



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.006

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.006

· 综述与讲座 ·

慢性乙型病毒性肝炎临床治愈预测的研究进展

段丽华 黄燕

[摘要] 慢性乙型病毒性肝炎(CHB)的理想治疗目标是临床治愈,几乎所有关于 CHB 感染的管理现行指南都建议合适条件的患者追求临床治愈。核苷(酸)类似物(NAs)序贯或联合聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)- α 治疗是目前获得乙肝临床治愈的主要抗病毒治疗方案,然而只有部分 CHB 患者能够实现这一目标,临床可根据患者的基线和抗病毒治疗过程中乙型肝炎病毒血清学标志物及宿主指标进行疗效预测,从而优化抗病毒治疗方案。本文对 CHB 临床治愈的预测指标进行总结,为提高 CHB 临床治愈率,制定个体化治疗策略提供参考。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 临床治愈; 预测指标

[中图分类号] R512.6 **[文献标识码]** A

乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的慢性乙型病毒性肝炎(CHB)是全球性公共卫生问题,也是肝硬化和肝细胞癌的重要病因,我国目前仍有约 7 500 万慢性 HBV 感染者^[1]。CHB 治疗的一线药物包括核苷(酸)类似物(NAs)和干扰素(IFN),尽管绝大部分患者只能实现病毒学抑制,难以实现乙型肝炎表面抗原(HBsAg)清除,即临床治愈,然而经过多年的临床探索和实践,以聚乙二醇 IFN(Peg-IFN)- α 为基础的治疗方案在特定人群中已实现了较高的 HBsAg 清除率。2022 年《中国慢性乙型肝炎防治指南》正式将“追求临床治愈”写入推荐意见^[2]。

CHB 的临床治愈受病毒学、宿主等多方面的影响,不同类型的患者采用 Peg-IFN- α 治疗后的应答疗效不同,HBsAg 清除率存在较大差异。因此在启动 Peg-IFN- α 治疗前,需及时识别能够实现临床治愈的优势人群,并根据治疗中患者的应答情况预测疗效,以便及时调整治疗方案,提高临床治愈率。本综述对近年来研究认为可预测 CHB 患者临床治愈的指标、预测模型进行了总结,旨在为临床优化治疗策略提供参考。

一、预测临床治愈的病毒学指标

1. HBsAg: NAs 长期治疗后,获得良好的 HBV DNA

基金项目:湖南省重点研发计划(2023SK2069);湖南省自然科学基金资助项目(2025JJ50701)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院感染病科

通讯作者:黄燕, E-mail: drhyan@163.com

病毒学抑制,乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阴转的“优势患者”,联合 Peg-IFN- α 治疗可使其部分获得临床治愈,其优势的核心指标是 HBsAg 定量水平。早期的 OSST 研究和 NEW SWITCH 研究分层分析结果表明,长期采用 NAs 序贯 Peg-IFN- α 治疗时,基线 HBeAg 阴转且 HBsAg < 1 500 IU/ml 患者治疗 48 周时 HBsAg 阴转率较高(22.2% ~ 26.5%),而 HBsAg \geq 1 500 IU/ml 患者 HBsAg 阴转率较低(1.6% ~ 3.8%)^[3-4]。珠峰项目的中期研究数据显示,对于 NAs 经治患者,基线 HBsAg < 1 500 IU/ml 者使用基于 Peg-IFN- α 治疗 48 周的 HBsAg 清除率可达 33.8%,分层分析结果显示,基线 HBsAg 定量水平越低,治疗 48 周后的 HBsAg 清除率越高。当血清 HBsAg < 500 IU/ml,使用基于上述方案的血清 HBsAg 清除率为 58.44%,在血清 HBsAg < 100 IU/ml 人群中血清 HBsAg 清除率进一步提升至 60.78%^[5]。非活动性 HBsAg 携带者(IHC)亦是临床治愈优势群体,在既往各项临床研究中,基线 HBsAg < 1 000 IU/ml IHC 患者接受基于 Peg-IFN- α 的治疗方案后,血清 HBsAg 清除率超过 50%;基线 HBsAg < 500 IU/ml 时,血清 HBsAg 清除率超过 60%;当基线 HBsAg < 100 IU/ml 时,血清 HBsAg 清除率高达 80% 以上^[6-8]。较低的 HBsAg 水平是基于 Peg-IFN- α 治疗所致血清 HBsAg 清除的强预测因素。此外在 IFN 治疗过程中,HBsAg 的动态变化对临床结局亦有较好的预测作用。NCHOR 研究的中期数据显示,序贯或联合 Peg-IFN- α 治疗 12 周和 24 周时,HBsAg 定量水平下降 \geq 1 log₁₀ IU/ml, 80.00% 和

62.50% 的患者治疗 72 周时可实现 HBsAg 阴转;反之,仅 8.43% 和 3.03% 的患者可获得 HBsAg 阴转^[9]。其后多个研究证实,治疗过程中 HBsAg 快速下降者更有可能实现临床治愈。有研究表明,Peg-IFN- α 治疗 12 周、24 周时,HBsAg 定量水平下降对临床治愈预测的最佳截断值分别为 $1.89 \log_{10}$ IU/ml (敏感度 85.3%、特异度 82.5%) 和 $1.46 \log_{10}$ IU/ml (敏感度 94.1%、特异度 78.9%)^[10]。目前认为,若 Peg-IFN- α 治疗 24 周后的 HBsAg 定量水平仍 >200 IU/ml,则临床治愈的可能性较小,是停用 IFN 的指征。HBsAg 由大表面蛋白(LHBs)、中表面蛋白(MHBs)及小表面蛋白(SHBs)3 部分共同组成,而 Pfeifferkorn 等^[11] 研究发现,在实现 HBsAg 清除的患者中,MHBs 和 LHBs 的比例在治疗中均快速下降,而在未实现 HBsAg 清除的患者中则未观察到这一现象,且 MHBs 在实现 HBsAg 清除前的平均 12.8 个月即低于检测下限。国内学者研究了 LHB 和 MHB 水平对接受 Peg-IFN- α 治疗 IHC 患者 HBsAg 清除的预测价值,发现 Peg-IFN- α 治疗实现 HBsAg 清除 IHC 患者的 LHBs 和 MHBs 下降更快,基线、治疗 12 周 LHB 和 MHB 水平可预测 HBsAg 清除,且联合预测价值更高,这与德国研究的结论基本一致^[12]。

2. HBV 核心抗原(HBcAg)和 HBV 核心抗体(抗-HBc):HBV 核心相关抗原(HBcrAg)包含有 HBeAg、HBcAg 和 22 kD 的前核心蛋白(p22cr),其定量水平与 HBV DNA 和肝内共价闭合环状 DNA(cccDNA)相关,高水平的 HBcrAg 有更高的肝硬化进展风险^[13]。多项研究均发现基线 HBcrAg 水平无法预测 Peg-IFN- α 的应答和 HBsAg 清除情况,但治疗过程中 HBcrAg 的下降似乎更有意义,Peg-IFN- α 应答者 HBcAg 下降水平显著高于无应答者,与基线 HBsAg 等指标联合应用可能提高其预测的准确性^[14]。Peg-IFN- α 治疗结束时 HBcrAg $<4 \log_{10}$ U/ml 和乙型肝炎表面抗体(抗-HBs) $>2 \log_{10}$ IU/L 的组合对患者获得持久临床治愈的阳性预测值为 100%^[15]。基线抗-HBc 定量水平也可以预测 Peg-IFN- α 的治疗应答情况,抗-HBc 定量水平 <0.1 IU/ml 的 NAs 经治优势患者加用 Peg-IFN- α -2a 治疗 48 周 HBsAg 清除率更高(52.63%)^[16]。但也有研究结果相反,即基线抗-HBc 定量水平 $\geq 4.0 \log_{10}$ IU/ml 者经 Peg-IFN- α 初治后 HBsAg 清除率更高,而抗-HBc 水平对于 NAs 经治患者加用 Peg-IFN- α 后的 HBsAg 清除率无影响^[17]。目前关于 HBcrAg 和抗-HBc 定量对 HBsAg 清除的预测价值仍有争议,亦缺乏高质量的临床研究证实。

3. HBV RNA:HBV RNA 是 cccDNA 的转录产物,反映肝内 cccDNA 水平。Frag 等^[18] 对 133 例接受 Peg-

IFN- α 治疗的 HBeAg 阴性患者血清 HBV RNA 水平检测的研究表明,早期(12 周)应答者的 HBV RNA 水平下降幅度显著高于无应答者,且在最终实现 HBsAg 清除的患者中,12 周时的 HBV RNA 水平显著低于未清除者。然而单一 HBV RNA 指标对 HBsAg 清除的预测价值有限,若与患者年龄,性别,种族,ALT 和 HBV DNA 等联合应用可进一步提高 HBsAg 清除预测的准确性^[19]。

4. HBV 基因型:HBV 有 A~J 共 10 个基因型,我国以 B 型和 C 型为主,HBV 基因型在 IFN 治疗应答中具有重要作用,不同 HBV 基因型患者的治疗反应显著不同。欧洲学者的一项长期研究发现 HBV 基因 A 型的患者在接受 IFN 治疗后,HBsAg 清除率显著高于非基因 A 型患者^[20]。一项 Meta 分析结果显示,接受 Peg-IFN- α 治疗的基因 A 型患者比基因 B、D 型患者更易实现 HBsAg 清除(OR 值分别为 10.738 和 7.472)^[21]。

二、预测临床治愈的宿主因素

1. 年龄和性别:现有研究普遍认为儿童 CHB 患者的治疗效果优于成人,且治疗越早,效果越好。一项纳入了 306 例 CHB 患儿的回顾性研究结果显示,接受基于 IFN- α /Peg-IFN- α 治疗后,1~3 岁组患儿的 HBsAg 清除率为 68.4%,显著高于 4~6 岁组(41.7%)和 7~17 岁组(17.0%)。随着随访时间的延长,1~3 岁组患儿的累及 HBsAg 清除率高达 90.1%^[22]。解放军第五医学中心的研究表明,1~7 岁 CHB 患儿以干扰素为基础的治疗的临床治愈率可达 40% 以上,而 1~3 岁组患儿的临床治愈率高达 60%^[23]。而对于年龄 <1 岁的 28 例婴幼儿的探索性研究发现,先口服拉米夫定(LAM)12 个月,再接受 LAM 联合短效 INF- α 治疗的 HBsAg 清除率和血清学转换率均高达 89.3%,且患儿的安全性和耐受性良好。成人研究中也类似结果,Choi 等^[24] 报道接受 Peg-IFN- α 治疗的患者基线年龄 >40 岁与较高的 HBsAg 清除相关。此外,Meta 分析发现在 Peg-IFN- α 治疗时间超过 48 周的患者中,年龄较小与较高的 HBsAg 血清清除率相关(OR = 0.917)。在 IFN 治疗中,不同性别患者的疗效也不完全一致。一项纳入 27 项研究的 Meta 分析结果显示,男性患者接受 Peg-IFN- α 治疗后的 HBsAg 清除率显著低于女性(OR = 0.537),性别是 Peg-IFN- α 治疗效果的独立影响因素^[21]。

2. 宿主的遗传背景:接受 IFN 治疗的 CHB 患者中仅一小部分可实现 HBsAg 清除,宿主的遗传背景亦起着重要作用。Guan 等^[25] 通过全基因组关联研究(GWAS)发现经 Peg-IFN- α 治疗的 CHB 患者 rs7519753

C 等位基因与血清 HBsAg 清除有显著相关性 ($OR = 14.47$), 这一结果在两个独立的验证队列中也得到确认。 $rs7519753$ C 等位基因与 CHB 患者肝内 P53 结合蛋白 2 (TP53BP2) 表达较高有关, 后者通过抑制细胞因子信号转导抑制因子 2 (SOCS2) 表达来增强肝细胞对 Peg-IFN- α 的应答。这一发现为 HBsAg 清除提供了一个有希望的预测指标, 有可能用于辅助决策启动 IFN 治疗。Luo 等^[26]通过两个回顾性研究队列发现趋化因子受体 4 (CXCR4) 的单核苷酸多态性 (SNP) 与 Peg-IFN- α 治疗后 HBeAg 血清转化和 HBsAg 水平下降有着密切的关系。因队列中实现 HBsAg 清除的患者较少, 未能进一步明确其与 HBsAg 清除的相关性。

3. 治疗中 ALT 变化: Peg-IFN- α 治疗过程中会出现 ALT 波动, 一项纳入 651 例接受含 Peg-IFN- α 治疗方案的慢性 HBV 感染者的研究发现, 13% 的患者在治疗中出现 ALT 骤升 ($ALT > 5$ ULN), 而实现 HBsAg 清除的患者中 73% 在治疗中发生了 ALT 骤升^[27]。Perrillo 等^[28]对免疫耐受期的 CHB 儿童和成人患者给予 Peg-IFN- α 治疗, 同样观察到 ALT 升高与 HBsAg 及 HBeAg 下降相关, 说明 ALT 升高也是 Peg-IFN- α 治疗免疫耐受期患者的积极信号。Jiang 等^[21]的 Meta 分析结果显示, Peg-IFN- α 治疗 12 周时的 ALT 水平升高可作为预测 Peg-IFN- α 应答情况的有力因素, 第 12 周 ALT (ULN) 较基线升高幅度越大越易实现 HBsAg 清除。Peg-IFN- α 治疗期间的 ALT 水平升高被认为是机体免疫功能恢复和重建的有利信号, 可能通过上调自然杀伤 (NK) 细胞和 T 细胞活性从而实现病毒学应答^[29]。但 ALT 的变化也可能是病毒因素介导的结果, 治疗中需将 ALT 水平的监测与其他病毒学和免疫学指标结合使用, 以全面评估治疗应答和调整治疗策略。

4. 免疫细胞及其标志物变化: HBV 长期感染可导致 $CD4^+T$ 、 $CD8^+T$ 淋巴细胞数量减少及功能减弱, 即 T 细胞耗竭^[30]。IFN- α 治疗可促进 IL-12 的分泌, 患者部分恢复 HBV 特异性 $CD4^+T$ 细胞功能。儿童患者经 Peg-IFN- α 治疗后的 HBsAg 清除率高于成人, 免疫学研究发现, 实现 HBsAg 清除患者的 T 细胞和 $CD56^{hi}$ NK 细胞表达更多的 CD69 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL)^[31]。我国 Cao 等^[32]的研究发现, 治疗前 HBV DNA 载量越低、 $CD56^{bright}$ NK 百分比越高, 治疗后 $CD56^{bright}$ NK 百分比、IFN 受体 2 (IFNAR2) 平均荧光强度、 $NKp46^{high}$ NK 百分比越高, 越容易实现功能治愈。对 IHC 的研究发现, 经过 48 周 Peg-IFN- α 治疗后, 发生 HBsAg 血清学转换的患者 NK 细胞的比例及活性 (IFN- γ 产生及 $CD107a$ 表达水平) 均显著高于未发生 HBsAg 血清学转换组^[33]。治疗过程中的免

疫细胞变化, 尤其是 NK 细胞的功能检测有望成为预测 Peg-IFN- α 治疗应答及临床治愈的免疫指标。

程序性死亡受体 (PD)-1 是 HBV 感染中 T 细胞表达最多的抑制性分子, 体外研究表明 PD-1 抑制剂对 HBV 特异性 T 细胞的功能恢复作用较强。在一项纳入 1 046 例 HBeAg 阴性初治患者的研究中, 共 390 例患者实现 HBsAg 清除, 在对患者血清可溶性 PD-1 (sPD-1) 水平进行分层分析后发现, sPD-1 < 125 pg/ml 的患者 HBsAg 清除率是 sPD-1 $> 4 000$ pg/ml 患者的 5.1 倍 (95% CI 2.8 ~ 9.5)^[34], 该研究表明 sPD-1 可能作为预测 CHB 患者 HBsAg 清除即临床治愈的免疫标志物, sPD-1 可独立预测 HBeAg 阴性且 HBV DNA 检测不到的非活动性 CHB 患者的自发 HBsAg 血清清除率。

慢性 HBV 感染者的 HBsAg 特异性 B 细胞功能异常、HBsAg 的大量累积和抗-HBs 分泌缺陷是 HBV 感染转为慢性阶段的主要临床免疫学特征。IFN- α 具有增加 B 细胞频率、促进 B 细胞活化和抗体类别转换、增加 B 细胞抗原加工和呈递功能等作用, 揭示了 B 细胞功能在 IFN 介导的免疫调节中扮演着重要角色^[35]。Yin 等^[36]分析了 CHB 患者外周血中的抗-HBs 特异性 B 细胞水平, 结果显示基线检测到抗-HBs 特异性 B 细胞的患者中有 41.2% 实现了 HBsAg 血清学转换。通过 logistic 回归分析发现, 基线存在抗-HBs 特异性 B 细胞且 HBsAg 定量水平 $\leq 1 500 \log_{10}$ IU/ml 的患者在治疗结束时具有较高的 HBsAg 清除率 ($P < 0.05$)。因此, 抗-HBs 特异性 B 细胞可作为 CHB 患者治疗中 HBsAg 或 HBeAg 血清转化的潜在生物学标志物, 具有重要的预测价值。

肝脏中的外周单核/巨噬细胞是先天免疫系统中重要的抗原呈递细胞 (APCs), 通过激活 HBV 特异性 $CD4^+$ 或 $CD8^+T$ 细胞清除病毒, 活化的单核/巨噬细胞释放 CD163 以可溶性 CD163 (sCD163) 的形式进入循环。Xie 等^[37]的研究发现, sCD163 和 CD163 在单核细胞上的表达与 CHB 患者炎症和 HBsAg 清除相关, 经治疗实现 HBsAg 清除患者的 sCD163 水平显著高于自发获得 HBsAg 清除患者, sCD163 可作为预测 HBV 特异性免疫激活的标志物。Zhang 等^[38]的研究发现单核细胞髓系来源抑制性细胞 (mMDSCs) 和 $CD4^+$ 调节性 T 细胞 (Tregs) 与 Peg-IFN- α 治疗 CHB 患者 HBsAg 清除有关, 在实现 HBsAg 清除患者的治疗过程中, mMDSCs 下降幅度更大; 基线 HBsAg 水平联合 mMDSCs 频率可更有效地预测 HBsAg 清除。

三基序蛋白 (TRIM) 家族是一类在抗病毒先天免疫中发挥着重要作用的蛋白质。研究显示多种 TRIM 家族蛋白属于 IFN 刺激基因 (ISGs), 参与抑制 HBV 的

复制及基因表达。IFN- α 可诱导外周血单个核细胞 (PBMCs) 中 TRIM38 表达, Peg-IFN- α 治疗 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者时, 早期更高的 TRIM19 及 TRIM38 水平均与较好的治疗应答及更高的 HBsAg 清除率有关; 治疗 24 周时 TRIM19 与 TRIM38 mRNA 的变化值可较好预测患者对 Peg-IFN- α 的治疗应答情况^[39]。

5. 细胞因子: Peg-IFN- α 治疗过程中细胞因子的变化也与 HBsAg 清除相关。Li 等^[40] 研究分析了 Peg-IFN- α -2a 治疗 48 周的 HBeAg 阳性 CHB 患者, 发现临床治愈组基线时 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体 (FLT3-L) 和 IFN- α 2 均显著低于非临床治愈组; 治疗 24 周后, 临床治愈组 FLT3-L、IL-10 均显著低于非临床治愈组。提示细胞因子 FLT3-L、IFN- α 2、IL-10 与 HBeAg 阳性 CHB 患者的 HBsAg 清除有关。另一项研究对 CHB 优势人群经 NAs 联合 Peg-IFN- α -2b 治疗后的系列细胞因子进行检测, 结果发现临床治愈组的血清 IL-5 表达水平显著升高, 与 B 细胞亚群升高趋势一致、与 HBsAg 清除率呈正相关^[41]。24 周和 48 周 IL-5 表达水平能很好的预测 HBsAg 清除。

在患者开始接受 Peg-IFN- α 治疗到实现临床治愈的过程中, 机体的免疫应答发挥重要作用, 随着免疫机制的不断深入研究, 可以发现 CHB 患者多种免疫细胞均参与其中且相互影响, 未来需要寻找更多有价值的预测标志物。

三、总结和展望

临床治愈是现阶段 CHB 治疗的理想目标。基于 Peg-IFN- α 的治疗仍然是目前实现临床治愈的最佳选择。干扰素已用于临床超过 20 年, 但既往治愈率很低 (<10%), 现在由于上述标志物的应用, 使临床更易找到适合使用干扰素的人群, 并使其获得较高治愈率。根据 CHB 患者的特征识别出“优势患者”, 并根据治疗中病毒学应答和宿主免疫相关指标的变化, 及时调整治疗策略, 是提高 Peg-IFN- α 治疗获得临床治愈切实可行的方法。未来需继续探索新的更具特异度和敏感度的预测指标, 并加强多指标联合应用的研究, 以提高预测的准确性, 为将来制定 CHB 患者的个体化精准治疗策略提供依据。

参 考 文 献

[1] Zheng H, Wang Y, Wang FZ, et al. New progress in HBV control and the cascade of health care for people living with HBV in China: evidence from the fourth national serological survey 2020[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 51:101-193.

[2] 中华医学学会肝病学会, 中华医学学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1):3-28.

[3] 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.

[4] Huang J, Zhang K, Chen W, et al. Switching to PegIFN α -2b leads to HBsAg loss in patients with low HBsAg levels and HBV DNA suppressed by NAs[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13383.

[5] Xie C, Lin B, Gao Z, et al. Peginterferon alpha-2b enhances HBsAg loss in nucleos(t)ide analogue-treated patients; Findings from a large real-world study (Everest Project) [C]. *APASL*, 2025, (OP0368).

[6] Huang Y, Qi M, Liao C, et al. Analysis of the Efficacy and Safety of Pegylated Interferon- α 2b Treatment in Inactive Hepatitis B Surface Antigen Carriers[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4):2323-2331.

[7] 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.

[8] Li Y, Wang F, Zhou J, et al. Optimal Treatment Based on Interferon No Longer Makes Clinical Cure of Chronic Hepatitis B Far Away: An Evidence-Based Review on Emerging Clinical Data[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 116(2):295-303.

[9] Han M, Wu D, Tan D, et al. Combination/sequential therapy with ETV, Peg-IFN alpha-2band GMCSF enhanced HBsAg loss and appearance of HBsAb in NA suppressed CHB patients (the Anchor A study): an interim analysis[J]. *HEPATOLOGY*, 2017, (Suppl. 1):66.

[10] Liu S, Zheng H, Huang Y, et al. The effect of peginterferon alpha-2a vs. interferon alpha-2a on intrahepatic covalently closed circular DNA in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(3):304-308.

[11] Pfefferkorn M, Schott T, Böhm S, et al. Composition of HBsAg is predictive of HBsAg loss during treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(2):283-292.

[12] Lin X, Zheng Y, Li H, et al. Serum hepatitis B virus large and medium surface proteins as novel tools for predicting HBsAg clearance[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1028921.

[13] Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, et al. Serum hepatitis B core-related antigen level stratifies risk of disease progression in chronic hepatitis B patients with intermediate viral load[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 53(8):908-918.

[14] Tseng TC, Chiang C, Liu CJ, et al. Low hepatitis B core-related antigen levels correlate higher spontaneous seroclearance of hepatitis B surface antigen in chronic hepatitis B patients with high hepatitis B surface antigen levels[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(4):669-679. e6.

[15] Huang D, Wu D, Wang P, et al. End-of-treatment HBeAg and HBsAb levels identify durable functional cure after Peg-IFN-based therapy in patients with CHB[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(1):42-54.

[16] Wang WX, Jia R, Gao YY, et al. 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[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:894410.

[17] Brakenhoff SM, de Kneeght RJ, Oliveira J, et al. Levels of Antibodies to Hepatitis B Core Antigen Are Associated With Liver Inflammation and Response to Peginterferon in Patients With Chronic Hepatitis B[J]. *J Infect Dis*, 2022, 227(1):113-122.

[18] Farag MS, van Campenhout MJH, Pfefferkorn M, et al. Hepatitis B virus RNA as early predictor for response to pegylated interferon alpha in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(2):202-211.

[19] Ghany MG, King WC, Hinerman AS, et al. Use of HBV RNA and to predict change in serological status and disease activity in CHB[J]. *Hepatology*, 2023, 78(5):1542-1557.

[20] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7):2169-2179.

[21] Jiang S, Guo S, Huang Y, et al. Predictors of HBsAg seroclearance in patients with chronic HBV infection treated with pegylated interferon- α : a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(3):892-903.

[22] Wu X, Yao Z, Lai X, et al. Age at treatment initiation predicts response in children with chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 58(9):866-873.

[23] Zhang M, Li J, Xu Z, et al. Functional cure is associated with younger age in children undergoing antiviral treatment for active chronic hepati-

- tis B [J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(2):435-448.
- [24] Choi HSJ, van Campenhout MJH, van Vuuren AJ, et al. Ultra-Long-term follow-up of interferon alfa treatment for HBeAg positive chronic hepatitis B virus infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(9):1933-1940.
- [25] Guan G, Zhang T, Ning J, et al. Higher TP53BP2 expression is associated with HBsAg loss in peginterferon- α -treated patients with chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2024, 80(1):41-52.
- [26] Luo M, Dong C, Liang X, et al. A genetic variant of CXCR4 predicts pegylated interferon-alpha treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients [J]. *J Clin Microbiol*, 2024, 62(2):e139623.
- [27] Choi HSJ, Sonneveld MJ, Farag MS, et al. Effects of on-treatment ALT flares on serum HBsAg and HBV RNA in patients with chronic HBV infection [J]. *J Viral Hepat*, 2021, 28(12):1729-1737.
- [28] Perrillo R, Lin HS, Schwarz KB, et al. Changes in serum hepatitis B surface and e antigen, interferon-inducible protein 10, and aminotransferase levels during combination therapy of immune-tolerant chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2022, 76(3):775-787.
- [29] Ghany MG, Feld JJ, Chang KM, et al. Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(4):406-417.
- [30] Allahmoradi E, Mohammadi R, Kheirandish Zarandi P, et al. The CD8 + T cell exhaustion mechanisms in chronic hepatitis B infection and immunotherapeutic strategies; a systematic review [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19(6):671-688.
- [31] Ning L, Huang X, Xu Y, et al. Boosting of Hepatitis B Virus-Specific T Cell Responses After Pegylated-Interferon- α -2a Therapy for Hepatitis B e Antigen-Positive Pediatric Patients [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(12):740-751.
- [32] Cao W, Lu H, Zhang L, et al. Functional molecular expression of nature killer cells correlated to HBsAg clearance in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients during PEG-IFN- α -2a therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1067362.
- [33] Cao Z, Meng S, Zheng Y, et al. Contribution of NK cells to HBsAg seroconversion in inactive HBsAg carriers following pegylated IFN therapy [J]. *Innate Immun*, 2020, 26(7):601-608.
- [34] Hu HH, Jeng WJ, Pan MH, et al. Serum soluble programmed cell death 1 levels predict spontaneous functional cure in inactive carriers with chronic hepatitis B [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(5):558-567.
- [35] 唐莉莉, 徐若男, 王福生. 慢性乙型肝炎中 B 细胞研究进展 [J]. *中华肝病杂志*, 2025, 33(2):186-190.
- [36] Yin S, Wan Y, Issa R, et al. The presence of baseline HBsAb-Specific B cells can predict HBsAg or HBeAg seroconversion of chronic hepatitis B on treatment [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(2):2259003.
- [37] Xie P, Yao B, Huang D, et al. Soluble CD163 and CD163 Expression on Monocytes Associated with Chronic Hepatitis B Inflammation and HBsAg Loss [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(6):1059-1067.
- [38] Zhang Y, Han J, Zhang X, et al. Lower frequency of MDSCs was significantly related to functional cure in CHB patients treated with peginterferon [J]. *Liver Int*, 2023, 43(2):329-339.
- [39] Luo H, Tan G, Hu X, et al. Triple motif proteins 19 and 38 correlated with treatment responses and HBsAg clearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients during peg-IFN- α therapy [J]. *Virology*, 2020, 539(1):161.
- [40] Li M, Zhang L, Xie S, et al. Dynamic changes of cytokine profiles and virological markers associated with HBsAg loss during peginterferon Alpha-2a treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:892031.
- [41] Wang P, Mo Z, Zhang Y, et al. Serum IL-5 levels predict HBsAg sero-clearance in patients treated with Nucleos(t)ide analogues combined with pegylated interferon [J]. *Front Immunol*, 2023, 13:1104329.

(收稿日期:2025-08-02)

(本文编辑:李昊阳)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2025 年 9 期《临床内科杂志》综述与讲座——“乙型病毒性肝炎的临床治愈”栏目导读

乙型肝炎作为严重危害人民群众身体健康的重大传染病,其防治工作一直被我国卫生健康管理部门高度重视。本月初国家发布的《中国防治病毒性肝炎行动计划(2025-2030年)》表明病毒性肝炎防治已成为“健康中国”战略的重要组成部分,凸显了防治工作的重要地位。临床治愈作为患者病情得到显著改善、生活质量提高及疾病进展风险降低的标志,是临床对于乙型肝炎治疗追求的重要目标。本期“综述与讲座”栏目特别邀请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阮冰教授为“乙型病毒性肝炎的临床治愈”专栏组稿,并邀请该领域的资深专家撰稿。阮冰教授撰写的《乙型病毒性肝炎临床治愈的研究进展:现状与展望》详细介绍了乙型病毒性肝炎临床治愈的现有策略、疗效证据及新药研发进展,并对其未来发展作出展望。华中科技大学同济医学院附属协和医院感染性疾病科郑昕教授撰写的《慢性乙型病毒性肝炎临床治愈定义的变迁》系统梳理了慢性乙型肝炎(CHB)“临床治愈定义”从2013年至2023年的演变历程,分析其核心指标的改变与深化发展,值得重点学习。阮冰教授撰写的《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》探讨了乙型病毒性肝炎临床治愈后的复发问题,对其分子机制、风险因素及防治策略进行了综述。新疆医科大学第一附属医院感染肝病中心鲁晓攀教授撰写的《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》全面介绍了聚乙二醇干扰素- 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。郑州大学第一附属医院感染性疾病科任志刚教授撰写的《迈向临床治愈:慢性乙型病毒性肝炎免疫治疗的机制突破、临床挑战与未来方向》批判性审视了当前CHB免疫治疗领域的最新进展,通过梳理各类策略的作用机制与临床数据,探讨不同策略间协同作用的逻辑基础,提出一个基于免疫重建和患者分层的未来研究框架。中南大学湘雅医院感染病科黄燕教授撰写的《慢性乙型病毒性肝炎临床治愈预测的研究进展》对近年来研究认为可预测CHB患者临床治愈的指标、预测模型进行了总结,旨在为临床优化治疗策略提供参考。

限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登录万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部