

# 核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的停药策略：现状与展望

晏军莲, 任红\*

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2026年3月28日; 录用日期: 2026年4月22日; 发布日期: 2026年4月28日

## 摘要

慢性乙型病毒性肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)持续感染引起的全球严重公共卫生问题,影响着全球约2.96亿人,每年导致约110万人死于肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌(HCC)等相关并发症。核苷(酸)类似物(NAs)作为当前CHB抗病毒治疗的主要药物之一,通过强效抑制病毒复制显著改善了患者预后,但长期治疗带来的经济负担、潜在副作用和患者依从性等问题使得停药策略成为临床关注焦点。本文系统综述了NAs治疗CHB的停药标准、预测指标、东西方人群差异、停药后管理及未来研究方向,旨在为临床医师制定个体化治疗方案提供循证医学依据,并探讨通过有限疗程实现功能性治愈的可能性。

## 关键词

慢性乙型肝炎, 乙型肝炎表面抗原, 核苷(酸)类似物, 停药策略, 功能性治愈

# Withdrawal Strategies of Nucleos (t) Ide Analogues in the Treatment of Chronic Hepatitis B: Current Status and Prospects

Junlian Yan, Hong Ren\*

Department of Infectious Disease, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 28, 2026; accepted: April 22, 2026; published: April 28, 2026

## Abstract

Chronic viral hepatitis B (CHB) is a serious global public health problem caused by persistent

\*通讯作者。

文章引用: 晏军莲, 任红. 核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的停药策略: 现状与展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 5058-5068. DOI: 10.12677/acm.2026.1641779

hepatitis B virus (HBV) infection, affecting about 296 million people worldwide and leading to about 1.1 million deaths each year from cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma (HCC) and other related complications. Nucleos (t) ide analogues (NAs), as one of the main drugs for CHB antiviral therapy, have significantly improved the prognosis of patients by strongly inhibiting viral replication. However, the economic burden, potential side effects, and patient compliance caused by long-term treatment have made the withdrawal strategy become a clinical focus. This article systematically reviews the withdrawal criteria, predictors, differences between eastern and western populations, post-withdrawal management, and future research directions of NAs for CHB treatment, aiming to provide evidence-based medical basis for clinicians to formulate individualized treatment plans and explore the possibility of achieving functional cure through limited treatment courses.

## Keywords

Chronic Hepatitis B, Hepatitis B Surface Antigen, Nucleos (t) Ide Analogues (NAs), Withdrawal Strategies, Functional Cure

Copyright © 2026 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

慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)仍然是全球公共卫生的重大挑战, 据世界卫生组织(WHO)估计, 全球约有 2.96 亿人患有慢性 HBV 感染, 每年导致约 110 万人死于肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌(HCC)等相关终末期肝病[1]。HBV 感染的自然史复杂多变, 从免疫耐受期、免疫清除期、低复制期到再活动期[2][3], 不同阶段的疾病进展风险和临床管理策略存在显著差异。在缺乏有效治疗的情况(不规范治疗)下, 约 15%~40% 的 CHB 患者会发展为肝硬化、肝衰竭或 HCC 等严重并发症[4]。

## 2. 抗病毒治疗

抗病毒治疗是 CHB 管理的核心策略, 目前临床主要使用两类药物: 核苷酸类似物(NA)以及干扰素(包括普通干扰素和聚乙二醇干扰素  $\alpha$ ), 当前 WHO 指南推荐的一线 NAs 包括恩替卡韦(ETV)、替诺福韦酯(TDF)和丙酚替诺福韦(TAF)。大多数患者主要接受 NA 疗法治疗[5][6]。一线 NA 疗效显著、耐受性良好, 且具有较高的耐药遗传屏障。NA 治疗的目的是通过抑制 HBV 复制来减轻肝脏炎症, 从而减少纤维化和肿瘤发生。在 NA 治疗期间, HBV 治愈率非常低, HBsAg 消失率每年  $< 1\%$  [7], 而干扰素可实现有限疗程治疗, 但不良反应较大且应答率有限, 它的标准疗程为 48 周。据报道, 聚乙二醇干扰素治疗后乙肝病毒可达到临床治愈, 但治愈率不到 5%。治疗目标是在停药后实现长期病毒抑制; 总体而言, 实现这一目标的患者不到 25%, 在 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎(CHB)患者中更低。且干扰素治疗不良事件常见, 包括流感样症状、血细胞减少、神经精神问题和甲状腺功能障碍。由于长期疗效有限且存在耐受性问题, 聚乙二醇干扰素疗法仅用于少数特定患者。因此 NA 治疗需要长期进行, 本综述主要讨论此 NA 治疗的停药策略。

然而, NAs 治疗面临一个关键临床困境: 这类药物虽能有效抑制病毒复制, 但难以彻底清除肝细胞核内的共价闭合环状 DNA (cccDNA)——HBV 持续感染和复制的“模板”[8][9]。因此, 多数患者需要长期甚至终身服药以维持病毒学抑制, 这不仅带来沉重的经济负担, 还可能增加药物不良反应风险, 影响

患者生活质量与治疗依从性。长期 NUC 治疗期间 HBsAg 消失率很低[10], 2017 年一项发表在《Journal of Hepatology》的一项共纳入 4568 例血清 HBsAg 阳性患者的随访研究结果显示, 50 岁以下发生 HBsAg 阴转的患者比 50 岁及以上才发生 HBsAg 阴转的患者发生 HCC 的风险更低[11], 提示 CHB 患者越早达到 HBsAg 清除获益越大[1]。长期口服 NAs 的患者 HBsAg 血清学转换率为 0~4% [12] [13]。多项研究表明, 与继续治疗相比, 停药 NAs 可提高 HBsAg 清除率[10] [13]-[16]。NAs 不具有直接的免疫调节作用, 因此在 NAs 治疗期间很少出现 HBsAg 消失。在 NAs 治疗长期抑制 HBV 期间, 宿主免疫机制会对恢复的 HBV 复制做出有效反应。但免疫系统需要再次接触复制中的病毒才能发生免疫清除。因此, 与维持 NAs 治疗相比, 停用 NAs 可能更容易导致 HBsAg 消失[17]。

但是停用 NA 治疗会出现不同情况的发生: 病毒学复发定义为 HBV DNA 单次升高 > 2000 IU/mL。联合复发包括 ALT 水平 > 2 × ULN (生化复发)和病毒学复发。若在至少间隔 3 个月的两次或两次以上检测中均检测到病毒学复发, 则认为复发为持续性复发。若复发持续存在, 或经治疗医师认为需要立即再次治疗, 则认为复发具有临床意义[18]。

理解其中的免疫学原理将会充分理解停药所致免疫清除的原理: NAs (如恩替卡韦、替诺福韦)的作用是抑制病毒 DNA 聚合酶, 能快速降低血液中的病毒 DNA, 但对细胞内的共合环状 DNA (cccDNA)和表面抗原(HBsAg)载量影响有限。了解停药后病毒抗原如何刺激免疫通路为进一步加强理解停用 NAs 能更容易导致 HBsAg 消失, 停药后病毒会迅速反弹, 病毒的抗原(HBsAg、HBcAg 等)再现会唤醒之前被“麻痹”的免疫系统。以下是这一过程的详细免疫通路, 分阶段描述:

## 2.1. 第一阶段: 病毒反弹与抗原暴露

### 2.1.1. 撤药触发

口服 NAs 停药后, 肝细胞内原有的 cccDNA 转录模板迅速重启, 开始大量产生病毒蛋白和新的病毒颗粒。

### 2.1.2. 抗原负荷激增

血液和肝细胞表面呈现的乙肝表面抗原、乙肝核心抗原(HBcAg)等病毒抗原浓度短时间内急剧增加。

## 2.2. 第二阶段: 先天免疫系统的识别(危险信号)

模式识别受体(PRRs)识别: 肝内的巨噬细胞、树突状细胞通过 Toll 样受体等, 识别病毒核酸和抗原, 将其视为外来的“危险信号”。

炎症因子释放: 这些细胞被激活后, 开始释放 I 型干扰素和促炎细胞因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ )。这构成了肝炎发作的“发热”阶段, 即肝脏开始出现炎症[19]。

## 2.3. 第三阶段: 适应性免疫系统的唤醒(核心环节)

这是清除感染肝细胞的主要步骤, 也是导致 ALT 升高的直接原因。

### 2.3.1. 抗原提呈与 T 细胞活化

摄取: 树突状细胞等抗原提呈细胞摄取坏死的肝细胞碎片或游离的病毒抗原。

迁移与呈递: 它们迁移至淋巴结, 通过主要组织相容性复合体(MHC)分子将病毒抗原片段呈递给初始 T 细胞。

共刺激信号: 停药导致的强烈炎症环境, 打破了 T 细胞原有的耗竭状态。在共刺激分子作用下, HBV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 细胞被重新激活并大量扩增。

### 2.3.2. 细胞毒性 T 淋巴细胞攻击肝细胞

归巢: 活化的 CD8<sup>+</sup> T 细胞通过趋化因子引导, 进入肝脏。

识别: T 细胞受体识别肝细胞表面 MHC-I 类分子提呈的病毒抗原肽。这里有个关键点: NAs 停药后, 病毒复制增强, 肝细胞表面呈现的 HBcAg 等抗原表位密度显著增加, 使肝细胞更容易被 T 细胞发现和锁定。

杀伤: CD8<sup>+</sup> T 细胞通过释放穿孔素和颗粒酶, 直接穿孔导致感染肝细胞凋亡; 同时通过 Fas/FasL 途径诱导细胞死亡[20]-[22]。

### 2.3.3. B 细胞与抗体应答

HBsAg 再现: 停药后大量产生的表面抗原会刺激 B 细胞产生更多的乙肝表面抗体。当抗体遇到抗原时, 会形成免疫复合物。在部分爆发性肝炎患者中, 这可能是加重损伤的因素之一[21]。

## 2.4. 第四阶段: 临床结局(肝炎发作的双刃剑)

病毒清除: 免疫系统成功清除被感染的肝细胞, 可能导致 HBeAg 血清学转换甚至 HBsAg 消失, 这是追求的理想终点。

肝脏损伤: 如果免疫攻击过于猛烈, 大量肝细胞坏死, 可导致肝功能失代偿, 甚至肝衰竭[23]。

免疫调节: 攻击平息后, 调节性 T 细胞(Treg)会介入, 防止过度免疫损伤[24]。

令人担忧的是, 不规范的停药可能导致病毒学反弹和临床复发, 严重者甚至诱发肝衰竭[25] [26]。

在此背景下, 科学合理的停药策略成为 CHB 临床管理的研究热点与难点。理想的停药时机应平衡以下因素: 实现持久免疫控制的可能性、停药后复发的风险、长期治疗的经济毒性以及患者个体特征等。近年来, 随着对 HBV 感染自然史认识的深入和新型生物标志物的发现, NAs “有限疗程”的治疗理念逐渐受到重视——即在特定条件下, 通过有计划地停止 NAs 治疗, 利用宿主免疫系统的“反弹效应”促进 HBsAg 清除, 实现功能性治愈(定义为 HBsAg 消失, 伴或不伴抗-HBs 出现, HBV DNA 持续检测不到, 肝功能正常) [16] [27] [28]。国际指南一致认为, HBsAg 消失是一个重要终点[5] [6] [29]。

本综述将系统梳理当前 NAs 治疗 CHB 的停药标准与临床实践, 分析影响停药结局的预测因素, 探讨东西方人群在停药策略上的差异, 并提出停药后监测与管理建议, 最后展望未来研究方向, 旨在为临床医师制定个体化治疗方案提供循证依据, 推动 CHB 治疗从“无限期抑制”向“有限疗程治愈”的范式转变。

## 3. NAs 治疗 CHB 的停药标准演变与现状

核苷(酸)类似物(NAs)的停药标准在过去二十年中经历了显著演变, 反映了对慢性乙型肝炎(CHB)自然史认识的深化和临床证据的积累。早期的停药建议相对宽松, 主要基于 HBeAg 血清学转换或 HBV DNA 抑制等短期指标, 但随着长期随访数据显示高复发率, 各指南逐渐趋向更为保守的立场。当前停药标准的制定需综合考虑患者基线特征(如 HBeAg 状态、肝硬化存在与否)、治疗应答情况以及停药后的监测条件等多重因素, 体现了 CHB 管理的个体化理念。

## 4. 国际指南的停药建议比较

2012 年前的早期指南对 NAs 停药持相对乐观态度。例如, 亚太肝病学会(APASL)2008 年指南建议, HBeAg 阳性患者在获得 HBeAg 血清学转换且 HBV DNA 检测不到后巩固治疗至少 6 个月可考虑停药; 而 HBeAg 阴性患者则需在 HBV DNA 检测不到后巩固治疗至少 12 个月。然而, 后续研究发现按此标准停药后病毒学复发率高达 74.2%~91.4%, 促使各学术组织修订了更为严格的停药建议。

现行国际指南对 NAs 停药采取了更为谨慎的态度。根据 2022 年版中国《慢性乙型肝炎防治指南》:

- HBeAg 阳性患者: 总疗程建议至少 4 年, 在达到 HBV DNA 低于检测下限、ALT 恢复正常、实现 HBeAg 血清学转换后, 需再巩固治疗至少 3 年(每隔 6 个月复查一次), 若仍保持不变方可考虑停药。延长巩固治疗时间可显著降低复发风险, 有研究显示巩固治疗 3 年比 1 年的复发率降低约 50%。

- HBeAg 阴性患者: 需达到更为严格的 HBsAg 消失且 HBV DNA 检测不到, 并再巩固治疗 1.5 年(至少 3 次复查, 每次间隔 6 个月)仍保持不变时, 才可考虑停药。这一标准明显高于 HBeAg 阳性患者, 反映了 HBeAg 阴性 CHB 停药后更高的复发风险(1 年复发率高达 90%)。

值得注意的是, 肝硬化患者的停药策略截然不同。WHO 指南强烈建议具有临床证据(或成人 APRI 评分 >2)的肝硬化患者需要终身 NAs 治疗, 因为停药后 HBV 再活动可能引发严重的急性肝衰竭。2023 年发表在《Gastroenterology》的一项多中心队列研究, 纳入了病毒学抑制、治疗结束(EOT)后乙肝 e 抗原(HBeAg)阴性的慢性乙型肝炎(CHB)患者, 这些患者停止了核苷(酸)代谢物(NA)治疗(n = 1557), 结果发现肝硬化患者的肝功能失代偿率较高[14]。

## 5. 基于 HBsAg 水平的停药新策略

近年来, 随着大量研究证实治疗结束时 HBsAg 水平与停药后结局密切相关, 基于 HBsAg 定量的停药策略逐渐受到重视。2023 年发表在《Gastroenterology》的一项多中心队列研究发现白人和治疗结束时 HBsAg 水平 < 100 IU/mL 的患者的 HBsAg 消失率较高。在 48 个月的随访中, 治疗结束时 HBsAg 水平 < 1000 IU/mL 的白人和 HBsAg 水平 < 100 IU/mL 的亚裔具有较高的 HBsAg 消失预测概率(>30%) [14]。这种差异可能与 HBV 基因型、感染途径和持续时间等因素有关, 提示需要制定种族特异性的停药标准。2025 年一篇发表在《Journal of Hepatology》年会上报告的 RETRACT-B 研究(纳入 1552 例患者)显示, NAs 停药后 5 年 HBsAg 消失率为存在显著异质性: HBsAg < 100 IU/mL 的患者 HBsAg 消失率高达 44.9%, HBsAg 为 100~1000 IU/mL 为 12.7%, 而 HBsAg > 1000 IU/mL 者仅为 1%。但是均发现在 EOT HBsAg 水平 < 100 IU/mL 的患者中, 无论种族如何, 停药发生肝脏疾病发作概率更低, 获得 HBsAg 丧失的可能性最高[30]。许多学者提出风险分层停药策略: 对于治疗结束时 HBsAg < 100 IU/mL 的 selected 患者(非肝硬化、密切监测条件好), 可考虑停药以追求功能性治愈; 而 HBsAg 较高者则应继续治疗。

### 特殊人群的停药考量

临床实践还需考虑多种特殊情况的停药策略:

联合/序贯干扰素治疗者: 对于接受 NAs 联合聚乙二醇干扰素  $\alpha$  (Peg-IFN $\alpha$ ) 治疗并获得临床治愈(HBsAg 消失)的患者, 可考虑停药。我国开展的一些研究项目, 如“珠峰项目”、“乙肝脱帽项目”等表明, 符合“优势人群”标准(年轻、基线 HBsAg 低、ALT 高、非母婴传播)的 CHB 患者通过优化治疗方案, 临床治愈率可达 30% 以上, 总疗程一般不超过 2 年[31]。

- 免疫耐受期孕产妇: 仅为预防母婴传播而接受抗病毒治疗的 HBsAg 阳性孕妇(HBV DNA >  $2 \times 10^5$  IU/mL), 若年龄 < 30 岁、无肝硬化或肝癌家族史、肝功能持续正常, 可在分娩后立即或继续服药 1~3 个月后停药[1] [32] [33]。

合并其他疾病治疗者: 因接受化疗、免疫抑制剂等治疗而预防性使用 NAs 的 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性者, 在完成原发病治疗后, 需根据风险分层决定停药时机: 普通免疫抑制治疗结束后继续 NAs 6~12 个月; 而接受 B 细胞单克隆抗体或造血干细胞移植者则需延长至 18 个月以上[1]。

这一表 1 反映了当前国际指南在 NAs 停药问题上的在不同指南的共识与分歧[1] [5] [6] [29] [34]。总体而言, 随着对 HBsAg 定量价值认识的深入, 探索慢性乙肝有限疗程策略正逐渐成为 CHB 治疗的新范式——即在严格筛选的患者中, 通过有计划地停止 NAs 治疗, 利用免疫重建机会实现功能性治愈, 避免

不必要的长期治疗。然而, 这一策略的成功实施依赖于精准的预后预测和严密的停药后监测, 这正是当前研究的重点方向。

**Table 1.** Comparison of the current main guidelines on the recommendation of NAs withdrawal  
**表 1.** 当前主要指南对 NAs 停药的推荐比较

患者类型	中国指南 (2022)	EASL 指南 (2025 年)	APASLA 指南 (2015)	AASLD 指南 (2018)	WHO 指南
HBsAg 阳性	建议大多数患者需要长期用药, 最好至 HBsAg 消失再停药。如因各种原因希望停药, 治疗 1 年 HBV DNA (-) + ALT 正常 + HBeAg 血清学转换后巩固 ≥ 3 年(每隔 6 个月复查 1 次)仍保持不变, 且 HBsAg < 100 IU/ml, 可尝试停药, 总疗程 ≥ 4 年	类似中国指南, 但强调 HBsAg 水平的作用	至少 1 年后停止治疗, 但最好在 HBeAg 血清学转换、HBV DNA (-) 且 ALT 水平持续正常后再进行 3 年的额外治疗	HBV DNA (-) + ALT 正常 + HBeAg 血清学转换后巩固 ≥ 12 月	HBeAg 血清学转换或 HBsAg 持续消失且完成至少一年额外治疗
HBsAg 阴性	HBsAg 消失和/或出现抗-HBs + HBV-DNA (-)后巩固 ≥ 6 个月	可考虑 HBsAg < 100 IU/ml + 其他满足条件停药	(1) 抗-HBs 血清学转换后 HBsAg 消失, 或至少 12 个月的 HBsAg 清除巩固期后停药; 或(2) 治疗至少 2 年后, 且三次间隔 6 个月的复查 HBV DNA 均检测不到	HBsAg 消失	<b>无法进行 HBV DNA 检测:</b> 对于有证据表明 HBsAg 持续消失且完成至少一年额外治疗的患者, 无论之前的 HBeAg 状态如何, 都可以考虑停止核苷(酸)类似物治疗
肝硬化	终身治疗	终身治疗	终身治疗	终身治疗	终身治疗
停药后监测	前 3 个月内应每月检测 1 次肝脏生物化学指标、乙型肝炎血清病毒学标志物和 HBVDNA 定量; 之后每 3 个月检测 1 次, 1 年后每 6 个月检测 1 次	至少每 3 个月监测一次, 持续时间 1 年	前 3 月, 每月监测, 之后每 3~6 个月监测	至少每 3 个月监测一次, 持续时间 1 年	前 3 个月每月检测一次 ALT 和 HBV DNA, 然后在第一年每 3 个月检测一次

## 6. 停药后结局的预测因素与生物标志物

精准预测 NAs 停药后的临床结局是慢性乙型肝炎管理中的关键挑战, 也是实现个体化停药策略的科学基础。大量研究表明, 停药后的病毒学复发(VR, 定义为 HBV DNA > 2000 IU/mL)、临床复发(CR, HBV DNA > 2000 IU/mL 伴 ALT 升高超过 2 倍正常值上限)和 HBsAg 清除率存在显著个体差异且与患者的年龄、性别、使用 NA 类型、EOTHBsAg 水平、血清总抗-HBc 水平、HBcrAg 水平、停药前 HBVDNA 和 HBVRNA 水平等相关, 这促使研究者探索各种预测标志物, 以期在停药前就能识别可能获益或高风险的患者群体。理想的预测指标应具备高灵敏度、特异度, 并且易于在临床实践中推广使用[30] [35] [36]。

## 7. 传统预测指标的价值与局限

HBsAg 状态长期以来被视为重要的预测因素。多项研究证实, HBsAg 阴性患者停药后的复发率显著高于 HBsAg 阳性且获得血清学转换者[37]。HBsAg 血清学转换基于对抗 HBV 免疫力的恢复。Chaung 等人称, 在 HBsAg 血清转换和完全病毒抑制后停止治疗的患者中, 90% 会出现复发性病毒血症。因此认为

HBeAg 血清转换可能不是许多患者的持久治疗终点。尽管达到并维持了 HBeAg 血清转换,但在停用 NUC 后仍有复发风险[38] [39]。

治疗持续时间是另一个传统预测指标。中国指南要求 HBeAg 阳性患者总疗程至少 4 年, HBeAg 阴性患者需达到 HBsAg 消失后再巩固 6 个月。研究表明, NAs 治疗时间与停药后持久应答呈正相关,尤其是巩固治疗期更为关键。一项系统综述发现, 巩固治疗延长至 3 年以上可降低持续病毒学复发的风险,并增加 HBsAg 消失的可能性[40]。HBeAg 血清转换主要依赖于宿主对 HBV 的免疫应答[41]。这可能与延长治疗有助于免疫重建有关——长期病毒抑制减轻了肝脏炎症, 降低了 HBV 特异性 T 细胞的耗竭程度[42]。

2022 年《Journal of Hepatology》发表的一篇文章(纳入 1216 例患者)显示将 HBsAg 和 HBcrAg 水平结合起来可提高 HBsAg 消失的预测效果, 在 HBsAg > 100 IU/ml 且可检测到 HBcrAg 的患者中, HBsAg 消失的概率极低[10]。

然而, 这些传统指标预测效能有限, 难以满足临床精准决策的需求。例如, 即使按照最严格标准停药, HBeAg 阴性患者 1 年复发率可仍高达 45% 以上。这促使研究者转向更先进的生物标志物, 尤其是能够反映肝内 cccDNA 活性和宿主免疫状态的指标。

## 8. 新兴生物标志物的预测价值

血清 HBsAg 定量已成为当前最具临床实用性的预测指标。大量证据表明, 治疗结束时 HBsAg 水平与停药后结局密切相关。一个国际上的 2025 年的荟萃分析(64 项研究, 9867 例患者)显示, CHB 患者停药时 HBsAg < 100 IU/mL 组的 HBsAg 消失率为 23%, 而 HBsAg ≥ 100 IU/mL 组仅 11%。这种关联可能反映了 HBsAg 水平与肝内 cccDNA 储量及转录活性的相关性——HBsAg 越低, 残留病毒库越有限, 免疫控制越稳固[43]。

值得注意的是, 种族差异显著影响 HBsAg 的预测价值。RETRACT-B 研究发现, 在 HBsAg < 1000 IU/mL 时停药后 48 个月 HBsAg 消失率达 36.5%, 而亚洲患者在相同 HBsAg 阈值下仅为 10.6%。这种差异可能与 HBV 基因型分布(亚洲以 B/C 型为主, 西方以 A/D 型为主)、感染途径(亚洲多为围产期感染, 西方多为成人期感染)和免疫应答特征不同有关。尽管所有低 HBsAg 水平的患者在 HBsAg 消失方面均可从 NA 停药中获益, 但 NA 停药时获得有益结果的 HBsAg 水平截点因种族/民族而异[14]。因此, 临床解读 HBsAg 水平时需考虑患者种族背景。

HBcrAg (HBV 核心相关抗原)是另一个有潜力的预测工具。作为 HBV 核心蛋白、HBeAg 和前核心蛋白的总和, HBcrAg 被认为是共价闭合环 DNA (cccDNA)活性的替代标志物可间接评估肝内 cccDNA 水平。NAs 并不能直接降低 HBcrAg 水平。在接受 NAs 疗法的患者血清中, HBcrAg 水平可能仍可检测到, 而 HBV DNA 几乎总是被完全抑制[44]-[47]。一项前瞻性试验纳入了 HBeAg 阴性、无肝硬化的慢性乙型肝炎(CHB)患者, 评估停用核苷类似物(NAs)后 96 周的临床结局, 发现与 HBcrAg < 4 log U/mL 且 RNA 检测不到的患者相比, EOT 时存在高水平 HBcrAg ≥ 4 log U/mL 或可检测到血清 HBV RNA 的患者肝炎复发和生化复发的发生率更高, EOT HBcrAg 水平 ≥ 4 log U/mL 高度预测停用 NA 后肝炎复[48]。日本肝病协会认为 HBcrAg < 3 log<sub>10</sub>IU/mL 和 HBsAg < 80 IU/mL 的患者为低危组, 可考虑停用核苷类似物, 使用 HBcrAg 和 HBV RNA 可使预测成功率达到 80%~90% [49]。

HBV RNA 是近年来备受关注的新型标志物。作为前基因组 RNA (pgRNA)的分泌形式, 血清 HBV RNA 可直接反映肝内 cccDNA 的转录活性。一项 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在中国北京、天津和河北的 12 家医院多中心前瞻性队列研究, 结合 EOT HBsAg 和 HBV RNA、EOT HBsAg 和 HBcrAg、EOT HBV RNA 和 HBcrAg 以及 EOT HBsAg、HBV RNA 和 H BcrAg 对停药后病毒学复发率进行分层。结果显示,

EOT HBsAg < 100 IU/mL 加 EOT HBV RNA 阴性的患者 24 个月病毒学复发率最低, 为 5%。对于 EOT HBsAg < 100 IU/mL 且 EOT HBV RNA 阴性的患者, 可尝试终止 NAs 治疗, 因为停药后 24 个月随访中病毒学复发率较低, 能比较安全停药[17]。如表 2 列举了当前主要预测标志物和局限性 1。

**Table 2.** Comparison of main predictors of the outcome of chronic hepatitis B after NAs withdrawal [30]

**表 2.** 慢性乙型肝炎 NAs 停药后结局的主要预测标志物比较[30]

预测标志物	预测目标	优势	局限性
HBsAg 定量	HBsAg 清除复发风险	标准化检测广泛应用	种族差异影响 cut-off 值
HBV RNA	cccDNA 活性免疫控制	直接反映病毒转录活性	监测方法尚未标准化
HBcrAg	肝内病毒复制复发风险	与 cccDNA 相关性好	成本较高/数据积累不足, 可能受到相对不敏感的定量下限(即 1 KU/mL)的限制
抗 HBc 定量	HBeAg 血清转换免疫状态	反映宿主免疫应答强度	动态变化解读复杂
基因型	停药后应答种族差异	解释人群异质性	不适用于个体预测

## 9. 免疫学标志物的新兴角色

抗-HBc 定量作为反映宿主抗 HBV 免疫应答强度的指标, 近年来显示出良好的预测价值。王贵强教授团队的多中心研究发现, 基线抗-HBc  $\geq 30,000$  IU/mL 的 HBeAg 阳性患者接受 Peg-IFN 治疗后, HBeAg 血清学转换率显著提高。这种关联可能源于高滴度抗-HBc 反映了更强的 HBV 特异性免疫应答能力。虽然抗-HBc 在 NAs 停药预测中的直接证据较少, 但作为免疫活性标志物, 其与其他指标联合可能提高预测准确性[36] [50]。

更为前沿的研究聚焦于 HBV 特异性 T 细胞功能评估。一项对 15 例 HBeAg 阴性 CHB 患者的研究发现, NAs 停药后获得 HBsAg 清除者表现出 HBV 特异性 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞功能增强, 耗竭标志物减少。这种免疫重建现象提示, 停药后的病毒抗原“反弹”可能重新激活耗竭的 HBV 特异性 T 细胞, 促进免疫控制——这解释了为何部分患者停药后反而实现功能性治愈。与其他免疫干预措施相结合, 这种方法可能有助于开发诱导慢性乙肝患者 HBsAg 消失的新型治疗方案。然而, 这类检测目前仅限于研究场景, 距离临床应用尚有距离[4]。

综合现有证据, 多参数预测模型可能是未来发展方向。结合病毒学标志物(HBsAg、HBV RNA、HBcrAg)、免疫学指标(抗-HBc、T 细胞功能)和临床特征(种族、治疗时间、肝纤维化程度)的整合评分系统, 有望更准确地识别适合停药的考生者。

## 参考文献

- [1] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 457-478.
- [2] Stinco, M., Rubino, C., Trapani, S. and Indolfi, G. (2021) Treatment of Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 6053-6063. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i36.6053>
- [3] Hui, C., Leung, N., Yuen, S., Zhang, H., Leung, K., Lu, L., et al. (2007) Natural History and Disease Progression in Chinese Chronic Hepatitis B Patients in Immune-Tolerant Phase. *Hepatology*, **46**, 395-401. <https://doi.org/10.1002/hep.21724>
- [4] Rinker, F., Zimmer, C.L., Höner zu Siederdisen, C., Manns, M.P., Kraft, A.R.M., Wedemeyer, H., et al. (2018) Hepatitis B Virus-Specific T Cell Responses after Stopping Nucleos(t)ide Analogue Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **69**, 584-593. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.004>
- [5] Terrault, N.A., Bzowej, N.H., Chang, K., Hwang, J.P., Jonas, M.M. and Murad, M.H. (2016) AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **63**, 261-283. <https://doi.org/10.1002/hep.28156>
- [6] European Association for the Study of the Liver (2025) EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of

- Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **83**, 502-583.
- [7] Dusheiko, G. (2020) Will We Need Novel Combinations to Cure HBV Infection? *Liver International*, **40**, 35-42. <https://doi.org/10.1111/liv.14371>
- [8] Moraleda, G., Saputelli, J., Aldrich, C.E., Averett, D., Condreay, L. and Mason, W.S. (1997) Lack of Effect of Antiviral Therapy in Nondividing Hepatocyte Cultures on the Closed Circular DNA of Woodchuck Hepatitis Virus. *Journal of Virology*, **71**, 9392-9399. <https://doi.org/10.1128/jvi.71.12.9392-9399.1997>
- [9] Wong, D.K., Seto, W., Fung, J., Ip, P., Huang, F., Lai, C., et al. (2013) Reduction of Hepatitis B Surface Antigen and Covalently Closed Circular DNA by Nucleos(t)ide Analogues of Different Potency. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **11**, 1004-1010.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.01.026>
- [10] Sonneveld, M.J., Chiu, S., Park, J.Y., Brakenhoff, S.M., Kaewdech, A., Seto, W., et al. (2022) Probability of HBsAg Loss after Nucleo(s)tide Analogue Withdrawal Depends on HBV Genotype and Viral Antigen Levels. *Journal of Hepatology*, **76**, 1042-1050. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.007>
- [11] Yip, T.C., Chan, H.L., Wong, V.W., Tse, Y., Lam, K.L. and Wong, G.L. (2017) Impact of Age and Gender on Risk of Hepatocellular Carcinoma after Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance. *Journal of Hepatology*, **67**, 902-908. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.019>
- [12] Marcellin, P., Wong, D.K., Sievert, W., Buggisch, P., Petersen, J., Flisiak, R., et al. (2019) Ten-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Liver International*, **39**, 1868-1875. <https://doi.org/10.1111/liv.14155>
- [13] van Bömmel, F., Stein, K., Heyne, R., Petersen, J., Buggisch, P., Berg, C., et al. (2023) A Multicenter Randomized-Controlled Trial of Nucleos(t)ide Analogue Cessation in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Journal of Hepatology*, **78**, 926-936. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.018>
- [14] Hirode, G., Choi, H.S.J., Chen, C., Su, T., Seto, W., Van Hees, S., et al. (2022) Off-therapy Response after Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients with Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study). *Gastroenterology*, **162**, 757-771.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.002>
- [15] Seto, W., Hui, A.J., Wong, V.W., Wong, G.L., Liu, K.S., Lai, C., et al. (2015) Treatment Cessation of Entecavir in Asian Patients with Hepatitis B e Antigen Negative Chronic Hepatitis B: A Multicentre Prospective Study. *Gut*, **64**, 667-672. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307237>
- [16] Hadziyannis, S.J., Sevastianos, V., Rapti, I., Vassilopoulos, D. and Hadziyannis, E. (2012) Sustained Responses and Loss of HBsAg in HBeAg-Negative Patients with Chronic Hepatitis B Who Stop Long-Term Treatment with Adefovir. *Gastroenterology*, **143**, 629-636.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.039>
- [17] Xie, Y., Li, M., Ou, X., Zheng, S., Gao, Y., Xu, X., et al. (2021) HBeAg-Positive Patients with HBsAg < 100 IU/mL and Negative HBV RNA Have Lower Risk of Virological Relapse after Nucleos(t)ide Analogues Cessation. *Journal of Gastroenterology*, **56**, 856-867. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01812-0>
- [18] Van Hees, S., Bourgeois, S., Van Vlierberghe, H., Sersté, T., Francque, S., Michielsen, P., et al. (2018) Stopping Nucleos(t)ide Analogue Treatment in Caucasian Hepatitis B Patients after HBeAg Seroconversion Is Associated with High Relapse Rates and Fatal Outcomes. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **47**, 1170-1180. <https://doi.org/10.1111/apt.14560>
- [19] Locarnini, S. and Zoulim, F. (2010) Molecular Genetics of HBV Infection. *Antiviral Therapy*, **15**, 3-14. <https://doi.org/10.3851/imp1619>
- [20] Berg, T., Simon, K., Mauss, S., Schott, E., Heyne, R., Klass, D.M., et al. (2017) Long-Term Response after Stopping Tenofovir Disoproxil Fumarate in Non-Cirrhotic HBeAg -Negative Patients—FINITE Study. *Journal of Hepatology*, **67**, 918-924. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.012>
- [21] Hume, S.J., Visvanathan, K., Cheng, K., Jackson, K., Vogrin, S., Hall, S.A.L., et al. (2025) Anti-HBs Immune Complex Levels: A Novel Marker of Hepatitis Flare Following Nucleos(t)ide Analog Withdrawal in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *The Journal of Infectious Diseases*, **233**, e621-e629. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf569>
- [22] Boni, C., Fiscaro, P., Valdatta, C., Amadei, B., Di Vincenzo, P., Giuberti, T., et al. (2007) Characterization of Hepatitis B Virus (HBV)-Specific T-Cell Dysfunction in Chronic HBV Infection. *Journal of Virology*, **81**, 4215-4225. <https://doi.org/10.1128/jvi.02844-06>
- [23] Chang, M. and Liaw, Y. (2014) Hepatitis B Flares in Chronic Hepatitis B: Pathogenesis, Natural Course, and Management. *Journal of Hepatology*, **61**, 1407-1417. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.033>
- [24] Xu, D., Fu, J., Jin, L., Zhang, H., Zhou, C., Zou, Z., et al. (2006) Circulating and Liver Resident CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Regulatory T Cells Actively Influence the Antiviral Immune Response and Disease Progression in Patients with Hepatitis B. *The Journal of Immunology*, **177**, 739-747. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.1.739>
- [25] Ford, N., Scourse, R., Lemoine, M., Hutin, Y., Bulterys, M., Shubber, Z., et al. (2018) Adherence to Nucleos(t)ide Analogue Therapies for Chronic Hepatitis B Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*

- Communications*, **2**, 1160-1167. <https://doi.org/10.1002/hep4.1247>
- [26] Shin, J.W., Jung, S.W., Lee, S.B., Lee, B.U., Park, B.R., Park, E.J., *et al.* (2018) Medication Nonadherence Increases Hepatocellular Carcinoma, Cirrhotic Complications, and Mortality in Chronic Hepatitis B Patients Treated with Entecavir. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 998-1008. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0093-9>
- [27] Yao, C., Hung, C., Hu, T., Lu, S., Wang, J., Lee, C., *et al.* (2017) Incidence and Predictors of HBV Relapse after Cessation of Nucleoside Analogues in HBeAg-Negative Patients with HBsAg  $\leq$  200 IU/mL. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 1839. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02010-w>
- [28] Jeng, W., Chen, Y., Chien, R., Sheen, I. and Liaw, Y. (2018) Incidence and Predictors of Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance after Cessation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy in Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, **68**, 425-434. <https://doi.org/10.1002/hep.29640>
- [29] Sarin, S.K., Kumar, M., Lau, G.K., Abbas, Z., Chan, H.L.Y., Chen, C.J., *et al.* (2015) 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>
- [30] Dongelmans, E.J., Hirode, G., Hansen, B.E., Chen, C., Su, T., Seto, W., *et al.* (2025) Predictors of Hepatic Flares after Nucleos(t)ide Analogue Cessation—Results of a Global Cohort Study (RETRACT-B Study). *Journal of Hepatology*, **82**, 446-455. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.015>
- [31] Wu, F., Yang, Y., Li, M., Liu, Y., Li, Y., Wang, W., *et al.* (2020) Add-on Pegylated Interferon Augments Hepatitis B Surface Antigen Clearance vs Continuous Nucleos(t)ide Analog Monotherapy in Chinese Patients with Chronic Hepatitis B and Hepatitis B Surface Antigen  $\leq$  1500 IU/mL: An Observational Study. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 1525-1539. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i13.1525>
- [32] Hadziyannis, S. and Papatheodoridis, G. (2006) Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B: Natural History and Treatment. *Seminars in Liver Disease*, **26**, 130-141. <https://doi.org/10.1055/s-2006-939751>
- [33] Zhong, W., Zheng, J., Wang, C., Shi, L., He, Y., Zhao, Y., *et al.* (2024) Development and Validation of a Multivariable Nomogram Predictive of Hepatitis B E Antigen Seroconversion after Pregnancy in Hepatitis B Virus-Infected Mothers. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1428569. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1428569>
- [34] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee (2024) Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Care and Treatment for People with Chronic Hepatitis B Infection. World Health Organization.
- [35] Liem, K.S., Chi, H., Fung, S., Wong, D.K., Yim, C., Noureldin, S., *et al.* (2022) Early Virologic Relapse Predicts Alanine Aminotransferase Flares after Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients with Chronic Hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*, **29**, 986-993. <https://doi.org/10.1111/jvh.13742>
- [36] Chi, H., Li, Z., Hansen, B.E., Yu, T., Zhang, X., Sun, J., *et al.* (2019) Serum Level of Antibodies against Hepatitis B Core Protein Is Associated with Clinical Relapse after Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 182-191.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.047>
- [37] Cao, J., Chi, H., Yu, T., Li, Z., Hansen, B.E., Zhang, X., *et al.* (2017) Off-Treatment Hepatitis B Virus (HBV) DNA Levels and the Prediction of Relapse after Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B: A Prospective Stop Study. *The Journal of Infectious Diseases*, **215**, 581-589. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix025>
- [38] Chung, K.T., Ha, N.B., Trinh, H.N., Garcia, R.T., Nguyen, H.A., Nguyen, K.K., *et al.* (2012) High Frequency of Recurrent Viremia after Hepatitis B E Antigen Seroconversion and Consolidation Therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **46**, 865-870. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e31825ceed9>
- [39] Pocurull, A., Broquetas, T., Hoyas, E., Rodríguez, M., Miquel, M., Rodríguez, M., *et al.* (2025) Determinants of HBsAg Loss after Nucleos(t)ide Discontinuation in a Prospective Cohort of HBeAg-Negative Caucasian Patients. *Liver International*, **45**, e70371. <https://doi.org/10.1111/liv.70371>
- [40] Chi, H., Hansen, B.E., Yim, C., Arends, P., Abu-Amara, M., van der Eijk, A.A., *et al.* (2015) Reduced Risk of Relapse after Long-Term Nucleos(t)ide Analogue Consolidation Therapy for Chronic Hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **41**, 867-876. <https://doi.org/10.1111/apt.13150>
- [41] Kang, E.H., Kwon, T.Y., Oh, G.T., Park, W.F., Park, S., Park, S.K., *et al.* (2006) The Flavonoid Ellagic Acid from a Medicinal Herb Inhibits Host Immune Tolerance Induced by the Hepatitis B Virus-E Antigen. *Antiviral Research*, **72**, 100-106. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.04.006>
- [42] Bertolotti, A. and Gehring, A.J. (2006) The Immune Response during Hepatitis B Virus Infection. *Journal of General Virology*, **87**, 1439-1449. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81920-0>
- [43] Maung, S.T., Decharatanachart, P. and Chaiteerakij, R. (2025) Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance Rate after Stopping Nucleos(t)ide Analogues in Chronic Hepatitis B—A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **40**, 1079-1104. <https://doi.org/10.1111/jgh.16920>
- [44] Erken, R., Zaaijer, H.L., Willemsse, S.B., Bakker, E., Takkenberg, B.B., Reesink, H.W., *et al.* (2021) Hepatitis B Core

- Related Antigen in Relation to Intrahepatic and Circulating Viral Markers, before and after Combination Therapy. *Annals of Hepatology*, **26**, Article ID: 100540. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100540>
- [45] Wong, D.K., Seto, W., Cheung, K., Chong, C., Huang, F., Fung, J., *et al.* (2017) Hepatitis B Virus Core-Related Antigen as a Surrogate Marker for Covalently Closed Circular DNA. *Liver International*, **37**, 995-1001. <https://doi.org/10.1111/liv.13346>
- [46] Caviglia, G.P., Armandi, A., Rosso, C., Ribaldone, D.G., Pellicano, R. and Fagoonee, S. (2021) Hepatitis B Core-Related Antigen as Surrogate Biomarker of Intrahepatic Hepatitis B Virus Covalently-Closed-Circular DNA in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Diagnostics*, **11**, Article 187. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020187>
- [47] Inoue, T. and Tanaka, Y. (2019) The Role of Hepatitis B Core-Related Antigen. *Genes*, **10**, Article 357. <https://doi.org/10.3390/genes10050357>
- [48] Hume, S.J., Wong, D.K., Yuen, M., Jackson, K., Bonanzinga, S., Vogrin, S., *et al.* (2024) High End-Of-Treatment Hepatitis B Core-Related Antigen Levels Predict Hepatitis Flare after Stopping Nucleos(t)ide Analogue Therapy. *Liver International*, **44**, 2605-2614. <https://doi.org/10.1111/liv.16029>
- [49] Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology (2014) JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology Research*, **44**, 1-58. <https://doi.org/10.1111/hepr.12269>
- [50] van Bömmel, F., Verbinnen, T., Agarwal, K., *et al.* (2025) Serum Levels of Hepatitis B Core Antibodies and Hepatitis B Core-Related Antigen at the Time of nucleos(t)ide Analog Cessation and Risk of Severe Flares in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology Communications*, **9**, e0656.