

慢性HBV感染“灰区”的研究进展及展望

张静, 胡鹏*

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2024年4月13日; 录用日期: 2024年5月7日; 发布日期: 2024年5月14日

摘要

慢性乙型肝炎(CHB)构成了全球公共卫生领域的重大挑战。相当一部分CHB患者不属于传统定义的自然史分期的任一阶段, 被认为处于“灰区”或“不确定期”。目前不同国家或地区的指南对“灰区”患者的管理策略仍存在争议, 对慢性HBV感染“灰区”患者病理学特征、疾病进展风险的研究对于优化治疗策略、改善预后至关重要。本综述总结了现有的研究成果, 包括“灰区”患者的分布情况、肝组织病理学特点、疾病进展以及不同指南中的管理策略等, 提出对“灰区”患者未来研究的展望。

关键词

慢性乙型肝炎, 灰区, 肝组织学, 抗病毒治疗

Research Progress and Prospects of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Gray Zone

Jing Zhang, Peng Hu*

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

Received: Apr. 13th, 2024; accepted: May 7th, 2024; published: May 14th, 2024

Abstract

Chronic Hepatitis B (CHB) presents a significant challenge in the realm of global public health. A considerable portion of CHB patients do not fit into any stage of the traditionally defined natural history and are considered to be in a “gray zone” or in an “indeterminate phase.” Currently, there is controversy regarding the management strategies for “gray zone” patients among different national or regional guidelines. Research into the pathological characteristics and risks of disease progression for patients with chronic HBV infection in the “gray zone” is crucial for optimizing

*通讯作者。

treatment strategies and improving outcomes. This review compiles existing research findings, including the distribution of “gray zone” patients, pathological features of liver tissue, disease progression and management strategies outlined in various guidelines; and proposes future research directions for “gray zone” patients.

Keywords

Chronic Hepatitis B, Gray Zone, Liver Histology, Antiviral Therapy

Copyright © 2024 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(CHB)是全球公共卫生领域的重大挑战。据世界卫生组织(WHO)估计,全球约有 2.96 亿人感染了乙型肝炎病毒(HBV),每年新增感染者达 150 万人。2019 年,约有 82 万名乙型肝炎患者因肝硬化和肝细胞癌(HCC)而导致死亡[1]。尽管全球范围内的疫苗接种计划已经显著降低了新的 HBV 感染率,但由于长期慢性感染以及许多高流行国家对疫苗接种和早期筛查策略的限制,慢性乙型肝炎患者数量仍然十分庞大。此外,随着人口老龄化,慢性 HBV 感染相关疾病的负担预计将增加,尤其是肝硬化和肝细胞癌[2] [3]。在深入研究 HBV 感染的自然史和管理策略的过程中,研究人员逐渐认识到,在慢性乙型肝炎自然史之外存在相当数量的“灰区”或不定期患者群体[4]。这些患者的临床表现、病毒学指标和肝脏病理学特征并不完全符合传统的慢性 HBV 感染分期。慢性 HBV 感染“灰区”患者相关研究强调了在 HBV 感染的分类和管理中存在的挑战,特别是在诊断和治疗决策过程中如何处理那些不符合标准治疗指南分类的患者。因此,对“灰区”患者的深入理解对于优化个体化治疗策略和改善患者预后至关重要。

2. 慢性乙型肝炎的自然史与“灰区”定义

2.1. 慢性乙型肝炎自然史定义

慢性 HBV 感染的自然史复杂,表现慢性 HBV 感染的免疫状态,准确区分其自然史对于制订 CHB 患者的治疗管理方案至关重要。国内外乙型肝炎防治指南[5] [6] [7] [8]基于丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT), HBV DNA、HBeAg, HBsAg 以及肝脏病理组织学情况将 CHB 的自然史通常分为四个阶段:免疫耐受期、免疫清除期、免疫控制期和再活动期。2018 年美国肝病研究学会(AASLD)、2017 年欧洲肝病学年会(EASL)、我国 2019 年及 2022 年慢性乙型肝炎防治指南对不同自然史的命名方式有所差异,如表 1 所示。免疫耐受期主要见于垂直传播感染的患者。此阶段,病毒复制水平高,血清中 HBV DNA 水平极高,但肝脏损伤较轻,肝功能检测如丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平正常或轻微升高。随着宿主免疫应答的激活,部分患者进入免疫清除期。此阶段,患者体内病毒复制活跃,肝脏炎症明显,肝功能检测如 ALT 水平明显升高,反映出肝脏损伤加剧[9]。随着疾病进展,部分患者会发生 HBeAg 血清学转换,可经过或不经过免疫控制期,进入再活动期。此阶段,尽管血清中 HBeAg 转阴,但 HBV DNA 仍可检测到,且患者仍有持续或间歇性肝脏炎症和肝功能损害。但不是所有 CHB 患者都会序贯经过这 4 期自然史发展。青少年或成年时期感染 HBV,常常直接进入免疫活动期,而不经过免疫耐受期;HBeAg 阳性 CHB 可直接由 HBeAg 阴性 CHB 转变,而并不一定经过免疫耐受期[8]。

Table 1. Nomenclature of the natural history of each chronic hepatitis B under different guidelines
表 1. 不同指南下各慢性乙型肝炎自然史的命名

指南	自然史命名			
2018 年 AASLD 指南	免疫耐受期	HBeAg 阳性 免疫活动期	非活动期	HBeAg 阴性 免疫活动期
2017 年 EASL 指南	HBeAg 阳性 慢性感染	HBeAg 阳性 慢性肝炎	HBeAg 阴性 慢性感染	HBeAg 阴性 慢性肝炎
2019 年中国指南	免疫耐受期	免疫清除期	免疫控制期	再活动期
2022 年中国指南	HBeAg 阳性慢性 HBV 感染	HBeAg 阳性 CHB	HBeAg 阴性慢性 HBV 感染	HBeAg 阴性 CHB

2.2. 慢性乙型肝炎“灰区”定义

慢性乙型肝炎“灰区”通常指那些不完全符合现有临床指南中慢性 HBV 感染各阶段特定诊断标准的患者,这一部分慢性 HBV 感染者按其所处的免疫状态无法归类于自然史的任何一期。这个概念主要涉及到疾病的病毒学、生化指标和肝脏病理学特征之间存在的 inconsistency, 导致这部分患者难以被明确分类到免疫耐受期、免疫清除期(免疫活动期)、免疫控制期(非活动期)、再活动期等典型的 CHB 自然史阶段。

3. “灰区”患者的分布

基于不同的研究,涉及不同人群及参考不同指南的分类方法等,HBV 感染“灰区”患者分布数据的存在一定差异,通常“灰区”占比在 20%~50%左右。一项多中心研究[10]纳入了 3366 名未经治疗的成年非肝硬化 CHB 患者。根据美国肝病研究协会 2018 年指南的分期标准,在基线时,有 1303 例患者(38.7%)处于“灰区”。经过 10 年的随访,这部分患者中有 686 例(52.7%)仍然处于“灰区”。另一项研究[11]根据传统的 ALT 阈值标准和改良的标准分组,其中 ALT 血清水平以 40 U/L 为标准时,“灰区”患者占比为 37%;而当 ALT 血清水平标准为男性 30 U/L、女性 19 U/L 时,“灰区”患者占比为 33%。纳入 1390 名 CHB 患者进行的研究[12]显示,约有 38%的患者不符合慢性 HBV 感染的四期分类,被视为“灰区”患者。导致这部分患者无法分入任一自然史分期的主要因素是血清 ALT 升高但 HBV DNA 水平低。另一项非洲的队列研究[13]中,在 120 名初治的 CHB 患者中,有 2.5%被归类为免疫耐受期,11.7%为免疫活动期,35.6%为非活性携带者,而 46.7%则为“灰区”。一项来自我国南京的大样本队列研究[14]显示,在 4759 例慢性 HBV 感染中,有 1322 例患者(27.87%)处于“灰区”。进一步的亚组分析显示,免疫耐受期、免疫活动期、免疫控制期以及再活动期相关患者分别占 13.92%、7.79%、24.73%和 53.56%。另一项我国的研究[15]表明,在 3462 名慢性乙型肝炎患者中,根据 2018 年 AASLD 指南和 2022 年我国指南,分别有 56.9%和 41.7%的患者被归类为“灰区”。

4. “灰区”患者的疾病进展及病理学特点

4.1. “灰区”患者病理学特点

“灰区”患者的肝脏组织学特征与传统慢性 HBV 感染的自然史阶段有所不同,反映了其免疫状态、病毒复制水平以及肝脏损伤程度的复杂性[16]。虽然这些患者的血清 HBV DNA 水平可能低于传统治疗阈值,且 ALT 水平可能维持在正常范围内,但这并不意味着这部分患者完全没有肝脏炎症或纤维化的风险。在 ALT 正常慢性 HBV 感染者(部分属于“灰区”)中,只有极少数患者肝组织病理学检查完全正常,大

部分都存在不同程度的肝脏炎症和纤维化, 甚至已经存在肝硬化[17]。其中, 年龄较大的 ALT 正常慢性 HBV 感染者的肝脏炎症和组织病变更严重[18]。一项回顾性研究[10]中 696 例患者被归为“灰区”, 其中 494 例(70.98%)肝组织病理学提示存在显著炎症($G \geq 2$ 级), 395 例(56.75%)存在显著纤维化($S \geq 2$ 期), 肝组织学明显改变($G \geq 2$ 级或 $S \geq 2$ 期) 527 例(75.72%)。

4.2. 慢性乙型肝炎“灰区”患者疾病进展

“灰区”患者的疾病进展情况不一, 部分患者可能长期保持稳定, 而另一部分则可能进展为肝硬化或肝细胞癌。“灰区”患者存在疾病进展风险的主要原因包括病毒学因素、宿主免疫反应、以及可能存在的肝脏病理改变。有研究表明[19], “灰区”患者发生 HCC 的风险显著高于免疫耐受期和免疫控制期患者。基于 AST 和血小板比率指数(APRI)评分及肝纤维化 4 因子指数(FIB-4)评估肝组织病理学特点, 其中 77 例(10.0%)患者存在疾病进展, 尤其在免疫活动期对应的“灰区”患者中, 较高比例的患者存在进展肝纤维化(33.3%)甚至肝硬化(25.8%)。研究发现[11], 持续在处于“灰区”的 CHB 患者发生肝癌风险是非活动期患者的 14 倍, 其中超过 45 岁患者的发生风险比非活动期高 18 倍。来自我国南京的一项大样本量队列研究显示, 一项来自南京鼓楼医院的报道, 767 例不确定期患者中, 使用 APRI 和 FIB-4 评分发现 77 例(10.0%)患者有进展性疾病[16]。另一项回顾性研究[20]将未经治疗、HBV DNA 持续 > 2000 IU/mL, 但其他指标不符合 2018 AASLD 抗病毒要求的这部分患者定义为低度活跃的 CHB, 在平均 75.1 个月的随访中发现这部分患者肝癌发生率明显大于免疫控制期。在慢性 HBV 感染特殊人群中, 也有相关研究[21]表明慢性 HBV 感染孕妇“灰区”患者发生不良妊娠结局和大于胎龄儿的风险较高, 其中, ALT 升高、HBV DNA 水平低于 2000 IU/ml 的 HBeAg 阴性 CHB 患者发生不良妊娠结局、大于胎龄儿和巨大儿的风险明显增高。

5. 对“灰区”患者的管理策略

5.1. 抗病毒治疗的争议与挑战

一项倾向评分匹配分析研究[22]报道, 与接受治疗的 HBeAg 阴性 CHB 患者相比, 未治疗的“灰区”患者肝细胞癌和死亡/移植发生风险显著升高。另一项随机、双盲、安慰剂对照研究[23]纳入了 HBV DNA > 2000 IU/mL、ALT 40~80 U/L 且无肝硬化(79% HBeAg 阴性) CHB 患者, 在 3 年的随访期间, 与替诺福韦(TDF)治疗组相比, 安慰剂组出现纤维化进展的比例显著更高(47% vs 26%, $P = 0.013$)。数据表明, 在慢性 HBV 感染的自然病程中的这部分未经治疗的“灰区”患者存在疾病进展, 而抗病毒治疗能够改善预后, 减少肝癌发生率[24]。然而, 部分研究[25][26][27]认为部分“灰区”患者病毒处于低复制水平, 被视为真正的无活动 HBV 携带者, 肝组织学显著改变少见, 既不需要肝活检也不需要立即抗病毒治疗, 而应当定期随访。目前, 对这一特殊人群的疾病进展和抗病毒治疗效果仍缺乏足够的长期队列研究, 如何为这些“灰区”患者制定最佳治疗方案是当前面临的重大挑战。

5.2. 当前指南与治疗建议

不同国家或地区的指南对于慢性 HBV 感染“灰区”患者的治疗建议存在差异。一些指南建议根据患者的具体情况(如肝组织学特点、HBV DNA 和 ALT 水平)决定是否启动抗病毒治疗, 而其他指南则可能推荐更加保守的监测策略。2018 年 AASLD 指南[5]不推荐对不伴肝硬化的 HBeAg(-)、ALT 正常、HBV DNA < 2000 IU/mL 的患者, 即非活动期的患者进行抗病毒治疗, 且反对成年免疫耐受期患者行抗病毒治疗。但 AASLD 对于肝组织学提示中重度炎症(A2~A3)或纤维化($\geq F2$)患者建议进行抗病毒治疗。2019 年中国指南[7]则提出 HBV DNA(+), ALT 持续异常者, 建议抗病毒治疗, 而 HBV DNA(+), ALT 正常者, 如肝活检存在明显炎症($\geq G2$)或明显纤维化($\geq S2$), 也建议行抗病毒治疗。在 2022 年中国的指南[8]中对于

这部分患者的抗病毒治疗建议则更加积极。扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见[28]中提及对于随访1年以上, HBV DNA 和 ALT 模式难以确定的未经治疗的“灰区”患者, 建议抗病毒治疗。

6. 总结与展望

“灰区”患者的免疫学状态往往不明确, 难以简单地归类到 CHB 的传统四个阶段中。有些患者可能表现出病毒活跃的特征, 如高水平的血清 HBV DNA 和 ALT 升高, 但同时伴随着较轻的肝脏炎症和纤维化, 与免疫活动期不尽相同。另一些患者可能病毒复制水平较低, 但仍有持续的肝脏炎症, 这使得对其免疫状态的准确定义成为一项挑战。首先, 目前缺乏针对这一特定人群明确治疗指南, 使得决定何时启动抗病毒治疗成为一个难题。其次, 依赖常规生化指标和血清学标志物可能不足以准确评估这些患者的疾病状态, 导致对肝脏损伤程度的低估。

对于慢性乙型肝炎中存在的“灰区”患者, 未来的研究方向将着重关注以下几个关键领域, 以更好地了解这部分患者的特点及制定更恰当的管理策略:

首先, “灰区”CHB 患者的肝组织学特点揭示了肝脏损伤可能在缺乏显著临床和实验室指标, 迫切需要发现和验证更为敏感和特异的生物标志物或无创检测指标, 以用于监测肝脏损伤和病毒活动。当前的临床生物标志物如 ALT 和 HBV DNA 等在识别“灰区”患者的肝脏炎症和纤维化方面存在一定局限性。肝活检是评估肝脏疾病进展的金标准, 但由于其潜在的并发症风险、成本和不同评分系统、观察者之间的差异而未被广泛使用。综合考量可及性、敏感度和特异度, 无创指标 APRI 和 FIB-4 被 WHO 的现行治疗指南推荐用于资源有限地区评估纤维化程度。因此, 寻找新的生物标志物或无创检测指标将有助于及早发现患者的肝脏病理变化, 为个体化治疗提供更为准确的依据。

其次, 临床试验应考虑包含“灰区”患者作为独立的研究群体, 以评估现有和新型抗病毒治疗策略的效果。长期的前瞻性研究将是了解 CHB “灰区”患者群体疾病进展模式和风险因素的关键。通过长期随访和系统的数据收集, 可以深入分析患者在不同时间点的病毒学、生化和肝组织学特征变化, 从而更好地预测患者的疾病进展趋势和风险因素。这种有助于为临床医生提供更全面、恰当的患者管理策略。

最后, 个体化的治疗策略将成为未来治疗“灰区”患者的关键。考虑到患者的病毒学特征、免疫状态和肝脏病理情况, 个体化治疗方案将更好地满足患者的需求。这可能包括选择最适合患者的抗病毒药物、定期监测和调整治疗方案, 以及与其他治疗手段的结合运用。通过个体化治疗, 可以最大限度地提高治疗效果, 减少患者的不良反应和并发症, 并改善患者的预后。

综上所述, 未来的研究将集中于寻找更准确的生物标志物或无创检测指标, 将“灰区”患者纳入长期的前瞻性研究以及制定个体化的治疗策略, 以更好地管理慢性乙型肝炎“灰区”患者, 从而提高患者的生存质量和预后。

参考文献

- [1] World Health Organization (WHO) (2022) Hepatitis B 2022. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- [2] Polaris Observatory Collaborators (2018) Global Prevalence, Treatment, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection in 2016: A Modelling Study. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, **3**, 383-403.
- [3] Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R.T., et al. (2015) Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review of Data Published Between 1965 and 2013. *Lancet*, **386**, 1546-1555. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
- [4] Lim, Y.S. (2024) Gray Zone of Hepatitis B Virus Infection. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **30**, 76-82. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_279_23
- [5] Terrault, N.A., Lok, A.S.F., McMahon, B.J., et al. (2018) Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, **67**, 1560-1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>

- [6] European Association for the Study of the Liver (2017) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **67**, 370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- [7] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. 中国肝脏病杂志, 2019, 11(4): 5-27.
- [8] 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.
- [9] 陈园生, 梁晓峰, 胡俊峰, 等. 乙型肝炎病毒感染血清学标志与慢性感染自然史研究进展[J]. 中国疫苗和免疫, 2009, 15(3): 279-283.
- [10] Huang, D.Q., Li, X, Le, M.H., *et al.* (2022) Natural History and Hepatocellular Carcinoma Risk in Untreated Chronic Hepatitis B Patients with Indeterminate Phase. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **78**, 1558-1568.
- [11] Hsu, Y.N., Pan, C.Q, Abbasi, A., *et al.* (2014) Clinical Presentation and Disease Phases of Chronic Hepatitis B Using Conventional versus Modified ALT Criteria in Asian Americans. *Digestive Diseases and Sciences*, **59**, 865-871. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3054-1>
- [12] Di Bisceglie, A.M., Lombardero, M., Teckman, J., *et al.* (2017) Determination of Hepatitis B Phenotype Using Biochemical and Serological Markers. *Journal of Viral Hepatitis*, **24**, 320-329. <https://doi.org/10.1111/jvh.12643>
- [13] Vinikoor, M.J., Sinkala, E., Kanunga, A., *et al.* (2018) Chronic Hepatitis B Virus Mono-infection at a University Hospital in Zambia. *World Journal of Hepatology*, **10**, 622-628. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i9.622>
- [14] Yao, K., Liu, J, Wang, J., *et al.* (2021) Distribution and Clinical Characteristics of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection in the Grey Zone. *Journal of Viral Hepatitis*, **28**, 1025-1033. <https://doi.org/10.1111/jvh.13511>
- [15] Xu, X., Wang, H., Shan, S., *et al.* (2023) The Impact of the Definitions of Clinical Phases on the Profiles of Grey-Zone Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Viruses*, **15**, Article 1212. <https://doi.org/10.3390/v15051212>
- [16] Jiang, S.W., Lian, X., Hu, A.R., *et al.* (2023) Liver Histopathological Lesions Is Severe in Patients with Normal Alanine Transaminase and Low to Moderate Hepatitis B Virus DNA Replication. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 2479-2494. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i16.2479>
- [17] 周璇, 李维正, 马文婷, 等. ALT 正常慢性 HBV 感染者肝组织病理与年龄、ALT 和 HBV DNA 水平相关性研究 [J]. 肝脏, 2019, 24(10): 1141-1144.
- [18] 王兴飞, 沈华江, 许文芳. ALT 持续正常的慢性 HBV 感染患者肝脏病理特点分析[J]. 中华全科医学, 2019, 17(2): 238-240, 309.
- [19] Spradling, P.R., Xing, J, Rupp, L.B., *et al.* (2016) Distribution of Disease Phase, Treatment Prescription and Severe Liver Disease among 1598 Patients with Chronic Hepatitis B in the Chronic Hepatitis Cohort Study, 2006-2013. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **44**, 1080-1089. <https://doi.org/10.1111/apt.13802>
- [20] Lee, H.W., Kim, S.U, Baatarxuu, O., *et al.* (2019) Progression of Untreated Minimally Active Chronic HBV Infection Compared to Inactive Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 2808-2810.E2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.01.002>
- [21] 张雪莲. 慢性 HBV 感染孕妇的乙肝自然史分期及其与母婴妊娠结局的关系[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [22] Choi, G.H., Kim, G.A, Choi, J., *et al.* (2019) High Risk of Clinical Events in Untreated HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Patients with High Viral Load and No Significant ALT Elevation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **50**, 215-226. <https://doi.org/10.1111/apt.15311>
- [23] Hsu, Y.C., Chen, C.Y., Chang, I.W., Chang, C.Y., Wu, C.Y., Lee, T.Y., *et al.* (2021) Once-Daily Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive Taiwanese Patients with Chronic Hepatitis B and Minimally Raised Alanine Aminotransferase (TORCH-B): A Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Randomised Trial. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, 823-833. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30692-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30692-7)
- [24] Ford, N., Scourse, R., Lemoine, M., *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>
- [25] Papatheodoridis, G.V., Manolakopoulos, S, Liaw, Y.F., *et al.* (2012) Follow-Up and Indications for Liver Biopsy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection with Persistently Normal ALT: A Systematic Review. *Journal of Hepatology*, **57**, 196-202. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.030>
- [26] Bonacci, M., Lens, S, Mariño, Z., *et al.* (2018) Anti-Viral Therapy Can Be Delayed or Avoided in a Significant Proportion of HBeAg-Negative Caucasian Patients in the Grey Zone. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **47**, 1397-1408. <https://doi.org/10.1111/apt.14613>
- [27] Oliveri, F., Surace, L., Cavallone, D., *et al.* (2017) Long-Term Outcome of Inactive and Active, Low Viraemic HBeAg-Negative-Hepatitis B Virus Infection: Benign Course towards HBsAg Clearance. *Liver International*, **37**, 1622-1631. <https://doi.org/10.1111/liv.13416>
- [28] 中华医学会肝病学分会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2): 131-136.