

血清HBV RNA对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗效果的评估价值

尹红静^{1a}, 李丽梅², 程霞^{1b}, 胥莹^{1a}

1 昆明医科大学第二附属医院 a. 消化内科, b. 检验科, 昆明 650101

2 昆明医科大学第三附属医院血液内科, 昆明 650101

通信作者: 胥莹, xuying_0505@163.com (ORCID: 0009-0001-5627-1542)

摘要: **目的** 探讨血清HBV RNA在评估慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中的作用,并探索其作为临床治疗中潜在生物标志物的可能性,以为慢性乙型肝炎的临床治疗提供科学依据。**方法** 纳入2023年4月—2024年5月于昆明医科大学第二附属医院诊断为慢性HBV感染者的134例患者为研究对象。完善HBV DNA、血清HBV RNA、肝功能、HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、肝脏瞬时弹性成像等检查。计量资料两组间比较采用成组 t 检验或Mann-Whitney U 检验;多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或连续性修正 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson相关分析或Spearman相关分析。**结果** 134慢性HBV感染者分为HBeAg阳性组($n=45$)及HBeAg阴性组($n=89$),两组间年龄、HBV DNA阳性率及定量值、血清HBV RNA阳性率及定量值、HBsAg、抗-HBe、ALT比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。在HBeAg阴性组($n=89$)的研究队列中,血清HBV RNA阴性($n=14$)与阳性($n=75$)患者间HBV DNA、HBsAg和GGT水平比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。HBeAg阳性及阴性组使用抗病毒药物治疗时长 ≥ 1 个月的患者分别有28例和62例,其中28例HBeAg阳性患者的HBV RNA阳性率达到了100%,62例HBeAg阴性患者的血清HBV RNA阳性率和定量水平在不同治疗时长组间比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。89例HBeAg阴性组患者中经治疗62例,未治疗27例,两组HBV RNA水平分别为 $2.07(1.52 \sim 2.82)\log_{10}$ 拷贝/mL、 $2.69(1.80 \sim 3.55)\log_{10}$ 拷贝/mL,差异有统计学意义($Z=2.034, P=0.042$)。HBeAg阴性组患者的血清HBV RNA仅与HBV DNA、HBsAg存在正相关(P 值均 <0.05);HBeAg阳性组患者的血清HBV RNA水平与HBV DNA、HBsAg及HBeAg均呈现显著正相关性(P 值均 <0.05)。**结论** 抗病毒治疗可降低病毒载量,在高敏HBV DNA低于检测下限且HBeAg阴性的患者中,血清HBV RNA可填补检测病毒复制的“空白区”。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; RNA, 病毒; 治疗学

基金项目: 昆明医科大学2024年研究生创新基金(2024S90)

Effect of serum HBV RNA on antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B

YIN Hongjing^{1a}, LI Limei², CHENG Xia^{1b}, XU Ying^{1a}

1. a. Department of Gastroenterology, b. Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; 2. Department of Hematology, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding author: XU Ying, xuying_0505@163.com (ORCID: 0009-0001-5627-1542)

Abstract: Objective To investigate the role of serum HBV RNA in assessing antiviral therapy for patients with chronic hepatitis B, as well as its potential as a biomarker in clinical therapy, and to provide a scientific basis for the clinical treatment of chronic hepatitis B. **Methods** A total of 134 patients who were diagnosed with chronic HBV infection in The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from April 2023 to May 2024 were enrolled as subjects, and related examinations were performed, including HBV DNA, serum HBV RNA, liver function, HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, and transient elastography of the liver. The independent-samples t test or 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; the chi-square test or the

continuity-adjusted chi-square test was used for comparison of categorical data between two groups. Pearson correlation analysis or Spearman correlation analysis was performed. **Results** The 134 patients with chronic HBV infection were divided into HBeAg-positive group with 45 patients and HBeAg-negative group with 89 patients, and there were significant differences between the two groups in age, the positive rate and quantitative value of HBV DNA, the positive rate and quantitative value of serum HBV RNA, HBsAg, anti-HBe, and ALT (all $P < 0.05$). In the cohort study of the HBeAg negative group, there were significant differences in the levels of HBV DNA, HBsAg, and GGT between the serum HBV RNA-negative group with 14 patients and the serum HBV RNA-positive group with 75 patients (all $P < 0.05$). There were 28 patients in the HBeAg-positive group and 62 in the HBeAg-negative group who used antiviral drugs for ≥ 1 month, and the 28 HBeAg-positive patients had an HBV RNA positive rate of 100%, while for the 62 HBeAg-negative patients, there were significant differences in the positive rate and level of serum HBV RNA between the patients with different durations of medication (both $P < 0.05$). Among the 89 HBeAg-negative patients, there were 62 treatment-experienced patients and 27 treatment-naïve patients, and there was a significant difference between the two groups in HBV RNA level [$2.07 (1.52-2.82) \log_{10}$ copies/mL vs $2.69 (1.80-3.55) \log_{10}$ copies/mL, $Z=2.034$, $P=0.042$]. For HBeAg-negative patients, serum HBV RNA was positively correlated with HBV DNA and HBsAg (both $P < 0.05$), and for HBeAg-positive patients, serum HBV RNA was significantly positively correlated with HBV DNA, HBsAg, and HBeAg (all $P < 0.05$). **Conclusion** Antiviral therapy can reduce viral load, and for HBeAg-negative patients with high-sensitivity HBV DNA below the lower limit of detection, serum HBV RNA can fill the “gap” in the detection of viral replication.

Key words: Hepatitis B, Chronic; RNA, Viral; Therapeutics

Research funding: Kunming Medical University Graduate Innovation Fund 2024 (2024S90)

据世界卫生组织2019年发布的报告显示,全球慢性HBV感染者约有2.96亿^[1-2]。截至2022年底,仅13%的慢性乙型肝炎(CHB)患者得到诊断,3%接受抗病毒治疗^[3-4]。我国是HBV高流行国家之一,母婴传播是主要的传染方式^[5]。近年来,我国乙型肝炎检出率及治愈率不断上升,但距离实现2030年将HBV感染率降低90%的目标还有很远距离^[6]。目前,国内外指南推荐核苷/核苷酸类似物[nucleos(t)ide analogue, NUC]和干扰素(IFN)是首选的抗HBV药物^[7],但难以达到治愈乙型肝炎的目的,这是因为肝内共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的持续存在^[8]。cccDNA的检测通常需要进行肝活检,而血清HBV RNA在一定程度上可以反映肝内cccDNA的状态和活跃程度。本中心基于真实世界研究前瞻性地纳入了慢性HBV感染者,分析血清HBV RNA的临床应用,旨在为HBV RNA对于HBV感染者抗病毒疗效评估价值提供进一步的证据,从而为慢性HBV感染者的长期治疗提供临床经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象 招募2023年4月—2024年5月昆明医科大学第二附属医院收治的符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[7]诊断标准的HBV感染者为研究对象。排除标准:(1)恶性肿瘤及自身免疫疾病患者;(2)孕期妇女。

1.2 资料收集 收集患者性别、年龄、BMI、母婴史、高

敏HBV DNA、血清HBV RNA、HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、Alb、ALT、AST、TBil、胆碱酯酶(CHE)、肝脏瞬时弹性成像等资料。

1.3 检测方法 HBV RNA检测采用上海仁度生物科技HBV核酸测定试剂盒(RNA捕获探针法)及全自动核酸检测分析系统(AutoSAT),结果小于定量下限100拷贝/mL判定为阴性。高敏HBV DNA检测采用豪洛捷HBV核酸检测试剂盒及配套全自动核酸检测系统(PANTHER System),结果小于检测下限10 IU/mL判定为阴性。HBsAg定量检测采用sysmex化学发光试剂盒及HISCL-5000全自动免疫分析仪,方法为双抗体夹心化学发光法定量检测。肝功能相关指标均采用BECKMAN COULTER原装试剂盒配套仪器BECKMAN15 COULTERAU 5821检测。

1.4 统计学方法 使用SPSS 27.0软件进行数据分析,GraphPad Prism 8.0软件绘制统计图。HBV DNA、HBV RNA、HBsAg、HBeAg取对数值进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 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。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或连续性修正 χ^2 检验。Pearson相关性分析用于服从双变量正态分布的计量资料;Spearman相关性分析用于不服从双变量正态分布的计量资料。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入134例HBV感染者,根据HBeAg状态将患者分为HBeAg阳性组($n=45$)及HBeAg阴性组($n=89$)。两组间年龄、HBV DNA阳性率及定量值、血清HBV RNA阳性率及定量值、HBsAg、抗-HBe、ALT比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05),其余指标差异无统计学意义(P 值均 >0.05)(表1)。

2.2 HBeAg阴性组中血清HBV RNA阳性率及临床特征

在HBeAg阴性组($n=89$)的研究队列中,血清HBV RNA阴性组($n=14$)与阳性组($n=75$)HBV DNA、HBsAg和GGT水平比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表2)。

2.3 不同HBeAg状态下经治患者的血清HBV RNA阳性率 HBeAg阳性及阴性组使用抗病毒药物时长 ≥ 1 个月的患者分别有28例和62例,28例HBeAg阳性患者HBV RNA阳性率达到了100%;62例HBeAg阴性患者血清HBV RNA阳性率和定量水平在不同治疗时长组间比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表3)。

表1 HBeAg阴性和阳性组的临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between HBeAg negative and positive groups

项目	HBeAg阴性组($n=89$)	HBeAg阳性组($n=45$)	统计值	P 值
性别[例(%)]			$\chi^2=0.89$	0.346
男	56(62.92)	32(71.11)		
女	33(37.08)	13(28.89)		
年龄(岁)	41.81 \pm 10.57	35.09 \pm 9.86	$t=3.55$	<0.001
BMI(kg/m^2)	22.20(20.70 ~ 24.31)	22.41(20.70 ~ 24.40)	$Z=-0.41$	0.646
家族史[例(%)]	23(25.84)	11(24.44)	$\chi^2=0.03$	0.861
HBV DNA阳性[例(%)]	39(43.82)	30(66.67)	$\chi^2=6.25$	0.012
HBV RNA阳性[例(%)]	75(84.27)	45(100.00)	$\chi^2=6.31$	0.012
HBV DNA(\log_{10} 拷贝/mL)	0.71(0.71 ~ 2.41)	2.01(0.71 ~ 3.82)	$Z=-2.77$	0.006
HBV RNA(\log_{10} 拷贝/mL)	2.12(1.52 ~ 3.02)	5.14(3.33 ~ 6.36)	$Z=-7.07$	<0.001
HBsAg(\log_{10} IU/mL)	2.69(1.72 ~ 3.09)	2.97(2.53 ~ 3.41)	$Z=-3.13$	0.002
抗-HBs(IU/mL)	0.19(0.16 ~ 0.31)	0.24(0.16 ~ 0.45)	$Z=-1.74$	0.082
抗-HBe(IU/mL)	99.90(99.70 ~ 100.00)	51.30(0.00 ~ 60.40)	$Z=-8.09$	<0.001
抗-HBc(IU/mL)	451.49(233.32 ~ 625.64)	435.42(230.27 ~ 575.79)	$Z=-0.73$	0.462
Alb(g/L)	45.40(43.50 ~ 47.00)	44.30(42.70 ~ 46.20)	$Z=-1.56$	0.118
ALT(U/L)	25.00(19.00 ~ 41.00)	41.00(21.00 ~ 50.00)	$Z=-2.59$	0.010
AST(U/L)	26.00(21.25 ~ 34.00)	30.00(23.00 ~ 37.50)	$Z=-1.08$	0.279
GGT(U/L)	21.50(14.00 ~ 37.00)	22.00(15.50 ~ 52.00)	$Z=-0.67$	0.499
CHE(U/L)	9 319.50(7 815.30 ~ 10 614.50)	8 221.00(6 799.50 ~ 9 727.50)	$Z=-1.93$	0.054
TBil($\mu\text{mol}/\text{L}$)	15.00(10.90 ~ 18.92)	13.00(11.85 ~ 19.35)	$Z=-0.52$	0.601
合并肝纤维化[例(%)]	45(50.56)	24(53.33)	$\chi^2=0.09$	0.762

注:HBV DNA=0.71 \log_{10} 拷贝/mL提示低于检测下限。

表2 HBeAg阴性组中血清HBV RNA阳性率分析

Table 2 Analysis of serum HBV RNA positivity in HBeAg negative group

项目	HBV RNA阴性($n=14$)	HBV RNA阳性($n=75$)	统计值	P 值
性别[例(%)]			$\chi^2=0.52$	0.473
男	10(71.4)	46(61.3)		
女	4(28.6)	29(38.7)		
年龄(岁)	42.00 \pm 11.16	41.77 \pm 10.54	$t=0.07$	0.942
HBV DNA(\log_{10} 拷贝/mL)	0.71(0.71 ~ 0.71)	0.71(0.71 ~ 2.58)	$Z=-2.18$	0.029
HBsAg(\log_{10} IU/mL)	0.48(0.24 ~ 1.80)	2.82(1.95 ~ 3.11)	$Z=-3.66$	<0.001
抗-HBs(IU/mL)	0.29(0.15 ~ 0.75)	0.18(0.12 ~ 0.26)	$Z=-1.76$	0.078
抗-HBe(IU/mL)	99.50(59.97 ~ 100.00)	99.90(98.00 ~ 100.00)	$Z=-1.21$	0.225
抗-HBc(IU/mL)	312.94(151.09 ~ 537.40)	468.48(283.24 ~ 678.71)	$Z=-1.68$	0.093
Alb(g/L)	44.60(43.55 ~ 48.38)	45.40(43.50 ~ 46.90)	$Z=-0.25$	0.804
ALT(U/L)	26.50(21.25 ~ 43.00)	25.00(17.75 ~ 41.00)	$Z=-0.25$	0.474
AST(U/L)	24.00(20.75 ~ 45.75)	26.50(21.75 ~ 34.00)	$Z=-0.13$	0.897
GGT(U/L)	35.00(20.50 ~ 75.75)	20.50(13.00 ~ 32.00)	$Z=-2.20$	0.028

注:HBV DNA=0.71 \log_{10} 拷贝/mL提示低于检测下限。

表3 不同治疗时长血清HBV RNA水平

Table 3 Serum HBV RNA levels at different treatment durations

用药时长	例数	HBV RNA 阳性率 [例(%)]	HBV RNA (log ₁₀ 拷贝/mL)
HBsAg 阳性	28		
1~12个月	21	21(100.0)	4.71(3.01~5.91)
13~24个月	4	4(100.0)	3.56(3.00~6.36)
>24个月	3	3(100.0)	4.72(3.66~5.78)
统计值			<i>H</i> =0.242
<i>P</i> 值			0.886
HBsAg 阴性	62		
1~12个月	28	25(89.3)	2.63(1.76~3.11)
13~24个月	15	13(86.7)	2.03(0.77~2.79)
>24个月	19	12(63.2)	1.12(0.00~2.24)
统计值		$\chi^2=5.991$	<i>H</i> =9.212
<i>P</i> 值		0.033	0.008

2.4 未接受抗病毒治疗与接受治疗的患者在不同HBsAg状态组中血清HBV RNA水平差异性分析 89例HBsAg阴性组患者中经治疗62例,未治疗27例,HBV RNA水平分别为2.07(1.52~2.82)log₁₀ 拷贝/mL、2.69(1.80~3.55) log₁₀ 拷贝/mL,经治组与未治疗组比较,差异有统计学意义(*Z*=2.034, *P*=0.042);45例HBsAg阳性组患者中经治疗28例,未治疗17例,HBV RNA水平分别为4.56(3.25~5.90) log₁₀ 拷贝/mL、5.71(4.63~7.62) log₁₀ 拷贝/mL,经治组与未治疗组比较,差异无统计学意义(*Z*=1.721, *P*=0.087)。

2.5 相关性分析 HBsAg阴性组患者的血清HBV RNA仅与HBV DNA和HBsAg存在正相关(*P*值均<0.05),与ALT及AST无显著关联(*P*值均>0.05)(图1);HBsAg阳性组患者的血清HBV RNA水平与HBV DNA、HBsAg及HBsAg均呈现显著正相关性(*P*值均<0.05),但与AST和ALT均无显著关联(*P*值均>0.05)(图2)。

3 讨论

HBV感染威胁全球人类生命与健康,国内外指南确定的治疗目标是通过最大限度地持续抑制HBV复制,以阻止疾病进展为肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌^[9-10]。cccDNA是HBV持续存在的分子基础,作为稳定的微型染色体存在于细胞核中。cccDNA的根除被认为是HBV清除的金标准^[11],全面监测cccDNA的转录活性,对于评估抗病毒治疗的效果和疾病进展风险具有重要意义^[12],但肝内cccDNA检测需要行肝活检,属于有创性操作,难以用于临床动态监测。血清HBV RNA是一种新型血清学标志物,以病毒颗粒的形式在CHB患者的血液中循环,主要来源

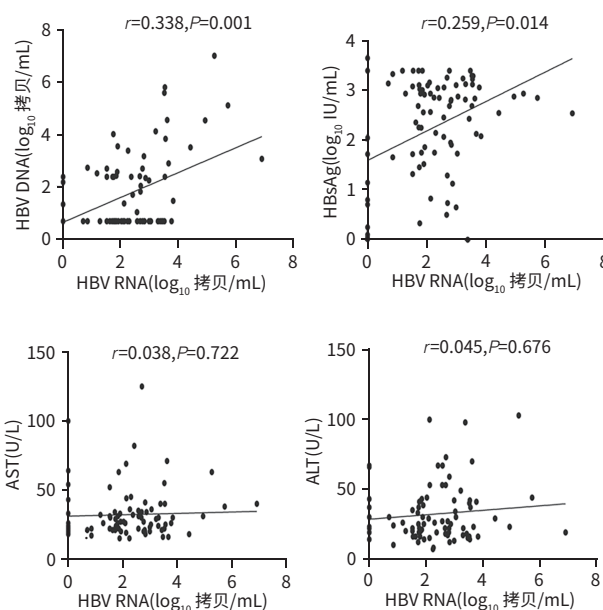


图1 HBsAg阴性组血清HBV RNA与其他指标相关性
Figure 1 Correlation between serum HBV RNA and other indicators in HBsAg-negative group

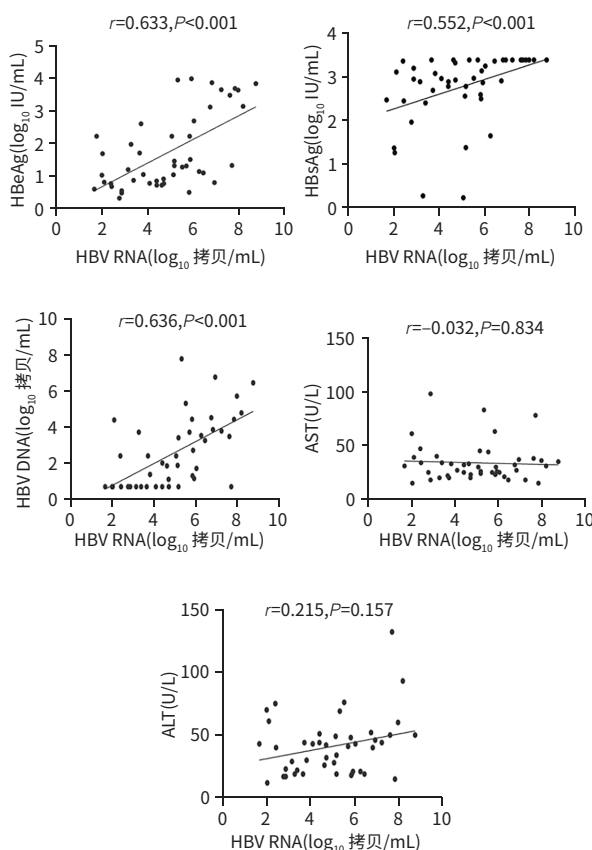


图2 HBsAg阳性组血清HBV RNA与其他指标相关性
Figure 2 Correlation between serum HBV RNA and other indicators in HBsAg positive group

于肝内 cccDNA 的直接转录,包含 pgRNA 及其剪切变体,pgRNA 是 HBV 复制的关键,它被包裹在病毒衣壳内,并通过逆转录生成病毒基因组^[13-14]。现已有多项研究证明血清 HBV RNA 可视为肝内 cccDNA 的非侵入性替代工具^[8,15]。根据慢性 HBV 感染的自然史,从免疫清除阶段进入非活动性携带阶段的标志是 HBeAg 转阴。对于 HBeAg 阳性的 CHB 患者而言,实现 HBeAg 血清学转换且 HBV DNA 检测不到被视为一个较为理想的治疗终点。这表明患者对 CHB 感染已达到部分免疫控制状态,从而有助于改善长期的临床预后。

本研究显示,在 HBeAg 阳性组内血清 HBV RNA、HBV DNA 阳性率及定量值水平均高于 HBeAg 阴性组,这与既往研究结论一致^[16],提示在 HBeAg 阳性患者中,cccDNA 的活跃程度和病毒复制水平显著高于阴性患者。HBeAg 阳性组内 ALT 定量中位数高于 HBeAg 阴性组,表明 HBeAg 阳性患者的肝脏炎症活动度更高,肝脏病变活动更为严重。相关研究证实在 40% 低病毒载量且 HBeAg 阴性的患者中,肝活检仍显示存在不同程度的损伤^[17],这一发现进一步支持了 HBeAg 状态与肝脏炎症活动度之间的关联性。有研究证明血清 HBV RNA 阳性是 CHB 患者抗病毒治疗过程中 HBeAg 阳性及肝硬化的危险因素^[18],但在本研究中,对患者行肝脏瞬时弹性成像及肝脏脂肪衰减程度检查评估肝纤维化情况,发现两组之间并无显著差异($P=0.762$)。本研究未进行肝纤维化四项血清学指标及肝穿刺活检等检查,仅凭肝脏瞬时弹性成像判断肝纤维化程度,存在证据单一问题,研究结果可能存在偏倚,下一步研究需结合多维度数据与动态监测来进一步验证血清 HBV RNA 水平与肝纤维化之间的关系。

NUC 在抑制 HBV DNA 复制方面具有良好效果,并具有长期应用的安全性,是目前最主要的抗病毒药物^[19]。IFN 在 CHB 治疗中具有显著的抗病毒和免疫调节作用,可以有效提高 HBsAg 清除率^[20],其联合 NUC 治疗在实现功能性治愈、增强免疫调节作用以及降低病毒反弹风险方面较单用 NUC 类药物有较大优势^[21]。Wang 等^[22]在 HBeAg 阳性 CHB 患者使用 Peg-IFN 治疗期间,发现血清 HBV RNA 与肝内 cccDNA 的相关性比其他 HBV 标志物更强,进一步表明了血清 HBV RNA 可能是反映 cccDNA 水平的理想无创替代标志物。如何选择抗病毒治疗方案需要同时考虑宿主和病毒因素,尽管目前难以达到乙型肝炎治愈的目的,但持续的抗病毒治疗可有效延缓疾病进展。

本研究 HBeAg 阴性组中,未接受抗病毒治疗的慢性

HBV 感染者的血清 HBV RNA 中位水平高于经治者,表明抗病毒治疗能够有效抑制 HBV 在体内的复制和转录活动,这对于减轻肝脏炎症以及降低疾病进展风险等方面具有重要意义,凸显了抗病毒治疗在慢性 HBV 感染管理中的关键作用。并且,在 HBeAg 阳性患者中,血清 HBV RNA 检测结果均为阳性,定量水平普遍较高。HBeAg 阴性患者中,血清 HBV RNA 的定量水平和阳性检出率在不同治疗时间均存在显著性差异,并随着抗病毒治疗时间的延长逐渐下降。

本研究结果显示,在 HBeAg 阳性组中,血清 HBV RNA 水平与 HBV DNA、HBeAg、HBsAg 水平呈显著正相关,在 HBeAg 阴性组中,上述相关性减弱,这一发现与其他学者研究结果相似^[23]。Song 等^[24]发现,在未经抗病毒治疗的慢性 HBV 感染者中,血清 HBV RNA 水平与血清 HBV DNA、HBsAg 定量均呈正相关,且在 HBeAg 阳性 CHB 患者中更为明显;而在启用 NUC 抗病毒治疗后,患者血清 HBV RNA 与 HBV DNA、HBsAg 之间的相关性逐渐减弱甚至消失。HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者 HBsAg 来源的不同可部分解释这一现象,Wooddell 等^[25]在慢性 HBV 感染的黑猩猩中证明,在 HBeAg 阴性阶段,HBV 整合的频率增加,导致 >90% 的信使 RNA 来源于整合的 HBV 序列,而只有 10% 来自 cccDNA,这也进一步削弱 NUC 治疗患者中 HBsAg 在 HBeAg 阴性患者中预测 cccDNA 水平和转录活性方面的价值。同时,本研究发现,即使在 HBeAg、HBV DNA 双阴性患者中,仍可检出血清 HBV RNA,该结果与 Mak 等^[26]的研究相同。后者显示,所有患者均达到了无法检测到 HBV DNA 的状态,仍有 73% 的患者可检测到 HBV RNA。这些证据支持 HBV RNA 可作为接受 NUC 治疗的病毒抑制患者中反映 cccDNA 活性的更好替代标志物。

血清 HBV RNA 水平可作为肝内 HBV cccDNA 的替代性标志物,在疗效评估、疾病进展预测、停药时机选择及预后分析等方面均展示出较高的价值。然而,目前血清 HBV RNA 尚无国际校准品和统一的检测方法^[27],可能会影响血清 HBV RNA 检测结果的准确性和可比性。除此之外,还需开展大规模、前瞻性、系统性研究,深入挖掘血清 HBV RNA 与现有传统标志物、检测方法和预测模型的互补性,验证其在 CHB 诊疗中的实际应用价值,并优化相关检测方法和预测模型,为 CHB 患者的治疗提供更加精确、个性化的指导。

积极抗病毒治疗可有效抑制体内病毒转录活性。血清 HBV RNA 作为反映肝内 cccDNA 转录活性的指标

之一,比HBV DNA灵敏度更高。在HBeAg阳性患者中,无论HBV DNA状态如何,血清HBV RNA均为阳性,无需额外行该检测,以避免医疗资源的浪费。HBeAg阴性且高敏HBV DNA低于检测下限时可完善血清HBV RNA检测,以便更全面监测病毒转录情况。

本研究的不足:首先,纳入的样本量相对有限,且未按照免疫状态进行详细分组,结果可能存在偏倚,未来将进一步扩大样本量并进行详细分组以比较血清HBV RNA的差异;其次,本研究为横断面研究,下一步研究将进行随访以进一步观察血清HBV RNA的动态变化及HBeAg血清学转换情况;此外,本研究为单中心研究,今后有必要开展多中心研究,进一步验证血清HBV RNA在抗病毒治疗过程中的作用。

伦理学声明: 本研究方案于2023年4月6日经由昆明医科大学伦理委员会审批,批号:审-PJ-科-2023-90,所有入组患者均已签署项目知情同意书。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 尹红静负责研究设计,数据收集,撰写论文;程霞负责检验工作;李丽梅负责数据分析;胥莹负责指导研究,修改文章及定稿。

参考文献:

- [1] GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 796-829. DOI: 10.1016/s2468-1253(22)00124-8.
- [2] ZHANG SH, CUI FQ. Global progress, challenges and strategies in eliminating public threat of viral hepatitis[J]. *Infect Dis Poverty*, 2025, 14(1): 9. DOI: 10.1186/s40249-025-01275-y.
- [3] WANG J, ZHANG S, ZHU C, et al. Treatment coverage of the 2024 updated WHO guidelines for patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(6): e309-e310. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.01.039.
- [4] BURKI T. WHO's 2024 global hepatitis report[J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(6): e362-e363. DOI: 10.1016/s1473-3099(24)00307-4.
- [5] HAN GR, JIANG HX. New advances in antiviral therapy during pregnancy to block mother-to-child transmission of hepatitis B virus[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(11): 2158-2163. DOI: 10.12449/JCH241105. 韩国荣, 江红秀. 妊娠期抗病毒治疗阻断HBV母婴传播的新进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(11): 2158-2163. DOI: 10.12449/JCH241105.
- [6] ZHUANG H. Progress towards elimination of hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(5): 857-860. DOI: 10.12449/JCH240501. 庄辉. 消除乙型肝炎进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 857-860. DOI: 10.12449/JCH240501.
- [7] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. *Infect Dis Info*, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01. 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *传染病信息*, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
- [8] 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.
- [9] TANG LSY, COVERT E, WILSON E, et al. Chronic hepatitis B infection: A review[J]. *JAMA*, 2018, 319(17): 1802-1813. DOI: 10.1001/jama.2018.3795.
- [10] ZHANG SL, CAO MM, YANG F, et al. Analysis of the change trend of etiological burden of disease of liver cancer in the Chinese population from 1990 to 2019[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(1): 122-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221112-00687. 张绍丽, 曹毛毛, 杨帆, 等. 1990—2019年中国人群肝癌各病因疾病负担变化趋势分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(1): 122-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221112-00687.
- [11] BOONSTRA A, SARI G. HBV cccDNA: The molecular reservoir of hepatitis B persistence and challenges to achieve viral eradication[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(1): 62. DOI: 10.3390/biom15010062.
- [12] YEH SH, LI CL, LIN YY, et al. Hepatitis B virus DNA integration drives carcinogenesis and provides a new biomarker for HBV-related HCC[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(4): 921-929. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.01.001.
- [13] DENG R, LIU S, SHEN S, et al. Circulating HBV RNA: From biology to clinical applications[J]. *Hepatology*, 2022, 76(5): 1520-1530. DOI: 10.1002/hep.32479.
- [14] HE XJ, LONG YZ, ZHOU J, et al. Serum hepatitis B virus RNA monitoring pegylated interferon therapy nucleos(t)ide analogues in the treatment of low viral load in patients with chronic hepatitis B curative effect [J]. *Clin J Med Offic*, 2023, 51(10): 1091-1095. DOI: 10.16680/j.16713-826.2023.10.27. 贺满瑾, 龙云铸, 周娟, 等. 血清乙型肝炎病毒RNA监测聚乙二醇干扰素治疗核苷(酸)类似物经治低病毒载量慢性乙型肝炎患者疗效[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(10): 1091-1095. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2023.10.27.
- [15] FARAG MS, van CAMPENHOUT MJH, PFEFFERKORN M, et al. Hepatitis B virus RNA as early predictor for response to pegylated interferon alpha in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(2): 202-211. DOI: 10.1093/cid/ciaa013.
- [16] MAHAJAN A, KHARAWALA S, DESAI S, et al. Association of hepatitis B surface antigen levels with long-term complications in chronic hepatitis B virus infection: A systematic literature review[J]. *J Viral Hepat*, 2024, 31(11): 746-759. DOI: 10.1111/jvh.13988.
- [17] ZHOU LL, DONG B, XIN JJ, et al. Liver histopathological features of HBeAg-negative patients in the indeterminate phase of low-viral-load chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(1): 52-56. DOI: 10.12449/JCH250108. 周路路, 东冰, 辛杰晶, 等. 低病毒载量HBeAg阴性不确定期慢性HBV感染者肝组织病理分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(1): 52-56. DOI: 10.12449/JCH250108.
- [18] CAI G, GAO QE. Relationships between changes in serum HBV RNA levels and HBeAg positivity and cirrhosis in patients with CHB during antiviral therapy[J]. *Shandong Med J*, 2025, 65(1): 104-108. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2025.01.022. 蔡纲, 高庆娥. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中血清HBV RNA水平变化与HBeAg阳性及肝硬化的关系[J]. *山东医药*, 2025, 65(1): 104-108. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2025.01.022.
- [19] JIN MH, JIANG SW, HU AR, et al. Research progress on differential improvement and mechanism of nucleoside analogues or nucleotide analogues in HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2025, 30(6): 835-848. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.06.014. 金梦涵, 蒋素文, 胡爱荣, 等. 核苷与核苷酸类抗病毒药物对乙型肝炎相关肝癌的差异化改善及其机制[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(6): 835-848. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.06.014.
- [20] LI FH, QU LH, LIU YH, et al. PegIFN alpha-2a reduces relapse in HBeAg-negative patients after nucleos(t)ide analogue cessation: A randomized-controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(2): 211-221. DOI:

- 10.1016/j.jhep.2024.07.019.
- [21] JANSSEN HLA, SONNEVELD MJ. Combination therapy for chronic HBV infection[J]. N Engl J Med, 2024, 391(22): 2163-2168. DOI: 10.1056/nejme2410543.
- [22] WANG XM, CHI XM, WU RH, et al. Serum HBV RNA correlated with intrahepatic cccDNA more strongly than other HBV markers during peg-interferon treatment[J]. Virol J, 2021, 18(1): 4. DOI: 10.1186/s12985-020-01471-2.
- [23] YE F, ZHAO WJ, YANG XL, et al. The decline of hbv RNA associated with HBeAg seroconversion and double-negative hbv DNA and RNA in chronic hepatitis b patients who received entecavir therapy: A 10-year retrospective cohort study[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(16): 897. DOI: 10.21037/atm-22-3265.
- [24] SONG GJ, YANG RF, JIN Q, et al. HBV pregenome RNA as a predictor of spontaneous HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 381. DOI: 10.1186/s12876-023-03023-8.
- [25] WOODDELL CI, YUEN MF, CHAN HL, et al. RNAi-based treatment of chronically infected patients and chimpanzees reveals that integrated hepatitis B virus DNA is a source of HBsAg[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(409): eaan0241. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0241.
- [26] 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. DOI: 10.1002/hep.31616.
- [27] WANG X, TANG XQ, HAN N, et al. Research progress of biomarkers of hepatitis B virus and clinical significance[J]. J Biomed Eng, 2023, 40(6): 1242-1248. DOI: 10.7507/1001-5515.202309041. 王馨, 唐小琼, 韩宁, 等. 乙型肝炎病毒生物标志物的研究进展及其临床意义[J]. 生物医学工程杂志, 2023, 40(6): 1242-1248. DOI: 10.7507/1001-5515.202309041.

收稿日期: 2025-03-24; 录用日期: 2025-04-11

本文编辑: 林姣

引证本文: YIN HJ, LI LM, CHENG X, et al. Effect of serum HBV RNA on antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(10): 2030-2036. 尹红静, 李丽梅, 程霞, 等. 血清HBV RNA对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗效果的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(10): 2030-2036.

·消息·

《临床肝胆病杂志》2026年征稿征订启事

《临床肝胆病杂志》[ISSN 2097-3497(Online), ISSN 1001-5256(Print), CN 22-1108/R]由中华人民共和国教育部主管,吉林大学主办,中华医学会肝病学会学术支持。

本刊为中国科技期刊卓越行动计划·中文领军期刊(2024—2028)、中国科技期刊卓越行动计划·中国高校医学集群:创始成员刊(2024—2028)、百种中国杰出学术期刊、中国精品科技期刊暨“中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”项目来源期刊、《科技期刊世界影响力指数(WJCI)报告》收录期刊(Q3区)、中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、RCCSE中国权威学术期刊(A+)。被荷兰《医学文摘(网络版)》(Embase)、荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)、美国《生命科学引文索引》(BIOSIS Citation Index)、美国《生命科学信息预览》(BIOSIS Previews)、美国《生命科学文摘》(Biological Abstracts)、美国《ProQuest健康与医学资源全文数据库》(ProQuest)、美国《化学文摘(网络版)》(SciFinder)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、美国《艾博思科数据库》(Eh, EBSCOhost)、日本《科学技术振兴机构数据库(中国)》(JSTChina)等多家海内外数据库收录。

本刊设有述评、专家论坛、热点·视点·观点、学术争鸣、指南与规范、论著、临床经验交流、病例报告、综述、会议纪要、国外期刊精品文章简介等栏目。刊载内容实行肝胆胰并重、内外科并重、中西医并重、临床与基础并重。

热忱欢迎肝胆胰领域医疗机构从业人员、医药技术和科研人员及各大大专院校师生踊跃投稿。本刊对有科研基金资助、本刊编委或审稿专家署名的文章均免收审稿费,一经审查合格,优先发表。

本刊为月刊,全年12期,16开本,每月25日发行,定价60元/本,国内外公开发行人。

订购方式:(1)全国各地邮局订购,邮发代号12-80;(2)联系编辑部订购。

通信地址:吉林省长春市朝阳区新疆街461号吉林大学白求恩第一医院转化医学研究院医学出版中心《临床肝胆病杂志》编辑部 130021

投稿咨询:0431-88782044/88782542

订阅咨询:0431-88782543

电子信箱:lcgdb@vip.163.com

官方网站:www.lcgdbzz.org

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年10月25日