



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.002

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.002

· 综述与讲座 ·

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

高林 姜倩倩 鲁凤民

[摘要] 慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者的临床治愈是目前临床的难点问题之一。从既往报导的核苷(酸)类似物(NAs)与长效干扰素(IFN)贯治疗临床实践、符合亚太肝病学会停药规则的“NAs 停药-观察-治愈”研究及“以临床治愈为目的”的在研抗 HBV 新药临床试验结果看,入组时血清 HBV 表面抗原(HBsAg)低值阳性的患者更易发生 HBsAg 清除,实现临床治愈。与 HBV e 抗原(HBeAg)/HBV 核心相关抗原(HBcAg)特异的细胞免疫相比,靶向 HBsAg 的 T 细胞免疫不仅能够清除有共价闭合环状 DNA(cccDNA)活跃转录的肝细胞,也能够清除有整合片段表达 HBsAg 的肝细胞,从而实现以血清 HBsAg 清除为主要实验室判定指标的临床治愈。理论上,较低的 HBsAg 水平可能有助于患者原本处于功能耗竭状态的抗 HBV 特异免疫细胞(特别是靶向 HBsAg 的 T 细胞)恢复活性。考虑到 HBsAg 持续低水平有助于宿主功能耗损的 HBsAg 特异细胞免疫恢复,我们认为 HbsAg 的表达与分泌显著抑制可能是慢性乙型肝炎(CHB)患者获得临床治愈的重要先决条件,未来对其或可转换为以调节免疫为主的治疗,从而清除活跃表达和分泌 HBsAg 的肝细胞,实现临床治愈。此外,考虑到持续的血清 HBsAg 低水平才能较好地改善和恢复功能耗损的乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)特异性免疫细胞活性,我们建议未来以 RNA 干扰为手段的在研新药在临床试验设计中应强调适当延长用药时间,这对于提高临床治愈率意义重大。

[关键词] 乙型肝炎病毒表面抗原; 慢性乙型肝炎; 免疫恢复; 临床治愈

[中图分类号] R512.6+2 **[文献标识码]** A

慢性乙型肝炎(CHB)的临床治愈(即功能性治愈)是指在接受有限疗程的抗病毒治疗后,患者的血清乙型肝炎病毒(HBV)DNA 持续低于检测下限并于停药后维持应答,HBV e 抗原(HBeAg)阴转(即功能性治愈或临床治愈)或血清学转换(对于阳性患者),血清 HBV 表面抗原(HBsAg)持续阴性,肝脏组织炎症和组织病理学得到显著改善^[1-5]。获得临床治愈的患者,其终末期肝病的发生率和病死率明显降低。遗憾的是,现有常用的两类抗病毒药物核苷(酸)类似物(NAs)与聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)虽能显著抑制病毒复制和改善肝组织炎症活动度,但很少能使患者的血清 HBsAg 消失。总之,CHB 的临床治愈仍是一项巨大的临床挑战。近年来,越来越多的临床实践^[6-10]及

部分新药临床试验结果^[11-12]均提示,经 NAs 治疗或慢性 HBV 感染自然进程所致血清 HBsAg 低值的部分患者更易通过转换治疗策略实现临床治愈。为此,我国学者相继提出了 CHB 的治疗策略与路径图建议^[13-14],并开展了以血清 HBsAg 低值阳性(<1 500 IU/ml)为主要入组指征、以临床治愈为主要目标的研究项目^[15-16],对于提高 CHB 的临床治愈率具有重要意义。本文进一步对血清 HBsAg 低水平患者 HBsAg 的表达特征、对应的宿主免疫状态及其利于临床治愈的相关机制进行综述。

一、CHB 患者血清 HBsAg 的来源及其意义

1. HBsAg 的不同来源及对临床治愈的影响:目前多个指南均推荐对 CHB 患者治疗的理想终点为实现以血清 HBsAg 消失为指标的功能性治愈^[2-4]。然而,即使是长期使用 NAs 治疗的患者,其血清 HBsAg 清除率依然很低。CHB 患者的血清 HBsAg 有共价闭合环状 DNA(cccDNA)和整合于宿主基因组的 HBV DNA 两个来源。而随着疾病进展与持续的宿主特异性、非

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82072280);北京自然科学基金面上项目(7212063)

作者单位:250033 济南,山东大学第二医院感染科/肝病科(高林);北京大学人民医院 北京大学肝病研究所(姜倩倩、鲁凤民);北京大学基础医学院病原生物学系 感染病研究中心(鲁凤民)

通讯作者:鲁凤民,E-mail:lu.fengmin@hsc.pku.edu.cn

特异性抗 HBV 免疫,特别是 HBeAg 阴转后,患者肝组织 cccDNA 池显著降低,病毒载量也随着复制的持续被抑制而显著下降。此时,广泛存在的 HBV DNA 整合片段成为血清 HBsAg 的主要来源^[17]。众多研究表明,无论是血清 HBsAg 自发阴转^[18-19],还是长期 NAs 治疗后临床治愈^[20],均可显著降低肝细胞癌(HCC)发生风险。我国香港地区一项纳入 4 568 例血清 HBsAg 阳性患者的随访研究结果显示,与 50 岁后才发生血清 HBsAg 阴转的患者相比,50 岁前发生阴转的患者其 HCC 发生风险下降更为显著^[21],提示 CHB 患者越早达到临床治愈,其远期获益越大。

2. HBsAg 对维持慢性 HBV 感染的作用:HBV 复制过程中会产生超量的 HBsAg 表达,免疫耐受期的慢性 HBV 感染者血清 HBsAg 水平可高达 10^{14} IU/ml(约为 10^{16} molecules/ml),远超形成感染性病毒颗粒所必须的水平^[22]。其中仅一小部分参与构成 Dane 颗粒的病毒囊膜,更多 HBsAg 则以小球型或管状的亚病毒颗粒形式存在于患者循环血液中。目前已知持续高水平的 HBsAg 刺激会导致机体获得性免疫反应(包括 HBV 特异性 T 细胞及 B 细胞反应功能)受损和耗竭^[23]。不仅如此,游离 HBsAg 还可通过不同机制对肝组织内的自然杀伤细胞、具有吞噬作用的库普弗细胞及驻留的 B 细胞、T 细胞等功能活性产生抑制^[24-25]。与之一致的,近期有研究发现携带 HBV DNA 整合片段且能表达整合来源 HBsAg 的克隆性扩增肝细胞的数量随着年龄增长呈增长趋势,而机体的 HBV 表面抗体(HBsAb)特异性 T 细胞数量却随着年龄增长呈现降低的趋势^[26]。

综上所述,我们倾向认为随着 HBeAg 阴转,其对宿主免疫的抑制作用被解除,此时 HBsAg 对宿主固有免疫及抗 HBV 特异性细胞免疫的抑制作用可能是维持 HBV 慢性感染所必须的^[24]。

3. 血清 HBsAg 显著降低常见于 HBeAg 阴转的患者:尽管 HBeAg 本身并不参与病毒复制,但 HBV 活跃复制往往会有大量 HBeAg 产生。已知高水平的 HBeAg 能够诱导宿主(尤其是 T 细胞)的免疫耐受^[27]。此外,HBeAg 前体蛋白 p22cr 还能够通过竞争性结合核转运因子 K α 1,抑制 pSTAT 入核,使得 IFN 刺激基因(ISGs)等效应蛋白无法有效的表达^[28]。有研究将 HBeAg 特异性细胞毒性 T 细胞(CTL)过继给 HBeAg 转基因小鼠,HBeAg 特异性 CTL 过继给 HBeAg 转基因小鼠,通过对比两者间的 ALT 峰值出现时间,发现尽管两者间氨基酸序列有很大的重叠,HBeAg 特异性 CTL 发挥杀伤表达病毒抗原肝细胞的起效时间比后者晚 48 小时,显示可分泌的 HBeAg 具有抑制宿主抗 HBV

特异性免疫反应的作用^[29]。同样,尽管使 HBeAg 表达抑制的核心启动子(CP)和基本核心启动子(BCP)突变在青春发育期即已存在^[30],但无论是母婴垂直传播还是成年人间的水平传播,建立慢性感染的均为正常表达 HBeAg 的野生型病毒株,而存在 CP/BCP 等能显著抑制 HBeAg 产生的突变的病毒株一旦传播,多导致婴幼儿或成人急性爆发性肝炎^[31]。

基于转基因小鼠过继性转移模型的研究结果发现,HBeAg 单表达可引起与 HBeAg 单表达同等强度的抗原特异性免疫反应,且单表达 HBeAg 转基因小鼠的肝脏炎症和损伤更为持久^[29],证实了 HBeAg 具有免疫原性,能够诱导一定的免疫应答。我国邓国宏教授团队一项基于 CHB 患者的研究也提示,可分泌 IFN- γ 的 Core 蛋白特异性 CD4⁺ T 细胞与患者 HBeAg 阴转有关^[32],即在免疫耐受打破后 HBeAg 的表达会引起抗原特异性免疫反应,促进表达 HBeAg 的感染肝细胞被清除。随着年龄的增长,持续的抗 HBV 免疫增强往往会导致慢性 HBV 感染者体内的 HBV 发生使 HBeAg 表达抑制或阴转的 A1762T/G1764A 双位点突变、G1896A 突变或联合(CP/BCP)突变积累,由于这些突变可一定程度上增强 HBV DNA 的复制^[33],以致在 HBeAg 阴性患者中,携带了 CP/BCP 突变的患者 HBV DNA 水平均高于携带野生性病毒患者^[30]。我们的 Meta 分析结果也证实了这一现象^[34]。上述研究均提示,使 HBV DNA 复制能力增强的 CP/BCP 突变有利于 HBeAg 阴性患者低水平 cccDNA 池的维持。不仅如此,携带 CP/BCP 突变的感染肝细胞因 HBeAg 的表达缺如也有助于其逃逸宿主针对 HBeAg/HBeAg 的 T 细胞介导的 CTL 反应,从而获得免疫选择优势^[31]。另一方面,近期一项研究利用肝细胞人源化小鼠的实验证明,CP/BCP 突变的 HBV 病毒株感染相对野生性病毒株具有更强的病毒复制能力且可通过内质网应激引起感染细胞死亡^[35]。这一现象与 CP/BCP 突变 HBV 病毒株感染所致成人或儿童急性爆发性肝炎发生是否有关值得关注。

二、血清 HBsAg 低值阳性有利于免疫调节治疗下的临床治愈

1. 血清 HBsAg 低值阳性有利于宿主免疫功能恢复:众所周知,与急性 HBV 感染不同的是,慢性 HBV 感染状态下,因超量的病毒抗原长期持续刺激,HBV 特异性的 T 细胞和 B 细胞应答缺陷,宿主常处于抗 HBV 免疫功能耗竭状态^[36-37]。有研究发现,HBV 特异性 T 细胞功能与血清 HBsAg 水平和病毒载量呈负相关^[38-39]。一项慢性 HBV 感染者免疫细胞分析的研究结果发现,HBsAg 特异性 T 细胞的数量与血清 HBsAg

水平相关^[36]。病毒抗原的持续低水平可能会减少病毒抗原的刺激,利于宿主免疫功能的恢复^[25]。与之一致,我国学者的 Switch、New Switch 临床研究^[10,40]及“珠峰”真实世界项目研究结果均显示,血清 HBsAg 持续低值阳性的 NAs 经治患者在序贯/联合长效 IFN 治疗后往往有较高的临床治愈率,且入组时 HBsAg 水平越低,HBsAg 清除率越高^[41]。

2. NAs 停药诱发的临床治愈与停药点 HBsAg 低值阳性相关:从“无限期治疗”治疗模式到“有限疗程”治疗模式的尝试,让人们观察到部分符合亚太肝病学会停药规则的 HBeAg 阴性 CHB 患者在 NAs 停药后发生了 HBsAg 的自发清除和临床治愈^[2,42-43]。基于此, Berg 等^[44]结合台湾学者的建议,于 2021 年将治疗策略完善为“安全停药-观察-治愈”。累积的数据显示,HBsAg 阴转与停药点 HBsAg 水平密切相关。其中 RETRACT-B 的研究结果表明^[45],NAs 停药时 HBeAg 阴性、HBsAg < 1 000 IU/ml 的白种人或 HBsAg < 100 IU/ml 的亚洲黄种人,分别在停药 4 年后有超过 41% 和 33% 发生 HBsAg 清除。

3. 血清 HBsAg 低值阳性患者在新药临床试验中更易于实现临床治愈:近期,新英格兰杂志发表了 CHB 新药反义寡核苷酸(ASO)的鼓舞人心的最新临床试验数据^[11]。在该研究中,队列 1(每周皮下注射 bepirovirsen 300 mg,持续 24 周)在治疗结束时分别有 26% NAs 经治患者和 29% 初治患者实现了 HBsAg 清除,但在随后的 24 周随访结束时,这一比例分别降低至 12% 和 14%,复阳率高达 50%。在基线 HBsAg

≤ 3 000 IU/ml 的患者中,随访结束时有 12% 的 NAs 经治患者和 25% 的初治患者仍能维持 HBsAg 清除且 HBV DNA 阴转。值得注意的是,尽管基于 RNAi 技术的在研新药相比 ASO 有更强的抑制 HBsAg 转录表达的作用,但却没有观察到治疗过程中或停药后出现持续的 HBsAg 消失。故此不排除 ASO 可能是通过免疫调节作用诱发患者 HBsAg 表达细胞的免疫清除。此外,通过阻断程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)通路实现 CHB 功能性治愈的新药——恩沃利单抗(ASC22)的临床试验,其亚组的 7 例基线 HBsAg ≤ 100 IU/ml 的患者中,有 3 例在治疗 24 周内出现了血清 HBsAg 清除,并在随访结束时保持清除状态^[12]。这些临床观察的结果均提示,血清 HBsAg 越低越容易实现临床治愈。

三、问题与展望

对现行治疗策略或在研新药临床试验治愈患者的共性特征进行总结可以发现,特别是在自然或经治后 HBeAg 阴转的 CHB 患者中,肝组织和外周循环血 HBsAg 水平较低有利于 HBsAb 特异 CTL 功能的恢复^[46]。因此,血清 HBsAg 低值的 CHB 患者可成为临床治愈的优势人群(图 1)。但需要提醒的是,包括 ASO 在内的 RNA 干扰药物,通过以碱基互补方式与 HBV 目标基因转录本结合,激活宿主细胞的多聚酶核酸(RNase H)酶活性,加速病毒 mRNA 降解或阻止病毒蛋白的翻译合成,从而使包括 HBsAg 在内的血清病毒蛋白水平显著降低,但这并不能代表 cccDNA 池或

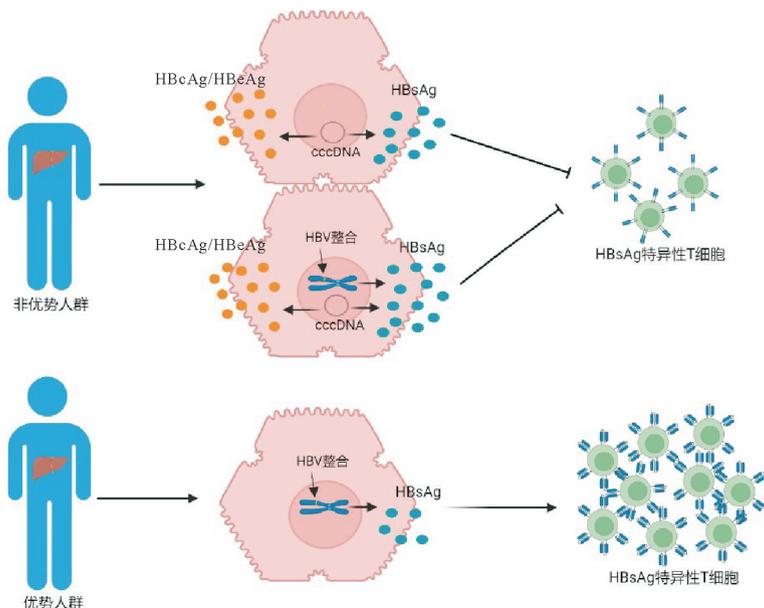


图 1 低值 HBsAg 的 CHB 患者可成为临床治愈的优势人群(对于 HBeAg 阴性的 HBsAg 低值 CHB 患者,其血清 HBsAg 主要来源于整合的 HBV DNA,随着 HBsAg 表达水平降低,其对 HBsAg 特异性 T 细胞的免疫抑制减弱,宿主免疫功能逐渐恢复,从而有利于实现功能性治愈)

整合 HBV DNA 片段的减少或消失,且短时间的血清病毒蛋白水平下降并不一定可带来耗竭的细胞免疫功能恢复。

目前,对于患者血清 HBsAg 的低值界定为多少才能达到比较理想的临床治愈率还有待进一步研究明确。此外,由于现有的一线抗病毒药物难以实现 HBsAg 的有效清除,开发新的治疗药物,改善联合治疗或免疫治疗策略,或许能有效提高 HBsAg 的清除率。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学会.慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J].中华肝脏病杂志,2019,35(8):594-603.
- [2] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatology Int*, 2016, 10(1): 1-98.
- [3] Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599.
- [4] European Association for the Study of the Liver, Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398.
- [5] Hou J, Wang C, Wang F, et al. Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B (2015 Update) [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(4): 297-318.
- [6] Wu D, Ning Q. Toward a Cure for Hepatitis B Virus Infection: Combination Therapy Involving Viral Suppression and Immune Modulation and Long-term Outcome[J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(suppl8): S771-S777.
- [7] Boni C, Laccabue D, Lampertico P, et al. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 963-973. e969.
- [8] Ahn SH, Marcellin P, Ma X, et al. Hepatitis B Surface Antigen Loss with Tenofovir Disoproxil Fumarate Plus Peginterferon Alfa-2a: Week 120 Analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(12): 3487-3497.
- [9] Chan HLY, Chan FWS, Hui AJ, et al. Switching to peginterferon for chronic hepatitis B patients with hepatitis B e antigen seroconversion on entecavir-A prospective study[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(1): 126-135.
- [10] Hu P, Shang J, Zhang W, 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.
- [11] Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, et al. Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(21): 1957-1968.
- [12] Wang G, Cui Y, Xie Y, et al. Effects of subcutaneous PD-L1 antibody ASC22 (Envafofomab) plus nucleos(t)ide analogs on HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B infection are correlated with pre-treatment HBsAg level [J]. *Hepatology international*, 2023, 17(5): S87.
- [13] 鲁凤民,王杰,陈香梅,等.乙型肝炎病毒 RNA 病毒样颗粒的发现及其对抗病毒治疗临床实践的潜在影响[J].中华肝脏病杂志,2017,25(2):105-110.
- [14] Ning Q, Wu D, Wang GQ, et al. Roadmap to functional cure of chronic hepatitis B: An expert consensus [J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(10): 1146-1155.
- [15] Mo ZS, Xie DY, Fu L, et al. Functional Cure Based on Pegylated Interferon α -2b Therapy in Nucleoside Analog-Suppressed HBeAg Negative Chronic Hepatitis B: A Multicenter Real-World Study (Everest Project In China) 4-Years Data Update [J]. *Hepatology*, 2022, 76(Supplement 1): S24-S25.
- [16] Gao N, Xie C, Xu G, et al. Transcriptionally Active HBV Integration Contribute to Residual Intrahepatic HBsAg in Patients with Functional Cure [J]. *Hepatology*, 2022, 76(Supplement 1): S35-S36.
- [17] 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.
- [18] Liu F, Wang XW, Chen L, et al. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(12): 1253-1261.
- [19] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2014, 63(10): 1648-1657.
- [20] Yip TC, Wong GL, Chan HL, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 361-370.
- [21] Yip TC, Chan HL, Wong VW, et al. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 902-908.
- [22] Hong X, Luckenbaugh L, Mendenhall M, et al. Characterization of Hepatitis B Precore/Core-Related Antigens [J]. *J Virol*, 2021, 95(3): e01695-e01720.
- [23] Kramvis A, Chang KM, Dandri M, et al. A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(11): 727-745.
- [24] 王雷捷,曾婉嘉,李德瑶,等.乙型肝炎病毒蛋白对宿主免疫的影响及其临床意义[J].中华肝脏病杂志,2021,29(7):625-630.
- [25] Yang S, Zeng W, Zhang J, et al. Restoration of a functional antiviral immune response to chronic HBV infection by reducing viral antigen load: if not sufficient, is it necessary? [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 1545-1554.
- [26] Mason WS, Gill US, Litwin S, et al. HBV DNA Integration and Clonal Hepatocyte Expansion in Chronic Hepatitis B Patients Considered Immune Tolerant [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5): 986-998. e4.
- [27] Chen M, Sällberg M, Hughes J, et al. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins [J]. *J Virol*, 2005, 79(5): 3016-3027.
- [28] Mitra B, Wang J, Kim ES, et al. Hepatitis B Virus Precore Protein p22 Inhibits Alpha Interferon Signaling by Blocking STAT Nuclear Translocation [J]. *J Virol*, 2019, 93(13): e00196-e00219.
- [29] Frelin L, Wahlström T, Tucker AE, et al. A mechanism to explain the selection of the hepatitis e antigen-negative mutant during chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Virol*, 2009, 83(3): 1379-1392.
- [30] Lau DTY, Ganova-Raeva L, Wang J, et al. Precore and Basal Core Promoter Hepatitis B Virus (HBV) Variants Are Present From a Young Age and Differ Across HBV Genotypes [J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 1637-1651.
- [31] Kramvis A, Kostaki EG, Hatzakis A, et al. Immunomodulatory Function of HBeAg Related to Short-Sighted Evolution, Transmissibility, and Clinical Manifestation of Hepatitis B Virus [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:2521.
- [32] Wang H, Luo H, Wan X, et al. TNF- α /IFN- γ profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 45-56.
- [33] Yang D, Zou J, Guan G, et al. The A1762T/G1764A mutations enhance HBV replication by alternating viral transcriptome [J]. *J Med Virol*, 2023, 95(10): e29129.
- [34] Yang D, Zou J, Wang L, et al. Letter to the editor: HBeAg expression suppressing/abolishing mutation elevated HBV DNA level in HBeAg-negative patients with chronic HBV infection [J]. *Hepatology*, 2022, 76(4): e69-e70.
- [35] Uchida T, Imamura M, Hayes CN, et al. HBV with precore and basal core promoter mutations exhibits a high replication phenotype and causes ER stress-mediated cell death in humanized liver chimeric mice [J]. *Hepatology*, 2023, 78(3): 929-942.
- [36] Le Bert N, Gill US, Hong M, et al. Effects of Hepatitis B Surface Antigen on Virus-Specific and Global T Cells in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(2): 652-664.
- [37] Burton AR, Pallett LJ, McCoy LE, et al. Circulating and intrahepatic antiviral B cells are defective in hepatitis B [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(10): 4588-4603.
- [38] Kim JH, Ghosh A, Ayithan N, et al. Circulating serum HBsAg level is a biomarker for HBV-specific T and B cell responses in chronic hepatitis B patients [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1835.
- [39] Loggi E, Bihl FK, Cursaro C, et al. Virus-specific immune response in HBeAg-negative chronic hepatitis B: relationship with clinical profile and HBsAg serum levels [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65327.
- [40] Ning Q, Han M, Sun Y, 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.
- [41] Chu JH, Huang Y, Xie DY, et al. Real-world study on HBsAg loss of combination therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients [J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(9): 765-776.
- [42] Liu Z, Yang F, Zheng H, et al. Visualization of T Cell-Regulated Monocyte Clusters Mediating Keratinocyte Death in Acquired Cutaneous Immunity [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(6): 1328-1337.
- [43] Liaw YF. Finite nucleos(t)ide analog therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: an emerging paradigm shift [J]. *Hepatology*, 2019, 70(6): 665-673.
- [44] Berg T, Lampertico P. The times they are a-changing-A refined proposal for finite HBV nucleos(t)ide analogue therapy [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2): 474-480.
- [45] Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, et al. Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study) [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 757-771. e4.
- [46] 李桂馨,周召,吴丽丽,等.论慢性乙型肝炎临床治愈[J].肝脏,2023,28(3):269-272.

(收稿日期:2023-11-10)

(本文编辑:李昊阳)