

· 热点·视点·观点 ·

DOI: 10.12449/JCH260407

乙型肝炎病毒表面抗原<100 IU/mL的核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者的临床治愈策略

鲁俊锋,任 珊,郑素军,陈新月

首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心一科,北京 100069

通信作者:陈新月, chenxydoc@163.com (ORCID: 0000-0001-9569-4540)

摘要: 在长期接受核苷(酸)类似物(NAs)治疗的慢性乙型肝炎(CHB)患者中,10%~20%可达到乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)<100 IU/mL的低水平状态。该人群是实现临床治愈(HBsAg清除)的优势人群,也是当前停药及联合治疗策略重点关注的对象。在临床管理策略选择方面,基于“免疫再激活”理论的NAs停药策略虽能促使部分患者(尤其是高加索人群)实现HBsAg清除,但其停药后复发风险不容忽视。以聚乙二醇干扰素 α 为基础的治疗策略显示出更高的主动清除潜力,部分新型免疫调节剂亦显示出初步疗效。总体而言,对于HBsAg<100 IU/mL的NAs经治CHB患者,应基于个体风险与获益,审慎评估停药或主动联合治疗路径。未来需结合更精细的生物标志物进行精准分层,并探索有限疗程、安全高效的新型联合方案,以推动更多患者实现临床治愈,并降低远期肝病风险。

关键词: 慢性乙型肝炎;乙型肝炎病毒表面抗原;核苷(酸)类似物;乙型肝炎临床治愈

基金项目: 科技部国家重点研发计划(2023YFC2308100)

Clinical cure strategies for chronic hepatitis B patients with hepatitis B virus surface antigen <100 IU/mL after treatment with nucleos(t)ide analogues

LU Junfeng, REN Shan, ZHENG Sujun, CHEN Xinyue

First Department of Liver Disease Center, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: CHEN Xinyue, chenxydoc@163.com (ORCID: 0000-0001-9569-4540)

Abstract: Among chronic hepatitis B patients undergoing long-term treatment with nucleos(t)ide analogues (NAs), approximately 10%—20% can achieve a low level of <100 IU/mL for hepatitis B surface antigen (HBsAg). These patients have the advantage to achieve clinical cure (HBsAg clearance) and are currently a key focus for treatment discontinuation and combination treatment strategies. As for the selection of clinical management strategies, the NAs discontinuation strategy, based on the “immune reactivation” hypothesis, may lead to HBsAg clearance in some patients, especially among Caucasians, but the risk of recurrence after discontinuation cannot be neglected. The treatment strategies based on pegylated interferon- α exhibit a higher potential for active HBsAg clearance, and some novel immunomodulators have also shown preliminary efficacy. Overall, for patients with HBsAg <100 IU/mL previously treated with NAs, treatment discontinuation or active combination treatment should be carefully assessed based on individual risk-benefit profiles. In the future, it is essential to incorporate more refined biomarkers for precise stratification and explore novel combination regimens with finite treatment courses that are safe and highly effective, in order to help more patients achieve clinical cure and reduce long-term risks of liver disease.

Key words: Hepatitis B, Chronic; HBV Surface Antigen; Nucleos(t)ide Analogues; Hepatitis B Clinical Cure

Research funding: National Key Research and Development Program of Ministry of Science and Technology (2023YFC2308100)

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)临床治愈(亦称功能性治愈)是指在完成有限疗程治疗后,血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)阴转,伴或不伴HBsAg血清学转换,HBV DNA持续检测不到,乙型肝炎病毒e抗原(HBV e antigen, HBeAg)阴转,肝脏炎症缓解和组织病理学改善,终末期肝病的发生率显著降低,是目前CHB治疗的理想终点^[1]。最新的国内外CHB相关指南均提出,实现临床治愈(HBsAg清除)是CHB患者可安全停药의终点^[1-3]。

目前,CHB治疗药物主要包括核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]和聚乙二醇干扰素 α (polyethylene glycol interferon α , PEG-IFN- α)。临床实践表明,实现临床治愈主要依赖以PEG-IFN- α 为基础的治疗方案。NAs虽能强效抑制HBV DNA复制,并使部分患者的共价闭合环状DNA和HBsAg水平逐渐下降,但其HBsAg清除率仅为0%~3%,且NAs治疗难以获得持久的免疫学控制,停药后复发率高,多数患者需长期乃至终身用药^[4]。在此背景下,HBsAg<100 IU/mL已成为NAs经治CHB患者治疗应答的重要阈值:该阈值不仅是停药的可替代指标,也标志着患者属于有望实现临床治愈的优势人群。本文旨在针对该人群停药的利弊、临床治愈策略与研究进展进行综述,以期为临床实践提供参考与讨论依据。

1 HBsAg<100 IU/mL是NAs经治CHB患者停药的重要指标

临床上,对尚未达到临床治愈但希望停药的患者,国内外最新的CHB指南亦有相关推荐意见。2025年美国肝病学会/感染病学会CHB治疗实践指南^[3]建议,HBeAg阳性患者在获得HBeAg血清学转换且HBV DNA持续检测不到2年以上、HBeAg阴性患者HBV DNA持续检测不到2年以上,若同时满足HBsAg<100 IU/mL,可考虑停药。2025年欧洲肝病学会CHB指南^[2]提出,应结合种族进行细化,HBeAg阳性患者在实现HBeAg血清学转换且HBV DNA持续检测不到后,巩固治疗12个月;HBeAg阴性患者达到HBV DNA检测不到持续3年以上,HBsAg达低水平(亚洲人群HBsAg<100 IU/mL、白种人群<1000 IU/mL),可考虑停药。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[1]提出,HBeAg阳性患者在HBV DNA检测不到、HBeAg血清学转换后巩固治疗至少3年,且HBsAg<100 IU/mL时,可尝试停药;HBeAg阴性患者则建议在HBV DNA检测不到且HBsAg消失或出现乙

型肝炎表面抗体后可停药。因此,HBsAg<100 IU/mL是NAs经治CHB患者停药的重要参考指标。

2 NAs经治后HBsAg<100 IU/mL的人群占比及临床意义

长期NAs治疗虽然能有效抑制HBV DNA的复制,但在降低HBsAg水平方面的作用较为有限。实现HBsAg低水平状态,特别是降至<100 IU/mL,已被视为当前临床治愈的重要条件之一,但在NAs经治患者中,达到该水平者的比例并不高。一项纳入996例接受一线NAs治疗患者的研究显示,经过中位随访28.8个月,仅6.9%的患者HBsAg降至<100 IU/mL,5年累积比例也仅为13.97%。其中,基线HBsAg $\geq$ 1 000 IU/mL且HBV DNA $\geq$ 10 000 IU/mL的患者,实现该目标的比例更低,仅为3.91%^[5]。另一项来自中国香港的研究纳入4 287例患者,基线中位HBsAg水平约为630 IU/mL,结果显示,无论是否接受NAs治疗,HBsAg<100 IU/mL的患者比例均稳定在20%左右^[6]。此外,有多中心前瞻性队列研究跟踪了6 792例NAs经治患者,其中位HBsAg水平为2.9 log₁₀ IU/mL,经过中位65.5个月的长期随访,最终有14.1%~21.5%的患者HBsAg维持在<100 IU/mL^[7]。

NAs经治后HBsAg<100 IU/mL,不仅是CHB患者考虑停药的重要参考指标,更为重要的是,这部分患者是有望实现“临床治愈”的优选人群。上述数据表明,通过长期NAs治疗,仅有10%~20%的患者能够达到HBsAg<100 IU/mL这一具有临床优势的低水平状态,也凸显了在NAs治疗基础上探索联合或新型疗法以提升HBsAg清除率的必要性。

3 主要临床治愈策略及研究进展

长期NAs治疗、HBV DNA检测不到、HBeAg阴性,且HBsAg<100 IU/mL的CHB患者,病毒复制被有效抑制、抗原负荷显著降低、宿主免疫功能得到恢复,此类患者已处于通往“临床治愈”的关键窗口期。针对这一人群,当前的临床治愈策略主要围绕以下3个方向展开。

3.1 停药策略: NAs停药可促进HBsAg清除 对于HBsAg<100 IU/mL的NAs经治CHB患者,通过停药策略实现HBsAg清除的效果受种族、HBV基因型及随访时间等多种因素影响。研究表明,亚洲人群(以HBV基因型B/C为主)的HBsAg清除率显著低于高加索人群(以HBV基因型A/D为主)。一项纳入62项研究、共9 867例NAs停药患者的荟萃分析显示,停药时HBsAg $\leq$ 100 IU/mL的亚

洲人群中,HBsAg清除率为21%,远低于高加索人群的79%^[8]。另一项来自新加坡的荟萃分析亦表明,停药时HBsAg<100 IU/mL的亚洲人群HBsAg清除率为28.3%,显著低于非亚洲人群的63.3%(比值比为4.38)^[9]。国际多中心多种族RETRACT-B队列研究进一步证实,停药时HBsAg<100 IU/mL的亚洲患者4年累积HBsAg清除率为32.5%,而高加索人群高达84.1%^[10]。一项德国多中心随机对照研究纳入158例HBeAg阴性CHB患者,随机分为NAs停药组与继续治疗组,随访96周,停药组HBsAg清除率达10%,而继续治疗组未见HBsAg清除;其中基线HBsAg<100 IU/mL的患者中,有50%(5/10)实现了HBsAg清除^[11]。

此外,有研究显示,在NAs停药后实现HBsAg清除的患者中,可观察到停药4周、48周及96周时HBV包膜蛋白特异性T细胞应答显著增强,且以CD4⁺T细胞应答为主,提示有效的HBV特异性T细胞免疫与临床治愈密切相关^[12]。停药策略基于“免疫再激活”假说,即停用NAs后,低水平的病毒反弹可重新暴露病毒抗原,从而激活并重建处于耗竭状态的HBV特异性T细胞和B细胞免疫,最终可能诱导HBsAg清除。上述研究亦显示,种族是影响该类患者HBsAg清除的关键因素,其差异可能源于不同人群免疫应答状态。亚洲患者常表现出更明显的T细胞耗竭及更高的病毒整合负荷,可能导致其停药后免疫功能恢复相对迟缓。

3.2 PEG-IFN- α 治疗策略:基于双重作用机制提升临床治愈率 根据《中国慢性乙型肝炎功能性(临床)治愈临床实践专家共识》^[13],以基线HBsAg水平为依据对CHB患者进行分层管理,其中HBsAg<100 IU/mL的NAs经治CHB患者被视为临床治愈的优势人群,推荐在NAs治疗基础上联合PEG-IFN- α ,以进一步提高临床治愈率。

一项国内多中心随机对照研究纳入180例接受NAs治疗至少2.5年且HBV DNA $\leq$ 60 IU/mL持续至少1.5年的患者,结果显示,在基线HBsAg为10~100 IU/mL的患者中,加用PEG-IFN- α 治疗的HBsAg清除率达37.5%,而单纯NAs停药组为0%^[14]。“珠峰项目”阶段性数据表明,对于HBsAg<1 500 IU/mL且HBV DNA<100 IU/mL的患者,经PEG-IFN- α 联合治疗48周后,总体HBsAg清除率为33.2%,其中基线HBsAg<100 IU/mL亚组患者的HBsAg清除率达56.1%^[15],表明PEG-IFN- α 在优势人群中的突出疗效。多项回顾性研究同样证实,联合PEG-IFN- α 可显著提高HBsAg清除率,且基线HBsAg水平越低疗效越佳,其中基线HBsAg<100 IU/mL者HBsAg清除

率可达50%以上^[16-18]。

一项Ⅲ期随机对照研究数据显示,对于NAs经治、HBV DNA<100 IU/mL、HBsAg<1 500 IU/mL的CHB患者,PEG-IFN- α -2b(180 μ g/周)联合富马酸替诺福韦二吡呋酯片治疗组在结束治疗时,有33.9%的患者实现了HBsAg清除,停药24周后仍维持在31.4%,提示停药后疗效稳定性超过90%。在基线HBsAg<100 IU/mL的亚组中,停药24周时的HBsAg清除率可达67%^[19]。更值得关注的是,PEG-IFN- α -2b已于2025年10月获国家药品监督管理局批准新增适应证,即联合NAs用于成人CHB患者实现HBsAg持续清除。该适应证覆盖HBsAg<100 IU/mL的NAs经治CHB患者,标志着此类患者可依据高级别循证医学证据,采用以PEG-IFN- α -2b为基础的联合治疗策略,主动追求临床治愈,也为我国乙型肝炎治疗的规范化与个体化路径提供了重要的注册临床依据。

3.3 新型治疗方案的探索 全球CHB新药研发持续加速,目前主要聚焦于靶向HBV生命周期和调节宿主免疫两大策略。然而,多数临床试验将入组患者的HBsAg水平限定在100 IU/mL以上,仅少数研究针对HBsAg<100 IU/mL这一人群展开探索。

在程序性死亡配体-1抗体ASC22的Ⅱb期扩展队列试验中,纳入了49例HBsAg $\leq$ 100 IU/mL、HBV DNA<20 IU/mL且丙氨酸氨基转移酶及天冬氨酸氨基转移酶均小于2倍正常值上限的HBeAg阴性CHB患者,中位NAs治疗时长为6.7年。结果显示,ASC22联合NAs治疗24周后,17.6%(6/40)的患者实现HBsAg清除,而对照组(安慰剂联合NAs)的HBsAg清除率为0(0/9)^[20],提示该免疫调节方案具有一定的治疗潜力。另一项治疗性疫苗BRII-179的Ⅱ期研究中,纳入HBeAg阴性、HBsAg<100 IU/mL、乙型肝炎表面抗体阴性且病毒学抑制的慢性HBV感染者,患者均已接受PEG-IFN- α 治疗24~28剂,按1:1随机分为BRII-179联合PEG-IFN- α 组或安慰剂联合PEG-IFN- α 组,继续治疗24周。结果显示,在全分析集人群中,两组的HBsAg清除率分别为26.3%与19.3%,差异无统计学意义^[21-23],提示PEG-IFN- α 本身在这一人群中表现出较好的疗效。未来,进一步探索新型药物与PEG-IFN- α 的联合策略,有望为低HBsAg水平患者提供更优化的临床治愈新路径。

2025年发布的《慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则专家意见》^[24]指出,HBsAg<100 IU/mL的人群亦应考虑纳入临床试验。该意见强调,无论是否

接受过标准治疗,HBsAg<100 IU/mL的患者仍面临较高的肝癌发生风险。而对于通过新型靶点药物治疗达到该水平的患者,短期内实现临床治愈的可能性显著增加。因此,针对HBsAg<100 IU/mL人群,研发更安全、疗程可控的干预策略以实现临床治愈,将是未来重要的研究方向。

4 NAs停药后的复发与风险:低HBsAg水平停药并非绝对安全

尽管停药策略为部分HBsAg<100 IU/mL的NAs经治CHB患者提供了实现HBsAg清除的机会,但随之而来的病毒学和临床复发风险亦不容忽视。

一项荟萃分析显示,与停药时HBsAg $\geq$ 100 IU/mL的患者相比,HBsAg<100 IU/mL组的复发风险虽显著降低,但合并的病毒学复发率和生化学复发率仍分别达到33.4%和17.3%^[9]。中国台湾的一项NAs停药研究表明,停药时HBsAg<100 IU/mL的患者,5年累积病毒学复发率和临床复发率分别达40.9%和32.5%,其中2例患者出现肝功能失代偿^[25]。另一项回顾性研究显示,停药时HBsAg<100 IU/mL的患者3年病毒学复发率和临床复发率分别为37.4%和30.3%。若停药时同时满足HBsAg<100 IU/mL且基线乙型肝炎核心抗原<4.7 log₁₀ U/mL,则3年病毒学复发率和临床复发率可分别降至20.3%和10.3%^[26]。荷兰的CREATE队列研究采用更严谨的标准(NAs停药24周后HBsAg<100 IU/mL),随访4.5年的临床复发率为24.9%;若同时要求停药24周时HBV DNA<100 IU/mL,则临床复发率可降低至9.9%^[27]。上述结果表明,结合更多指标有助于更精准地识别可安全停药的优势人群。

我国一项多中心随机对照研究纳入了90例经过严格筛选的亚洲CHB患者,入组条件包括NAs经治HBsAg<200 IU/mL、HBV DNA持续检测不到 $\geq$ 12个月,且HBV RNA或乙型肝炎核心相关抗原检测不到。随访至144周时,停药组的病毒学复发率和临床复发率分别达到38.6%和20.2%。亚组分析显示,即使在停药时HBsAg<100 IU/mL的患者中,累积病毒学复发率和临床复发率仍分别达到33.6%和15.8%^[28]。这些数据充分表明,对于亚洲CHB患者,即使采用更为严格的停药标准,停药后的复发风险依然显著,不容忽视。

综上所述,对于NAs经治的CHB患者,即使已达到HBsAg低水平,停药决策仍需极度审慎。当前证据表明,复发风险(包括严重肝炎发作)持续存在,临床实践

必须结合更精细的生物标志物(如HBV DNA、乙型肝炎核心相关抗原、HBV RNA)进行个体化风险评估,严格筛选优势人群,并在严密监测下实施停药,以平衡HBsAg清除的获益与肝功能失代偿的潜在风险。

5 总结与展望

对于HBsAg<100 IU/mL的NAs经治CHB患者,当前已形成以临床治愈为核心、个体化选择为导向的治疗策略。停药策略基于“免疫再激活”理论,可为部分患者提供HBsAg清除的机会,但存在一定的复发风险,需在严格监测下实施。联合PEG-IFN- α 治疗在优势人群中疗效显著,尤其是PEG-IFN- α -2b获得新适应证批准,为主动追求HBsAg清除提供了循证支持。同时,以免疫调节剂为代表的新型疗法展现出探索潜力,为未来进一步提高临床治愈率带来了可能。

未来应继续加强对HBsAg低水平患者免疫特征与应答规律的研究,优化停药与联合治疗的实施路径。随着新药研发的不断推进,应鼓励开展针对该人群的前瞻性临床研究,探索有限疗程、高效安全的联合方案。通过精准分层与策略整合,有望使更多患者在实现临床治愈的同时,有效降低远期肝病风险,推动CHB治疗向更高目标迈进。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 鲁俊锋负责设计框架和撰写文章;任姝负责修改论文;郑素军负责指导撰写文章;陈新月负责拟定写作思路并最后定稿。

参考文献:

- [1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B [J]. Infect Dis Info, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
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].传染病信息,2023,36(1):1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
- [2] 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.
- [3] GHANY MG, PAN CQ, LOK AS, et al. AASLD IDSA practice guideline on treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2026, 83(4): 974-997. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001549.
- [4] Chinese Society of Infectious Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. The expert consensus on clinical cure (functional cure) of chronic hepatitis B[J]. J Chin Hepatol, 2019, 35(8): 1693-1701. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.008.
中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J].临床肝胆病杂志,2019,35(8):

- 1693-1701. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.008.
- [5] WANG J, FAN T, ZHANG ZY, et al. Incidence and determinants of achieving HBsAg <100 IU/mL in HBeAg-negative CHB patients with nucleos(t)ide analogue treatment[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2025, 14(1): 2552718. DOI: 10.1080/22221751.2025.2552718.
- [6] HUI RW, WU TK, HO KC, et al. Large-scale profile study on hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B: Implications for drug development targeting functional cure[J]. *Gut*, 2026, 75(1): 119-130. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-335219.
- [7] FAN R, ZHAO SR, NIU JQ, et al. High accuracy model for HBsAg loss based on longitudinal trajectories of serum qHBsAg throughout long-term antiviral therapy[J]. *Gut*, 2024, 73(10): 1725-1736. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-332182.
- [8] MAUNG ST, DECHARATANACHART P, CHAITEERAKIJ R. Hepatitis B surface antigen seroclearance rate after stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2025, 40(5): 1079-1104. DOI: 10.1111/jgh.16920.
- [9] LIM SG, DER TEO AE, CHAN ES, et al. Stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B using HBsAg thresholds: A meta-analysis and meta-regression[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(12): 2403-2412. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.05.040.
- [10] 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.
- [11] van BÖMMEL F, STEIN K, HEYNE R, et al. A multicenter randomized-controlled trial of nucleos(t)ide analogue cessation in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(5): 926-936. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.018.
- [12] LI YY, WEN CH, GU SQ, et al. Differential response of HBV envelope-specific CD4⁺ T cells is related to HBsAg loss after stopping nucleos(t)ide analogue therapy[J]. *Hepatology*, 2023, 78(2): 592-606. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000334.
- [13] Infectious Disease Prevention and Control Branch of Chinese Preventive Medicine Association. Chinese expert consensus on clinical practice of chronic hepatitis B functional (clinical)cure[J]. *Chin J Viral Dis*, 2026, 16(1): 16-27. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2025.0080. 中华预防医学会感染性疾病防控分会. 中国慢性乙型肝炎功能性(临床)治愈临床实践专家共识[J]. *中国病毒病杂志*, 2026, 16(1): 16-27. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2025.0080.
- [14] LI FH, QU LH, LIU YH, et al. PegIFN alpha-2a reduces relapse in HBeAg-negative patients after nucleos(t)ide analogue cessation: A randomized-controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(2): 211-221. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.019.
- [15] XIE C, XIE DY, FU L, et al. SAT369 Functional cure based on pegylated interferon alpha therapy in nucleoside analog-suppressed HBeAg negative chronic hepatitis B: A multicenter real-world study (Everest Project in China) -3.5 years data update[J]. *J Hepatol*, 2022, 77: S838. DOI: 10.1016/S0168-8278(22)01971-7.
- [16] WEN CJ, WANG YX, TIAN HY, et al. Clinical cure induced by pegylated interferon α -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] ZHANG WC, XING MY, SUN WJ, et al. Early clinical efficacy of pegylated interferon treatment in patients with different phases of chronic HBV infection: A real-world analysis[J]. *J Viral Hepat*, 2023, 30(5): 427-436. DOI: 10.1111/jvh.13792.
- [18] PENG Y, MA MZ, LIU T, et al. Predictors of HBsAg seroclearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients treated with nucleotide analogs plus polyethylene glycol interferon[J]. *Front Med*, 2025, 11: 1510230. DOI: 10.3389/fmed.2024.1510230.
- [19] WANG GQ, HOU FQ, XIE Q, et al. Peginterferon alpha-2b combined with TDF promotes durable HBsAg loss in patients with chronic hepatitis B: A multicenter, randomized controlled, phase 3 clinical trial[J]. *AASLD*, 2024, Abstract (276).
- [20] WU JJ, WANG GQ, HU GX, et al. Efficacy and safety of PD-L1 antibody ASC22 (Envafoimab) in patients with low baseline HBsAg levels: a randomized phase IIb expansion cohort[J]. *AASLD*, 2024, Abstract (292).
- [21] GAO ZL, YAN LB, LI JP, et al. LBP-021 BRII-179 induced functional immune response, demonstrating potential to improve chronic hepatitis B functional cure[J]. *J Hepatol*, 2024, 80: S87. DOI: 10.1016/S0168-8278(24)00588-9.
- [22] GAO ZL, YAN LB, LI JP, et al. Phase 2 interim results: BRII-179 (VBI-2601), a protein-based HBV therapeutic vaccine, induced robust HBsAb responses that are strongly associated with increased HBsAg loss in subjects receiving PEG-IFN α treatment[J]. *AASLD*, 2023, Abstract (5031-C).
- [23] GAO ZL, YAN LB, LI JP, et al. Functional HBsAb responses induced by BRII-179 are strongly associated with improved HBsAg loss[J]. *APASL*, 2024, Abstract (O-0135).
- [24] Author Group of Expert Opinions. Expert opinions on the technical guiding principles for clinical trials of drugs in the treatment of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Chin J Hepatol*, 2025, 33(6): 534-544. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250524-00198. 专家意见编写组. 慢性乙型肝炎病毒感染治疗药物临床试验技术指导原则专家意见[J]. *中华肝脏病杂志*, 2025, 33(6): 534-544. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250524-00198.
- [25] TSENG TN, HU TH, WANG JH, et al. Incidence and factors associated with HBV relapse after cessation of entecavir or tenofovir in patients with HBsAg below 100 IU/mL[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(12): 2803-2812.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.037.
- [26] KUO YH, WANG JH, HUNG CH, et al. Combining end-of-treatment HBsAg and baseline hepatitis B core-related antigen reduce HBV relapse rate after tenofovir cessation[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2): 301-309. DOI: 10.1007/s12072-021-10159-w.
- [27] SONNEVELD MJ, CHIU SM, PARK JY, et al. HBV DNA and HBsAg levels at 24 weeks off-treatment predict clinical relapse and HBsAg loss in HBeAg-negative patients who discontinued antiviral therapy [J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(1): 168-177.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.09.033.
- [28] FAN R, DENG R, XIE Q, et al. Novel HBV biomarkers-guided NAs withdrawal strategy promotes HBsAg clearance in Asian CHB patients: A randomized controlled trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025. DOI: 10.1016/j.cgh.2025.09.009. [Online ahead of print]

收稿日期: 2026-01-06; 录用日期: 2026-02-25

本文编辑: 刘晓红

引证本文: LU JF, REN S, ZHENG SJ, et al. Clinical cure strategies for chronic hepatitis B patients with hepatitis B virus surface antigen <100 IU/mL after treatment with nucleos(t)ide analogues[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(4): 777-781.

鲁俊锋, 任姗, 郑素军, 等. 乙型肝炎病毒表面抗原<100 IU/mL的核苷(酸)类似物经治慢性乙型肝炎患者的临床治愈策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(4): 777-781.