

·信息研究·

## 慢性HBV感染者血清HBsAg自发转阴的影响因素分析

陈兴<sup>1</sup>, 尤旭<sup>2</sup>, 崇雨田<sup>3</sup>, 李向永<sup>3</sup>

(1. 广东省阳江市公共卫生医院传染科, 广东 阳江 529200; 2. 南方医科大学第三附属医院检验科, 广东 广州 510630; 3. 中山大学附属第三医院感染科, 广东 广州 510630)

**摘要:**【目的】通过对大队列的慢性HBV感染者长期随访观察,了解自然状态下血清HBsAg转阴情况及其影响因素。【方法】选取中山大学附属第三医院974例未抗病毒的慢性HBV感染者为研究对象,定期收集患者临床数据,包括人口学数据、基线及随访各时间点的生化学、病毒学、血清学、肝脾影像学指标,了解其血清HBsAg自发转阴情况,并进行单因素和多因素COX回归分析。【结果】随访至2016年12月,974例慢性HBV感染者中共54例出现血清HBsAg自发转阴,每年自发转阴率约为1.3%。单因素分析发现:年龄(特别是 $\geq 50$ 岁,HR值为2.647,  $P=0.001$ )、BMI(特别是 $\geq 28$ ,即特别肥胖者,HR值为3.401,  $P=0.004$ )、基线HBV DNA水平(特别是 $<10^4$  U/mL, HR值为11.798,  $P=0.001$ )、基线HBeAg状态(HR值为0.192,  $P=0.001$ )、基线HBsAg滴度(特别是 $>2\ 000$  U/mL, HR值为0.056,  $P<0.001$ )、脾长径(HR值为1.017,  $P=0.013$ )、右肝斜径(HR值为1.026,  $P=0.007$ ),是血清HBsAg转阴的影响因素。多因素分析发现,基线HBsAg滴度(HR值为0.071,  $P<0.001$ )、基线HBV DNA(HR值为0.819,  $P=0.005$ )是血清HBsAg转阴的独立影响因素。【结论】慢性HBV感染者血清HBsAg自发转阴与多种因素相关,其中基线HBV DNA水平、基线HBsAg水平为独立影响因素,基线HBV DNA水平越低( $\leq 10^4$  U/mL)、基线HBsAg低水平( $\leq 2\ 000$  U/mL)者更易发生血清HBsAg转阴。

**关键词:** 肝炎,乙型,慢性; HBsAg; 自发转阴; 影响因素

**中图分类号:** R5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-3554(2018)04-0606-06

## Analysis of Influence Factors Resulting to HBsAg Spontaneous Seroclearance in Chronic Hepatitis B Infection Patients

CHEN Xing<sup>1</sup>, YOU Xu<sup>2</sup>, CHONG Yu-tian<sup>3</sup>, LI Xiang-yong<sup>3</sup>

(1. Department of Infectious Diseases, Yangjiang City Public Health Hospital, Yangjiang 529500, China; 2. The Laboratory Department, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China; 3. Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding to: LI Xiang-yong, E-mail: Lxy2005123@126.com

**Abstract:** 【Objective】 To screen the factors that may affect HBsAg spontaneous seroclearance and to explore the real-life situation of HBsAg spontaneous seroclearance in a large cohort of chronic hepatitis B infection patients with long-term follow-up. 【Method】 All the patients came from the SCHEMA cohort (South China Hepatitis Monitoring and Administration cohort) with chronic HBV infection who were followed up in the out-patient department of the third affiliated hospital, Sun Yat-sen University from Jan. 2006. The data were regularly collected at 3 or 6 months interval, including demographic characteristics, baseline, dynamic changes of the biochemical, virological, serological and imagery indicators during the follow-up period, and then univariate and multivariate COX regression model were taken to screen the influence factors. 【Result】 54 patients obtained HBsAg spontaneous seroclearance in 974 chronic hepatitis B infection patients after up to 10 years follow-up. We found that age (especially  $\geq 50$ , HR=2.647,  $P=0.001$ ), BMI (especially  $\geq 28$ , which

收稿日期: 2018-03-08

基金项目: “十二五”重大科技专项(2012ZX10004-902); 天河区科技计划项目(201504KW032)

作者简介: 陈兴, 学士, 主治医师, 研究方向: 病毒性肝炎, E-mail: chendoct0823@163.com; 李向永, 通信作者, 主治医师, 医学博士,

E-mail: Lxy2005123@126.com

means very fat, HR=3.401,  $P=0.004$ ), baseline HBV DNA level (especially  $<10^4$  U/mL, HR=11.798,  $P=0.001$ ), portal length (HR=1.017,  $P=0.013$ ), right liver oblique diameter (HR=1.026,  $P=0.007$ ) and baseline HBsAg titer (especially  $>2000$  U/mL, HR=0.056,  $P<0.001$ ) can significantly affect HBsAg seroclearance by univariate COX regression analysis. In the multivariate COX regression analysis, baseline HBsAg titer (HR=0.071,  $P<0.001$ ) and baseline HBV DNA quantitation (HR = 0.819,  $P = 0.005$ ) had an independent effects on HBsAg spontaneous seroclearance. 【Conclusion】 For the chronic hepatitis B infection patients without antiviral treatment, Baseline HBV DNA levels and baseline HBsAg levels were independent factors of HBsAg spontaneous seroconversion. Moreover, the patients with baseline HBV DNA lower levels ( $<10^4$  U/mL) and HBsAg lower levels ( $<2000$  U/mL) were more likely to obtain HBsAg spontaneous seroclearance.

**Key word:** hepatitis B, chronic; hepatitis B surface antigen (HBsAg); spontaneous seroclearance; influence factors

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(4):606-611]

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是一种常见的疾病, 可以导致慢性化, 形成慢性HBV感染者, 而后者可以进展到肝硬化、肝衰竭甚至肝细胞癌<sup>[1-5]</sup>。研究表明, 慢性HBV感染者若能实现血清乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴转, 能显著减低肝组织炎症反应, 使肝功能长期维持在正常水平, 明显降低了肝硬化、肝癌等不良临床结局的发生。临床观察发现, 部分未经抗HBV治疗的慢性HBV感染者可出现血清HBsAg自发转阴, 国内外已有相关报道, 但缺乏大样本的随访研究。本研究旨在通过对大队列的慢性HBV感染者长期随访观察, 了解自然状态下血清HBsAg阴转情况及其影响因素, 从而为评估或预测此类患者的临床结局提供依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 病例选择

所有病例来自我科随访门诊的慢性HBV感染者构成的SCHEMA队列(South China HEpatitis Monitoring and Administration cohort, SCHEMA), 共974例患者, 慢性HBV感染者的诊断标准均符合2005年、2010年及2015年修订的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[6-8]</sup>, 并同时符合以下排除标准: 合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒感染; 合并其他自身免疫性肝病、代谢性肝病; 其他系统恶性肿瘤; 进入随访后仍酗酒或吸毒者; 接受抗HBV治疗者。本研究已获得医院伦理委员会批准, 且所有患者均已签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

收集各项观察指标进行单因素、多因素COX

回归分析。观察指标包括以下三部分: ①人口学指标: 性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、家族史、伴随疾病; ②首诊时各项指标: 初始诊断、基线血常规(白细胞, white blood cell, WBC; 血红蛋白, hemoglobin, Hb; 血小板, platelet, PLT)、基线生化水平(谷丙转氨酶, alanine aminotransferase, ALT; 血清白蛋白, serum albumin, ALB; 血清总胆红素, serum total bilirubin, TBIL)、基线HBV DNA水平、基线HBsAg滴度、基线乙型肝炎病毒e抗原(HBV E antigen, HBeAg)状态、肝脾彩超径线(右肝上下径、门静脉宽度、脾长径、脾门静脉宽度); ③长期随访各指标的动态变化情况: 随访时间、谷丙转氨酶复常后多久出现HBsAg阴转、HBV DNA不可测多久出现HBsAg阴转; 每年生化学、病毒学、血清学动态变化; HBsAg阴转时: 年龄、诊断、HBeAg状态及累积HBeAg阴转率/转换率、ALT水平、ALT复常率、HBV DNA水平、累积HBV DNA检测不到率。

### 1.3 相关术语说明

BMI分期<sup>[9]</sup>: ①偏瘦, BMI  $<18.5$ ; ②正常, BMI介于18.5~24.9之间; ③偏胖, BMI介于25.0~29.9之间; ④肥胖, BMI  $\geq 30.0$ 。

### 1.4 检测方法

在基线和每隔3~6个月分别进行检测血常规、肝功能、肌酸激酶、尿素氮、肌酐、HBV DNA、HBsAg、抗HBs、HBeAg、抗HBe、抗HBc以及肝脏影像学检查(包括彩超或磁共振等)。每位随访对象抽取2 mL血液样本留存医院血清库以备复核。根据组织学或影像学检查的结果诊断肝硬化、肝癌。本研究涉及的所有实验室检查均在医院中心实验室进行。生化学检测ALT(正常值上限为40 U/L)、TBIL(正常值上限为23.9 mmol/L)

及其他生化指标均使用全自动生化仪检测(Hitachi 7600, Hitachi Co.Ltd., Tokyo, Japan);病毒学检测血清HBV DNA定量检测采用实时PCR法(检测下限:100 U/mL,广州达安基因有限公司);血清学检查HBV血清学标志物,即HBsAg(检测范围:0.05~52 000 U/mL)、抗HBs、HBeAg、抗HBe、抗HBc(hepatitis B core antibody, 抗HBc)采用CMIA(Abbott I 2000, USA)或者ECL kits(Roche Laboratories, Germany)。

### 1.5 统计学方法

临床数据采用SPSS 17.0统计学软件进行分析处理。血清HBeAg水平、HBsAg水平、HBV DNA水平先经过对数转换后在进行统计;计量资料正态分布数据采用均数±标准差表示,非正态分布计量资料采用中位数表示。单因素和多因素COX回归分析用于评估与发生血清HBsAg自发阴转显著相关的影响因素。首先使用COX回归分析对所有基线数据、初诊数据及动态随访数据进行筛查,与发生血清HBsAg阴转显著相关的因素代入到多因素COX回归分析,筛选独立影响因素。累积血清HBsAg转阴率使用Kaplan-meier方法。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

974例未抗病毒的慢性HBV感染者中有66.5%为男性,平均年龄38岁,57.6%的患者BMI正常。一般情况详见表1。

### 2.2 不同时间点未抗病毒的慢性HBV感染者血清HBsAg自发转阴情况

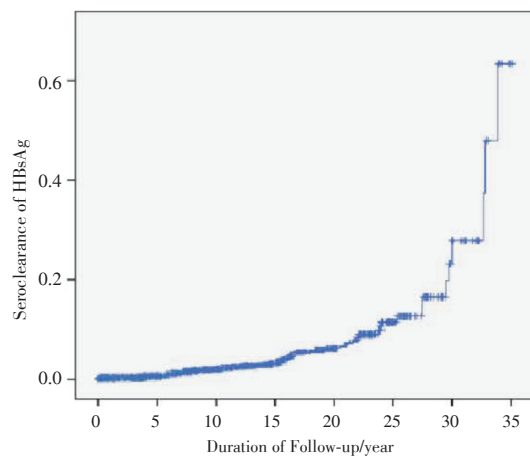
详见图1及其附数据。

### 2.3 未抗病毒慢性HBV感染者血清HBsAg自发转阴的单因素、多因素分析结果

单因素分析发现,年龄特别是 $\geq 50$ 岁、BMI(特别是 $\geq 28$ ,即特别肥胖者)、基线HBV DNA水平(特别是 $\leq 10^4$  U/mL者)、基线HBeAg状态、脾长径、右肝斜径和基线HBsAg滴度(特别是 $< 2 000$  U/mL者)是血清HBsAg自发转阴的影响因素。而多变量分析发现,基线HBsAg状态和基线HBV DNA水平是血清HBsAg自发转阴的独立影响因素,而且,基线HBV DNA水平越低( $\leq 10^4$  U/mL)、基线HBsAg低水平( $\leq 2 000$  U/mL)者更易发生血清HBsAg转阴(表2)。

表1 974例未抗病毒的慢性HBV感染者一般情况  
Table 1 Characteristics of 974 patients with chronic hepatitis B without antiviral therapy

Item	Value
Male/(n)	66.5(648)
Age/years	38±12
BMI/(n)	
≤18.5	15.5(151)
18.5~23.9	57.6(561)
24~27.9	21.4(208)
≥28	0.5(54)
Diagnosis/(n)	
chronic hepatitis B virus carrier	0.8(8)
chronic hepatitis B patient	95.2(927)
liver cirrhosis	3.0(29)
hepatocellular carcinoma	1.0(10)
History of alcohol/(n)	90.1(878)
History of hepatitis B/(n)	61.5(599)
History of liver tumor/(n)	61.5(74)
Baseline ALT level/(n/L)	71.0(20.5~118.3)
Baseline ALB level/(g/L)	45.6±4.4
Baseline TBil level/(μmol/L)	18.1(12.6~51.3)
Baseline WBC level/(10 <sup>9</sup> /L)	6.2±2.0
Baseline PLT level/(10 <sup>9</sup> /L)	195±60
Baseline HBeAg-positive/(n)	46.8(456)
Baseline HBV DNA level/(lg U/mL)	5.1±2.8
Thickness of right liver/mm	113±12
Width of portal vein/mm	11.1±2.9
Length of spleen/mm	101±17
Width of portal vein/mm	5.8±2.4



Untreated Group	0	5	10	15	20	25	30	35
patients at risk (n)	974	820	644	408	214	87	22	1
HBsAg lost (n)	0	5	15	22	32	40	45	49
HBsAg lost rate (%)		0.5	1.8	3.1	6.0	10.9	20.7	65.0

图1 慢性HBV感染者不同时间点发生血清HBsAg自发转阴例数和转阴率

Fig.1 The number and rate of chronic hepatitis B infection patients gained spontaneous HBsAg seroclearance after long-term follow-up

表2 慢性HBV感染者血清HBsAg自发转阴的单因素、多因素分析结果

Table 2 Univariate and multivariate COX regression results of HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B infection patients with long-term follow-up

Factors	Univariate				Multivariate			
	P	OR	95% CI		P	OR	95% CI	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Age	0.008	1.032	1.008	1.056				
Age > 50 years	0.001	2.647	1.454	4.819				
Gender	0.06	1.952	0.974	3.915				
BMI	< 0.001	1.086	1.038	1.137				
≤ 18.5	0.343	0.494	0.115	2.119				
18.5 ~ 23.9	0.287	1.001	< 0.001	1.001				
24 ~ 27.9	0.091	1.749	0.915	3.344				
≥ 28	0.004	3.401	1.49	7.763				
History of alcohol	0.104	1.876	0.878	4.007				
History of hepatitis B	0.324	0.753	0.428	1.323				
History of liver tumor	0.825	1.102	0.466	2.605				
Baseline ALT	0.257	0.997	0.991	1.002				
ALT > 2 ULN <sup>1)</sup>	0.577	1.176	0.666	2.9077				
Baseline ALB	0.668	1.014	0.953	1.078				
Baseline TBIL	0.359	0.985	0.955	1.017				
Baseline HBV DNA	< 0.001	0.756	0.681	0.839	0.001	0.789	0.686	0.908
< 10 <sup>4</sup>	0.001	11.798	2.82	49.369				
10 <sup>4</sup> ~ 10 <sup>7</sup>	0.041	4.751	1.069	21.116				
> 10 <sup>7</sup>	-	-	-	-				
Baseline HBeAg status	0.001	0.192	0.076	0.489				
Baseline WBC	0.108	1.174	0.966	1.427				
Baseline Hb	0.934	1.001	0.979	1.023				
Baseline PLT	0.837	1.001	0.994	1.008				
Thickness of right liver	0.018	1.026	1.007	1.045				
Width of portal vein	0.033	1.083	1.005	1.168				
Length of spleen	0.005	1.017	1.004	1.031				
Spleen portal vein width	0.667	1.018	0.938	1.105				
Baseline HBsAg > 2 000	< 0.001	0.056	0.022	0.143	< 0.001	0.074	0.026	0.212
Chronic HBV carrier	0.928	29963.9	< 0.001	1.31E+102				
CHB patients	0.934	13037.8	< 0.001	5.67E+101				
Liver cirrhosis	0.925	49845.2	< 0.001	2.17E+102				
Hepatocellular carcinoma								

### 3 讨论

慢性HBV感染多数是经围产期母婴垂直传播及儿童期感染,此类患者进展至终末期肝病的比例很高,部分活动性肝炎患者可通过抗病毒治疗,实现病毒的长期抑制,血清HBsAg的阴转伴或不伴血清HBsAb的出现,以达到阻止或延缓病情

进展的目的,但有些患者因未达抗病毒治疗指征,或达到2005年版、2010年版、2015年版《乙型肝炎病毒性肝炎防治方案》核苷(酸)类似物抗病毒治疗指征,但因个人因素如经济差、无法保证长期服用核苷(酸)类似物的依从性、担心长期服用影响生育等因素而未接受抗病毒治疗,临床观察发现,对于此类自然状态下的患者,血清HBsAg的自发转阴预示较好的临床结局。

在本研究中,我们长期随访了974例未使用抗病毒药物的患者10年,自然状态下血清HBsAg自发转阴达54例,每年血清HBsAg自发转阴率约为1.3%,与台湾(1.6%)、韩国(1.7%)报道的数据相似<sup>[10-12]</sup>,低于HBV感染普遍的日本GOTO岛(2.5%)<sup>[13]</sup>,分析这些差异可能原因,部分归结于感染HBV基因型的不同。同时,本研究还发现,血清HBsAg自发转阴者多处于静止期或低复制期,多数患者年龄较大,感染HBV时间较长,处于HBeAg阴性状态的患者较多。

Liu等<sup>[12]</sup>对自然状态下未使用抗病毒药物治疗的HBV慢性患者发生HBsAg/HBsAb转换的影响因素分析发现,年龄、性别是自发HBsAg阴转或转换的预测因素。该研究还对年龄进行分层探索,发现随着年龄增加,HBsAg阴转或清除的概率逐渐增大。同样,在我们的研究中,单因素分析发现年龄是血清HBsAg自发阴转的影响因素,同时我们对年龄分层分析后发现,年龄 $\geq 50$ 岁的患者更易发生HBsAg转阴,这一点与上述Liu等的研究相似。但是,我们的研究未发现性别对HBsAg转阴或清除产生影响,目前国际上对性别对HBsAg转阴是否有影响仍有争议。

近年来,越来越多的研究<sup>[14-15]</sup>发现基线HBsAg水平越低,HBsAg降低越早发生,越有利于HBsAg的转阴或清除,甚至转换。在我们的研究中,单因素和多因素分析结果显示,基线HBsAg滴度是血清HBsAg阴转的独立影响因素,而且,基线HBsAg滴度,特别是 $\leq 2000$  IU/mL更易发生血清HBsAg自发转阴。这与Han等<sup>[15]</sup>的研究相似,他们的研究也发现基线HBsAg是发生HBsAg转阴的影响因素,而且发现HBsAg $< 10$  U/mL可以准确预测HBsAg转阴。此外,我们的研究结果还发现,不管是基线HBsAg低水平,还是随访过程中HBsAg降低到低水平,HBsAg滴度越低,HBsAg降低越早、越快,越有利于HBsAg阴转或清除。Tseng等<sup>[16]</sup>的研究长期观察了688例非活动性HBV携带者,发

现HBsAg滴度对数 $< 1$ 对HBsAg清除有预测作用。另外,Tseng还对390例HBeAg阳性CHB患者进行平均7.4年的随访,发现HBeAg/HBeAb转换后的患者,当HBsAg滴度对数 $< 2$ ,其HBsAg清除率可达24.3%,说明HBsAg滴度对数 $< 2$ 对HBsAg清除有预测作用。我们的研究结果与之类似。

关于HBV DNA对HBsAg清除的影响,我们的研究也有所发现,基线HBV DNA水平,特别是血清HBsAg自发转阴的另一独立影响因素,而且,基线HBV DNA $\leq 10^4$  U/mL者更易于发生血清HBsAg自发转阴或清除。Tseng等<sup>[14-16]</sup>的研究结果与本研究结果相似:HBV DNA水平越低,HBsAg自发清除的概率越大,且HBsAg自发清除前发生完全病毒学应答(最低检测下限为60 IU/mL)更有利于自发HBsAg清除。同时,该研究还发现无论是基线HBV DNA低水平,还是随访过程中HBV DNA降低到低水平,都对HBsAg清除甚至转换有预测作用。我们的研究结果也证实了此结论。另一项对HBeAg阴性的非活动性HBsAg携带者长达25年的研究<sup>[17]</sup>发现,HBV DNA水平不可测后1年、10年、20年、25年的HBsAg自发清除率呈逐年升高的现象,分别为1.2%、8%、25%、45%。这一结果也进一步验证了我们的研究结论。

另外,还有研究显示<sup>[18-19]</sup>,自然状态下,基因A型和基因D型相比,以及基因B型和C型相比,血清HBsAg定量中位数差异均无统计学意义。因为本研究中绝大多数患者未检测基因型,我们无法分析基因型对血清HBsAg转阴是否产生影响,这也是本研究的一个局限所在。

综上所述,通过我们的研究表明,慢性HBV感染者血清HBsAg自发转阴与多种因素相关,其中基线HBV DNA水平、基线HBsAg水平为独立影响因素,而且,基线HBV DNA水平越低( $\leq 10^4$  U/mL)、基线HBsAg低水平( $\leq 2000$  U/mL)者更易发生血清HBsAg自发转阴。

#### 参考文献

[1] Huo T, Wu JC, Lee PC, et al. Seroclearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis [J]. Hepatol-

ogy, 1998, 28(1): 231-236.

[2] Illoeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load [J]. Gastroenterology, 2006, 130(3): 678-686.

- [3] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(11): 1118–1129.
- [4] Lee WM. Hepatitis B virus infection [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(9): 1733–1745.
- [5] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level [J]. *JAMA*, 2006, 295(1): 65–73.
- [6] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. *中华传染病杂志*, 2005, 23(6): 421–431.  
Chinese Society Of Hepatology, Chinese Society Of Infectious Disease Of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: 2005 version [J]. *Chin J Infect Dis*, 2005, 23(6): 421–431.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版) [J]. *中国预防医学杂志*, 2011, 12(1): 1–15.  
Chinese Society Of Hepatology, Chinese Society Of Infectious Disease Of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: 2010 version [J]. *China Prev Med*, 2011, 12(1): 1–15.
- [8] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888–905.  
Chinese Society Of Hepatology, Chinese Society Of Infectious Disease Of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: 2015 version [J]. *Chin J Hepatol*, 2015, 23(12): 888–905.
- [9] WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894 [M]. Geneva: World Health Organization, 2000.
- [10] Kim JH, Lee JH, Park SJ, et al. Factors associated with natural seroclearance of hepatitis B surface antigen and prognosis after seroclearance: A prospective follow-up study [J]. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(83): 578–581.
- [11] Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2008 update [J]. *Hepatol Int*, 2008, 13(2): 263–283.
- [12] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: A community-based follow-up study [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(2): 474–482.
- [13] Kato Y, Nakao K, Hamasaki K, et al. Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in chronic carriers, based on a long-term follow-up study in Goto Islands, Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2000, 35(3): 201–205.
- [14] Liu J, Lee MH, Batrla-Utermann R, et al. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5): 853–860.
- [15] Han GZ, Qie ZH, Qiao WZ, et al. HBsAg spontaneous seroclearance in a cohort of HBeAg-seronegative patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Med Virol*, 2016, 88(1): 79–87.
- [16] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load [J]. *Hepatology*, 2011, 55(1): 68–76.
- [17] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection [J]. *Antivir Ther*, 2010, 15(3): 133–143.
- [18] Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: A perspective on Asia [J]. *Hepatol*, 2010, 52(4): 508–513.
- [19] Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: A European perspective [J]. *J Hepatol*, 2010, 52(4): 514–522.

(编辑 孙慧兰)