

·指南与共识·中华医学会成立 110 周年·

中国慢性乙型肝炎功能性(临床) 治愈临床实践专家共识

专家共识编写组

通信作者:林炳亮,中山大学附属第三医院感染性疾病科,广州 510630, Email: linbingl@mail.sysu.edu.cn; 高志良,中山大学附属第三医院感染性疾病科,广州 510630, Email: gaozhl@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 慢性乙型肝炎功能性(临床)治愈是当前重要的治疗终点,可显著降低肝硬化和肝癌的发生风险。为进一步规范并指导慢性乙型肝炎功能性(临床)治愈实践,该专家共识在既往研究基础上,聚焦其核心临床议题,系统阐述了基于患者特征的人群分层与阶梯式治疗策略;针对实现血清 HBsAg 清除后的巩固治疗、复发管理、长期监测,以及对未达到治愈目标患者的优化管理,制定了符合中国患者特征的临床指导性建议,为我国慢性乙型肝炎功能性(临床)治愈实践提供科学依据与决策路径。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 治疗; 策略; 功能性治愈; 人群分层

基金项目:国家自然科学基金(82170612);广州市科技计划(2023B01J1007);广东省基础与应用基础研究基金(2023A1515110584)

Chinese expert consensus on clinical practice of chronic hepatitis B functional (clinical) cure

Author Group of Expert Consensus

Corresponding authors: Lin Bingliang, Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China, Email: linbingl@mail.sysu.edu.cn; Gao Zhiliang, Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China, Email: gaozhl@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Chronic hepatitis B functional (clinical) cure is currently an important therapeutic endpoint, which significantly reduces the incidence risk of cirrhosis and liver cancer. This expert consensus focuses on key clinical issues on the basis of previous studies, systematically elaborates population stratification and stepwise treatment strategies based on patient characteristics, consolidation therapy, relapse management, long-term monitoring after serum HBsAg clearance, and optimal management for patients who have not achieved the cure goal, and formulates suitable clinical guidance recommendations tailored to the characteristics of Chinese patients, providing scientific evidence and decision-making pathways so as to further standardize and guide the practice of functional (clinical) cure of chronic hepatitis B in China.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus; Therapeutic; Strategy; Functional cure; Population stratification

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82170612); Guangzhou Science and Technology Project (2023B01J1007); Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (2023A1515110584)

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)功能性(临床)治愈,是目前 CHB 患者追求的重要治疗终点,其可显著降低肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝功能失代偿及肝脏相关死亡风

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250723-00286

收稿日期 2025-07-23 本文编辑 孙宇航

引用本文:专家共识编写组.中国慢性乙型肝炎功能性(临床)治愈临床实践专家共识[J].中华肝病病杂志, 2025, 33(10):977-987. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250723-00286.



险^[11-5]。我国与西方国家在 CHB 的流行病学特征(尤其在感染年龄、传播方式及病毒基因型方面)上存在差异,构成了疾病进展、临床结局和治疗应答差异的基础^[6-10]。

随着中国 CHB 临床治愈(珠峰)工程项目、OSST 研究、New Switch 研究、“星光”计划、“绿洲”项目、“赢领”项目等多项真实世界研究的进展,追求并实现功能性(临床)治愈在部分患者中已成为现实。在我国 CHB 功能性(临床)治愈的临床实践中,临床一线医生面临着一系列亟待明确的关键问题。这些问题涵盖了功能性(临床)治愈患者的筛选、优化治疗方案选择、疗效与安全性监测、规范的功能性(临床)治愈后管理,以及对未达功能性(临床)治愈目标的患者进行恰当处理等一系列复杂问题。为进一步规范和指导我国功能性(临床)治愈的实践,提升治疗水平,改善患者远期预后,国内相关领域专家经充分研讨,形成了本临床实践专家共识,以期为中国 CHB 患者的功能性(临床)治愈提供指导方案。

本共识所指的 CHB 功能性(临床)治愈定义为:停止抗病毒治疗 24 周后,持续的血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴转(HBsAg<0.05 IU/mL)和 HBV DNA 低于定量下限(lower limit of quantitation, LLOQ; 低于 10 IU/mL),伴或不伴抗-HBs 出现;同时需要满足血清 HBeAg 持续阴转、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)复常,最终获得肝组织学改善并降低 HCC 的发生风险,但肝脏中可残存共价闭合环状 DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)及整合 HBV DNA^[11]。

一、CHB 功能性(临床)治愈群体的选择

基于患者基线特征与治疗应答的群体分层管理策略已成为优化 CHB 治疗的核心路径。尽管当前功能性(临床)治愈的实现主要集中于特定优势人群,但随着对 CHB 发病机制认识的深化和新型抗病毒药物的持续研发,预期功能性(临床)治愈策略的适用范围将逐步扩大,从长远角度审视,接受抗病毒治疗的 CHB 患者都在迈向功能性(临床)治愈的路上。为此,本共识结合群体治愈潜力与管理目标,将 CHB 患者划分为“优选群体”“优势群体”及“优培(路上)群体”三大类,旨在通过“三优”群体的精准识别与阶梯式转化策略,提升整体治愈率(表 1)。“优选群体”指基线低 HBsAg 水平(<500 IU/mL)的患者,是当前功能性(临床)治愈导向治疗的优选人群。“优势群体”指基线 HBsAg 处于较低水平(500~1 500 IU/mL)或具备

特殊免疫优势(如产后女性)的患者,是功能性(临床)治愈策略的重要获益者。“优培(路上)群体”则泛指尚未达到上述标准的患者,其管理核心是通过持续的抗病毒治疗,逐步将其转化为“优势”或“优选”群体。

(一)CHB 功能性(临床)治愈优选群体

核苷(酸)类似物[nucleot(s)ide analogues, NAs]经治人群中,当血清 HBsAg<500 IU/mL,使用基于聚乙二醇干扰素- α (pegylated interferon- α , PEG-IFN- α)的抗病毒治疗方案 48 周后,血清 HBsAg 清除率为 58.44%,随着基线 HBsAg 水平的进一步降低,在血清 HBsAg<100 IU/mL 人群中,血清 HBsAg 清除率进一步提升至 60.78%^[12]。虽然有研究结果显示,未抗病毒治疗的 HBeAg 阴性、HBsAg<100 IU/mL 且 ALT 正常的患者中,经过中位 25 个月的随访,有 10% 的患者可实现 HBsAg 的自发清除^[13],但追求更早地实现功能性(临床)治愈仍可使这部分患者有获益。非活动性表面抗原携带者(inactive HBsAg carriers, IHC)接受 48 周基于 PEG-IFN- α 的治疗方案后,基线血清 HBsAg<500 IU/mL 的患者,血清 HBsAg 清除率为 60%[95% 置信区间(confidence interval, CI): 48%~71%]^[14]。较低的基线 HBsAg 水平是基于 PEG-IFN- α 治疗所致血清 HBsAg 清除的强预测因素^[15-17]。

基线血清 HBsAg 低水平的 CHB 患者表现出更高的 HBsAg 清除率,可能归因于低病毒复制状态和宿主针对 HBV 免疫的部分恢复。血清 HBsAg 的水平往往反映了肝内 cccDNA 复制和/或 HBV DNA 整合转录活性。既往研究提示,非活动性携带者和 HBeAg 阴性的 CHB 患者相较于“免疫耐受”期和“免疫活动”期患者有较强的 HBV 特异性 T 细胞反应,这可能为后续血清 HBsAg 清除提供了更好的基础^[18]。综上所述,基线治疗血清 HBsAg<500 IU/mL 的患者为基于 PEG-IFN- α 治疗方案中的“优选群体”,基线血清 HBsAg 水平越低其血清 HBsAg 清除率越高。

(二)CHB 功能性(临床)治愈的优势群体

在血清 HBsAg<1 500 IU/mL 的 NAs 经治患者中,使用基于 PEG-IFN- α 治疗 48 周的 HBsAg 清除率可达 33.8%^[19]。同时,一项小样本研究数据显示,基线 HBsAg 介于 500~1 500 IU/mL 的 NAs 经治 CHB 患者血清 HBsAg 清除率为 32.26%^[12]。对 IHC 人群的研究显示,PEG-IFN- α 治疗 48 周时的 HBsAg 清除率可达 30%^[20];另一项研究显示,在完成 48 周治疗后,继续停药随访 24 周时,基线 HBsAg 在 500~1 000 IU/mL 和 1 000~1 500 IU/mL 的持续 HBsAg 清除率分别为 27.3% 和 18.2%^[17]。一项小样本回顾性研究结果提

示,慢性HBV感染且HBeAg阴性的产后女性(基线HBsAg $\leq 3\ 000$ IU/mL, HBV DNA $\leq 2\ 000$ IU/mL)接受48周PEG-IFN- α 抗病毒治疗,HBsAg清除率可达51.06%^[21]。此外,一项前瞻性研究为HBeAg阳性、ALT正常的CHB儿童和青少年的抗病毒治疗提供了重要证据。该研究结果显示,采用PEG-IFN- α 联合NAs治疗24个月,总体HBsAg清除率可达48.15%,其中3至7岁患儿的HBsAg清除率高达64.3%,而7至18岁组为30.8%^[22]。年龄是影响儿童使用干扰素治疗CHB疗效的关键因素,年龄与HBsAg清除率呈负相关^[22-23]。以上低血清HBsAg水平、NAs经治、IHC、儿童及产后免疫重建CHB产妇均属于功能性(临床)治愈的优势群体^[12, 19-26]。

(三)CHB功能性(临床)治愈优培(路上)群体

CHB治疗所追求的最终治疗目标为功能性(临床)治愈,以显著减少肝硬化及HCC风险等。因此,从这种意义而言,所有接受抗病毒治疗的CHB患者,本质上都处于追求功能性(临床)治愈的路上。未达到“优选”及“优势”标准的“优培”群体可结合基线特征(如病毒学指标、宿主免疫状态等),通过降低病毒负荷等,争取转为优势人群,从而追求功能性(临床)治愈。应采取包容性动态策略,关注HBsAg下降趋势,如延长疗程、再次接受PEG-IFN- α 治疗等,逐步实现血清HBsAg清除。对于依从性良好的代偿期肝硬化患者如符合功能性(临床)治愈条件,在充分告知潜在风险与获益并尊重患者治疗意愿的前提下,可考虑应用基于PEG-IFN- α 的治疗方案,以实现HBsAg清除来降低远期失代偿风险等,但治疗期间需严密监测以确保安全性^[27]。

推荐意见 1:CHB患者基线HBsAg水平 $\leq 1\ 500$ IU/mL,特别是 ≤ 500 IU/mL的患者,IHC,特定人群(如产后女性、儿童)是易实现功能性(临床)治愈的人群,尊重患者意愿或与监护人充分沟通,且获取知情同意后可考虑应用基于PEG-IFN- α 的治疗方案。

推荐意见 2:对于血清HBsAg水平相对较高的患者,

应采取阶梯式、动态评估的治疗策略,通过持续抑制病毒复制等逐步降低HBsAg水平,争取将“优培(路上)群体”转化为“优势群体”甚至“优选群体”。

推荐意见 3:依从性好的代偿期肝硬化患者如符合CHB功能性(临床)治愈条件,在充分告知风险获益及尊重患者意愿的情况下,可考虑应用NAs联合PEG-IFN- α 的治疗,但治疗期间需严密监测。

二、实现CHB功能性(临床)治愈的抗病毒治疗策略和方案

(一)实现CHB功能性(临床)治愈的抗病毒治疗方案

功能性(临床)治愈的主要障碍包括高病毒负荷(高HBV DNA载量和高HBsAg血症)、宿主针对HBV的免疫应答受损,以及肝内持续存在的cccDNA和HBV DNA整合。实现CHB功能性(临床)治愈除了要抑制HBV DNA复制(沉默或清除cccDNA及HBV DNA整合),还要恢复宿主针对HBV的免疫应答,这意味着药物的联合使用是十分必要的。当下功能性(临床)治愈的抗病毒治疗方案大多以PEG-IFN- α 治疗方案为基础,可分为NAs联合或序贯PEG-IFN- α 。目前初始联合治疗证据尚不充足,初始联合治疗的HBsAg清除率低于NAs加用及序贯PEG-IFN- α 治疗^[28]。不推荐在代偿期肝硬化患者中使用NAs序贯PEG-IFN- α 方案,警惕存在暴发性肝炎和肝硬化失代偿风险,建议NAs联合PEG-IFN- α 方案^[29]。有研究提示,与“加用”PEG-IFN- α 策略相比,序贯PEG-IFN- α 策略更可能实现血清HBsAg清除(14%比8%),但这项研究缺乏头对头的比较^[28]。Marcellin等^[30]报告在接受富马酸替诺福韦酯+PEG-IFN- α 治疗患者中,HBsAg清除的比例显著高于接受富马酸替诺福韦酯或PEG-IFN- α 单药治疗的患者。ARES研究结果提示,在HBeAg阳性的CHB患者中,PEG-IFN- α 加用治疗组HBsAg水平下降幅度高于恩替卡韦单药治疗组^[31]。同时,对已经接受NAs的CHB患者优先考虑“加用”PEG-IFN- α 策略^[29, 32]。一项研究结果显示,

表1 基于“三优”患者分层的治疗策略与管理原则

项目	优选群体	优势群体	优培(路上)群体
核心标准	基线HBsAg < 500 IU/mL	基线500 IU/mL $\leq$ HBsAg $\leq 1\ 500$ IU/mL, IHC, 儿童, 产后免疫重建CHB产妇	基线HBsAg $> 1\ 500$ IU/mL
预期HBsAg清除率	$\geq 40\%$	$\geq 20\%$	清除率低
核心治疗策略	在NAs基础上加用PEG-IFN- α 。IHC人群可使用PEG-IFN- α 单药或PEG-IFN- α 联合NAs	同优选群体	采用NAs降低病毒负荷, 动态评估治愈机会
管理目标	积极纳入, 追求临床治愈	同优选群体	降载为先, 逐步转化升级

注:IHC为非活动性表面抗原携带者;CHB为慢性乙型肝炎;NAs为核苷(酸)类似物;PEG-IFN为聚乙二醇干扰素

尽管序贯 PEG-IFN- α 组有 1 个月的 NAs 与 PEG-IFN- α 治疗重叠,但是相较于 NAs 加用 PEG-IFN- α 组, NAs 序贯 PEG-IFN- α 组的病毒学复发率(79.6%比 7.1%)和临床复发率(13.6%比 1%)均显著升高;同时序贯治疗[校正比值比(odds ratio, OR)=15.04]和 HBeAg 阳性状态(校正 OR=6.43)与第 72 周临床复发显著相关^[32]。以上结果提示,针对 HBeAg 阳性的 CHB 患者更加适用于 NAs 联合 PEG-IFN- α 的治疗方案。目前的研究虽然评估了 NAs 联合 PEG-IFN- α 及 NAs 序贯 PEG-IFN- α 方案的不良事件发生率,但未进一步评估不良事件的严重程度、持续时间、对患者生活质量的影响等因素,未来仍需深入的综合安全性评估。

既往的研究分析显示,接受 PEG-IFN- α 治疗的 IHC 患者 HBsAg 清除率显著高于未使用 PEG-IFN- α 治疗组,提示 IHC 亦是使用 PEG-IFN- α 治疗方案的优势人群,其低(无)HBV DNA 载量状态为 HBsAg 清除建立了前期基础^[14, 17, 33]。

推荐意见 4:“优选”及“优势”CHB 患者,推荐优先采用在 NAs 基础上加用 PEG-IFN- α 的治疗策略。

推荐意见 5: IHC 人群可使用 PEG-IFN- α 单药或 PEG-IFN- α 联合 NAs 治疗作为实现功能性(临床)治愈的策略。

(二)适用于延长 PEG-IFN- α 治疗的患者

PEG-IFN- α 治疗 48 周但未获得血清 HBsAg 清除的患者,延长 PEG-IFN- α 疗程可增加血清 HBsAg 清除率。《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》建议 PEG-IFN- α 有效疗程为 48 周,可以根据病情需要适当延长疗程,但不宜超过 96 周^[34]。既往研究结果提示, HBeAg 阴性 CHB 患者,接受 PEG-IFN- α 治疗至 48 周时 HBsAg 定量 $<2.070 \log_{10}$ IU/mL 时,延长 PEG-IFN- α 治疗后血清 HBsAg 清除率较高^[35]。这项研究结果显示治疗第 48 周时 $10 \text{ IU/mL} < \text{HBsAg} < 100 \text{ IU/mL}$ 组以及 $\text{HBsAg} \leq 10 \text{ IU/mL}$ 组的延长治疗 HBsAg 清除率分别为 31.8% 和 67.7%。同时基于应答指导治疗(response guided therapy, RGT)原则的方案提示,治疗 24 周时 HBsAg 水平较基线下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL 或者 $<200 \text{ IU/mL}$, HBeAg 阴性且耐受性良好的患者可延长至 72 周或 96 周,提升其血清 HBsAg 清除率^[29, 36-38]。既往研究结果提示,初治 HBeAg 阴性 CHB 患者通过适当延长 PEG-IFN- α 治疗疗程,可将 HBsAg 清除率从 3.7%(48 周时)提升至 11.1%(96 周时)^[39]。基线 HBsAg 水平、12 周 HBsAg 水平和合并代偿期肝硬化情况是影响 PEG-IFN- α 治疗疗程的重要因素,当基线 HBsAg $<1 \log_{10}$ IU/mL 时,PEG-IFN- α 平均治疗疗程为

17.62 周;当基线 HBsAg $\geq 3 \log_{10}$ IU/mL 时,其平均治疗疗程为 59.36 周^[40]。因此,对于一些基线 HBsAg 高水平的初治患者可适当延长疗程以实现功能性(临床)治愈。

推荐意见 6:接受 PEG-IFN- α 治疗的 HBeAg 阴性患者,若治疗 24 周时 HBsAg 水平较基线下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL 或 $<200 \text{ IU/mL}$ 或 48 周时 HBsAg $<100 \text{ IU/mL}$,可考虑将疗程延长至 72 周或 96 周以提高 HBsAg 清除率。

三、CHB 功能性(临床)治愈过程中需要注意观察的实验室指标及处理原则

(一)CHB 功能性(临床)治愈过程中需要注意观察的实验室指标

PEG-IFN- α 为基础的抗病毒治疗策略需动态监测病毒学、生物化学及安全性指标,根据早期应答情况调整疗程。治疗过程中需要密切注意 PEG-IFN- α 的不良反应,其中包括流感样症状、血象变化、甲状腺功能变化、自身免疫指标变化及神经精神系统不良反应等,如出现不良反应,按 PEG-IFN- α 的不良反应处理意见^[41]执行,代偿期肝硬化患者需更严格监测。

应在基线、12 周、24 周及 48 周动态观测 HBsAg 及 ALT 水平变化,以进一步评估治疗方案的有效性,协助延长 PEG-IFN- α 治疗方案的评估。既往研究结果提示, HBeAg 阴性的 CHB 患者接受 PEG-IFN- α 治疗 12 周时 HBsAg 下降幅度($>0.5 \log_{10}$ IU/mL)、24 周时 HBsAg 下降幅度($\geq 1 \log_{10}$ IU/mL)或 24 周时 HBsAg $<200 \text{ IU/mL}$ 是预测 HBsAg 清除的关键指标^[42-45]。研究表明,对于 NAs 经治的 HBeAg 阴性患者,若在接受 PEG-IFN- α (序贯/联合)治疗 24 周时血清 HBsAg 水平降至 500 IU/mL 以下,其 48 周时的 HBsAg 清除率可达 36.7%,但治疗 24 周时 HBsAg 水平仍高于 500 IU/mL 的患者,继续治疗至 48 周的 HBsAg 清除率仅为 1.3%^[36, 46]。在治疗 24 周时 HBsAg 下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL 的优势应答者,或在治疗 48 周时 HBsAg 水平已降至低水平(如 $<100 \text{ IU/mL}$)的患者,可适当将疗程延长以追求功能性(临床)治愈^[35, 39, 42-43, 45]。治疗 12 周、24 周 ALT 升高可能预示免疫激活,同时 HBsAg 下降多从 ALT 急性升高的前 12 周开始,提示 ALT 急性升高和后续 HBsAg 清除密切相关^[47-48]。在 IHC 的人群中同样发现第 12 周 ALT 水平的升高(OR=3.52, 95% CI: 1.37~9.05)可预测血清 HBsAg 清除^[49]。

目前治疗过程中重要的抗病毒疗效评价指标仍是血清 HBsAg(检测下限为 0.05 IU/mL)和 HBV

DNA 检测(LLOQ 为 10 IU/mL),建议采用国际公认的标准 HBsAg 及 HBV DNA 定量检测方法。除了抗-HBs 水平,目前尚无其他有效的免疫标志物能直接反映针对 HBV 的宿主免疫恢复,宿主免疫恢复相关血清学标志物开发仍是目前的热点及难点。

在使用 PEG-IFN- α 为基础的抗病毒治疗策略中,应结合基线指导治疗(baseline guided therapy, BGT)和 RGT 原则,同时根据不良反应进行剂量调整以及对症处理。BGT 确保选择合适人群,RGT 通过动态应答实现个体化治疗路径,优化 PEG-IFN- α 治疗的效率与安全性。

推荐意见 7:PEG-IFN- α 治疗期间,应密切监测不良反应,对代偿期肝硬化患者尤需加强监测。一旦出现不良反应,应遵循相关指南或共识进行规范化处理。

推荐意见 8:治疗第 24 周 HBsAg 下降 $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL 及 ALT 水平升高,提示 48 周血清 HBsAg 清除率高。

推荐意见 9:治疗 24 周时较基线下降 $< 1 \log_{10}$ IU/mL 或 HBsAg ≥ 500 IU/mL 可选择停止 PEG-IFN- α ,使用 NAs 维持治疗。

(二)血清 HBsAg 清除后的巩固治疗方案

1. 基于 PEG-IFN- α 的巩固治疗方案:既往研究结果提示,血清抗-HBs >100 mIU/mL 与 PEG-IFN- α 诱导 HBsAg 清除后低复发风险密切相关^[50-52]。在血清 HBsAg 清除后但未产生抗-HBs 的患者中,使用 12~24 周 PEG-IFN- α 巩固治疗有利于抗-HBs 的进一步产生和减少复发风险^[50-51, 53]。一项主要为自发获得血清 HBsAg 清除的研究(中位随访时间为 13.1 年)结果显示,HBsAg 持续消失率为 96%,并且在接受检测的 251 人中,77% 产生了持续可检测的抗-HBs^[54]。同时有部分研究针对乙型肝炎疫苗接种是否可以促进抗-HBs 产生及减少血清 HBsAg 复阳进行了探索。一项研究纳入了 PEG-IFN- α 诱导所致 HBsAg 清除的患者,并在 0、1、6 个月肌肉注射 3 次 20 μ g 重组乙型肝炎疫苗(68.1% 人群接受 ≥ 3 剂疫苗),发现对 HBV 疫苗中到强应答(抗-HBs 水平 > 100 mIU/mL)与低血清 HBsAg 复阳风险相关(风险比=0.246)^[55]。另一项使用重组乙型肝炎疫苗(20 μ g/剂,中位数为 9 剂,接种间隔为 2 到 4 周)的回顾性研究结果提示,使用 ≥ 9 剂疫苗的患者,其抗-HBs 水平 ≥ 100 mIU/mL 患者比例高于使用 1~8 剂疫苗的患者(85.8% 比 52.6%)^[56]。一项小规模研究结果显示,患者在 PEG-IFN- α 巩固治疗期间每 4 周接种 20 μ g 乙型肝炎疫苗,共接种 6 次,可以提高抗-HBs 血清学转换,

同时疫苗组在治疗期间浆细胞、Tfh 细胞等显著增加^[57]。值得注意的是,另有研究指出在血清 HBsAg 清除但抗-HBs 阴性的患者中使用乙型肝炎疫苗(20 μ g/剂,平均接种频率 3 次,平均首次接种时间为 HBsAg 清除后 14 个月),接种疫苗组与未接种疫苗组的抗-HBs 阳性比例相似(60% 比 65%),这项研究提出接种乙型肝炎疫苗与抗-HBs 阳转与否并不相关^[58]。

2. 基于 NAs 的巩固治疗方案:尽管基于 PEG-IFN- α 的治疗比单用 NAs 治疗的 HBsAg 清除率更高,但约 1/4 的患者在接受基于 PEG-IFN- α 治疗达到血清 HBsAg 清除后,肝内仍有残留 HBsAg^[59-60]。这些肝内残留 HBsAg 主要来自整合 HBV DNA 和/或 cccDNA 的低水平转录^[59]。在 NAs 诱导的血清 HBsAg 清除后,停用 NAs 与继续使用 NAs 巩固治疗相比,并未增加 HBsAg 复阳、HBV DNA 再检出的风险,但肝硬化是血清 HBsAg 复阳的一个重要危险因素,因此针对合并肝硬化的患者必须进行更严格的随访监测^[61]。同时,近期一项回顾性研究对 PEG-IFN- α 治疗后实现 HBsAg 清除的患者进行了分析,结果显示,停止 PEG-IFN- α 治疗后继续使用 NAs 巩固治疗与血清 HBsAg 复阳率的降低无相关性^[62],这多与 NAs 药物不能直接作用于 cccDNA 及整合的 HBV DNA 相关。但这项研究中入组的代偿期肝硬化患者较少,尚不能评估在获得血清 HBsAg 清除后的代偿期肝硬化患者是否需要停止 NAs 巩固治疗。既往研究及指南建议针对代偿期及失代偿期乙型肝炎肝硬化患者长期抗病毒治疗,不应停止 NAs 治疗,以避免肝功能失代偿和死亡风险^[10, 63]。欧洲肝病学会 2025 版慢性乙型肝炎临床实践指南中指出,对于代偿期肝硬化患者 NAs 治疗的停药条件为:须在确认 HBsAg 清除后,并满足 HBsAg 血清学转换(即 HBsAg 消失且抗-HBs 阳性)或 HBsAg 清除后至少 12 个月的巩固治疗^[64]。然而,目前针对代偿期肝硬化患者在 HBsAg 清除后能否安全停止 NAs 治疗,尤其是考虑涵盖 NAs 和 PEG-IFN- α 治疗所致的 HBsAg 清除情况,高等级的证据仍有待补充,因此其停药策略仍存在争议。未来亟须通过设计严谨的多中心前瞻性研究,进一步评估代偿期肝硬化患者实现 HBsAg 清除后的 NAs 停药安全性和长期结局。

推荐意见 10:PEG-IFN- α 治疗获得血清 HBsAg 清除后,但尚未产生保护性抗体,建议 PEG-IFN- α 巩固治疗 12~24 周。

推荐意见 11:血清抗-HBs 出现不应作为硬性停药指

标,是否接种乙型肝炎疫苗证据不足。

推荐意见 12: 获得血清 HBsAg 清除的代偿期肝硬化患者需谨慎停止 NAs 治疗。

四、达到 CHB 功能性(临床)治愈后随访观察及处理原则

CHB 功能性(临床)治愈后,绝大多数患者能够长期维持治愈状态。然而,由于肝内可能仍残留有微量的 cccDNA 和/或整合 HBV DNA,仍需重视治愈后的长期管理。首要关注的是潜在的病毒学复发风险。其次,即使达到功能性(临床)治愈,尤其是存在高危因素者,仍面临发生 HCC 及其他肝脏相关不良事件的风险。因此,规范的长期随访对于监测和管理远期风险至关重要。

(一) 复发管理

CHB 功能性(临床)治愈后的复发可表现为:血清 HBsAg 复阳(伴或不伴 HBV DNA 阳性),或 HBsAg 持续阴性但 HBV DNA 阳性。既往研究提示,IFN 诱导 HBsAg 清除患者的 5 年累计 HBsAg 复阳率明显高于 NAs 诱导 HBsAg 清除患者和自发血清 HBsAg 清除患者(27.6% 比 3.3% 比 8.1%)^[55]。在多项临床研究中发现,基于 PEG-IFN- α 的治疗后第 96 周的血清 HBsAg 复阳率为 19.55%~24.83%,HBV DNA 复发率约 4.24%~6.59%^[62, 65]。结合以上研究可发现,随访 96 周的血清 HBsAg 复阳率较高,这多与肝内持续存在微量转录活化的 HBV DNA 整合及 cccDNA 密切相关^[59]。同时应警惕获得 CHB 功能性(临床)治愈的患者可能在未来接受免疫抑制治疗时出现 HBV 再激活^[66]。

随着临床研究的进一步深入,CHB 功能性(临床)治愈的概念逐渐趋于完善。在既往的研究中发现,停止抗病毒治疗时血清 HBsAg 清除而 HBeAg 阳性是血清 HBsAg 复阳的危险因素($OR=12.271$)^[50]。这主要是由于在 IFN 治疗和低病毒载量的压力下,HBV 通过 SP1/SP2 启动子的突变和/或表观遗传抑制,实现了 HBsAg 表达的下调;同时,SP1/SP2 的抑制减轻了对 PC/BCP 的转录干扰,使得病毒仍能维持一定的复制^[67]。在终止 PEG-IFN- α 治疗时,血清中抗-HBs 水平 ≥ 100 mIU/mL 是血清 HBsAg 复阳的保护因素,这与宿主针对 HBV 的免疫功能恢复密切相关^[51-52]。除了血清 HBsAg 阴转时 HBeAg 阳性及低水平抗-HBs 是血清 HBsAg 复阳的危险因素外,停止抗病毒治疗后仅 1 次确认血清 HBsAg 阴转的患者,其后续随访中血清 HBsAg 复阳率高于 2 次确认(至少间隔 24 周)HBsAg 阴转的患者^[68]。未来

仍需进一步深入探索在满足了 2 次 HBsAg 确认阴转(至少间隔 24 周)及 HBeAg 阴性后的真实复发率。

针对 PEG-IFN- α 所致 HBsAg 清除患者出现 HBsAg 复阳伴/不伴病毒血症的研究结果显示,血清 HBsAg 复阳后大多为低水平,多在 20 IU/mL 以下^[62]。但一旦出现 HBV DNA 阳性,建议再次启动抗病毒治疗。目前的研究结果显示,针对血清 HBsAg 复阳患者,短期重新启动 PEG-IFN- α 治疗可达 86.7%~87.9% 的 HBsAg 清除率^[69-70]。此外,在部分仅接受随访和 NAs 治疗的患者中,也观察到血清 HBsAg 再次清除。针对这种血清 HBsAg 复阳后再次自发清除的现象,需要考虑 HBsAg 检测灵敏度及 HBsAg-抗-HBs 循环免疫复合物对 HBsAg 检测的影响^[71-72]。

推荐意见 13: 功能性(临床)治愈后需定期监测 HBsAg、抗-HBs 及 HBV DNA 以评估复发。如单纯 HBsAg 复阳,无需处理。如病毒学复发,建议重新启动抗病毒治疗,优先推荐 PEG-IFN- α 再次治疗。

(二) 肝癌及肝脏相关结局的监测

随着针对 HBV 的新药研发,未来实现 HBsAg 清除的抗病毒策略将会越来越丰富,可能有更多患者达到功能性(临床)治愈。但功能性(临床)治愈的患者仍需密切监测 HCC、肝脏失代偿及肝脏相关不良结局。既往回顾性分析提示,获得血清 HBsAg 清除后的 HCC 的年发生率为 0.3%~1.5%,且 NAs 诱导的 HBsAg 清除与自发性 HBsAg 清除的患者在后续 HCC 发生风险(年发生率,0.65% 比 0.49%)中没有显著差异^[11-5]。血清 HBsAg 清除后的 HCC 发生率超过了当前推荐的 HCC 监测临界值(0.2%),仍需密切监测 HCC 的发生^[1, 64, 73]。获得血清 HBsAg 清除时年龄 >50 岁、有肝硬化基础是 HCC 的独立危险因素^[11, 27, 74]。此外,合并糖尿病^[27]、HCC 家族史^[74]及中等程度的酒精(乙醇)摄入^[74]也被证实是 HBsAg 清除后 HCC 的独立危险因素。血清 HBsAg 清除后肝硬化患者的 HCC 年发生率为 2.42%,而非肝硬化患者的 HCC 年发生率为 0.43%^[5]。在肝硬化患者中,肝脏失代偿的 5 年、7 年和 12 年累积发生率分别为 5.7%、7.8% 和 10.4%。在无肝硬化的患者中,肝脏失代偿的 5 年、7 年和 12 年累积发生率分别为 0.6%、0.9% 和 1.2%^[27]。血清 HBsAg 清除后发生肝脏失代偿的风险随时间推移而降低,但血清 HBsAg 清除 12 年后仍有不可忽视的 HCC 风险,尤其是在合并肝硬化的患者中^[27]。除了肝硬化等因素外,仍需考虑到肝内可能残留 HBV DNA 整合,这与 HCC 发生密切

相关^[59-60, 75]。同时肥胖和吸烟仍然与不良肝脏结局及血清 HBsAg 清除后无疾病生存期的减少有关^[76]。这些数据主要来自自发性 HBsAg 清除和 NAs 诱导的 HBsAg 清除患者,未来仍需在 PEG-IFN- α 治疗相关的 HBsAg 清除人群中进一步验证。综上所述,患者获得 CHB 功能性(临床)治愈后仍需要密切随访,鼓励健康生活方式,戒酒、戒烟、避免使用肝损害药物、保持健康体质量、控制代谢综合征(如糖尿病)及监测 HCC、肝硬化失代偿等的发生。

推荐意见 14:功能性(临床)治愈后仍需定期随访,特别是肝癌监测,应每 6 个月监测甲胎蛋白、乙型肝炎病毒学指标及影像学检查等。

五、未达到 CHB 功能性(临床)治愈患者的处理原则

针对在治疗过程中没有达到血清 HBsAg 清除的 CHB 患者,其随访策略参照《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[34],等待合适时机再次追求功能性(临床)治愈。

(一) NAs 维持治疗

对于部分使用 PEG-IFN- α 联合 NAs 治疗策略后达到 HBsAg 低水平但未清除的患者,依据应答情况,可停用 PEG-IFN- α ,继续 NAs 维持治疗,在适合的时候再次追求功能性(临床)治愈^[46]。

(二) 再次 PEG-IFN- α 治疗的时机

PEG-IFN- α 长期治疗可能导致 CD8⁺T 细胞耗竭,促使 HLA-DR⁺CD38^{dim}CD8⁺T 细胞向 HLA-DR⁺CD38^{hi} 亚群分化^[77-80]。同时治疗平台期时可伴随 CD141/CD1c 双阴性髓系树突状细胞比例下降及成熟度受损^[81];自然杀伤细胞杀伤亚群(CD56^{dim})的数量减少及功能削弱^[82]。以上这些因素可能与患者治疗应答不佳密切相关。间歇治疗策略是以 NAs 持续治疗为基础,PEG-IFN- α 以“治疗-间歇-再治疗”的方式进行,以期恢复宿主免疫功能。Yang 等^[83]的一项回顾性研究纳入首次 PEG-IFN- α 治疗未实现功能性(临床)治愈且换用 NAs 治疗 >1 年的患者,通过再次加用 PEG-IFN- α 2b 治疗 48 周的 HBsAg 清除率达到 34.3%,取得良好疗效,提示对于 PEG-IFN- α 初治效果不佳的患者,暂停一段时间后再重启,同样可获得较高的血清 HBsAg 清除率。另一项回顾性研究结果提示,当患者在初始治疗期间因 HBsAg 下降达平台期(HBsAg 水平较前一节点下降 <0.5 log₁₀ IU/mL)而暂停 PEG-IFN- α 治疗,在间隔 3~6 个月后重启 PEG-IFN- α 治疗后,HBsAg 清除率提升至 19.41%^[84]。同时,前瞻性多中心间歇治疗的初期研究结果提示,既往接受过

PEG-IFN- α 治疗,且入组时 HBsAg $\leq$ 500 IU/mL、HBsAg 反弹 $\leq$ 初始治疗基线的 50% 的患者,再次接受基于 PEG-IFN- α 治疗,24 周时的 HBsAg 清除率可达 40%^[85]。同时,这项研究结果显示患者 PEG-IFN- α 的间歇周期与治疗疗效密切相关,两次干扰素治疗间隔为 >3~ $\leq$ 6 个月、>6~ $\leq$ 12 个月和 >12 个月的患者,其 24 周 HBsAg 清除率分别为 12.5%、16.3% 和 25.0%^[85]。综上所述,首次 PEG-IFN- α 治疗未达到功能性(临床)治愈的患者,可通过再次使用基于 PEG-IFN- α 的治疗策略以实现功能性(临床)治愈,但未来仍需明确间歇周期等具体实施细节。

值得注意的是,一项中位随访周期 11.5 年的回顾性研究结果提示,HBsAg 阳性的患者单次使用有限疗程的 IFN- α 治疗结束后,长期随访中 5 年和 10 年累积 HBsAg 清除发生率分别为 14% 和 32%,提示未达到功能性(临床)治愈的患者亦能从既往的 IFN- α 治疗中获益^[86]。

(三) 停用 NAs 治疗

有研究报道,低血清 HBsAg 水平与 CHB 患者停止 NAs 治疗后血清 HBsAg 清除相关。特别是在白种人 HBsAg<1 000 IU/mL、亚洲人 HBsAg<100 IU/mL、HBV DNA 低于 LLOQ、乙型肝炎核心相关抗原(HBcrAg)低于检测下限、C 基因型、HBsAg 阴性、非肝硬化的患者中,但需注意停止 NAs 治疗的患者中有严重肝炎发作或肝功能失代偿的可能,应基于个体全面评估并谨慎做出停止 NAs 治疗的决策^[87-93]。停止 NAs 治疗的 ALT 升高与 HBsAg 清除之间没有明确的关联^[94-95]。停止 NAs 治疗的临床挑战,在于重新开始抗病毒治疗的时机把握及严重肝炎发作或肝功能失代偿风险。

临床实践中,部分 CHB 患者经规范的综合治疗,HBV DNA 持续低于 LLOQ(如 <10 IU/mL)后,血清 HBsAg 仍持续维持低水平。推测其 HBsAg 主要源于整合 HBV DNA 的转录,但证实此机制及其临床意义的高质量证据尚不充分。因此,针对这类患者是否可以在密切随访下停用 NAs,目前缺乏基于循证医学的共识推荐。未来亟须通过设计严谨的前瞻性研究,明确其远期预后、停药标准及潜在风险,以指导临床决策。

推荐意见 15:对于未实现功能性(临床)治愈的患者,可采用 NAs 维持治疗,在适合的时候再次追求功能性(临床)治愈。

六、CHB 功能性(临床)治愈的关注点及展望

1. 追求功能性(临床)治愈是 CHB 抗病毒治疗

目前最切实的理想目标,但离彻底治愈还有距离,目前反映 HBV 复制的血清学标志有 HBV DNA、HBV RNA、HBcrAg、HBsAg 等,如何充分利用现有指标判断功能性(临床)治愈及研发可准确反映肝内 cccDNA 的无创替代指标是今后研究方向之一。

2. 确证抗-HBs 阴性的功能性(临床)治愈患者是否需要接种乙型肝炎疫苗的随机对照研究未来值得开展。

3. 将 HBsAg 清除后的复发视为可接受且可管理事件,同时如何减少复发也是未来努力的方向。

4. 需开展大规模、前瞻性队列研究,系统评估获得功能性(临床)治愈患者的远期肝脏疾病进展风险,重点分析肝内 HBV DNA 整合程度及 cccDNA 残留状态的影响,以准确评估其临床预后。

5. 未来抗 HBV 新药研发应致力于提高功能性(临床)治愈率,也期望让更多的“优培”人群快速转变为优势人群。

志谢 本专家共识的制定与发布由中华预防医学会感染性疾病防控分会牵头组织,中国肝炎防治基金会指导支持,并得到“慢性乙型肝炎临床治愈(珠峰)工程项目”学术委员会的全程学术支持

我们谨向参与本指导意见撰写、修订及评审工作的全体专家,以及所有提出建设性意见的学者,致以最衷心的感谢

执笔专家 高娜(中山大学附属第三医院感染性疾病科)

编写组专家(按姓氏拼音排序) 蔡大川(重庆医科大学附属第二医院感染病科);党双锁(西安交通大学第二附属医院感染科);邓洪(中山大学附属第三医院感染性疾病科);窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科);傅蕾(中南大学湘雅医院感染病科);高志良(中山大学附属第三医院感染性疾病科);郭瑛(太原市第三人民医院肝病科);何宏亮[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)感染病科];何英利(西安交通大学第一附属医院感染性疾病科);黄燕(中南大学湘雅医院感染病科);江家骥(福建医科大学附属第一医院肝病中心);蒋永芳(中南大学湘雅二院感染科);康文(空军军医大学唐都医院传染病科);李家斌(安徽医科大学第一附属医院感染病科);梁红霞(郑州大学第一附属医院感染性疾病科);林炳亮(中山大学附属第三医院感染性疾病科);林锋(海南省人民医院感染科);鲁凤民(北京大学医学部);鲁晓攀(新疆医科大学第一附属医院感染肝病中心);卢明芹(温州医科大学附属第一医院感染内科);任万华(山东第一医科大学附属省立医院感染性疾病科);唐红(四川大学华西医院感染性疾病中心);万谟彬[海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)感染科];吴超(南京鼓楼医院感染性疾病科);郭小萍(南昌大学第一附属医院感染性疾病诊疗中心);谢冬英(中山大学附属第三医院感染性疾病科);谢青(上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科);谢尧(首都医科大学附属北京地坛医院肝病二科);杨宝山(哈尔滨医科大学附属第一医院感染科);张鸿飞(首都医科大学附属北京佑安医院儿科肝病中心);张霖云(山西医科大学第一医院感染病科);张文宏(复旦大学附属华山医院感染科);张文华(甘肃省武威肿瘤医院肝胆中心);郑素军(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心一科);朱月永(福建医科大学附属第一医院肝病中心)

专家顾问 庄辉(北京大学医学部)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Choi J, Yoo S, Lim YS. Comparison of long-term clinical outcomes between spontaneous and therapy-induced HBsAg seroclearance[J]. *Hepatology*, 2021, 73(6):2155-2166. DOI: 10.1002/hep.31610.
- [2] Kim GA, Lee HC, Kim MJ, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(5): 1092-1099. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.031.
- [3] Yip TCF, Wong GLH, Chan HLY, 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.014.
- [4] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.019.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.032.
- [6] Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B[J]. *Lancet*, 2023, 401(10381):1039-1052. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01468-4.
- [7] Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(3):554-559. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70261-7.
- [8] Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B [J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(8):1169-1186. DOI: 10.3851/IMP1982.
- [9] Wang F, Fan J, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108. DOI:10.1002/hep.27406.
- [10] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [11] 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, 78(5):1654-1673. DOI: 10.1097/HEP.0000000000-000431.
- [12] Chen J, Qi M, Fan XG, et al. Efficacy of peginterferon alfa-2b in nucleoside analogue experienced patients with negative HBeAg and low HBsAg: a non-randomized clinical trial[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4):2259-2270. DOI: 10.1007/s40121-021-00497-5.
- [13] Wang J, Zhang ZY, Yin SX, et al. Favourable prognosis of patients with untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with HBsAg <100 IU/mL[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2025, 61(3):472-480. DOI: 10.1111/apt.18383.
- [14] Song AX, Lin X, Lu JF, 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. DOI: 10.3389/fimmu.2021.779347.
- [15] Li YJ, Wang FD, 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. DOI: 10.1002/cpt.

- 3287.
- [16] Wen CJ, Wang YX, Tian HY, et al. Clinical cure induced by pegylated interferon alpha-2b in the advantaged population of chronic hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 13:1332232. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1332232.
- [17] 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. DOI: 10.1111/liv.14897.
- [18] Fu YL, Zhou SN, Hu W, et al. Metabolic interventions improve HBV envelope-specific T-cell responses in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(5):1125-1138. DOI: 10.1007/s12072-023-10490-4.
- [19] 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.
- [20] Ren S, Zhao J, Zheng S, et al. 30% of inactive HBsAg carriers achieved clinical cure at 48 weeks with pegylated interferon alpha-2b therapy: a multicenter real-world study (STARHB project in China)-2.5 years data update[C]. *APASL*, 2025.
- [21] Zhong W, Yan L, Zhu Y, et al. A high functional cure rate was induced by pegylated interferon alpha-2b treatment in postpartum hepatitis B e antigen-negative women with chronic hepatitis B virus infection: an exploratory study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1426960. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1426960.
- [22] Wang X, Lai C, Li R, et al. High HBsAg clearance rate and viral dynamics in HBeAg-positive, ALT-normal children and adolescents with chronic HBV infection: results from the prospective sprout project[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2025, 14(1): 2516173. DOI: 10.1080/22221751.2025.2516173.
- [23] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会, 中华医学会儿科学分会感染学组, 等. 儿童慢性乙型肝炎防治专家共识[J]. *中华肝病杂志*, 2024, 32(5):435-448. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240415-00206.
- [24] Zhang PX, Tang QQ, Zhu J, et al. Predictive models for functional cure in patients with CHB receiving PEG-IFN therapy based on HBsAg quantification through meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(4):1110-1121. DOI: 10.1007/s12072-024-10666-6.
- [25] 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. DOI: 10.1111/jvh.13722.
- [26] 张茹慧, 岳伟, 朱玲, 等. 慢性乙型肝炎临床治愈预测指标的研究进展[J]. *中华肝病杂志*, 2025, 33(5):500-504. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20241015-00541.
- [27] Yip TC, Wong VW, Lai MS, et al. Risk of hepatic decompensation but not hepatocellular carcinoma decreases over time in patients with hepatitis B surface antigen loss[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(3): 524-533. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.11.029.
- [28] Qiu K, Liu B, Li SY, et al. Systematic review with meta-analysis: combination treatment of regimens based on pegylated interferon for chronic hepatitis B focusing on hepatitis B surface antigen clearance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(10):1340-1348. DOI: 10.1111/apt.14629.
- [29] 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-S64. DOI: 10.3350/cmh.2024.0780.
- [30] Marcellin P, Ahn SH, Ma XL, et al. Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon alfa-2a increases loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1):134-144, e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.043.
- [31] Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a multicenter randomized trial (ARES study)[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5):1512-1522. DOI: 10.1002/hep.27586.
- [32] Lim SG, Yang WL, Ngu JH, et al. Switching to or add-on peginterferon in patients on nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B: the SWAP RCT[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(2):e228-e250. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.031.
- [33] Huang Y, Qi M, Liao CJ, 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. DOI: 10.1007/s40121-021-00511-w.
- [34] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607.
- [35] 闫一杰, 王晓晓, 曹振环, 等. 48周HBsAg低水平的HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者是获得HBsAg清除的优势人群[J]. *中华肝病杂志*, 2018, 26(11):813-818. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.11.002.
- [36] Mo Z, Xie D, Fu L, et al. Functional cure based on pegylated interferon α -2b therapy in nucleoside analog-suppressed HBeAg negative chronic hepatitis B: a multi-center real-world study (Everest project in China)-4 years data update[C]. *AASLD*, 2022.
- [37] Ren H, Huang Y. Effects of pegylated interferon- α based therapies on functional cure and the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26 Suppl 1:5-31. DOI: 10.1111/jvh.13150.
- [38] Chen XF, Chen XP, Chen WL, et al. Extended peginterferon alfa-2a (Pegasys) therapy in Chinese patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *J Med Virol*, 2014, 86(10): 1705-1713. DOI: 10.1002/jmv.24013.
- [39] Li M, Zhang L, Lu Y, et al. Early serum HBsAg kinetics as predictor of HBsAg loss in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B after treatment with pegylated interferon alpha-2a[J]. *Virol Sin*, 2021, 36(2):311-320. DOI: 10.1007/s12250-020-00290-7.
- [40] Yan F, Tang F, Chen J, et al. Exploring using HBsAg to predict interferon treatment course to achieve clinical cure in chronic hepatitis B patients: a clinical study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1528758. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1528758.
- [41] 慢性病毒性肝炎患者干扰素 α 治疗不良反应临床处理专家委员会. 慢性病毒性肝炎患者干扰素 α 治疗不良反应临床处理专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2014(1): 108-113. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.030.
- [42] 张文宏, 张大志, 窦晓光, 等. 聚乙二醇干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎专家共识[J]. *中华肝病杂志*, 2017, 25(9):678-686. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.09.007.
- [43] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients[J]. *Hepatology*, 2009, 49(4):1151-1157. DOI: 10.1002/hep.22744.
- [44] Marcellin P, Xie Q, Woon Paik S, et al. Final analysis of the international observational S-Collate study of peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis B[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4):e0230893. DOI: 10.1371/journal.pone.0230893.
- [45] Hu P, Shang J, Zhang WH, 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. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00072.
- [46] 莫志硕, 谢冬英, 林炳亮, 等. 慢性乙型肝炎临床治愈的中国实践、治疗策略和展望[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(5): 411-417. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240325-00156-1.
- [47] 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. DOI: 10.1111/jvh.13613.
- [48] Tang QQ, Ye J, Zhang YF, et al. Establishment of a multi-parameter prediction model for the functional cure of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alpha and decision process based on response-guided therapy strategy[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1):456. DOI: 10.1186/s12879-023-08443-1.
- [49] Cao ZH, Liu YL, Ma LN, 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. DOI: 10.1002/hep.29213.
- [50] Li MH, Sun FF, Bi XY, et al. Consolidation treatment needed for sustained HBsAg-negative response induced by interferon-alpha in HBeAg positive chronic hepatitis B patients[J]. *Virol Sin*, 2022, 37(3):390-397. DOI: 10.1016/j.virs.2022.03.001.
- [51] Gao N, Yu HY, Zhang J, et al. Role of hepatitis B surface antibody in seroreversion of hepatitis B surface antigen in patients achieving hepatitis B surface antigen loss with pegylated interferon-based therapy[J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(10): 899-907. DOI: 10.1111/jvh.13734.
- [52] Huang D, Wu D, Wang P, et al. End-of-treatment HBcrAg and HBsAb levels identify durable functional cure after peg-IFN-based therapy in patients with CHB[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(1):42-54. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.021.
- [53] 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. DOI: 10.3748/wjg.v30.i44.4725.
- [54] Bruden D, McMahon BJ, Snowball M, et al. Rate and durability of the clearance of HBsAg in Alaska native persons with long-term HBV infection:1982-2019[J]. *Hepatology*, 2024, 79(6):1412-1420. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000658.
- [55] Jiang SW, Cai MH, Zhang ZL, et al. The potential effect of HBV vaccination on off-treatment HBsAg reversion after interferon-induced HBsAg clearance[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(1):2161254. DOI: 10.1080/21645515.2022.2161254.
- [56] Liu YS, Ren S, Ma LN, et al. Clinical study of hepatitis B vaccine in achieving hepatitis B surface antibody seroconversion in patients with functional cure[J]. *Braz J Infect Dis*, 2023, 27(6): 103703. DOI: 10.1016/j.bjid.2023.103703.
- [57] Liu YS, Ren S, Ma LN, et al. Peg-IFN alpha combined with hepatitis B vaccination contributes to HBsAg seroconversion and improved immune function[J]. *Virol J*, 2024, 21(1):77. DOI: 10.1186/s12985-024-02344-8.
- [58] 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. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.019.
- [59] Gao N, Guan GW, Xu GL, 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. DOI:10.1111/apt.17670.
- [60] Yu XQ, Gong QM, Yu DM, et al. Spatial transcriptomics reveals a low extent of transcriptionally active hepatitis B virus integration in patients with HBsAg loss[J]. *Gut*, 2024, 73(5):797-809. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330577.
- [61] Kim MA, Kim SU, Sinn DH, et al. Discontinuation of nucleos(t)ide analogues is not associated with a higher risk of HBsAg seroreversion after antiviral-induced HBsAg seroclearance: a nationwide multicentre study[J]. *Gut*, 2020, 69(12):2214-2222. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320015.
- [62] Gao N, Wu HS, Li B, et al. Nucleos(t)ide analogs continuation is not associated with a lower risk of HBsAg seroreversion following PEG-IFN-induced HBsAg loss[J]. *Virol J*, 2025, 22(1):80. DOI: 10.1186/s12985-025-02700-2.
- [63] Lai JC, Colombatto P, Wong GL, et al. Why and when could nucleos(t)ide analogues treatment be withdrawn?[J]. *Dig Liver Dis*, 2025, 57(2):558-563. DOI: 10.1016/j.dld.2024.10.012.
- [64] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.03.018.
- [65] Pan CQ, Li MH, Yi W, et al. Outcome of Chinese patients with hepatitis B at 96 weeks after functional cure with IFN versus combination regimens[J]. *Liver Int*, 2021, 41(7):1498-1508. DOI: 10.1111/liv.14801.
- [66] Mak LY, Wong DK, Pollicino T, et al. Occult hepatitis B infection and hepatocellular carcinoma:epidemiology, virology, hepatocarcinogenesis and clinical significance[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 952-964. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.042.
- [67] Jiang B, Guan GW, Zhao KT, et al. Mechanisms underlying delayed loss of HBeAg and HBV DNA following HBsAg seroclearance in PEG-IFN alpha treated patients of chronic hepatitis B[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2025, 14(1):2475847. DOI: 10.1080/22221751.2025.2475847.
- [68] 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. DOI: 10.1002/hep4.1436.
- [69] Wu F, Wang Y, Cui D, et al. Short-term peg-IFN alpha-2b re-treatment induced a high functional cure rate in patients with HBsAg recurrence after stopping peg-IFN alpha-based regimens [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(1):361. DOI: 10.3390/jcm12010361.
- [70] 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. DOI: 10.3389/fimmu.2022.879835.
- [71] Yan Y, Sun H, Chang L, et al. Circulating immune complexes and mutations of HBsAg are associated with the undetectable HBsAg in anti-HBs and HBeAg positive occult hepatitis B virus infection[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:1063616. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1063616.
- [72] Mak LY. Editorial:HBsAg seroclearance after pegylated interferon treatment-the beginning of the end[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 58(10):1103-1104. DOI: 10.1111/apt.17690.
- [73] 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. DOI: 10.1002/hep.29800.
- [74] Yip TCF, Wong VWS, Chan HLY, et al. Effects of diabetes and glycemic control on risk of hepatocellular carcinoma after seroclearance of hepatitis B surface antigen[J]. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol, 2018, 16(5):765-773, e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.009.
- [75] Wong DK, Cheng SCY, Mak LL, et al. Among patients with undetectable hepatitis B surface antigen and hepatocellular carcinoma, a high proportion has integration of HBV DNA into hepatocyte DNA and no cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(2):449-456. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.06.029.
- [76] Liu WJ, Wu WJ, Lin CL, et al. Impact of age at HBsAg seroclearance on hepatic outcomes and life expectancy in men with chronic HBV infection based on multi-state modeling of the natural history[J]. J Gastroenterol, 2025, 60(1):107-117. DOI: 10.1007/s00535-024-02162-3.
- [77] Allahmoradi E, Mohammadi R, Kheirandish ZP, 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. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2198209.
- [78] Lin Y, Shen G, Xie S, et al. Dynamic changes of the proportion of HLA-DR and CD38 coexpression subsets on T lymphocytes during IFN-based chronic hepatitis B treatment[J]. Front Immunol, 2022, 13:1116160. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1116160.
- [79] Micco L, Peppia D, Loggi E, et al. Differential boosting of innate and adaptive antiviral responses during pegylated-interferon-alpha therapy of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2013, 58(2):225-233. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.029.
- [80] 万谟彬, 王福生, 高志良, 等. 重视对慢性乙型肝炎临床治愈为终点的聚乙二醇干扰素 α 治疗策略的研究[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(10):21-26. DOI: 10.12037/YXQY-2021.10-05.
- [81] Yang L, Wang SY, Jiang TT, et al. Relationship between phenotypic changes of dendritic cell subsets and the onset of plateau phase during intermittent interferon therapy in patients with CHB[J]. Biomed Environ Sci, 2024, 37(3):303-314. DOI: 10.3967/bes2024.033.
- [82] Bi X, Xie S, Wu S, et al. Changes of natural killer cells' phenotype in patients with chronic hepatitis B in intermittent interferon therapy[J]. Front Immunol, 2023, 14:1116689. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1116689.
- [83] Yang X, Zhang K, Xu Q, et al. Interferon add-on therapy increased clinical cure significantly for interferon-experienced chronic hepatitis B patients with low HBsAg[J]. Front Immunol, 2022, 13:997608. DOI: 10.3389/fimmu.2022.997608.
- [84] Li M, Xie S, Bi X, et al. An optimized mode of interferon intermittent therapy help improve HBsAg disappearance in chronic hepatitis B patients[J]. Front Microbiol, 2022, 13:960589. DOI: 10.3389/fmicb.2022.960589.
- [85] Xie Q, Xu C, Sun X, et al. 40% of interferon-experienced chronic hepatitis B patients achieved HBsAg loss through 24 weeks of peginterferon alpha-2b retreatment: Interim analysis from ongoing LEADING study[Z]. APASL. 2025: Abstract(LB0008).
- [86] 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, e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.004.
- [87] Tseng CH, Chen TH, Wu JL, et al. Serious adverse events after cessation of nucleos(t)ide analogues in individuals with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. JHEP Rep, 2023, 5(1):100617. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100617.
- [88] Sonneveld MJ, Chiu SM, Park JY, et al. Probability of HBsAg loss after nucleos(t)ide analogue withdrawal depends on HBV genotype and viral antigen levels[J]. J Hepatol, 2022, 76(5):1042-1050. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.007.
- [89] Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir[J]. Gastroenterology, 2012, 143(3):629-636, e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.039.
- [90] Berg T, Simon KG, Mauss S, et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients-FINITE study[J]. J Hepatol, 2017, 67(5):918-924. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.012.
- [91] Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, et al. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2018, 68(2):425-434. DOI: 10.1002/hep.29643.
- [92] Buti M, Wong DK, Gane E, et al. Safety and efficacy of stopping tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B following at least 8 years of therapy: a prespecified follow-up analysis of two randomised trials[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(4):296-304. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30015-9.
- [93] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.002.
- [94] Tsai YN, Wu JL, Tseng CH, et al. Association between elevation of serum alanine aminotransferase and HBsAg seroclearance after nucleos(t)ide analog withdrawal[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2025, 61(7):1208-1217. DOI: 10.1111/apt.18515.
- [95] 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. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30344-9.