

- [34] MEMON MA, COOPER NJ, MEMON B, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic inguinal hernia repair[J]. Br J Surg, 2003, 90(12): 1479-1492.
- [35] LIU YB, YU CC, WU CC, et al. Feasibility and safety of elective laparoscopic total extraperitoneal preperitoneal groin hernia repair in the elderly: a propensity score-matched comparison [J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 195-200.
- [36] CHUNG Y, CHOI JW, KIM HC, et al. Feasibility of totally extraperitoneal (TEP) laparoscopic hernia repair in elderly patients [J]. Hernia, 2019, 23(2): 299-303.
- [37] GUTLIC N, GUTLIC A, PETERSSON U, et al. Randomized clinical trial comparing total extraperitoneal with Lichtenstein inguinal hernia repair (TEPLICH trial)[J]. Br J Surg, 2019, 106(7): 845-855.
- [38] JACOB DA, HACKL JA, BITTNER R, et al. Perioperative outcome of unilateral versus bilateral inguinal hernia repairs in TAPP technique: analysis of 15,176 cases from the Herniated Registry [J]. Surg Endosc, 2015, 29(12): 3733-3740.
- [39] CHIANG CC, YANG HY, HSU YC. What happens after no contralateral exploration in total extraperitoneal (TEP) herniorrhaphy of clinical unilateral inguinal hernias? [J]. Hernia, 2018, 22(3): 533-540.
- [40] KOCKERLING F, SCHUG-PASS C, ADOLF D, et al. Bilateral and unilateral total extraperitoneal inguinal hernia repair (TEP) have equivalent early outcomes: analysis of 9395 cases [J]. World J Surg, 2015, 39(8): 1887-1894.
- [41] WU CC, CHUEH SC, TSAI YC. Is contralateral exploration justified in endoscopic total extraperitoneal repair of clinical unilateral groin hernias - A prospective cohort study [J]. Int J Surg, 2016, 36(Pt A): 206-211.

(收稿日期:2020-02-12,修回日期:2020-03-08)

引用本文:石璐瑶,郭文敏,李红.表面抗原定量在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的研究现状[J].安徽医药,2022,26(9):1701-1705.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.09.002.

◇综述◇



表面抗原定量在慢性乙型肝炎抗病毒治疗中的研究现状

石璐瑶¹,郭文敏¹,李红²作者单位:¹山西医科大学第一临床医学院,山西 太原 030002;²山西医科大学第一医院感染病科,山西 太原 030002

通信作者:李红,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为肝炎免疫治疗及基因治疗,Email:lihong6403@126.com

摘要: 慢性乙型肝炎在我国仍是一大疾病,其疾病进展及并发症严重威胁到我国国民健康,随着抗病毒治疗的普及,疾病的进程得到一定的延缓甚至逆转,表面抗原定量在慢性乙型肝炎病人的抗病毒治疗中可起到指导作用,该研究就目前表面抗原定量在慢性乙型肝炎治疗中的研究进展进行简单分析。

关键词: 乙型肝炎,慢性; 乙型肝炎表面抗原; 表面抗原定量; 抗病毒治疗; 乙型肝炎e抗原

Research status of surface antigen quantification in antiviral therapy of chronic hepatitis B

SHI Luyao¹,GUO Wenmin¹,LI Hong²Author Affiliations:¹Shanxi Medical University First School of Clinical Medicine, Taiyuan, Shanxi 030002, China;²Department of Infectious Diseases, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030002, China

Abstract: Chronic hepatitis B is still a major disease in our country. Its disease progress and complications seriously threaten the health of our country. With the popularization of antiviral therapy, the disease process has been delayed or even reversed to some extent. Surface antigen can play a guiding role in antiviral therapy for patients with chronic hepatitis B. This article makes a simple analysis of the current research progress of surface antigen in the treatment of chronic hepatitis B.

Key words: Hepatitis B, chronic; Hepatitis B surface antigens; Surface antigen quantification; Antiviral therapy; Hepatitis B e antigen

乙型肝炎病毒(HBV)感染是引起肝脏疾病的主要原因之一,影响到全世界2.57亿人~2.84亿人^[1]。在未接受抗病毒治疗的慢性乙型肝炎(CHB)

病人中,近40%的人会进展为乙型肝炎肝硬化或乙型肝炎相关性肝细胞癌,并有很高的肝功能失代偿风险^[2]。近年来,随着我国乙型肝炎e抗原(HBeAg)阴性

CHB病人的发病率迅速上升^[3]。对HBeAg阳性的CHB病人来说,通过自发或治疗诱导的HBV DNA低于检测下限来实现HBeAg血清学转换是一个好的结果转变,因为与未发生HBeAg血清学转换的病人相比,HBeAg血清学转换者有更高可能获得乙型肝炎表面抗原(HBsAg)丢失和HBsAg血清转换、较低的HBeAg的逆转率、更缓慢的肝病进展^[4]。

抗病毒治疗在CHB的治疗中起到了重要的作用。抗病毒治疗明显减少了与CHB相关的并发症,抑制HBV复制,减轻甚至逆转肝脏炎症坏死及肝纤维化增生程度,使HBsAg和HBeAg血清学转换率得到了很大的提高。目前,抗病毒治疗主要分为干扰素和核苷酸类似物(nucleoside analogues, NAs),世界范围内的指南推荐聚乙二醇干扰素 α (PEG-IFN- α)、恩替卡韦和替诺福韦作为治疗CHB的一线药物^[5],富马酸丙酚替诺福韦的抗病毒治疗也引起重视。相关研究表明,经过抗病毒治疗后导致的HBV DNA的抑制或清除以及HBsAg的低水平是延缓疾病进展的重要因素^[6]。一些研究表明,HBsAg水平是CHB进展的独立预测因子,低水平HBsAg(小于100 IU/mL)则降低了疾病恶化的风险^[7]。HBsAg定量水平对预测抗病毒治疗的疗效及远期预后有重要意义。

HBsAg由于其简单操作易获得,一直被用于乙型肝炎感染的诊断。定量检测血清HBsAg可以对CHB感染进行独特的评估。慢性HBV感染不同阶段血清中的HBsAg水平是变化的^[8]。在一项包括404例CHB病人的研究中,HBeAg阳性血清谷丙转氨酶(GPT)正常的CHB病人、HBeAg阳性GPT异常的CHB病人、HBeAg阴性GPT正常的CHB病人和HBeAg阴性GPT异常的CHB病人四组中HBsAg的中位数分别为7.49、6.72、6.14和5.60 log IU/mL,差异有统计学意义^[9]。HBeAg阳性的CHB病人血清HBsAg水平高于HBeAg阴性的CHB病人。在HBeAg阳性病人中,FIB-4 $\leq$ 1病人的HBsAg水平明显高于FIB-4 $>$ 1的病人^[10]。在未进展到肝硬化的HBeAg阴性病人中,较高的HBsAg水平意味着发生活动性疾病或并发症的风险更高。同时也有研究表明,HBsAg $\geq$ 1 000 IU/mL与HBsAg $<$ 1 000 IU/mL的病人相比,肝癌的发生率增加,多因素分析肝癌发生的风险比为13.7^[11]。近年来,关于HBsAg定量在CHB病人抗病毒治疗中的指导意义有了很多进展,现综述如下。

1 HBsAg定量对于抗病毒治疗中HBeAg血清学转换的预测作用

对HBeAg阳性的CHB病人来说,通过自发或治

疗诱导的低于检测的HBV DNA来实现HBeAg血清学转换是一个令人满意的终点^[2-3]。研究表明,通过干扰素和NAs治疗1年后,HBeAg血清学转换率分别为30%~40%和10%~20%^[4]。目前已发现几种与HBeAg血清学转换相关的生物标志物,包括HBV DNA、GPT和HBsAg定量水平^[4]。同时, Lee等^[12]的研究在恩替卡韦治疗过程中,HBsAg基线水平是HBeAg阳性CHB病人HBeAg血清转换的预测指标。

在一项接受恩替卡韦抗病毒治疗1年以上的CHB病人中,发生HBeAg血清学转换的病人HBsAg定量水平显著降低,年龄较小,但HBeAb和GPT水平显著升高。多因素分析显示,HBsAg定量水平、年龄和HBeAg血清学转换独立相关^[4]。在干扰素治疗的第12周,以0.47 log IU/mL作为HBsAg定量下降的标准,HBeAg血清学转换的阳性预测值为83.3%,阴性预测值为85.2%。在第24周时,以1.29 log IU/mL作为HBsAg下降的标准时,HBeAg血清转换的阳性预测率为85.7%,阴性预测率为88.5%,早期的HBsAg定量下降对HBeAg转阴有较高的预测价值^[13]。Piratvisuth等^[14]的研究同样发现,在抗病毒治疗12周和24周时,HBsAg定量 $<$ 1 500 IU/mL的病人,治疗结束后6个月的HBeAg转换率分别为56.7%和54.4%,明显高于HBsAg定量在1 500~2 000 IU/mL及 $>$ 2 000 IU/mL者。HBsAg定量水平的早期下降及下降程度对于抗病毒治疗过程中预测HBeAg血清学转换具有十分重要的意义。

2 HBsAg定量对PEG-IFN- α 抗病毒治疗的预测作用

聚乙二醇化干扰素对慢性HBV感染的治疗作用主要通过建立持续免疫反应控制机体获得稳定缓解^[5],PEG-IFN- α 治疗有骨髓移植、流感样综合征、自身免疫病等副作用。因此,预测病人对于PEG-IFN- α 的反应能力可以来优化抗病毒治疗。

病人的年龄、乙肝病毒基因型、治疗过程中HBsAg和HBV DNA的动态变化可以用来预测干扰素抗病毒治疗的疗效^[15]。PEG-IFN- α 治疗期间HBsAg水平下降的程度可以预测抗病毒治疗诱导免疫应答的疗效^[8,16]。研究表明,HBsAg基线水平 $<$ 800 IU/mL的病人在治疗48周出现HBsAg $<$ 100 IU/mL的概率为92.1%;当HBsAg在第24周较基线下降5倍时,CHB病人在治疗的第48周出现HBsAg $<$ 100 IU/mL的概率为83.3%^[17],在治疗过程中检测HBsAg水平对预测48周HBsAg血清学转换至关重要。可以根据基线HBsAg水平估计后续的抗病毒治疗效果。

与NAs治疗相比,接受聚乙二醇干扰素治疗的病人,尤其是治疗应答者,HBsAg水平下降幅度更

大。对于HBeAg阴转同时HBV DNA低于10 000拷贝/毫升的应答者,52周时HBsAg下降幅度明显高于非应答者(3.3比0.7 log IU/mL)^[18]。在Chen等^[13]的研究中,第12周以0.41 log IU/mL作为HBsAg下降的标准,HBsAg血清学转换阳性预测值为58.3%,阴性预测值为94.6%。在第24周,以1.94 log IU/mL作为HBsAg下降的标准时,HBsAg血清学转换的阳性预测率为80.0%,阴性预测率为97.5%,同样说明了早期的HBsAg下降对HBsAg清除有较高的预测价值^[13]。经过PEG-IFN- α 治疗后病人血清HBsAg、HBV DNA定量均呈下降趋势,血清HBsAg与HBV DNA滴度变化水平存在正相关($P < 0.05$)。说明HBsAg定量与HBV DNA病毒载量变化存在正相关性,故在干扰素抗病毒治疗时可用于预测抗病毒疗效^[19]。早期HBsAg对于预测干扰素的疗效有一定的预测作用,考虑到干扰素的副作用,早期筛选出适用干扰素的病人对于抗病毒治疗方案的选择有重要的意义。对于在PEG-IFN- α 早期未能有效降低HBsAg水平的病人,应该及时终止干扰素治疗,选择更合适的抗病毒方案。

3 HBsAg定量对核苷(酸)类似物抗病毒治疗的预测作用

NAs可分为拉米夫定、富马酸丙酚替诺福韦酯、阿德福韦酯、替比夫定、恩替卡韦和替诺福韦等,在NAs持续抑制HBV复制的情况下,CHB病人的HBsAg水平将缓慢下降。HBsAg的基线和治疗过程中的下降程度可以预测接受NAs治疗的CHB病人后续的HBsAg的血清学转换情况^[16]。在一项对322例接受拉米夫定治疗的中国病人进行了为期 ≥ 10 年的随访研究中,其中7例病人获得了HBsAg血清学转换,基线HBsAg $< 1\ 000$ IU/mL和治疗后HBsAg下降 > 0.166 log IU $\cdot$ mL $^{-1}\cdot$ 年 $^{-1}$ 对后续HBsAg血清学转换的预测率分别为98.1%和97.8%^[20]。

随着NAs治疗时间的延长,血清HBsAg的下降将进一步减缓^[21],下降速度主要取决于HBsAg的基线水平。将CHB病人根据HBsAg定量分为两组,HBsAg > 3 log IU/mL组比 < 3 log IU/mL组HBsAg下降速度更快(0.155比0.039 log IU $\cdot$ mL $^{-1}\cdot$ 年 $^{-1}$)^[21]。虽然不同药物均有使HBsAg下降的作用,但下降的速度不同。Boglione等^[22]的研究中包含了134例HBeAg阴性病人,治疗过程中观察了HBsAg的动态变化,在经过两年的治疗后,接受替诺福韦的病人血清HBsAg的下降速度明显快于接受其他药物的病人;在接受替诺福韦治疗的病人中,HBsAg清除所需时间最短,约为17.2年,而给予LDT治疗的病人,HBsAg清除所需时间预计最长,需时63.8年。国内学

者对67例接受ADV或恩替卡韦单药治疗6年的CHB病人进行了研究,经过数年治疗后,血清HBsAg滴度明显低于基线滴度。HBsAg清除所需的治疗时间恩替卡韦为25年,ADV为30年^[23]。虽然接受核苷类似物治疗的病人血清HBsAg水平下降缓慢,但与基线相比,无论使用哪种核苷类似物抗病毒治疗,HBsAg水平均显著低于基线水平^[20]。在使用恩替卡韦治疗期间,HBeAg阳性的CHB病人,虽然HBsAg水平下降缓慢,但第一年HBsAg迅速下降^[24]。

血清HBsAg水平与其他病毒学指标有很强的相关性^[10,25],尤其是在HBeAg阳性的病人中。在HBeAg阳性的病人中,HBsAg与血清HBV DNA($r = 0.69, P < 0.001$)和肝内共价闭合环状DNA(covalent closure of cyclic DNA, ccc DNA)呈良好的线性相关($r = 0.71, P = 0.001$)^[26]。HBV DNA、GPT和HBsAg水平是HBeAg阳性CHB病人HBsAg下降的独立影响因素^[27]。与HBeAg阴性病人相比,阳性病人的HBsAg水平下降得更快。然而有研究表明,在HBeAg血清阳性的CHB病人中,几种核苷类似物之间,HBsAg下降的程度和基线HBsAg水平之间差异无统计学意义^[27]。

在HBeAg阴性CHB病人中,NAs对HBsAg的影响有限^[28]。当HBeAg阴性时,HBsAg与血清HBV DNA相关性极弱($r = 0.28, P = 0.01$),与肝内ccc DNA无相关性^[26]。HBeAg阴性病人血清HBsAg的产生与乙肝病毒复制之间存在分离,当HBeAg阴性时,认为HBsAg主要是从整合到宿主染色体中的HBV基因组片段的转录合成的,而不是cccDNA^[29]。但也可用HBsAg水平预测抗病毒治疗的疗效,在HBeAg阴性的病人中,HBsAg基线水平和HBV DNA水平是影响HBeAg阴性病人HBsAg下降的独立因素,基线HBV DNA水平与HBsAg降低呈正相关^[27]。

4 HBsAg定量对于抗病毒治疗停药及停药后复发的预测作用

抗病毒治疗能有效地抑制HBV DNA的复制,恢复肝功能,降低终末期肝病的风险,然而并不是所有的CHB病人都需要长期给予抗病毒治疗,对于HBsAg水平足够低非肝硬化病人,停止长期的NAs治疗,可能会使宿主产生更强的免疫应答,从而达到病毒学控制的目的^[30]。欧洲肝脏研究学会、我国CHB防治指南等均对CHB抗病毒治疗停药指征有一定的描述^[5]。HBsAg定量检测对指导停止抗病毒治疗有很大的预测意义。研究表明,接受NAs治疗后停药的病人较长期给予NAs治疗的病人有更高的HBsAg血清学转换率(年发生率分别为1.78%、

0.15%)^[30]。治疗结束时低水平的HBsAg(HBsAg<1 000 IU/mL)和治疗中HBsAg的持续下降>1 log IU/mL是影响后期HBsAg血清学转换的重要因素^[30]。在另一项有36例CHB病人的研究中,32例平均服用NAs 42个月的病人,停药时HBsAg水平<1 500 IU/mL,在NAs停药12个月后达到持续应答,也证明在NAs停止点的HBsAg水平是一个很好的预测指标,同时表明血清HBsAg<50 IU/mL是安全停止NAs治疗的一个较高的预测指标。

与HBV DNA相比,使用拉米夫定治疗的CHB病人治疗12个月后血清HBsAg水平更有可能反映持续病毒学反应^[31]。但即使是CHB病人获得了持续病毒学应答,ccc DNA仍存在于感染肝细胞的细胞核中,也常常在停止NAs治疗后复发^[29]。即使在≥2年后仍未检测到HBV DNA的HBeAg阴性的CHB病人中,病毒学复发率仍极高(在48周时为91.4%)^[32]。研究表明,停止NAs时的HBsAg水平与停止后的复发显著相关,HBsAg≥1 000 IU/mL和HBV DNA≥200 IU/mL可用于鉴别具有复发高风险的病人^[33]。HBsAg作为监测乙肝活动性和明确乙肝阶段的功能得到了验证,并被认为是免疫逃避和疾病进展的重要血清标志物^[34]。给予NAs治疗结束时血清HBsAg水平低于100 IU/mL与高于100 IU/mL者相比,12个月病毒学复发率分别为9.1%~19.6%和31.4%~86.8%,临床复发率分别为15.4%~29.4%和48.1%~63.6%^[31]。HBsAg水平和HBsAg下降程度与停止NAs治疗后复发率、HBsAg清除率相关。虽然HBsAg水平较低的病人仍有复发的风险,但与HBsAg水平较高的病人相比,复发风险明显降低。因此,血清HBsAg滴度可能被用于对病人进行危险分层。同时还观察到在NAs停止后HBsAg升高,表明有更高的病毒学和临床复发风险^[32]。

HBsAg定量因为操作简单易获得,目前已广泛应用于临床。由于血清HBsAg水平与HBV DNA和ccc DNA等其他病毒学指标有很强的相关性,HBsAg定量水平的早期下降及下降程度对于预测CHB病人的HBeAg血清学转换和HBsAg血清学转换具有十分重要的意义。在抗病毒治疗中,可用于指导临床抗病毒方案的选择和调整。HBsAg定量对于干扰素和HBeAg阳性的抗病毒治疗有明显的预测和指导意义。但是HBeAg阴性时,NAs对HBsAg的影响有限。对于抗病毒治疗的停药指征和停药后复发的情况,HBsAg也有一定的指导作用。HBsAg定量可以为临床工作提供一定的指导作用。

参考文献

- [1] RAZAVI-SHEARER D, GAMKRELIDZE I, NGUYEN MH, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6):383-403.
- [2] TANG LSY, COVERT E, WILSON E, et al. Chronic hepatitis B Infection: a review[J]. *JAMA*, 2018, 319(17):1802-1813.
- [3] LI HM, YE ZH, GAO X, et al. Diwu Yanggan capsule improving liver histological response for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized controlled clinical trial[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(5):1511-1521.
- [4] SHEN S, WONG GL, KUANG Z, et al. Development and validation of a model for hepatitis B e antigen seroconversion in entecavir-treated patients with chronic hepatitis B [J]. *J Med Virol*, 2020, 92(8): 1206-1213.
- [5] HOU JL, WANG GQ, WANG FS, et al. Guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2015 update) [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2017, 5(4):297-318.
- [6] HU P, SHANG J, ZHANG WH, et al. HBsAg loss with peg-interferon alfa-2a in hepatitis B patients with partial response to nucleos(t)ide analog: new switch study[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6:25-34.
- [7] TSENG TC, LIU CJ, CHEN CL, et al. Serum hepatitis B virus-DNA levels correlate with long-term adverse outcomes in spontaneous hepatitis B e antigen seroconverters[J]. *J Infect Dis*, 2012, 205(1):54-63.
- [8] HONG TC, YANG HC, KAO JH. Role of HBsAg testing in the management of patients with chronic HBV[J]. *Curr Hepatol Rep*, 2019, 18(3):331-341.
- [9] SETO WK, WONG DK, FUNG J, et al. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(11):1173-1180.
- [10] SETO WK, WONG DK, FUNG J, et al. High hepatitis B surface antigen levels predict insignificant fibrosis in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43087.DOI: 10.1371/journal.pone.0043087.
- [11] TSENG TC, LIU CJ, YANG HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load[J]. *Gastroenterol*, 2012, 142(5):1140-1149.
- [12] LEE MH, LEE DM, KIM SS, et al. Correlation of serum hepatitis B surface antigen level with response to entecavir in naive patients with chronic hepatitis B[J]. *J Med Virol*, 2011, 83(7): 1178-1186.
- [13] CHEN Q, ZHANG J, HUANG J, et al. Early serum HBsAg drop is a strong predictor of HBeAg seroconversion and HBsAg loss to pegylated interferon alfa-2a in chronic hepatitis B patients with prior nucleos(t)ide analogue exposure[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(7):4664-4674.
- [14] PIRATVISUTH T, MARCELLIN P, POPESCU M, et al. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peg-interferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients [J]. *Hepatol Int*, 2011, 7(2): 429-436.

- [15] MASAKI K, SUZUKI F, HARA T, et al. Long-term effects of peginterferon alfa-2a therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Virology*, 2015, 12:225.
- [16] COFN CS, ZHOU K, TERRAULT NA. New and old biomarkers for diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Gastroenterol*, 2019, 156(2):355-368.
- [17] ZHANG C, YANG Z, WANG Z, et al. HBV DNA and HBsAg: early prediction of response to peginterferon α -2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(3): 383-389.
- [18] SONNEVELD MJ, RIJCKBORST V, BOUCHER CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline[J]. *Hepatology*, 2010, 52(4):1251-1257.
- [19] 何道兴, 黄津. 聚乙二醇干扰素 α -2b治疗后血清HBsAg/HBeAg定量与HBV-DNA变化的相关性分析[J]. *基层医学论坛*, 2018, 22(31):4389-4391.
- [20] SETO WK, WONG DKH, FUNG J, et al. Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy[J]. *Hepatology*, 2013, 58(3):923-931.
- [21] SETO WK, LIU K, WONG DKH, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after 3 years of tenofovir treatment[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4):709-716.
- [22] BOGLIONE L, D'AVOLIO A, CARITI G, et al. Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D[J]. *Liver Int*, 2013, 33(4):580-585.
- [23] LI MR, XI HL, WANG QH, et al. Kinetics and prediction of HBsAg loss during long-term therapy with nucleos(t)ide analogues of different potency in patients with chronic hepatitis B[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e98476.DOI: 10.1371/journal.pone.0098476.
- [24] LIN TC, CHIU YC, CHIU HC, et al. Clinical utility of hepatitis B surface antigen kinetics in treatment-naïve chronic hepatitis B patients during long-term entecavir therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(6):725-736.
- [25] RIVINO L, LE BERT N, GILL US, et al. Hepatitis B virus-specific T cells associate with viral control upon nucleos(t)ide-analogue therapy discontinuation [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2):668-681.
- [26] MAK LY, SETO WK, FUNG J, et al. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2020, 14(1):35-46.
- [27] ZHENG Z, LIAO W, LIU L, et al. Effect of nucleos(t)ide analogue on serum HBsAg level in chronic hepatitis B patients: a 3-years study[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122:109698. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109698.
- [28] SETO WK, LAM YF, FUNG J, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment[J]. *J Gastroen Hepatol*, 2014, 29(5):1028-1034.
- [29] WOODDELL CI, YUEN MF, CHAN HL, et al. RNAi-based treatment of chronically infected patients and chimpanzees reveals that integrated hepatitis B virus DNA is a source of HBsAg [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(409):241-264.
- [30] JENG WJ, CHEN YC, CHIEN RN, et al. 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[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2):425-434.
- [31] LIU J, LI T, ZHANG L, et al. The role of hepatitis B surface antigen in nucleos(t)ide analogues cessation among Asian patients with chronic hepatitis B: a systematic review [J]. *Hepatology*, 2019, 70(3):1045-1055.
- [32] SETO WK, HUI AJ, WONG VW, et al. Treatment cessation of entecavir in Asian patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: a multicentre prospective study [J]. *Gut*, 2015, 64(4):667-672.
- [33] MARTINOT-PEIGNOUX M, LAPALUS M, LAOUÉNAN C, et al. Prediction of disease reactivation in asymptomatic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients using baseline serum measurements of HBsAg and HBV-DNA [J]. *J Clin Virol*, 2013, 58(2):401-407.
- [34] O'NEIL CR, CONGLY SE, ROSE MS, et al. Long-term follow-up and quantitative hepatitis B surface antigen monitoring in North American chronic HBV carriers [J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(2):232-241.

(收稿日期:2020-03-19,修回日期:2020-04-24)

◇ 编读往来 ◇

校对诀要

为保证作者文稿刊出准确无误,责编会将编辑的文稿发回作者,要做好这份刊前稿样的核校,作者的操作诀要是:(1)必须回答编者提出的问题(将有批注或文字提问)。详核文题、作者姓名和单位名称(邮编)、科室。(2)对正文(包括外文拼写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等认真细致逐一校对。无原则问题,尽量不改动。(3)务请核查文内角码是否与文末参考文献序号相对应。参考文献缺项的内容,按本刊规定格式补充(如前3位作者全部著录,卷、期要同时写明,作者名、刊名宜缩写)。(4)认真核查法定计量单位及药物剂量;认真核校文内、表和图中的数字有无计算错误;认真复核统计学处理,写出统计量的具体值(如 χ^2 值、 t 值、 P 值的大小)。(5)若改动,必须将编辑编审的电子稿(编辑发回的刊前稿样)下载后用“修订格式”直接修改发回即可——切勿删去修改痕迹。切勿另行启用其他稿样修改。(6)校毕应于3 d内发回修改稿,可附以修改说明。

(郝希春)