

·综述·

慢性乙型肝炎病毒感染中表面抗原和表面抗体共存现象

李燕双 朱义玲 赵卫峰

苏州大学附属第一医院感染病科, 苏州 215006

通信作者: 赵卫峰, Email: Zhaoweifeng@suda.edu.cn

【摘要】 在慢性 HBV 感染中, HBsAg 和抗-HBs 通常被认为是相互排斥的指标。但在临床实践中, 随着疫苗接种的推广和各种抗病毒药物的应用, 以及医疗技术的快速发展, HBsAg 和抗-HBs 双阳性的情况时有出现, 两者的共存打破了传统的血清学观念。本文旨在深入探讨 HBsAg 和抗-HBs 双阳性这一特殊的血清学现象, 阐述其可能的发生机制、临床意义、诊疗方式以及治疗策略, 为乙型肝炎的精准诊疗提供一定的参考。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎表面抗原; 乙型肝炎表面抗体; 肝细胞癌; 共存

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20241119-00189

The coexistence of hepatitis B surface antigen and surface antibody in chronic hepatitis B virus infection*Li Yanshuang, Zhu Yiling, Zhao Weifeng**Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China**Corresponding author: Zhao Weifeng, Email: Zhaoweifeng@suda.edu.cn*

【Abstract】 In chronic HBV infection, hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B surface antibody (anti-HBs) are typically regarded as mutually exclusive indicators. However, in clinical practice, with the promotion of vaccination and the application of various antiviral drugs, as well as the rapid development of medical technology, the coexistence of HBsAg and anti-HBs has been observed. It challenges traditional serological concepts. This paper aims to explore the special serological phenomenon of double-positive HBsAg and anti-HBs, discussing its possible mechanisms, clinical significance, diagnostic approaches, and treatment strategies, providing a reference for the precise diagnosis and treatment of hepatitis B.

【Key words】 Hepatitis B virus; Hepatitis B surface antigen; Hepatitis B surface antibody; Hepatocellular carcinoma; Coexistence

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20241119-00189

HBV 感染一直是公共卫生领域的重要问题之一, 病毒性肝炎死亡人数从 2019 年的 110 万增加到 2022 年的 130 万, 其中 83% 死于乙型肝炎^[1]。HBV 感染伴有反复免疫介导的肝损伤, 最终会导致肝硬化和 HCC^[2]。值得注意的是, HBsAg 和抗-HBs 的共存与进行性肝病, 特别是 HCC 密切相关^[3]。HBsAg 和抗-HBs 共存是 CHB 感染中一种特殊且复杂的血清学现象, 其产生原因主要包括病毒基因突变导致的免疫逃逸、宿主免疫应答异常。该共存现象与疾病进展密切相关, 包括肝纤维化加速^[4]、肝癌风险升高 (尤其低 HBsAg/高抗-HBs 水平时^[5]), 并可能提示抗病毒治疗应答不佳或 HBV 再激活^[6]。本文旨在阐述慢性 HBV 感染中 HBsAg 和抗-HBs 的共存机制、临床及病毒学意义, 为临床诊断及治疗方法提供有效的

参考。

一、HBsAg 和抗-HBs 共存的发生机制

1. HBV 基因的突变和缺失

HBV 基因突变是导致 HBsAg 和抗-HBs 共存的重要原因之一。根据 HBV 全基因核苷酸序列的异质性 $\geq 8\%$ 或 S 区基因序列差异 $\geq 4\%$, 可分为 A~J 共 10 种基因型, 其中有 4 个开放阅读框 (open reading frame, ORF) 部分重叠, 分别为 S 区、P 区、C 区和 X 区, 这些区域决定了 HBV 基因组的编码能力^[7]。血清 HBsAg/抗-HBs 共存现象普遍认为是由于 S 区基因尤其是“ α ”决定簇及周围区域的氨基酸序列发生突变所致^[7], HBsAg 的主要亲水区 (major hydrophilic region, MHR) 包含了病毒颗粒的主要构象表位, 这些表位是免疫系统识别和攻击

HBV 的关键位点^[9],MHR 的氨基酸替换可以改变 HBsAg 的抗原性和免疫原性^[9],从而形成免疫突变株,减弱与抗-HBs 的结合能力,从而导致 HBsAg/抗-HBs 共存。B 基因型中的 G145 R 和 C 基因型中的 I126S/T 突变是 HBsAg/抗-HBs 共存中常见的 MHR 氨基酸替换^[10],C 基因型比 B 基因型具有更高的基因核心启动子(basic core promoter,BCP)A1762T/G1764A 突变和 *preS* 缺失频率,病毒载量也高于 B 基因型^[11],因此 C 基因型患者中 HBsAg/抗-HBs 共存率高于 B 基因型患者^[12]。此外 S 基因区其他点突变如 L42P/R、T/V47E/K/A、T/I126N/I/S/A 与 HBsAg/抗-HBs 共存有一定相关性^[13],有研究称 MHR 下游和上游的突变在 CHB 患者的 HBsAg/抗-HBs 共存中也发挥作用^[14]。

S 蛋白的糖基化、插入和早期终止影响 HBsAg 的表达、分泌和识别^[10]。S 蛋白存在于 HBV 的外膜蛋白上,其糖基化一方面可能导致 HBsAg 蛋白质构象变化,改变其抗原性,进而造成 HBV 免疫逃逸;另一方面,过度的糖基化可能会掩盖其抗原表位决定簇,降低中和抗体的能力,最终导致免疫逃逸^[15],进而引起 HBsAg/抗-HBs 共存。S 蛋白的核苷酸插入在更大程度上可能会影响 HBsAg 的生物学特性和抗原性^[15]。终止密码子和由此产生的 HBsAg 由于缺乏特定抗体识别的主要表位,有利于持续的病毒复制和在抗-HBs 存在的情况下延长突变型 HBsAg 的存在^[10],从而导致 HBsAg/抗-HBs 共存。

HBV 突变并不局限于 ORF,还存在于所有病毒基因和调控元件中,聚集在 *preS/S* 基因、聚合酶基因的逆转录酶区、前核心区(*preC*)、BCP 和 X 基因中^[16]。聚合酶基因的 ORF 之间存在移码重叠,HBV 的逆转录酶区结构和功能改变,影响聚合酶活性从而抑制 HBV 复制,通过改变 HBV 的免疫原性大大降低与抗-HBs 的中和能力^[17]。*preC*/BCP 基因和 X 基因的重叠突变增强病毒基因组的复制,部分抵抗抗-HBs 的中和作用^[18]。有研究采用免疫组库分析技术发现 T 细胞受体(T cell receptor,TCR)和 B 细胞受体(B cell receptor,BCR)基因组的突变和缺失会损害免疫细胞的识别位点^[16],使得 HBsAg/抗-HBs 共存。

2. 宿主自身因素

目前有关 HBsAg/抗-HBs 共存的研究主要集中在病毒因素上,对这种特殊的血清学模式提出了一些可能的解释。然而,有报道病例存在 HBsAg 序列突变,血清中却无抗-HBs^[19],也有一些未发生 HBsAg 突变,但同时存在 HBsAg 和抗-HBs 的病例^[20],这表明 HBV 突变可能不是慢性 HBV 感染者出现抗-HBs 的唯一原因。因此,除了病毒因素以外,宿主自身因素会影响 HBsAg/抗-HBs 共存,包括宿主感染程度与阶段、机体免疫状态和遗传因素。

HBsAg 亚型决定簇具有不同的物理和化学性质,一种亚型的感染会产生不完全的交叉免疫,引起不同亚型的混合感染,当宿主同时被不同亚型的病毒感染时,HBV 可能会被重新激活,出现多种亚型共存的现象,导致 HBsAg 和抗-HBs 共存^[10]。有研究发现,在接受 IFN 治疗的 CHB 患者中,HBsAg 和抗-HBs 共存的发生率为 25.2%^[21],此时机体处于免疫恢复与病毒清除的过渡阶段。部分 CHB 患者在接种疫苗后,免疫系统激活,抗-HBs 滴度升高的同时 HBsAg 仍可检测,可能与宿主免疫耐受未完全打破有关^[22]。

当出现自身免疫性疾病或免疫缺陷性疾病时,血清中存在类风湿因子、补体、嗜异性抗体、交叉反应物质等,患者可能有类似乙型肝炎的血清学表现^[23],由于自身免疫紊乱,免疫细胞错误攻击自身肝细胞,同时对 HBV 的免疫应答也出现异常,从而导致检测结果出现 HBsAg 和抗-HBs 共存。在接受化疗或免疫抑制治疗但未进行抗病毒预防的 HBV 恢复期患者中,其通常具有阴性的抗-HBc 和阳性的保护性抗-HBs,但一些患者中仍然存在活跃的病毒复制或隐性感染,而抗-HBs 对病毒没有任何保护作用。在 HBV 再激活的患者中,病毒复制会在短时间内再次加速产生大量的 HBsAg,最终可能导致肝炎、肝硬化和急性肝衰竭,以及高比例的乙型肝炎相关肝脏死亡率^[24]。因此,HBsAg/抗-HBs 共存现象是 HBV 再激活的可能信号^[15]。

除了病毒和环境因素外,宿主的遗传因素可能在 HBV 清除中起着关键作用^[25],并影响 CHB 携带者产生抗-HBs 的过程。人类基因寡聚腺酸合成酶(oligoadenylate synthetase,OAS)是病毒 dsRNA 的模式识别受体,是多种 RNA 和 DNA 病毒的常见病原体相关分子模式,病毒感染会产生 dsRNA,刺激 OAS 从 ATP 产生 2',5'-寡腺苷酸(2-5A)。2-5A 依赖性核糖核酸酶 L(RNase L)在与 2-5A 结合后被激活,能够降解病毒和细胞 RNA、抑制蛋白质合成并限制各种病毒的复制和传播^[26]。目前的研究表明,OAS3 基因的变异可能影响 CHB 患者的感染结果^[27]。OAS 的表达可能受到 OAS3 基因多态性的影响,从而导致 IFN 诱导的 OAS/RNase L 通路不能完全激活,导致抗病毒作用不足,这可能是 HBsAg 和抗-HBs 共存的原因之一。

二、HBsAg 和抗-HBs 共存的临床意义

1. 疾病诊断的复杂性

HBsAg 和抗-HBs 共存打破了传统血清学观念,其诊断难度来源于患者免疫状态的不同、病毒载量的变化以及检测方法的局限性。研究表明,CHB 患者的免疫状态存在差异^[28],某些情况下,宿主的免疫应答可能导致肝脏的慢性炎症和损伤^[29]。长期免疫耐受患者可能导致 HBsAg 持续存在^[30],而不

完全的免疫应答产生的抗-HBs 引起二者共存^[22],此时需结合病毒载量区分疾病阶段。当患者合并其他肝病,如脂肪肝或酒精性肝病时,肝细胞损伤可能干扰 HBsAg 的清除,同时炎症环境促进抗-HBs 产生,导致共存现象与肝病进展混淆。对于正在接受治疗的患者,抗病毒治疗可能会降低血清 HBV DNA 水平,从而掩盖血清 HBV DNA 水平对 HCC 发展的影响^[31]。对于 HBsAg 和抗-HBs 共存患者,病毒载量不规则可能会误导治疗和风险评估^[10],在 HBV 载量较高的 CHB 患者中,低 HBsAg(<1 000 IU/mL)/高抗-HBs(≥ 100 mIU/mL)水平共存可能增加 HCC 发生风险^[4]。研究显示 HBsAg 和抗-HBs 的共存与 HBV 血清清除率有关^[32],高浓度 HBsAg 可能掩盖抗-HBs 的检测,导致假性共存现象,HBsAg-抗-HBs 复合物也可能影响检测试剂对游离抗体的识别。因此,当检测结果出现共存时需要综合考虑患者的多方面信息,以明确感染的状态和阶段。

2. 疾病的预后评估

对于 CHB 患者,HBsAg 和抗-HBs 共存可能与病毒持续复制、肝纤维化进展以及治疗应答不佳相关。研究发现,HBsAg 和抗-HBs 共存的慢性 HBV 感染者中,抗-HBs 水平与病毒复制水平有关,在 HBV 复制水平较高时也容易产生水平较高的抗-HBs,也可以认为抗-HBs 水平较高时,HBV 复制水平较高,传染性较高^[33]。HBsAg 和抗-HBs 共存的患者,尤其是 HBeAg 阴性的患者,严重肝纤维化和肝硬化的发病率可能更高^[34],共存状态反映免疫系统对 HBV 的持续攻击,导致肝细胞损伤和炎症,激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC),促进胶原沉积,导致血清中肝纤维化标志物水平显著升高,提示肝纤维化进展^[3]。此外,IFN 治疗 24 周后应答不佳的患者中,若 HBsAg 和抗-HBs 共存且抗-HBs 水平较低,后续 HBeAg 血清学转阴率和 HBV DNA 转阴率显著下降^[35]。联用核苷(酸)类似物(如恩替卡韦)可改善疗效,但总体应答率仍低于单纯 HBsAg 阳性患者^[36]。因此,应对 HBsAg 和抗-HBs 双阳性患者进行密切监测,注意其在随访过程中可能出现的肝纤维化和肝硬化。识别预后不良患者将有助于临床医生完善治疗决策和制定个体化随访策略,对于评估疾病的预后具有一定的提示作用。

三、HBsAg 和抗-HBs 共存的诊断方法

1. 多种检测技术联合应用

目前检测 HBsAg 和抗-HBs 的方法主要有 ELISA、化学发光免疫法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)、放射免疫法(radio immunoassay, RIA)、时间分辨荧光法等。实验发现 HBsAg-抗-HBs 免疫复合物的存在可能影响不同检测系统对抗-HBs 的检测结果,导致一致性差异^[37]。也有研究分析目前 19 个检测系统检测抗-HBs,发现检测临

界值附近阴性样本的阴性符合率仅为 79%^[38],当抗-HBs 水平处于临界值时,检测结果易产生假阳性,从而表现出 HBsAg 和抗-HBs 双阳性,影响检测结果的准确性以及对 HBsAg 和抗-HBs 共存的判断。

检测方法的改进可大大减少此现象的发生,开发高灵敏度与高特异度的检测试剂盒势在必行。Lumipulse HBsAg-HQ 测定是一种用于 HBsAg 检测的高灵敏度化学发光酶免疫测定(chemiluminescent enzyme immunoassay, CLEIA),该测定的灵敏度(≥ 0.005 IU/mL)比 Abbott Architect 测定高 10 倍^[39]。而 Architect HBsAg NEXT 检测下限为 0.005 2 IU/mL,灵敏度比传统检测高 2~18 倍^[40],检出率增加了 6%~7%^[41],且能够检测 HBsAg 所有基因型,可用于隐匿性感染的检测及 HBV 再激活的监测。MAGLUMI HBsAg (CLIA) 被证明是一种高度灵敏且可靠的检测方法,诊断敏感性和血清转换敏感性方面均优于 Architect HBsAg,具有最佳的亚基因型检测功效^[42]。新型化学发光酶免疫测定可能会引发对疫苗有效性的质疑和传统血清学模式认知的改变,因此临床试验中出现 HBsAg 和抗-HBs 共存需要重新检查,使用可靠的试剂对于操作过程造成的误差至关重要。

慢性 HBV 感染中,HBV 特异性 T 细胞耗竭或功能紊乱可能导致抗-HBs 产生不足^[43],调节性 T 细胞过度激活抑制抗-HBs 的产生,导致 HBsAg 持续存在^[44],细胞因子如 IL-10 水平升高可能抑制 B 细胞分化和抗体生成^[45],影响抗-HBs 的效价,导致 HBsAg 和抗-HBs 共存,因此对于非 HBsAg 基因突变的共存患者,可采用免疫组库测序分析 TCR 和 BCR 独特序列组成和变异,全面评估宿主的免疫状态^[34]。

研究发现在 CHB 感染的儿童中,AST/ALT 比值、血清球蛋白与 HBsAg 和抗-HBs 共存呈负相关^[46]。对于高 HBsAg/低抗-HBs 共存患者,抗-HBs 水平与 HBeAg 和 HBV DNA 所反映的 HBV 复制水平有关^[47],对抗-HBs 进行中和试验,确认其是否为中和抗体,若抗-HBs 被中和后 HBsAg 水平升高,提示抗-HBs 可能为低亲和力或非中和抗体^[48]。对于低 HBsAg/高抗-HBs 共存患者,结合中和确认试验确定 HBsAg 低值^[49-50],同时结合血清中 HBV DNA 水平,确定是否存在病毒复制,高病毒载量提示活动性感染,可能因 S 基因变异导致 HBsAg 检测逃逸或 HBsAg/抗-HBs 复合物形成,此时可结合基因测序、基因型检测或亚型特异性抗体检测,也可根据其他血清学标志物,如抗-HBc 亲和力检测、HBeAg/抗-HBe 评估病毒复制活跃度,结合生化指标和影像学评估肝脏炎症或纤维化程度,提示临床判断共存状态下疾病阶段与治疗过程。

2. 定期监测和动态观察

对于疑似双阳性的患者,应定期复查相关指标,观察其

变化趋势,以排除检测误差和一过性的异常结果,如急性感染恢复期或疫苗接种后短暂窗口期。通过规律监测和动态评估,可早期发现病毒再激活、耐药突变或肝病进展,及时调整治疗策略,最大限度降低肝硬化、肝癌风险。

四、HBsAg 和抗-HBs 共存的治疗策略

1. 抗病毒治疗

目前针对 CHB 患者,常用的抗病毒药物主要为核苷(酸)类似物,如恩替卡韦或富马酸替诺福韦酯^[51],然而核苷(酸)类似物对 cccDNA 几乎没有影响,不会导致 HBsAg 的丢失^[52],此外抗病毒治疗可能会刺激免疫并诱导病毒突变加速^[10],这些变异可能会对抗-HBs 的中和能力产生影响,或会导致新的抗原表位出现,从而使得 HBsAg 与抗-HBs 共存。因此对于 HBsAg 和抗-HBs 双阳性且病毒复制活跃的患者,应根据具体情况选择合适的抗病毒药物和保肝治疗。研究显示,抗病毒治疗 HBsAg 和抗-HBs 共存 CHB 患者是最有效的措施,尤其是 IFN 治疗^[21],低 HBsAg/高抗-HBs 共存的患者应评估 HBV DNA 水平^[53]和 HBV 突变结果,若 DNA 阴性,可能为功能性治愈^[54],可结合肝功能等其他检测结果考虑停药并密切检测,若 DNA 阳性需持续抗病毒治疗并关注与 HCC 相关突变体发生^[4]。高 HBsAg/低抗-HBs 共存患者提示病毒复制活跃,必要时联合 IFN 治疗,抑制 HBV DNA 的复制和转录,促进肝功能的恢复,对不同程度耐药性的患者也很有效^[55]。

2. 免疫调节治疗

HBsAg 和抗-HBs 共存是病毒与宿主免疫的复杂过程,存在不同程度的免疫抑制和耐受。免疫调节治疗需要基于精准诊断,联合抗病毒药物^[56]、免疫调节剂和新型生物制剂,通过多靶点干预打破免疫耐受。研究发现 HBsAg 和抗-HBs 共存的患者具有不同的 TCR 和 BCR,为疫苗的开发和治疗提供思路^[16],通过干预诱导 T 细胞功能紊乱的多种信号通路来重建效应 T 细胞的功能^[57],表达特异性的 HBV 抗原激活免疫功能,增强 HBV 特异性 T 细胞和 B 细胞免疫应答,但目前这些方法仍处于研究阶段^[58-59]。

五、结语

HBsAg 和抗-HBs 共存是一种相对少见但具有重要临床意义的血清学现象,其并不是康复的指标,不良临床结局的风险仍然存在^[53]。HBV 基因组的突变和宿主自身因素均可能导致 HBsAg 和抗-HBs 共存。抗病毒治疗、疫苗接种,甚至持续的 HBV 感染都可能导致 HBV 变异株的积累^[60],这种突变常见于新生儿母婴感染^[61]以及肝移植患者中。当出现双阳模式时,首先排除实验室因素,其次复查及重新采血检测,结合患者病史及其他肝功能检查采用高灵敏度和特异度的试剂盒及各种血清学检测,综合考虑 HBsAg 变异情况和患者自身

免疫状态,定期监测动态观察血清学标志物,及时调整治疗方案。目前对于 HBsAg 和抗-HBs 共存的认识仍存在许多不足之处,如常见病毒变异是否直接导致共存,变异株的动态变化与共存的关系缺乏系统性研究,低亲和力抗-HBs 无法有效清除 HBsAg 的分子机制。共存现象使 CHB 病情评估复杂,在治疗过程中缺乏明确的停药标准等,需要进一步开展大规模、多中心的临床研究,以揭示其潜在的机制和规律,为临床实践提供更有力的证据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cui F, Blach S, Manzeno Mingiedi C, et al. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(4): 332-342. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7.
- [2] Cho HJ, Cheong JY. Role of immune cells in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8011. DOI: 10.3390/ijms22158011.
- [3] Wang J, Ding W, Liu J, et al. Association of coexistent hepatitis B surface antigen and antibody with severe liver fibrosis and cirrhosis in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5 (6): e2216485. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.16485.
- [4] Jin ZZ, Jin FF, Liu X, et al. Coexistence of low levels of HBsAg and high levels of anti-HBs may increase risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with high HBV load[J]. *Braz J Infect Dis*, 2019, 23 (5): 343-351. DOI: 10.1016/j.bjid.2019.08.007.
- [5] Chen YL, Mo YQ, Zheng DH, et al. Patients with coexistence of circulating hepatitis B surface antigen and its antibody may have a strong predisposition to virus reactivation during immunosuppressive therapy: A hypothesis[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:5980-5985. DOI: 10.12659/msm.905033.
- [6] Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4:18035. DOI: 10.1038/nrdp.2018.35.
- [7] Hou W, Huo Z, Du Y, et al. Characteristics of amino acid substitutions within the "a" determinant region of hepatitis B virus in chronically infected patients with coexisting HBsAg and anti-HBs[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(6): 923-931. DOI: 10.1016/j.clinre.2019.08.005.
- [8] 祝成功, 欧启水, 刘灿. 乙型肝炎病毒 3 种外膜蛋白的检测及其临床意义研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(4): 403-407. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20210827-00544.
- [9] Ali MJ, Shah PA, Rehman KU, et al. Immune-escape mutations are prevalent among patients with a coexistence of HBsAg and anti-HBs in a tertiary liver center in the United States[J]. *Viruses*, 2024, 16(5): 713. DOI: 10.3390/v16050713.
- [10] Jiang X, Chang L, Yan Y, et al. Paradoxical HBsAg and anti-HBs

- coexistence among chronic HBV infections: Causes and consequences[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(4): 1125-1137. DOI: 10.7150/ijbs.55724.
- [11] Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2017, 31(3): 249-255. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.04.010.
- [12] Thi Cam Huong N, Vu HA, Luong BA, et al. The coexistence of hepatitis B surface antigen and anti-HBs in patients with chronic HBV infection: Prevalence and related factors[J]. *Gastro Hep Adv*, 2023, 2(4): 467-474. DOI: 10.1016/j.gastha.2023.01.017.
- [13] Wang Y, Xiao X, Chen S, et al. The impact of HBV quasispecies features on immune status in HBsAg+/HBsAb+ patients with HBV genotype C using next-generation sequencing[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:775461. DOI: 10.3389/fimmu.2021.775461.
- [14] Abbasfard Z, Kasraian L, Farhadi A, et al. Detection of hepatitis B virus genome with mutations outside the major hydrophilic region in the surface antigen isolated from patients with coexisting HBsAg and anti-HBs[J]. *Hepat Mon*, 2023, 23(1):e131307. DOI: 10.5812/hepatmon-131307.
- [15] Lehmann F, Slanina H, Roderfeld M, et al. A novel insertion in the hepatitis B virus surface protein leading to hyperglycosylation causes diagnostic and immune escape[J]. *Viruses*, 2023, 15(4): 838. DOI: 10.3390/v15040838.
- [16] Zhan Q, Chang L, Wu J, et al. T-Cell receptor β chain and B-Cell receptor repertoires in chronic hepatitis B patients with coexisting HBsAg and anti-HBs[J]. *Pathogens*, 2022, 11(7): 727. DOI: 10.3390/pathogens11070727.
- [17] Ding F, Miao XL, Li YX, et al. Mutations in the S gene and in the overlapping reverse transcriptase region in chronic hepatitis B Chinese patients with coexistence of HBsAg and anti-HBs[J]. *Braz J Infect Dis*, 2016, 20(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.bjid.2015.08.014.
- [18] Uchida T, Imamura M, Hayes CN, et al. HBV with precore and basal core promoter mutations exhibits a high replication phenotype and causes ER stress-mediated cell death in humanized liver chimeric mice[J]. *Hepatology*, 2023, 78(3): 929-942. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000335.
- [19] 徐琳莉, 袁筱婕, 张维璐, 等. 西藏自治区某医院体检人群乙型肝炎病毒感染状况及病毒 S 区氨基酸变异特征分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2024, 28(11): 1270-1274,1294. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2024.11.005.
- [20] Wu W, Chen Y, Hollinger FB, et al. Concurrent HBsAg and anti-HBs induced by a *preS* deletion mutant in a chronic hepatitis B patient[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(8): 4066-4070. DOI: 10.62347/XLXN1569.
- [21] 杨熹, 葛军, 徐晨阳, 等. 不同抗病毒治疗方案治疗乙型肝炎表面抗原和抗体双阳性慢性乙型肝炎患者的临床疗效及转归分析[J]. *肝脏*, 2024, 29(12): 1468-1471. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2024.12.010.
- [22] Yan B, Lu J, Jia L, et al. Impaired long-term anti-HBs responses in chronic hepatitis C patients: Results from a five-year follow-up study with healthy control[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(1): 2168432. DOI: 10.1080/21645515.2023.2168432.
- [23] Canzoni M, Marignani M, Sorgi ML, et al. Prevalence of hepatitis B virus markers in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Italy[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(11): 1792. DOI: 10.3390/microorganisms8111792.
- [24] Zhu Y, Li H, Wang X, et al. Hepatitis B virus reactivation increased the risk of developing hepatic failure and mortality in cirrhosis with acute exacerbation[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 910549. DOI: 10.3389/fmicb.2022.910549.
- [25] Xu J, Zhan Q, Fan Y, et al. Human genetic susceptibility to hepatitis B virus infection[J]. *Infect Genet Evol*, 2021, 87:104663. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104663.
- [26] Yang E, Li M. All about the RNA: Interferon-stimulated genes that interfere with viral RNA processes[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:605024. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605024.
- [27] Wang S, Wang J, Fan MJ, et al. Identified OAS3 gene variants associated with coexistence of HBsAg and anti-HBs in chronic HBV infection[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(8): 904-910. DOI: 10.1111/jvh.12899.
- [28] Costa JP, de Carvalho A, Paiva A, et al. Insights into immune exhaustion in chronic hepatitis B: A review of checkpoint receptor expression[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(7): 964. DOI: 10.3390/ph17070964.
- [29] Pfaller B, Sathananthan G, Grewal J, et al. Preventing complications in pregnant women with cardiac disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(12): 1443-1452. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.039.
- [30] Zhang W, Sun H, Sun R, et al. HBV immune tolerance of HBs-transgenic mice observed through parabiosis with WT mice [J]. *Front Immunol*, 2022,13:993246. DOI: 10.3389/fimmu.2022.993246.
- [31] Seo SI, Choi HS, Choi BY, et al. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: A retrospective cohort study [J]. *J Med Virol*, 2014, 86(1):124-130. DOI: 10.1002/jmv.23779.
- [32] Kwak MS, Chung GE, Yang JI, et al. Long-term outcomes of HBsAg/anti-HBs double-positive versus HBsAg single-positive patients with chronic hepatitis B[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19417. DOI: 10.1038/s41598-019-56015-8.
- [33] 安哲, 李思鹏, 张妮, 等. 抗 HBs 对 HBsAg 和抗 HBs 共存慢性 HBV 感染者的临床价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(8): 1104-1106. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2018.08.005.
- [34] Liang H, Wang H, Liang M, et al. The prognosis and immune repertoire characteristics of HBsAg and anti-HBs double positive chronic hepatitis B patients[J]. *Clin Exp Med*, 2025, 25(1): 32. DOI: 10.1007/s10238-024-01537-3.
- [35] Wang K, Huang G, Chen Y, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics in chronic hepatitis B patients during peginterferon treatment[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921487. DOI: 10.12659/MSM.921487.
- [36] 谢尧, 韦欣, 李明慧. 慢性乙型肝炎追求临床治愈之综合优化治

- 疗策略[J].西南医科大学学报, 2025, 48(1): 6-10. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2025.01.002.
- [37] 张静, 钟丽, 姚孝明, 等. 不同检测系统间乙型肝炎病毒表面抗体结果一致性及其影响因素分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(4): 711-714. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2022.04.036.
- [38] 曹春玲, 张润锋, 严诗云, 等. 乙型肝炎病毒表面抗体不同检测系统检测结果分析[J]. 医疗装备, 2023, 36(24): 34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2023.24.009.
- [39] 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.
- [40] Sickinger E, Braun HB, Meyer T, et al. Performance characteristics of the high sensitivity Alinity i & ARCHITECT HBsAg Next Qualitative/Confirmatory assays[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2020, 97(2): 115033. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115033.
- [41] Wong DK, Chen C, Mak LY, et al. Detection of the hepatitis B surface antigen in patients with occult hepatitis B by use of an assay with enhanced sensitivity[J]. *J Clin Microbiol*, 2022, 60(2): e0220421. DOI: 10.1128/jcm.02204-21.
- [42] Shen L, Zhang Y, Shi M, et al. Performance evaluation of the MAGLUMI Hepatitis B virus surface antigen chemiluminescence immunoassay[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(7): e29817. DOI: 10.1002/jmv.29817.
- [43] Montali I, Vecchi A, Rossi M, et al. Antigen load and T cell function: A challenging interaction in HBV infection[J]. *biomedicines*, 2022, 10(6): 1224. DOI: 10.3390/biomedicines10061224.
- [44] Boer MC, Joosten SA, Ottenhoff TH. Regulatory T-Cells at the interface between human host and pathogens in infectious diseases and vaccination[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:217. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00217.
- [45] Stanic B, van de Veen W, Wirz OF, et al. IL-10-overexpressing B cells regulate innate and adaptive immune responses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(3): 771-780.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.041.
- [46] Xu Y, Li S, OuYang W, et al. Clinical and virological characteristics of coexistent hepatitis B surface antigen and antibody in treatment-naïve children with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Front Public Health*, 2024, 12:1380771. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1380771.
- [47] 安哲. 抗 HBs 对 HBsAg 和抗 HBs 共存慢性 HBV 感染者的临床价值[C]. 第十届全国疑难及重症肝病大会, 苏州, 2019.
- [48] Wang Q, Michailidis E, Yu Y, et al. A combination of human broadly neutralizing antibodies against hepatitis B virus HBsAg with distinct epitopes suppresses escape mutations[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(2): 335-349.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.010.
- [49] Han H, Huang YH, Dong Q, et al. Application study of neutralization confirmatory testing for low positive hepatitis B surface antigen[J]. *Clin Lab*, 2024, 70(9). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2024.240337.
- [50] Lee MY, Kang SY, Lee WI, et al. Need for confirmatory neutralization tests for hepatitis B surface antigen tests in populations with intermediate prevalence[J]. *Lab Med*, 2021, 52(5):485-492. DOI: 10.1093/labmed/lmab006.
- [51] 中华医学会肝病学会, 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.
- [52] Alexopoulou A, Vasilieva L, Karayiannis P. New approaches to the treatment of chronic hepatitis B[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10):3 187. DOI: 10.3390/jcm9103187.
- [53] Zhu D, Chen W, Xu C, et al. Virology and serological characteristics of chronic hepatitis B patients with the co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies[J]. *Clin Lab*, 2020, 66(11). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200412.
- [54] Ma Z, Zhang E, Gao S, et al. Toward a functional cure for hepatitis B: The rationale and challenges for therapeutic targeting of the B cell immune response[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2308. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02308.
- [55] Geng N, Ma L, Jin Y, et al. Prediction model for the clearance of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B before interferon therapy: A prospective case-control study [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(1): 118. DOI: 10.3390/diagnostics14010118.
- [56] Su YC, Lin PC, Yu HC, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection receiving chemotherapy or immunosuppressive therapy[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(8): 925-929. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001130.
- [57] 刘亚男, 余追, 姚兰. B 细胞与 T 细胞在乙型肝炎病毒感染免疫调控中的作用[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2018, 45(5): 338-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.05.013.
- [58] Le Bert N, Gill US, Hong M, et al. Effects of hepatitis B surface antigen on virus-specific and global T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(2): 652-664. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.019.
- [59] Michler T, Kosinska AD, Festag J, et al. Knockdown of virus antigen expression increases therapeutic vaccine efficacy in high-titer hepatitis B virus carrier mice [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1762-1775.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.032.
- [60] Xue Y, Wang MJ, Yang ZT, et al. Clinical features and viral quasispecies characteristics associated with infection by the hepatitis B virus G145R immune escape mutant[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2017, 6(3): e15. DOI: 10.1038/emi.2017.2.
- [61] 康文玉, 和海玉, 李琼芬, 等. 云南省母婴阻断失败后乙型肝炎病毒 S 基因变异的探讨[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2019, 46(6): 489-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2019.06.008.