



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.003

· 综述与讲座 ·

乙型病毒性肝炎临床治愈后的复发问题：机制、风险因素与防治策略

张咏涛 胡启瑞 何泽宝 阮冰

[摘要] 临床治愈已成为目前乙型病毒性肝炎治疗的理想终点,然而治愈后的复发问题仍是当前面临的重要临床挑战。研究推测,复发的核心机制在于肝细胞核内乙型肝炎病毒(HBV)共价闭合环状 DNA 的长期潜伏以及 HBV DNA 整合片段的持续存在和转录贡献,两者共同构成复发的分子基础。复发风险包括高龄、高基线血清乙型肝炎表面抗原(HBsAg)水平、巩固治疗的时长过短等多重因素。为降低复发,需优化现有抗病毒治疗方案、研发与验证新型抗病毒药物及其组合方案、应用新型生物标志物监测并指导决策、建立规范的停药后监测体系和构建一体化全程管理模式。本文旨在综述乙型病毒性肝炎临床治愈后复发的分子机制、风险因素以及防治策略,以期

为临床实践提供参考依据。

[关键词] 慢性乙型病毒性肝炎; 乙型肝炎病毒; 临床治愈; 复发

[中图分类号] R512.6

[文献标识码] A

乙型肝炎病毒(HBV)感染总人数约达 2.96 亿,已成为全球重大的公共卫生威胁之一^[1]。过去三十年间,我国实施综合防控策略,特别是乙肝疫苗儿童免疫规划,在控制 HBV 感染方面取得了显著成效^[2]。然而,慢性乙型病毒性肝炎(CHB)的防治仍面临严峻挑战,核心难点在于缺乏针对肝细胞核内的 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA)和整合型 DNA(iDNA)的特异性靶向药物,导致感染者难以实现完全治愈(即病毒学治愈)。因此,当前国内外主要指南将 CHB 的治疗目标设定为临床治愈,即在停止治疗 24 周后乙型肝炎表面抗原(HBsAg)持续丧失,伴或不伴有乙型肝炎表面抗体(抗-HBs),且 HBV DNA 水平低于检测下限,达成此目标可显著降低 CHB 患者进展为肝硬化、肝癌的风险,改善其长期预后^[3-7]。

CHB 临床治愈后的复发存在多种血清学类型,包括 HBsAg 阳性、HBsAg 与 HBV DNA 均阳性、HBsAg 阴

性但抗-HBs 与 HBV DNA 均阳性等,各种复发类型的发生率尚不明确^[8-10]。一项 Meta 分析结果显示,血清 HBsAg 清除后的总体复发率约为 6.19%^[11]。新近一项多中心研究发现,经聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)-α 治疗获得临床治愈的 CHB 患者,停药后中位随访期 84 周的累积复发率可达 15.2%^[12],远高于 Meta 分析结果。关于 CHB 患者临床治愈后复发的分子机制,目前的研究尚不充分,本文旨在综述临床治愈后复发的分子机制、风险因素以及防治策略,以期

一、CHB 临床治愈后复发的分子机制

CHB 临床治愈后的复发,目前推测其核心机制是 HBV cccDNA 的长期存留、HBV iDNA 的转录贡献及两者的共同作用。

HBV cccDNA 在肝细胞核内以质粒样游离分子的形式存在,形成持续性的 HBV DNA 存储库,作为 HBV 转录和复制模板,持续产生子代病毒颗粒^[13]。肝细胞核内的 HBV cccDNA 半衰期目前尚不明确,其稳定性高度依赖宿主细胞的功能状态和微环境,其衰减速度显著慢于血清 HBV 病毒颗粒的衰减速度^[14]。与 HBV 同属的土拨鼠肝炎病毒(WHV)cccDNA 在美洲旱獭肝细胞核内的半衰期约为 33~50 天^[15]。有研究推测,人肝细胞核内的 HBV cccDNA 半衰期为 6.9~21.8 周^[16]。这种显著延长的半衰期使肝细胞核内残存的 cccDNA

基金项目:浙江省台州市科技计划项目(25ywb229);浙江大学研究生教育研究重大课题(20210102);浙江大学医学院教改项目(jgyb20202011)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院传染病重症诊治全国重点实验室 国家感染性疾病临床医学研究中心 国家传染病医学中心(张咏涛、阮冰);温州医科大学附属台州医院、恩泽医疗中心(集团)恩泽医院(胡启瑞、何泽宝)

通讯作者:阮冰, E-mail: ruanbing@zju.edu.cn;何泽宝, E-mail: hezb@enzemed.com

难以被彻底清除,这成为了 CHB 临床治愈后复发的重要基础。

研究发现,HBV 可将其 DNA 片段整合到宿主细胞基因组中,形成 iDNA。尽管 iDNA 形成的具体机制、功能和临床意义仍未完全明了,但现有证据表明,iDNA 可能影响 HBV 的复制潜力、持续存在和致病性^[17]。Taddese 等^[18]研究发现,在长期抗病毒治疗过程中,cccDNA 来源的蛋白表达检出逐渐减少,但 iDNA 来源的蛋白表达相对不受影响,最终 cccDNA 阳性肝细胞数量减少,残存 cccDNA 转录活性下降,HBsAg 信使 RNA(mRNA)转录来源逐渐从主要依赖 cccDNA 阳性肝细胞转向主要依赖 iDNA 阳性肝细胞^[19]。Lai 等^[20]研究发现,尽管肝细胞核内的 cccDNA 低于检测值下限,CHB 患者仍有可能复发,推测其可能机制为 cccDNA 虽被有效清除,但整合的 iDNA 持续提供病毒蛋白来源,重新激活病毒复制,导致复发。Gao 等^[21]研究则通过 RNA 测序技术,发现临床治愈的 CHB 患者体内病毒转录主要来自 iDNA。有研究揭示,HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的 CHB 患者血清 HBsAg 的来源可能有所不同,前者主要来自 cccDNA,后者主要来自 iDNA,推测 cccDNA、iDNA 均与病毒学复发相关^[22]。

二、CHB 临床治愈后复发的风险因素

CHB 临床治愈后复发受多种风险因素影响,包括年龄、基线血清 HBsAg 水平、巩固治疗的时长等^[23]。

Liu 等^[24]的一项研究纳入 61 例经拉米夫定抗病毒治疗后的乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阴性 CHB 患者,经过 Cox 风险分析发现,年龄是复发的唯一风险因素。一项 Meta 分析结果发现,患者年龄越大,复发 CHB 的风险越高;其潜在机制可能包括:(1)年轻患者通常具有更健全的免疫功能,更易建立并维持对 HBV 的持久免疫控制;(2)年轻患者 HBV 感染时间相对较短,其体内病毒 DNA 储存库(包括 cccDNA 和 iDNA)的规模相对较小^[23]。

基线血清病毒标志物水平是预测复发的重要指标。一项 Meta 分析结果显示,基线血清 HBsAg 水平越高,CHB 临床治愈后的复发风险越大^[23]。Han 等^[25]的研究结果发现,基线血清 HbsAg 水平 ≥ 100 IU/ml 是 CHB 临床治愈后复发的风险因素。高水平的基线血清 HBsAg 通常反映肝内病毒转录活跃,提示宿主体内已形成规模较大且稳定的病毒存储库(cccDNA、iDNA),且难以被清除,临床治愈后更易残留低水平的病毒活动,病毒重新激活的风险更高。

关于治疗时长与复发风险的关系,现有研究结果不完全一致。一项 Meta 分析结果显示,总治疗时间和

额外治疗的总时长均与治疗复发无显著相关性;但该分析也观察到巩固治疗持续时间较短似乎有较高的临床复发率^[23]。Li 等^[26]的研究为此提供了更具体的证据,他们发现在实现血清 HBsAg 清除后,巩固治疗时长 ≥ 12 周的患者,其血清 HBsAg 持续清除率显著高于巩固治疗时长 < 12 周的患者。值得注意的是,巩固治疗 12 ~ 24 周和巩固治疗 ≥ 24 周的患者血清 HBsAg 持续清除率比较差异并无统计学意义。

三、CHB 临床治愈后复发的防治策略

为有效降低 CHB 临床治愈后的复发风险,保障患者长期获益,需构建基于复发机制和风险因素研究的多层次、个体化防治体系。

1. 优化现有抗病毒治疗方案

严格停药标准、巩固治疗时长的个体化和预防性治疗有望降低 CHB 临床治愈后的复发率。

(1)严格停药标准:实现临床治愈是停药的前提。现有证据表明,达到血清 HBsAg 清除且伴有抗-HBs 血清学转换的 CHB 临床治愈者,其复发风险显著下降^[26]。达到血清抗-HBs 阳性是预防复发更理想的停药指标。

(2)巩固治疗时长的个体化:有研究表明,巩固治疗 12 ~ 24 周与巩固治疗 ≥ 24 周相比,血清 HBsAg 持续清除率差异不大。因此,对于普通 CHB 患者,推荐巩固治疗的时长维持在 12 ~ 24 周,以降低患者的治疗成本;但对于存在复发高危因素的 CHB 患者,建议适当延长巩固治疗时长,乃至采用长期低剂量药物维持。

(3)预防性治疗:对于因其他疾病需要接受免疫抑制剂治疗或存在获得性免疫缺陷的 CHB 临床治愈者,必须在免疫抑制期间启动预防性抗病毒治疗,以预防 HBV 再激活。

2. 验证联合治疗策略并研发新型抗病毒药物

现有核苷(酸)类似物(NAs)能有效抑制 HBV 复制、稀释肝内 cccDNA 池,但无法直接清除或永久沉默肝细胞核内的 cccDNA 和 iDNA^[27]。推荐在无使用禁忌的情况下,优先采用 NAs 与 Peg-IFN- α 联合治疗策略^[28]。新型抗病毒治疗药物及其治疗方案的研究已初见成效,包括双香豆素^[29]、CRISPR/Cas9 基因编辑技术诱导 cccDNA 失活^[30]等。

3. 应用新型生物标志物监测与指导治疗决策

肝活检因其有创性,难以用来常规监测 HBV cccDNA、iDNA 动态变化。新型生物标志物的发现,为评估治愈状态、预测复发风险和指导治疗决策提供了重要工具。血清 HBV RNA 可以提示肝内 cccDNA 转录活性^[31]。Kaewdech 等^[32]的研究表明,临床治愈患

者如果血清 HBV RNA 持续阳性,停药后可能会出现复发。Seto 等^[33]通过检测血清 HBV RNA 相对表达水平,对核苷类药物充分巩固治疗后的停药复发风险进行了有效分层评估。尽管用于预测复发的界限和不同治疗方案的通用性尚不明确,但与血清 HBV DNA 相比,血清 HBV RNA 在观察病毒持续应答、监测肝内 cccDNA 库耗竭方面显示出优越性^[34]。乙型肝炎核心相关抗原(HBcrAg)与血清 HBV DNA、肝内 HBV DNA、肝内前基因组 RNA(pgRNA)和肝内 cccDNA 水平以及转录活性密切相关^[35],其作为另一个反映肝内 HBV 病毒储存库活性的潜在标志物,在预测 CHB 临床治愈后复发方面也展现出一定前景。

尽管 HBV RNA 和 HBcrAg 均有望用于预测 CHB 临床治愈后复发情况,但目前仍面临挑战,包括检测方法的标准化、确定预测复发的最佳临界值及在不同治疗方案背景下的普适性验证。未来亟需开展大规模前瞻性研究,以确定其在临床实践中的规范应用标准。

4. 建立规范的停药后监测体系

CHB 患者停药后的密切监测是早期发现复发、及时干预以防止肝损伤的关键措施。1 年随访时的复发率往往略高于总体复发率^[11]。因此建议在停药后第一年进行密切随访(如每隔 1~3 个月),此后可适当延长间隔,但仍需坚持长期定期随访。核心监测指标应包括血清 HBsAg、HBV DNA 和 ALT 水平。单纯的血清 HBsAg 逆转并非是立即重启治疗的指征,若同时出现血清 HBV DNA 和 ALT 水平升高,则需要重启治疗,对此类患者再次抗病毒治疗仍然有效^[10]。

5. 构建一体化全程管理模式

构建“社区初级筛查-医院专科诊疗-疾控随访管理”的整合型防治网络,实现对 CHB 患者从诊断、治疗、治愈评估到长期随访的全流程无缝管理。可通过多途径(如科普讲座、短视频平台和自媒体等)加强对 CHB 患者的健康教育,重点阐明临床治愈的意义、复发的风险因素、长期监测的重要性以及复发的应对措施,以提高 CHB 患者对疾病的认知水平、自我管理能力和治疗依从性。该模式的最终目标是提高 CHB 临床治愈者的长期管理效率,实现复发的早发现、早复治,最大限度保护患者肝脏健康,减轻疾病负担。

四、未来研究方向与挑战

展望未来,CHB 临床治愈后复发的防治首先要在 HBV 分子机制方面的研究取得突破,包括 HBV cccDNA 在肝细胞核内的长期潜伏维持机制及其再激活通路,HBV iDNA 的形成、转录调控机制及其在病毒持续和复发中的具体作用,以及 cccDNA 与 iDNA 在复发过程

中的协同或独立作用机制。探明这些机制是开发针对性干预策略的基础。由于肝脏穿刺活检的局限性,无法实时监测 CHB 临床治愈者体内 cccDNA 和 iDNA 水平,目前需要更直接、灵敏地反映 HBV 感染者体内病毒储存库活性的标志物,已经发现的 HBV RNA 和 HBcrAg 与 HBV 复发的关系需要进一步验证和确定其诊断界限。CHB 临床治愈后复发预测模型目前仍处于空白,未来可以通过整合宿主、病毒、免疫及新型标志物(HBV RNA、HBcrAg)等多维度数据,利用人工智能技术构建高精度的个体化复发风险预测模型,为制定和调整治疗方案提供科学依据。

随着临床治愈目标的逐步实现,越来越多的 CHB 患者得以摆脱疾病的长期困扰。然而,临床治愈并非终点,对治愈后复发风险与机制的深入研究关乎患者来之不易的健康成果能否持久巩固,这是推动 HBV 从控制迈向根除的必由之路。因此,加强对治愈后复发的研究,对优化 CHB 患者长期预后、提升公共卫生效益及最终实现疾病的完全攻克有不可替代的意义。

参 考 文 献

- [1] Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B[J]. Lancet, 2023, 401(10381):1039-1052.
- [2] Yan R, Sun M, Yang H, et al. 2024 latest report on hepatitis B virus epidemiology in China: current status, changing trajectory, and challenges[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2025, 14(1):66-77.
- [3] 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(2022 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12):1309-1331.
- [4] Fung S, Choi HSJ, Gehring A, et al. Getting to HBV cure: The promising paths forward[J]. Hepatology, 2022, 76(1):233-250.
- [5] 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.
- [6] Wu D, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Update on the treatment navigation for functional cure of chronic hepatitis B: Expert consensus 2.0[J]. Clin Mol Hepatol, 2025, 31(Suppl):S134-S164.
- [7] 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.
- [8] Wu Y, Liu Y, Lu J, et al. Durability of Interferon-induced Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(2):514-516. e2.
- [9] Wu YL, Shen CL, Chen XY. Antiviral treatment for chronic hepatitis B: Safety, effectiveness, and prognosis[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(14):1784-1794.
- [10] Lin X, Song A, Lu J, et al. Study on the Retreatment, Outcome, and Potential Predictors of Recurrence in Patients With Recurrence of Hepatitis B After Functional Cure[J]. Front Immunol, 2022, 13:879835.
- [11] Song A, Wang X, Lu J, et al. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance and subsequent risk for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(4):601-612.
- [12] Lu R, Zhang M, Liu ZH, et al. Recurrence and influencing factors of hepatitis B surface antigen seroclearance induced by peginterferon alpha-based regimens[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(44):4725-4737.
- [13] Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B[J]. Gut, 2015, 64(12):1972-1984.
- [14] Hu JL, Huang AL. Dynamics of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA: A Mini-Review[J]. Microorganisms, 2023, 11(3):600.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.004

· 综述与讲座 ·

多次间歇聚乙二醇干扰素- α -2b 治疗慢性乙型病毒性肝炎的真实世界研究进展

张洁 郑嵘灵 张韬 孙晓风 包依夏姆·阿巴拜克力 韩丹 鲁晓擎

【摘要】 慢性乙型病毒性肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)持续感染引起的慢性肝脏疾病,严重威胁人类健康。聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)- α -2b 治疗 CHB 不仅能抑制病毒复制,还可调节机体免疫,部分患者有望实现临床治愈。近年来,多次间歇 Peg-IFN- α -2b 治疗 CHB 策略备受关注。本文综合国内外近年相关研究,从 Peg-IFN- α -2b 治疗 CHB 的机制、多次间歇治疗方案疗效与安全性、预测因素及真实世界研究成果等方面进行综述,旨在为临床实践提供参考。

【关键词】 多次间歇; 慢性乙型病毒性肝炎; 聚乙二醇干扰素- α -2b; 乙型肝炎表面抗原

【中图分类号】 R512.62 **【文献标识码】** A

基金项目:天山英才科技创新领军人才项目(2022TSYCLJ0024)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院感染肝病中心 新疆感染性疾病(病毒性肝炎)

临床研究中心

通讯作者:鲁晓擎,E-mail:xjykdiluxiaobo@126.com

- [15] Zhu Y, Yamamoto T, Cullen J, et al. Kinetics of hepadnavirus loss from the liver during inhibition of viral DNA synthesis[J]. J Virol, 2001, 75(1):311-322.
- [16] Huang Q, Zhou B, Cai D, et al. Rapid Turnover of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA Indicated by Monitoring Emergence and Reversion of Signature-Mutation in Treated Chronic Hepatitis B Patients[J]. Hepatology, 2021, 73(1):41-52.
- [17] Tu T, Budzinska MA, Shackel NA, et al. HBV DNA Integration: Molecular Mechanisms and Clinical Implications[J]. Viruses, 2017, 9(4):75.
- [18] Taddese M, Grudde T, Belluccini G, et al. Transcription of hepatitis B surface antigen shifts from cccDNA to integrated HBV DNA during treatment[J]. J Clin Invest, 2025, 135(6):e184243.
- [19] 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.
- [20] Lai CL, Wong DK, Wong GT, et al. Rebound of HBV DNA after cessation of nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients with undetectable covalently closed[J]. JHEP Rep, 2020, 2(3):100112.
- [21] Gao N, Guan G, Xu G, et al. Integrated HBV DNA and cccDNA maintain transcriptional activity in intrahepatic HBsAg-positive patients with functional cure following PEG-IFN-based therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2023, 58(10):1086-1098.
- [22] Ghany MG, Lok AS. Functional cure of hepatitis B requires silencing covalently closed circular and integrated hepatitis B virus DNA[J]. J Clin Invest, 2022, 132(18):e163175.
- [23] Liu Y, Jia M, Wu S, et al. Predictors of relapse after cessation of nucleos(t)ide analog treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients: A meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2019, 86:201-207.
- [24] Liu F, Wang L, Li XY, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(3):456-460.
- [25] Han L, Wang Z, Kang L, et al. Predicting relapse after achieving a functional cure for chronic hepatitis B (CHB) using baseline HBsAg and end-of-treatment HBsAb levels[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):13873.
- [26] Li MH, Yi W, Zhang L, et al. Predictors of sustained functional cure in hepatitis B envelope antigen-negative patients achieving hepatitis B surface antigen seroclearance with interferon-alpha-based therapy[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(Suppl 1):32-41.
- [27] 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.
- [28] Liu J, Wang T, Zhang W, et al. Effect of combination treatment based on interferon and nucleos(t)ide analogues on functional cure of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. Hepatol Int, 2020, 14(6):958-972.
- [29] Cheng ST, Hu JL, Ren JH, et al. Dicoumarol, an NQO1 inhibitor, blocks cccDNA transcription by promoting degradation of HBx[J]. J Hepatol, 2021, 74(3):522-534.
- [30] Yao ZQ, Schank MB, Zhao J, et al. The potential of HBV cure: an overview of CRISPR-mediated HBV gene disruption[J]. Front Genome Ed, 2024, 6:1467449.
- [31] Giersch K, Allweiss L, Volz T, et al. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity[J]. J Hepatol, 2017, 66(2):460-462.
- [32] Kaewdech A, Tangkijvanich P, Sriphongpun P, et al. Hepatitis B surface antigen, core-related antigen and HBV RNA: Predicting clinical relapse after NA therapy discontinuation[J]. Liver Int, 2020, 40(12):2961-2971.
- [33] Seto WK, Liu KS, Mak LY, et al. Role of serum HBV RNA and hepatitis B surface antigen levels in identifying Asian patients with chronic hepatitis B suitable for entecavir cessation[J]. Gut, 2021, 70(4):775-783.
- [34] Wang J, Du M, Huang H, et al. Reply to: "Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity": Consistent loss of serum HBV RNA might predict the "para-functional cure" of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2017, 66(2):462-463.
- [35] Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, et al. Serum hepatitis B core-related antigen(HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol, 2019, 70(4):615-625.

(收稿日期:2025-08-10)

(本文编辑:李昊阳)