

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH240111

## 慢性乙型肝炎患者血清HBV RNA水平与核苷(酸)类似物治疗时间的关系

范雪莉<sup>1</sup>, 詹爱琴<sup>2</sup>, 安 轶<sup>3</sup>, 田丽艳<sup>1</sup>

1 石河子大学医学院, 新疆 石河子 832000

2 石河子大学医学院第一附属医院感染科, 新疆 石河子 832000

3 中国医科大学第一临床学院, 沈阳 110001

通信作者: 詹爱琴, zhanaiqin@126.com (ORCID: 0000-0002-5436-1974)

**摘要:** 目的 检测未治疗和经过治疗的慢性乙型肝炎(CHB)患者血清HBV RNA水平,并分析血清HBV RNA水平与核苷(酸)类似物(NAs)抗病毒治疗时间的关系。方法 选取2022年2月—2022年7月间就诊于石河子大学医学院第一附属医院感染科门诊患者中的300例CHB患者为研究对象。收集患者临床资料,根据患者抗病毒治疗时间不同分为未治疗组( $n=73$ )、治疗时间 $\leq 1$ 年组( $n=91$ )、治疗时间 $> 1$ 年组( $n=136$ ),检测患者血清HBV RNA和HBV DNA载量及HBsAg浓度。计量资料两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验,进一步两两比较采用Bonferroni校正法;计数资料用 $\chi^2$ 检验,采用Spearman相关分析比较各指标间相关程度。结果 HBeAg阳性率18.3%,在HBV DNA阴性者中HBV RNA阳性者占比44.1%(86/195)。HBeAg阳性组和HBeAg阴性组患者血清HBV RNA、HBV DNA、HBsAg水平分布差异均具有统计学意义( $Z$ 值分别为10.740、6.300、7.280,  $P$ 值均 $< 0.05$ )。未治疗组与治疗时间 $\leq 1$ 年组仅有DNA水平分布情况有统计学差异( $P < 0.05$ ),未治疗组与治疗时间 $> 1$ 年组HBV RNA、HBV DNA水平分布差异均有统计学意义( $P$ 值均 $< 0.05$ ),治疗时间 $\leq 1$ 年与治疗时间 $> 1$ 年组中HBV RNA、HBV DNA、HBsAg水平分布情况差异均有统计学意义( $P$ 值均 $< 0.05$ )。抗病毒治疗时间与HBV RNA、HBsAg水平呈极弱负相关( $r$ 值分别为 $-0.247$ 、 $-0.138$ ,  $P$ 值均 $< 0.05$ ),与HBV DNA水平呈强负相关( $r = -0.771$ ,  $P < 0.001$ )。血清HBV RNA与HBV DNA、HBsAg水平呈低度相关( $r$ 值分别为 $0.360$ 、 $0.442$ ,  $P$ 值均 $< 0.001$ ),进一步分层分析显示,在未治疗组中,HBV RNA与HBV DNA水平呈强正相关( $r = 0.752$ ,  $P < 0.001$ ),与HBsAg水平呈中度正相关( $r = 0.559$ ,  $P < 0.001$ );在治疗时间 $\leq 1$ 年组中,HBV RNA与HBV DNA、HBsAg水平呈低度正相关( $r$ 值分别为 $0.396$ 、 $0.388$ ,  $P$ 值均 $< 0.001$ );在治疗时间 $> 1$ 年组中,HBV RNA与HBsAg水平呈低度正相关( $r = 0.352$ ,  $P < 0.001$ )。结论 血清HBV RNA与NAs治疗时间呈负相关,与HBV DNA、HBsAg水平的相关性随着治疗时间的延长逐渐下降,可以在一定程度上作为CHB患者病毒学水平监测的补充指标,尤其在未治疗患者中反映病毒复制水平准确性较高。

**关键词:** 乙型肝炎, 慢性; 核苷类; 核苷酸类**基金项目:** 中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金(TQGB20170175)

### Correlation between serum HBV RNA and duration of treatment with nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B

FAN Xueli<sup>1</sup>, ZHAN Ai-qin<sup>2</sup>, AN Yi<sup>3</sup>, TIAN Li-yan<sup>1</sup>. (1. Shihezi University School of Medicine, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 3. The First Clinical College of China Medical University, Shenyang 110001, China)

Corresponding author: ZHAN Ai-qin, zhanaiqin@126.com (ORCID: 0000-0002-5436-1974)

**Abstract: Objective** To investigate the serum level of HBV RNA in untreated or treatment-experienced patients with chronic hepatitis B (CHB) and the correlation between serum HBV RNA level and the duration of antiviral therapy with nucleos(t)ide

analogues (NAs). **Methods** A total of 300 patients with CHB who attended Department of Infectious Diseases in The First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine from February to July, 2022, were enrolled as subjects. Related clinical data were collected, and according to the duration of antiviral therapy, they were divided into untreated group with 73 patients, treatment duration  $\leq 1$  year group with 91 patients, and treatment duration  $> 1$  year group with 136 patients. Serum HBV RNA load, HBV DNA load, and HBsAg concentration were measured for all patients. The Mann-Whitney  $U$  test was used for comparison of continuous data between two groups, and the Kruskal-Wallis  $H$  test was used for comparison between multiple groups, further pairwise comparison using Bonferroni method; the chi-square test was used for comparison of categorical data; a Spearman correlation analysis was used to investigate the degree of correlation between various indicators. **Results** The positive rate of HBeAg was 18.3%, and among the patients with negative HBV DNA, the patients with positive HBV RNA accounted for 44.1% (86/195). There was a significant difference in the distribution of the serum levels of HBV RNA, HBV DNA, and HBsAg between the positive HBeAg group and the negative HBeAg group ( $Z=10.740, 6.300, \text{ and } 7.280, \text{ all } P<0.05$ ). There was a significant difference in the distribution of DNA level between the untreated group and the treatment duration  $\leq 1$  year group ( $P<0.05$ ); there was a significant difference in the distribution of HBV RNA and HBV DNA levels between the untreated group and the treatment duration  $> 1$  year group ( $P<0.05$ ); there was a significant difference in the distribution of HBV RNA, HBV DNA, and HBsAg levels between the treatment duration  $\leq 1$  year group and the treatment duration  $> 1$  year group ( $P<0.05$ ). The correlation analysis between the duration of antiviral therapy and the levels of HBV RNA, HBV DNA, and HBsAg showed that the duration of antiviral therapy had an extremely weak negative correlation with the levels of HBV RNA and HBsAg ( $r=-0.247$  and  $-0.138, \text{ both } P<0.05$ ) and a strong negative correlation with the level of HBV DNA ( $r=-0.771, P<0.001$ ). There was a low degree of correlation between the serum level of HBV RNA and the serum levels of HBV DNA and HBsAg ( $r=0.360$  and  $0.442, \text{ both } P<0.001$ ). Further stratified analysis showed that in the untreated group, there was a strong positive correlation between HBV RNA and HBV DNA ( $r=0.752, P<0.001$ ) and a moderate positive correlation between HBV RNA and HBsAg ( $r=0.559, P<0.001$ ); in the treatment duration  $\leq 1$  year group, there was a low degree of positive correlation between HBV RNA and HBV DNA/HBsAg ( $r=0.396$  and  $r=0.388, \text{ both } P<0.001$ ); in the treatment duration  $> 1$  year group, there was a low degree of positive correlation between HBV RNA and HBsAg ( $r=0.352, P<0.001$ ). **Conclusion** Serum HBV RNA is negatively correlated with the duration of treatment with NAs, and the correlation of HBV RNA with HBV DNA and HBsAg gradually decreases with the increase in the duration of treatment. Therefore, it can be used as a supplementary indicator for monitoring the level of virologic response in CHB patients to a certain extent, with a relatively high accuracy in reflecting the level of viral replication in untreated patients.

**Key words:** Hepatitis B, Chronic; Nucleosides; Nucleotides

**Research funding:** Tianqing Liver Disease Research Foundation of China Hepatitis Prevention and Treatment Foundation (TQGB20170175)

慢性乙型肝炎(CHB)是由HBV入侵人体所引起的一类以肝脏慢性炎症为主并可导致多种肝脏相关并发症的一种传染性疾病<sup>[1-2]</sup>。目前长期核苷(酸)类似物(NAs)治疗是抗HBV治疗的主要方案<sup>[1]</sup>。CHB患者治愈的金标准是清除肝组织中的共价闭合环状DNA(cccDNA)<sup>[3]</sup>,然而NAs是通过持续的病毒学抑制来减少肝脏相关结局K的风险,无法彻底清除肝细胞核内的cccDNA<sup>[4-5]</sup>,因此,即使检测不到HBsAg的存在,达到“功能性治愈”的标准,一旦停药,仍有HBV再激活的风险<sup>[1]</sup>,这也是CHB患者肝炎迁延不愈的原因所在。所以,在CHB患者的治疗过程中,准确评估感染肝细胞中cccDNA的转录活性,对于如何以及何时调整CHB患者的治疗方案具有重要作用。肝细胞中cccDNA的检测因

其有创性而难以普及<sup>[6]</sup>,传统的HBsAg、HBeAg及HBV DNA检测可以在一定程度上反映cccDNA的状态,是目前乙型肝炎患者诊断与疗效判断的主要指标,而近年来的多项研究发现当病毒的逆转录、DNA复制水平受到抑制时,患者血清中的乙型肝炎前基因组RNA(pgRNA)水平可以与传统检测指标的结果相互补充反映患者体内的病毒水平<sup>[7]</sup>。HBV pgRNA是cccDNA的直接转录产物,2015年之后陆续有研究发现血清中所发现的HBV RNA是存在于病毒样衣壳内,由细胞核中未逆转录成HBV DNA的pgRNA被病毒外包膜包裹后从被感染的肝细胞内释放至患者的外周血中。pgRNA由cccDNA直接转录而来,且不受NAs作用机制的影响,因此被认为是肝细胞内HBV复制和治疗反应的新型生物标志物,能作

为客观评价抗病毒疗效及判定合适的停药时机的反应预测标记<sup>[8-15]</sup>。本研究通过检测临床确诊的CHB患者的血清HBV RNA水平,分析其与NAs抗病毒治疗时间及HBV DNA、HBsAg的关系,为临床判断CHB患者抗病毒疗效提供一定的数据支持。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 纳入2022年2月—2022年7月就诊于石河子大学医学院第一附属医院的300例CHB患者为研究对象。纳入标准:(1)CHB诊断符合我国《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》<sup>[1]</sup>中的诊断标准;(2)具有完整的病史资料;(3)年龄>18岁,无性别限制,均为汉族。排除标准:(1)合并有其他病毒性肝炎或人类免疫缺陷病毒感染; (2)自身免疫性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病或其他原因导致的严重肝损伤者;(3)合并有肝癌或其他系统恶性肿瘤患者;(4)妊娠或儿童;(5)伴有严重心、肺、肾等脏器损害者。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 临床资料收集** 收集患者的病史资料,包括性别、年龄,血清HBV RNA、HBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST、抗病毒药物及治疗时间等。

**1.2.2 血清HBV RNA水平检测** 采集患者静脉血5 mL, -20℃保存,采用同步扩增检测方法,使用HBV SAT检测试剂盒(上海仁度生物科技有限公司),按照核酸检测试剂盒使用说明书进行检测。检测分为核酸捕获和实时荧光核酸恒温扩增检测两部分,其中提取、扩增、检测及样本最终RNA结果计算全部由AutoSAT全自动核酸检测系统自动完成。该试剂盒最低检测下限为100拷贝/mL,检测范围 $10^2 \sim 10^8$ 拷贝/mL, $>10^8$ 拷贝/mL高于检测上限。

**1.2.3 血清HBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST水平检测** 分别采用相应试剂盒或程序进行检测,由本院医学实验室专职检测人员完成。

**1.3 统计学方法** 使用软件SPSS 26.0及GraphPad Prism 8对数据进行分析处理。计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 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,进一步两两比较采用Bonferroni校正法;计数资料组间比较用 $\chi^2$ 检验。采用Spearman相关分析比较各指标间相关程度。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 300例CHB患者中HBeAg阳性55例(18.3%),HBeAg阴性245例(81.7%)。HBeAg阳性组与HBeAg阴性组患者的年龄及血清HBV RNA、HBV DNA、HBsAg、ALT、AST水平分布差异均有统计意义( $P$ 值均 $< 0.05$ )(表1)。

**2.2 不同的抗病毒药物对各指标的影响** 经治患者共227例,其中使用恩替卡韦抗病毒治疗者180例,使用替诺福韦者46例,联合使用恩替卡韦及替诺福韦抗病毒治疗者1例,不同治疗药物的HBV DNA、HBV RNA检出率与HBV DNA、HBV RNA、HBsAg水平分布情况均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )(表2)。

**2.3 抗病毒治疗时间不同分组各指标差异及相关性** 未治疗组、治疗时间 $\leq 1$ 年组、治疗时间 $> 1$ 年组间HBV RNA、HBV DNA、HBsAg水平分布均具有统计学差异( $P$ 值均 $< 0.05$ ),进一步两两比较,其中未治疗组与治疗时间 $\leq 1$ 年组仅有DNA水平分布情况有统计学差异( $P < 0.05$ );未治疗组与治疗时间 $> 1$ 年组HBV RNA、HBV DNA水平分布有统计学差异( $P$ 值均 $< 0.05$ );治疗时间 $\leq 1$ 年与治疗时间 $> 1$ 年组中HBV RNA、HBV DNA、HBsAg水平分布情况均有统计学差异( $P$ 值均 $< 0.05$ )(表3)。相关性分析显示,抗病毒治疗时间与HBV RNA、HBsAg水平呈极弱负相关( $r$ 值分别为-0.247、-0.138, $P$ 值均 $< 0.05$ ),与HBV DNA水平呈强负相关( $r = -0.771$ , $P < 0.001$ )。

表1 一般资料比较

Table 1 Comparison of general data

指标	HBeAg阳性组( $n=55$ )	HBeAg阴性组( $n=245$ )	统计值	$P$ 值
年龄(岁)	46(35 ~ 53)	51(45 ~ 56)	$Z = -3.116$	0.002
性别[例(%)]			$\chi^2 = 0.615$	0.433
男	34(61.8)	165(67.3)		
女	21(38.2)	80(32.7)		
HBV RNA(Ig 拷贝/mL)	6.02(4.50 ~ 7.33)	2.00(2.00 ~ 2.75)	$Z = 10.831$	$< 0.001$
HBV DNA(Ig IU/mL)	3.58(2.00 ~ 6.48)	2.00(2.00 ~ 2.75)	$Z = 6.298$	$< 0.001$
HBsAg(Ig IU/mL)	3.64(3.19 ~ 4.28)	2.77(2.09 ~ 3.21)	$Z = 7.282$	$< 0.001$
ALT(U/L)	24.60(16.40 ~ 53.40)	19.80(14.60 ~ 26.30)	$Z = 3.563$	$< 0.001$
AST(U/L)	24.60(20.20 ~ 33.90)	19.90(16.95 ~ 24.55)	$Z = 3.703$	$< 0.001$

表2 不同的抗病毒药物对各指标的影响

Table 2 Effects of different antiviral drugs on various indicators

指标	恩替卡韦组(n=180)	替诺福韦组(n=46)	统计值	P值
HBV DNA 检出率[例(%)]	28(15.6)	4(8.7)	$\chi^2=1.418$	0.234
HBV RNA 检出率[例(%)]	85(47.2)	23(50.0)	$\chi^2=0.113$	0.736
HBV DNA(Ig IU/mL)	2.00(2.00~2.00)	2.00(2.00~2.00)	$Z=-1.334$	0.182
HBV RNA(Ig 拷贝/mL)	2.00(2.00~3.20)	2.09(2.00~4.20)	$Z=0.861$	0.389
HBsAg(Ig IU/mL)	2.88(2.28~3.38)	2.92(2.50~3.57)	$Z=0.539$	0.590

表3 抗病毒治疗时间不同HBV RNA、HBV DNA、HBsAg水平差异

Table 3 Differences in HBV RNA, HBV DNA, and HBsAg levels at different times of antiviral treatment

组别	例数	HBV RNA(Ig 拷贝/mL)	HBV DNA(Ig IU/mL)	HBsAg(Ig IU/mL)
未治疗组	73	2.73(2.00~5.11)	3.96(3.33~6.00)	2.86(2.11~3.70)
治疗时间≤1年组	91	2.47(2.00~4.71)	2.00(2.00~2.71) <sup>1)</sup>	3.25(2.63~3.84)
治疗时间>1年组	136	2.00(2.00~2.94) <sup>1)2)</sup>	2.00(2.00~2.00) <sup>1)2)</sup>	2.78(2.20~3.13) <sup>2)</sup>
H值		19.301	206.390	13.693
P值		<0.001	<0.001	0.001

注:与未治疗组比较,1) $P<0.05$ ;与治疗时间≤1年组比较,2) $P<0.05$ 。

2.4 血清HBV RNA与HBV DNA、HBsAg水平的相关性  
血清HBV RNA与HBV DNA、HBsAg水平呈低度相关( $r$ 值分别为0.360、0.442, $P$ 值均 $<0.001$ )(图1);进一步分层分析,在未治疗组中,HBV RNA与HBV DNA水平呈强正相关( $r=0.752$ , $P<0.001$ ),与HBsAg水平呈中度正相关( $r=0.559$ , $P<0.001$ );在治疗时间≤1年组中,HBV RNA与HBV DNA、HBsAg水平呈低度正相关( $r$ 值分别为0.396、0.388, $P$ 值均 $<0.001$ );在治疗时间>1年组中,HBV RNA与HBsAg水平呈低度正相关( $r=0.352$ , $P<0.001$ ),与HBV DNA水平无相关性( $P=0.253$ )。

2.5 经治患者抗病毒的应答情况与血清HBV RNA的关系  
血清HBV DNA阳性者共105例,HBV DNA阴性者共195例,在HBV DNA阴性者中HBV RNA阳性者占比44.1%(86/195)。而在经治患者中,HBV DNA阴性者195例,HBV DNA阳性者32例,其中,治疗时间≤1年的患者,在HBV DNA阴性者中HBV RNA阳性者占比55.6%(35/63);治疗时间>1年的患者,在HBV DNA阴性者中HBV RNA阳性者占比38.6%(51/132),两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.952$ , $P=0.026$ )。

### 3 讨论

CHB患者需要长期治疗且反复发作的根本原因是肝细胞中的cccDNA难以被完全清除<sup>[16-17]</sup>,这是患者体内所有病毒RNA来源的初始模板。HBsAg在CHB患者的治疗过程中可以用来提示cccDNA的活性,但是因为cccDNA与整合的HBV基因组皆是HBsAg的来源,所以缺乏足够的准确性。而pgRNA理论上仅来源于cccDNA,

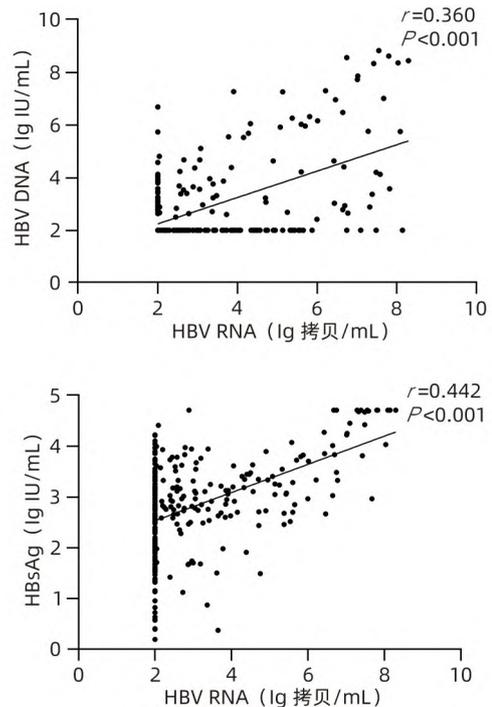


图1 HBV RNA与HBV DNA、HBsAg的相关性  
Figure 1 Correlation of HBV RNA with HBV DNA and HBsAg

其未启动逆转录过程,被病毒外包膜包裹后以病毒颗粒的形式被释放至血清中,因此目前有研究认为pgRNA是较传统的病毒学检测指标能更好地反映cccDNA转录活性的潜在临床标志物,可以用于监测目前抗病毒治疗的反应<sup>[8,18-19]</sup>。而鲁凤民等<sup>[10]</sup>也提出应将血清HBV RNA和HBV DNA水平皆低于检测下限作为新的病毒学应答标准。本研究分析发现,使用不同的NAs治疗对于血清

HBV RNA、HBV DNA的检出率及HBV RNA、HBV DNA载量和HBsAg的浓度没有明显的影响,提示不同NAs的疗效相似。而HBeAg阳性组年龄小于HBeAg阴性组,这与彭亚梦等<sup>[20]</sup>的研究结果相似,提示HBeAg阴转与年龄有关。同时HBeAg阳性组中患者血清HBV RNA、HBV DNA、HBsAg水平皆显著高于HBeAg阴性组,提示HBeAg阳性患者cccDNA转录活性高于HBeAg阴性患者。

本研究相关性分析结果显示,血清HBV RNA与HBV DNA、HBsAg水平呈低度相关(HBV DNA: $r=0.360$ , HBsAg: $r=0.442$ ,  $P$ 值均 $<0.001$ ),根据患者抗病毒治疗时间不同将患者分为3组,分层分析显示HBV RNA与HBV DNA、HBsAg水平的相关性随着治疗时间的延长逐渐下降,这与王成康等<sup>[21]</sup>的研究结果相同。虽然血清HBV RNA水平变化与抗病毒治疗时间仅呈极弱负相关( $r=-0.247$ ,  $P<0.05$ ),但是血清HBV RNA与HBV DNA水平变化趋势一致,比较发现未治疗组HBV RNA、HBV DNA水平显著高于治疗时间 $>1$ 年组、治疗时间 $\leq 1$ 年组HBV RNA、HBV DNA水平显著高于治疗时间 $>1$ 年组,虽然未治疗组与治疗时间 $\leq 1$ 年组HBV RNA水平分布情况无明显差异,但总体来看抗病毒治疗的疗程越长,HBV RNA、HBV DNA水平越低,与其他学者<sup>[22-23]</sup>的研究结果相似,不同结果可能与患者个体差异有关。而在HBV DNA阴性患者中,仍有40.4%的患者外周血中可以检测到HBV RNA存在,与其他研究<sup>[24]</sup>结果一致,且HBV RNA阳性者在HBV DNA阴性者中的占比随着治疗时间的延长而明显降低,研究<sup>[8]</sup>表明HBV RNA下降水平与HBV DNA下降水平并不一致,HBV RNA水平下降远慢于HBV DNA水平,这提示当患者出现病毒学应答后,可以根据患者HBV RNA水平评估抗病毒疗效及cccDNA的活性。而HBsAg水平并不完全遵循这一规律,这在一定程度上反映了HBsAg水平不能准确地反映CHB患者体内病毒复制情况。

综上所述,血清HBV RNA水平或许可以与HBV DNA、HBsAg水平等指标共同监测CHB患者抗病毒治疗的效果,尤其在未治疗患者中反映病毒复制水平方面的准确性较高,在HBV DNA水平低于检测下限时可以弥补无法快速、准确检测病毒学水平的空缺。

**伦理学声明:** 本研究方案于2023年1月28日经由石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会审批,批号为KJX2022-074-01。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 范雪莉负责收集数据,资料分析,撰写论文,拟定写作思路及修改论文;詹爱琴参与修改论文及最后定稿;安毓、田丽艳负责收集数据,资料分析。

#### 参考文献:

- [1] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2019) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(12): 2648-2669. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007. 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
- [2] LIU J, LIANG WN, JING WZ, et al. Countdown to 2030: Eliminating hepatitis B disease, China [J]. Bull World Health Organ, 2019, 97(3): 230-238. DOI: 10.2471/BLT.18.219469.
- [3] PETERSEN J, THOMPSON AJ, LEVRERO M. Aiming for cure in HBV and HDV infection [J]. J Hepatol, 2016, 65(4): 835-848. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.043.
- [4] TIAN Y, REN F. Advances in the detection and clearance of hepatitis B virus covalently closed circular DNA (cccDNA) [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2019, 39(11): 875-879. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2019.11.011. 田原, 任锋. 乙型肝炎病毒共价闭环状DNA(cccDNA)检测和清除的研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2019, 39(11): 875-879. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2019.11.011.
- [5] ZAI WJ, CHEN JL, YUAN ZH. Regulatory mechanisms of the transcription and metabolism of hepatitis B virus covalently closed circular DNA and strategies for silencing and elimination [J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(5): 983-988. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.006. 宰文静, 陈捷亮, 袁正宏. HBV cccDNA转录代谢调控机制及沉默清除策略 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(5): 983-988. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.006.
- [6] ZHANG Y, ZHAO JM. Clinical application of covalently closed circular DNA detection techniques [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(10): 2140-2144. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.002. 张宇, 赵景民. HBV cccDNA检测技术与临床应用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2140-2144. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.002.
- [7] LEVRERO M, TESTONI B, ZOULIM F. HBV cure: Why, how, when? [J]. Curr Opin Virol, 2016, 18: 135-143. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.06.003.
- [8] WANG J, SHEN T, HUANG XB, 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.029.
- [9] XIA MY, CHI H, WU YB, 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. DOI: 10.1111/apt.16538.
- [10] LU FM, WANG J, CHEN XM, et al. The potential use of serum HBV RNA to guide the functional cure of chronic hepatitis B [J]. Chin J Hepatol, 2017, 25(2): 105-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.02.005. 鲁凤民, 王杰, 陈香梅, 等. 乙型肝炎病毒RNA病毒样颗粒的发现及其对抗病毒治疗临床实践的潜在影响 [J]. 中华肝病杂志, 2017, 25(2): 105-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.02.005.
- [11] KÖCK J, THEILMANN L, GALLE P, et al. Hepatitis B virus nucleic acids associated with human peripheral blood mononuclear cells do not originate from replicating virus [J]. Hepatology, 1996, 23(3): 405-413. DOI: 10.1002/hep.510230303.
- [12] TAO YC, WANG ML, LIAO J, et al. Dynamics of serum pregenome RNA in chronic hepatitis B patients receiving 96-month nucleos(t)ide analog therapy [J]. Front Med, 2022, 9: 787770. DOI: 10.3389/

- fmed.2022.787770.
- [13] ZHANG X, AN XC, SHI L, et al. Baseline quantitative HBcAb strongly predicts undetectable HBV DNA and RNA in chronic hepatitis B patients treated with entecavir for 10 years[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13389. DOI: 10.1038/s41598-021-92757-0.
- [14] SHEN S, XIE ZL, CAI DW, et al. Biogenesis and molecular characteristics of serum hepatitis B virus RNA[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(10): e1008945. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008945.
- [15] PRAKASH K, RYDELL GE, LARSSON SB, et al. High serum levels of pregenomic RNA reflect frequently failing reverse transcription in hepatitis B virus particles[J]. Virol J, 2018, 15(1): 86. DOI: 10.1186/s12985-018-0994-7.
- [16] TSUKUDA S, WATASHI K. Hepatitis B virus biology and life cycle[J]. Antiviral Res, 2020, 182: 104925. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104925.
- [17] LI H, XU WT, DENG BC, et al. Research progress of nucleoside (acid) analogues combined with pegylated interferon in functional treatment of chronic hepatitis B[J]. Clin J Med Offic, 2022, 50(9): 890-893. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.09.04.  
李卉, 许文涛, 邓宝成, 等. 核苷(酸)类似物联合聚乙二醇干扰素功能性治愈慢性乙型肝炎研究进展[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(9): 890-893. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.09.04.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.028.
- [19] WANG Y, LIU YN, LIAO H, et al. Serum HBV DNA plus RNA reflecting cccDNA level before and during NAs treatment in HBeAg positive CHB patients[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(5): 858-866. DOI: 10.7150/ijms.71737.
- [20] PENG YM, YUAN H, ZHOU YF, et al. Serum hepatitis B virus RNA level in chronic hepatitis B with low level of hepatitis B virus DNA and its influential factors[J]. Chin Gen Pract, 2019, 22(18): 2217-2222. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.020.  
彭亚梦, 袁浩, 周毅峰, 等. 低水平乙型肝炎病毒DNA慢性乙型肝炎患者血清乙型肝炎病毒RNA水平及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(18): 2217-2222. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.020.
- [21] WANG CK, LIU SR. Expression level of serum HBV RNA in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients at different periods and its value of measurement[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(12): 2798-2801. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.12.014.  
王成康, 刘寿荣. 血清HBV RNA在HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者不同时期的表达水平及检测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(12): 2798-2801. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.12.014.
- [22] LING XZ, WANG RM, SU MH, et al. Clinical significance of dynamic monitoring of serum HBV pgRNA in CHB patients treated with NAs [J]. Chin J Pract Intern Med, 2022, 42(5): 404-408. DOI: 10.19538/j.jnk2022050112.  
零小樟, 王荣明, 苏明华, 等. 慢性乙型肝炎患者核苷酸类似物治疗中动态监测血清乙型肝炎病毒前基因组RNA的临床意义[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(5): 404-408. DOI: 10.19538/j.jnk2022050112.
- [23] ZHU Y, LUO YX, GUO FX, et al. Predictive value of serum HBV RNA for therapeutic effect of entecavir in patients with chronic hepatitis B [J]. J South Med Univ, 2022, 42(8): 1250-1255. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2022.08.19.  
朱莹, 罗园香, 郭凤霞, 等. 血清HBV RNA预测恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者疗效的价值[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(8): 1250-1255. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2022.08.19.
- [24] JIANG B, DAI QH, LIU YM, et al. Levels of HBV RNA in chronic HBV infected patients during first-line nucleos(t)ide analogues therapy [J]. Infect Agent Cancer, 2022, 17(1): 61. DOI: 10.1186/s13027-022-00473-9.

收稿日期: 2023-02-20; 录用日期: 2023-04-07

本文编辑: 王亚南

引证本文: FAN XL, ZHAN AQ, AN Y, et al. Correlation between serum HBV RNA and duration of treatment with nucleos(t)ide analogues in patients with chronic hepatitis B [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(1): 58-63.  
范雪莉, 詹爱琴, 安轶, 等. 慢性乙型肝炎患者血清HBV RNA水平与核苷(酸)类似物治疗时间的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(1): 58-63.

· 消息 ·

## 《临床肝胆病杂志》2024年1~7期重点号选题及执行主编

为使作者了解本刊的编辑出版计划,及时惠赐稿件,《临床肝胆病杂志》编委会确定了2024年1~7期“重点号”选题及各期执行主编:

- |    |                  |       |      |
|----|------------------|-------|------|
| 1期 | 肝血管病诊疗新进展        | ..... | 诸葛宇征 |
| 2期 | 人工肝治疗的临床实践与研究进展  | ..... | 韩涛   |
| 3期 | 关注慢性HBV感染与代谢功能障碍 | ..... | 李婕   |
| 4期 | 丙型肝炎病毒感染的消除      | ..... | 陈红松  |
| 5期 | 特殊人群乙型肝炎再认识      | ..... | 窦晓光  |
| 6期 | 肝胆胰疾病病理诊断        | ..... | 滕晓东  |
| 7期 | 转移性肝癌治疗进展        | ..... | 陈进宏  |

为本刊重点号的投稿请注明“\*\*\*重点号投稿”字样。

对于围绕重点号选题的文章,本刊将择优优先发表。欢迎广大作者踊跃投稿。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2024年1月25日