

# 慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者核苷（酸）类似物完全病毒学应答后血清乙型肝炎病毒核糖核酸检测及影响因素

吴娟丽 张域爽 高涵 张毅恒 王磊 曲云东 李涛

**【摘要】目的** 探讨核苷（酸）类似物（NAs）经治慢性乙型病毒性肝炎（CHB）和乙型肝炎肝硬化患者达到完全病毒学应答后血清乙型肝炎病毒（HBV）核糖核酸（RNA）仍可检测到的相关影响因素及特点。**方法** 本研究为横断面研究，连续纳入2020年3月至2024年4月就诊于山东大学第二医院肝病科门诊的360例CHB和149例乙型肝炎肝硬化患者，均接受NAs治疗且达到完全病毒学应答，通过实时恒温扩增和检测技术（SAT）检测HBV RNA。根据HBV RNA是否低于检测下限将患者分为HBV RNA可测组（335例）和HBV RNA不可测组（174例）。应用多因素Logistic回归分析确定与血清HBV RNA可测的相关因素。在HBV RNA可测组中比较不同诊断、HBV e抗原（HBeAg）状态、HBV表面抗原（HBsAg）水平患者HBV RNA定量差异。**结果** HBeAg阳性患者血清HBV RNA阳性率为94.6%（157/166），高于HBeAg阴性患者的51.9%（178/343）（ $\chi^2 = 90.582$ 、 $P < 0.001$ ）；HBV RNA可测组较HBV RNA不可测组患者HBsAg水平[3.1（2.6, 3.6） $\log_{10}$  IU/ml]更高，差异有统计学意义（ $Z = -6.239$ 、 $P < 0.001$ ）。多因素Logistic回归分析表明，乙型肝炎肝硬化（ $OR = 2.305$ 、95%CI: 1.419 ~ 3.742、 $P = 0.001$ ）、HBeAg阳性（ $OR = 14.852$ 、95%CI: 7.212 ~ 30.586、 $P < 0.001$ ）以及血清HBsAg  $> 2.56 \log_{10}$  IU/ml（ $OR = 2.645$ 、95%CI: 1.654 ~ 4.232、 $P < 0.001$ ）均为血清HBV RNA可测的危险因素。**结论** NAs经治实现完全病毒学应答的患者中，乙型肝炎肝硬化、HBeAg阳性以及较高水平HBsAg均为血清HBV RNA可测的危险因素，在这部分患者进行HBV RNA检测有助于更全面评估病毒转录和复制状态。

**【关键词】** 病毒性肝炎，乙型；肝硬化；肝炎病毒，乙型，RNA；乙型肝炎病毒表面抗原

**Detection and influencing factors of serum hepatitis B virus ribonucleic acid of patients with chronic hepatitis B and hepatitis B related cirrhosis who have achieved complete virological response after treatment with nucleos(t)ide analogues** Wu Juanli, Zhang Yushuang, Gao Han, Zhang Yiheng, Wang Lei, Qu Yundong, Li Tao. Department of Infection and Hepatology, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

Corresponding author: Li Tao, Email: litaojr@sdu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To explore the influencing factors and distribution characteristics of detectable serum hepatitis B virus (HBV) ribonucleic acid (RNA) of patients with chronic hepatitis B (CHB) and hepatitis B related cirrhosis who were treated with nucleos(t)ide analogues (NAs) after achieving complete virological response. **Method** This cross-sectional study involved the consecutive enrollment of 360 patients with CHB and 149 patients with hepatitis B related cirrhosis who attended outpatients of the Department of Hepatology, the Second Hospital of Shandong University from March 2020 and April 2024, all patients

received NAs treatment and achieved complete virological response; HBV RNA was detected by real-time thermostatic amplification and detection technology (SAT). Patients were divided into two groups based on whether HBV RNA was below the detection limit: HBV RNA detectable group (335 cases) and HBV RNA undetectable group (174 cases). The influencing factors with detectable serum HBV RNA were analyzed by Multivariate Logistic regression analysis. The quantitative differences of HBV RNA among cases with different diagnoses, HBV e antigen (HBeAg) status and HBV surface antigen (HBsAg) levels were compared in the patients of HBV RNA detectable group. **Result** The positive rate of serum HBV RNA of 166 patients with HBeAg positive was 94.6% (157/166), which was significantly higher than that of HBeAg negative patients [51.9% (178/343)] ( $\chi^2 = 90.582, P < 0.001$ ); compared with HBV RNA undetectable group, patients in HBV RNA detectable group were with higher HBsAg level [3.1 (2.6, 3.6)  $\log_{10}$  IU/ml], with significant difference ( $Z = -6.239, P < 0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that hepatitis B related cirrhosis ( $OR = 2.305, 95\%CI: 1.419-3.742, P = 0.001$ ), HBeAg positivity ( $OR = 14.852, 95\%CI: 7.212-30.586, P < 0.001$ ) and serum HBsAg  $> 2.56 \log_{10}$  IU/ml ( $OR = 2.645, 95\%CI: 1.654-4.232, P < 0.001$ ) were all risk factors for serum HBV RNA detectable. **Conclusions** Among patients who achieve complete virological response after NAs treatment, hepatitis B related cirrhosis, HBeAg positivity and high levels of HBsAg are all risk factors for serum HBV RNA detectable. HBV RNA detection can help evaluate viral transcription and replication status more comprehensively.

**【Keywords】** Hepatitis B virus; Cirrhosis; Hepatitis B virus; Ribonucleic acid; Hepatitis B surface antigen

据世界卫生组织统计, 慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染仍然是全球公共卫生问题<sup>[1]</sup>。尽管核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]治疗后部分患者病情得以控制<sup>[2]</sup>, 然而肝细胞内共价闭合环状DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 的持续存在给慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B virus, CHB) 完全治愈带来了巨大挑战<sup>[3-5]</sup>, 且部分患者仍可进展至终末期肝病, 造成严重的社会经济负担。

cccDNA检测依赖于有创肝组织活检, 临床常以其相关替代指标评估其转录及复制活性。HBV DNA、HBV表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 和HBV e抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 等均为常用的病毒标志物<sup>[6]</sup>。随着NAs治疗, 患者血清HBV DNA很快低于检测下限, 而HBsAg低于检测下限往往需要更长时间<sup>[7]</sup>。HBV RNA为cccDNA直接转录体, 可反映cccDNA转录活性, 在预测疗效、停药及复发等方面具较高的临床价值<sup>[8-14]</sup>。有研究表明, 较高水平血清HBV RNA往往与病毒学及生化活动相关<sup>[15]</sup>。在NAs治疗取得完全病毒学应答后、HBsAg低于检测下限前, HBV RNA检测仍可呈阳性, 其相关影响因素及需要监测的重点人群尚未完全阐明。本研究旨在探讨

NAs治疗的CHB和乙型肝炎肝硬化患者在实现完全病毒学应答后血清HBV RNA检测情况及相关影响因素, 为抗病毒治疗的精细管理提供循证医学证据, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

连续性纳入2020年3月至2024年4月就诊于山东大学第二医院肝病科门诊的CHB (360例) 和乙型肝炎肝硬化 (149例) 患者, 根据HBV RNA定量值是否高于检测下限 (100 拷贝/ml) 分为HBV RNA可测组和HBV RNA不可测组, 回顾性收集两组患者抗病毒治疗史及临床资料。

纳入标准: ①年龄  $> 18$  岁; ②既往HBsAg阳性超过6个月; ③正在接受TFV (包括富马酸替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦和艾米替诺福韦) 或恩替卡韦 (Entecavir, ETV) 抗病毒治疗。④实现完全病毒学应答 (即NAs治疗过程中高敏HBV DNA检测  $< 20$  IU/ml且在随访期间病毒持续抑制)。

排除标准: ①治疗依从性差; ②合并感染丙型或丁型肝炎病毒或人类免疫缺陷病毒, 合并酒精

性肝病等；③肝细胞癌或终末期肝病患者。

所有患者的诊断均满足《慢性乙型肝炎防治指南》（2019版）标准<sup>[16]</sup>。本研究系真实世界横断面研究，研究对象不涉及更改治疗和额外干预，不涉及知情同意；获得本院伦理委员会批准（批准号：KYLL2024920）。

## 二、检测方法

1. 高敏HBV DNA：采用罗氏 COBAS TaqMan（瑞士巴塞尔）实时聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）测定，定量值下限为20 IU/ml。

2. 高敏HBV RNA：采用恒温扩增和检测技术（simultaneous amplification and testing, SAT）（上海仁度生物科技有限公司，中国）进行检测，该方法可避免RNA提取过程中混合DNA的干扰。检测定量值下限为100拷贝/ml。

3. HBsAg、HBV表面抗体（HBV surface antibody, HBsAb）、HBeAg和HBV e 抗体（HBV e antibody, HBeAb）：采用i2000化学发光免疫分析仪（美国雅培）和雅培试剂进行定量检测。

## 三、统计学处理

采用R统计软件（4.2.2版，<http://www.R-project.org>，R基金会）和Free Statistics分析平台（1.8版，北京）以及SPSS 25.0软件对收集数据并行统计学分析。计量资料中年龄符合正态分布，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用Student *t*检验；治疗时间、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）、总胆红素（total bilirubin, TBil）和HBsAg水平等呈非正态分布，以中位数（四分位数）表示，两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验，多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验。性别、诊断、治疗方案、HBeAg等以例数（%）表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；采用多因素Logistic回归分析确定血清HBV RNA可检测的相关影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组患者的临床特征

共纳入360例CHB和149例乙型肝炎肝硬化患者，平均年龄（48.6 ± 10.8）岁，中位治疗时间62个月，其中47.7%（243/509）接受ETV治疗，52.3%（266/509）接受TFV系列药物（包括富马酸

替诺福韦酯、富马酸丙酚替诺福韦和艾米替诺福韦）治疗；HBV RNA可测组（≥ 100 拷贝/ml）与HBV RNA不可测组患者性别、乙型肝炎肝硬化、HBeAg阳性病例的构成比以及年龄、治疗时间、ALT、TBil和HBsAg水平详见表1。

入组509例患者中，乙型肝炎肝硬化和CHB患者血清HBV RNA阳性率分别为67.8%（101/149）和65.0%（234/360），差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.363$ 、 $P = 0.547$ ）；HBeAg阳性和HBeAg阴性患者血清HBV RNA阳性率分别为94.6%（157/166）和51.9%（178/343），差异有统计学意义（ $\chi^2 = 90.582$ 、 $P < 0.001$ ）。

### 二、HBV RNA可检测影响因素的Logistic回归分析

单因素Logistic回归分析显示，年龄（ $OR = 0.499$ 、95%*CI*: 0.267~0.930、 $P = 0.029$ ）、HBsAg（ $OR = 3.408$ ，95%*CI*: 2.303~5.044、 $P < 0.001$ ）和HBeAg（ $OR = 16.170$ ，95%*CI*: 7.995~32.706、 $P < 0.001$ ）均为HBV RNA可测的影响因素。

多因素Logistic回归分析表明，乙型肝炎肝硬化（ $OR = 2.305$ 、95%*CI*: 1.419~3.742、 $P = 0.001$ ）、HBeAg阳性（ $OR = 14.852$ 、95%*CI*: 7.212~30.586、 $P < 0.001$ ）以及血清HBsAg > 2.56 log<sub>10</sub>IU/ml（ $OR = 2.645$ ，95%*CI*: 1.654~4.232、 $P < 0.001$ ）均为HBV RNA可测的危险因素。

### 三、HBV RNA可测组患者HBV RNA水平特点

HBV RNA可测组335例患者中，HBeAg阳性患者HBV RNA水平为4.1（3.3，5.0）拷贝/ml，高于HBeAg阴性患者[2.8（2.4，3.1）拷贝/ml]，差异有统计学意义（ $Z = -11.710$ 、 $P < 0.001$ ）（图1A）；CHB和乙型肝炎肝硬化患者HBV RNA水平分别为3.2（2.7，4.3）拷贝/ml和3.1（2.6，3.6）拷贝/ml，差异无统计学意义（ $Z = -1.373$ 、 $P = 0.17$ ）（图1B）。

根据HBsAg水平将HBV RNA可测患者分为HBsAg低水平组（< 100 IU/ml）、HBsAg中水平组（100 IU/ml ≤ HBsAg < 1 000 IU/ml）和HBsAg高水平组（HBsAg ≥ 1 000 IU/ml），3组患者HBV RNA水平差异有统计学意义（ $H = 13.818$ 、 $P = 0.001$ ）；组间两两比较显示，HBsAg中水平组[3.1



(2.6, 3.9) 拷贝/ml]、HBsAg高水平组[3.2 (2.8, 4.5) 拷贝/ml]均与HBsAg低水平组[2.8 (2.5, 3.1) 拷贝/ml]患者HBV RNA水平差异有统计学意义 ( $H = -47.047$ 、 $P = 0.032$ ,  $H = -63.180$ 、 $P = 0.001$ ) , 而HBsAg中水平组和HBsAg高水平组患者HBV RNA水平差异无统计学意义 ( $H = -16.132$ 、 $P = 0.525$ ) (图1C)。

随着抗病毒治疗时间延长, 血清HBV RNA

水平不同程度下降, 治疗时间 $\leq 12$ 个月、13~60个月、 $> 60$ 个月患者的血清HBV RNA水平分别为4.2 (3.4, 5.2) 拷贝/ml、3.1 (2.6, 3.8) 拷贝/ml和3.1 (2.7, 4.1) 拷贝/ml。不同抗病毒治疗时间患者HBV RNA水平存在差异 ( $H = 7.437$ 、 $P = 0.024$ ) ; 组间两两比较结果显示, 治疗时间 $< 12$ 个月与13~60个月组患者HBV RNA水平差异有统计学意义 ( $H = 70.642$ 、 $P = 0.021$ ) (图1D)。

表 1 入组 509 例患者的临床资料

临床资料	总计 (509例)	HBV RNA不可测组 (174例)	HBV RNA可测组 (335例)	统计量	P值
男性 [例 (%)]	349 (68.6)	128 (73.6)	221 (65.8)	$\chi^2 = 3.063$	0.080 <sup>a</sup>
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	48.6 $\pm$ 10.8	49.0 $\pm$ 10.5	48.4 $\pm$ 11.0	$t = 0.636$	0.525
抗病毒方案 [例 (%)]				$\chi^2 = 4.182$	0.041 <sup>a</sup>
ETV	243 (47.7)	94 (54.0)	149 (44.5)		
TFV	266 (52.3)	80 (46)	186 (55.5)		
诊断 [例 (%)]				$\chi^2 = 0.363$	0.547 <sup>a</sup>
CHB	360 (70.7)	126 (72.4)	234 (69.9)		
乙型肝炎肝硬化	149 (29.3)	48 (27.6)	101 (30.1)		
HBeAg [例 (%)]				$\chi^2 = 90.582$	$< 0.001^a$
阳性	166 (32.6)	9 (5.2)	157 (46.9)		
阴性	343 (67.4)	165 (94.8)	178 (53.1)		
治疗时间 [M (P25, P75), 月]	62.0 (36.0, 79.0)	62.0 (37.0, 78.8)	61.0 (36.0, 81.0)	$Z = -0.384$	0.701
ALT [M (P25, P75), U/L]	20.0 (15.0, 28.0)	21.0 (16.0, 30.0)	20.0 (15.0, 27.0)	$Z = -2.459$	0.014
TBil [M (P25, P75), $\mu\text{mol/L}$ ]	14.3 (10.8, 20.4)	14.3 (11.2, 20.9)	14.3 (10.7, 20.1)	$Z = -0.513$	0.608
HBsAg [M (P25, P75), $\log_{10}\text{IU/ml}$ ]	3.0 (2.3, 3.5)	2.6 (1.8, 3.2)	3.1 (2.6, 3.6)	$Z = -6.239$	$< 0.001$

注: <sup>a</sup>: Pearson 卡方检验。ETV: 恩替卡韦, TFV: 替诺福韦酯、丙酚替诺福韦、艾米替诺福韦, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, TBil: 总胆红素, HBsAg: HBV 表面抗原, HBeAg: HBV e 抗原

表 2 HBV RNA 可测影响因素的单因素 Logistic 回归分析

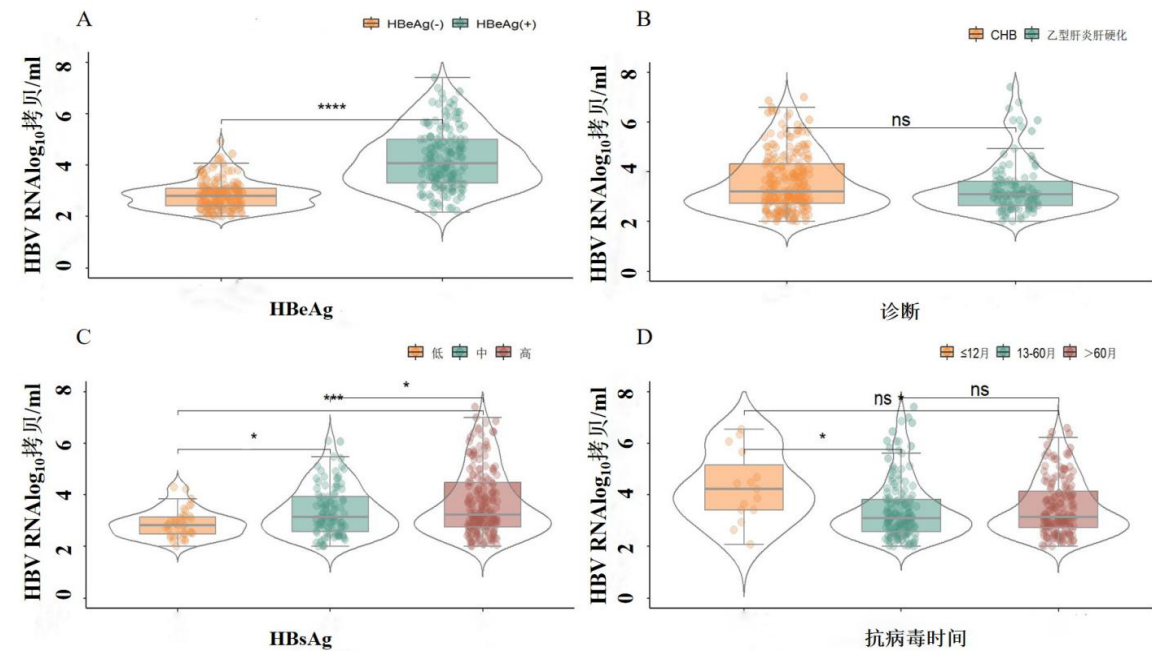
变量	$\beta$ 值	S.E. 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95%CI	P 值
男性	-0.361	0.207	3.049	0.697	0.464~1.045	0.081
年龄 $> 35$ 岁	-0.696	0.318	4.783	0.499	0.267~0.930	0.029
乙型肝炎肝硬化	0.125	0.207	0.363	1.133	0.755~1.701	0.547
治疗时间 $> 65$ 个月	0.222	0.190	1.376	1.249	0.861~1.811	0.241
HBsAg $> 2.56 \log_{10}\text{IU/ml}$	1.226	0.200	37.576	3.408	2.303~5.044	$< 0.001$
HBeAg	2.783	0.359	59.973	16.170	7.995~32.706	$< 0.001$

注: HBsAg: HBV 表面抗原; HBeAg: HBV e 抗原

表 3 HBV RNA 可测影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	<i>S.E.</i> 值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95%CI	<i>P</i> 值
男性	-0.144	0.238	0.367	0.866	0.543~1.380	0.545
年龄> 35岁	-0.592	0.365	2.626	0.553	0.271~1.132	0.105
乙型肝炎肝硬化	0.835	0.247	11.392	2.305	1.419~3.742	0.001
治疗时间> 65个月	0.435	0.223	3.820	1.545	0.999~2.391	0.051
HBsAg> 2.56 log <sub>10</sub> IU/ml	0.973	0.240	16.466	2.645	1.654~4.232	< 0.001
HBeAg	2.698	0.369	53.589	14.852	7.212~30.586	< 0.001

注: HBsAg: HBV 表面抗原; HBeAg: HBV e 抗原



注: ns:  $P > 0.05$ ; \*:  $0.01 < P \leq 0.05$ ; \*\*\*:  $0.0001 < P \leq 0.001$ 。低:  $\text{HBsAg} < 100 \text{ IU/ml}$ , 中:  $100 \text{ IU/ml} \leq \text{HBsAg} < 1\,000 \text{ IU/ml}$ ; 高:  $\text{HBsAg} \geq 1\,000 \text{ IU/ml}$

图1 HBV RNA可测组患者血清HBV RNA水平特征

讨 论

HBV RNA为cccDNA转录产物,可反映cccDNA的转录活性<sup>[17-19]</sup>。既往研究表明,NAs治疗早期HBV RNA较大幅度下降可预测NAs治疗后HBsAg的清除状态<sup>[10]</sup>。NAs治疗48周后HBV RNA仍阳性,则HBeAg不能实现血清学转换的风险将增加<sup>[20]</sup>。一项关于HBV RNA动力学研究发现,在HBV DNA低于检测下限后,HBV RNA在很长一段时间内呈缓慢下降趋势<sup>[21]</sup>。本研究发现,在接受NAs治疗时间长达62个月时,仍有65.8%患者可以检测到HBV RNA。因此,在NAs治疗达到完全病

毒学应答后,监测血清HBV RNA有助于了解HBV复制活性。

本研究通过多因素Logistic回归分析发现,肝硬化状态可能与HBV RNA可测相关。有研究表明骨桥蛋白是由不同细胞产生的基质细胞糖磷酸蛋白,与细胞外基质的合成和积累有关,可以促进纤维化进程,CCL<sub>4</sub>诱导小鼠发生显著肝纤维化,骨桥蛋白表达上调,从而限制细胞中抗病毒分子活化,导致HBV RNA水平更高<sup>[22]</sup>。肝硬化患者中HBV RNA可检测比例较高还可能与肝硬化时细胞外基质沉积增多从而产生屏障,造成免疫细胞清除病毒的能力受损相关<sup>[23-24]</sup>;同时,本研究观察到HBeAg阳性患

者HBV RNA水平高于HBeAg阴性患者,这可能与HBeAg阳性患者肝细胞内cccDNA复制更活跃有关。

根据患者HBsAg水平分组发现,HBsAg水平较低患者的血清HBV RNA水平也较低,与此前文献报道的HBV RNA与HBsAg水平良好相关性的结论相符<sup>[25]</sup>。同时,多因素Logistic回归分析表明,血清HBsAg  $> 2.56 \log_{10} \text{IU/ml}$ 是血清HBV RNA可测的危险因素,这可能与此类患者肝细胞内cccDNA复制活跃相关。根据抗病毒治疗时间分组发现,完全病毒学应答超过1年后,患者血清HBV RNA水平下降缓慢;这与既往报道的HBV RNA动力学研究相符,可能与宿主免疫应答相关<sup>[21]</sup>。

在NAs抗病毒治疗过程中,持续可测的血清HBV RNA可能与疾病不良预后关系密切,有研究表明在NAs治疗结束时,血清HBV RNA水平较高患者乙型肝炎更易复发<sup>[8]</sup>;此外,HBV RNA水平较高患者肝癌发生风险更高<sup>[26-27]</sup>。因此,动态监测HBV RNA水平对监测抗病毒治疗具有重要意义。本研究有助于在临床中识别HBV RNA水平较高人群,及时评估抗病毒疗效,从而针对性制定个体化治疗及随访方案。

但本研究为横断面研究,仅能判断与HBV RNA水平相关的影响因素,而不能判定其是否存在因果联系,这是本研究最主要的局限,故研究结论还需大样本前瞻性队列研究进一步验证。

综上,在NAs治疗后实现完全病毒学应答的慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者中,肝硬化状态、HBeAg阳性以及较高水平的HBsAg均为血清HBV RNA可测的危险因素。应加强对此类患者的管理,及时和更全面地判断其HBV转录和复制活性,精准诊疗,改善预后。

### 参 考 文 献

- [1] Collaborators PO. 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] 阎文昭, 赵文娟, 金国华, 等. 核苷(酸)类药物初始治疗乙型肝炎肝硬化患者的临床疗效比较[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2016,10(1):31-35.
- [3] Iannacone M, Guidotti LG. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection[J]. *Nat Rev Immunol*,2022,22(1):319-324.
- [4] Marchetti AL, Guo H. New insights on molecular mechanism of hepatitis B virus covalently closed circular DNA formation[J]. *Cells*,2020,9(11):2430.

- [5] Hong X, Kim ES, Guo H. Epigenetic regulation of hepatitis B virus covalently closed circular DNA: Implications for epigenetic therapy against chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2017,66(6):2066-2077.
- [6] Mak LY, Cloherty G, Wong DK, et al. HBV RNA profiles in patients with chronic hepatitis B under different disease phases and antiviral therapy[J]. *Hepatology*,2021,73(6):2167-2179.
- [7] Cho JY, Sohn W, Paik YH, et al. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during entecavir treatment in Korean patients-Functional cure unlikely[J]. *J Viral Hepat*,2020,27(9):951-954.
- [8] Wang J, Shen T, Huang X, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound[J]. *J Hepatol*,2016,65(4):700-710.
- [9] Liu S, Zhou B, Valdes JD, et al. Serum hepatitis B virus RNA: A new potential biomarker for chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*,2019,69(4):1816-1827.
- [10] Mak LY, Wong D, Kuchta A, et al. Hepatitis B virus pre-genomic RNA and hepatitis B core-related antigen reductions at week 4 predict favourable hepatitis B surface antigen response upon long-term nucleos(t)ide analogue in chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*,2023,29(1):146-162.
- [11] Papatheodori M, Papachristou E, Moschidis Z, et al. Significance of serum HBV RNA in non-cirrhotic HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinue effective antiviral therapy[J]. *J Viral Hepat*,2022,29(11):948-957.
- [12] Xia M, Chi H, Wu Y, et al. Serum hepatitis B virus RNA level is associated with biochemical relapse in patients with chronic hepatitis B infection who discontinue nucleos(t)ide analogue treatment[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2021,54(5):709-714.
- [13] Carey I, Gersch J, Wang B, et al. Pregenomic HBV RNA and hepatitis B core-related antigen predict outcomes in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients suppressed on nucleos(t)ide analogue therapy[J]. *Hepatology*,2020,72(1):42-57.
- [14] Deng R, Liu S, Shen S, et al. Circulating HBV RNA: from biology to clinical applications[J]. *Hepatology*,2022,76(5):1520-1530.
- [15] Elshayeb AF, Abdrabu MG, Asar SL, et al. Assessment of hepatitis B virus pregenomic RNA in high and low viremic chronic hepatitis B patients[J]. *Clin Exp Hepatol*,2021,7(1):85-92.
- [16] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2019,13(6):441-466.
- [17] Wang J, Yu Y, Li G, et al. Relationship between serum HBV-RNA levels and intrahepatic viral as well as histologic activity markers in entecavir-treated patients[J]. *J Hepatol*,2017,S0168-8278(17):32261- 32264.
- [18] Shen S, Xie Z, Cai D, et al. Biogenesis and molecular characteristics of serum hepatitis B virus RNA[J]. *PLoS Pathog*,2020,16(10):e1008945.
- [19] Anderson M, Gersch J, Luk KC, et al. Circulating pregenomic hepatitis B virus RNA is primarily full-length in chronic hepatitis B patients undergoing nucleos(t)ide analogue therapy[J]. *Clin Infect Dis*,2021,72(11):2029-2031.
- [20] Luo H, Tan N, Kang Q, et al. Hepatitis B virus pregenomic RNA status can reveal the long-term prognoses of chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogues[J]. *J Viral Hepat*,2020,27(3):323-328.
- [21] Liu S, Liu Z, Li W, et al. Factors associated with the biphasic kinetics

- of serum HBV RNA in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated with nucleos(t)ide analogues[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(4):692-700.
- [22] Bybee G, Moeun Y, Wang W, et al. Increased liver stiffness promotes hepatitis B progression by impairing innate immunity in CCL<sub>4</sub>-induced fibrotic HBV(+) transgenic mice[J]. *Front Immunol*, 2023, 3(14):1166171.
- [23] Ferrari C, Boni C, Rossi M, et al. T cell regulation in HBV-related chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5):1096-1098.
- [24] Benechet AP, Iannacone M. Determinants of hepatic effector CD8(+) T cell dynamics[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1):228-233.
- [25] Wu IC, Liu WC, Chiu YC, et al. Clinical implications of serum hepatitis B virus pregenomic RNA kinetics in chronic hepatitis B patients receiving antiviral treatment and those achieving HBsAg loss[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(6):1146.
- [26] Liu S, Deng R, Zhou B, et al. Association of serum hepatitis B virus RNA with hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients under nucleos(t)ide analogues therapy[J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(5):881-890.
- [27] Pan J, Xu J, Luo H, et al. Factors and virological significance of hepatitis B virus pregenomic RNA status after 5 years of antiviral therapy[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 105:418-423.
- (收稿日期: 2024-06-18)  
(本文编辑: 孙荣华)

吴娟丽, 张域爽, 高涵, 等. 慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者核苷(酸)类似物完全病毒学应答后血清乙型肝炎病毒核糖核酸检测及影响因素 [J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2024, 18(6):343-349.

