



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.009

· 论著 ·

经核苷(酸)类似物治疗的慢性乙肝患者血清乙肝病毒前基因组 RNA 的临床意义

曾伊凡 王传敏 何雨倩 陈悦

[摘要] **目的** 分析经核苷(酸)类似物(NAs)抗病毒治疗后血清 HBV DNA <20 IU/ml 的慢性乙型肝炎(CHB)患者血清 HBV 前基因组 RNA(pgRNA)的表达及与 HBV 表面抗原(HBsAg)的相关性,探讨 HBV pgRNA 检测的临床意义。**方法** 根据接受 NAs 单药抗病毒治疗时间将 185 例 CHB 患者分为 48 周组(53 例)、144 周组(61 例)及 240 周组(71 例),收集其一般资料和治疗后的实验室检查结果[ALT、AST、HBsAg、HBV pgRNA 检出率及其水平、HBV e 抗原(HBeAg)表达情况]并分组进行比较。根据治疗后 HBeAg 表达情况将 185 例患者分为 HBeAg 阳性组(53 例)和 HBeAg 阴性组(132 例),比较两组患者血清 HBV pgRNA 检出率和水平。采用 Spearman 相关分析评估血清 HBV pgRNA 与 HBsAg 的相关性。**结果** 240 周组患者 HBsAg 水平低于 48 周组;144 周组和 240 周组患者 HBV pgRNA 检出率均低于 48 周组,144 周组和 240 周组患者 HBV pgRNA 水平均低于 48 周组,240 周组患者 HBV pgRNA 水平低于 144 周组;HBeAg 阳性组患者血清 HBV pgRNA 检出率和水平均显著高于 HBeAg 阴性组($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,经 NAs 治疗的 CHB 患者血清 HBV pgRNA 水平与 HBsAg 水平呈正相关,HBeAg 阳性患者 HBV pgRNA 水平与 HBsAg 水平呈正相关($P < 0.01$)。**结论** 血清 HBV pgRNA 检测简便无创,在 HBV DNA 阴转后,作为临床持续监测共价闭合环状 DNA(cccDNA)水平的血清学标志物具有广阔的应用前景。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 核苷(酸)类似物; 乙型肝炎病毒前基因组 RNA; 乙型肝炎病毒表面抗原; 乙型肝炎病毒 e 抗原

[中图分类号] R512.62

[文献标识码] A

基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2021M051)

作者单位:442000 湖北省十堰市太和医院感染科

通讯作者:陈悦,E-mail:Cyue63@126.com

- [4] 曹润泽,李雪锋.中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值与 2 型糖尿病肾病患者肾功能的相关性研究[J].临床内科杂志,2020,37(7):508-510.
- [5] 钱爱民,矫凤飞,张志华,等.中性粒细胞/淋巴细胞联合血小板/淋巴细胞对儿童克罗恩病活动期的诊断价值[J].中华炎性肠病杂志,2021,5(1):73-76.
- [6] Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? [J]. Acta Neuropsychiatr, 2018, 30(1):1-16.
- [7] 刘至阳,苏文君,严雯婕,等.抑郁症炎症机制研究进展[J].临床军医杂志,2020,48(12):1513-1516.
- [8] Pitsillou E, Bresnahan SM, Kagarakis EA, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(1):753-770.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [10] Jin Y, Luo Y, He P. Hypertension, socioeconomic status and depressive symptoms in Chinese middle-aged and older adults: Findings from the China health and retirement longitudinal study [J]. J Affect Disord, 2019, 252:237-244.
- [11] Kim YK, Na KS, Shin KH, et al. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007, 31(5):1044-1053.
- [12] Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression[J]. Psychiatry Res, 2015, 229(1-2):27-36.
- [13] Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14(5):573-577.
- [14] Fava C, Cattazzo F, Hu ZD, et al. The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype? [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(20):581.
- [15] Sansanayudh N, Muntham D, Yamwong S, et al. The association between mean platelet volume and cardiovascular risk factors [J]. Eur J Intern Med, 2016, 30:37-42.
- [16] Shah MT, Zonderman AB, Waldstein SR. Sex and age differences in the relation of depressive symptoms with blood pressure [J]. Am J Hypertens, 2013, 26(12):1413-1420.
- [17] Scheen AJ, Philips JC, Krzesinski JM. Hypertension and diabetes: about a common but complex association [J]. Rev Med Liege, 2012, 67(3):133-138.
- [18] Carroll D, Phillips AC, Gale CR, et al. Generalized anxiety and major depressive disorders, their comorbidity and hypertension in middle-aged men [J]. Psychosom Med, 2010, 72(1):16-19.
- [19] Demircan F, Gozel N, Kilinc F, et al. The Impact of Red Blood Cell Distribution Width and Neutrophil/Lymphocyte Ratio on the Diagnosis of Major Depressive Disorder [J]. Neurol Ther, 2016, 5(1):27-33.

(收稿日期:2022-01-20)

(本文编辑:周三凤)

Clinical significance of hepatitis B virus pregenomic RNA in chronic hepatitis B patients treated with nucleoside(acid) analogues Zeng Yifan, Wang Chuanmin, He Yuqian, Chen Yue. Department of Infectious Diseases, Taihe Hospital, Shiyan 442000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the expression of serum HBV pregenomic RNA (pgRNA) and its correlation with HBV surface antigen (HBsAg) in chronic hepatitis B (CHB) patients with serum HBV DNA < 20 IU/ml after antiviral treatment with nucleoside(acid) analogue (NAs), investigate the clinical significance of HBV pgRNA detection. **Methods** According to the time of NAs monotherapy, 185 patients with CHB were divided into 48 weeks group (53 cases), 144 weeks group (61 cases) and 240 weeks group (71 cases). The general data and laboratory test indicators after treatment [ALT, AST, HBsAg, HBV pgRNA detection rate and their levels, HBV e antigen (HBeAg) expression] were collected and grouped for comparison. According to the expression of HBeAg after treatment, 185 patients were divided into HBeAg positive group (53 cases) and HBeAg negative group (132 cases). The detection rate and level of serum HBV pgRNA were compared between the two groups. *Spearman* correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum HBV pgRNA and HBsAg. **Results** The level of HBsAg in 240 weeks group was lower than that in 48 weeks group; The detection rate of HBV pgRNA in 144 weeks group and 240 weeks group were lower than that in 48 weeks group, the level of HBV pgRNA in 144 weeks group and 240 weeks group were lower than that in 48 weeks group, and the level of HBV pgRNA in 240 weeks group was lower than that in 144 weeks group; The detection rate and level of serum HBV pgRNA in HBeAg positive group were significantly higher than those in HBeAg negative group ($P < 0.05$). *Spearman* correlation analysis showed that serum HBV pgRNA level was positively correlated with HBsAg level in CHB patients treated with NAs, and HBsAg level was positively correlated with HBV pgRNA level in HBeAg positive patients ($P < 0.01$). **Conclusion** Serum HBV pgRNA detection is simple and non-invasive. After HBV DNA turns negative, it has a broad application prospect as a serological markers for clinical continuous monitoring of cccDNA levels.

[Key words] Chronic Hepatitis B; Nucleoside(acid) analogues; Hepatitis B virus pgRNA; Hepatitis B virus surface antigen; Hepatitis B virus e antigen

慢性乙型肝炎 (CHB) 是由 HBV 持续感染导致的慢性肝脏炎症性疾病, 与肝硬化和肝细胞癌的发生密切相关, 每年有数百万患者因 HBV 感染导致相关疾病死亡^[1-2], 因此控制和治疗 HBV 感染具有重要意义。共价闭合环状 DNA (cccDNA) 是 HBV 复制的原始模板, 检测不到时可作为判断 HBV 感染彻底治愈的理想指标^[3]。然而 cccDNA 检测需行肝脏穿刺, 这种有创性检查及其操作难度限制了 cccDNA 检测的广泛运用^[4-6]。目前运用于判断抗 HBV 疗效指标有 HBV DNA、HBV 表面抗原 (HBsAg)、HBV e 抗原 (HBeAg), 但它们并不能准确反映肝组织内 cccDNA 活性^[7-10]。外周血 HBV 前基因组 RNA (pgRNA) 仅来自 cccDNA, 特别是当病毒的逆转录过程被抑制时, 更能准确反映 cccDNA 的存在及转录活性^[9,11]。相关研究结果证实血清 HBV pgRNA 水平与肝细胞内 cccDNA 水平呈正相关^[8,12-15], 并有可能被用作核苷 (酸) 类似物 (NAs) 的疗效预测及指导患者安全停药的有效指标。因此, 本研究将进一步探索 HBV pgRNA 检测的临床意义, 综合评估其在临床中的应用价值。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2019 年 5 月 ~ 2020 年 9 月在我科门诊和病房确诊的 CHB 患者 185 例。CHB 的诊断标准参考我国《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》^[16]。纳入标准: (1) 年龄 20 ~ 75 岁; (2) HBV DNA < 20 IU/ml

(阴性); (3) 接受 48 周、144 周、240 周 Nas [恩替卡韦 (ETV) 或富马酸替诺福韦 (TDF)] 单药抗病毒治疗的 CHB 患者。排除标准: (1) 同时合并其他病毒性肝炎 (如甲、丙、丁、戊型肝炎病毒及其他病毒感染等)、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病、酒精或药物引起的肝病等; (2) 免疫受损 (服用化疗药物、糖皮质激素、免疫抑制剂等); (3) 合并其他部位的原发肿瘤; (4) 妊娠。根据接受 NAs 单药抗病毒治疗时间将 185 例患者分为 48 周组 (53 例)、144 周组 (61 例) 及 240 周组 (71 例)。本研究获得我院伦理委员会审核批准, 所有患者均知情同意。

2. 方法: 收集患者的一般资料 (年龄、性别、接受 NAs 单药抗病毒治疗时间) 和治疗后的实验室检查结果 (ALT、AST、HBsAg、HBV pgRNA 检出率及其水平、HBeAg 表达情况)。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较单因素方差分析; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关分析采用 *Spearman* 相关分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 不同抗病毒治疗时间组患者的一般资料及实验

表 1 不同抗病毒治疗时间组患者的一般资料及实验室检查结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别[例, (%)]		ALT (U/L)	AST (U/L)	HBsAg (lg IU/ml)
			男	女			
48 周组	53	45.40 ± 6.32	39(73.58)	14(26.42)	26.00(17.00, 38.45)	30.00(22.70, 39.50)	2.94(2.41, 3.24)
144 周组	61	44.93 ± 6.66	49(80.33)	12(19.67)	22.00(14.50, 32.00)	29.00(23.00, 36.00)	2.67(2.28, 2.99)
240 周组	71	46.72 ± 8.48	62(87.32)	9(12.68)	25.00(16.00, 34.00)	29.00(24.00, 37.00)	2.26(1.69, 3.00) ^a
P 值		0.349	0.152		0.436	0.524	<0.001

注:与 48 周组比较, ^a $P < 0.05$

室检查结果比较:185 例患者中未发现 HBsAg 完全清除者。48 周组、144 周组及 240 周组患者性别、年龄、ALT、AST 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。240 周组患者 HBsAg 水平低于 48 周组($P < 0.05$)。见表 1。

2. 不同抗病毒治疗时间组患者血清 HBV pgRNA 检出率和水平比较:经 NAs 单药抗病毒治疗后,185 例患者血清 HBV pgRNA 的检出率为 56.22% (104/185)。48 周组、144 周组及 240 周组患者血清 HBV pgRNA 检出率和水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。HBV pgRNA 的检出率和水平随抗病毒治疗周期增长而下降,144 周组和 240 周组患者 HBV pgRNA 检出率均低于 48 周组,144 周组和 240 周组患者 HBV pgRNA 水平均低于 48 周组,240 周组患者 HBV pgRNA 水平低于 144 周组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同抗病毒治疗时间组患者血清 HBV pgRNA 检出率和水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	HBV pgRNA 检出率 (%)	HBV pgRNA (lg copies/ml)
48 周组	53	73.58	3.54(1.70, 4.42)
144 周组	61	54.10 ^a	2.46(1.70, 3.71) ^a
240 周组	71	45.07 ^a	1.70(1.70, 2.81) ^{ab}
P 值		0.006	0.001

注:与 48 周组比较, ^a $P < 0.05$;与 144 周组比较, ^b $P < 0.05$

3. HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组患者血清 HBV pgRNA 检出率和水平比较:根据治疗后 HBeAg 表达情况将 185 例患者分为 HBeAg 阳性组(53 例)和 HBeAg 阴性组(132 例)。HBeAg 阳性组血清 HBV pgRNA 检出率和水平均显著高于 HBeAg 阴性组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组患者血清 HBV pgRNA 检出率和水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	HBV pgRNA 检出率 (%)	HBV pgRNA (lg copies/ml)
HBeAg 阳性组	53	86.79	3.74(2.73, 4.50)
HBeAg 阴性组	132	43.94	1.70(1.70, 3.20)
P 值		0.003	0.001

4. 血清 HBV pgRNA 与 HBsAg 的相关性分析:
Spearman 相关分析结果显示,经 NAs 治疗的 CHB 患

者血清 HBV pgRNA 水平与 HBsAg 水平呈正相关($r = 0.425, P < 0.001$)。HBeAg 阳性患者 HBV pgRNA 水平与 HBsAg 水平呈正相关($r = 0.404, P < 0.01$), HBeAg 阴性患者 HBV pgRNA 水平与 HBsAg 水平无相关性($r = 0.266, P > 0.05$)。

讨 论

在外周血中寻找能有效反映 HBV 转录活性并用于观察抗 HBV 药物治疗效果的生物标志物一直是一个挑战。Wang 等^[14]纳入 47 例接受 ETV 单药治疗超过 1 年且 HBV DNA 低于检测下限的 CHB 患者,其中 35 例(74.47%)血清 HBV pgRNA 为阳性,通过分析血清 HBV pgRNA 与肝脏组织学评分的关系,发现其与肝脏组织病理学有关。Wang 等^[17]对 33 例在治疗结束时 HBV DNA 低于检测下限的 CHB 患者血清 HBV pgRNA 进行检测发现,63.64% (21/33) 的 CHB 患者血清 HBV pgRNA 仍呈阳性,观察发现所有患者在治疗结束后 24 周内出现病毒学反弹。然而,在 12 例未检测出 HBV pgRNA 的 CHB 患者中,仅 3 例出现病毒学反弹,表明 HBV pgRNA 水平可能与停止 NAs 治疗后病毒复发有关,其他两项研究也支持这一结论^[7,18]。

本研究纳入 185 例经 ETV 或 TDF 单药抗病毒治疗且 HBV DNA < 20 IU/ml 的 CHB 患者,发现 56.22% (104/185) 患者血清 HBV pgRNA 为阳性,与上述研究结果一致,说明仅检测 HBV DNA 来评估患者抗病毒疗效有一定的局限性。本研究比较了经 NAs 治疗不同疗程(48 周、144 周、244 周)患者的血清 HBV pgRNA 检出率及血清 HBV pgRNA 和 HBsAg 水平,发现 HBV pgRNA 检出率随着治疗时间增长而逐渐下降,抗病毒治疗 244 周时仍有一部分患者可检测出 HBV pgRNA。因此,CHB 患者即使经 NAs 治疗 5 年,在通过检测 HBV DNA、HBsAg、HBeAg 去评估抗病毒疗效或指导患者停药时,建议同时检测 HBV pgRNA。本研究中 144 周组和 240 周组患者血清 HBV pgRNA 水平均低于 48 周组,240 周组患者血清 HBV pgRNA 水平低于 144 周组,而 240 周组患者 HBsAg 水平低于 48 周组,间接说明在 NAs 抗病毒治疗过程中,运用血清 HBV pgRNA 连续监测抗病毒疗效可能优于 HBsAg。

Van Campenhout 等^[10]的研究发现, HBeAg 状态是与 HBV pgRNA 水平独立相关的最强因素。其他相关研究结果发现血清 HBV pgRNA 水平可作为预测 NAs 治疗 HBeAg 阳性患者血清学反应的新型标志物^[19-20]。本研究结果发现 HBeAg 阳性组患者 HBV pgRNA 检出率和水平均显著高于 HBeAg 阴性组, 与其他学者的研究结果一致^[21], 可能是因为与 HBeAg 阴性患者相比, HBeAg 阳性患者的 cccDNA 转录活性更高。

本研究发现经 NAs 治疗的 CHB 患者 HBV pgRNA 水平与 HBsAg 水平呈正相关, 且主要体现在 HBeAg 阳性患者中, 而在 HBeAg 阴性患者中则两者相关性消失, 与其他研究相似^[9-10, 12, 22]。一种可能的解释为在 HBeAg 阴性患者中, HBsAg 可能不仅来自 cccDNA, 且还来自整合的 HBV DNA 片段。Liao 等^[23]通过对 57 例长期接受 NAs 抗病毒治疗的患者进行随访研究, 发现 HBV pgRNA 水平与 HBsAg 水平无相关性。研究结果不同的原因可能与纳入样本量大小和 HBV pgRNA 检测方法不同有关。值得注意的是, 本研究中经 NAs 治疗的 CHB 患者 HBV pgRNA 水平与 HBsAg 水平虽然呈正相关, 但相关程度并不高, 较弱的相关系数可能与病毒变异的积累和临床研究宿主遗传背景的多样性有关。Luo 等^[19]通过对接受 NAs 抗病毒治疗平均时间超过 7 年的患者进行研究, 发现约 50% 的患者肝组织中未检测到 cccDNA, 仅有 1 例患者血清 HBsAg 转阴。本研究纳入的 185 例患者 HBV DNA 均为阴性, 一部分患者血清 HBV pgRNA 为阳性, 未发现 HBsAg 完全清除患者, 说明运用 HBsAg 来评估抗病毒疗效并指导患者停药具有一定的局限性, 可能造成患者接受不必要的抗病毒治疗, 与其他研究结果一致^[24-25]。

综上所述, 当 HBV DNA 低于检测下限时, 血清 HBV pgRNA 可作为一种新型标志物用于临床, 以持续监测肝脏内 cccDNA 水平。遗憾的是由于大多数患者对肝脏穿刺组织病理检查存在抗拒, 因此本研究未纳入相关的肝脏组织学标本, 未能直接评估 cccDNA 与 HBV pgRNA 的相关性, 且本研究是一项横断面研究, 研究病例数较少, 结果可能存在一定偏倚。血清 HBV pgRNA 能否作为监测 HBV 患者病毒学应答、疗效观察及指导停药的新型标志物, 需要前瞻性大样本试验进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Jung KS, Park JY, Chon YE, et al. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(8): 830-839.
- [2] 淦伟强, 高志良. 中国慢性乙型肝炎临床治愈(珠峰工程)期待解决的临床问题[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(8): 543-546.
- [3] Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B[J]. Gut, 2015, 64(12): 1972-1984.
- [4] Allweiss L, Dandri M. The Role of cccDNA in HBV Maintenance[J]. Viruses, 2017, 9(6): 156.
- [5] Chang J, Guo F, Zhao X, et al. Therapeutic strategies for a functional cure of chronic hepatitis B virus infection[J]. Acta Pharm Sin B, 2014, 4(4): 248-257.
- [6] Dong J, Ying J, Qiu X, et al. Advanced Strategies for Eliminating the cccDNA of HBV[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(1): 7-15.
- [7] Fan R, Zhou B, Xu M, et al. Association Between Negative Results From Tests for HBV DNA and RNA and Durability of Response After Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 719-727.
- [8] Huang H, Wang J, Li W, et al. Serum HBV DNA plus RNA shows superiority in reflecting the activity of intrahepatic cccDNA in treatment-naïve HBV-infected individuals[J]. J Clin Virol, 2018, 99-100: 71-78.
- [9] Liu Y, Jiang M, Xue J, et al. Serum HBV RNA quantification: useful for monitoring natural history of chronic hepatitis B infection[J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 53.
- [10] van Campenhout MJH, van Bömmel F, Pfefferkorn M, et al. Host and viral factors associated with serum hepatitis B virus RNA levels among patients in need for treatment[J]. Hepatology, 2018, 68(3): 839-847.
- [11] Wei L, Kao J. Benefits of long-term therapy with nucleos(t)ide analogues in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B[J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(3): 495-504.
- [12] Gao Y, Li Y, Meng Q, et al. Serum Hepatitis B Virus DNA, RNA, and HBsAg: Which Correlated Better with Intrahepatic Covalently Closed Circular DNA before and after Nucleos(t)ide Analogue Treatment? [J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(10): 2972-2982.
- [13] Giersch K, Allweiss L, Volz T, et al. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity[J]. J Hepatol, 2017, 66(2): 460-462.
- [14] 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.
- [15] Wang J, Yu Y, Li G, et al. Natural history of serum HBV-RNA in chronic HBV infection[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(9): 1038-1047.
- [16] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [17] 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.
- [18] Lin N, Ye A, Lin J, et al. Diagnostic Value of Detection of Pregenomic RNA in Sera of Hepatitis B Virus-Infected Patients with Different Clinical Outcomes[J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(2): e01275-e01219.
- [19] 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, 2019, 27(3): 323-328.
- [20] van Bommel F, Bartsens A, Mysickova A, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors[J]. Hepatology, 2015, 61(1): 66-76.
- [21] Tsuge M, Chayama K. Availability of monitoring serum HBV DNA plus RNA during nucleos(t)ide analogue therapy[J]. J Gastroenterol, 2013, 48(6): 779-780.
- [22] Chan HLY, Wong VWS, Tse AML, et al. Serum Hepatitis B Surface Antigen Quantitation Can Reflect Hepatitis B Virus in the Liver and Predict Treatment Response[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(12): 1462-1468.
- [23] Liao H, Liu Y, Li X, et al. Monitoring of serum HBV RNA, HBerAg, HBsAg and anti-HBc levels in patients during long-term nucleoside/nucleotide analogue therapy[J]. Antivir Ther, 2019, 24(2): 105-115.
- [24] Lai CL, Wong D, Ip P, et al. Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos(t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol, 2017, 66(2): 275-281.
- [25] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 1-98.

(收稿日期: 2021-04-13)

(本文编辑: 余晓曼)