

· 肝炎相关疾病 · 专家论坛 ·

非活动性乙型肝炎病毒表面抗原携带者的治疗

曾达武 朱月永

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,福州 350005

通信作者:朱月永,Email:dr_ezhu@163.com

【摘要】 目前各国的慢性乙型肝炎防治指南(美国、欧洲、亚太、中国)对非活动性 HBsAg 携带状态(IHC)的治疗推荐意见并不完全一致。随着对乙型肝炎自然史的深入研究及抗病毒治疗方案不断探索,慢性 HBV 感染管理模式正在逐渐改变。各国针对是否扩大抗病毒治疗适应症进行深入的探索,本文就 IHC 的定义、是否应该抗病毒治疗、如何更精准判断 IHC 等进行了综述。

【关键词】 乙型肝炎表面抗原;非活动性 HBsAg 携带;抗病毒治疗;聚乙二醇干扰素

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220628-00142

Treatment of inactive hepatitis B surface antigen carriers

Zeng Dawu, Zhu Yueyong

Department of Hepatology, Hepatology Research Institute, the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University; Clinical Research Center for Liver and Intestinal Diseases of Fujian Province, Fuzhou 350005, China

Corresponding author: Zhu Yueyong, Email: dr_ezhu@163.com

【Abstract】 The current clinical practice guidelines on the prevention and treatment for chronic hepatitis B are not completely consistent in the treatment recommendations for inactive HBsAg carrier(IHC). With the in-depth study of the natural history of hepatitis B and antiviral treatment, the management of chronic HBV infection is gradually changing. Countries have conducted exploration on whether to expand the indications of antiviral treatment. In this article, the definition of IHC, whether antiviral treatment should be carried out, and how to judge IHC more accurately are reviewed.

【Key words】 Hepatitis B surface antigens; Inactive HBsAg carrier; Anti-viral therapy; Polyethylene glycol interferon

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20220628-00142

全球慢性 HBV 感染者约 2.9 亿例,在我国,HBsAg 流行率为 6.1%,估计慢性 HBV 感染者 8 600 万例^[1],其中非活动性 HBsAg 携带状态(IHC)患者的比例约 36.08%^[2],以此推算中国 IHC 人群约 3 096 万,接近于慢性乙型肝炎(CHB)患者人数(3 232 万例)。目前,各国/地区的 CHB 防治指南(美国、欧洲、亚太、中国)对 IHC 的治疗推荐意见并非完全一致:欧洲指南^[3]推荐有肝细胞癌(HCC)或肝硬化家族史或有肝外表现且 HBV DNA 阳性患者进行抗病毒治疗;亚太指南^[4]建议对患者定期随访 6~12 个月,对

于非侵入性测试表明有明显纤维化的证据,年龄> 35 岁或有 HCC 或肝硬化家族史的患者,根据 HBV DNA 结果和肝穿刺结果来决定是否进行抗病毒治疗;中国指南^[5]建议每 6~12 个月进行随访,也是根据 HBV DNA 结果和肝穿刺结果决定是否行抗病毒治疗;美国指南^[6]则建议定期 6~12 个月随访。

随着对乙型肝炎自然史的深入研究及抗病毒治疗方案不断探索,慢性 HBV 感染管理模式正在逐渐改变。各国针对是否扩大抗病毒治疗适应症进行深入的探索,但在扩大适应症方面,主要是针对免疫耐

受期和不确定期(未经治疗的慢性 HBV 感染者随访 1 年,其 HBV DNA 和 ALT 模式不同于 4 个传统的慢性 HBV 感染分期^[7])的 HBV 感染患者,针对 IHC 的探讨甚少。就 IHC 是否应该抗病毒治疗,本文分析已有的临床研究结果,并进行了讨论。

一、IHC 的定义

对于处于免疫控制期的患者,不同国家/地区有不同的命名,并根据 HBsAg、HBeAg、抗-HBe、HBV DNA 和 ALT 水平及肝脏组织学进行相应的定义,见表 1。IHC 早期定义未设定 HBV DNA 和 HBsAg 的水平,随着 HBsAg 稀释定量检测的普遍开展,结合 HBV DNA<2 000 IU/mL 和 HBsAg<1 000 IU/mL 定义 IHC,可发现患者发生肝硬化及 HCC 的概率更低;以上述 HBV DNA 和 HBsAg 水平来区分 IHC 究竟是非活动性 CHB 或者 HBeAg 阴性 CHB 的灵敏度和特异性分别为 71%和 85%^[8-10]。

二、关于 IHC 人群开展抗病毒治疗的争议

IHC 是在乙型肝炎自然史中具有良好结局的阶段,既往指南对这类人群不推荐进行抗病毒治疗。虽然最新的国外指南^[11-13]及中国扩大 CHB 抗病毒治疗的专家意见^[7]对于 CHB 抗病毒治疗的适应证均已经逐步放宽,但针对 IHC 患者,仍然有大部分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。

1. 部分研究认为抗病毒治疗无助于缓解 IHC 结局

从自然史的队列研究角度来看,HBV 感染是 HBV、肝细胞与宿主免疫系统相互作用的动态过程,从而导致乙型肝炎自然史的不同阶段。IHC 处于免

疫控制阶段,其疾病进展相对缓慢,相对于 CHB 而言,发展为 HCC 的概率明显减少。随着 HBsAg 定量(qHBsAg)检测方法在临床中的广泛应用以及 HBsAg 动力学研究的深入,为 IHC 患者的临床管理提供了新的思路。早在 2010 年,Brunetto 等^[14]在评估慢性 HBV 基因 D 型感染的 IHC 患者时,发现 ALT 水平正常、HBV DNA ≤2 000 IU/mL 和 qHBsAg<1 000 IU/mL 联合判断 IHC 的阳性预测值 (PPV)为 88%,阴性预测值(NPV)为 97%,IHC 患者再激活的概率极低。近期 1 项研究表明 HBsAg<1 000 IU/mL 可用于识别具有高再激活风险的 IHC 患者^[15]。在 1 项亚洲研究中,在 HBV DNA<2 000 IU/mL 的患者中,HBsAg<1 000 IU/mL 的人群 20 年累计肝癌发生率仅 2%,而 HBsAg>1 000 IU/mL 的人群 20 年累计肝癌发生率高达 8%^[16]。

根据上述 3 个标准 (ALT 正常,HBV DNA<2 000 IU/mL 和 HBsAg<1 000 IU/mL) 定义的 IHC 患者每年的肝炎复发率为 1.1%,而 HBV DNA<2 000 IU/mL 但 HBsAg>1 000 IU/mL 的患者发生肝炎复发的风险为前者的 1.5 倍^[16]。长期的随访研究发现血清 HBsAg 越低,其清除率越高,HBsAg<200 IU/mL 时 HBsAg 开始自发性清除的阈值,其水平急剧下降 (2 年内下降>1 lg IU/mL 或 1 年内下降>0.5 lg IU/mL),1~3 年内可消失,并且 HBsAg 水平越低,肝脏终末事件发生率越低。队列研究发现,在发生 HBeAg 血清学转换后进入 IHC 期且没有发生肝硬化的患儿中,通过 30 年的随访发现 IHC 患者没有发生肝硬化^[17-18]。

从抗病毒治疗的角度来看,有 1 项 REVEAL-

表 1 不同国家或地区的非活动性 HBsAg 携带状态定义

国别	命名	实验室指标				ALT	肝脏组织学
		HBsAg	HBeAg	抗-HBe	HBV DNA(IU/mL)		
美国 ^[9]	非活动 CHB 期	阳性	阴性	阳性	<2 000	男性<35 U/L	无或仅轻微肝炎,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	<40 U/L	无或仅有轻微炎症或纤维化
亚太 ^[4]	低复制期	阳性	阴性	阳性	<2 000	<40 U/L	无或仅有轻微炎症或纤维化
中国 ^[5]	免疫控制期(非活动 HBsAg 携带状态)	<1 000 IU/mL	阴性	阳性	<2 000	正常	无或仅有轻度炎症,可有不同程度的纤维化

注:CHB:慢性乙型肝炎

HBV 前瞻性队列研究发现, HBeAg 阴性 CHB 患者, HBV DNA > 2 000 IU/mL 与 HCC 和肝脏疾病进展高度相关^[19-20], 提示 HBV DNA 是肝脏疾病进展的危险因素, 但该研究没有分层分析 ALT 正常的 IHC 患者的临床结局。韩国在 1 项随访近 10 年的队列研究中发现, 通过倾向性匹配 (PSM) 后, 有 475 例 ALT > 2 倍正常上限 (ULN) 且接受核苷 (酸) 类似物 (NUCs) 抗病毒治疗的 HBeAg 阴性 CHB 患者及 475 例未进行病毒治疗的 IHC 患者, 治疗组显示出与 IHC 患者相当的死亡/移植风险 ($HR=0.68$, 95% CI : 0.38~1.22, $P=0.26$), 但 IHC 患者发生 HCC 风险低于治疗组 ($HR=1.18$, 95% CI : 1.00~1.39, $P=0.049$)^[21]。一项研究纳入 1 378 名 HBeAg 阴性、ALT > 2 × ULN 且 HBV DNA ≥ 2000 IU/mL、初治并开始 NUCs 治疗的 CHB 患者和 1 014 名 IHC 患者, 比较各组之间的累计 HCC 发病率, 结果发现基线为肝硬化的 CHB 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 CHB 患者 5 年 HCC 累计发生率为 7.2%, 而 IHC 仅为 0.8% ($P<0.001$), 另外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%^[22]。另一项比较了 1 291 例用 NUCs 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, 随访 7 年, 在匹配了年龄、肝硬化及肝脏硬度之后, 两组的 HCC 累计发生率相当^[23]。上述研究表明 IHC 患者即使未进行抗病毒治疗, 累计 HCC 的发生率仍相当于甚至低于那些进行抗病毒治疗的 CHB 患者, 故学者认为 IHC 患者不需要进行抗病毒治疗。

2. 建议我国对 IHC 采取抗病毒治疗

我国是 HBV 感染高流行区, 但诊断率及治疗率较低, 据估算我国 CHB 诊断率为 22%、治疗率仅为 17%^[7], 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, 亟需循证学证据来扩大抗病毒治疗适应症并提高乙型肝炎临床治愈率。目前, 部分学者不支持 IHC 患者进行抗病毒治疗的原因有以下三点。

首先, 他们认为与 CHB 患者相比, IHC 患者疾

病进展相对缓慢, 预后较好, 但事实上 IHC 人群仍然有较高的 HCC 发生风险。多项研究提示, IHC 人群中仍有约 20% 可进展为 HBeAg 阴性 CHB, 约 20% 可逆转为 HBeAg 阳性 CHB^[24-26], 证实 IHC 患者在随访过程中仍存在免疫失控导致疾病的进展。虽然未抗病毒治疗的 IHC 患者与进行抗病毒治疗的 CHB 患者的 HCC 发生率相当, 但 IHC 与健康人群对比, HCC 等肝病终末事件发生率明显升高。我国台湾地区一项对 1 932 例 IHC 患者长达 13 年的随访研究发现, 其 HCC 发生风险和肝病相关死亡的年发生率是健康人的 4.6 倍和 2.1 倍^[27], 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, Fattovich 等^[28]认为亚洲 IHC 患者发生 HCC 的风险是欧美 IHC 患者的 10 倍。

其次, 他们还认为 IHC 患者没有或仅有轻微肝脏炎症。然而先前的研究发现很大一部分 ALT 水平持续正常的患者有中重度肝坏死性炎症和/或纤维化^[29], 多项研究的肝穿也证实 10%~46.2% 的 IHC 人群存在中重度肝脏炎症^[30-32]。即使基线时 IHC 无肝脏组织损伤, 随访过程中 ALT 正常, 仍可能存在免疫活动, 鉴于免疫活动的动态变化、肝组织学的性质以及重复肝活检的风险和成本, 常常无法及时地对应该治疗的 IHC 患者进行抗病毒治疗, 导致 IHC 患者发生 HCC 等终末肝病事件的概率明显升高, 尤其是在 CHB 高发地区。美国指南或中国指南定义默认 IHC 可以存在 2 级以上的肝纤维化, 而这些患者需要抗病毒治疗。针对 IHC 的随访研究发现, 发生 HCC 的 IHC 患者, 其手术样本中发现 91.3% 的癌旁组织存在晚期肝纤维化^[21], 该研究结果间接提示 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, 也应该尽早进行抗病毒治疗。

最后, 还有一个重要原因是目前仍无特效的治疗药物。Yeo 等^[33]对 34 项抗 HBV 治疗的队列研究进行荟萃分析, 结果显示 HBeAg 阴性 CHB 患者 1 年的 HBsAg 清除率为 1.33%, 与 IHC 自发 HBsAg 清除率相当。聚乙二醇 IFN- α (Peg-IFN α) 治疗 CHB 患者 1 年的 HBsAg 血清学清除率也仅有 3%^[34], 但

随着抗病毒药物的普及与治疗方案的探索,HBsAg 的清除率逐渐升高。另一项荟萃分析发现,与 NUCs 单药治疗相比,联合 IFN 治疗 ($RR=15.59$)或换用 IFN ($RR=12.15$) 治疗可以显著提高 CHB 患者 HBsAg 阴转率^[35]。针对 NUCs 经治的特定优势人群,NUCs 联合或序贯 Peg-IFN α 治疗可显著提高 CHB 患者的 HBsAg 阴转率^[36]。近年来,关于 IHC 治疗获得 HBsAg 阴转的研究陆续有报道 (见表 2)^[37-47]。2017 年 Cao 等^[38]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,结果发现治疗组 48 周及 96 周 HBsAg 清除率分别为 29.8%及 44.7%,显著高于对照组 ($P < 0.001$),该结果可见延长治疗提高了 HBsAg 清除率 ($P = 0.049$)和 HBsAg 血清学转换率 (20.2% vs. 38.3%, $P < 0.001$)。Song 等^[48]通过对 Peg-IFN α 治疗 IHC 患者的 11 项临床研究荟萃分析发现,9 项 Peg-IFN α 治疗 IHC 疗程为 48 周的研究中,HBsAg 总体清除率为 47%;

6 项报道了 HBsAg 总体转换率为 26%。相比于对照组,经 Peg-IFN α 治疗增加 IHC 患者 HBsAg 清除的概率 ($RR=16.46, P < 0.001$)。

从经济学角度,以 HBsAg 清除为目标的药物经济学评价 NUCs 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,与 NUCs 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。Li 等^[49]认为 HBsAg ≤ 10 IU/mL 的 CHB 患者是该策略下最具成本效益的人群。

三、如何更精准地判断 IHC

以往关于 IHC 的队列研究,多数采用影像学或者生化指标来排除肝硬化,未严格按照病理标准来定义 IHC,导致入组的 IHC 患者中有部分存在中度以上肝脏组织炎症,也可能存在除了肝硬化以外任何形式的肝纤维化,如果排除中等程度以上的肝组织损伤的 IHC 患者,则 IHC 患者会有更好的临床结局。

指南推荐采用肝脏硬度检测、天冬氨酸氨基转

表 2 非活动性 HBsAg 携带状态人群聚乙二醇干扰素- α 治疗的临床研究

研究	设计	非活动性 HBsAg 携带状态的入组条件		样本量(例)		疗程	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
Li2016 ^[37]	回顾性	<100	<100	20	40	72 W	72W: 60% (12/20)	0	72W: 55% (11/20)	-
							96W: 65% (13/20)		96W: 60% (12/20)	-
Cao2017 ^[38]	前瞻性	<1 000	<2 000	102	42	96 W	48W: 29.8% (28/94)	48W: 2.5% (1/40)	48W: 20.2% (19/94)	-
							96W: 44.7% (42/94)	96W: 2.5% (1/40)	96W: 38.3% (36/94)	-
史 2018 ^[39]	回顾性	<1 000	<3.3lg 拷贝/mL	40	-	48 W	24W: 20% (8/40)	24W: 2.5% (1/40)	-	-
							48W: 32.5% (13/40)	48W: 6.3% (3/40)		
Lim 2019 ^[40]	RCT	<1 000	<2 000	60	30	24 W 48 W	24W: 30% (9/30)	0	-	
							48W: 20% (6/30)			
Zeng2020 ^[41]	回顾性	<20	未检测到或 <200	16	16	48 W	24W: 68.8% (11/16)	0	48W: 31.2% (5/16)	-
							48W: 93.8% (15/16)			
赵 2020 ^[42]	回顾性	<15	<20	12	26	24 W	24W: 83.3% (10/12)	55W: 7.7% (2/26)	24W: 41.6% (5/12)	-
周 2020 ^[43]	回顾性	<1 000	未检测到或 <200	77	30	96 W	48W: 24.7% (19/77)	0	48W: 9.1% (7/77)	-
							96W: 40.3% (31/77)		96W: 19.5% (15/77)	-
陈 2020 ^[44]	回顾性	<1 500	<20	51	-	48 W	48W: 37.25% (19/51)	-	48W: 15.69% (8/51)	-
Chen2021 ^[45]	回顾性	<1 000	-	27	63	48 W	24W: 40.7% (11/27)	0	-	
							48W: 55.6% (15/27)			
Huang2021 ^[46]	回顾性	<1 000	<2 000	19	20	72 W	48W: 84.2% (16/19)	0	48W: 68.2% (13/19)	-
Wu2021 ^[47]	回顾性	<1 500	<2 000	142	156	48 W	48W: 43.3% (58/134)	48W: 1.4% (2/143)	48W: 29.9% (40/134)	-
							72W: 50.7% (68/134)	72W: 2.1% (3/143)	72W: 38.8% (52/134)	-

移酶/血小板比值指数 (APRI) 等肝脏纤维化无创检测方法, 但是如何更精准和动态地判断 IHC, 有待进一步研究。有研究发现 APRI ≥ 1.5 或肝脏硬度值 ≥ 9.4 kPa, 对显著肝纤维化 ($F \geq 2$) 的灵敏度和特异性约为 80%^[50-51], 但针对 ALT 正常的慢性 HBV 感染人群, APRI 的诊断价值有争议。在 ALT < 50 U/L 的慢性 HBV 感染者中, APRI 诊断 $F \geq 3$ 的 AUC 值可高达 0.81^[52], 而在 ALT < 40 U/L 的 CHB 患者中, APRI 诊断 $F \geq 2$ 的 AUC 值仅为 0.518^[53]。目前还没有专门针对 IHC 开展的研究证实 APRI 在 IHC 患者中的诊断价值。同样的, 肝脏硬度值虽然被各大指南推荐用于评估肝纤维化, 近期我们的研究发现使用肝脏硬度值预测肝纤维化时, 肝脏组织显著炎症会影响肝脏硬度值的诊断价值^[54]。虽然 HBsAg < 1000 IU/mL 能较好的预测 IHC, 但 Pfefferkorn 等^[55]在研究如何更好地诊断 IHC 患者时发现, 乙型肝炎外膜大蛋白比 HBsAg 具有更好的预测 IHC 的价值 (AUC: 0.89 vs 0.62), 表明外膜大蛋白在确定 IHC 的敏感度和特异度优于 HBsAg。由于 pgRNA 在 IHC 中具有更低的水平^[56-57], 研究发现 pgRNA 和 HBcAg 在 IHC 中与 APRI 和 FIB-4 成正相关^[58], 提示 pgRNA 可能可以预测肝纤维化。

四、结语

综上所述, 作者认为 IHC 并非良性疾病状态, 需要更严格的病理标准来定义, 同时需要更好的标志物或需要更精准的无创纤维化检测手段来动态判断 IHC 的动态变化。考虑到已有的一些临床研究显示, 不同于高加索人群, 我国 IHC 人群由于感染的 HBV 的基因型及人种因素, 导致许多 IHC 并非良好结局。由于目前针对 IHC 患者进行 peg-IFN 为主的治疗, 获得不同比例的临床治愈, 因此一些中国学者倾向于对 IHC 进行抗病毒治疗, 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。建议开展对 IHC 患者治疗的研究, 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。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。近期由国内学者领衔开展的针对 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。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6):383-403. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
- [2] 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. DOI: 10.1111/jvh.13511.
- [3] Oflive E. 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.
- [4] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1):1-98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2019, 46(6):423-446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.06.001.
- [6] Terrault NA, Lok A, 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.
- [7] 中华医学会肝病学分会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(2): 131-136. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220209-00060.
- [8] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression[J]. *Hepatology*, 2016, 64(2):381-389. DOI: 10.1002/hep.28552.
- [9] Maimone S, Caccamo G, Squadrito G, et al. A combination of different diagnostic tools allows identification of inactive hepatitis B virus carriers at a single time point evaluation[J]. *Liver Int*, 2017, 37(3):362-368. DOI: 10.1111/liv.13246.
- [10] Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, et al. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(2):398-411. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.009.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.036.
- [12] 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. DOI: 10.1111/apt.16097.
- [13] 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. DOI: 10.1111/jvh.13244.
- [14] Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.052.
- [15] Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Laouénan C, et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA[J]. *J Clin Virol*, 2013,58(2):401–407. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.08.010.
- [16] 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. DOI: 10.1002/hep.26041.
- [17] 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. DOI: 10.1002/hep.21077.
- [18] 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. DOI: 10.1086/521864.
- [19] 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. DOI: 10.1001/jama.295.1.65.
- [20] Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load[J]. *Gastroenterology*, 2006,130(3):678–686. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.016.
- [21] 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. DOI: 10.1111/apt.15311.
- [22] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306409.
- [23] 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. DOI: 10.1111/liv.13948.
- [24] 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. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.040.
- [25] 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. DOI: 10.1053/jhep.2002.33638.
- [26] 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. DOI: 10.1002/hep.21612.
- [27] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.042.
- [28] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011.
- [29] Chao DT, Lim JK, Ayoub WS, et al. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase \leq 40 IU/L and significant hepatic fibrosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014,39(4):349–358. DOI: 10.1111/apt.12590.
- [30] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, et al. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review[J]. *J Hepatol*, 2012,57(1):196–202. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.030.
- [31] Wang H, Ru GQ, Yan R, et al. Histologic disease in Chinese chronic hepatitis B patients with low viral loads and persistently normal alanine aminotransferase levels[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016,50(9):790–796. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000544.
- [32] Duan M, Chi X, Xiao H, et al. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*, 2021,15(2):318–327. DOI: 10.1007/s12072-021-10153-2.
- [33] Yeo YH, Ho HJ, Yang HI, et al. Factors associated with rates of HBsAg seroclearance in adults with chronic HBV infection: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2019,156(3):635–646.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.027.
- [34] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*, 2005,352(26):2682–2695. DOI: 10.1056/NEJMoa043470.
- [35] 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. DOI: 10.1007/s12072-020-10099-x.
- [36] 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. DOI: 10.1111/jvh.13126.
- [37] 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. DOI: 10.4254/wjh.v8.i15.637.
- [38] 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. DOI: 10.1002/hep.29213.
- [39] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1672–5069.2018.04.020.
- [40] Lim SG, Lee GH, DAN YY, et al. HBsAg loss in inactive chronic hepatitis B carriers is dependent on level of qHBsAg and interferon response: a randomised control trial[J]. *Hepatology*, 2019, AASLD2019(Abstracts (oral196)).
- [41] 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. DOI: 10.1093/ofid/ofaa208.
- [42] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008–1704.2020.09.013.
- [43] 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. DOI: 10.16718/j.1009–7708.2020.04.006.
- [44] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001–5256.2020.08.009.
- [45] 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. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101723.
- [46] 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. DOI: 10.1007/s40121–021–00511–w.
- [47] 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.
- [48] 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. DOI: 10.3389/fimmu.2021.779347.
- [49] 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. DOI: 10.21037/atm–21–1666.
- [50] Jia J, Hou J, Ding H, et al. Transient elastography compared to serum markers to predict liver fibrosis in a cohort of Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(4):756–762. DOI: 10.1111/jgh.12840.
- [51] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2016,63(1):261–283. DOI: 10.1002/hep.28156.
- [52] Wang H, Xue L, Yan R, et al. Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese HBV-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT[J]. *J Viral Hepat*, 2013,20(4):e3–10. DOI: 10.1111/jvh.12010.
- [53] Tan YW, Zhou XB, Ye Y, et al. Diagnostic value of FIB-4, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and liver stiffness measurement in hepatitis B virus-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase[J]. *World J Gastroenterol*, 2017,23 (31):5746–5754. DOI: 10.3748/wjg.v23.i31.5746.
- [54] Huang LL, Yu XP, Li JL, et al. Effect of liver inflammation on accuracy of FibroScan device in assessing liver fibrosis stage in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2021,27(7):641–653. DOI: 10.3748/wjg.v27.i7.641.
- [55] Pfefferkorn M, Böhm S, Schott T, et al. Quantification of large and middle proteins of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) as a novel tool for the identification of inactive HBV carriers[J]. *Gut*, 2018,67(11):2045–2053. DOI: 10.1136/gutjnl–2017–313811.
- [56] Huang H, Wang J, Li W, et al. Serum HBV DNA plus RNA shows superiority in reflecting the activity of intrahepatic cccDNA in treatment-naïve HBV-infected individuals[J]. *J Clin Virol*, 2018, 99–100:71–78. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.12.016.
- [57] Wang J, Chen R, Zhang R, et al. The gRNA-miRNA-gRNA ternary cassette combining CRISPR/Cas9 with RNAi approach strongly inhibits hepatitis B virus replication[J]. *Theranostics*, 2017, 7(12):3090–3105. DOI: 10.7150/thno.18114.
- [58] Ghany MG, King WC, Lisker-Melman M, et al. Comparison of HBV RNA and hepatitis B core related antigen with conventional HBV markers among untreated adults with chronic hepatitis B in North America[J]. *Hepatology*, 2021,74(5):2395–2409. DOI: 10.1002/hep.32018.

(收稿日期:2022-06-28)