·热点·视点·观点·

DOI：10.12449/JCH240905

大道至简——简约慢性乙型肝炎疾病进展自然史建议

刘　新[1]，李　嘉[2]，鲁凤民[1]

1 北京大学基础医学院病原生物学系暨北京大学感染病研究中心，北京 100191

2 天津市第二人民医院肝病科，天津 300192

通信作者：鲁凤民，lu.fengmin@hsc.pku.edu.cn（ORCID：0000-0002-1832-3209）

摘要：慢性HBV感染是慢性乙型肝炎、肝硬化和原发性肝癌的主要病因，为社会造成巨大的卫生和经济负担。慢性乙型肝炎的疾病进展由病毒、宿主免疫及感染肝细胞的相互作用所共同驱动。慢性HBV感染自然史分期的意义在于理解疾病进程、评估疾病进展阶段，指导抗病毒治疗时机及方案选择。或许是因为对是否有真正的免疫耐受期存在争议，我国《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》淡化了疾病状态与宿主免疫状态的对应关系，对慢性HBV感染自然史的更新描述采用了2017版欧洲肝病学会指南的4种疾病阶段：HBeAg阳性慢性HBV感染、HBeAg阳性慢性乙型肝炎、HBeAg阴性慢性HBV感染和HBeAg阴性慢性乙型肝炎。同时，新指南也未能完全解决“不确定期”的问题。随着临床上扩大抗病毒治疗策略渐成趋势，现有的自然史分期已难以适应临床需要，更新势在必行。本文从慢性HBV感染自然史的发现历程以及现有自然史分期存在的问题和建议等方面展开阐述，以期简化自然史分期，适应现有抗病毒治疗方案的临床实践，方便临床医生进行治疗决策。

关键词：乙型肝炎病毒；感染；免疫耐受

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82372235）；深圳市“医疗卫生三名工程”项目（SZSM202311032）

The way is simple: A brief natural history of chronic hepatitis B virus infection and disease progression

LIU Xin[1], *LI Jia*[2], *LU Fengmin*[1]. (*1. Department of Microbiology & Infectious Disease Center, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 2. Department of Liver Disease, Tianjin Second People's Hospital, Tianjin 300192, China*)

Corresponding author: LU Fengmin, lu.fengmin@hsc.pku.edu.cn (ORCID: 0000-0002-1832-3209)

Abstract: Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is the major cause of chronic hepatitis B (CHB), liver cirrhosis, and primary hepatocellular carcinoma (HCC) and brings huge health and economic burdens to the society. The disease progression of CHB is driven by the interaction between the virus, host immune response, and infected hepatocytes. Staging of the natural history of chronic HBV infection will help to understand disease progression, assess the stage of disease progression, and provide guidance for determining the time and regimen of antiviral therapy. Due to the controversy over the existence of a true immune tolerance phase, Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 edition) in China weakens the association between disease state and host immune status and provides an updated description of the natural history of chronic HBV infection based on the four disease stages from the 2017 European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines, i.e., HBeAg-positive chronic HBV infection, HBeAg-positive CHB, HBeAg-negative chronic HBV infection, and HBeAg-negative CHB. Moreover, it fails to fully resolve the issue of the "indeterminate phase". With the growing trend of expanding antiviral treatment strategies in clinical practice, the current staging system based on natural history can hardly meet clinical needs, and thus it is necessary to make updates. This article elaborates on the discovery of the natural history of chronic HBV infection, the problems of the existing staging system of natural history, and related recommendations, in order to simplify the staging system of natural history, align with current antiviral treatment regimens, and facilitate clinical decision-making by clinicians.

Key words: Hepatitis B virus; Infections; Immune Tolerance

Research funding：General Project of National Natural Science Foundation of China（82372235）；Sanming Project of Medicine in Shenzhen（SZSM202311032）

慢性HBV感染是慢性乙型肝炎（CHB）、肝硬化及原发性肝癌的主要病因，严重危害人类健康。据估计，全世界约有2.56亿慢性HBV感染者，其中，我国占7 000万～8 000万[1]。自1992年实施乙型肝炎疫苗新生儿普种和21世纪初的查漏补种措施以来，我国HBV感染的流行率显著下降。然而，由于既往的慢性HBV感染者众多，且CHB的疾病进程往往有30～60年，CHB造成的终末期肝病和肝细胞癌仍为社会带来巨大的卫生和经济负担。目前可用的一线核苷（酸）类似物[nucleos（t）ide analogs，NUC]在彻底清除病毒上表现不佳，即使是长期接受NUC治疗的CHB患者，HBsAg也很少发生阴转。因此，CHB的临床治愈依然是全球性的公共卫生需要。

慢性HBV感染自然史分期的意义在于有助于理解疾病进程、评估疾病进展阶段，指导抗病毒治疗时机及方案选择。随着临床抗病毒治疗策略从“treat selected”“treat if”到“treat most”，再到可能的“treat all”趋势，现有的自然史分期已难以适应临床需要。因此，亟需更加适合中国国情的慢性HBV感染自然史分期，以更好地指导临床治疗。

1 慢性HBV感染自然史发展历程

HBeAg是继1965年美国科学家Blumberg教授[2]首次发现“澳大利亚抗原”即HBsAg后发现的第二个HBV感染的血清学标志物。1981年，意大利Realdi等[3]和美国Hoofnagle等[4]发现，当发生HBeAg血清学转换（HBeAg消失、抗-HBe出现）后，CHB患者的临床症状会大为缓解，甚至利用当时的斑点杂交技术都难以检测到血液中的循环HBV DNA。据此，两位临床学者将慢性HBV感染的疾病进程划分成2个时相：HBeAg阳性的慢性活动性肝炎和血清学转换后的“健康携带”状态。将HBeAg的血清学转换作为疾病进展的重要标志，为后续的研究提供了重要基础。

1985年，Chu等[5]留意到在中国台湾地区以母婴垂直传播为主的慢性HBV感染者中，有一部分相对年轻的HBeAg阳性患者尽管有高水平的病毒复制，但并无明显的临床症状和肝组织损伤，并据此提出了高病毒复制、肝损伤轻/无的“免疫耐受期”的概念，首次将免疫的概念引入慢性HBV感染自然史。随后，Yim等[6]于2006年新增了再活动期，将慢性HBV感染的自然进程调整为4个时相：免疫耐受期、免疫激活期（清除期）、免疫控制期和再活动期，并被各大指南广泛采用并沿用至今。其提出的“病毒与宿主免疫互作、共同促进疾病进展”的观念深入人心。

2 现有慢性HBV感染自然史分期存在的问题及建议

然而，Mason等[7]在2016年发表文章指出，在既往定义的“免疫耐受”状态的CHB患者中能够检测到HBV特异的细胞免疫，甚至出现了扩增性的HBV DNA整合细胞集落，并据此建议以“高病毒复制、肝组织低/无炎症损伤”时段来取代传统的“免疫耐受”。随后欧洲肝病学会（EASL）2017年更新的慢性HBV感染管理临床实践指南[8]根据病毒学和炎症等特征将慢性HBV感染大致分为5种状态：HBeAg阳性慢性HBV感染（即传统的免疫耐受期）、HBeAg阳性CHB（既往称免疫激活或免疫清除期）、HBeAg阴性慢性HBV感染（非活动性携带者，既往称免疫控制期）、HBeAg阴性CHB（再活动）和HBsAg阴性期。然而，这种主要基于临床表现的疾病状态定义不仅削弱了不同疾病状态与CHB自然史之间的时空相关性，也忽略了宿主抗病毒免疫在疾病进展中的作用。众所周知，HBV作为一种嗜肝的DNA病毒并不会带来明显的直接致肝细胞病变作用，肝脏的炎症损伤多是由于宿主抗病毒免疫特别是细胞免疫通过杀伤感染肝细胞带来的免疫病理损伤所致。基于慢性HBV感染的疾病进展是病毒、感染肝细胞及宿主免疫共同驱动的事实，因认知不足而回避或选择性地忽略宿主抗病毒免疫在疾病进程中的作用实有不妥。在欧洲和美洲等低流行区域，成人暴露是主要感染途径；而在东亚等高流行区域，母婴垂直传播在慢性HBV感染上占主导地位。考虑到感染途径的差异和较长的自然病史可能会导致不同的疾病进展模式，有必要结合实际对我国的慢性HBV感染自然史分期进行更新。据此，作出如下建议。

2.1 *HBeAg阳性CHB发生HBeAg的阴转并不一定意味着立即的炎症缓解* 最近，中国台湾的一项随访队列研究[9]显示，年龄较大的患者在发生自发性HBeAg转化时ALT水平持续升高的概率较高（>6个月），提示一定比例的患者可能直接从HBeAg阳性CHB进展为HBeAg阴性CHB。此外，日本的一项随访研究[10]报道，高达60%的患者在HBeAg血清转化时出现ALT水平异常，这一比

例明显高于Jeng等[11]提到的10%～25%。同样，和Chu等[5]的报道一致，本实验室最近基于中国大陆人群的横断面研究[12]也发现，HBeAg阴性CHB患者的年龄比HBeAg阴性慢性HBV感染者的年龄小，但比HBeAg阳性CHB患者的年龄大。因此，部分患者可能直接从HBeAg阳性CHB转变为HBeAg阴性CHB，并且这一比例随着年龄的增长而增加。同时，我国《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》[13]也提到了HBeAg阴性CHB可以从HBeAg阳性CHB直接发展而来，而并不一定经过“非活动期”。

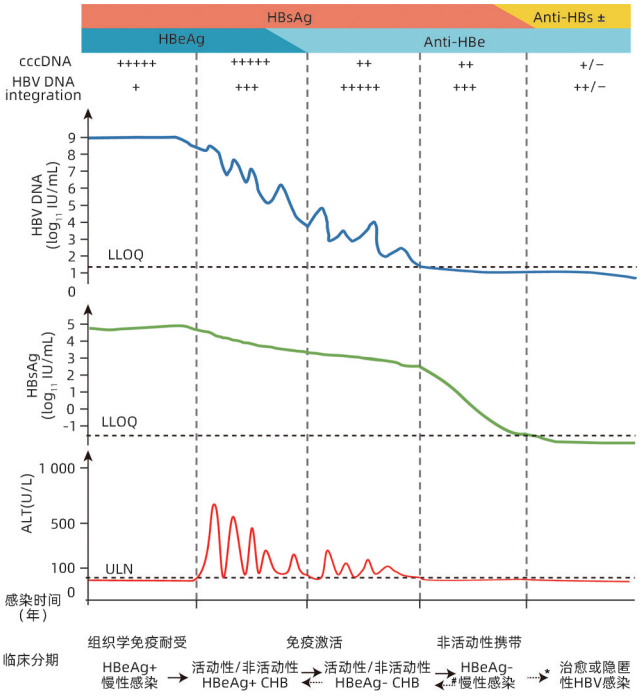
2.2 *应避免人为划分的“不确定期”* 随着HBV DNA、HBsAg等血清病毒学指标的定量化，学界开始尝试以这些指标替代有创的肝穿刺活检以区分上述4期。然而，总有一部分CHB患者无法卡入以上4期而成为“不确定期”（也称为“灰区”）患者。2008年Kumar等[14]首次报道了约40%的ALT正常的HBeAg阳性CHB患者不属于慢性HBV感染自然史4个期中的任何一期，而在ALT正常的HBeAg阴性CHB患者中这一比例上升至55%。2014年Hsu等[15]正式提出了“不确定期”这一概念。随后，2017年EASL将这一概念写入指南[8]。在我国的慢性HBV感染者中，也存在较高比例的不确定期。Xu等[16]对我国3 462例CHB患者按《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》分期标准分期，不确定期占41.7%。然而，对这些“不确定期”患者进行研究发现：（1）不论是以EASL、美国肝病学会（AASLD）、亚太肝病学会（APASL）还是我国指南推荐的4期划分对患者进行分期，对那些被划入所谓的“灰区”患者做肝穿活检病理评估发现，高达72%的患者存在明确的肝脏炎症病理损伤[17-18]；（2）若不进行有效的抗病毒治疗，这些“不确定期”患者的疾病进展风险特别是原发性肝癌的风险甚至大于那些有明确分期的患者[19]；（3）抗病毒治疗同样能够使这些“不确定期”患者获益[20-21]。由此可见，“不确定期”患者的疾病进展风险并不低于精心设计的多参数指标界定的各期患者，而且抗病毒治疗依然能够使其获益。根据2022版指南[13]建议的“只要>30岁，就该治疗”的扩大治疗策略，从临床实践的角度看，造就如此众多“不确定期”患者的人为划分各期，只会造成医生和患者的治疗迟疑，延误治疗时机。因此，简化自然史，避免人为划分的“不确定期”，方便临床实践，迫在眉睫。

2.3 *利用“组织学免疫耐受”代替“免疫耐受期”* 由于在依据原有指南定义的“免疫耐受期”的患者体内检测到了HBV特异性的T淋巴细胞和可能是由HBV特异性T淋巴细胞介导的杀伤感染肝细胞驱动的代偿性肝细胞增殖所引起的HBV DNA整合肝细胞的广泛克隆扩增，目前人们普遍认为不存在真正的“免疫耐受期”[7]。曾被用来描述自然史分期的免疫学概念，也因缺乏直接的免疫学证据支持和免疫学指标界定而逐渐被舍弃[8, 13]。基于既往的各大指南对于慢性HBV感染者的“免疫耐受期”的定义多是无明显炎症坏死或纤维化的肝脏组织病理学诊断支持下的“HBeAg阳性、较高HBV DNA水平、血清HBsAg水平较高，但血清ALT持续正常”的事实，本实验室建议以“组织学免疫耐受”来定义这些表征为高病毒复制（血清HBV DNA>2×10^8 IU/mL）且ALT等表征肝损伤的生化指标持续正常的HBeAg阳性慢性HBV感染者，相关研究将在《临床肝胆病杂志》近期刊发。

当下，一个不争的事实是缺乏临床适用的宿主抗HBV免疫的评价指标。考虑到宿主免疫介导的抗病毒作用多是通过杀伤感染HBV的肝细胞来实现的，本实验室曾利用病毒学指标与肝脏炎症损伤指标的相关性来反映宿主的抗HBV免疫状态。结果发现，在HBeAg阳性患者中，当血清HBV DNA>2×10^6 IU/mL时，血清病毒学指标（HBV DNA、HBsAg及HBeAg）与肝脏炎症损伤程度呈负相关，相关免疫学指标也说明此时宿主抗病毒免疫处于能够有效清除感染肝细胞，抑制病毒复制的功能状态；而当HBV DNA<2×10^6 IU/mL时，这种负相关性逐渐消失。特别是在HBeAg阴性患者中，血清HBV DNA更是反而与肝脏炎症损伤程度呈正相关，说明此时宿主免疫处于功能失调状态，无法有效清除感染肝细胞，对病毒的应答更多地带来非特异性炎症损伤，导致疾病进展[22-24]。

2.4 *简约慢性HBV感染自然史及其对临床实践的影响* 综上，本研究简化了慢性HBV感染自然史，以期能够更好地反映疾病过程并指导临床治疗（图1）。在慢性感染早期，由于宿主免疫对感染肝细胞尚未因清除而带来明显肝损伤，这些HBeAg阳性的患者多处于“组织学免疫耐受状态”，特征为高水平的HBV DNA和HBsAg、血清ALT持续正常，最重要的是肝组织学无明显炎症、坏死或纤维化。考虑到血清HBV DNA水平下降主要由宿主以细胞毒性T淋巴细胞（cytotoxic T lymphocytes，CTL）为主的免疫细胞对感染肝细胞清除所致，其水平一旦下降即提示免疫病理损伤的存在。此时，患者可按HBeAg状态定义为HBeAg阳性或HBeAg阴性的CHB，并进一步按ALT等生化指标或肝穿刺活检的病理学诊断，将患者分为活动性或非活动性状态。而随着宿主抗病毒免疫的持续作用，部分发生HBeAg血清学转换的患者因宿主抗病毒免疫特别是靶向核心抗原、P蛋白的

CTL的持续作用而进入非活动性HBsAg携带状态（HBeAg阴性慢性HBV感染）[26-27]。这些血清HBsAg低值阳性、HBV DNA水平通常低于最低检测下限、ALT水平持续正常且肝脏组织学病变轻微的非活动性HBsAg携带者，随年龄增长会出现血清HBsAg消失而达到临床治愈（1%～3%/年）[28]，其中约8%的患者肝组织复制全能型HBV DNA可能仍然存在而成为隐匿性HBV感染（occult HBV infection，OBI）[29]。需要强调的是，若不加干预，10%～25%的非活动性HBsAg携带者有更高的再活动风险而成为HBeAg阴性的CHB[11]。



注：#：10%～25%；*：1%～3%。

图1　简约慢性HBV感染自然史分期（修改自参考文献[25]）

Figure 1　A simplified natural history of chronic HBV infection (modified from reference [25])

在治疗上，对这些“组织学免疫耐受”的患者应遵从2022版指南开展抗病毒治疗，并以完全抑制HBV DNA复制为首要治疗目标。如此不仅可以预防炎症损伤、减缓疾病进展、降低长远的肝细胞癌发生风险，同时也可使整合来源的HBsAg减少有助于未来的临床治愈。事实上，中国香港Chan等[30]对ALT水平正常的高病毒载量患者的富马酸替诺福韦酯（tenofovir disoproxil fumarate，TDF）单药或TDF联合恩曲他滨的临床研究结果显示，超过50%的患者会在持续抗病毒治疗的前两年获得完全病毒学应答（最低检测下限为69 IU/mL）。当然，考虑到此类患者缺乏免疫介导的感染肝细胞的清除和后续的肝细胞活跃代偿性增生，NUC抗病毒治疗实现病毒学应答的时间出现延迟，本实验室建议将其称为完全病毒学应答延迟（completed response postpone，CRP）以区别低病毒血症，避免造成临床医生和患者治疗迟疑。随着患者抗HBV免疫特别是获得性免疫的增强，进入免疫清除期的患者其病毒复制因免疫介导的清除而受到抑制，导致HBV DNA和HBsAg水平逐渐下降，成为伴有持续或间歇性ALT水平异常或肝脏明显的炎症、坏死或纤维化的HBeAg阳性或阴性CHB患者。由于病毒活跃状态的“永恒”和非活跃状态下的相对暂时性，对所有患者进行抗病毒治疗是非常有必要的。对此类患者，积极进行抗病毒治疗的目的主要是尽可能快速地使患者获得完全病毒学应答，以尽快消除持续肝脏炎症带来的肝损伤、阻滞纤维化/肝硬化的发生并降低肝癌发生风险；而对于其中的优势人群[31]应追求临床治愈，特别是HBV DNA检测阴性、HBsAg低值阳性的非活动性HBsAg携带者，更应该追求临床治愈，以进一步降低终末期肝病和肝细胞癌的发生风险。

3　小结与展望

随着人们对HBV认识的逐渐深入，慢性HBV感染的自然史分期也在不断演变和完善。进一步简化自然史分期，既响应了2022版指南“>30岁即治疗”的建议，又有助于医生在临床实践中进行患者管理，同时也为“treat all”的推行奠定了基础。在未来的临床治疗中，按照新的自然史分期积极采用抗病毒治疗，可进一步显著延缓疾病进展，降低终末期肝病和肝细胞癌的发生风险，改善患者预后。同时，也应对优势人群适时进行序贯/联合长效干扰素治疗，以追求临床治愈。然而，如何进一步提高治愈率，开发出更安全有效的治疗药物，依然是未来研究面临的巨大挑战。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：刘新负责撰写论文；李嘉负责修改论文；鲁凤民负责拟定写作思路，指导论文撰写并修改论文。

参考文献：

[1] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: A modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(10): 879-907. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00197-8.

[2] BLUMBERG BS. A “new” antigen in leukemia sera[J]. JAMA, 1965, 191(7): 541. DOI: 10.1001/jama.1965.03080070025007.

[3] REALDI G, ALBERTI A, RUGGE M, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection[J]. Gastroenterology, 1980, 79(2): 195-199.

[4] HOOFNAGLE JH, DUSHEIKO GM, SEEFF LB, et al. Seroconversion

from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis[J]. Ann Intern Med, 1981, 94(6): 744-748. DOI: 10.7326/0003-4819-94-6-744.
[5] CHU CM, KARAYIANNIS P, FOWLER MJ, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: Studies of hepatitis B virus DNA in serum[J]. Hepatology, 1985, 5(3): 431-434. DOI: 10.1002/hep.1840050315.
[6] YIM HJ, LOK ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005[J]. Hepatology, 2006, 43(2 Suppl 1): S173-S181. DOI: 10.1002/hep.20956.
[7] MASON WS, GILL US, LITWIN S, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant[J]. Gastroenterology, 2016, 151(5): 986-998.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.012.
[8] 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.
[9] CHEN YC, CHU CM, LIAW YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010, 51(2): 435-444. DOI: 10.1002/hep.23348.
[10] MORITA S, MATSUMOTO A, UMEMURA T, et al. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatol Res, 2014, 44(10): E45-E53. DOI: 10.1111/hepr.12208.
[11] JENG WJ, PAPATHEODORIDIS GV, LOK ASF. Hepatitis B[J]. Lancet, 2023, 401(10381): 1039-1052. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01468-4.
[12] WANG LJ, LI MW, LIU YN, et al. Natural history and disease progression of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Peking Univ Health Sci, 2022, 54(5): 920-926. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2022.05.019.
王雷婕, 李明蔚, 刘燕娜, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染的自然病程特征[J]. 北京大学学报(医学版), 2022, 54(5): 920-926. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2022.05.019.
[13] 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 (version 2022)[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.
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]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(6): 401-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.06.001.
[14] KUMAR M, SARIN SK, HISSAR S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT[J]. Gastroenterology, 2008, 134(5): 1376-1384. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.075.
[15] HSU YN, PAN CQ, ABBASI A, et al. Clinical presentation and disease phases of chronic hepatitis B using conventional versus modified ALT criteria in Asian Americans[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(4): 865-871. DOI: 10.1007/s10620-014-3054-1.
[16] XU XQ, WANG H, SHAN S, et al. The impact of the definitions of clinical phases on the profiles of grey-zone patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Viruses, 2023, 15(5): 1212. DOI: 10.3390/v15051212.
[17] GAN QY, WANG JX, QIAN F, et al. Clinical and histological features of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone[J]. J Viral Hepat, 2023, 30(10): 803-809. DOI: 10.1111/jvh.13873.
[18] WANG J, YAN XM, ZHU L, et al. Significant histological disease of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2023, 57(5): 464-474. DOI: 10.1111/apt.17272.
[19] 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.
[20] TENG W, CHANG TT, YANG HI, et al. Risk scores to predict HCC and the benefits of antiviral therapy for CHB patients in gray zone of treatment guidelines[J]. Hepatol Int, 2021, 15(6): 1421-1430. DOI: 10.1007/s12072-021-10263-x.
[21] HUANG DQ, TRAN A, YEH ML, et al. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase[J]. Hepatology, 2023, 78(5): 1558-1568. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000459.
[22] JIANG B, WANG LJ, LIU H, et al. Association of HBV serological markers with host antiviral immune response relevant hepatic inflammatory damage in chronic HBV infection[J]. J Med Virol, 2024, 96(4): e29569. DOI: 10.1002/jmv.29569.
[23] WANG LJ, WANG J, ZHAO KY, et al. The relationship between viral replication and the severity of hepatic necroinflammatory damage changed before HBeAg loss in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(4): 381-388. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00378.
[24] XING TJ, ZHAO KY, LI WT, et al. Association between HBV viral load and severity of liver inflammation in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(9): 954-960. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230820-00061.
邢同京, 赵坤宇, 李文涛, 等. 慢性HBV感染者病毒DNA水平与患者肝组织炎症损伤程度的相关性研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(9): 954-960. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230820-00061.
[25] LIU X, WANG LJ, LU FM. A commentary on the natural disease progression sequence of chronic hepatitis B[J]. Diseases Research, 2024, 4(1): 1-2. DOI: 10.54457/DR.202401008.
[26] NARMADA BC, 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.
[27] BERT NL, 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.
[28] TSENG TC, CHIANG C, LIU CJ, et al. Low hepatitis B core-related antigen levels correlate higher spontaneous seroclearance of hepatitis B surface antigen in chronic hepatitis B patients with high hepatitis B surface antigen levels[J]. Gastroenterology, 2023, 164(4): 669-679.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.01.005.
[29] WU JY, HE JY, XU HM. Global prevalence of occult HBV infection in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Hepatol, 2024, 29(1): 101158. DOI: 10.1016/j.aohep.2023.101158.
[30] CHAN HLY, CHAN CK, HUI AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA[J]. Gastroenterology, 2014, 146(5): 1240-1248. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.044.
[31] LU FM, WANG J, CHEN XM, et al. The potential use of serum HBV RNA to guide the functional cure of chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2017, 25(2): 105-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.02.005.
鲁凤民, 王杰, 陈香梅, 等. 乙型肝炎病毒RNA病毒样颗粒的发现及其对抗病毒治疗临床实践的潜在影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(2): 105-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.02.005.

收稿日期：2024-08-04；**录用日期：**2024-08-21
本文编辑：王亚南

引证本文： LIU X, LI J, LU FM. The way is simple: A brief natural history of chronic hepatitis B virus infection and disease progression[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1741-1745.
刘新, 李嘉, 鲁凤民. 大道至简——简约慢性乙型肝炎疾病进展自然史建议[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1741-1745.