



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.002

· 综述与讲座 ·

慢性乙型病毒性肝炎临床治愈定义的变迁

杜艳芹 舒亦文 吴珺 郑昕

[摘要] 慢性乙型病毒性肝炎(CHB)的临床治愈是当前抗病毒治疗的理想目标。本文系统梳理了临床治愈定义的演变历程,从2013年首次提出定义到2023年欧洲肝脏研究协会(EASL)和美国肝病学会(AASLD)联合精确定义,分析其核心指标从乙型肝炎表面抗原(HBsAg)清除到共价闭合环状DNA(cccDNA)抑制的深化,并结合我国防治指南与全球研究进展,探讨其对实现WHO“2030年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”目标的临床意义。

[关键词] 慢性乙型病毒性肝炎; 临床治愈

[中图分类号] R512.6 **[文献标识码]** A

尽管预防性疫苗已成功应用、抗病毒策略已广泛

推行,目前全球仍有超过3.5亿人感染乙型肝炎病毒(HBV)^[1]。持续性HBV感染可导致终末期肝病,包括失代偿性肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌(HCC)。我国是HBV感染高发国家,感染者约占全球总感染人数的1/3;据统计,2019年我国HBV相关肝癌死亡率为每5.8/10万人^[2]。鉴于其高患病率及沉重的疾病负担,HBV感染仍然是我国突出的公共卫生问题。2016年

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2305100, 2022YFC2304401);国家自然科学基金资助项目(82302508, 82170636)

作者单位:430000 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院感染性疾病科 感染与免疫研究所

通讯作者:郑昕, E-mail: xinz@hust.edu.cn

- [27] Hui RW, Mak LY, Seto WK, et al. RNA interference as a novel treatment strategy for chronic hepatitis B infection[J]. Clin Mol Hepatol, 2022, 28(3):408-424.
- [28] Yuen MF, Lim YS, Yoon KT, et al. VIR-2218(elebsiran) plus pegylated interferon-alfa-2a in participants with chronic hepatitis B virus infection: a phase 2 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9(12):1121-1132.
- [29] 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.
- [30] Buti M, Heo J, Tanaka Y, et al. Sequential Peg-IFN after bepirovirsen may reduce post-treatment relapse in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2025, 82(2):222-234.
- [31] Bosch M, Kallin N, Donakonda S, et al. A liver immune rheostat regulates CD8 T cell immunity in chronic HBV infection[J]. Nature, 2024, 631(8022):867-875.
- [32] Yang J, Sheng G, Xiao D, et al. The frequency and skewed T-cell receptor beta-chain variable patterns of peripheral CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells are associated with hepatitis B e antigen seroconversion of chronic hepatitis B patients during antiviral treatment[J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(5):678-687.
- [33] Mifsud EJ, Tan ACL, Jackson DC. TLR Agonists as Modulators of the Innate Immune Response and Their Potential as Agents Against Infectious Disease[J]. Front Immunol, 2014, 5:79.
- [34] Kayesh MEH, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. Toll-Like Receptor Response to Hepatitis B Virus Infection and Potential of TLR Agonists as Immunomodulators for Treating Chronic Hepatitis B: An Overview[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19):10462.
- [35] Janssen HL, Lim YS, Kim HJ, et al. Safety, pharmacodynamics, and antiviral activity of selgantolimod in viremic patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. JHEP Rep, 2024, 6(2):100975.
- [36] Hou J, Zhang W, Xie Q, et al. Xalnesiran with or without an Immunomodulator in Chronic Hepatitis B[J]. N Engl J Med, 2024, 391(22):2098-2109.
- [37] Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection[J]. Nature, 2006, 439(7077):682-687.
- [38] Cai G, Nie X, Li L, et al. B and T lymphocyte attenuator is highly expressed on intrahepatic T cells during chronic HBV infection and regulates their function[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(12):1362-1372.
- [39] Zhang WJ, Peng CH, Zheng SS. Programmed death 1 and programmed death ligand 1 expressions in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(4):394-399.
- [40] Xu P, Chen YJ, Chen H, et al. The expression of programmed death-1 in circulating CD4⁺ and CD8⁺ T cells during hepatitis B virus infection progression and its correlation with clinical baseline characteristics[J]. Gut Liver, 2014, 8(2):186-195.
- [41] Liu X, Li M, Wang X, et al. PD-1⁺ TIGIT⁺ CD8⁺ T cells are associated with pathogenesis and progression of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(12):2041-2054.
- [42] Mon HC, Lee PC, Hung YP, et al. Functional cure of hepatitis B in patients with cancer undergoing immune checkpoint inhibitor therapy[J]. J Hepatol, 2025, 82(1):51-61.
- [43] Bertolotti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept[J]. Cell Mol Immunol, 2015, 12(3):258-263.
- [44] Ji Y, Le Bert N, Lai-Hung Wong G, et al. The Impact of Hepatitis B Surface Antigen Reduction via Small Interfering RNA Treatment on Natural and Vaccine (BR11-179)-Induced Hepatitis B Virus-Specific Humoral and Cellular Immune Responses[J]. Gastroenterology, 2025, 169(1):136-149.
- [45] Lin SR, Yang HC, Kuo YT, et al. The CRISPR/Cas9 System Facilitates Clearance of the Intrahepatic HBV Templates In Vivo[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2014, 3(8):e186.

(收稿日期:2025-08-10)

(本文编辑:李昊阳)

WHO 提出了“2030 年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”的目标,要求慢性乙型病毒性肝炎(CHB)的预期诊断率达到 90%、预期治疗率达到 80%。然而 2023 年 12 月 15 日一项报告数据显示,全球乙型病毒性肝炎诊断率仅 14%,治疗率仅 8%,诊断率和治疗率均非常低^[3]。为尽早实现该目标,进行早期诊断、规范抗病毒治疗及追求治愈是关键策略。

一、CHB 临床治愈定义的演变

目前,国内外多项指南均指出,CHB 治疗的目标是最大限度地持续抑制 HBV 复制,最终降低肝硬化、肝衰竭和 HCC 的发生风险,提高患者生存质量^[1,4-6]。但即使接受抗病毒治疗,仍有部分患者进展为终末期肝病。临床 HBV 相关的治愈定义分为部分治愈、完全治愈及临床治愈。部分治愈是指 CHB 患者在接受抗病毒治疗后,血清中可以检测到乙型肝炎表面抗原(HBsAg),但 HBV DNA 持续处于低水平或检测不到;部分治愈是临床治愈的中间步骤,患者肝脏转氨酶正常,肝脏疾病处于非活动期,临床结局优于病毒血症患者,但不及临床治愈者^[7]。完全治愈(又称病毒学治愈)是指停止治疗后,HBsAg 持续阴性[伴或不伴乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)出现]、HBV DNA 低于检测下限、肝脏生物化学指标正常,且肝细胞核内整合的 HBV DNA 和共价闭合环状 DNA(cccDNA)均被清除^[4]。完全治愈是 CHB 的理想治疗终点,但目前的治疗策略实现这一目标仍面临巨大挑战,主要障碍在于缺乏有效靶向清除 cccDNA、整合的 HBV DNA、促进

HBV RNA 降解的新型药物。cccDNA 的来源多样,既可来自入侵的病毒颗粒,也可源自细胞内核衣壳的再循环过程^[8-9],进一步增加了其清除难度。此外,由于缺乏商品化、标准化的检测方法来准确检测患者 cccDNA 及整合的 HBV DNA 水平,临床上对患者是否达到完全治愈难以确证。因此,当前多项临床指南共识将临床治愈作为更实际的目标。

我国 2022 年版《慢性乙型肝炎防治指南》将临床治愈定义为停止治疗后,HBsAg 持续阴性(伴或不伴抗-HBs 出现)、HBV DNA 低于检测下限、肝脏生物化学指标正常,但肝细胞核内可能仍存在 cccDNA 和整合 HBV DNA^[4]。事实上,临床治愈的定义自 2013 年首次提出以来,随各大指南迭代更新逐渐精准化、明朗化(表 1)。2013 年,Block 等^[10]首次提出临床治愈的概念,定义为停药后 CHB 患者因肝病死亡的风险与自然感染 HBV 恢复的患者一致,需满足 HBV DNA 和 HBsAg 检测不到(伴或不伴有抗-HBs)且 cccDNA 检测不到。该定义强调病毒学标志物清除与临床预后的相关性。2014 年,法国国家艾滋病与病毒性肝炎研究署(ANRS)进一步区分完全治愈(清除 cccDNA 和整合病毒 DNA)与临床治愈的差异,指出在当时技术下完全清除 cccDNA 的不可行,而 HBsAg 血清学转换是更现实的临床终点^[11]。2015 年,我国《慢性乙型肝炎防治指南》首次引入临床治愈的官方定义,明确为停止治疗后持续病毒学应答(HBsAg 阴转或伴有抗-HBs 阳转)、ALT 正常、肝组织病变轻微或无病变^[12],反映了亚洲地区对肝组织病变长期临床结局的关注。2016 年,

表 1 CHB 临床治愈定义的变迁

时间及出处	HBsAg	HBsAg 阈值 (IU/ml)	抗-HBs > 10 IU/ml	HBeAg/ 抗-HBe	HBV DNA	ALT	cccDNA	整合的 HBV DNA	临床预后	长期 持久性
2013 年 Block 等 ^[10]	阴性	-	阳性/阴性	-	检测不到	-	检测不到	-	肝病死亡率 = 自然恢复者	-
2014 年 法国 ANRS ^[11]	阴性	-	阳性	-	检测不到	-	存在 但失活	-	HCC 风险降低	-
2015 年 中国指南 ^[12]	阴性	-	阳性/阴性	-	检测不到	正常	-	-	肝组织病变 轻微	未明确
2016 年 EASL/AASLD ^[13]	持续阴性	-	阳性/阴性	-	持续阴性 (<10 IU/ml)	-	-	-	肝损伤消退, HCC 风险降低	未明确
2017 年 EASL 指南 ^[14]	持续阴性	-	阳性/阴性	-	持续阴性	正常	-	-	HCC 风险降低	未明确
2018 年 AASLD 指南 ^[15]	阴性	-	阳性	-	检测不到	-	-	-	-	-
2019 年 EASL-AASLD ^[16]	阴性	-	阳性/阴性	阳性/阴性	检测不到	正常	存在 但失活	存在	组织学改善	是
2022 年 AASLD-EASL ^[17]	阴性	<0.05	阳性/阴性	阳性/阴性	<10 IU/ml	男 <30 U/L 女 <19 U/L	存在 但失活	存在 但减少	组织学改善	停药后 24 周维持
2022 年 中国指南 ^[4]	阴性	<0.05	阳性/阴性	-	<10 IU/ml	男 <30 U/L 女 <19 U/L	-	-	长期预后改善	停药后 24 周维持

欧洲肝脏研究协会 (EASL) 和美国肝病学会 (AASLD) 联合会议首次达成国际共识,将临床治愈定义为有限治疗疗程后血清 HBsAg 和 HBV DNA 持续阴性(伴或不伴抗-HBs),肝损伤消退且肝癌风险降低^[13],强调了治疗的有限疗程特性。2017 年 EASL 指南将临床治愈列为最优治疗终点,强调 HBsAg 清除可降低 90% 肝癌风险^[14]。2018 年 AASLD 指南进一步要求抗-HBs 的产生^[15],而 2019 年 EASL 和 AASLD 联合会议首次提出“理想的临床治愈”与“现实的临床治愈”的分层概念^[16]。然而,2023 年 EASL 和 AASLD 联席会议摒弃了该分层定义^[17],提出迄今最全面的 9 项标准^[9]: (1) HBsAg < 0.05 IU/ml (伴或不伴抗-HBs 阳转); (2) HBV DNA < 10 IU/ml; (3) 乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 消失[伴乙型肝炎 e 抗体 (抗-HBe) 阳性]; (4) 乙型肝炎核心抗体 (抗-HBc) 阳性; (5) ALT < 正常值上限 (ULN 正常); (6) 肝组织病理学明显改善; (7) HBVcccDNA 存在,不活动; (8) 整合的 HBV DNA 存在,但明显减少; (9) 停药 24 周后随访,上述指标仍维持不变。2022 年我国《慢性乙型肝炎防治指南》指南也随后更新,强调 HBsAg 阈值 (<0.05 IU/ml) 和 ALT 性别差异化标准,体现了相关定义向精准化发展的趋势^[4]。

值得注意的是,在临床实践中需注意区分隐匿性 HBV 感染 (OBI) 与临床治愈。OBI 在临床检测亦表现为血清 HBsAg 阴性,但其肝脏和(或) 血液中存在复制活性的 HBV DNA 与 cccDNA^[18]。此外,OBI 患者 ALT 水平可升高,针对 HBV 病毒的免疫状态存在缺陷或缺失,且肝癌、肝硬化及再激活风险高(表 2)。因此,CHB 临床治愈与 OBI 是两个不同的概念^[19],临床上需仔细区分。从 CHB 疾病进程看,OBI 处于临床治愈之前的阶段,两者的关键区别在于宿主对 HBV 特异性 T 细胞免疫是否恢复^[20]。

表 2 CHB 临床治愈与 OBI 的主要区别

病毒学和免疫学特征	临床治愈	OBI
HBV DNA	阴性, <10 IU/ml	阳性,常 <200 IU/ml (S 突变株除外)
HBsAg	阴性, <0.05 IU/ml	阴性, <0.05 IU/ml
HBV 血清学	抗-HBc 阳性,抗-HBs 阳性/阴性	抗-HBc 阳性/阴性
病毒转录活性	cccDNA 沉默(多数) 或低水平无转录	cccDNA 间歇性转录
整合的 HBV DNA	较少或无	较多见
ALT	正常	可升高
免疫状态	抗 HBV 免疫重建, 细胞毒性 T 细胞活性 增强	免疫控制 缺陷或缺失
肝癌/肝硬化风险	很低,接近健康人	较高
再激活风险	低(除免疫抑制外)	高

二、CHB 临床治愈的临床意义

目前各大指南均推荐 CHB 患者追求临床治愈,其核心原因与临床治愈带来的临床预后改善、免疫功能恢复及长期停药可行性等优势密切相关。首先,HBsAg 转阴可显著降低患者终末期肝病发生风险。一项系统评价和 Meta 分析结果显示,HBsAg 血清清除与患者预后改善直接相关,具体表现为 HCC、肝脏失代偿、肝移植和(或) 全因死亡率发生风险显著降低^[21]。另一项针对 HBsAg 清除后 HCC 发生的风险预测模型指出,年龄、肝硬化存在、肝癌家族史和超过中度饮酒是其独立危险因素^[22]。因此,在肝纤维化发生前早期追求临床治愈,对改善患者长期预后具有更重要的临床意义。其次,CHB 临床治愈后,宿主免疫系统可获得深度重建。通过逆转 HBV 介导的免疫抑制,恢复自然杀伤 (NK) 细胞毒性、T 细胞特异性应答及 B 细胞抗体产生能力,形成协同抗病毒网络及持续性免疫监视^[23]。这一免疫重塑不仅是治愈的核心机制,更为优化临床策略提供关键依据,推动治愈目标的实现。获得临床治愈者肝内 cccDNA 池显著减少且其复制活性降低,很少甚至不转录为病毒 RNA;整合入宿主基因组的 HBV DNA 亦减少,极少表达 HBsAg^[24]。既往临床数据显示,82% ~95% 患者 HBsAg 清除后可长期维持(中位随访时间 2.1 ~9.6 年);血清复阳发生率仅有 5% ~18%,多发生在停药早期(尤其前 24 周内),且复阳多为短暂性复阳(HBsAg 水平极低,0.05 ~1.00 IU/ml),常不伴病毒学反弹 (HBV DNA > 2 000 IU/ml) 或 ALT 水平升高^[18,25-27]。因此临床治愈患者在长期随访过程中可能无需再次启动抗病毒治疗,为实现长期停药提供了可行性。

三、临床治愈的现实挑战与突破方向

当前慢性 HBV 感染的临床治愈面临多重挑战。首先在治愈持久性方面,尽管以“停药后 24 周持续 HBsAg 清除”作为临床治愈的评估标准,但临床试验显示,新型疗法(如小干扰 RNA 或反义核苷酸) 治疗结束时的 HBsAg 清除率高达 65%,在 24 周随访期内可能骤降至 50% 以下,凸显疗效维持的不确定性^[28-29]。这种现象主要源于三个核心问题: (1) 基线 HBsAg 水平,临床治愈多见于 <100 IU/ml 的患者; (2) 种族差异,亚洲患者接受核苷(酸) 类似物 (NAs) 治疗停药后 HBsAg 清除率不足 10%,而白种人即使 HBsAg <1 000 IU/ml 仍可达 20%; (3) 免疫记忆能否长期稳定恢复^[30-31]。此外,cccDNA 的持续存在是 HBsAg 表达的重要来源。在现有疗法中,NAs 仅抑制

病毒复制,无法清除 cccDNA;聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)- α 虽能促进 cccDNA 降解,但效率有限^[32]。长期 NAs 治疗仅使肝内 cccDNA 水平轻微下降,而整合入宿主基因组的 HBV DNA 进一步成为 HBsAg 的持续来源^[33-34]。因此,突破这些困境仍需要依赖新的创新联合治疗策略。

四、小结

综上所述,CHB 临床治愈的定义历经十余年演变——从 2013 年强调“HBsAg 清除”的初步概念,发展为 2023 年 EASL 和 AASLD 联合提出的“涵盖 HBsAg 阈值、cccDNA 状态及长期维持要求”的 9 项精准标准,其核心目标已从病毒学抑制转向 cccDNA 功能沉默与免疫重建。未来,CHB 临床治愈率的提高依赖针对多种机制组合疗法,包括抑制病毒复制、降低 HBsAg 水平及增强宿主免疫应答等,仍需不断探索和研发,以造福全球 CHB 患者。

参 考 文 献

- [1] Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B[J]. Lancet, 2023, 401(10381):1039-1052.
- [2] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: A modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(10):879-907.
- [3] CDA Foundation. HBV infection [EB/OL]. (2023-12-15). [2025-7-21]. <https://cdafound.org/dashboard/polaris/dashboard.html>.
- [4] 尤红,王福生,李太生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J].实用肝脏病杂志,2023,26(3):457-478.
- [5] WHO. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection [EB/OL]. (2025-07-16). [2025-7-21]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>, 2024.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2025, 83(2):502-583.
- [7] Wong GLH, Gane E, Lok ASF. How to achieve functional cure of HBV: Stopping NUCs, adding interferon or new drug development? [J]. J Hepatol, 2022, 76(6):1249-1262.
- [8] Ko C, Chakraborty A, Chou WM, et al. Hepatitis B virus genome recycling and de novo secondary infection events maintain stable cccDNA levels[J]. J Hepatol, 2018, 69(6):1231-1241.
- [9] Lok ASF. Toward a functional cure for hepatitis B[J]. Gut Liver, 2024, 18(4):593-601.
- [10] Block TM, Gish R, Guo H, et al. Chronic hepatitis B: What should be the goal for new therapies? [J]. Antiviral Res, 2013, 98(1):27-34.
- [11] Zeisel MB, Lucifora J, Mason WS, et al. Towards an HBV cure: State-of-the-art and unresolved questions--report of the ANRS workshop on HBV cure[J]. Gut, 2015, 64(8):1314-1326.
- [12] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J].中华传染病杂志,2015,33(11):641-662.
- [13] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: From discovery to regulatory approval[J]. Hepatology, 2017, 66(4):1296-1313.
- [14] 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.
- [15] 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, 12(1):33-34.
- [16] Cornberg M, Lok ASF, Terrault NA, et al. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B-report from the 2019 EASL-AASLD HBV treatment endpoints conference[†][J]. J Hepatol, 2020, 72(3):539-557.
- [17] Ghany MG, Buti M, Lampertico P, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV treatment endpoints conference [J]. J Hepatol, 2023, 79(5):1254-1269.
- [18] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Durability of hepatitis B surface antigen loss with nucleotide analogue and peginterferon therapy in patients with chronic hepatitis B [J]. Hepatol Commun, 2020, 4(1):8-20.
- [19] Yip TCF, Wong GLH. Current knowledge of occult hepatitis B infection and clinical implications[J]. Semin Liver Dis, 2019, 39(2):249-260.
- [20] Fu MX, Simmonds P, Andersson M, et al. Biomarkers of transfusion transmitted occult hepatitis B virus infection: Where are we and what next? [J]. Rev Med Virol, 2024, 34(2):e2525.
- [21] Anderson RT, Choi HSJ, Lenz O, et al. Association between seroclearance of hepatitis B surface antigen and long-term clinical outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection: Systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19(3):463-472.
- [22] Yang H, Bae SH, Nam H, et al. A risk prediction model for hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance[J]. J Hepatol, 2022, 77(3):632-641.
- [23] Zheng JR, Wang ZL, Feng B. Hepatitis B functional cure and immune response[J]. Front Immunol, 2022, 13:1075916.
- [24] Gan W, Gao N, Gu L, et al. Reduction in intrahepatic cccDNA and integration of HBV in chronic hepatitis B patients with a functional cure [J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 11(2):314-322.
- [25] Kim GA, Lim YS, An J, et al. HBsAg seroclearance after nucleoside analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: Clinical outcomes and durability[J]. Gut, 2014, 63(8):1325-1332.
- [26] Alawad AS, Auh S, Suarez D, et al. Durability of spontaneous and treatment-related loss of hepatitis B s antigen[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3):700-709, e3.
- [27] Chi H, Wong D, Peng J, et al. Durability of response after hepatitis B surface antigen seroclearance during nucleos(t)ide analogue treatment in a multiethnic cohort of chronic hepatitis B patients: Results after treatment cessation[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(4):680-683.
- [28] Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, et al. Efficacy and safety of bepirovirsin in chronic hepatitis B infection[J]. N Engl J Med, 2022, 387(21):1957-1968.
- [29] Buti M, Heo J, Tanaka Y, et al. Sequential peg-IFN after bepirovirsin may reduce post-treatment relapse in chronic hepatitis B [J]. J Hepatol, 2025, 82(2):222-234.
- [30] Hou J, Zhang W, Xie Q, et al. Xalnesiran with or without an immunomodulator in chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med, 2024, 391(22):2098-2109.
- [31] 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.
- [32] Lucifora J, Xia Y, Reisinger F, et al. Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA [J]. Science, 2014, 343(6176):1221-1228.
- [33] 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.
- [34] Wooddell CI, Yuen MF, Chan HLY, et al. RNAi-based treatment of chronically infected patients and chimpanzees reveals that integrated hepatitis B virus DNA is a source of HBsAg[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(409):eaan0241.

(收稿日期:2025-07-22)

(本文编辑:李昊阳)