



[DOI] 10.3969/j. issn. 1001-9057. 2023. 12. 003

http://www. lenkzz. com/CN/10.3969/j. issn. 1001-9057. 2023. 12. 003

· 综述与讲座 ·

非活动性 HBsAg 携带状态抗病毒治疗的利与弊

曾达武 朱月永

[摘要] 为达到 WHO 2030 年消除病毒性肝炎的目标,目前各国家/地区(美国、欧洲、亚太、中国)对非活动性乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(HBsAg)携带状态(IHC)的诊治提出了并非完全一致的推荐意见。我国 IHC 患者约 3 096 万,我国《慢性乙型肝炎防治指南》针对 IHC 给出了更为积极的推荐意见。本文就 IHC 抗病毒治疗的利弊对已有的临床研究结果展开综述。

[关键词] 非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带状态; 抗病毒治疗

[中图分类号] R512.6+2 **[文献标识码]** A

我国非活动性乙型肝炎病毒(HBV)表面抗原(HBsAg)携带状态(IHC)的比例约 36.08%^[1],推算我国 IHC 人群约 3 096 万。目前各国家/地区(美国、欧洲、亚太、中国)的慢性乙型肝炎(CHB)防治指南对 IHC 的定义及治疗推荐意见并非完全一致,而随着对 CHB 自然史的深入研究及抗病毒治疗方案不断探索,HBV 感染管理模式正在逐渐改变。各国家/地区针对是否扩大抗病毒治疗适应证进行深入地探索,但在扩大适应证方面,主要是针对免疫耐受期和不确定期的 HBV 感染者,针对 IHC 的探讨甚少。本文就 IHC 是否应该抗病毒治疗这一主题对已有的临床研究结果作一综述。

一、IHC 的定义

IHC 在不同的国家有不同的命名,并根据 HBsAg、

HBV e 抗原(HBeAg)、HBV e 抗体(HBeAb)、HBV DNA、ALT 水平及肝脏组织学进行相应定义,见表 1。

二、抗病毒治疗的利弊

IHC 是 CHB 自然史中具有良好结局的阶段,既往指南对该类人群不推荐进行抗病毒治疗。即使国内外最新指南^[7-10]对于 CHB 抗病毒治疗的适应证均已逐步放宽,但 IHC 患者,尤其是根据 2022 年我国《慢性乙型肝炎防治指南》^[6](简称 2022 年指南)定义的 IHC 患者,多数仍不符合现有的抗病毒治疗指征。目前针对 IHC 是否抗病毒治疗仍存在争议。本文根据不同指南严格定义的 IHC 人群,就现有文献进行综述,分析抗病毒治疗的利弊。

1. 抗病毒治疗的弊端

(1)从 CHB 自然史看待抗病毒治疗的弊端:IHC 处

表 1 不同国家/地区的 IHC 定义

国家/地区	命名	HBsAg	HBeAg	HBeAb	HBV DNA	ALT	肝脏组织学
美国 ^[2]	非活动 CHB 期	阳性	阴性	阳性	<2 000 IU/ml	男性 <35U/L, 女性 <25U/L	无或仅有轻微肝炎及任何形式的肝纤维化
欧洲 ^[3]	HBeAg 阴性慢性 HBV 感染	低水平	阴性	阳性	<2 000 IU/ml	<40 U/L	无或仅有轻微肝炎或肝纤维化
亚太 ^[4]	低复制期	阳性	阴性	阳性	<2 000 IU/ml	<40 U/L	无或仅有轻微肝炎或肝纤维化
中国 2019 ^[5]	免疫控制期(非活动 HBsAg 携带状态)	<1 000 IU/ml	阴性	阳性	<2 000 IU/ml	正常	无或仅有轻微肝炎,可有不同程度肝纤维化
中国 2022 ^[6]	免疫控制期(非活动 HBsAg 携带状态)	<1 000 IU/ml	阴性	阳性	阴性	正常	组织活动指数(HAI)评分 <4 或其他半定量计分系统判定病变轻微

作者单位:350000 福州,福建医科大学附属第一医院肝内科 肝病研究所 福建省肝病与胃肠疾病临床医学研究中心;国家区域医疗中心 复旦大学附属华山医院福建医院 福建医科大学附属第一医院滨海院区

通讯作者:朱月永,E-mail:dr_ezhu@163.com

处于 CHB 自然史的免疫控制阶段,其疾病进展相对缓慢,相对于 CHB 而言,发展为肝细胞癌(HCC)的机率明显减少。HBsAg 定量检测方法在临床广泛应用及 HBsAg 动力学的研究为重新定义 IHC 及其临床管理提供了新的思路。将 HBV DNA $\leq 2\,000$ IU/ml 联合 HBsAg $< 1\,000$ IU/ml 用于界定 IHC,预测 IHC 的阳性预测值(PPV)为 83%~88%,阴性预测值(NPV)为 74%~97%,IHC 患者再激活的概率极低^[11]。一项对亚洲人群的研究发现,在 HBV DNA $< 2\,000$ IU/ml 的患者中,HBsAg $< 1\,000$ IU/ml 的人群 20 年累计 HCC 发生率仅 2%,而 HBsAg $> 1\,000$ IU/ml 的人群 20 年累计 HCC 发生率高达 8%^[12],即严格定义的 IHC 发生终末期肝病的几率低。

IHC 患者每年的肝炎复发率为 1.1%,根据国际各大肝病学会指南,对于 IHC 患者可随访到肝炎复发再进行抗病毒治疗。有队列研究发现,对于发生 HBeAg 血清学转换后进入 IHC 期且未发生肝硬化的儿童患者,随访过程中对肝炎发作患者及时进行抗病毒治疗,在此措施下长达 30 年的随访没有 IHC 患者发生肝硬化^[13-14]。且随访过程中,部分 IHC 患者自发 HBsAg 清除;长期随访研究结果发现血清 HBsAg 越低,HBsAg 清除率越高,HBsAg < 200 IU/ml 是 HBsAg 开始自发性清除的阈值^[15]。有研究表明,HBsAg 水平 < 100 IU/ml 比 $100 \sim 1\,000$ IU/ml 的水平更好,可更好地辨别出无活性 IHC,5 年和 10 年 HBsAg 自发清除率更高的 IHC^[16]。一项研究表明,HBsAg 水平 < 100 IU/ml 的 IHC 患者 HBsAg 清除率在随访 1 年后为 44%、随访 3 年后为 56%,而 HBsAg < 10 IU/ml 的 IHC 患者 HBsAg 清除率在 1 年后为 67%^[17]。低水平的 HBsAg 水平带来低 HCC 发生风险。而我国 2022 年指南定义的 IHC 患者会有更高比例的患者 HBsAg < 200 IU/ml,意味着根据我国最新指南的定义,IHC 患者不进行抗病毒治疗仍能有较好的临床结局,甚至有较高的血清 HBsAg 自发清除率。

从抗病毒治疗的角度来看,抗病毒治疗的 CHB 患者与未经抗病毒治疗的 IHC 患者发生 HCC 的风险相当。韩国一项随访近 10 年的队列研究倾向性匹配(PSM)了 475 例 ALT > 2 倍正常上限(ULN)且接受核苷(酸)类似物(NAs)抗病毒治疗的 HBeAg 阴性 CHB 患者及 475 例未进行抗病毒治疗的 IHC 患者,研究发现治疗组显示出与 IHC 患者相当的死亡/移植风险($HR = 0.68, P = 0.260$),但 IHC 患者发生 HCC 风险低于治疗组($HR = 1.18, P = 0.049$)^[18]。一项研究纳入 1 378 例 HBeAg 阴性、ALT > 2 ULN 且 HBV DNA $\geq 2\,000$ IU/ml、初治 CHB 并接受 NAs 治疗的患者和

1 014 例 IHC 患者,比较各组间的累计 HCC 发病率。结果发现无论是否存在基线肝硬化,CHB 组 5 年 HCC 累计发生率为 11.4%,而 IHC 仅为 1.5%;分层发现基线为肝硬化的患者 5 年 HCC 累计发生率为 17.4%,而 IHC 仅为 6%($P = 0.015$);基线无肝硬化的患者 5 年 HCC 累计发生率为 7.2%,而 IHC 仅为 0.8%($P < 0.001$)^[19]。另一项研究比较了 1 291 例用 NAs 治疗的病毒学应答 HBeAg 阴性 CHB 患者和 741 例 IHC 患者的临床结局,发现随访 7 年并在匹配年龄、肝硬化及肝脏硬度值(LSM)后,两组患者 HCC 累计发生率相当^[20]。

2022 年指南对 IHC 的最新定义区别于以往的是:排除了原来 IHC 患者中属于“不确定期”的部分,而定义了 IHC 患者需要 HBV DNA 低于检测下限(大多数可检测至 < 20 IU/ml),且肝脏组织损伤只是轻微。若按照最新定义,IHC 不具有抗病毒治疗指征。可采取长期随访,直至出现 HBV DNA 阳性甚至肝炎发作时再进行抗病毒治疗。

(2)从 NAs 的不良反应角度看待抗病毒治疗的弊端:目前没有使用 NAs 治疗 IHC 的前瞻性队列研究,故抗病毒治疗后的临床结局仍未明确。虽然目前指南推荐首选一线抗病毒药物(包括恩替卡韦、替诺福韦酯、丙酚替诺福韦、艾米替诺福韦等),但仍有部分患者服用拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定等抗病毒药物,且长期服用后仍可能出现耐药或药物不良反应;而因耐药或不规范停用药物后不规律随访可导致肝炎活动甚至肝衰竭等。同时,即使一线的李具有强效抗病毒、低耐药率等优点,但替诺福韦酯亦有可能导致骨密度下降、血磷下降、肾功能损伤等不良反应。NAs 长期使用的安全性目前尚无明确数据。

患者的依从性影响抗病毒治疗效果,随着服药时间的延长,患者的依从性逐渐降低,这就可能导致肝脏疾病进展,而绝大多数患者希望针对抗 HBV 的治疗疗程是有限的,而不是长期服用。

(3)从 NAs 的停药标准角度看待抗病毒治疗的弊端:目前各个指南对于 NAs 药物治疗的停药时机有不同的推荐意见。亚太肝病协会^[4]推荐抗病毒治疗 2 年以上,每半年检测 HBV DNA 均为阴性的 HBeAg 阴性 CHB 患者可考虑停药;对于肝硬化患者,如发生 HBsAg 清除并巩固治疗 12 个月及以上的 CHB 患者可考虑停药,但仍需进行密切监测。欧洲肝病协会^[3]建议出现 HBsAg 清除及发生了 HBsAg 抗体转换,病毒阴性超过 3 年以上者可考虑停药。美国肝病协会^[2]与欧洲类似,建议出现 HBsAg 清除,病毒阴性超过 2 年以上的 CHB 患者可考虑停药。而 2022 年指南建议一般需要更长期治疗,HBV DNA 检测不到,HBsAg 消失和(或)

出现 HBsAb,且经过巩固治疗至少 6 个月后才可考虑停药。整体而言,目前仍然建议长期抗病毒治疗至达到临床治愈,但临床治愈仅限于部分患者,仍有多数患者无法达到临床治愈,需要长期进行口服 NAs 治疗。

2. IHC 抗病毒治疗的益处

我国是 HBV 感染高流行区,但 CHB 诊断率仅为 22%,治疗率仅为 17%^[21],这与 WHO 提出的“2030 年消除病毒性肝炎公共卫生威胁”的目标相差甚远;我国 IHC 患者人群庞大,而为了达到 WHO 提出的目标,亟需 IHC 相关的循证学证据来扩大抗病毒治疗适应证并提高 CHB 临床治愈率。

(1)从 IHC 疾病进展看待抗病毒治疗的益处:不支持 IHC 进行抗病毒治疗的原因之一是其与 CHB 患者相比,疾病进展相对缓慢,预后较好。但当对照组设为健康人群时,IHC 人群仍有较高的 HCC 发生风险。且多项研究发现,IHC 人群中约 20% 可进展为 HBeAg 阴性 CHB,约 20% 逆转为 HBeAg 阳性 CHB^[22-24],证实 IHC 患者在随访过程中仍存在免疫活动导致疾病进展。台湾地区一项长达 13 年的随访研究发现 IHC 发生 HCC 的风险和肝病相关死亡的年发生率分别是健康人群的 4.6 倍和 2.1 倍^[25],提示 IHC 患者仍有进展为终末期肝病的风险。且 IHC 进展为 HCC 的风险与种族相关,亚洲 IHC 患者发生 HCC 的风险是欧美地区的 10 倍^[26]。REVEAL-HBV 前瞻性队列研究结果提示 HBV DNA 水平与 HCC 和肝脏疾病进展风险呈正相关,HBV DNA 水平越低则发生 HCC 的风险越低^[27],且越来越多的证据证实,有 HCC 肝硬化家族史、年龄 > 30 岁,HBV 相关的肝外表现等都增加了 HCC 及终末期肝病的风险,故多数肝病指南就 HBV DNA 阳性的患者扩大了抗 HBV 治疗的适应证^[7-10]。

(2)从 IHC 肝脏组织损伤角度看待抗病毒治疗的益处:不支持 IHC 治疗的另一个原因认为 IHC 患者无或轻微肝脏炎症。然而基线时 IHC 虽无肝脏组织损伤,但随访过程中即使 ALT 正常,仍可能存在免疫活动,鉴于免疫活动的动态变化、肝组织学的性质及重复肝活检的成本和风险,无法及时精准筛选出需要进行抗病毒治疗的 IHC 患者,导致 HCC 等终末期肝病事件的概率明显升高,尤其是在 CHB 高发地区。美国指南或我国指南定义 IHC 肝脏组织轻微或没有炎症,可存在不同形式的肝脏纤维化,默认 IHC 可存在 2 级以上的肝纤维化,而这些患者需要抗病毒治疗。考虑针对 IHC 的随访研究发现,在那些发生 HCC 的 IHC 患者中,手术样本发现有 91.3% 的患者癌旁组织存在晚期肝纤维化^[18],这样的研究结果间接提示 IHC 应该严格定义肝脏组织炎症和肝脏纤维化,而针对 2 级以上的

肝纤维化患者,也应尽早进行抗病毒治疗。

(3)从药物的疗效角度看待抗病毒治疗的益处:不支持 IHC 治疗的另外一个重要原因是目前仍无特效治疗药物,且需考虑使用抗病毒药物的经济负担、药物不良反应等因素。但随着抗病毒治疗方案的探索,HBsAg 的清除率逐渐升高,如对于优势人群,NAs 序贯/联合聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)- α 治疗可显著提高患者的 HBsAg 阴转率^[28]。以 PEG-IFN- α 为主的治疗方案治疗 IHC 从而获得高比例的临床治愈的研究陆续有报道(表 2)。2017 年陈新月团队开展了首个针对 IHC 患者治疗的前瞻性临床研究,该研究的治疗组应用 PEG-IFN- α -2a 单药治疗或联合阿德福韦治疗,对照组未接受治疗^[29]。结果发现治疗组患者 48 周 HBsAg 清除率为 29.8%,显著高于对照组($P < 0.001$);针对 HBV DNA < 20 IU/ml 的人群,治疗组患者 48 周 HBsAg 清除率高达 51.1%,显著高于对照组($P < 0.01$)。PEG-IFN- α 治疗 IHC 患者临床研究的 Meta 分析结果发现,在 PEG-IFN- α 治疗 IHC 疗程为 48 周的研究中,HBsAg 总体清除率为 47%;相比于对照组,经 PEG-IFN- α 治疗可增加 IHC 患者 HBsAg 清除的机率($RR = 16.46, P < 0.001$)^[30]。

(4)从 HBV DNA 整合角度看待抗病毒治疗的益处:我国 HCC 的发生主要由 HBV 感染引起,HCC 的发生大多数要经历三个阶段(慢性肝炎-肝硬化-HCC),这其中 HBV 感染导致的慢性肝脏损伤、DNA 损伤及修复受损可能导致 HBV DNA 整合到宿主基因组,加上细胞损伤死亡及克隆扩增等,导致 HCC 的发生。故减少 DNA 整合的发生从而降低 HCC 发生风险至关重要。研究证实整合事件可发生于 HBV 感染的任何阶段,高 HBV DNA 及 HBsAg 水平意味着整合概率更高,那么作为 HBsAg 及 HBV DNA 低水平的 IHC 期,是否整合发生率低,进而发生 HCC 的风险低? 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)和多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(PARP1)具有修复 DNA 的作用,Mukherjee 等^[31]分析了不同疾病阶段 HBV 感染者(急性乙型肝炎、IHC、肝硬化和 HCC)外周血单个核细胞(PBMC)中 HMGB1 和 PARP1 mRNA 的表达。与对照组相比,HMGB1 和 PARP1 的表达在 CHB 感染者 PBMC 中均显著降低;HMGB1 和 PARP1 在 IC 组中表达降低。通过这些研究结果推断 IHC 患者 PBMC 细胞 DNA 损伤修复机制受损,其宿主基因组更易被 HBV DNA 整合。以上结果均提示 IHC 患者可能是 HBV DNA 整合的最佳阶段。NAs 抑制 HBV 复制,从而间接减少了整合发生;而 IFN 则主要通过激活 HBV 特异性 CD8⁺T 淋巴细胞的杀伤反应抑制有选择性优势的整合细胞,促进对克

表 2 IHC PEG-IFN-α 治疗的临床研究

研究者	年份 (年)	设计 方式	IHC 的入组条件		样本量		疗程 (周)	HBsAg 清除率		HBsAg 转换率	
			HBsAg(IU/ml)	HBV DNA(IU/ml)	治疗组	对照组		治疗组	对照组	治疗组	对照组
Li 等 ^[34]	2016	回顾性	<100	<100	20	40	72	72 周:60% 96 周:65%	0	72 周:55% 96 周:60%	—
Cao 等 ^[29]	2017	前瞻性	<1 000	<2 000	102	42	96	48 周:29.8% 96 周:44.7%	48 周:2.5% 96 周:2.5%	48 周:20.2% 96 周:38.3%	—
史罗明等 ^[35]	2018	回顾性	<1 000	<3.3 lg copies/ml	40	—	48	24 周:20% 48 周:32.5%	24 周:2.5% 48 周:6.3%	—	—
Lim 等 ^[36]	2019	随机对照试验	<1 000	<2 000	60	30	24 48	24 周:30% 48 周:20%	0 —	— —	—
Zeng 等 ^[37]	2020	回顾性	<20	未检测到或 <200	16	16	48	24 周:68.8% 48 周:93.8%	0 —	48 周:31.2% —	—
赵海东等 ^[38]	2020	回顾性	<15	<20	12	26	24	24 周:83.3%	55 周:7.7%	24 周:41.6%	—
周淋淋等 ^[39]	2020	回顾性	<1 000	未检测到或 <200	77	30	96	48 周:24.7% 96 周:40.3%	0 —	48 周:9.1% 96 周:19.5%	—
陈曦等 ^[40]	2020	回顾性	<1 500	<20	51	—	48	48 周:37.25% 24 周:40.7%	— 0	48 周:15.69% —	—
Chen 等 ^[41]	2021	回顾性	<1 000	—	27	63	48	48 周:55.6%	—	—	—
Huang 等 ^[42]	2021	回顾性	<1 000	<2 000	19	20	72	48 周:84.2% 48 周:43.3%	0 48 周:1.4%	48 周:68.2% 48 周:29.9% (40/134)	—
Wu 等 ^[43]	2021	回顾性	<1 500	<2 000	142	156	48	72 周:50.7%	72 周:2.1%	72 周:38.8% (52/134)	—
Li 等 ^[44]	2022	回顾性	<1 000	<2 000	95	95	24	36.84%	32.63%	16.84%	15.79%

隆扩增的免疫清除,从而可能抑制甚至清除既存的携带整合 DNA 片段的克隆性扩增肝细胞。最新研究发现对 7 例 CHB 初治患者及 3 例经过 PEG-IFN-α 治疗达到临床治愈的患者肝脏穿刺活检,并进行全基因组测序 HBV 整合位点,结果发现临床治愈患者 HBV 整合明显降低^[32]。

(5) 从经济学角度看待抗病毒治疗的益处:以 HBsAg 清除为目标的药物经济学评价 NAs 与 PEG-IFN-α 联合并延长的个体化抗病毒治疗策略的成本效益,通过开发建立包含 HBsAg 阴转的 Markov 模型,模拟 HBeAg 阴性 CHB 优势人群,结果发现与 NAs 单药治疗相比,针对特定 HBeAg 阴性 CHB 患者的长期联合治疗策略可能会延长质量调整生命年。但文章指出 HBsAg≤10 IU/ml 的 CHB 患者才是该策略下最具成本效益的人群^[33],然而 HBsAg<10 IU/ml 的 IHC 患者的 HBsAg 清除率在 1 年后高达 67%^[17]。

三、总结

综上所述,IHC 并非良性疾病状态,基于已有临床研究证据,如因基因型及人种的缘故,我国 IHC 人群有着较为不良的临床结局;此外基于 PEG-IFN-α 为主的治疗,IHC 患者获得不同比例的临床治愈;故一些我国学者倾向于对 IHC 进行抗 HBV 治疗。但治疗后长期的临床获益数据未知,且以往的研究多为单中心、小样本的临床研究。虽然现有的一线口服药物抗病毒能力强、耐药发生率低、长期治疗安全有效,但没有 IHC

进行口服抗病毒药治疗的临床证据;从整合角度出发, NAs 不能减少已发生的 HBV 整合,而 PEG-IFN-α 是否能减少已发生的 HBV 整合需要更多的证据。目前应开展对 IHC 患者治疗的研究,为抗病毒治疗的利弊提供更多的循证医学证据,如:(1) 回顾性 + 前瞻性或前瞻性队列研究;比较 IHC 治疗组、未治疗组和 HBeAg 阴性 CHB 治疗组终末肝病事件发生率;(2) 随机对照研究;比较 IHC 治疗组和未治疗组终末肝病事件发生率;(3) 需要更多的临床联合基础研究,来证实抗病毒药物治疗能否减少已有的整合,从而进一步降低 HCC 的发生。最后通过药物经济学评价方法获取最佳获益人群,从而指导 IHC 患者的管理。近期由陈新月和高志良教授领衔开展的针对 IHC 人群的多中心、大样本临床研究“星光计划”,有望将来为 IHC 的诊治提供有力的循证证据。然而对于 IHC 中 HBV DNA 阴性,甚至 HBsAg 低水平的患者(即根据 2022 年指南定义的 IHC), 抗病毒治疗的利弊仍需未来的循证学证据来证实。

参 考 文 献

[1] Yao K, Liu J, Wang J, et al. Distribution and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(7): 1025-1033.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepa-

- tol Int, 2016, 10(1):1-98.
- [5] Chinese Society of Infectious Diseases CMA, Chinese Society of Hepatology CMA. [The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version)] [J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2019, 27(12):938-961.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(1):3-28.
- [7] Martin P, Nguyen MH, Dieterich DT, et al. Treatment Algorithm for Managing Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States; 2021 Update [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(8):1766-1775.
- [8] Kao JH, Hu TH, Jia J, et al. East Asia expert opinion on treatment initiation for chronic hepatitis B [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(10):1540-1550.
- [9] Gane EJ, Charlton MR, Mohamed R, et al. Asian consensus recommendations on optimizing the diagnosis and initiation of treatment of hepatitis B virus infection in resource-limited settings [J]. J Viral Hepat, 2020, 27(5):466-475.
- [10] You H, Wang F, Li T, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022) [J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(6):1425-1442.
- [11] Brunetto MR, Oliveri F, Colombaro P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers [J]. Gastroenterology, 2010, 139(2):483-490.
- [12] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads [J]. Hepatology, 2013, 57(2):441-450.
- [13] Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance; Final report of a 29-year longitudinal study [J]. Hepatology, 2006, 43(3):556-562.
- [14] Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, et al. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B; a 24-year observation period [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(8):943-949.
- [15] Liaw YF. Clinical utility of HBV surface antigen quantification in HBV e antigen-negative chronic HBV infection [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10):631-641.
- [16] Brouwer WP, Chan HL, Brunetto MR, et al. Repeated Measurements of Hepatitis B Surface Antigen Identify Carriers of Inactive HBV During Long-term Follow-up [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(10):1481-1489. e1485.
- [17] Chen YC, Jeng WJ, Chu CM, et al. Decreasing levels of HBsAg predict HBsAg seroclearance in patients with inactive chronic hepatitis B virus infection [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(3):297-302.
- [18] Choi GH, Kim GA, Choi J, et al. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(2):215-226.
- [19] Cho JY, Paik YH, Sohn W, et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease [J]. Gut, 2014, 63(12):1943-1950.
- [20] Kim HS, Baatarkhuu O, Lee HW, et al. Fibrosis-matched outcomes between chronic hepatitis B patients with drug-induced virological response and inactive carriers [J]. Liver Int, 2019, 39(1):81-89.
- [21] Chinese Society of Hepatology CMA. [Expert opinion on expanding anti-HBV treatment for chronic hepatitis B] [J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2022, 30(2):131-136.
- [22] Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels [J]. Am J Med, 2004, 116(12):829-834.
- [23] Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2002, 35(6):1522-1527.
- [24] Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas; appreciably high rates during a long-term follow-up [J]. Hepatology, 2007, 45(5):1187-1192.
- [25] Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death [J]. Gastroenterology, 2010, 138(5):1747-1754.
- [26] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B; special emphasis on disease progression and prognostic factors [J]. J Hepatol, 2008, 48(2):335-352.
- [27] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. JAMA, 2006, 295(1):65-73.
- [28] 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.
- [29] Cao Z, Liu Y, Ma L, et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha [J]. Hepatology, 2017, 66(4):1058-1066.
- [30] Song A, Lin X, Lu J, et al. Pegylated Interferon Treatment for the Effective Clearance of Hepatitis B Surface Antigen in Inactive HBsAg Carriers: A Meta-Analysis [J]. Front Immunol, 2021, 12:779347.
- [31] Mukherjee RM, Shrivanti GV, Jakkampudi A, et al. Reduced Expression of DNA Damage Repair Genes High Mobility Group Box1 and Poly (ADP-ribose) Polymerase1 in Inactive Carriers of Hepatitis B Virus Infection-A Possible Stage of Viral Integration [J]. J Clin Exp Hepatol, 2013, 3(2):89-95.
- [32] Zhang D, Zhang K, Protzer U, et al. HBV Integration Induces Complex Interactions between Host and Viral Genomic Functions at the Insertion Site [J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9(3):399-408.
- [33] Li R, Lin X, Wang JY, et al. Cost-effectiveness of combination antiviral treatment with extended duration for hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative chronic hepatitis B in China [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(17):1365.
- [34] Li MH, Xie Y, Zhang L, et al. Hepatitis B surface antigen clearance in inactive hepatitis B surface antigen carriers treated with peginterferon alfa-2a [J]. World J Hepatol, 2016, 8(15):637-643.
- [35] 史罗明, 周根法, 孙冬林. 聚乙二醇干扰素- α -2a 治疗血清低水平 HBsAg 阳性的慢性乙型肝炎患者临床结局预测研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(4):565-568.
- [36] Lim SL, Dan Y, Lee Y, et al. HBsAg Loss in Inactive Chronic Hepatitis B Carriers is Dependent on Level of Qhsag and Interferon Response: A Randomized Control Lim SG LG Trial [J]. Hepatology, 2019, AASLD2019 [Abstracts (oral196)].
- [37] Zeng QL, Yu ZJ, Shang J, et al. Short-term Peginterferon-Induced High Functional Cure Rate in Inactive Chronic Hepatitis B Virus Carriers With Low Surface Antigen Levels [J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(6):ofaa208.
- [38] 赵海东, 陈灵峰, 林巧欣, 等. 聚乙二醇干扰素 α 短期治疗 HBsAg 水平极低的非活动性 HBsAg 携带者的疗效观察 [J]. 肝脏, 2020, 25(9):937-939.
- [39] 周淋淋, 秦波. 聚乙二醇干扰素治疗非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带者疗效预测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(4):374-378.
- [40] 陈曦, 赵文静, 孙岩, 等. 基线 HBsAg 水平对聚乙二醇干扰素 α -2 b 治疗慢性乙型肝炎效果的预测价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(8):1723-1726.
- [41] Chen XB, Liu FF, Shu FL, et al. Peginterferon alfa-2b combined with tenofovir disoproxil fumarate induced high clinical cure rate in inactive chronic hepatitis B virus carriers [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(5):101723.
- [42] Huang Y, Qi M, Liao C, et al. Analysis of the Efficacy and Safety of Pegylated Interferon-alpha2b Treatment in Inactive Hepatitis B Surface Antigen Carriers [J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(4):2323-2331.
- [43] Wu F, Lu R, Liu Y, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha monotherapy in Chinese inactive chronic hepatitis B virus carriers [J]. Liver Int, 2021, 41(9):2032-2045.
- [44] Zhang W, Xing M, Sun W, et al. Early clinical efficacy of pegylated interferon treatment in patients with different phases of chronic HBV infection: A real-world analysis [J]. J Viral Hepat, 2023, 30(5):427-436.

(收稿日期:2023-11-07)

(本文编辑:高婷)