

乙型肝炎表面抗原清除后与疾病长期临床结局的关系

胡小小, 石小枫*

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2023年2月17日; 录用日期: 2023年3月14日; 发布日期: 2023年3月21日

摘要

早在《2015慢性乙型肝炎防治指南》中已明确指出, 慢性乙型肝炎的临床治愈已被作为理想的治疗终点。无论是表面抗原自发清除还是通过抗病毒治疗后实现的表面抗原清除, 一部分慢乙肝患者已经实现了乙肝的临床治愈, 但乙肝表面抗原清除并不是一劳永逸的, HBsAg清除的持久性及临床结局的改善相关研究有限, 本文旨在就血清HBsAg清除后的长期临床结局行综述。

关键词

慢性乙型肝炎, 临床治愈, HBsAg清除, 临床结局

Relationship between Hepatitis B Surface Antigen Clearance and Long-Term Clinical Outcomes

Xiaoxiao Hu, Xiaofeng Shi*

Department of Infection, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 17th, 2023; accepted: Mar. 14th, 2023; published: Mar. 21st, 2023

Abstract

As already stated in the 2015 Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B, clinical cure of chronic hepatitis B has been regarded as the ideal therapeutic endpoint. Some patients with chronic hepatitis B have achieved clinical cure of hepatitis B, whether it is spontaneous

*通讯作者。

文章引用: 胡小小, 石小枫. 乙型肝炎表面抗原清除后与疾病长期临床结局的关系[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4123-4128. DOI: 10.12677/acm.2023.133592

clearance of surface antigen or the clearance of surface antigen after antiviral treatment. However, hepatitis B surface antigen clearance is not permanent and relevant studies on the persistence of HBsAg clearance and improvement of clinical outcome are limited. This article aims to review the long-term clinical outcomes after serum HBsAg clearance.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Clinical Cure, HBsAg Clearance, Clinical Outcomes

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性乙型病毒性肝炎是由慢性乙型肝炎病毒持续感染引起的肝脏慢性炎症疾病,随着乙肝疫苗的广泛普及,全球乙型肝炎病毒感染率已较前明显下降[1]。然而,慢性乙型病毒性肝炎的感染仍是一个威胁全球的重大公共问题,可导致相当大的肝脏相关发病率和死亡率,已经严重影响到人类的健康。据世界卫生组织报道,世卫组织估计,2019年有2.96亿人患有慢性乙型肝炎,每年新增感染病例150万例,乙型肝炎估计导致820万人死亡,主要死于肝硬化和肝细胞癌(原发性肝癌)[2]。全球肝硬化和HCC患者中,由HBV感染引起的比例分别为30%和45%。我国肝硬化和HCC患者中,由HBV感染引起的比例分别为60%和80%[3]。现在,慢性乙型肝炎(CHB)的治疗目标已经不再局限于病毒抑制(即持续检测不到的HBVDNA水平)和乙型肝炎e抗原(HBeAg)的血清转换/丢失,在《2015慢性乙型肝炎防治指南》中已明确指出,对于部分适合的患者应尽可能追求CHB的临床治愈。一些患者已经实现了这一临床治疗目标。乙肝的临床治愈在《2015慢性乙型肝炎防治指南》中被首次提出,其定义是:停止治疗后获得持续的病毒学应答、HBsAg消失伴ALT恢复正常和肝脏组织学改善。该指南中明确指出,在治疗过程中,对部分适合的患者应尽可能追求CHB的临床治愈。大多数研究将HBsAg清除或转化后的复发定义为HBsAg或HBVDNA的复阳。由于HBsAg清除的持久性及临床结局的改善相关研究有限,本文旨在就血清HBsAg清除后的长期临床结局行综述。

2. 慢乙肝患者实现临床治愈的途径及其耐久性

2.1. 通过自发清除实现临床治愈

随着乙肝临床治愈概念的提出,人们对乙肝临床治愈关注度越来越高,越来越多的关于乙肝表面抗原自发清除相关的研究被报道,Yee等人发表了关于11,264名慢乙肝患者自发HBsAg血清清除随访研究中,结果显示:这些患者在没有任何抗病毒治疗的情况下,每年自发HBsAg清除率为1.31%,其中,值得我们注意的是在年龄 ≥ 55 岁、HBsAg < 100 IU/mL以及免疫不活跃的患者中,年血清清除率超过7%。因此总结出血清自发清除率的独立预测因子为男性、40岁及以上、HBeAg阴性、C基因型感染较B基因型感染、低水平的HBVDNA和HBsAg[4]。在谷口等人的一项队列研究中,纳入了1450名慢性乙型肝炎患者,在随访期间,41人实现了HBsAg血清清除率。HBsAg年血清清除率为1.30%/年,在单变量分析中,基线年龄 ≥ 50 岁,低HBsAg水平和低HBVDNA水平与HBsAg血清清除率显著相关。多因素分析表明,HBsAg水平和HBVDNA水平(而不是年龄)与HBsAg血清清除率独立相关。这与Yee的研究结

果相同[5]。然而, 在 Zhu 等人基于 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者的前瞻性人群队列研究中, 共纳入了 2997 名 HBV 感染患者, 在所有受试者中有 348 人实现了 HBsAg 的清除, 结果显示 HBsAg 的年自发清除率高达 3.31% [6]。与 Yee 及谷口报道的研究相比, 这一比率明显较高, 与前两个研究不同的是, 此研究是在基于 HBeAg 阴性为前提的患者中进行, 这与前文 Yee 实验中与 HBeAg 阳性患者相比, HBeAg 阴性患者自发 HBsAg 血清清除的几率更高这一结果相吻合。因此, 根据纳入患者的特征不同(其年龄、性别、HBV-DNA、HBsAg 水平等), 对各项研究的 HBsAg 的清除率有着显著的影响, 这也许是不同研究中所呈现出的不同 HBsAg 清除率的根本原因。

2.2. 通过服用核苷类似物实现临床治愈

核苷类似物(NA)作为抗病毒药物可长期抑制病毒复制, 但目前使用 NA 类药物的患者很少能实现 HBsAg 血清清除[7]。关于 NA 治疗后 HBsAg 清除率的相关研究相对较少, Xu 等人在 2021 年发布的一项国际多中心队列研究中, 针对在没有基线癌症的情况下开始 ETV 或 TDF 治疗的慢性乙型肝炎患者。观察患者 HBsAg 血清清除率, 此项研究共纳入 4769 名患者, 中位随访时间为 5.16 年。结果显示: 58 例患者出现 HBsAg 清除率, 10 年累计发病率为 2.11%, 其年发病率只有非常低的 0.22% [8]。在 Gian 的以一项回顾性研究中, 招募了 101 名接受 NA 治疗的 CHB 患者(HBeAg 阴性, $n = 86$)。接受 1 年 NA 治疗后 11 名患者失去了 HBsAg (年发病率 = 1.8%)。这比与 Xu 的清除率明显升高。此外在此实验中, 观察到基线 HBsAg 值 $< 2.00 \text{ Log IU/mL}$ 与接受 ETV 或 TDF 治疗的 CHB 患者队列中的 HBsAg 丢失显著相关 [9]。甚至, Fumitaka 等人回顾性评估了 1094 名慢性乙型肝炎和肝硬化患者, 在此项研究中, 作者计算了 10 年内的累计血清清除率, 1~10 年的血清清除率分别为 0.2%、1.0%、1.6%、2.5%、2.9%、3.1%、3.3%、3.3%、3.7%和 3.7%。在此实验中, 也同样提到: 较低的 HBsAg 基线水平和 hbeag 阴性患者对于 HBsAg 清除率起着至关重要的作用[10]。总体而言, NA 治疗后的年清除率在 0.22%~1.8%之间, 并且, 随着治疗时间的延长, 慢乙肝患者的 HBsAg 清除率逐渐增加, NA 治疗后 10 年的 HBsAg 累积清除率可达 2.11%~3.7%。

2.3. 通过单独或联合使用干扰素实现临床治愈

由于普通干扰素(IFN- α)半衰期较短, 需要每周三次肌肉注射, 或隔日肌肉注射。这是许多病人难以长期坚持使用普通干扰素治疗的原因, 而长效干扰素(pegIFN- α)是在干扰素的基础上加用了聚乙二醇。药物半衰期延长, 只需要每周一次皮下注射, 且 PegIFN- α 相较于普通 IFN- α 能取得相对较高的 HBeAg 血清转换率、HBV DNA 抑制及生化学应答率[11], 遂目前大部分患者可接受使用 PegIFN- α 作为实现乙肝临床治愈的主要途径。在 ZHOU 的一项随机对照试验中, 在单独接受 peg-IFN 治疗的 HBeAg 阳性患者中, 高达 36.3%的患者在免治疗随访期间表现出 HBsAg 丢失, 相较于前文 NA 类药物的 HBsAg 丢失率明显增加[12]。APASL 乙型肝炎管理临床实践指南建议将 PegIFN 和具有强效病毒抑制的 NA 作为首选抗病毒治疗, 而 Peg-IF 的使用可抑制乙肝病毒(HBV)蛋白合成并减少肝内共价闭合环状 DNA (cccDNA), 从而诱导乙型肝炎表面抗原(HBsAg)丢失而实现临床治愈[13]。尽管口服 NA 类药物有效抑制了乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎患者的病毒复制, 但 HBeAg/HBsAg 丢失或血清转换率仍然很低[7]。许多研究人员试图使用各种组合来提高疗效, 例如“联合序贯治疗、联合后换用治疗、加用治疗”等[14]。而在 Sang 的一项随机对照试验中, 740 名慢性乙型肝炎患者被随机分配接受以下四种治疗方式: TDF + Peg-IFN 联合使用 48 周, TDF + Peg-IFN 使用 16 周后单独使用 TDF 至 32 周, 单独使用 TDF 120 周, 或单独使用 Peg-IFN 48 周(D 组)。在 72 周时, 联合使用 48 组中的受试者中有 9.1%的受试者实现了 HBsAg 清除, 联合使用两种药物后再单独使用 TDF 至 32 周的受试者中有 2.8%的受试者实现了 HBsAg 清除,

单独使用 Peg-IFN 的受试者也有 2.8% 的受试者实现了 HBsAg 清除, 而在单独使用 TDF 的受试者中暂未观察到 HBsAg 清除。这些结果表明, 仅在 Peg-IFN 治疗时出现 HBsAg 清除率, 且在 TDF + PegIFN 联合治疗 48 周的患者中清除率最高[15]。而在 2018 发表的一项随机、多中心研究中显示, 在短期(24 周)内, 单独使用干扰素组的患者与干扰素联合 ETV 序贯治疗的患者其 HBsAg 清除率无明显差异[16] [17]。以上实验由于不同特征的患者、不同的疗程和不同的治疗策略, 清除率在每个实验中均存在一定的差异。总而言之, 干扰素总体 HBsAg 清除率显著高于自发清除和 NA 单药治疗的 HBsAg 清除率, 且 NA 和 PegIFN 联合治疗比 PegIFN 单独治疗的 HBsAg 水平下降幅度更大[18]。但 Peg-IFN α 所带来的副作用和经济负担对于许多患者来说也是其拒绝使用干扰素的首要原因。因此, 使用 Peg-IFN 作为治疗手段时应更加个体化, 而不是拘泥于一个固定的疗程。把临床治愈作为目标, 根据不同的患者制定不同的疗程可提高治疗效果, 从而使患者获得更高的效益。

3. 慢乙肝患者实现临床治愈后的临床结局

HBsAg 丢失的优势可以从自发或药物治疗引起的 HBsAg 血清清除中获得持续的 DNA 抑制从而降低肝癌的风险。对于追求 HBsAg 血清清除这一目标来说, 其根本目的是为了降低 HCC 的发生风险和改善预后。据报道, 自发性 HBsAg 丢失后患者的长期预后, 无论是代偿或失代偿期肝硬化乃至肝癌可明显改善[19] [20]。然而, 在既往一项替诺福韦和阿德福韦酯 48 周随机双盲比较实验中发现 HBsAg 丢失与肝硬化改善无关[21], 这表明需要更长时间的随访来证明 HBsAg 丢失与肝硬化改善这一益处。

2010 年的一项前瞻性研究表明, 相较于仅实现 HBV DNA 抑制和 HBeAg 血清转化的患者的 HCC 发病率: 195.7/100,000 人/年, HBsAg 清除后的 HCC 发病率为 36.8/100,000 人/年。实现 HBsAg 清除后可明显降低 HCC 的发病率[22]。同时, 在 1997 年至 2012 年期间的一项回顾性研究中, 随访了 3464 例已实现 HBsAg 清除的患者, 其中 19 例患者发生肝细胞癌(年率: 0.55%)。并发现肝硬化、男性和 HBsAg 血清清除时的年龄 ≥ 50 岁与 HBsAg 清除后发生肝细胞癌独立相关。肝硬化患者和无肝硬化患者的肝细胞癌年发病率估计分别为 2.85% 和 0.29%。在非肝硬化患者中, 男性患者的肝细胞癌年发病率高于女性(分别为 0.40% 和 0%), 并且所有肝细胞癌都是在 50 岁以后发生的[23]。无论是自发性还是药物治疗所发生的 HBsAg 清除在大部分患者中是持久的, 发生 HBsAg 清除后, 随着时间的延长, 大多数患者可产生抗-HBs。并且, 使用干扰素抗病毒患者与使用 NA 治疗或自发性 HBsAg 丢失的患者相比, 其产生的抗 HBs 似乎更高[24]。

同时在最近的一项研究中, 表明了 HBsAg 清除与 HCC 患者肝切除术后的远期肝癌复发风险降低独立相关, 相比于持续 HBsAg 阳性者, HBsAg 清除者的术后肝癌远期复发风险降低了 38% [25]。据研究表明, 自发清除和 NA 药物清除的 HCC 发生率并无明显差异[26] [27]。因此, 综合以上研究, 与 HBsAg 阳性患者相比, 实现 HBsAg 清除的患者具有更佳的预后。HBsAg 的清除可使肝脏的生化指标、病毒复制和肝脏纤维化的改善, 并显著降低 HCC 的风险。然而, 实现了 HBsAg 清除后并不是一劳永逸的, 虽然表面抗原清除后的 HCC 发生率可明显下降, 但在已清除的患者中, HCC 仍有可能发生。在 KIM 的研究中已指出在实现 HBsAg 清除后的患者 HCC 相关的危险因素包括肝硬化、男性、HBsAg 清除时年龄 ≥ 50 岁。对于有以上一种或多种危险因素的高危患者在实现乙肝临床治愈后更应该提高警惕, 仍然需要定期复查, 复查频率目前暂无一个统一的建议。以上危险因素更加表明, 在病程早期, 且没有肝硬化的情况下, 实现 HBsAg 清除后可获得更好的收益。

4. 讨论

因 HBsAg 丢失后可使肝硬化及 HCC 发展风险明显降低, 慢性肝炎的功能性治愈对于目前来说是我

们追求的首要目标,也是实现全球消除乙型病毒性肝炎的一大步飞跃。就目前研究来看,无论是自动清除还是NA药物干预,HBsAg清除发生率都非常低,但在Peg-IFN的治疗中,其HBsAg清除率较前两种方式有明显的提升,核苷类似物联合Peg-IFN或Peg-IFN的附加或治疗甚至会带来更高的HBsAg清除率。在实现了HBsAg丢失的患者可使HCC发生率明显降低这一基础上,我们更加需要强调早期无肝硬化的患者尽可能获得HBsAg血清清除的重要性。

令人惋惜的是,虽然干扰素的面世使得HBsAg清除率明显提升,但大多数感染者想要实现功能性治愈仍然是一个难以达到的终点,这使我们需要迫切研发全新的高效并且安全的抗病毒药物,旨在全面提高所有慢性乙型肝炎感染者的临床治愈。我们可以相信,在未来将有更多的新型药物可以使更多的慢性乙型肝炎感染者患者实现临床治愈。

参考文献

- [1] Zhao, H., Zhou, X. and Zhou, Y.H. (2020) Hepatitis B Vaccine Development and Implementation. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **16**, 1533-1544. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1732166>
- [2] World Health Organization Hepatitis B/Detail/Fact Sheets/News Room/Home. June 24 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- [3] Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., et al. (2012) Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, **380**, 2095-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- [4] Yeo, Y.H., Tseng, T.C., Hosaka, T., et al. (2020) Incidence, Factors, and Patient-Level Data for Spontaneous HBsAg Seroclearance: A Cohort Study of 11,264 Patients. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **11**, e00196. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000196>
- [5] Taniguchi, H., Iwasaki, Y., Aimi, M., et al. (2020) Clinical Features of Chronic Hepatitis B Patients with Low Hepatitis B Surface Antigen Levels and Determinants of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance. *JGH Open*, **4**, 698-706. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12321>
- [6] Zhu, L., Zhai, X., Wang, Q., et al. (2018) Incidence and Determinants of Spontaneous Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance and Seroconversion in Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Infection Patients: A Population-Based Prospective Cohort. *Journal of Viral Hepatitis*, **25**, 1588-1598. <https://doi.org/10.1111/jvh.12978>
- [7] Heathcote, E.J., Marcellin, P., Buti, M., et al. (2011) Three-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*, **140**, 132-143. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.011>
- [8] Hsu, Y.C., Yeh, M.L., Wong, G.L.H., et al. (2021) Incidences and Determinants of Functional Cure during Entecavir or Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B. *The Journal of Infectious Diseases*, **224**, 1890-1899. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab241>
- [9] Caviglia, G.P., Troshina, Y., Garro, E., et al. (2021) Usefulness of a Hepatitis B Surface Antigen-Based Model for the Prediction of Functional Cure in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection Treated with Nucleos (t) Ide Analogues: A Real-World Study. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, 3308. <https://doi.org/10.3390/jcm10153308>
- [10] Suzuki, F., Hosaka, T., Suzuki, Y., et al. (2019) Long-Term Outcome of Entecavir Treatment of Nucleos (t) Ide Analogue-Naïve Chronic Hepatitis B Patients in Japan. *Journal of Gastroenterology*, **54**, 182-193. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1502-y>
- [11] Zhao, H., Kurbanov, F., Wan, M.B., et al. (2007) Genotype B and Younger Patient Age Associated with Better Response to Low-Dose Therapy: A Trial with Pegylated/Nonpegylated Interferon- α -2b for Hepatitis Be Antigen—Positive Patients with Chronic Hepatitis B in China. *Clinical Infectious Diseases*, **44**, 541-548. <https://doi.org/10.1086/511042>
- [12] Zhou, Y., Yan, R., Ru, G.Q., et al. (2019) Pegylated-Interferon Consolidation Treatment versus Nucleos (t) Ide Analogue Consolidation Treatment in Non-Cirrhotic Hepatitis B Patients with Hepatitis B e Antigen Seroconversion: An Open-Label Pilot trial. *Hepatology International*, **13**, 422-430. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09957-0>
- [13] Sarin, S.K., Kumar, M., Lau, G.K., et al. (2016) Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B: A 2015 Update. *Hepatology International*, **10**, 1-98. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
- [14] 宁琴, 陈良, 陈新月, 等. 慢性乙型肝炎临床治愈(功能性治愈)专家共识[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(4): 241-252.
- [15] Ahn, S.H., Marcellin, P., Ma, X., et al. (2018) Hepatitis B Surface Antigen Loss with Tenofovir Disoproxil Fumarate

- plus Peginterferon alfa-2a: Week 120 Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, **63**, 3487-3497. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5251-9>
- [16] Jun, D.W., Ahn, S.B., Kim, T.Y., *et al.* (2018) Efficacy of Pegylated Interferon Monotherapy versus Sequential Therapy of Entecavir and Pegylated Interferon in Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B Patients: A Randomized, Multicenter, Phase IIIb Open-Label Study (POTENT Study). *Chinese Medical Journal*, **131**, 1645-1651. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.235880>
- [17] 喻一奇, 陈少隆, 张文宏. 核苷和核苷酸类药物联合聚乙二醇干扰素治疗慢性乙型肝炎的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1513-1519.
- [18] Yoshida, K., Enomoto, M., Tamori, A., *et al.* (2021) Combination of Entecavir or Tenofovir with Pegylated Interferon- α for Long-Term Reduction in Hepatitis B Surface Antigen Levels: Simultaneous, Sequential, or Add-On Combination Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 1456. <https://doi.org/10.3390/ijms22031456>
- [19] Zhou, K., Contag, C., Whitaker, E., *et al.* (2019) Spontaneous Loss of Surface Antigen among Adults Living with Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review and Pooled Meta-Analyses. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **4**, 227-238. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30308-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30308-X)
- [20] Kim, G.A., Lim, Y.S., An, J., *et al.* (2014) HBsAg Seroclearance after Nucleoside Analogue Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B: Clinical Outcomes and Durability. *Gut*, **63**, 1325-1332. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305517>
- [21] Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., *et al.* (2013) Regression of Cirrhosis during Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B: A 5-Year Open-Label Follow-Up Study. *The Lancet*, **381**, 468-475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)
- [22] Kaur, S.P., Talat, A., Karimi-Sari, H., *et al.* (2022) Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus-Infected Patients and the Role of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg). *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 1126. <https://doi.org/10.3390/jcm11041126>
- [23] Kim, G.A., Lee, H.C., Kim, M.J., *et al.* (2015) Incidence of Hepatocellular Carcinoma after HBsAg Seroclearance in Chronic Hepatitis B Patients: A Need for Surveillance. *Journal of Hepatology*, **62**, 1092-1099. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.031>
- [24] Alawad, A.S., Auh, S., Suarez, D., *et al.* (2020) Durability of Spontaneous and Treatment-Related Loss of Hepatitis B s Antigen. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 700-709.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.018>
- [25] Yoo, S., Kim, J.Y., Lim, Y.S., *et al.* (2022) Impact of HBsAg Seroclearance on Late Recurrence of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection. *Journal of Hepatology*, **77**, 939-946. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.014>
- [26] Choi, J., Yoo, S. and Lim, Y.S. (2021) Comparison of Long-Term Clinical Outcomes between Spontaneous and Therapy-Induced HBsAg Seroclearance. *Hepatology*, **73**, 2155-2166. <https://doi.org/10.1002/hep.31610>
- [27] Yip, T.C.F., Wong, V.W.S., Tse, Y.K., *et al.* (2021) Similarly Low Risk of Hepatocellular Carcinoma after either Spontaneous or Nucleos (t) Ide Analogue-Induced Hepatitis B Surface Antigen Loss. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **53**, 321-331.