

肝脏疾病实验室研究 • 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.21.002

HBsAg 和 HBeAb 共同阳性 CHB 患者血清 HBV RNA 表达水平及检测意义

刘潘婷, 向 瑜, 周红菊, 陈 瀑[△]

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

摘要:目的 分析乙型肝炎病毒(HBV)e 抗原(HBsAg)和 HBV e 抗体(HBeAb)共同阳性慢性乙型肝炎(CHB)患者血清 HBV RNA 表达水平,探讨 HBV RNA 在特殊血清学模式中的检测价值。**方法** 选取 2018 年 5 月至 2020 年 12 月在重庆医科大学附属第一医院门诊及住院进行治疗的且 HBV 血清学标志物检测中 HBV 表面抗原(HBsAg)、HBsAg、HBeAb、HBV 核心抗体(HBcAb)均为阳性的 CHB 患者 108 例(A 组)作为研究对象。另选取同期在该院进行治疗的 HBV 血清学标志物检测中 HBeAg 阳性、HBeAb 阴性的 CHB 患者 45 例(B 组)和 HBeAg 阴性、HBeAb 阳性的 CHB 患者 33 例(C 组)作为对照,采用 PCR-荧光探针法检测 HBV RNA 和 HBV DNA 的表达水平和基因分型,同时分析 HBV RNA 与 HBV DNA、HBsAg、HBeAg、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)之间的相关性。**结果** A 组 B、C 基因型血清 HBV RNA 及 HBV DNA 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组血清 HBV RNA 与 HBV DNA、HBsAg、ALT、AST 呈正相关($r=0.723, P<0.001; r=0.270, P=0.005; r=0.479, P<0.001; r=0.395, P<0.001$),与 HBeAg 无相关($r=0.111, P=0.253$)。3 组中 HBV RNA 与 HBV DNA 呈正相关($P<0.05$)。3 组血清 HBV RNA、HBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组血清 HBV RNA、HBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST 水平均明显高于 C 组,差异有统计学意义($P<0.017$);A 组血清 HBsAg、AST 水平均高于 B 组,A 组血清 HBeAg 水平低于 B 组,差异有统计学意义($P<0.017$)。**结论** HBeAg 和 HBeAb 共同阳性 CHB 患者血清 HBV RNA 与 HBV DNA 具有良好的相关性,血清 HBV RNA 检测具有潜在的临床价值,且 HBeAg 和 HBeAb 共同阳性的 CHB 患者体内 HBV 复制活跃,肝功能损伤较严重,临床应重视此类患者的诊疗。

关键词:乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; 血清学标志物

中图法分类号:R512.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)21-2885-05

Serum expression levels of HBV RNA and detection significance in CHB patients with HBeAg and HBeAb co-positive

LIU Panting, XIANG Yu, ZHOU Hongju, CHEN Pu[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Objective To analyze the serum expression levels of hepatitis B virus (HBV) RNA in chronic hepatitis B (CHB) patients with HBV e antigen (HBeAg) and HBV e antibody (HBeAb) co-positive, and to explore the value of HBV RNA detection in special serological pattern. **Methods** A total of 108 CHB patients (group A) who were treated in the first Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from May 2018 to December 2020 and were positive for HBV surface antigen (HBsAg), HBeAg, HBeAb and hepatitis B core antibody (HBcAb) were selected as subjects. During the same period, 45 HBeAg-positive and HBeAb-negative CHB patients (group B) and 33 HBeAg-negative and HBeAb-positive CHB patients (group C) were selected in this hospital as controls. The expression levels and genotypes of HBV RNA and HBV DNA were detected by PCR-fluorescence probe method. The correlations between HBV RNA and HBV DNA, HBsAg, HBeAg, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were analyzed. **Results** There was no significant difference in serum HBV RNA and HBV DNA levels of B and C genotypes in group A ($P>0.05$). Serum HBV RNA of group A was positively correlated with HBV DNA, HBsAg, ALT, AST ($r=0.723, P<$

作者简介:刘潘婷,女,在读硕士研究生,主要从事感染性疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:chenpu@hospital.cqmu.edu.cn.

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220829.1646.002.html>(2022-08-30)

0.001; $r=0.270$, $P=0.005$; $r=0.479$, $P<0.001$; $r=0.395$, $P<0.001$), no correlation with HBeAg ($r=0.111$, $P=0.253$). HBV RNA was positively correlated with HBV DNA in the three groups ($P<0.05$). There were significant differences in serum HBV RNA, HBV DNA, HBsAg, HBeAg, ALT and AST among the three groups ($P<0.05$). The serum levels of HBV RNA, HBV DNA, HBsAg, HBeAg, ALT, AST in group A were significantly higher than those in group C, the differences were statistically significant ($P<0.017$). Serum HBsAg and AST levels in group A were higher than those in group B, and serum HBeAg level in group A was lower than that in group B, the differences were statistically significant ($P<0.017$). **Conclusion** The serum HBV RNA of HBeAg and HBeAb co-positive CHB patients has a good correlation with HBV DNA, and the detection of serum HBV RNA has potential clinical value; CHB patients with HBeAg and HBeAb co-positive have active HBV replication and more serious liver function damage. Clinical attention should be paid to the diagnosis and treatment of such patients.

Key words: hepatitis B virus; chronic hepatitis B; serological markers

乙型肝炎病毒(HBV)血清学标志物的检测是乙型肝炎临床诊断和治疗的重要依据,其血清学模式仍是评价疾病状态的重要指标。随着实验室检测方法灵敏度的提高及抗病毒药物的广泛使用,HBV e 抗原(HBeAg)和 HBV e 抗体(HBeAb)共存的特殊模式不断被检测出来^[1-2],这种 HBV 特殊血清学模式给临床诊疗带来一定的困惑,对其研究有助于了解 HBV 感染状态,提高对慢性乙型肝炎(CHB)的诊疗水平。近年来研究发现,HBV 感染者血清或血浆中存在 HBV 前基因组 RNA(HBV RNA),HBV RNA 是由感染肝细胞核内的共价闭合环状 DNA(cccDNA)转录形成的部分前基因组 RNA(pgRNA)不经过逆转录而直接获取病毒包膜蛋白分泌出肝细胞外产生,因此,血清 HBV RNA 水平能够反映 cccDNA 表达水平及其转录活性状态,HBV RNA 作为一种具有潜在临床检测价值的新指标成为研究热点。有研究显示血清 HBV RNA 与 HBV 感染状态、HBeAg 血清学转换、治疗和预后等方面关系密切^[3]。HBV RNA 作为一种新的病毒学指标,目前少见其在 HBV 感染血清学特殊模式中的水平及其与传统血清学标志物相关性的研究。本文通过研究 HBeAg 和 HBeAb 共同阳性模式中血清 HBV RNA 表达水平及其在不同基因型中表达情况,同时分析 HBV RNA 与 HBV DNA、HBV 表面抗原(HBsAg)、HBeAg、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的相关性,探讨其检测意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月至 2020 年 12 月在重庆医科大学附属第一医院门诊及住院进行治疗的且 HBV 血清学标志物检测中 HBsAg、HBeAg、HBeAb、HBV 核心抗体(HBcAb)均为阳性的 CHB 患者 108 例(A 组)作为研究对象,其中男 74 例、女 34 例,年龄 17~75 岁、平均(40.90±13.69)岁。另选取同期在重庆医科大学附属第一医院门诊及住院进行治疗的 HBV 血清学标志物检测中 HBeAg 阳性、

HBeAb 阴性的 CHB 患者 45 例(B 组)和 HBeAg 阴性、HBeAb 阳性的 CHB 患者 33 例(C 组)作为对照。A 组和 B、C 组患者均符合文献[4]的 CHB 诊断标准。排除标准:(1)合并其他肝炎病毒及艾滋病毒感染;(2)其他肝脏疾病(如自身免疫性肝炎、酒精性肝炎等);(3)近期使用免疫抑制剂治疗。研究方案经重庆医科大学伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 ARCHITECT 系统 i4000 全自动化学发光免疫分析仪及血清 HBsAg、HBV 表面抗体(HBsAb)、HBeAg、HBeAb 和 HBcAb 配套检测试剂购自美国雅培公司;Cobas c701 全自动生化分析仪及血清 ALT、AST 配套检测试剂购自 Roche 公司;Cobas Z480 荧光定量 PCR 仪购自 Roche 公司,HBV 基因分型检测试剂盒购自宝瑞源生物技术有限公司;HBV 核酸定量测定试剂盒(PCR-荧光探针法)购自湖南圣湘生物科技有限公司;HBV pgRNA(HBV RNA)测定试剂盒(PCR-荧光探针法)购自北京热景生物技术股份有限公司。

1.3 方法

1.3.1 HBV 血清学标志物和肝功能相关指标检测 采集 A 组及 B、C 组患者外周血 4 mL 于促凝管,4 000 r/min 离心 6 min,收集血清,储存于-80℃冰箱,避免反复冻融。然后按试剂盒说明书,采用 ARCHITECT 系统 i4000 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂检测 A 组及 B、C 组患者血清 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb 和 HBcAb;采用 Cobas c701 全自动生化分析仪及配套试剂检测 A 组及 B、C 组患者血清 ALT、AST 水平。HBsAg 的值为相应检测值以 10 为底所取对数。

1.3.2 HBV 基因分型检测 采用实时荧光 PCR 方法,在 Cobas Z480 荧光定量 PCR 仪检测 A 组及 B、C 组患者血清中感染 HBV B、C、D 3 种基因型。

1.3.3 HBV DNA、HBV RNA 载量检测 使用分离胶管上层血清,采用实时荧光定量 PCR 方法,按照

HBV 核酸定量测定试剂盒(PCR-荧光探针法)说明书在 Cobas Z480 荧光定量 PCR 仪上检测 HBV DNA 载量,单位为 IU/mL;运用 HBV pgRNA(HBV RNA)测定试剂盒(PCR-荧光探针法)在 cobas Z480 荧光定量 PCR 仪上检测 HBV RNA 载量,单位为 copy/mL。HBV DNA、HBV RNA 的值均为相应检测值以 10 为底所取对数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。Shapiro-wilk 检验及正态分布图判断数据是否符合正态性分布,非正态分布的连续变量以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。多组间样本比较采用 Kruskal-Wallis 非参数检验,检验水准 $\alpha=0.05$,组间两两比较检验水准经 Bonferroni 校正法调整为 $\alpha=0.017$ 。

2 结果

2.1 A 组血清学指标和 HBV 基因分型比较 A 组中血清 HBV RNA 为 2.98(1.78,4.20)copy/mL,HBV DNA 为 5.38(4.20,6.46)IU/mL,HBsAg 为 3.42(3.04,3.79)IU/mL,HBeAg 为 3.46(1.69,8.36)S/CO,ALT 为 53.50(31.25,233.00)U/L,AST 为 55.00(29.00,201.25)U/L;HBV 基因分型中,B 基因型占 69.44%(75/108),C 基因型占 18.52%(20/108),D 基因型占 3.70%(4/108),未分型占 8.33%(9/108)。

2.2 A 组 B、C 基因型血清 HBV RNA 及 HBV DNA 水平比较 A 组 B 基因型 75 例、C 基因型 20 例、D 基因型 4 例,B、C 基因型血清 HBV RNA 及 HBV DNA 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 A 组血清 HBV RNA 与其他血清学指标相关性分析 A 组血清 HBV RNA 与 HBV DNA、HBsAg、ALT、AST 呈正相关($r=0.723,P<0.001;r=0.270,P=0.005;r=0.479,P<0.001;r=0.395,$

$P<0.001$),与 HBeAg 无相关($r=0.111,P=0.253$)。

表 1 A 组 B、C 基因型血清 HBV RNA 与 HBV DNA 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$]

指标	B 基因型 (n=75)	C 基因型 (n=20)	Z	P
HBV RNA(copy/mL)	2.56(0.92,4.12)	3.84(2.71,4.27)	-1.803	0.071
HBV DNA(IU/mL)	4.64(2.40,6.04)	5.40(5.06,6.39)	-1.390	0.165

2.4 3 组患者血清 HBV RNA 与其他指标的相关性分析 3 组中 HBV RNA 与 HBV DNA 呈正相关($P<0.05$),在 A、B 组中 HBV RNA 与 HBsAg 呈正相关($P<0.05$),在 B 组中 HBV RNA 与 HBeAg 呈正相关($P<0.05$),在 A 和 C 组中 HBV RNA 与 ALT、AST 呈正相关($P<0.05$),见表 2。

2.5 3 组间血清学指标比较及组间两两比较 3 组血清 HBV RNA、HBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组血清 HBV RNA、HBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST 水平均明显高于 C 组,差异有统计学意义($P<0.017$);A 组血清 HBsAg、AST 水平均高于 B 组,A 组血清 HBeAg 水平低于 B 组,差异有统计学意义($P<0.017$);B 组 HBV RNA、HBV DNA、HBeAg 水平均高于 C 组,差异有统计学意义($P<0.017$)。见表 3。

表 2 3 组患者血清 HBV RNA 与其他指标的相关性分析

指标	A 组		B 组		C 组	
	r	P	r	P	r	P
HBV DNA	0.723	<0.001	0.600	<0.001	0.472	0.006
HBsAg	0.270	0.005	0.670	<0.001	-0.054	0.764
HBeAg	0.111	0.253	0.482	0.001	0.263	0.139
ALT	0.479	<0.001	-0.072	0.637	0.486	0.004
AST	0.395	<0.001	-0.213	0.160	0.601	<0.001

表 3 3 组间血清学指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

指标	n	HBV RNA (copy/mL)	HBV DNA (IU/mL)	HBsAg (IU/mL)	HBeAg (S/CO)	ALT (U/L)	AST (U/L)
A 组	108	2.98(1.78,4.20)*	5.38(4.20,6.46)*	3.42(3.04,3.79)* [#]	3.46(1.69,8.36)* [#]	53.50(31.25,233.00)*	55.00(29.00,201.25)* [#]
B 组	45	2.96(2.13,3.91)*	5.64(5.06,7.27)*	2.36(1.63,3.98)	309.71(48.10,1 055.32)*	38.00(26.00,69.00)	36.00(21.00,71.00)
C 组	33	0.00(0.00,2.02)	3.92(3.32,5.09)	2.39(1.68,3.16)	0.38(0.32,0.44)	32.00(21.00,58.50)	30.00(21.00,52.50)
H		29.984	21.097	25.240	127.322	14.297	18.353
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001

注:与 C 组比较,* $P<0.017$;与 B 组比较,[#] $P<0.017$ 。

3 讨论

HBV 血清学标志物的检测仍是乙型肝炎临床诊

断和治疗的重要依据,HBV 抗原和抗体同时阳性的血清学特殊模式在临床及流行病学研究中不断被发

现, HBeAg 和 HBeAb 同时阳性是常见的特殊血清学模式之一, 目前有研究报道 HBeAg 和 HBeAb 共存现象可能与血清学转换期、前核心区(PC)和(或)双基底核心启动子(BCP)突变导致 HBeAg 在转录或翻译阶段表达减少、病毒再活动期等因素有关^[1-2], 针对特殊血清学模式的研究有助于提高临床相应诊疗水平。

cccDNA 是 HBV 复制的初始模板, HBV 的持续复制依赖于可转录生成 RNA 的 cccDNA, cccDNA 是反映 HBV 感染和复制的直接证据, 其在肝细胞核中长期存在是导致乙型肝炎慢性化和停药后复发的重要原因^[5], 清除 cccDNA 才表明乙型肝炎达到治愈, 但 cccDNA 的检测由于需要肝组织穿刺活检, 临床难以普遍开展。既往研究表明, 血清 HBV DNA 和 HBsAg 与肝组织内 cccDNA 的活性呈正相关, 因此被常规用于划分 HBV 感染的进程、确定治疗时间、观察药物疗效和停药时机等临床诊疗中, 但随着对 HBV 的深入研究, 特别是核苷及核苷酸类似物(NAs)等抗病毒药物广泛运用于临床以来, 这些传统血清学指标已被证实有其局限性: 血清 HBV DNA 的消失仅能代表病毒的逆转录过程被有效抑制, 并不能真实反映肝细胞内 cccDNA 的转录活性状态^[6]; HBsAg 由于来源的多样性, 既可来源于 cccDNA, 也可来源于整合的 HBV DNA 片段^[7-8], 在反映肝细胞内 cccDNA 水平上也存在局限性。有研究证实 HBV RNA 是由感染肝细胞核内 cccDNA 转录形成的部分 pgRNA 不经过逆转录而直接获取病毒包膜蛋白分泌出肝细胞外产生, 能够反映 cccDNA 转录活性状态, 被认为是一种新型的潜在血清学标志物, 可作为 cccDNA 的替代标志物来评估 HBV 复制及感染状态^[9-10]。

有研究表明, HBV 感染的不同时期血清 HBV RNA 水平和 HBV DNA、HBsAg 水平相关性不同, 在 HBeAg 阳性的 CHB 患者中表现出相关性, 而在 HBeAg 阴性患者中相关性弱或不相关^[11-12]。本研究结果显示, A 组血清 HBV RNA 与 HBV DNA、HBsAg、ALT、AST 呈正相关($r=0.723, P<0.001; r=0.270, P=0.005; r=0.479, P<0.001; r=0.395, P<0.001$); 在 A、B 组中 HBV RNA 与 HBsAg 呈正相关, 在 A 和 C 组中 HBV RNA 与 ALT、AST 呈正相关, 由此可见 A 组血清 HBV RNA 与其他病毒血清标志物和肝功能指标的相关性总体上要优于 B、C 组, 且与 HUANG 等^[11]研究结果一致。在 B 组中 HBV RNA 与 HBeAg 呈正相关($P<0.05$), 在 A 和 C 组中 HBV RNA 与 ALT、AST 呈正相关($P<0.05$), 这种相关性的差异可能与病毒感染状态、病毒变异、疾病进展和治疗等因素有关, 需进一步分析研究。

本研究结果显示, A 组血清 HBV RNA 水平均高

于 C 组, 差异有统计学意义($P<0.017$); A 组血清 HBsAg、AST 水平均高于 B、C 组, 差异有统计学意义($P<0.017$), 提示 A 组患者病毒复制活跃, 肝功能损伤程度较为严重。本研究还发现, A 组血清 HBeAg 水平低于 B 组, 且 HBeAg 大多处于低水平。HBeAg 低水平通常被认为可能是患者正处于免疫清除期, HBeAb 中和部分 HBeAg, HBeAg 正趋于阴转的血清学转换期。理论上, 这个时期 RNA 和 DNA 水平也应随之下降, 多项研究也表明 HBV RNA 水平下降能较强地预测 HBeAg 血清学转换^[13]。由本研究结果推断出, A 组患者可能与 PC 和(或)BCP 突变或者 HBV 处于再活动期等因素关系更大, VAN CAMPENHOUT 等^[12]研究发现, HBV RNA 水平与 PC 和(或)BCP 突变有关, 这之间的关系还需要更多的研究来证实。本研究结果也显示, A 组血清 HBV RNA 水平与 HBV DNA 有良好的相关性, HBV RNA 可协同 HBV DNA 检测, 帮助临床医生及时了解此类特殊血清学模式 CHB 患者病情变化, 调整诊疗策略, 提升治疗效果。

本研究结果显示, A 组检测到了 B、C、D 基因型, 其中以 B 基因型多见(75/69, 44%), 其次为 C 基因型(20/18, 52%), D 基因型占比最少(4/3, 70%), 这与文献[4]的报道结果一致, 表明 A 组 HBV 感染者基因型无特殊表现, 进一步比较 A 组 B、C 基因型间血清 HBV RNA 和 HBV DNA 水平, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。有研究显示, D 基因型 HBV RNA 水平要高于 B、C 基因型^[12], 本研究因 D 基因型例数太少(4 例)未做统计学分析。一般而言, CHB 患者血清 HBV RNA 水平均低于 HBV DNA 水平^[14-15]。本研究结果也显示, A 组血清 HBV RNA 水平总体随着 HBV DNA 水平降低而降低。

综上所述, HBeAg 和 HBeAb 共同阳性 CHB 患者血清 HBV RNA 与 HBV DNA 具有良好的相关性, 血清 HBV RNA 检测具有潜在的临床意义, 但其检测优势需进一步研究分析。本研究的不足之处在于没有针对 A 组及 B、C 组行 HBV RNA 动态观察。血清 HBV RNA 是一项新的检测项目, 随着检测技术的进步, 灵敏度更高、特异度更好的 HBV RNA 检测方法开始运用于临床, 后期将对其进一步深入研究。

参考文献

- [1] 段梦夕, 谷娅楠, 于森琛, 等. 慢性乙型肝炎患者 HBeAg 与抗-HBe 双阳性的原因与临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(19): 4332-4335.
- [2] 罗琳, 张廷超, 刘书刚. HBeAg 与抗-HBe 双阳性的慢性乙型肝炎患者临床特征分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(5): 387-390.

- [3] LIU S, ZHOU B, VALDES J D, et al. Serum hepatitis B virus RNA: a new potential biomarker for chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1816-1827.
- [4] 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]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(12): 938-961.
- [5] EFTHYMIOU P T, EVANTHIA T, ATHANASIA M, et al. Toward a new era of hepatitis B virus therapeutics: the pursuit of a functional cure[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(21): 2727-2757.
- [6] 鲁凤民, 窦晓光, 张文宏, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 HBV RNA 检测的临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 934-938.
- [7] POLLICINO T, CAMINITI G. HBV-Integration Studies in the clinic: role in the natural history of infection[J]. *Viruses*, 2021, 13(3): 368.
- [8] ZHANG D K, ZHANG K, PROTZER U, et al. HBV integration induces complex interactions between host and viral genomic functions at the insertion site[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(3): 399-408.
- [9] WANG J, SHEN T, HUANG X B, 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.
- [10] GIERSCHE 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.
- [11] HUANG H X, WANG J, LI W J, 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(1): 71-78.
- [12] VAN CAMPENHOUT M J H, VAN BÖMMEL F, PF EFFERKORN 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.
- [13] WANG J, SHENG Q J, DING Y, et al. HBV RNA virion-like particles produced under nucleos(t)ide analogues treatment are mainly replication-deficient[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(4): 847-849.
- [14] BUTLER E K, GERSCH J, MCNAMARA A, et al. Hepatitis B virus serum DNA and RNA levels in nucleos(t)ide analog-treated or untreated patients during chronic and acute infection[J]. *Hepatology*, 2018, 68(6): 2106-2117.
- [15] 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抗病毒治疗临床实践的潜在影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(2): 105-110.

(收稿日期: 2022-01-25 修回日期: 2022-05-16)

(上接第 2884 页)

- 慢性乙型肝炎效果的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(5): 57-62.
- [15] PATEL N H, JOSHI S S, LAU K C K, et al. Analysis of serum hepatitis B virus RNA levels in a multiethnic cohort of pregnant chronic hepatitis B carriers[J]. *J Clin Virol*, 2019, 111(15): 42-47.
- [16] LIU Y, FENG J, SUN M, et al. Long non-coding RNA HULC activates HBV by modulating HBx/STAT3/miR-539/APOBEC3B signaling in HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2019, 454(10): 158-170.
- [17] WU S, LUO Y, VISWANATHAN U, et al. CpAMs induce assembly of HBV capsids with altered electrophoresis mobility: implications for mechanism of inhibiting pgRNA packaging[J]. *Antiviral Res*, 2018, 159(18): 1-12.
- [18] LL W, ZHAO J, ZOU Z, et al. Analysis of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA and serum viral markers in treatment-naïve patients with acute and chronic HBV infection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89046.
- [19] 鲁凤民, 窦晓光, 张文宏, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 HBV RNA 检测的临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 934-938.
- [20] LU F M, WANG J, CHEN X M, et al. Potential use of serum HBV RNA in antiviral therapy for chronic hepatitis B in the era of nucleos(t)ide analogs [J]. *Front Med*, 2017, 11(4): 502-508.
- [21] CHOI Y M, KIM H, LEE S A, et al. A telomerase-derived peptide exerts an anti-hepatitis b virus effect via mitochondrial DNA stress dependent type I interferon production[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(8): 652.
- [22] WU M, LI J, YUE L, et al. Establishment of cre-mediated HBV recombinant cccDNA (rcccDNA) cell line for cccDNA biology and antiviral screening assays[J]. *Antiviral Res*, 2018, 152(1): 45-52.
- [23] HALGAND B, DETERKE C, RIVIERE L, et al. Hepatitis B virus pregenomic RNA in hepatocellular carcinoma: a nosological and prognostic determinant[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 86-96.

(收稿日期: 2022-04-18 修回日期: 2022-09-02)