

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.17.020

# HBV 前 S1 抗原与 HBV-DNA 在判断 HBV 感染中的临床价值

王 俊<sup>1</sup>, 安 良<sup>1</sup>, 王朋斌<sup>1</sup>, 赵晓军<sup>2△</sup>

1. 西安高新医院检验科, 陕西西安 710075; 2. 陕西省渭南市潼关县人民医院检验科, 陕西渭南 710000

**摘 要:**目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)前 S1 抗原与 HBV-DNA 在判断 HBV 感染中的临床应用价值。方法 选择 2017 年 6 月至 2019 年 3 月在西安高新医院与陕西省渭南市潼关县人民医院住院的乙型肝炎患者与门诊体检者 206 例为研究对象, 其中 HBV-DNA 阳性 125 例[41 例乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性患者纳入 HBeAg 阳性组, 84 例 HBeAg 阴性患者纳入 HBeAg 阴性组]。分析不同阳性标志物人群血清 HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 的检测结果, 比较 HBeAg 阳性组与 HBeAg 阴性组 HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 的检测结果, 以及部分乙型肝炎患者接受拉米夫定治疗前后的情况。结果 治疗前, 乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、HBeAg、乙型肝炎核心抗体(HBcAb)同时阳性人群中, HBV-DNA、HBV 前 S1 抗原、HBV 前 S1 抗原联合 HBV-DNA 阳性率高于其他各项标志物阳性组合阳性率, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前, HBeAg 阳性组 HBV-DNA、HBV 前 S1 抗原、HBV 前 S1 抗原联合 HBV-DNA 阳性率高于 HBeAg 阴性组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后 HBeAg、HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 检测阳性的例数少于治疗前, 治疗后乙型肝炎病毒 e 抗体(HBeAb)检测阳性例数多于治疗前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 乙型肝炎诊断中, 可以将 HBV 前 S1 抗原作为判断 HBV 感染的重要指标。

**关键词:**乙型肝炎病毒; 前 S1 抗原; HBV-DNA; 乙型肝炎病毒 e 抗原

中图法分类号: R446.6; R512.62

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)17-2533-04

## Analysis on clinical application value of HBV Pre-S1 antigen and HBV-DNA

WANG Jun<sup>1</sup>, AN Liang<sup>1</sup>, WANG Pengbin<sup>1</sup>, ZHAO Xiaojun<sup>2△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China;

2. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Tongguan County, Weinan, Shaanxi 710000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical value of HBV Pre-S1 antigen and HBV-DNA in the diagnosis of HBV infection. **Methods** From June 2017 to March 2019, 206 cases of hepatitis B patients and health checker in Xi'an Gaoxin Hospital and People's Hospital of Tongguan County were selected. Among them, 125 cases were HBV-DNA positive (41 cases with positive HBeAg were included in HBeAg positive group, 84 cases with negative HBeAg were included in HBeAg negative group). Analysis serum HBV Pre-S1 antigen, HBV-DNA in patients with different positive markers, compared HBV Pre-S1 antigen, HBV-DNA between HBeAg positive group and HBeAg negative group, as well as hepatitis B patients before and after lamivudine treatment. **Results** Before treatment, among the patients with positive HBsAg, HBeAg and HBcAb at the same time, the positive rates of HBV-DNA, HBV Pre-S1 antigen, HBV PreS1 antigen combined with HBV-DNA were higher than those in patients with other positive markers. Before treatment, the positive rates of HBV-DNA, HBV Pre-S1 antigen, HBV Pre-S1 antigen combined with HBV-DNA in HBeAg positive group were higher than those in HBeAg negative group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the positive cases of HBeAg, Pre-S1 antigen and HBV-DNA were less than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the positive cases of HBeAb were more than before treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Pre-S1 antigen could be used as an important index in the detection of hepatitis B virus.

**Key words:** hepatitis B virus; Pre-S1 antigen; HBV-DNA; HBeAg

乙型肝炎病毒(HBV)是 DNA 病毒的一种, 当前在临床上常用的 HBV 血清标志物为乙型肝炎五项, 具体包括乙型肝炎病毒 e 抗体(HBeAb)、乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb)、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)<sup>[1]</sup>。HBV 血清标志物检测可以

作者简介: 王俊, 女, 主管技师, 主要从事医学检验研究。 △ 通信作者, E-mail: 435756240@qq.com。

本文引用格式: 王俊, 安良, 王朋斌, 等. HBV 前 S1 抗原与 HBV-DNA 在判断 HBV 感染中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(17): 2533-2535.

反映机体对 HBV 的免疫应答情况,但是不能对 HBV 的传染性、复制情况进行直接反映<sup>[2]</sup>。临床上一般将 HBV-DNA 作为监测患者抗病毒治疗效果的重要指标,但是由于使用的仪器比较昂贵,使其在基层医院的应用受到了限制。HBV 前 S1 抗原在病毒复制、装配、感染和刺激机体发生免疫反应的过程中发挥着重要的作用,同时在诊断乙型肝炎、判断最终的治疗效果及预后情况方面有积极的作用<sup>[3]</sup>。本研究对 HBV 前 S1 抗原与 HBV-DNA 在判断 HBV 感染中的临床应用价值进行了探讨,以期为临床治疗乙型肝炎患者提供科学的依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 6 月至 2019 年 3 月在西安高新医院与陕西省渭南市潼关县人民医院住院的乙型肝炎患者与门诊体检者共 206 例为研究对象,其中 HBV-DNA 阳性 125 例[41 例 HBeAg 阳性患者纳入 HBeAg 阳性组,84 例 HBeAg 阴性患者纳入 HBeAg 阴性组]。纳入标准:(1)乙型肝炎患者均符合乙型肝炎相关诊断标准;(2)无其他重大躯体疾病;(3)无精神障碍。排除标准:(1)心、肾功能严重异常;(2)长期服用对肝脏造成损伤的药物;(3)临床各项资料不完整。206 例研究对象中男 133 例,女 73 例;年龄 20~72 岁,平均(45.6±1.2)岁。选择部分确诊的乙型肝炎患者(33 例)对其进行拉米夫定抗病毒药物治疗。本研究得到两所医院医学伦理委员会审批,所有研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对部分确诊的乙型肝炎患者进行拉米夫定(国药准字:H20100141;江西青峰药业有限公司)抗病毒药物治疗,口服,1 次 0.5 mg,1 次/天,连续治疗 3 个月。

1.2.2 HBV 前 S1 抗原检测 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法对 HBV 前 S1 抗原进行检测:使用酶标抗体、固相化抗体进行检测,如果标本中

存在相关抗原,则会形成抗体复合物(抗体-抗原-酶标),加入 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)底物后会有显色反应发生,反之则无显色反应。HBV 前 S1 抗原双抗体夹心 ELISA 试剂盒由英科新创(厦门)科技有限公司提供。

1.2.3 荧光定量 PCR 检测 从血清中提取 DNA 后采用荧光定量 PCR 检测方法进行检测。PCR 检测仪(LightCycler)先在 50 ℃条件下反应 2 min,循环 1 次后在 94 ℃条件下保温 5 min,循环 1 次之后按照 94 ℃ 10 s→60 ℃ 45 s,循环 5 次。再按照 94 ℃ 10 s→60 ℃ 45 s,循环 40 次。60 ℃采集 FAM、JOE 荧光通道的信号。

1.3 观察指标 (1)分析不同阳性标志物人群血清中 HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 的检测结果。(2)比较 HBeAg 阳性组与 HBeAg 阴性组血清 HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 的检测结果。(3)分析部分乙型肝炎患者(33 例)接受拉米夫定抗病毒药物治疗前后的情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同阳性标志物人群血清中 HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 的检测结果分析 治疗前,HBsAg、HBeAg、HBcAb 同时阳性的人群中,HBV-DNA、HBV 前 S1 抗原、HBV 前 S1 抗原联合 HBV-DNA 阳性率高于其他各项标志物阳性组合阳性率,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 两组 HBV-DNA 阳性患者 HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 的检测结果分析 治疗前,HBeAg 阳性组 HBV-DNA、HBV 前 S1 抗原、HBV 前 S1 抗原联合 HBV-DNA 阳性率高于 HBeAg 阴性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 不同阳性标志物人群血清中 HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 的检测结果分析[n(%)]

| 阳性标志物                      | n  | HBV-DNA(+) | HBV 前 S1 抗原(+) | HBV 前 S1 抗原联合 HBV-DNA(+) |
|----------------------------|----|------------|----------------|--------------------------|
| HBsAg(+),HBeAg(+),HBcAb(+) | 41 | 39(95.1)   | 37(90.2)       | 30(73.2)                 |
| HBsAg(+),HBeAb(+),HBcAb(+) | 61 | 52(85.2)   | 22(36.1)       | 14(23.0)                 |
| HBsAg(+),HBcAb(+)          | 51 | 19(37.3)   | 7(13.7)        | 3(5.9)                   |
| HBeAg(+),HBcAb(+)          | 53 | 15(28.3)   | 4(7.5)         | 2(3.8)                   |
| $\chi^2$                   |    | 4.783      | 5.611          | 4.212                    |
| P                          |    | <0.05      | <0.05          | <0.05                    |

表 2 两组 HBV-DNA 阳性患者血清中 HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 的检测结果分析[n(%)]

| 组别        | n  | HBV-DNA(+) | HBV 前 S1 抗原(+) | HBV 前 S1 抗原联合 HBV-DNA(+) |
|-----------|----|------------|----------------|--------------------------|
| HBeAg 阳性组 | 41 | 41(100.0)  | 38(92.7)       | 31(75.6)                 |
| HBeAg 阴性组 | 84 | 84(100.0)  | 30(35.7)       | 17(20.2)                 |
| $\chi^2$  |    | 5.667      | 6.013          | 5.667                    |
| P         |    | <0.05      | <0.05          | <0.05                    |

**2.3 部分乙型肝炎患者接受治疗前后的情况分析**

33 例乙型肝炎患者治疗后 HBeAg、HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 检测阳性例数少于治疗前,治疗后 HBeAb 检测阳性例数多于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 部分乙型肝炎患者接受治疗前后的情况分析( $n, n=33$ )

| 时间       | HBV 前 S1 抗原(+) | HBV-DNA (+) | HBeAg (+) | HBeAb (+) |
|----------|----------------|-------------|-----------|-----------|
| 治疗前      | 33             | 33          | 33        | 0         |
| 治疗后 3 个月 | 16             | 11          | 24        | 8         |
| $\chi^2$ | 4.804          | 6.123       | 5.259     | 4.888     |
| $P$      | $<0.05$        | $<0.05$     | $<0.05$   | $<0.05$   |

3 讨 论

乙型肝炎是临床上较为常见的疾病,HBV 前 S1 抗原在 HBV 外膜蛋白中属于非常重要的组成部分,它是 HBV 基因 S2 区、前 S1 区、S 区编码的产物<sup>[4]</sup>。HBV 前 S1 抗原主要存在于病毒颗粒表面,与 HBV 的复制存在紧密的联系,免疫原性非常高<sup>[5]</sup>。HBV 前 S1 抗原在 HBV 侵入、分泌、组装中发挥着重要的作用,而机体对 HBV 前 S1 抗原的有效免疫应答可以发挥阻止 HBV 侵入肝脏,清除肝脏中已有 HBV 的功效<sup>[6-7]</sup>。

本研究结果显示,治疗前,HBsAg、HBeAg、HBcAb 同时阳性患者中,HBV-DNA、HBV 前 S1 抗原、HBV 前 S1 抗原联合 HBV-DNA 阳性率高于其他各项标志物阳性组合阳性率( $P<0.05$ )。这说明 HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 之间有一定的联系。HBV 前 S1 抗原会引发机体产生免疫应答反应,其体液免疫应答一般在 HBV 感染的初期出现<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,HBeAg 阳性组 HBV-DNA、HBV 前 S1 抗原、HBV 前 S1 抗原联合 HBV-DNA 阳性率高于 HBeAg 阴性组( $P<0.05$ ),这与其他学者的研究结果基本一致<sup>[9]</sup>。血清中的 HBeAg、HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 会同时出现或者消失,这就说明当 HBV 前 S1 抗原为阳性时,更有利于临床对乙型肝炎的诊断,且可以将其作为反映病毒复制、转录的重要指标。

由于受到各种因素的影响,HBV 为了逃避机体的免疫应答反应,会在前 C 区发生变异,而变异会使 HBeAg 变为阴性,但是这并不代表 HBV 的复制下降,而对 HBV 前 S1 抗原进行检测可以有效减少因为 HBV 变异而发生的 HBeAg 假阴性现象。有研究者认为,HBV 前 S1 抗原可在临床诊断乙型肝炎中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。为了避免 HBeAg 检测出现假阴性的情况,可对 HBV-DNA、HBV 前 S1 抗原进行检测,以对 HBV 在机体内的感染、复制的情况进行准确反映<sup>[10]</sup>。

对乙型肝炎患者进行拉米夫定治疗可以有效抑制 HBV 的复制,使肝细胞膜上的靶抗原减少,最终使新生的肝细胞免受 HBV 感染,以及细胞毒性 T 细胞

的侵袭<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,在部分采用拉米夫定治疗的确诊患者中,治疗后 HBeAg、HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 检测阳性例数少于治疗前,治疗后 HBeAb 检测阳性例数多于治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),这就说明 HBV 前 S1 抗原消失与 HBV 的清除能力有一定的关系。

HBV-DNA、HBeAg 在临床上被认为是判断 HBV 感染、复制情况的较好指标,有研究报道当 HBeAg 转为阴性时提示病毒被有效清除<sup>[12]</sup>。但也有学者发现,当 HBeAg 转为阴性时乙型肝炎患者体内的病毒依然存在复制现象<sup>[13]</sup>,因此,对 HBV 前 S1 抗原进行检测更能反映 HBV 感染、复制情况。

HBeAg、HBV 前 S1 抗原、HBV-DNA 阳性提示乙型肝炎患者具有传染性。由于 HBV 的变异特性,临床检测方法存在一定的不足,对患者进行乙型肝炎五项检测或者是单纯的 HBV-DNA 检测得到的结果依然有较大的差异。乙型肝炎五项检测的方法简单、灵敏度较高、检查费用较低,这使其在临床上有一定的使用价值。临床上一般通过 HBeAg 检测结果对病毒在机体内的感染、复制情况进行初步判断,且将 HBV-DNA 阳性作为病毒在机体内感染、复制的金标准<sup>[14]</sup>。但是,由于 HBV-DNA 检测对实验室有一定要求,不是每个医院都具备检测条件,在一般的情况下,HBV 前 S1 抗原可以替代常规检测方法或者是作为 HBV-DNA、HBeAg 的补充检测指标对 HBV 在机体内的感染、复制情况进行判断,且可对患者的预后进行判断<sup>[15]</sup>。HBV 前 S1 抗原联合血清标志物检测可以为临床治疗乙型肝炎患者提供科学依据。

综上所述,乙型肝炎诊断中,可以将 HBV 前 S1 抗原作为判断 HBV 感染的重要指标。

参考文献

[1] 张晓晨,李玉敏,李家亿,等. 乙型肝炎病毒前 S1 抗原关键位点基因分型及其与全长前 S1 抗原基因型的相关性[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(5):371-376.

[2] 包玘. NMDAR1 蛋白膜外抗原结构域的重组表达、纯化和免疫反应原性鉴定[J]. 生物工程学报,2017,33(12):1979-1988.

[3] JIA J A,LI H,WANG H,et al. Hepatitis B virus core antigen mutations predict post-operative prognosis of patients with primary hepatocellular carcinoma[J]. J General Virol,2017,98(6):1399-1409.

[4] 陈红,范家皓,陈维贤,等. 人类白细胞抗原 DQ 和干扰素  $\lambda 4$  基因多态性与乙型肝炎病毒感染和清除的相关性研究[J]. 中华肝脏病杂志,2017,25(7):506-511.

[5] 林烨鸿,林苏,周卿,等. 白细胞介素-6 单核苷酸多态性与乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭发生与预后的相关性[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(4):250-255.

[6] XU W B,LI Y,LI D,et al. Investigation and analysis of antibody levels of hepatitis A among children before and after implementing the Expanded National(下转第 2540 页)

- promotes gastric cancer cell apoptosis by targeting transforming growth factor  $\beta$ -activated kinase 1[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1):755-763.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
  - [3] NGUYEN P H, GIRAUD J, CHARNBONNIER L, et al. Characterization of biomarkers of tumorigenic and chemoresistant cancer stem cells in human gastric carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(6):1586-1597.
  - [4] QIU Z K, LIU N, ZHAO S F, et al. miR-1298 expression correlates with prognosis and inhibits cell proliferation and invasion of gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6):1672-1679.
  - [5] ZHANG X, WANG S, WANG H X, et al. Circular RNA circNRP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):20.
  - [6] 陆玉, 宋莎莎, 章礼久. DLEU2L 靶向结合微小 RNA-146a-3p 及对胃癌细胞侵袭迁移的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(9):776-782.
  - [7] 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会胃肠学组, 中国医师协会外科医师分会肿瘤外科医师委员会. 胃癌根治术标本规范淋巴结送检及操作中国专家共识(2019 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(9):881-889.
  - [8] WANG H D, ZHANG X T, LIU Y X, et al. Downregulated miR-31 level associates with poor prognosis of gastric cancer and its restoration suppresses tumor cell malignant phenotypes by inhibiting E2F2 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24):36577-36589.
  - [9] YIN Z H, CUI Z G, REN Y W, et al. MiR-146a polymorphism correlates with lung cancer risk in Chinese non-smoking females[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2):2275-2283.
  - [10] LIU R, LIU C, CHEN D, et al. FOXP3 controls an miR-146/NF- $\kappa$ B negative feedback loop that inhibits apoptosis in breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(8):1703-1713.
  - [11] ADAMI B, TABATABAEIAN H, GHAED K, et al. miR-146a is deregulated in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(1):108-114.
  - [12] XIANG W X, WU X C, HUANG C, et al. PTTG1 regulated by miR-146a-3p promotes bladder cancer migration, invasion, metastasis and growth[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1):664-678.
  - [13] GU Q Y, ZHANG J, HU H F, et al. Clinical significance of miR-137 expression in patients with gastric cancer after radical gastrectomy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142377.
  - [14] CHOI J H, KIM Y B, AHN J M, et al. Identification of genomic aberrations associated with lymph node metastasis in diffuse-type gastric cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4):1-11.
  - [15] 董晓微, 崔俊强, 张俊华, 等. 血清肿瘤标志物 CA19-9、CA72-4、CEA、PG I 联合检测对胃癌的诊断及预后价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(17):2185-2188.
  - [16] 雷振宇. 胃癌患者血清中 CEA、CA125、CA72-4 和 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路表达与患者预后的关系[J]. *中国综合临床*, 2017, 33(11):969-972.

(收稿日期:2021-01-04 修回日期:2021-05-09)

(上接第 2535 页)

- Immunization Program in China [J]. *Vaccine*, 2020, 38(4):878-881.
- [7] 徐云芳, 刘兴祥, 赵云, 等. 血小板与淋巴细胞比率对恩替卡韦治疗基因 C 型慢性乙型肝炎患者早期病毒学应答的预测[J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(5):268-271.
  - [8] 陈治东, 管世鹤, 杨凯, 等. CD68 在慢性乙型肝炎发病机制的临床初步研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 55(8):1271-1275.
  - [9] BHOOLA N H, KRAMVIS A. Expression of wild-type or G1862T mutant HBe antigen of subgenotype A1 of hepatitis B virus and the unfolded protein response in Huh7 cells[J]. *J General Virol*, 2017, 98(6):1422-1433.
  - [10] 史艳敏, 储芳, 史策, 等. HBV cccDNA 及 HBsAg 定量对慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效判断的应用价值[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(1):63-65.
  - [11] 姚相杰, 陈龙, 王伟琪, 等. 2012—2015 年深圳市重症手足口病患儿童柯萨奇病毒 A6 型 VP1~VP4 基因特征分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2019, 39(1):24-29.
  - [12] MLINSEK G, DOLZAN V, GORICAR K, et al. The role of single nucleotide polymorphisms of CYP3A and ABCB1 on tacrolimus predose concentration in kidney transplant recipients[J]. *Clin Nephrol*, 2017, 88(13):115-118.
  - [13] 张欣, 闫玲, 卢颖, 等. HBeAg 阳性慢性 HBV 感染孕妇血清 HBVDNA 水平与 HBsAg 滴度的相关性及其 HBVPreS/S 区基因变异对二者相关性的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(8):579-584.
  - [14] 段淑红, 苑晓冬, 刘晓燕, 等. 持续及间断应用拉米夫定或恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎出现病毒耐药变异概率的临床观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(9):646-649.
  - [15] LI M H, YI W, ZHANG L, et al. Predictors of sustained functional cure in hepatitis B envelope antigen-negative patients achieving hepatitis B surface antigen seroclearance with interferon alpha-based therapy[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(S1):S32-S41.

(收稿日期:2020-12-26 修回日期:2021-04-06)