-10 研究提示 HBsAg 清除的独立预测因素为基线 HBsAg 水平和随访第一月的 IP-10 水平, 尤其针对 HBsAg 在 100~1000 IU/mL 这个亚组, 随访第一月的 IP-10 水平是 HBsAg 消失的重要预测因子[22]。治疗结束时高的血清 CXCL13 及治疗结束时可检测到的 sPD-1 也能有效预测后续 HBsAg 清除[23] [24] [25]。

所以, 更低的 HBsAg 的水平和治疗过程中 HBsAg 的较大幅度的下降意味着更高的 HBsAg 清除可能, 尤其是对于基因 C 型、HBsAg < 1000 IU/mL 的患者。

2.3. Peg-IFN 治疗所致 HBsAg 清除的预测因素

聚乙二醇干扰素(pegylated interferon, Peg-IFN)是一种长效干扰素, 具有免疫调节及抗病毒作用[26], 是目前一线抗病毒治疗药物[27]。大量研究提示基于 Peg-IFN 的治疗有更高的 HBsAg 清除率, 在提高功能治愈率上有举足轻重的地位。由于干扰素价格较高以及用药过程可能存在的相应副作用, 仍未非常广泛的在慢乙肝人群中进行使用, 故有效识别干扰素治疗的优势人群, 找到准确预测 HBsAg 清除的指标, 从而挑选更适合的治疗人群, 对于提高慢乙肝功能治愈有极大临床意义。

2.3.1. Peg-IFN 单药治疗

针对 Peg-IFN 单药治疗有许多大样本、前瞻性的研究。在一项多中心、长期随访的队列研究中, 纳入 233 名 HBeAg 阴性的患者。该队列的患者均完成了 48 周的 Peg-IFN 治疗, 并对其进行了平均约 7.4 年的随访, 发现年纪 < 35 岁、基线 HBsAg 水平 < 1250 IU/ml、治疗 24 周 HBsAg 下降 $> 1 \log_{10}$ IU/ml、持续的治疗后病毒学反应(sustained off-treatment virological response, SVR)能有效预测后续 HBsAg 清除。并且认为结合年龄 < 35 岁及基线 HBsAg 水平 < 1250 IU/ml, 能挑选出最佳的符合 Peg-IFN 治疗的患者

[28]。同时, 陈新月及党双锁也进行了相关前瞻性大样本研究, 主要纳入的研究对象为非活动性 HBsAg 携带者(Inactive HBsAg carriers, IHCs)。他们也认为更低的基线 HBsAg 水平、治疗早期(12 周、24 周) ALT 升高 > 2 ULN 以及治疗早期 HBsAg 更大幅度的降低能更好的提示后续 HBsAg 清除[29] [30]。Sylvia M. Brakenhoff 的研究则是从抗-HBc 在 Peg-IFN 治疗中扮演的角色方向进行, 将 299 名来自多项随机对照研究 Peg-IFN 初治患者纳入该研究(Peg-IFN 使用时间在 48 周至 52 周不等)。结果显示基线更高的抗-HBc 和 HBsAg 的降低与 HBsAg 的清除有密切关系($P < 0.05$), 故高水平的抗-HBc 可能与更佳的治疗结局有关 [31]。

有研究报道乙肝核心相关抗原(Hepatitis B core related antigen, HBcrAg)水平也在 HBsAg 清除的预测方面有一定价值。欧洲肝病学会上报了一项有关确定 HBcrAg 与非活动性 HBsAg 携带者经 peg-IFN 治疗获得临床治愈的关系的研究, 纳入 39 例获得 HBsAg 清除、21 例未获得 HBsAg 清除的患者, 单因素分析显示基线、12 周以及 24 周(OR 6.955, $P = 0.008$)时 HBcrAg 均是临床治愈的有力预测因素, 采用 $Y = 219.227 - 1.269 * \text{基线 HBcrAg} - 0.994 * 12 \text{周 HBcrAg}$ 进行 HBsAg 清除的预测, AUROC 高达 0.916, 灵敏度为 93.5%, 特异性为 85.7% [32]。

2.3.2. Peg-IFN 序贯/联合 NAs 治疗

为了提高 Peg-IFN 的有效性, NAs 序贯/联合 Peg-IFN 的全新疗法逐渐进入大家视野, 这些方案基于 NAs 直接抗病毒作用能改善 Peg-IFN 免疫调节作用、从而提高反应率的假设。

New Switch 研究将 NAs 治疗的 HBeAg 阴性的患者随机分为两组, 153 人使用 Peg-IFN 治疗 48 周, 150 人使用 Peg-IFN 治疗 96 周。结果提示基于 Peg-IFN 的序贯治疗也能够提高慢乙肝的临床治愈率, 在换用 Peg-IFN 组中, 48 周和 96 周 HBsAg 清除率分别为 14.4%和 20.7%, 在对两组患者进行治疗后 48 周随访时发现, 70%以上的患者都实现了持续的 HBsAg 清除, 而且基线 HBsAg < 1500 IU/mL 的患者有更高的 HBsAg 清除可能[33]。同样, OSST 研究, 将 200 位已使用 ETV9-24 月、HBeAg < 100 PEIU/m 及 HBV DNA ≤ 1000 copies/m 的患者 1:1 随机分配到 Peg-IFN 组及 ETV 组。48 周治疗后, 序贯治疗组有 8.5% 的 HBsAg 清除率, ETV 组为 0% ($P < 0.001$)。该研究认为对于在 ETV 治疗后获得 HBeAg 转阴及 HBsAg < 1500 IU/ml、Peg-IFN 治疗 12 周时 HBsAg < 200 IU/ml 者有很高的 HBsAg 清除可能, 应推荐此类人群进行 Peg-IFN 序贯治疗。而对于那些 Peg-IFN 治疗 12 周后 HBsAg 仍 ≥ 1500 IU/ml 的患者应立即停止治疗 [34]。

北京 302 医院对 59 名 HBsAg < 1500 IU/ml 的 NAs 经治的优势患者使用 peg-IFN 治疗 48 周, 另 50 名患者继续 NAs 治疗。主要监测 12 周、24 周 HBcrAg、抗-HBc 及 HBsAg 水平。结果显示基线抗-HBc < 0.1 IU/ml 的患者 HBsAg 清除率可高达 50%, 基线抗-HBc 联合基线 HBsAg 及第 12 周 HBsAg 下降 $> 1 \log_{10}$ IU/ml 能更好的预测 HBsAg 清除[35]。

除以上一些常用的血清学指标外, 一些新型的检测指标也被证实在预测功能治愈上有一定价值。HBV 可以整合在肝细胞宿主基因组中, 整合 HBV DNA 有助于病毒蛋白质的持续产生, 给 HBsAg 清除带来困难[36] [37], 荷兰的研究团队测定了 Peg-IFN 序贯治疗的患者的整合 HBV 水平, 并分析了整合 HBV 水平与血清 HBV DNA、HBsAg 水平与临床预后的关系, 结果提示整合 HBV 水平与病毒学活性的替代标志物有密切关系, 但与 cccDNA 水平无关, 并可预测 HBsAg 清除[38]。

无论使用何种 Peg-IFN 治疗方案, 拥有更低 HBsAg 水平的患者有更高的 HBsAg 应答。对于 HBsAg < 1500 IU/ml、HBeAg 阴性的患者为 Peg-IFN 治疗的优势人群。Peg-IFN 治疗 12 周时 HBsAg < 200 IU/ml 或 HBsAg 下降 $> 1 \log_{10}$ IU/m 者后续有更高的 HBsAg 清除率。而抗-HBc、HBcrAg 也在预测 HBsAg 清除方面有一定价值。

3. 功能治愈后持续性

当 HBeAg 阳性 CHB 患者达到满意的抗病毒治疗终点时(例如实现 e 血清学转换), 临床复发率是 20%~40%, 停药后病毒学复发率可高达 80%~90%, 由于停药的安全性不确定, HBsAg 清除被推荐作为 CHB 患者的理想治疗终点[39] [40] [41]。但实现 HBsAg 清除后并不意味着一劳永逸, 仍然存在着 HBsAg 血清学逆转的可能, HBsAg 清除的持续性如何, 各种治疗方式所致的功能治愈在持续性上是否有一定的差异, 以及对于治疗的终点是单纯 HBsAg 消失还是要求 HBsAg 消失和抗-HBs 生成仍存在争议[42]。

3.1. 自发性功能治愈持续性及相关因素

目前, 对 HBsAg 清除或血清学转化后复发没有统一的定义, 大多数研究将复发定义为 HBsAg 或 HBV DNA 的再次出现, 或二者同时出现[43]。多项国内外的研究表明自发性的功能治愈能实现持续的 HBsAg 清除、HBV DNA 阴性状态。美国的一项长期队列研究, 纳入自发获得功能治愈患者 19 例, 经过约 119 个月的中位随访时间后, 19 例患者仍然维持 HBsAg 阴性状态, 未出现 HBsAg 复阳。同时, 在 19 例获得 HBsAg 消失的患者中有 9 例(47%)患者实现了表面抗原血清学转化, 在随访结束时有 14 (74%)例出现了抗-HBs, 该研究提示自发性功能治愈持续性可在一定时间内维持 100%, 这样高的持续率可能也和纳入的样本量较小有一定关系[44]。故另一项大样本研究则发现在 5 年的随访后自发的 HBsAg 清除能维持在 88.1%, 且 1 年、3 年的累计 HBsAg 清除率约为 97.8%和 95.2%, 呈现逐年下降的趋势。经过 K-M 分析得出在 HBsAg 血清学清除后一年内, 有和没有抗-HBs 的患者 HBsAg 清除的 5 年累积概率分别为 96.5% 和 85.4% ($P = 0.007$), 也就意味着如果抗-HBs 阳性, 自发的 HBsAg 血清学清除更持久[45]。

所以, 自发获得的 HBsAg 清除在 3 年内能维持在 95%以上, 若伴随抗-HBs 生成能更好的维持 HBsAg 清除状态。

3.2. NA 治疗后实现功能治愈的持续性及相关因素

目前, 对于 CHB 患者 NAs 治疗后 HBsAg 血清学清除的长期临床结果和持久性知之甚少, 一项前瞻性的队列研究对这个问题进行了较为清晰的解答。在对 5409 例服用 NAs 的 CHB 患者长达 6 年的随访后, 共有 110 名(2.03%)患者实现 HBsAg 血清学清除。而在其后三年的随访中, 共有 8 例患者出现 HBsAg 的复阳或检测得到 HBV DNA, 但由于其 HBsAg 水平(0.05~1.00 IU/mL)及 HBV DNA 水平(17~1818 IU/mL)极低, 故并未进行抗病毒治疗, HBsAg 清除 3 年的累计概率为 88.3% [46]。和上述的研究结论类似, 在 NAs 治疗后实现功能治愈的患者长时期的随访中发现 HBsAg 清除的持续率均在 90%以上[44] [45]。并且在自发和 NAs 诱导的 HBsAg 血清清除患者中, HBsAg 清除的 5 年累积概率没有统计学差异(88.1% vs. 92.2%, $P = 0.964$), 证实了 NAs 诱导的 HBsAg 清除的质量与自发发生的 HBsAg 清除一样好[47]。另一项多中心的针对亚洲人群的队列研究中, 整个研究过程中有 51 例患者获得 HBsAg 清除, 研究截止时有 6 例患者(11.8%)出现 HBsAg 复阳, 但所有 HBsAg 清除的患者 HBV DNA 均检测不到, 提示 NAs 治疗后 HBsAg 血清学逆转并不常见并且还能实现很好的病毒学抑制[47]。

抗-HBs 在 CHB 功能性治愈中的作用从未得到证实, Suárez 等人认为抗-HBs 对于 NAs 治疗后维持 HBsAg 血清学清除可能不是必需的, 抗-HBs 阳性组 HBsAg 清除的持续率约为 96.2%, 而未获得血清学转化的患者 HBsAg 清除的持续率约为 95.2% ($P = 0.934$), 故在 NAs 诱导的 HBsAg 血清清除患者中并未发现抗-HBs 呈阳性, 则 HBsAg 血清学清除更持久的现象[48]。

停止 NA 治疗之后是否需要 HBsAg 清除后的巩固治疗尚不清楚, 有人认为巩固治疗的时间并不能影响 HBsAg 清除的持续性[48], 而也有研究认为巩固治疗 ≥ 12 月与更高的持续功能治愈率相关, 但具体需要的巩固时间需要更多的研究来加以证实[45]。年龄 > 35 岁的患者发生 HBsAg 血清学逆转的风险较

低, ALT 异常的患者发生 HBsAg 血清学逆转的风险更高[49]。以上研究纳入的患者大多为亚洲人, 一项白人患者的研究中, 在 3 年的随访后仅有 1 例(1/64)接受免疫抑制剂治疗的患者 HBV DNA (22 IU/ml)可检测到, 并且没有患者出现 HBsAg 血清学逆转。54%的病例在停止治疗时检测到抗-HBs, 并在随访期间增加到 86% [48], 这样的数字似乎优于亚洲人群, 但是否具有统计学差异还需要更多的研究进行验证。

NAs 诱导的 HBsAg 清除, 在 5 年内的 HBsAg 复发率 < 10%, 证实了其与自然发生的 HBsAg 清除一样好。同时, 巩固治疗 > 半年也能降低 HBsAg 血清学逆转风险。而在该人群中目前并未发现抗-HBs 呈阳性, HBsAg 血清学清除更持久的现象。

3.3. Peg-IFN 治疗后实现功能治愈的持续性及相关因素

自发性或 NAs 治疗后的 HBsAg 血清学清除概率极低[6] [7], 但目前大量的研究认为基于 Peg-IFN 的治疗方案能有效提高 HBsAg 清除率[32] [33] [34], 对于一些极低 HBsAg 的人群, HBsAg 血清学转化概率可达到 90%以上[50]。

那么在接受 Peg-IFN 治疗, 停止治疗后功能治愈的持续性如何, HBsAg 血清学转化后的巩固治疗和 HBsAb 水平是否有助于维持功能治愈的状态。中国一项研究纳入 176 例 HBeAg 阴性慢乙肝患者, 患者均在干扰素的治疗后获得功能性治愈, 其中有 52.27%实现 HBsAg 血清学转换。随访 48 周后 86.63% (149/172)患者实现持续 HBsAg 清除。同时, 该研究也证实实现功能治愈后巩固治疗 ≥ 12 周能提高持续功能治愈率($P = 0.022$), 巩固治疗 < 12 周则有更高的 HBsAg 血清学复发风险($P = 0.014$)。除此之外, HBsAb 缺失和低 HBsAb 水平与停药后 HBsAg 血清学逆转显著相关($P = 0.011$), 故巩固治疗时间 < 12 周、HBsAb 缺失和 HBsAb 水平低是预测 HBsAg 血清学逆转的因素。而想获得持续血清学清除, HBsAb cut-off 值应 ≥ 62 mIU/mL [51]。最近的一些研究还认为治疗结束时 HBsAb ≥ 100 mIU/mL 的患者有更低的 HBsAg 逆转可能($P < 0.001$) [43] [52], 而复发的高峰时间约为治疗结束后的 52 周(8.18%), 巩固治疗 12~24 周也能有效提高 HBsAb 水平[52]。在基于 peg-IFN 治疗后 HBsAg 丢失的患者中, 大约有 70%~80%的患者在非治疗期随访期间能够维持 HBsAg 的应答。[32] [33] [53] [54]。同样, 2023 年美国肝病协会会议上一项研究表示[55], 基于 Peg-IFN 治疗获得临床秩序后继续核苷巩固治疗无明显获益。多数研究表明, 在停药后的长期随访中, HBsAg 清除是持久和安全的, 确为慢乙肝患者的最佳治疗终点。

不同的干扰素治疗方案对功能治愈的持续性并无明显差异。一项研究报道在 HBsAg 转阴 96 周后, IFN 单药组和 IFN + NA 组 HBsAg 复发率分别为 24.83% vs. 23.08% ($P = 0.70$), 在亚组分析中认为与不同的口服抗病毒药联用对治愈持续率也无明显差异($P > 0.05$)。该研究也认为基线 HBsAb 阴性是 HBsAg 血清学逆转和病毒血症复发的独立预测因素[56]。Anna S. Lok 等人认为接受 NAs 单药治疗与接受 Peg-IFN 治疗的患者均有较好的 HBsAg 清除持续性, NAs 治疗 HBsAg 持续率为 86%, 而干扰素治疗组 HBsAg 维持率为 77% [57], 其中不同的干扰素治疗方式对慢乙肝功能治愈的持续性无明显影响[58]。但也有研究认为 NAs 治疗组 HBsAg 血清学逆转率明显低于 IFN 治疗组($P < 0.001$), 且该研究大多数患者在停药 1 年内复发, 所以该研究认为对大多数患者来说, 一年的随访足够监测 HBsAg 血清学逆转[48]。不同治疗方案的复发概率是否有不同还需要更多的研究进行探讨。

目前, 一项前瞻性研究探究了一些新血清学标志物与 Peg-IFN 治疗完成后的持续性功能治愈的关系。在 Peg-IFN 治疗结束时, 总共 36 例(36/80, 45%)患者实现 HBsAg 清除, 其中 21 例(58.3%)在 24 周随访后获得持续反应(sustained response, SR), 治疗结束时 HBcrAg < 4 log₁₀ U/ml 联合 HBsAb > 2 log₁₀ IU/L 能预测 SR (PPV-100%, AUROC 0.822), 故治疗结束时低 HBcrAg 和高 HBsAb 水平能有效预测 Peg-IFN 治疗后持久功能性治愈[59]。

Peg-IFN 治疗后获得的 HBsAg 清除是持续且安全的, 不同的干扰素治疗方案对 HBsAg 清除的持续

性无明显差异。同时, 不同的核苷类药物与干扰素联用对 HBsAg 清除的持续率也无明显差异。巩固治疗 > 12 周、治疗结束时 HBsAb > 100 mIU/ml 能有效减少 HBsAg 复发。HBsAg 复发常发生在治疗结束的 52 周, 故在获得 HBsAg 清除后 1 年内需对患者进行严密的 HBsAg 血清学监测。

4. 预后

乙型肝炎的基因型和获得清除的方式可能影响着 HBsAg 的清除率, 血清 HBsAg 清除被认为是有益的, 并能够改善慢乙肝患者预后。因此, HBsAg 水平和 HBsAg 清除可能是评估慢性乙型肝炎患者预后的一个有用的生物标志物[60], 而对于慢乙肝患者最终目标则是降低 HCC 发生风险, 减少相关并发症和肝源性死亡的发生[2]。虽然 HBsAg 血清学清除后仍有获得 HCC 风险, 但这样的风险会随着 HBsAg 的降低或消失而降低[61]。

叶卓凤报道的一项在香港境内的大型队列研究, 以探究 HCC 和相关肝源性并发症及死亡的发生是否与 NAs 诱导的 HBsAg 清除有关。共有 376 例患者实现 HBsAg 清除, 17,499 例实现病毒学抑制, 在约 4.8 年的随访后, 共有 2 名(0.5%) HBsAg 血清清除的患者发展为 HCC, 603 例(3.5%)获得完全病毒抑制的患者发展为 HCC, 故 HBsAg 血清清除的患者发生 HCC 的风险低于病毒完全抑制的患者($P = 0.045$), 74 例(0.4%)病毒完全抑制患者和 1 例(0.3%) 在 NAs 治疗下清除 HBsAg 的患者死于肝脏相关原因($P = 0.708$), 故在病毒完全抑制的基础上实现 HBsAg 血清清除率的患者可能有较低的 HCC 风险, 但并不能降低肝源性死亡风险[4]。宋爱欣等人进行了一项荟萃分析, 共纳入 32 个在 HBsAg 清除后发生 HCC 的研究, 在 43,573 例 HBsAg 清除的慢乙肝患者中, 有 194 人发展为 HCC, 4.74 年的随访后 HCC 总发病率为 1.81% (15/803), 但在没有基础肝硬化的病人中, 这一比例降至 0.76%, 持续性的 HBsAg 清除与低 HCC 发生率有关。除此之外, 自发性 HBsAg 清除及 NAs 诱导后 HBsAg 清除出现 HCC 比例分别为 3.53%和 0.83%, 这一结果证明治疗后患者的 HCC 发生率明显低于自发清除率的患者[56]。但也有其他研究认为与自发的 HBsAg 清除相比 NAs 诱导后 HBsAg 清除的患者有更大的发展为 HCC 的概率(0.035% VS 0.17%), 这样的研究结果可能与在开始 NAs 治疗之前或治疗中就已经存在肝纤维化有关[62]。

HBsAg 清除后患者 HCC 的发生在 0%~4.8%之间不等, 尤其在肝硬化人群中 HCC 的发生率更是明显升高, 一项日本的研究发现在没有肝硬化证据的 HBsAg 清除的病人中没有人发生 HCC, 而在 67 例获得 HBsAg 清除的肝硬化病人中有 2 例在随访中发展为了 HCC。故在 HBsAg 清除后, 无基础肝硬化的患者 HCC 发病率显著降低[7]。肝硬化是 HCC 发病的重要危险因素, 早期获得 HBsAg 清除能有良好的临床结局。

目前对于获得 HBsAg 清除后随访时间尚未达成共识, 由于在 HBsAg 清除时年龄大于 50 岁、肝硬化、男性、合并 HCV/HDV 感染均为 HBsAg 清除后发展为 HCC 的危险因素[7] [62] [63] [64], 故周期性的通过甲胎蛋白、腹部超声监测 HCC 是十分有必要的, 指南推荐对于肝硬化患者的筛查间隔为 6 个月[65]。从经济效益的角度考虑, 对于获得 HBsAg 清除且没有上述危险因素的患者将随访时间定在 1 年左右是较为合理的[6]。

在获得 HBsAg 清除后, HCC 的发病率将大幅度降低至<1%, 但在 HBsAg 清除后发生肝硬化则会增加 HCC 发生概率。不同方式获得的 HBsAg 清除后 HCC 发生率是否有差异, 目前未达成统一定论, 需要更多的临床试验加以证实。对于获得 HBsAg 清除且无 HCC 发生高危因素的患者进行年度随访是有必要的。

5. 讨论

慢乙肝患者很难自发性或在 NAs 治疗下获得 HBsAg 清除, 基于 Peg-IFN 的治疗方案能明显提高

HBsAg 清除概率, 尤其是在经 NAs 治疗的患者中添加 Peg-IFN, 能较其他方案有更高的 HBsAg 清除率以及更低的病毒学复发率, 但不同的核苷类似物与 Peg-IFN 联用, 并未提示在 HBsAg 清除率上有明显差异。无论患者是否治疗或采用何种方案治疗, 基线的低 HBsAg 水平、低 HBV DNA 水平均是后续 HBsAg 清除的有利因素。目前 HBsAg < 1500 IU/ml、HBeAg 阴性、HBV DNA < 2000 IU/ml 为公认的治疗优势人群, 2022 年版中国慢乙肝指南也推荐对于这类优势人群使用 Peg-IFN 进行治疗[66]。在开启治疗后, 对疗效的监测也极为重要。Peg-IFN 治疗早期 HBsAg 的明显降低(HBsAg 下降 $> 1 \log_{10}$)、HBsAg < 200 IU/ml 预示后续好的治疗疗效, 而对于治疗 12 周后 HBsAg 下降 $< 1 \log_{10}$ 或 HBsAg 仍 > 1500 IU/ml 的患者, 应及时停止 Peg-IFN 治疗[32] [33]。尽管, HBV DNA、HBcrAg、抗-HBc、整合 HBV DNA、IP10 及 PD-1 等指标在预测 HBsAg 清除上有一定价值, 但许多研究依旧认为 HBsAg 水平在其中扮演着最为重要的作用。很明显, 如果仅通过 HBsAg 水平来对适合 Peg-IFN 治疗的患者进行筛选是远远不够的。所以, 一些研究也使用 HBsAg 联合抗-HBc 或其他指标的组合来增加预测的敏感度和特异度, 但这样的一些指标尚未在临床广泛使用, 缺乏更多的临床数据支持。其次, 现在所使用的血清学指标有限, 为筛选出更加合适治疗的患者, 后续仍需要研发更便捷、更灵敏的预测指标。

无论是自发的或是通过治疗后实现的 HBsAg 清除, 均有很好的持续性, 但一年内 HBsAg 复发率 $< 10\%$ 。虽然有少量研究[49]认为 NAs 诱导的 HBsAg 清除持续率优于 Peg-IFN 诱导的 HBsAg 清除, 但大多数研究[46] [47] [56] [57]仍认为自发的、NAs 诱导的或 Peg-IFN 诱导的 HBsAg 清除的持续率无统计学差异, 不同的治疗方式对功能治愈的持续性无明显影响。抗-HBs 产生后能获得更为持续的 HBsAg 血清学清除, 同时, 抗-HBs 的水平也起着重要角色, 现在认为 HBsAb ≥ 100 mIU/mL 的患者有更低的 HBsAg 逆转可能[52] [55]。其次, 延长治疗也能提高功能治愈的持续性。NAs 治疗的患者延长治疗 ≥ 12 个月, Peg-IFN 治疗的患者延长治疗 ≥ 12 周能减少 HBsAg 的复发。大部分的患者在停药 1 年内出现 HBsAg 复发, 故在 HBsAg 转阴后的 1 年内需对 HBsAg 清除的患者进行较为严密的随访。

HBsAg 清除后肝癌的发病率明显降低, 有良好的临床预后, 且基线无肝硬化者较肝硬化者有更低的 HCC 发生率。因此, 在没有肝硬化的情况下, 更早实现功能性治愈会有更好的预后。所以, HBsAg 清除应该作为目前慢乙肝患者理想的治疗目标。

一些有助于实现功能治愈的新疗法正在积极开发中, 包括 HBV 核心蛋白抑制剂、靶向 cccDNA 的药物、靶向病毒转录产物的 siRNAs 以及不同作用模式的免疫调节剂[67]。我们相信不久的将来, 这些药物单独应用或与 Peg-IFN 的联用策略, 能更明显提高功能治愈可能, 并有力地向世界卫生组织 2030 年消除病毒性肝炎的目标迈进。

参考文献

- [1] Tong, M.J., Pan, C.Q., Han, S.H.B., *et al.* (2018) An Expert Consensus for the Management of Chronic Hepatitis B in Asian Americans. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **47**, 1542-1543. <https://doi.org/10.1111/apt.14662>
- [2] Chu, C.M. and Liaw, Y.F. (2010) Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance during Chronic HBV Infection. *Antiviral Therapy*, **15**, 133-143. <https://doi.org/10.3851/IMP1497>
- [3] Mak, M.F. (2020) Use of HBsAg Quantification in the Natural History and Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology International*, **14**, 35-46. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09998-5>
- [4] Yip, T.C.F., Wong, G.L.H., Chan, H.L.Y., *et al.* (2019) HBsAg Seroclearance Further Reduces Hepatocellular Carcinoma Risk after Complete Viral Suppression with Nucleos(t)ide Analogues. *Journal of Hepatology*, **70**, 361-370. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.014>
- [5] Yeo, Y., Ho, H., Yang, H., *et al.* (2018) Factors Associated with Rates of HBsAg Seroclearance in Adults with Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, **156**, 635-646.e9.
- [6] Chen, Y., Sheen, I., Chu, C., *et al.* (2002) Prognosis Following Spontaneous HBsAg Seroclearance in Chronic Hepatitis B Patients with or without Concurrent Infection. *Gastroenterology*, **123**, 1084-1089.

- <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36026>
- [7] Arase, Y., Ikeda, K., Suzuki, F., *et al.* (2006) Long-Term Outcome after Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Patients with Chronic Hepatitis B. *The American Journal of Medicine*, **119**, e9-e16. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.033>
- [8] Chu, C.M. and Liaw, Y.F. (2007) HBsAg Seroclearance in Asymptomatic Carriers of High Endemic Areas: Appreciably High Rates during a Long-Term Follow-Up. *Hepatology*, **45**, 1187-1192. <https://doi.org/10.1002/hep.21612>
- [9] Qu, L., Liu, J., Zhang, H., *et al.* (2015) Effect of Serum Hepatitis B Surface Antigen Levels on Predicting the Clinical Outcomes of Chronic Hepatitis B Infection: A Meta-Analysis. *Hepatology Research*, **45**, 1004-1013. <https://doi.org/10.1111/hepr.12444>
- [10] Hsu, H.-Y., *et al.* (2015) The Effects of Cytokines on Spontaneous Hepatitis B Surface Antigen Seroconversion in Chronic Hepatitis B Virus Infection. *The Journal of Immunology: Official Journal of the American Association of Immunologists*, **194**, 690-696. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401659>
- [11] Chan, L.Y., Wong, L.H., Tse, C.H., *et al.* (2011) Viral Determinants of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Patients. *Journal of Infectious Diseases*, **204**, 408-414. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir283>
- [12] Liu, J., Lee, M.H., Batrla-Utermann, R., *et al.* (2013) A Predictive Scoring System for the Seroclearance of HBsAg in HBeAg-Seronegative Chronic Hepatitis B Patients with Genotype B or C Infection. *Journal of Hepatology*, **58**, 853-860. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.006>
- [13] Chen, Y.C., Jeng, W.J., Chu, C.M., *et al.* (2012) Decreasing Levels of HBsAg Predict HBsAg Seroclearance in Patients with Inactive Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Clinical Gastroenterology & Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, **10**, 297-302. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.029>
- [14] Hu, Y., Feng, Z., Liu, J., *et al.* (2016) Virological Determinants of Spontaneous Postpartum e Antigen Seroconversion and Surface Antigen Seroclearance in Pregnant Women Infected with Hepatitis B Virus. *Archives of Medical Research*, **47**, 207-213. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.06.008>
- [15] Lim, T.H., Gane, E., Moyes, C., *et al.* (2016) HBsAg Loss in a New Zealand Community Study with 28-Year Follow-Up: Rates, Predictors and Long-Term Outcomes. *Hepatology International*, **10**, 829-837. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9709-6>
- [16] Yeo, Y.H., Tseng, T.C., Hosaka, T., *et al.* (2020) Incidence, Factors, and Patient-Level Data for Spontaneous HBsAg Seroclearance: A Cohort Study of 11,264 Patients. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **11**, e00196. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000196>
- [17] Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., *et al.* (2017) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **67**, 370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- [18] Terrault, N.A., Bzowej, N.H., Brown, R.S., *et al.* (2013) Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance.
- [19] Sonneveld, M., Chiu, S., Park, J., *et al.* (2022) Probability of HBsAg Loss after Nucleo(s)tide Analogue Withdrawal Depends on HBV Genotype and Viral Antigen Levels.
- [20] Wai-Kay, S., *et al.* (2013) Reduction of Hepatitis B Surface Antigen Levels and Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Chronic Hepatitis B Patients Receiving 10 Years of Nucleoside Analogue Therapy. *Hepatology*, **58**, 923-931. <https://doi.org/10.1002/hep.26376>
- [21] Elbasiony, M., Shiha, G., El-Desoky, A.A., *et al.* (2016) Hepatitis B Surface Antigen Quantitation as a Predictor of Treatment Response in Chronic Hepatitis B. *Medical Journal of Viral Hepatitis*, **2**, 1-11.
- [22] Darling, J.M., Aerssens, J., Fanning, G., *et al.* (2011) Quantitation of Pretreatment Serum Interferon- γ -Inducible Protein-10 Improves the Predictive Value of an IL28B Gene Polymorphism for Hepatitis C Treatment Response. *Hepatology*, **53**, 14-22. <https://doi.org/10.1002/hep.24056>
- [23] Papatheodoridi, M., Hadziyannis, E., Berby, F., *et al.* (2020) Predictors of Hepatitis B Surface Antigen Loss, Relapse and Retreatment after Discontinuation of Effective Oral Antiviral Therapy in Noncirrhotic HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*, **27**, 118-126. <https://doi.org/10.1111/jvh.13211>
- [24] Xia, M., Liao, G., Chen, H., *et al.* (2019) Plasma CXCL13 Is a Predictive Factor for HBsAg Loss and Clinical Relapse after Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Treatment. *Clinical Immunology*, **198**, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.11.016>
- [25] Liao, G., Liu, Z., Xia, M., *et al.* (2022) Soluble Programmed Cell Death-1 Is a Novel Predictor of HBsAg Loss in Chronic Hepatitis B Patients When Long-Term Nucleos(t)ide Analog Treatment Is Discontinued. *Infection and Drug Resistance*, **15**, 2347-2357. <https://doi.org/10.2147/IDR.S360202>

- [26] Papatheodoridis, G.V., Cornberg, M., Xie, Q., *et al.* (2017) Incidence and Risk Prediction of Hepatocellular Carcinoma: Retrospective Analysis of the S-Collate Study. *Hepatology International*, **11**, S4.
- [27] Dusheiko, G., Zoulim, F., Esteban, R., *et al.* (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **50**, 227-242.
- [28] Lee, C.Y., Lee, S.-S., Su, C.-J., *et al.* (2018) Incidence and Predictors of HBsAg Loss after Peginterferon Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B: A Multicenter, Long-Term Follow-Up Study. *The Journal of Infectious Diseases*, **218**, 1075-1084. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy272>
- [29] Cao, Z.H., Liu, Y.L., Ma, L.N., *et al.* (2017) A Potent Hepatitis B Surface Antigen Response in Subjects with Inactive Hepatitis B Surface Antigen Carrier Treated with Pegylated-Interferon Alpha. *Hepatology*, **66**, 1058-1066. <https://doi.org/10.1002/hep.29213>
- [30] Wu, F.-P., *et al.* (2020) 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 \leq 1500 IU/mL: An Observational Study. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 148-162. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i13.1525>
- [31] Brakenhoff, S.M., de Knecht, R., Oliveira, J., *et al.* (2023) Levels of Antibodies to Hepatitis B Core Antigen Are Associated with Liver Inflammation and Response to Peginterferon in Patients with Chronic Hepatitis B. *The Journal of Infectious Diseases*, **227**, 113-122. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac210>
- [32] Li, H., Liu, L.L., Qin, L., *et al.* (2022) Low Level of HBcAg Is Beneficial to Functional Cure Obtained with Pegylated Interferon Therapy in Inactive HBsAg Carriers. *Journal of Hepatology*, **77**, S665-S939. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(22\)02034-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(22)02034-7)
- [33] Hu, P., Shang, J., Zhang, W., *et al.* (2018) HBsAg Loss with Peg-Interferon Alfa-2a in Hepatitis B Patients with Partial Response to Nucleos(t)ide Analog: New Switch Study. *Journal of Clinical & Translational Hepatology*, **6**, 25-34. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00072>
- [34] Ning, Q., Han, M., Sun, Y., *et al.* (2014) Switching from Entecavir to Peg-IFN alfa-2a in Patients with HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B: A Randomised Open-Label Trial (OSST Trial). *Journal of Hepatology*, **61**, 777-784. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.044>
- [35] Wang, W.X., Jia, R., Gao, Y.Y., *et al.* (2022) Quantitative Anti-HBc Combined with Quantitative HBsAg Can Predict HBsAg Clearance in Sequential Combination Therapy with PEG-IFN- α in NA-Suppressed Chronic Hepatitis B Patients. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 894410. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.894410>
- [36] Ferrari, C. (2015) HBV and the Immune Response. *Liver International*, **35**, 121-128. <https://doi.org/10.1111/liv.12749>
- [37] Edman, J.C., Gray, P., Valenzuela, P., *et al.* (1980) Integration of Hepatitis B Virus Sequences and Their Expression in a Human Hepatoma Cell. *Nature*, **286**, 535-538. <https://doi.org/10.1038/286535a0>
- [38] Erken, R., Loukachov, V., van Dort, K., *et al.* (2022) Quantified Integrated Hepatitis B Virus Is Related to Viral Activity in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **76**, 196-206. <https://doi.org/10.1002/hep.32352>
- [39] McMahon, B.J. (2009) The Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology (Baltimore, MD)*, **49**, S45-S55. <https://doi.org/10.1002/hep.22898>
- [40] Chung, K.T., Ha, N.B., Trinh, H.N., *et al.* (2012) High Frequency of Recurrent Viremia after Hepatitis B e Antigen Seroconversion and Consolidation Therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **46**, 865-870. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31825ceed9>
- [41] Song, A., Lin, X. and Chen, X. (2021) Functional Cure for Chronic Hepatitis B: Accessibility, Durability, and Prognosis. *Virology Journal*, **18**, Article No. 114. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01589-x>
- [42] Lok, A.S., Zoulim, F., Dusheiko, G., *et al.* (2017) Hepatitis B Cure: From Discovery to Regulatory Approval. *Journal of Hepatology*, **67**, 847-861. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.008>
- [43] Wu, Y., Liu, Y., Lu, J., *et al.* (2020) Durability of Interferon-Induced Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 514-516.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.020>
- [44] Alawad, A.S., Auh, S., Suarez, D., *et al.* (2020) Durability of Spontaneous and Treatment-Related Loss of Hepatitis B s Antigen. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 700-709.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.018>
- [45] Yip, T.C.F., Wong, G.L.H., Wong, V.W.S., *et al.* (2018) Durability of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Untreated and Nucleos(t)ide Analogue-Treated Patients. *Journal of Hepatology*, **68**, 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.018>
- [46] Kim, G.A., Lim, Y.S., An, J., *et al.* (2014) HBsAg Seroclearance after Nucleoside Analogue Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B: Clinical Outcomes and Durability. *Gut*, **63**, 1325-1332. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305517>
- [47] Wong, R.J., Nguyen, M.T., Trinh, H.N., *et al.* (2017) Hepatitis B Surface Antigen Loss and Sustained Viral Suppres-

- sion in Asian Chronic Hepatitis B Patients: A Community-Based Real-World Study. *Journal of Viral Hepatitis*, **24**, 1089-1097. <https://doi.org/10.1111/jvh.12736>
- [48] Suárez, E., Buti, M., Rodríguez, M., *et al.* (2019) Hepatitis B Surface Antigen Loss after Discontinuing Nucleos(t)ide Analogue for Treatment of Chronic Hepatitis B Patients Is Persistent in White Patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **31**, 267-271. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001289>
- [49] Shi, Z., Zheng, H., Han, M., *et al.* (2022) Durability of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance in Patients Experienced Nucleoside Analogs or Interferon Monotherapy: A Real-World Data from Electronic Health Record. *Genes & Diseases*, **10**, 1019-1028. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.03.003>
- [50] Zeng, Q.L., Yu, Z.J., Shang, J., *et al.* (2020) Short-Term Peginterferon-Induced High Functional Cure Rate in Inactive Chronic Hepatitis B Virus Carriers with Low Surface Antigen Levels. *Open Forum Infectious Diseases*, **7**, ofaa208. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa208>
- [51] Li, M.H., Yi, W., Zhang, L., *et al.* (2019) Predictors of Sustained Functional Cure in Hepatitis B Envelope Antigen-Negative Patients Achieving Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance with Interferon-Alpha-Based Therapy. *Journal of Viral Hepatitis*, **26**, 32-41. <https://doi.org/10.1111/jvh.13151>
- [52] Gao, N., Yu, H., Zhang, J., *et al.* (2022) Role of Hepatitis B Surface Antibody in Seroreversion of Hepatitis B Surface Antigen in Patients Achieving Hepatitis B Surface Antigen Loss with Pegylated Interferon-Based Therapy. *Journal of Viral Hepatitis*, **29**, 899-907. <https://doi.org/10.1111/jvh.13734>
- [53] Wu, D., Wang, P., Han, M., *et al.* (2019) Sequential Combination Therapy with Interferon, Interleukin-2 and Therapeutic Vaccine in Entecavir-Suppressed Chronic Hepatitis B Patients: The Endeavor Study. *Hepatology International*, **13**, 573-586. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09956-1>
- [54] Lu, R., Wu, F., Liu, Y., *et al.* (2021) Durability of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance Induced by Peginterferon Alpha-Based Regimens. *Journal of Hepatology*, **75**, S758-S759.
- [55] Gao, N., Wu, H.S., Yu, H.Y., *et al.* (2023) Predictor of HBsAg Seroconversion in Patients Achieving Serum HBsAg Loss with Pegylated Interferon-Based Therapy. AASLD, Abstract (1374-C).
- [56] Pan, C.Q., Li, M.H., Yi, W., *et al.* (2021) Outcome of Chinese Patients with Hepatitis B at 96 Weeks after Functional Cure with IFN versus Combination Regimens. *Liver International*, **41**, 1498-1508. <https://doi.org/10.1111/liv.14801>
- [57] Lok, A.S., Zoulim, F., Dusheiko, G., *et al.* (2020) Durability of Hepatitis B Surface Antigen Loss with Nucleotide Analogue and Peginterferon Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology Communications*, **4**, 8-20. <https://doi.org/10.1002/hep4.1436>
- [58] Song, A., Wang, X., Lu, J., *et al.* (2021) Durability of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance and Subsequent Risk for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Journal of Viral Hepatitis*, **28**, 601-612. <https://doi.org/10.1111/jvh.13471>
- [59] Huang, D., Wu, D., Wang, P., *et al.* (2022) End-of-Treatment HBcrAg and HBsAb Levels Identify Durable Functional Cure after Peg-IFN-Based Therapy in Patients with CHB. *Journal of Hepatology*, **77**, 42-54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.021>
- [60] Yuen, M.F., Wong, D.K.H., Sablon, E., *et al.* (2004) HBsAg Seroclearance in Chronic Hepatitis B in the Chinese: Virological, Histological, and Clinical Aspects. *Hepatology*, **39**, 1694-1701. <https://doi.org/10.1002/hep.20240>
- [61] Idilman, R., Cinar, K., Seven, G., *et al.* (2012) Hepatitis B Surface Antigen Seroconversion Is Associated with Favourable Long-Term Clinical Outcomes during Lamivudine Treatment in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Patients. *Journal of Viral Hepatitis*, **19**, 220-226. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01542.x>
- [62] Chen, Y.C., Jeng, W.J., Chien, R.N., *et al.* (2016) Clinical Outcomes after Spontaneous and Nucleos(t)ide Analogue-Treated HB sAg Seroclearance in Chronic HBV Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **43**, 1311-1318. <https://doi.org/10.1111/apt.13630>
- [63] Ferreira, S.C., Chachá, S.G.F., Souza, F.F., *et al.* (2014) Factors Associated with Spontaneous HBsAg Clearance in Chronic Hepatitis B Patients Followed at a University Hospital. *Annals of Hepatology*, **13**, 762-770. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)30978-0](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30978-0)
- [64] Tseng, T.C., Liu, C.J., Yang, H.C., *et al.* (2012) Determinants of Spontaneous Surface Antigen Loss in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients with a Low Viral Load. *Hepatology*, **55**, 68-76. <https://doi.org/10.1002/hep.24615>
- [65] Research, E.O.F., Cancer, T.O. and European Association for the Study of the Liver (2012) EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **56**, 908-943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
- [66] 庄辉. 《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》修订过程中关于慢性HBV感染自然史的讨论[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1295-1298.
- [67] Durantel, D. (2017) New Treatments to Reach Functional Cure: Virological Approaches. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **31**, 329-336. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.05.002>