·热点·视点·观点·

DOI：10.12449/JCH260708

慢性乙型肝炎功能性治愈的多维度诊断标志物

孙鹤鸣[1,2,3]，孔 菲[1,2,3]，王星语[1,2,3]，牛俊奇[1,2,3]，高沿航[1,2,3]

1 吉林大学第一医院肝胆胰内科，传染病与病原生物学中心，长春 130021

2 吉林省肝脏代谢重点实验室，长春 130021

3 中国-新加坡“一带一路”肝脏病学研究联合实验室，长春 130021

通信作者：高沿航，yanhang@jlu.edu.cn（ORCID：0000-0001-8590-6706）；牛俊奇，junqiniu@aliyun.com（ORCID：0000-0002-1696-6008）

摘要：慢性乙型肝炎是全球重要公共卫生问题。乙型肝炎病毒共价闭合环状DNA持续存在及病毒基因组整合，是限制慢性乙型肝炎实现病毒学治愈的主要障碍。功能性治愈已成为当前慢性乙型肝炎抗病毒治疗的重要目标，其准确判定和疗效预测依赖于多维度诊断标志物的综合评估。本文系统综述了慢性乙型肝炎功能性治愈相关诊断标志物的研究进展，重点阐述乙型肝炎表面抗原定量、乙型肝炎病毒DNA等血清学及病毒学指标，基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学标志物，以及宿主固有免疫和适应性免疫相关指标的临床价值，并探讨了统一检测标准、构建多标志物联合预测模型等未来研究方向，以推动慢性乙型肝炎功能性治愈的精准评估和个体化管理。

关键词：乙型肝炎，慢性；功能性治愈；生物标记

基金项目：国家科技重大专项（2025ZD01905902）；国家重点研发计划（2024YFE0213800）

Multidimensional diagnostic biomarkers for functional cure of chronic hepatitis B

Sun Heming[1,2,3], *Kong Fei*[1,2,3], *Wang Xingyu*[1,2,3], *Niu Junqi*[1,2,3], *Gao Yanhang*[1,2,3]

1. Department of Hepatology, Center of Infectious Diseases and Pathogen Biology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; 2. Jilin Provincial Key Laboratory of Metabolic Liver Diseases, Changchun 130021, China; 3. China-Singapore Belt and Road Joint Laboratory on Liver Disease Research, Changchun 130021, China

Corresponding authors: Gao Yanhang, yanhang@jlu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-8590-6706); Niu Junqi, junqiniu@aliyun.com (ORCID: 0000-0002-1696-6008)

Abstract: Chronic hepatitis B (CHB) is a significant public health issue worldwide. The persistent presence of covalently closed circular DNA of the hepatitis B virus (HBV) and the integration of the viral genome are the main obstacles limiting the achievement of virological cure in CHB. Functional cure has now become an important goal in antiviral therapy for CHB, and its accurate determination and efficacy prediction rely on a comprehensive assessment of multidimensional diagnostic markers. This article systematically reviews the research advances in diagnostic markers associated with functional cure in CHB, focusing on the clinical value of serological and virological indicators (HBsAg quantification and HBV DNA), genomic, transcriptomic, proteomic, and metabolomic markers, and indicators associated with host innate immunity and adaptive immunity. Furthermore, it discusses future research directions such as the establishment of unified detection standards and the construction of predictive models combining multiple markers, in order to promote the precise assessment and individualized management of functional cure in CHB.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Functional Cure; Biomarkers

Research funding: National Science and Technology Major Project of China (2025ZD01905902); National Key Research and Development Program of China (2024YFE0213800)

慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B，CHB）是由乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）持续感染引起的一种慢性肝脏疾病，目前仍是全球范围内重要的公共卫生问题。根据世界卫生组织2024年发布的《全球肝炎报告》，全球约有2.54亿慢性HBV感染者，每年因病毒性肝炎相关死亡的人数约130万例，其中约83%归因于HBV相关肝硬化及肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）[1]。

HBV感染易于慢性化，其根本原因在于病毒独特的复制策略。HBV进入肝细胞后，可形成稳定存在于细胞核内的共价闭合环状DNA（covalently closed circular DNA，cccDNA），作为病毒转录和复制的模板长期存在，难以被现有治疗手段彻底清除。同时，HBV DNA还可整合至宿主基因组并持续表达病毒抗原，进一步维持免疫耐受状态。这些因素共同导致HBV感染持续存在，难以根除，是实现治愈的主要障碍[2]。

目前，CHB的标准治疗方案主要包括苷（酸）类似物［nucleos（t）ide analogue，NA］及聚乙二醇干扰素（pegylated interferon，PEG-IFN）。NA能够有效抑制HBV复制并显著降低肝硬化及HCC的发生风险，但通常需要长期甚至终身用药，且停药后复发率较高；干扰素虽可在部分患者中诱导HBV表面抗原（HBV surface antigen，HBsAg）清除，但总体应答率有限且不良反应较多[3]。上述抗病毒治疗方案均无法特异性靶向cccDNA，因此难以实现真正意义上的病毒学治愈。

在此背景下，世界卫生组织提出的2030年消除病毒性肝炎这一公共卫生威胁的全球目标，强调需要显著提升诊断率与治疗覆盖率，同时开发更有效的治愈策略。近年来，“功能性治愈”逐渐成为HBV治疗领域的核心目标。以反义寡核苷酸、小干扰RNA等为代表的新型药物，通过靶向HBV生命周期并显著降低病毒抗原水平，为打破免疫耐受、实现功能性治愈提供了新的治疗路径。然而，在新型治疗策略不断发展的背景下，如何建立准确、敏感且具有预测价值的诊断指标体系，仍是当前亟待解决的关键问题。

1 CHB功能性治愈的定义

CHB功能性治愈的概念最早由Black等于2013年提出，其定义经过多次更新，2025年发表的《中国慢性乙型肝炎功能性（临床）治愈临床实践专家共识》[4]将功能性治愈定义为：停止抗病毒治疗24周后，持续的血清HBsAg阴转（即HBsAg<0.05 IU/mL）和HBV DNA低于定量下限，伴或不伴HBV表面抗体（HBV surface antibody，HBsAb）出现；同时需要满足血清HBV e抗原（HBV e antigen，HBeAg）持续阴转、丙氨酸氨基转移酶（alanine transaminase，ALT）恢复正常，最终获得肝组织学改善并降低HCC的发生风险。值得注意的是，功能性治愈并不等同于体内病毒的完全清除，约68.1%的功能性治愈患者仍存在低水平cccDNA[5]。

关于功能性治愈是否必须伴随HBsAb血清学转换，目前仍存在一定争议。研究数据显示，约78.6%的患者在实现功能性治愈时HBsAb为阴性；且5年随访提示，HBsAb阳性组与阴性组的HBsAg持续消失率、复阳率无显著差异[6]。这一证据说明，HBsAb并非功能性治愈的必要条件，其血清学转换仅可作为宿主免疫恢复的一项辅助参考指标。

从功能性治愈的定义可以看出，其核心在于实现持续的HBsAg清除和HBV DNA抑制。然而，上述指标主要反映CHB患者血清学和病毒学层面的变化，难以全面反映肝内cccDNA转录活性及宿主免疫控制状态。由于HBV感染的持续存在依赖于cccDNA及整合型HBV DNA，而功能性治愈的本质是病毒复制的长期抑制及宿主免疫功能的重建，因此，仅依赖传统血清学指标难以准确评估治愈深度及复发风险。在此背景下，近年来逐渐发展出涵盖血清学、病毒转录组学及免疫学等多维度的诊断标志物体系，以从不同层面综合评估功能性治愈状态。

2 CHB功能性治愈的血清学及病毒学诊断标准

2.1 HBsAg定量（quantitative HBsAg，qHBsAg） qHBsAg是CHB功能性治愈的核心诊断标准之一，是目前功能性治愈领域研究最为深入、临床价值最为明确的血清学指标。多项大型真实世界研究已证实，qHBsAg及其动态变化是预测HBsAg消失的最佳单一指标。一项基于6 792例长期接受NA治疗的CHB患者的研究发现，qHBsAg是CHB临床治愈的最佳预测指标，低水平的qHBsAg（<100 IU/mL）与较高的HBsAg清除率密切相关，该组患者5年累积临床治愈率可达39.9%[7]。另一项系统综述也指出，HBsAg<1 000 IU/mL可预测功能性治愈，并能识别疾病进展风险极低的患者，尤其是HBsAg<100 IU/mL的患者，其HCC年发生风险率均<0.2%，肝病相关病死率与普通人群无明显差异[8]。针对亚洲人群的大样本长期队列研究进一步证实，HBsAg<100 IU/mL可精准识别非活动性CHB患者（无肝硬化、HBeAg阴性、ALT正常、HBV DNA<2 000 IU/mL），其HCC年发生率仅为0.08%，显著低于国际通用的HCC监测阈值（0.2%/年），

为基于qHBsAg的HCC风险分层、监测策略优化等提供了直接人群证据[9]。

在治疗后的预测价值方面，停药前HBsAg低水平联合高ALT水平与长期HBsAg血清学清除显著相关[10]。2025年美国肝病学会年会报道的最新研究显示，第24周时的HBsAg降幅和基线HBsAg水平较HBV核心相关抗原（HBV core-related antigen，HBcrAg）、HBV RNA等新型标志物更能预测功能性治愈[11]，提示在临床实践中qHBsAg的动态监测仍然是不可替代的。

然而，qHBsAg作为功能性治愈标志物仍存在一定局限性。HBsAg可同时由cccDNA与整合型HBV DNA转录产生，因此，仅凭HBsAg阴转无法区分cccDNA转录沉默与整合HBV DNA转录受抑两种状态，需结合其他标志物以实现更精准的治愈评估。

2.2 HBV DNA与HBV RNA HBV DNA是判定病毒复制水平的基础标志物，持续未检出是实现功能性治愈的重要前提。血清HBV DNA载量与病毒学活性的替代标志物高度相关，对HBsAg清除具有预测价值，但该指标无法直接反映肝内cccDNA的水平与转录活性，在精准评估病毒根除状态方面存在明显局限[5]。

血清HBV RNA以前基因组RNA为核心，直接来源于肝内cccDNA转录体，可在NA治疗背景下定性反映cccDNA的转录活性[12]。HBV RNA的下降速率与cccDNA转录活性的失活速度相关，其清除越快往往预示功能性治愈越可能实现。相较于qHBsAg半衰期长、下降滞后的特点，HBV RNA半衰期更短、响应速度更快，是一种更灵敏的早期疗效监测指标。在REP401 Ⅱ期临床试验中，接受以NA为基础的联合治疗时，若患者在治疗16周内未达到HBV RNA不可测，其对功能性治愈的阴性预测价值高达100%[13]。

2.3 HBcrAg HBcrAg是另一种重要的新兴血清学标志物，由HBeAg、HBV核心抗原、p22cr等3种组分构成，其血清水平与肝内cccDNA转录活性呈显著正相关，且这种相关性强于qHBsAg与血清HBV DNA。HBcrAg仅来源于cccDNA或其直接转录产物，不包含来自整合DNA的信号，因此可以更特异性地反映cccDNA的功能状态[14]。

研究表明，血清HBcrAg水平是HBeAg血清学转换的良好预测因子，基线HBcrAg≤6.5 lgU/mL预测HBeAg血清学转换的特异度达95.2%[15]。在疾病进展风险预测方面，HBcrAg具有较高的诊断准确性，可用于预测肝脏明显的坏死性炎症和纤维化；低基线HBcrAg水平及抗病毒治疗早期的下降趋势，有助于预示HBsAg血清学转换的可能性[16]。

2.4 HBsAb 功能性治愈并不强制要求HBsAb转阳。然而，HBsAb作为中和抗体，能够中和循环中的病毒颗粒、预防再感染，其血清学转换（≥10 mIU/mL）标志着宿主成功建立了针对HBsAg的特异性体液免疫应答。因此，HBsAb是评价功能性治愈深度和持久性的重要强化指标。基线HBsAb水平是HBsAg血清学转换的独立预测因素，在HBsAg<100 IU/mL的亚组中，高HBsAb水平与更高的HBsAg清除率相关[17]。动态监测HBsAb在评估新型药物治疗策略中具有独特的临床价值。随着HBsAg水平快速下降，机体免疫耐受状态被打破，B细胞可识别残余病毒抗原并分泌HBsAb。若停药前观察到HBsAb水平呈稳步上升趋势，即可将其作为安全停药的重要佐证指标[18]。因此，HBsAb血清学转换可作为评价功能性治愈质量和持久性的辅助诊断指标。

2.5 HBV核心抗体（HBV core antibody，HBcAb）定量（quantitative HBcAb，qHBcAb） HBcAb是机体针对HBV核心抗原产生的特异性免疫抗体，其血清滴度高低直接反映宿主抗HBV免疫记忆强度与固有免疫、适应性免疫应答潜能，是评估CHB患者基线免疫状态的核心血清学免疫相关标志物。临床研究证实，基线qHBcAb<0.1 IU/mL提示患者机体抗病毒免疫基础状态良好，对各类抗病毒治疗的应答率显著升高，是NA抑制后加用PEG-IFN-α治疗患者HBsAg清除的独立预测因子，远期实现功能性治愈的概率大幅提升[19]。该指标可用于CHB患者抗病毒治疗前的基线分层筛选，联合qHBsAg可更精准地预测HBsAg清除，精准甄别免疫应答优势人群，为临床个体化诊疗方案的制订提供免疫基线参考依据。

2.6 其他血清生化指标 传统血清生化指标在功能性治愈预测中仍具有重要价值。ALT持续正常是功能性治愈的必要条件，反映肝脏炎症消退。一项前瞻性真实世界研究系统分析了PEG-IFN-α治疗过程中生化、血液学和细胞因子的动态变化，对181例CHB患者使用PEG-IFN-α-2b治疗48周，证实ALT和天冬氨酸氨基转移酶的持续性下降是功能性治愈的稳健预测因子。临床上常将转氨酶与qHBsAg、HBV DNA等指标联合监测：例如，停药前qHBsAg<100 IU/mL同时ALT水平处于正常范围，则停药后24周持续应答率显著提高；若qHBsAg已明显下降但ALT仍未复常，则需警惕残余肝炎活动及停药后复发风险。此外，白细胞计数的每月最大增幅被证实与功能性治愈独立相关，白细胞介素4、干扰素γ等细胞因子也为功能性治愈提供了补充性预后

价值[20]。同时，Li等[21]的研究提示，基线低白蛋白、FMS样酪氨酸激酶3配体、干扰素α2，以及治疗早期白细胞介素10/白细胞介素6显著降低，可作为功能性治愈的早期预测指标。上述指标成本低、普及度高且标准化程度好，便于基层大规模筛查和长期随访。但其缺乏特异性，可能受酒精、药物和感染等多种因素干扰。因此，单独依赖ALT等生化指标难以精确反映病毒学与免疫学应答的全貌，需与qHBsAg、HBV RNA等新型标志物联合使用。

综上，在血清学标志物中，qHBsAg仍是当前CHB功能性治愈评估中最成熟、最易推广的血清学指标，但其无法区分HBsAg来源于cccDNA还是整合型HBV DNA。HBV RNA和HBcrAg在反映cccDNA转录活性方面具有一定优势，qHBcAb可辅助评估宿主抗病毒免疫应答基础，弥补qHBsAg的不足，但这些标志物的检测方法、临床阈值及不同平台间的一致性仍有待进一步规范。因此，单一指标难以全面反映功能性治愈状态，未来需推进多维度血清学标志物的联合应用与评估。

3 组学诊断指标

3.1 基因组学标志物

3.1.1 *宿主遗传多态性* 宿主遗传多态性是决定个体先天抗HBV免疫应答能力及抗病毒治疗敏感性的核心遗传基础。不同个体关键基因位点的等位基因差异，直接影响免疫细胞活化与增殖、病毒抗原识别与清除、炎症免疫调控等生物学过程，是导致CHB患者治疗应答呈现个体化差异的根本内在原因。目前，围绕CHB功能性治愈的宿主基因组学研究已筛选出若干与免疫调控和病毒清除密切相关的易感或优势基因位点。Luo等[22]的研究发现，三基序蛋白26通过促进泛素介导的HBx降解抑制HBV复制，其位点rs116806878与CHB患者对PEG-IFN-α的应答相关，是潜在的疗效预测生物标志物。人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）基因位点多态性可直接调控HBV抗原呈递效率，携带HLA-DRB1*13：01、HLA-DRB1*13：02、HLA-B*08等HLA基因的CHB患者，抗原呈递细胞对病毒抗原的识别能力更强，特异性免疫细胞活化水平更高，远期HBsAg阴转率与功能性治愈概率显著升高[23]。此外，PDCD1 rs2227981等免疫检查点基因多态性可调节T细胞耗竭程度和免疫抑制信号强度。研究显示，阻断程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）/程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）通路可部分恢复T细胞功能，与功能性治愈潜力密切相关[24]。宿主遗传多态性标志物虽无法直接反映瞬时病毒感染状态，但有助于CHB患者治疗前的精准基线分层，甄别先天免疫应答优势人群，为制定个体化抗病毒方案、预测功能性治愈远期预后提供先天遗传背景依据。

3.1.2 *病毒基因组学* 病毒基因组学聚焦HBV自身的基因组结构特征、基因序列突变及复制转录调控规律，其核心研究内容之一是肝内cccDNA的精准定量与基因序列分析。cccDNA作为HBV慢性持续感染的核心基因组模板，在肝细胞核内稳定存在，具有独立的复制与转录能力；其基因拷贝数及转录相关基因的表达活性直接决定病毒蛋白合成与复制水平，是功能性治愈中无需清除但必须彻底静默的核心病毒学靶点。目前，临床科研中采用数字聚合酶链式反应技术可精准定量肝组织cccDNA负荷，区分低水平病毒储存库的基线差异；结合基因测序，可检测cccDNA核心启动子及前C区突变，从而预判病毒转录活性与治疗后复发风险。此外，在整合型HBV DNA基因组测序分析方面，HBV感染肝细胞后，病毒基因组可随机整合至宿主染色体中，形成稳定存在的整合病毒基因组。该整合基因组无需依赖cccDNA即可持续转录翻译HBsAg，是导致部分患者cccDNA静默后仍维持低水平HBsAg阳性、难以实现功能性治愈的重要隐匿因素。通过长读长高通量病毒基因组测序技术，可精准定位整合HBV DNA的染色体整合位点、量化整合拷贝数、检测病毒基因缺失及突变类型，从而阐明整合病毒基因组对HBsAg持续表达的驱动作用，为完善病毒学层面的治愈评估提供核心依据[25]。

3.1.3 *表观遗传组学* 表观基因组学在不改变HBV及宿主基因DNA序列的前提下，通过DNA甲基化、组蛋白乙酰化/甲基化修饰及非编码RNA调控等方式，精准调控cccDNA与宿主免疫相关基因的转录表达活性，从而影响病毒活化或静默状态及宿主免疫细胞功能，是近年来CHB功能性治愈研究领域的新兴热点。在病毒表观调控层面，肝内cccDNA的DNA甲基化水平直接调控其转录活性；cccDNA核心启动子区的高甲基化可显著抑制病毒基因转录，降低HBsAg和前基因组RNA等病毒产物的表达，是功能性治愈达成的重要表观遗传基础。在宿主表观调控层面，慢性HBV感染可诱导免疫细胞相关基因位点的组蛋白去乙酰化修饰，抑制免疫活化基因表达，导致T细胞、自然杀伤细胞（natural killer cell，NK细胞）功能耗竭；而功能性治愈患者体内表观遗传修饰发生重编程，相关基因位点的组蛋白乙酰化水平回升，免疫细胞功能逐步恢复[26]。表观基因组学能够弥补传统基因组学主要关

注基因序列变异而难以评估基因转录活性的不足，是功能性治愈精准分子评估中极具潜力的新型标志物体系。

3.2 转录组学标志物 单细胞RNA测序转录组学技术可在单细胞分辨率下精准解析肝内各类免疫细胞与肝细胞的基因转录表达特征，为功能性治愈的免疫机制研究提供新的评判指标。研究发现，功能性治愈患者肝内呈现特殊的免疫微环境：T细胞显著减少，而NK细胞和中性粒细胞相应增加。在T细胞亚群层面，耗竭的PD-1$^+$ CD8$^+$ T细胞在功能性治愈患者中明显减少，叉头框蛋白P3$^+$调节性T细胞几乎完全消失，且T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白、淋巴细胞活化基因3、PD-1等免疫耗竭标志物显著降低。耗竭CD8$^+$ T细胞的减少程度与qHBsAg水平下降呈正相关，为病毒抗原负荷与T细胞耗竭状态之间的关联提供了直接证据。转录组学数据还揭示，功能性治愈患者表现为CD4$^+$细胞毒性T淋巴细胞显著扩增以及先天免疫反应增强，其中肝脏驻留NK细胞显著增多。同时，研究指出功能性治愈患者外周血中并未呈现同样的免疫细胞组成变化，与肝内免疫环境存在明显差异[27]。由此可见，肝脏局部的免疫应答在功能性治愈建立过程中扮演关键角色，仅依赖外周血标志物可能不足以全面评估肝脏免疫微环境的重塑状态。

除细胞水平的转录组学外，血浆外泌体转录组学作为一种新兴的非侵入性检测手段，正日益受到关注。肝细胞及免疫细胞分泌的外泌体富含HBV转录本及宿主免疫调控微RNA，可无创反映肝内病毒复制状态与免疫微环境变化。在2023年欧洲肝病学会年会上，Cortese等[28]对患者接受PEG-IFN治疗前后的血清外泌体进行转录组高通量测序分析，发现循环血清外泌体可稳定捕获特异性的肝源性基因表达谱，主要涵盖免疫激活通路、干扰素抗病毒信号通路、T淋巴细胞活化增殖及效应功能调控等，从而证实了血清外泌体转录组在CHB患者抗病毒疗效及功能性治愈结局评估中的重要应用价值。

在CHB功能性治愈相关队列中，患者血清外泌体整体转录表达谱变化与HBsAg血清学清除这一功能性治愈核心终点指标密切相关。在功能性治愈者外泌体中，HBV相关转录本几乎检测不到，而免疫活化相关微RNA-155、微RNA-146a表达显著升高，免疫抑制相关微RNA表达则下调[29]。外泌体转录组学凭借无创、精准、特异性强且可动态监测的独特优势，能准确反映肝内HBV实际复制水平及肝脏免疫微环境重塑状态，在CHB患者抗病毒疗效预判、功能性治愈终点评估及个体化诊疗管理中，展现出重要的临床应用潜力与科研价值。

3.3 蛋白质组学与代谢组学标志物 蛋白质组学通过筛选CHB感染及功能性治愈过程中的血清差异表达蛋白，可精准反映肝脏炎症反应、免疫激活状态及组织损伤修复程度。在功能性治愈患者血清中，炎症相关蛋白肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）、白细胞介素6和PD-L1表达显著降低，免疫调节补体蛋白C3、C4表达回升至正常水平，提示炎症消退、免疫平衡恢复。基线时补体C3高表达的患者，其抗病毒治疗应答率显著更高[30]。蛋白质组学筛选的差异蛋白可作为早期疗效的无创预测标志物，为临床治疗方案的早期调整提供依据。

代谢重编程是功能性治愈过程中一个备受关注的研究方向。Lin等[31]首次通过多组学方法系统揭示了PEG-IFN-α治疗诱导HBsAg血清学清除过程中的蛋白质组和代谢组学特征。研究发现，实现HBsAg清除的患者，其脂肪酸代谢和糖酵解/糖异生通路相关基因的转录活性显著降低，脂肪酸降解相关蛋白表达上调，线粒体三羧酸循环代谢物（包括柠檬酸、异柠檬酸和苹果酸）水平显著升高。相反，未实现HBsAg清除的患者则表现为不饱和脂肪酸生物合成相关代谢物升高。由于病毒复制高度依赖宿主细胞的脂质代谢与能量代谢通路，cccDNA的转录和维持亦需宿主代谢物的参与，且代谢状态的改变可调控免疫细胞的分化与效应功能，因此，功能性治愈可能是一个涉及宿主肝细胞代谢状态整体重塑的过程。代谢标志物有望成为评估cccDNA活性的替代指标，其动态监测可为判断治疗深度提供新的维度。

组学技术为CHB功能性治愈的机制研究提供了新视角，可从病毒储存库、宿主遗传背景、肝内免疫微环境和代谢重塑等层面揭示功能性治愈的分子基础。然而，目前多数相关标志物仍处于探索阶段，样本量相对有限，检测成本较高，结果解读复杂，尚难作为常规临床指标。未来需通过多中心、前瞻性研究验证其预测价值，并推动其向可重复、可量化和可临床转化的检测体系发展。

4 宿主免疫学诊断指标

4.1 固有免疫标志物

4.1.1 NK细胞及肝脏驻留NK细胞亚群 NK细胞是机体固有免疫抗病毒的第一道防线，无需抗原预先致敏即可直接识别并杀伤HBV感染的肝细胞，通过分泌IFN-γ、TNF-α等抗病毒细胞因子抑制病毒复制。研究发现，获得功能性治愈的CHB患者肝内总NK细胞数量显著扩增，而外周血NK细胞无明显同步改变；其中，肝脏驻留NK细胞（CXCR6$^+$ EOMES$^+$ LR-NK）及CXCR6$^+$ CD69$^+$ NK

细胞亚群在肝内显著富集，其丰度随血清HBsAg水平下降呈进行性上升趋势，可直观反映病毒免疫清除进程。在细胞表型与功能层面，功能性治愈患者NK细胞表面NKp46、NKG2D、CD38和TRAIL等活化性受体表达上调，PD-1、T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子等抑制性受体表达显著下调，提示NK细胞从免疫耗竭状态恢复为具备完整细胞毒活性与免疫调节功能的活化状态[27]。研究进一步揭示了NK细胞的功能异质性：一种具有高细胞毒活性的$CX3CR1^{+}$ $KLRC2^{-}$ CD16hi NK细胞亚群在治疗应答良好的患者中明显富集，且在HBsAg清除个体的肝内环境中趋于功能恢复。该亚群通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用发挥抗病毒效应，有望成为功能性治愈预测及免疫治疗靶点开发的候选标志物。

4.1.2 *树突状细胞*（dendritic cell，DC） DC是机体功能最强的专职抗原呈递细胞，负责摄取、加工处理HBV抗原并呈递给适应性免疫T细胞，从而启动特异性抗病毒免疫应答，是连接固有免疫与适应性免疫的关键桥梁。在慢性HBV感染状态下，高浓度HBsAg可抑制DC成熟，导致CD80、CD86等共刺激分子低表达，造成抗原呈递功能缺陷，无法有效激活T细胞免疫应答。经抗病毒治疗后，病毒抗原负荷降低，DC成熟度显著提高，CD80、CD86共刺激分子表达上调，白细胞介素12、白细胞介素18等促炎细胞因子分泌增加，进而有效激活下游HBV特异性T细胞的活化与增殖，启动特异性抗病毒免疫反应[32]。因此，DC成熟度及共刺激分子表达水平是评估免疫应答启动效能的核心固有免疫标志物。

4.1.3 *单核/巨噬细胞及肝巨噬细胞*（Kupffer cell，KC） 单核-巨噬细胞系统与KC是重塑肝内免疫微环境的关键组分，同样可为功能性治愈提供重要的辅助诊断信息。实现功能性治愈的患者肝内$CD14^{+}$促炎单核细胞浸润水平明显升高，可放大局部抗病毒炎症信号。KC可分为促炎M1型和抗炎M2型2种表型：M1型主要发挥清除病毒、介导炎症的抗病毒作用，M2型则介导免疫抑制、促进免疫耐受。慢性HBV感染患者KC以M2型免疫抑制表型为主，白细胞介素10、转化生长因子β等抗炎因子水平升高，无法有效清除病毒及凋亡的肝细胞；功能性治愈后，KC发生表型转换，M1型促炎细胞比例显著升高，抗病毒清除功能恢复[33]。与此同时，中性粒细胞等髓系细胞也参与功能性治愈的免疫调控，功能性治愈者肝内成熟中性粒细胞亚群占比升高并呈现长期驻留特征，依赖CXCR4-CXCL12信号轴实现肝内滞留，并通过核因子κB通路调控炎症应答。与之对应，外周血浆白细胞介素1β、单核细胞趋化蛋白1、上皮中性粒细胞活化肽78和B细胞活化因子等促炎因子水平随HBsAg转阴同步升高[27]。单核/巨噬细胞等固有免疫细胞的亚群分布、表型功能特征及相关炎症因子谱可反映肝脏局部炎症微环境的消退与免疫失衡状态的纠正，是评估肝脏固有免疫稳态恢复的重要辅助免疫学标志物。

4.2 *适应性免疫标志物*

4.2.1 *T细胞相关标志物* HBV特异性$CD8^{+}$ T细胞是机体适应性免疫清除HBV感染肝细胞、实现功能性治愈的核心效应免疫细胞。在慢性HBV感染中，$CD8^{+}$ T细胞表现出功能和数量低下的耗竭状态，削弱了机体清除病毒的能力。功能性治愈患者HBV核心肽段特异性$CD8^{+}$ T细胞功能完全恢复，IFN-γ分泌能力、脱颗粒杀伤活性显著增强，耗竭标志物表达下调，记忆细胞标志物CD45RO、CD62L表达上调，形成长效免疫记忆。其中，$CD300A^{+}$ $CD8^{+}$ T细胞新型亚群已被证实是PEG-IFN-α治疗实现功能性治愈的强力预测指标，基线该亚群高表达患者的功能性治愈概率提升2.8倍[34]。$CD4^{+}$ T细胞通过分化为辅助性T细胞1型（helper T cell 1，Th1）、Th2等亚群调控免疫平衡，Th1细胞主要分泌IFN-γ、TNF-α，辅助$CD8^{+}$ T细胞发挥抗病毒作用。CHB患者的Th1/Th2比例失衡，Th1细胞功能受抑，无法有效辅助$CD8^{+}$ T细胞活化；功能性治愈患者Th1细胞比例回升，免疫平衡恢复[35]。滤泡辅助性T细胞可促进B细胞增殖分化，诱导HBsAb保护性抗体产生，实现血清学转换。CHB患者循环滤泡辅助性T细胞17型比例轻度降低，但其活化状态显著增强，HBsAg特异性循环滤泡辅助性T细胞17型可反映病毒复制水平，是CHB免疫调控的重要标志物[36]。

4.2.2 *B细胞相关标志物* B细胞及记忆B细胞可分泌HBsAb保护性中和抗体，是实现HBV血清学转换、维持治愈后长期免疫保护的核心体液免疫细胞。慢性HBV感染患者B细胞功能异常，无法分化为成熟记忆B细胞，难以产生高亲和力HBsAb。功能性治愈患者HBsAg特异性B细胞的分化及抗体分泌能力显著改善，出现免疫球蛋白G^{+}经典记忆B细胞和浆母细胞，治疗后免疫微环境的改善促进记忆B细胞恢复和高亲和力HBsAb产生[37]。此外，qHBcAb水平（尤其是高滴度）与HBsAg清除后的复发风险呈负相关，高滴度患者停药后复发风险低，是评估持久性的重要标志物[38]。体液免疫标志物与细胞免疫标志物联合检测，可全面评估适应性免疫重建的完整度。

4.3 *免疫检查点标志物* 免疫检查点分子是调控T细胞免疫活化与耗竭平衡的关键免疫调控分子，PD-1/PD-L1、

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4等是核心抑制性免疫检查点，在慢性HBV感染时该类分子持续高表达，抑制T细胞活化增殖，诱导免疫耐受与T细胞耗竭。功能性治愈患者免疫重建后，肝内及外周血T细胞表面PD-1、T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子等检查点分子表达显著下调，免疫抑制状态解除，T细胞抗病毒功能恢复。Chen等[39]的研究显示，在干扰素联合NA治疗过程中，可溶性PD-1/可溶性PD-L1的变化趋势与HBsAg清除呈负相关，治疗24周时可溶性PD-L1升高、HBsAg下降，是48周时HBsAg清除的独立预测因子，具备较高的临床预测价值，可用于个体化治疗的决策指导。

宿主免疫重建是实现功能性治愈的关键环节。NK细胞，HBV特异性T细胞、B细胞，以及免疫检查点分子等指标能够从不同层面反映抗病毒免疫恢复状态。但免疫学指标受检测技术、样本来源、患者免疫状态及治疗方案影响较大，目前尚缺乏统一的检测标准和临床判定阈值。因此，免疫学标志物更适合作为功能性治愈机制研究和疗效预测模型的重要组成部分，而非单独作为临床判定依据。各维度标志物的主要特征及临床意义总结见表1。

5 功能性治愈诊断面临的挑战与未来方向

当前，CHB功能性治愈的判定仍面临诸多挑战。首先，肝内cccDNA的精准检测手段有限，现有方法依赖经皮肝脏活组织检查，其有创性限制了临床常规推广，而无创替代检测技术的灵敏度与特异度尚显不足。其次，整合型HBV DNA的持续存在，可导致部分患者在cccDNA完全静默后仍维持低水平HBsAg阳性，增加了功能性治愈评估的复杂性及远期复发风险。再者，免疫学标志物的检测缺乏统一、标准化的规范，流式细胞术等免疫功能检测技术在操作流程和判定标准上尚未形成行业共识，不同临床研究间数据的可比性较差。此外，功能性治愈的长期随访数据仍不充分，现有研究多聚焦于短期治愈达标评估，而对于治愈后持续5年及以上的长期病情稳定性和复发

表1 CHB功能性治愈相关诊断标志物及其临床意义

Table 1 Diagnostic markers related to functional cure of CHB and their clinical significance

标志物类别	代表性指标	主要反映内容	临床价值	主要局限性
血清学	qHBsAg	病毒抗原负荷	目前应用最成熟，可预测HBsAg清除及停药后持续应答	不能区分HBsAg来源于cccDNA还是整合型HBV DNA
病毒复制	HBV DNA	病毒复制水平	抗病毒治疗疗效评估和功能性治愈判定的基础指标	与肝内cccDNA水平不完全一致
病毒转录	HBV RNA	cccDNA转录活性	可反映NA治疗背景下残余病毒转录活性，具有早期疗效预测价值	检测方法和临床阈值尚未完全标准化
病毒抗原相关指标	HBcrAg	cccDNA功能状态及病毒转录活性	较qHBsAg更特异性地反映cccDNA活性，可辅助预测HBeAg血清学转换和HBsAg清除	临床普及度有限，不同检测平台结果可比性不足
血清学转换	HBeAg、HBeAb	病毒复制活跃程度及免疫控制状态	可用于疾病分期、疗效分层及治疗应答判断	对HBsAg清除的直接预测能力有限
体液免疫	HBsAb、qHBcAb	体液免疫恢复及免疫记忆	HBsAb可反映治愈深度和持久性；qHBcAb有助于评估免疫应答基础	HBsAb并非功能性治愈必要条件，阈值仍需验证
肝内病毒库指标	cccDNA、整合型HBV DNA	肝内病毒储存库及HBsAg持续表达来源	评估病毒学治愈深度的重要依据	主要依赖肝组织检测，有创性限制临床应用
组学	基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学	宿主遗传背景、肝内免疫微环境和代谢重塑	有助于揭示功能性治愈机制并筛选新型预测标志物	多处于研究阶段，临床转化和标准化不足
固有免疫	NK细胞、树突状细胞、单核/巨噬细胞	先天抗病毒免疫激活	可反映免疫重建及局部病毒清除能力	检测复杂，外周血指标未必代表肝内状态
适应性免疫	HBV特异性的$CD8^+$ T细胞、$CD4^+$ T细胞和B细胞	特异性抗病毒免疫恢复	判断功能性治愈持久性和免疫控制的重要依据	缺乏统一检测流程和临床判定标准
免疫检查点	PD-1/PD-L1、TIM-3、CTLA-4等	T细胞耗竭及免疫抑制状态	可辅助评估免疫恢复程度及干扰素治疗应答	临床应用证据仍需前瞻性研究验证

注：CHB，慢性乙型肝炎；HBV，乙型肝炎病毒；HBsAg，HBV表面抗原；HBcrAg，HBV核心相关抗原；HBeAg，HBV e抗原；HBeAb，HBV e抗体；HBsAb，HBV表面抗体；qHBsAg，HBV表面抗原定量；qHBcAb，HBV核心抗体定量；cccDNA，共价闭合环状DNA；NK细胞，自然杀伤细胞；PD-1，程序性死亡受体1；PD-L1，程序性死亡配体1；TIM-3，T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3；CTLA-4，细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4；NA，核苷（酸）类似物。

风险，相关循证证据仍需持续补充与完善。

虽然单一标志物在预测功能性治愈方面各有价值，但均存在局限性。因此，整合多维度标志物以构建联合预测模型，已成为提高预测准确性和实现个体化评估的必然趋势。已有研究者尝试将不同标志物进行组合，如前文所述，qHBsAg联合qHBcAb可从病毒抗原负荷与宿主免疫应答基础2个维度精准筛选抗病毒治疗优势人群，提升HBsAg清除预测准确性；ALT与qHBsAg比值模型能有效预测NA停药后的长期HBsAg血清学清除；qHBsAg、HBV RNA与HBcrAg三联组合可早期预判功能性治愈、评估停药后复发风险，弥补单一指标无法区分HBsAg来源的缺陷；可溶性PD-1/可溶性PD-L1联合治疗24周的HBsAg降幅，可精准预测干扰素治疗后的HBsAg清除。这些多指标组合的联合模型均展现出显著优于单一标志物的预测效能，为功能性治愈的精准预判与个体化诊疗提供了关键支撑。

尽管现有联合模型已实现预测效能的显著提升，但仍主要依赖间接反映病毒活性的血清学标志物，存在无法直接精准评估肝内cccDNA的转录状态与功能储备、宿主免疫维度整合不充分等局限性，仍需进一步优化与拓展。未来，亟须研发cccDNA无创精准评估新技术，通过整合血浆HBV RNA、HBcrAg与外泌体标志物等，构建能无创、精准反映肝内cccDNA转录活性的综合评估模型。

基于现有血清学标志物的临床价值，可考虑构建“qHBsAg+HBV RNA+HBcrAg+qHBcAb”四联联合预测模型：qHBsAg反映病毒抗原总负荷，HBV RNA可监测cccDNA转录活性，HBcrAg特异性反映cccDNA功能状态，qHBcAb评估宿主免疫应答潜能，四者联合可全面覆盖病毒学、转录学与免疫学核心维度，弥补单一标志物的局限性。同时，应大力推进多组学整合深度研究，联合单细胞转录组、表观基因组及蛋白质组学等技术，系统构建CHB功能性治愈的特征图谱。在此基础上，可引入人工智能等新兴技术辅助精准诊断建模，依托机器学习整合血清学、组学与免疫学等多维度标志物，建立个体化的功能性治愈疗效及复发风险预测模型。最后，需完善功能性治愈后的长期标准化监测体系，统一随访监测规范，明确复发预警的核心标志物阈值与早期临床干预时机，从而持续优化CHB功能性治愈的全周期诊疗管理模式。

6 总结与展望

CHB功能性治愈的诊断指标体系，正从传统单一血清学指标向血清学、病毒学、组学及免疫学多维度联合评估的模式转变。qHBsAg、HBV DNA、HBV RNA和HBcrAg等指标，仍是当前临床评估的核心基础；cccDNA、整合型HBV DNA及多组学标志物，则有助于深入反映肝内病毒储存库状态与分子调控机制；而HBV特异性T细胞、NK细胞、B细胞及免疫检查点分子，可用于评估宿主免疫重建的程度。未来，应进一步统一检测方法与判定标准，建立以血清学为基础、联合病毒转录活性及免疫重建指标的综合预测模型，从而提高功能性治愈评估的准确性，推动CHB精准诊疗与个体化治疗策略的优化，最终助力更多CHB患者实现功能性治愈。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：高沿航、牛俊奇负责文章内容设计及最后定稿；孙鹤鸣、孔菲和王星语负责查阅文献并绘制表格；孙鹤鸣、高沿航、牛俊奇、孔菲和王星语参与文章撰写及修改。

参考文献：

[1] World Health Organization. Global hepatitis report 2024: Action for access in low- and middle-income countries[EB/OL]. (2024-04-09)[2026-04-28]. https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672.

[2] Hsu Y C, Huang D Q, Nguyen M H. Global burden of hepatitis B virus: Current status, missed opportunities and a call for action[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(8): 524-537. DOI: 10.1038/s41575-023-00760-9.

[3] Ito T, Nguyen M H. Perspectives on the underlying etiology of HCC and its effects on treatment outcomes[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2023, 10: 413-428. DOI: 10.2147/JHC.S347959.

[4] 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.
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.

[5] Gan W Q, Gao N, Gu L, et al. Reduction in intrahepatic cccDNA and integration of HBV in chronic hepatitis B patients with a functional cure[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(2): 314-322. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00177.

[6] Xu H, Locarnini S, Wong D, et al. Role of anti-HBs in functional cure of $HBeAg^{+}$ chronic hepatitis B patients infected with HBV genotype A[J]. J Hepatol, 2022, 76(1): 34-45. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.07.031.

[7] Fan R, Zhao S R, Niu J Q, 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] Li S, Shi L C, Huang C, et al. Impact of hepatitis B surface antigen quantification on achieving a functional cure in patients with chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Hepatol, 2025, 30(2): 101921. DOI: 10.1016/j.aohep.2025.101921.

[9] Tseng T C, Huang S C, Pan M H, et al. Hepatitis B surface antigen level identifies patients with inactive chronic hepatitis B from Asia with HCC risk below surveillance threshold[J]. Gut, 2025, 74(11): 1896-1904. DOI: 10.1136/gutjnl-2025-334911.

[10] Leung R H, Hui R W, Mak L Y, et al. ALT to qHBsAg ratio predicts long-term HBsAg seroclearance after entecavir cessation in Chi-

nese patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2024, 81(2): 218-226. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.03.022.
[11] Zhang Y, Wang L F, Chen J, et al. Traditional and novel virologic markers for functional cure and HBeAg loss with pegylated interferon in chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Transl Hepatol, 2026, 14(2): 159-167. DOI: 10.14218/JCTH.2025.00443.
[12] 庄辉. HBV RNA作为常规指标指导慢性乙型肝炎治疗决策是否只有几步之遥?[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 285-287. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.008.
Zhuang Hui. Are there only a few steps away from the prime time for hepatitis B virus RNA as a routine marker to guide decision making in treatment of chronic hepatitis B?[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 285-287. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.008.
[13] Hershkovich L, Cotler S J, Shekhtman L, et al. HBV serum RNA kinetics during nucleic acid polymers based therapy predict functional cure[J]. Antiviral Res, 2025, 234: 106061. DOI: 10.1016/j.antiviral.2024.106061.
[14] Testoni B, Lebossé F, Scholtes C, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol, 2019, 70(4): 615-625. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.030.
[15] Wang B, Carey I, Bruce M, et al. HBsAg and HBcrAg as predictors of HBeAg seroconversion in HBeAg-positive patients treated with nucleos(t)ide analogues[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(8): 886-893. DOI: 10.1111/jvh.12889.
[16] Qiu Y, Tang Q, Liu X Q, et al. Hepatitis B core-related antigen as a promising serological marker for monitoring hepatitis B virus cure[J]. World J Hepatol, 2025, 17(1): 98658. DOI: 10.4254/wjh.v17.i1.98658.
[17] Han L, Wang Z, Kang L, et al. Predicting relapse after achieving a functional cure for chronic hepatitis B (CHB) using baseline HBsAg and end-of-treatment HBsAb levels[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 13873. DOI: 10.1038/s41598-025-86555-1.
[18] Zhu D M, Liu L C, Yang D, et al. Clearing persistent extracellular antigen of hepatitis B virus: An immunomodulatory strategy to reverse tolerance for an effective therapeutic vaccination[J]. J Immunol, 2016, 196(7): 3079-3087. DOI: 10.4049/jimmunol.1502061.
[19] Wang W X, Jia R, Gao Y Y, et al. Quantitative anti-HBc combined with quantitative HBsAg can predict HBsAg clearance in sequential combination therapy with PEG-IFN-α in NA-suppressed chronic hepatitis B patients[J]. Front Immunol, 2022, 13: 894410. DOI: 10.3389/fimmu.2022.894410.
[20] Zeng J Y, Zheng C X, Zheng Y C, et al. Predictive value of hepatic, hematological, and immunological markers and their temporal dynamics in chronic hepatitis B functional cure[J]. Microbiol Spectr, 2025, 13(10): e0178025. DOI: 10.1128/spectrum.01780-25.
[21] Li M H, Zhang L X, Xie S, et al. Dynamic changes of cytokine profiles and virological markers associated with HBsAg loss during peginterferon alpha-2a treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. Front Immunol, 2022, 13: 892031. DOI: 10.3389/fimmu.2022.892031.
[22] Luo M Q, Hou J, Mai H M, et al. TRIM26 inhibits hepatitis B virus replication by promoting HBx degradation and TRIM26 genetic polymorphism predicts PegIFNα treatment response of HBeAg-positive chronic hepatitis B Patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2022, 56(5): 878-889. DOI: 10.1111/apt.17124.
[23] Wang L, Zou Z Q, Wang K. Clinical relevance of HLA gene variants in HBV infection[J]. J Immunol Res, 2016, 2016: 9069375. DOI: 10.1155/2016/9069375.
[24] Ye B, Liu X, Li X, et al. T-cell exhaustion in chronic hepatitis B infection: Current knowledge and clinical significance[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(3): e1694. DOI: 10.1038/cddis.2015.42.
[25] 俞晓琦, 张欣欣. 乙型肝炎病毒基因整合对功能性治愈的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(1): 24-29. DOI: 10.12449/JCH250104.
Yu Xiaoqi, Zhang Xinxin. Effect of hepatitis B virus integration on functional cure[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(1): 24-29. DOI: 10.12449/JCH250104.
[26] Wang Z M, Liu N, Yang Y, et al. The novel mechanism facilitating chronic hepatitis B infection: Immunometabolism and epigenetic modification reprogramming[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1349867. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1349867.
[27] Narmada B C, Khakpoor A, Shirgaonkar N, et al. Single-cell landscape of functionally cured chronic hepatitis B patients reveals activation of innate and altered CD4-CTL-driven adaptive immunity[J]. J Hepatol, 2024, 81(1): 42-61. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.02.017.
[28] Cortese M, Zhang L, Pan D, et al. Identification of liver-associated gene signatures from serum exosomes in patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2023, 78(s1): S1055. DOI: 10.1016/S0168-8278(23)03152-5
[29] Gan W Q, Chen X, Wu Z Q, et al. The relationship between serum exosome HBV-miR-3 and current virological markers and its dynamics in chronic hepatitis B patients on antiviral treatment[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(10): 536. DOI: 10.21037/atm-22-2119.
[30] Zhu C L, Song H, Xu F X, et al. Hepatitis B virus inhibits the expression of complement C3 and C4, in vitro and in vivo[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7459-7463. DOI: 10.3892/ol.2018.8223.
[31] Lin K, Qiu R X, Wu S H, et al. Multiomics analyses reveal that fatty acid metabolism and TCA cycle contribute to the achievement of functional cure in chronic hepatitis B[J]. J Proteome Res, 2025, 24(1): 268-281. DOI: 10.1021/acs.jproteome.4c00747.
[32] Shu Y W, Li S M, Du Y Q, et al. Anti-HBV treatment partially restores the dysfunction of innate immune cells and unconventional T cells during chronic HBV infection[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1611976. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1611976.
[33] Pathania A S, Bhat S A, Adepoju L A, et al. Hepatic macrophages in chronic hepatitis B: Balancing immunity and pathology[J]. Biology, 2025, 15(1): 76. DOI: 10.3390/biology15010076.
[34] Zhang P, Wang W X, Li J, et al. CD300A$^+$ CD8$^+$ T cells as predictive biomarkers for achieving functional cure in chronic hepatitis B patients undergoing pegylated interferon-alpha therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2025, 62(5): 512-525. DOI: 10.1111/apt.70214.
[35] Hoogeveen R C, Dijkstra S, Bartsch L M, et al. Hepatitis B virus-specific CD4 T cell responses differentiate functional cure from chronic surface antigen$^+$ infection[J]. J Hepatol, 2022, 77(5): 1276-1286. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.041.
[36] Gu Q, Mao M X, Liu Y, et al. Activated circulating T follicular helper 17 cells positively correlated with anti-HBV humoral immunity in chronic hepatitis B patients[J]. Front Microbiol, 2025, 16: 1708034. DOI: 10.3389/fmicb.2025.1708034.
[37] Gu S Q, Tang L B, Guo L, et al. Circulating HBsAg-specific B cells are partially rescued in chronically HBV-infected patients with functional cure[J]. Emerg Microbes Infect, 2024, 13(1): 2409350. DOI: 10.1080/22221751.2024.2409350.
[38] Wu Y L, Wang X X, Lin X, et al. Quantitative of serum hepatitis B core antibody is a potential predictor of recurrence after interferon-induced hepatitis B surface antigen clearance[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(2): 238-244. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.09.004.
[39] Chen X Y, Zhang B X, Song X, et al. Serum sPD-1 and sPD-L1 as predictive biomarkers for HBsAg clearance in HBeAg-negative CHB patients undergoing IFN-based therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2024, 60(5): 593-603. DOI: 10.1111/apt.18131.

收稿日期：2026-05-03；**录用日期：**2026-05-13
本文编辑：林姣

引证本文：孙鹤鸣, 孔菲, 王星语, 等. 慢性乙型肝炎功能性治愈的多维度诊断标志物[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1532-1540.
Sun Heming, Kong Fei, Wang Xingyu, et al. Multidimensional diagnostic biomarkers for functional cure of chronic hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1532-1540.