

高剂量乙型肝炎疫苗在干扰素治疗后获得HBsAg清除患者中免疫效果研究

黄雪晨¹, 段彩霞², 陈东阳², 张杰², 张睿³, 黄卓然¹, 黄广宇^{2,4*}

¹中山大学公共卫生学院(深圳), 广东 深圳

²中山大学附属第七医院感染科, 广东 深圳

³深圳康泰生物制品股份有限公司, 广东 深圳

⁴浙江大学附属第四医院感染科, 浙江 义乌

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月21日

摘要

目的: 探讨聚乙二醇干扰素- α (Peg-IFN- α)治疗后获得乙肝表面抗原(HBsAg)清除的慢性乙型肝炎(CHB)患者, 接种60 μ g乙型肝炎疫苗(HBVac)免疫对HBsAb血清学转换率及乙型肝炎表面抗体(HBsAb)水平的影响, 评估高剂量HBVac在该人群中的免疫保护效果。方法: 回顾性收集2018~2024年中山大学附属第七医院及浙江大学附属第四医院经Peg-IFN- α 治疗后实现HBsAg清除(间隔 \geq 1周连续2次检测HBsAg < 0.05 IU/ml)的16~70岁CHB患者资料。患者在HBsAg转阴后接种至少1剂60 μ g HBVac, 并每3个月规律随访至少1次。通过门诊病历系统收集患者的人口学特征、治疗方案、血清学检查结果及60 μ g HBVac接种情况, 分析HBsAb血清学转换率、HBsAb \geq 100 mIU/ml和 \geq 300 mIU/ml比例, 评价60 μ g HBVac对经Peg-IFN- α 治疗HBsAg清除患者的免疫保护效果。结果: 共纳入96例患者, 接种60 μ g HBVac后, HBsAb血清学转换率为89.58% (86/96), HBsAb水平与HBsAg复阳相关, HBsAb \geq 100 mIU/ml组复阳率显著低于<100 mIU/ml组(12.5% vs 40%, $P < 0.05$)。结论: CHB患者经Peg-IFN- α 治疗后获得HBsAg清除, 接种高剂量HBVac可诱导较高的HBsAb血清学转换率, 高水平的HBsAb滴度有助于降低HBsAg复阳率。

关键词

慢性乙型肝炎, 乙型肝炎病毒, 乙型肝炎病毒表面抗原, 疫苗, 血清学转换, 聚乙二醇干扰素- α

Study on the Immune Effect of High-Dose Hepatitis B Vaccine in Patients with HBsAg Clearance after Interferon Treatment

Xuechen Huang¹, Caixia Duan², Dongyang Chen², Jie Zhang², Rui Zhang³, Zhuoran Huang¹, Guangyu Huang^{2,4*}

*通讯作者。

文章引用: 黄雪晨, 段彩霞, 陈东阳, 张杰, 张睿, 黄卓然, 黄广宇. 高剂量乙型肝炎疫苗在干扰素治疗后获得 HBsAg 清除患者中免疫效果研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3737-3744. DOI: 10.12677/acm.2026.1641639

¹School of Public Health, Shenzhen, Sun Yat-sen University, Shenzhen Guangdong

²Department of Infectious Diseases, The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen Guangdong

³Shenzhen Kangtai Biological Products Co., Ltd., Shenzhen Guangdong

⁴Department of Infectious Diseases, The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University, Yiwu Zhejiang

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 21, 2026

Abstract

Objective: To evaluate the immunogenic effect of 60 µg hepatitis B vaccine (HBVAc) on seroconversion of hepatitis B surface antibody and the level of hepatitis B surface antibody (HBsAb) in chronic hepatitis B (CHB) patients who achieved HBsAg clearance after peginterferon-α (Peg-IFN-α) therapy. **Methods:** A retrospective study was conducted on CHB patients aged 16 to 70 years who achieved HBsAg clearance (HBsAg < 0.05 IU/ml in two consecutive tests ≥1 week apart) after Peg-IFN-α treatment at the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University and the Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University between 2018 and 2024. Patients received at least one dose of 60 µg HBVAc after HBsAg clearance and were followed up every 3 months. The demographic data, treatment regimens, serological results and vaccination records were collected through outpatient medical record systems. Seroconversion rates and proportions of HBsAb ≥ 100 mIU/ml and ≥300 mIU/ml were analyzed. **Results:** Among 96 patients, the seroconversion rate of HBsAb was 89.58% (86/96). HBsAb level was associated with HBsAg re-positivity, with a significantly lower re-positivity rate in the HBsAb ≥ 100 mIU/ml compared to <100 mIU/ml group (12.5% vs 40%, P < 0.05). **Conclusions:** High-dose HBVAc in CHB patients with HBsAg clearance after Peg-IFN-α therapy induces higher seroconversion rate, and higher HBsAb titers are associated with reduced HBsAg re-positivity.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Hepatitis B Virus, Hepatitis B Virus Surface Antigen, Vaccine, Seroconversion, Peginterferon Alpha

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)患者的乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)清除与肝功能、组织病理以及长期预后的改善密切相关[1], 是目前国内外指南推荐的理想治疗目标, 即临床治愈或功能性治愈[2]。与核苷类似物(nucleos(t)ide analogs, NAs)相比, 聚乙二醇干扰素-α (peginterferon-α, Peg-IFN-α)在提高 e 抗原血清学转换率、HBsAg 清除率及降低肝细胞癌发生风险具有显著的优势[3]。Peg-IFN-α 联合 NAs 可明显改善 CHB 人群的生活质量及远期预后, 但无法彻底清除乙肝病毒共价闭合环状 DNA (cccDNA)。Peg-IFN-α 可表观遗传修饰抑制 cccDNA 转录, 减少循环池的补充[4]。HBsAg 清除后, 血清学转换有助于降低复发风险[5] [6], 并可减少病毒整合水平[7]-[10]。

由于 cccDNA 的存在, 部分治愈者可能出现病毒再激活与 HBsAg 复阳[11] [12]。研究表明, Peg-IFN-α 治疗后接种疫苗可促进 HBsAg 血清学转化, 可明显增加浆细胞、CD80⁺ B 细胞、Tfh 细胞等免疫细胞

数量,有利于 HBsAb 的产生[13]。疫苗不仅提高 HBsAb 的血清学转换率,也增加了 HBsAb 水平[14]。多项随机对照研究显示,在慢性肾病人群中,60 μg HBV_{vac} 的血清转化率和抗体滴度均高于 20 μg [15] [16]。《中国慢性乙型肝炎防治指南(2022 版)》建议对免疫功能低下或无反应人群采用高剂量(如 60 μg)或增加接种次数[17]。本研究回顾性分析 Peg-IFN- α 治疗后 HBsAg 清除患者接种 60 μg HBV_{vac} 对 HBsAb 阳性率及水平的影响,旨在明确高剂量 HBV_{vac} 在该人群的免疫保护效果。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

纳入 2018~2024 年于中山大学附属第七医院和浙江大学附属第四医院接受 Peg-IFN- α 治疗 CHB 的患者。入选标准:患者年龄 16~70 岁;HBsAg 阳性史 > 6 个月;经 Peg-IFN- α 治疗后获得 HBsAg 清除(间隔 \geq 1 周,连续 2 次检测 HBsAg < 0.05 IU/ml);HBsAg 清除后接种至少 1 剂 60 μg HBV_{vac};接种后每 3 个月进行一次规律随访。排除标准:合并 HIV 感染、恶性肿瘤、风湿免疫疾病等影响免疫功能的疾病。

2.2. 信息收集

通过门诊病历系统收集患者人口学特征(年龄、性别)、疾病史、治疗方案(药物种类、剂量、疗程)、HBV_{vac} 接种情况、剂量、剂次及随访血清学指标(乙肝两对半、HBV DNA、肝肾功能、血脂、凝血功能、血常规等)。

2.3. 血清学检测

采用雅培 i4000sr 化学发光免疫分析法定量检测,HBsAg 检测下限为 0.05 IU/mL,HBsAb \geq 10 mIU/ml, HBeAg \geq 1 S/CO 判定为阳性。HBV DNA 采用实时荧光定量 PCR 法,检测下限为 20 IU/mL。ALT 的正常参考范围为 9~40 IU/L。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。所有统计检验均采用双侧检验,分类变量以频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm S$)表示,组内比较采用配对 t 检验,非正态分布资料以中位数(四分位间距) [M (P25, P75)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis H 检验。 $P \leq 0.05$ 则认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究对象基本特征

共纳入 96 例患者,男性为 80 例(83.3%),女性为 16 例(16.7%),男女比例为 5:1。平均年龄为 38.9 岁,年龄范围 23.3~68.6 岁。

3.2. HBV_{vac} 接种情况

所有疫苗均为深圳康泰生物制品股份有限公司生产的 60 μg /1.0ml 重组乙型肝炎疫苗。免疫剂次为 1~12 剂,中位接种剂次为 3 剂,除 1 例患者接种间隔为 3 个月外,其余患者接种间隔均为 1 个月。

3.3. HBsAg 复阳发生情况及时间分布

96 例患者中,68 例具有完整随访记录,中位随访时间为 1.0 (0.03, 5.2)个月。所有患者均在 HBsAg 清除后启动了 60 μg 乙型肝炎疫苗接种,接种启动时间多为清除后 1 个月内。在 96 例患者中,17 例(17.7%)

出现 HBsAg 复阳。在具有明确复阳时间的 14 例患者中, 从 HBsAg 清除至复阳的中位时间为 0.74 (0.13, 1.71)个月。由于患者均在清除后 1 个月内完成首次疫苗接种, 该时间间隔可近似反映从接种疫苗至 HBsAg 复阳的时间。

3.4. 接种 HBVac 后 HBsAb 阳转情况

96 例患者中, 86 例 HBsAb ≥ 10 mIU/ml, HBsAb 阳性率为 89.58% (86/96), 见表 1。

Table 1. Demographic statistics of serological conversion of HBsAb

表 1. HBsAb 血清学转换的人口学统计资料

	HBsAb 阳性 (n = 86)	HBsAb 阴性 (n = 10)	统计值	P 值
年龄[岁, $\bar{x} \pm S$]	38.5 \pm 8.6	38.0 \pm 9.2	F = 0.289	0.592
男性[例(%)]	72 (83.7)	9 (90)	$\chi^2 = 0.268$	0.605
BMI ($\bar{x} \pm S$)	23.94 \pm 3.49	24.49 \pm 3.31	F = 1.139	0.289
治疗方案[例(%)]			$\chi^2 = 0.506$	0.477
干扰素	33 (38.4)	5 (50)		
干扰素 + NAs	53 (61.6)	5 (50)		
疫苗接种情况[剂, M (P25, P75)]	4 (2, 6)	3.5 (1.75, 5)	Z = 0.764	0.445

3.5. 不同 HBVac 接种剂次与 HBsAb 血清学转换率的关系

47 例患者接种 ≤ 3 剂, 其中 HBsAb ≥ 10 mIU/ml 患者占 31.91% (15/47), HBsAb ≥ 100 mIU/ml 患者占 29.79% (14/47), HBsAb ≥ 300 mIU/ml 患者占 27.66% (13/47)。49 例患者接种 >3 剂, 其中 HBsAb ≥ 10 mIU/ml 患者占 34.69% (17/49), HBsAb ≥ 100 mIU/ml 患者占 22.45% (11/49), HBsAb ≥ 300 mIU/ml 患者占 32.65% (16/49)。接种剂次与 HBsAb 生成滴度之间差异无统计学意义, 见表 2。

Table 2. The relationship between the number of doses of high-dose hepatitis B vaccine and the level of HBsAb

表 2. 高剂量乙型肝炎疫苗接种剂次与 HBsAb 水平之间的关系

疫苗接种剂次	HBsAb mIU/ml				统计值	P 值
	<10	[10, 100)	[100, 300)	≥ 300		
≤ 3 剂[例(%)]	5 (10.64)	15 (31.91)	14 (29.79)	13 (27.66)	$\chi^2 = 0.754$	0.860
>3 剂[例(%)]	5 (10.20)	17 (34.69)	11 (22.45)	16 (32.65)		

3.6. HBsAb 滴度与 HBsAg 复阳之间的关系

96 例患者中 26 例患者随访数据缺失, 17 例患者出现 HBsAg 复阳, HBsAb ≥ 10 mIU/ml 患者占 34.78% (8/23), HBsAb ≥ 100 mIU/ml 患者占 13.33% (2/15), HBsAb ≥ 300 mIU/ml 患者占 12.00% (3/25), 表明抗体滴度会影响到 HBsAg 复阳, 差异具有统计学意义($P = 0.038$), 见表 3。将 HBsAb 分为 ≥ 100 mIU/ml 组和 <100 mIU/ml 组, HBsAb < 100 mIU/ml 组 HBsAg 复阳率为 40% (12/30), HBsAb 分为 ≥ 100 mIU/ml 组的 HBsAg 复阳率为 12.5% (5/40)。HBsAb < 100 mIU/ml 组占 HBsAg 复阳人群的 70.59% (12/17), 表明抗体滴度 < 100 mIU/ml 更容易发生 HBsAg 复阳, 差异具有统计学意义($P = 0.029$), 见表 4。

Table 3. Relationship between different HBsAb titers and HBsAg re-positivity
表 3. 不同 HBsAb 滴度与 HBsAg 复阳之间的关系

HBsAg 复阳情况	HBsAb mIU/ml	<10	[10, 100)	[100, 300)	≥300	统计值	P 值
						$\chi^2 = 13.302$	0.038
HBsAg 未复阳[例(%)]		3 (5.66)	15 (28.30)	13 (24.53)	22 (41.51)		
HBsAg 复阳[例(%)]		4 (23.53)	8 (47.05)	2 (11.76)	3 (17.65)		

Table 4. Comparison of HBsAg re-positivity between HBsAb ≥ 100 mIU/ml and <100 mIU/ml groups
表 4. HBsAb ≥ 100 mIU/ml 与 <100 mIU/ml 分组的 HBsAg 复阳比较

HBsAg 复阳情况	HBsAb mIU/ml	<100	≥100	统计值	P 值
				$\chi^2 = 7.100$	0.029
HBsAg 未复阳[例(%)]		18 (33.96)	35 (66.04)		
HBsAg 复阳[例(%)]		12 (70.59)	5 (29.41)		

4. 讨论

本研究回顾性分析了 96 例经 Peg-IFN- α 治疗后获得 HBsAg 清除的 CHB 患者, 接种 60 μ g 高剂量乙型肝炎疫苗后的免疫应答情况。结果显示, 高剂量 HBVvac 诱导的 HBsAb 血清学转换率高达 89.58%, 提示该策略在此类人群中具有良好的治疗效果。尤为重要的是, 我们发现 HBsAb 滴度水平与 HBsAg 复阳风险密切相关: HBsAb ≥ 100 mIU/ml 的患者 HBsAg 复阳率显著低于 HBsAb < 100 mIU/ml 者(12.5% vs 40%), 提示高滴度 HBsAb 对于维持 HBsAg 清除状态具有保护作用。

既往研究报道, Peg-IFN- α 治疗 HBsAg 清除后使用 20 μ g HBVvac, HBsAb 阳性率为 78.1% (171/219) [14], 本研究显示应用 60 μ g HBVvac 获得了更高的 HBsAb 阳性率(89.58%), 提示出高剂量免疫具有更高的血清转换趋势。尽管缺乏直接对照, 但这一结果与在免疫功能低下人群(如慢性肾病患者)中使用高剂量疫苗可提高免疫应答的共识相符[15] [16]。此外, 本研究人群中 HBsAb ≥ 100 mIU/ml 的比例达 56.25%, 进一步说明高剂量疫苗有助于更多患者达到潜在保护性抗体水平。

既往研究提示, Peg-IFN- α 治疗后 HBsAg 清除的患者仍存在因 cccDNA 持续存在而导致的病毒再激活风险。一项研究显示, CHB 患者接受 Peg-IFN- α 治疗后 HBsAg 清除, 17%~20% 的患者仍残留 HBeAg 和 HBV DNA 阳性, 通过突变或表观遗传抑制 SP1/SP2 启动子转录以维持 HBV 感染并促进 cccDNA 生成, HBsAg 复阳概率显著升高[18]。我们的研究进一步证实, 即便在 HBsAg 清除后, 仍有一定比例(17.7%) 的患者出现 HBsAg 复阳, 提示功能性治愈后的巩固免疫策略十分必要。此外, 病人的感染特征和治疗策略也会对复阳率有一定的影响。Peg-IFN- α 治疗及 NAs 联合 Peg-IFN- α 治疗后 HBsAg 复阳之间差异无统计学意义[19]。在 HBeAg 阴性患者中, Peg-IFN- α 停药后 HBsAg 复阳率(17.8%)显著低于 NAs 停药后(36.7%) [20]。回顾性队列研究显示[21], 自发清除和 NAs 诱导 HBsAg 清除相较于 Peg-IFN- α 诱导 HBsAg 清除后 HBsAg 复阳的概率更低(3.3% vs 27.6%)。

以往研究显示, HBsAg 清除后使用 20 μ g HBVvac 产生 HBsAb 水平 ≥ 100 mIU/ml 的患者比 HBsAb < 100 mIU/ml 的患者复阳率更低(31.9% VS 50.8%)。年轻、接受 Peg-IFN- α 巩固治疗超过 12 周、接种疫苗是 HBsAb 水平 ≥ 100 mIU/ml 的有利因素[14]。一项随访研究表明, HBsAb 水平(≥ 200 mIU/ml)是 Peg-IFN- α 诱导 HBsAg 清除后复阳的独立保护因素[22]。本研究中治疗后 HBsAb 水平 ≥ 100 mIU/ml 人群占总样

本的 56.25% (54/96), HBsAb 水平 ≥ 100 mIU/ml 人群 HBsAg 复阳率为 12.5% (5/40) 较 HBsAb < 100 mIU/ml 人群的复阳率 40% (12/30) 具有明显优势。本研究中采用 60 μ g HBVac 所诱导的高 HBsAb 阳性率及较高的抗体水平, 可能通过中和潜在的病毒颗粒、增强体液免疫记忆, 从而降低 HBsAg 复阳风险。

基于一项根据成人注射次数不同设计的模型表示, 接种两剂的依从性通常高于三剂, 而结果也表明接种两剂产生的 HBsAb 人数更多[23]。一项随机对照概念验证研究表明, 序贯多剂次接种 20 μ g 乙肝疫苗联合 Peg-IFN- α 的方案可提升 HBsAg 清除率[24]。在儿童的一项回顾性研究中显示, 剂次数增加可提高 HBsAb 阳性率与滴度[25]。本研究中, 接种 ≤ 3 剂与 > 3 剂 60 μ g 乙肝疫苗患者的 HBsAb 滴度分布差异无统计学意义($P = 0.860$), 提示单纯增加接种剂次并未进一步提高抗体水平。这一结果与普通人群“剂次越多抗体越高”的认知并不一致, 但可从多个维度解读。首先, 本研究为回顾性设计, 接种剂次的选择并非随机化分配, 患者是否接种更多剂次可能受初始免疫应答情况、医生临床判断或患者依从性等多种因素影响, 存在选择偏倚, 因此不能直接推断“增加剂次无效”的因果结论。其次, 经 Peg-IFN- α 治疗后 HBsAg 清除的患者已实现一定程度的免疫重建, 即规范完成 3 剂接种已足以诱导充分的体液免疫应答, 后续剂次更多起到维持而非进一步提升滴度的作用。此外, 60 μ g 高剂量疫苗本身具有较强的免疫原性, 单次接种即可产生较强的抗原刺激, 这可能部分削弱了增加剂次所带来的累积效应。综上, 对于此类功能性治愈患者, 优先推荐规范完成 3 剂 60 μ g 高剂量疫苗接种; 对于初始应答不佳者, 是否需要增加剂次仍有待前瞻性研究进一步验证。

本研究的局限性包括样本量有限、缺乏与标准剂量或未接种组的对照, 以及回顾性设计所带来的选择偏倚。此外, 本研究的中位随访时间为 1 个月, 观察期较短, 可能限制了对 HBsAg 复阳远期风险的全面评估, 也难以准确评估疫苗诱导免疫应答的持久性。同时, 未能系统分析疫苗应答的免疫学机制, 如 B 细胞记忆形成和 T 细胞辅助功能等。未来应开展前瞻性、随机对照研究, 比较不同剂量与接种策略的长期效果, 并结合病毒学与免疫学指标, 进一步明确高剂量疫苗在巩固 HBsAg 清除中的作用。

综上所述, 本研究显示, 对于经 Peg-IFN- α 治疗获得 HBsAg 清除的 CHB 患者, 接种 60 μ g 高剂量乙型肝炎疫苗可诱导较高的 HBsAb 血清学转换率, 且 HBsAb ≥ 100 mIU/ml 与更低的 HBsAg 复阳风险相关。该策略为临床实践中巩固功能性治愈成果、预防病毒复发提供了有益参考。

致 谢

感谢本次科研及论文写作中导师及各位同事的指导和大力支持。

作者贡献声明

黄雪晨、段彩霞: 项目实施、数据收集、文章撰写; 陈东阳、张杰、黄卓然: 数据收集、数据整理; 张睿: 数据统计; 黄广宇: 研究设计、项目实施、数据收集、论文审阅。

伦理声明

本研究已获得医学伦理委员会批准(审批号: KY-2005-442), 符合医学科研伦理规范。所有患者均知情同意并签署书面知情同意书。

基金项目

国家自然科学基金面上项目(12571546): 慢性乙型肝炎临床治愈的群体动力学模型研究。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Lok, A.S.F. (2024) Toward a Functional Cure for Hepatitis B. *Gut and Liver*, **18**, 593-601. <https://doi.org/10.5009/gnl240023>
- [2] Terrault, N.A., Lok, A.S.F., McMahon, B.J., Chang, K., Hwang, J.P., Jonas, M.M., *et al.* (2018) Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clinical Liver Disease*, **12**, 33-34. <https://doi.org/10.1002/cld.728>
- [3] Ghany, M.G., Buti, M., Lampertico, P. and Lee, H.M. (2023) Guidance on Treatment Endpoints and Study Design for Clinical Trials Aiming to Achieve Cure in Chronic Hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. *Journal of Hepatology*, **79**, 1254-1269. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.002>
- [4] Ye, J. and Chen, J. (2021) Interferon and Hepatitis B: Current and Future Perspectives. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 733364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.733364>
- [5] Lu, R., Zhang, M., Liu, Z., Hao, M., Tian, Y., Li, M., *et al.* (2024) Recurrence and Influencing Factors of Hepatitis B Surface Antigen Seroconversion Induced by Peginterferon Alpha-Based Regimens. *World Journal of Gastroenterology*, **30**, 4725-4737. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i44.4725>
- [6] Zhang, W., Chen, J., Sun, W., Xie, N., Tian, F., Ruan, Q., *et al.* (2024) The Impact of Hepatitis B Surface Antigen Seroconversion on the Durability of Functional Cure Induced by Pegylated Interferon α Treatment. *Virology Journal*, **21**, Article No. 243. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02522-8>
- [7] Yu, X., Gong, Q., Yu, D., Chen, Y., Jing, Y., Zoulim, F., *et al.* (2024) Spatial Transcriptomics Reveals a Low Extent of Transcriptionally Active Hepatitis B Virus Integration in Patients with HBsAg Loss. *Gut*, **73**, 797-809. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330577>
- [8] Gan, W., Gao, N., Gu, L., Mo, Z., Pang, X., Lei, Z., *et al.* (2023) Reduction in Intrahepatic cccDNA and Integration of HBV in Chronic Hepatitis B Patients with a Functional Cure. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **11**, 314-322. <https://doi.org/10.14218/jcth.2022.00177>
- [9] Zhao, Q., Liu, H., Tang, L., Wang, F., Tolufashe, G., Chang, J., *et al.* (2024) Mechanism of Interferon α Therapy for Chronic Hepatitis B and Potential Approaches to Improve Its Therapeutic Efficacy. *Antiviral Research*, **221**, Article ID: 105782. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2023.105782>
- [10] Shechter, O., Sausen, D.G., Dahari, H., Vaillant, A., Cotler, S.J. and Borenstein, R. (2025) Functional Cure for Hepatitis B Virus: Challenges and Achievements. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 3633. <https://doi.org/10.3390/ijms26083633>
- [11] Gómez-Moreno, A. and Ploss, A. (2024) Mechanisms of Hepatitis B Virus cccDNA and Minichromosome Formation and HBV Gene Transcription. *Viruses*, **16**, Article 609. <https://doi.org/10.3390/v16040609>
- [12] He, W., Zheng, Z., Zhao, Q., Zhang, R. and Zheng, H. (2024) Targeting HBV cccDNA Levels: Key to Achieving Complete Cure of Chronic Hepatitis B. *Pathogens*, **13**, Article 1100. <https://doi.org/10.3390/pathogens13121100>
- [13] Liu, Y., Ren, S., Ma, L., Lin, X., Lu, J., Cao, Z., *et al.* (2024) Peg-IFN α Combined with Hepatitis B Vaccination Contributes to HBsAg Seroconversion and Improved Immune Function. *Virology Journal*, **21**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02344-8>
- [14] Liu, Y., Ren, S., Ma, L., Lin, X., Li, H., Lu, J., *et al.* (2023) Clinical Study of Hepatitis B Vaccine in Achieving Hepatitis B Surface Antibody Seroconversion in Patients with Functional Cure. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **27**, Article ID: 103703. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.103703>
- [15] Feng, Y., Yao, T., Han, Y., Shi, J., Dong, S., Wu, Y., *et al.* (2021) Immunogenicity and Safety of a High-Dose and Prolonged-Schedule Hepatitis B Vaccine among Chronic Kidney Disease Patients: A Randomized, Parallel-Controlled Trial. *Expert Review of Vaccines*, **20**, 743-751. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1915777>
- [16] Feng, Y., Shi, X., Shi, J., Gao, L., Liu, G., Cheng, Y., *et al.* (2017) Immunogenicity, Antibody Persistence, and Safety of the 60 μ g Hepatitis B Vaccine in Hemodialysis Patients: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Controlled Trial. *Expert Review of Vaccines*, **16**, 1045-1052. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1367667>
- [17] 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.
- [18] Jiang, B., Guan, G., Zhao, K., Gu, Z., Wang, L., Gu, W., *et al.* (2025) Mechanisms Underlying Delayed Loss of HBeAg and HBV DNA Following HBsAg Seroconversion in PEG-IFN α Treated Patients of Chronic Hepatitis B. *Emerging Microbes & Infections*, **14**, Article ID: 2475847. <https://doi.org/10.1080/22221751.2025.2475847>
- [19] Pan, C.Q., Li, M., Yi, W., Zhang, L., Lu, Y., Hao, H., *et al.* (2021) Outcome of Chinese Patients with Hepatitis B at 96 Weeks after Functional Cure with IFN versus Combination Regimens. *Liver International*, **41**, 1498-1508. <https://doi.org/10.1111/liv.14801>
- [20] Li, F., Qu, L., Liu, Y., Wu, X., Qi, X., Wang, J., *et al.* (2025) PegIFN α -2a Reduces Relapse in HBeAg-Negative Patients after Nucleo(s)tide Analogue Cessation: A Randomized-Controlled Trial. *Journal of Hepatology*, **82**, 211-221.

- <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.019>
- [21] Jiang, S., Cai, M., Zhang, Z., Qian, C., Wang, J., Li, Z., *et al.* (2023) The Potential Effect of HBV Vaccination on Off-Treatment HBsAg Reversion after Interferon-Induced HBsAg Clearance. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **19**, Article ID: 2161254. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2161254>
- [22] Guo, Y., Han, J., Zhang, Y., Jin, C., Zhang, Y., He, J., *et al.* (2023) End-Of-Treatment Anti-HBs Levels and HBeAg Status Identify Durability of HBsAg Loss after PEG-IFN Discontinuation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1120300. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1120300>
- [23] Oster, G., Bornheimer, R., Ottino, K., Stevenson, C., Lewin, C. and Janssen, R. (2022) Adult Immunization against Hepatitis B: Does the Number of Jabs Matter? *Vaccine*, **40**, 3597-3604. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.080>
- [24] Lee, J., Lee, Y.B., Cho, E.J., Yu, S.J., Yoon, J. and Kim, Y.J. (2021) Entecavir Plus Pegylated Interferon and Sequential Hepatitis B Virus Vaccination Increases Hepatitis B Surface Antigen Seroclearance: A Randomized Controlled Proof-Of-Concept Study. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, e3308-e3316. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa807>
- [25] Chai, Y., Tang, J., Su, Y., Xuan, K., Xu, L., Hao, J., *et al.* (2023) Hepatitis B Antibody Levels after Different Doses of Hepatitis B Vaccination: A Retrospective Study Based on Hospitalized Children. *Epidemiology and Infection*, **151**, e186. <https://doi.org/10.1017/s0950268823001747>