

血清 HBsAg、HBV RNA、GGT 及 GPR 联合检测对慢性 HBV 感染自然史的诊断价值

余文君^{1,2)}, 余婷婷¹⁾, 李丽华¹⁾, 王红英¹⁾, 普冬¹⁾, 杨永锐³⁾

(1)昆明市第三人民医院/云南省传染性疾病预防医学中心/大理大学第六附属医院检验科, 云南昆明 650041; 2)大理大学公共卫生学院, 云南大理 671000; 3)昆明市第三人民医院/云南省传染性疾病预防医学中心/大理大学第六附属医院肝病科, 云南昆明 650041)

[摘要] **目的** 探讨慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染自然史各期患者血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒核糖核酸(HBV RNA)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值(GPR)水平变化及联合检测对慢性HBV感染自然史分期的诊断价值。**方法** 选取2020年11月至2023年12月在昆明市第三人民医院就诊的未经抗病毒治疗的172例慢性HBV感染患者为研究对象,根据HBV感染进程分为HBeAg阳性慢性HBV感染(EPI)组($n=77$)、HBeAg阳性CHB(EPH)组($n=42$)、HBeAg阴性慢性HBV感染(ENI)组($n=26$)、HBeAg阴性CHB(ENH)组($n=27$)。比较各组患者血清HBsAg、HBV RNA、GGT、GPR水平差异,绘制受试者工作特征(ROC)曲线探究血清HBsAg、HBV RNA、GGT、GPR联合检测对慢性HBV感染自然史中EPH期和ENH期的诊断价值。**结果** 4组患者血清HBsAg、HBV RNA、GGT、GPR水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清HBsAg、HBV RNA、GGT、GPR联合检测诊断EPH期和ENH期的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.869和0.836,敏感度和特异度分别为76.19%、59.26%和84.42%、96.15%。**结论** 血清HBsAg、HBV RNA、GGT、GPR联合检测对慢性HBV感染自然史诊断有较高的准确性和低误诊率,有望取代传统的有创检查,对于慢性HBV感染自然史各期患者的精准诊断及个体化治疗策略的制订发挥着重要的临床意义。

[关键词] 慢性乙型肝炎病毒感染自然史;联合诊断;乙型肝炎病毒表面抗原;乙型肝炎病毒核糖核酸; γ -谷氨酰转肽酶

[中图分类号] R512.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)07-0099-06

Diagnostic Value of Combined Detection of Serum HBsAg, HBV RNA, GGT and GPR in the Natural History of Chronic HBV Infection

YU Wenjun^{1,2)}, YU Tingting¹⁾, LI Lihua¹⁾, WANG Hongying¹⁾, PU Dong¹⁾, YANG Yongrui³⁾

(1) Dept. of Laboratory, The 3rd People's Hospital of Kunming/Yunnan Clinical Medical Center for Infectious Diseases/The Sixth Affiliated Hospital of Dali University, Kunming Yunnan 650041; 2) School of Public Health, Dali University, Dali Yunnan 671000; 3) Dept. of Hepatology, The 3rd People's Hospital of Kunming/Yunnan Clinical Medical Center for Infectious Diseases/The Sixth Affiliated Hospital of Dali University, Kunming Yunnan 650041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of serum hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), hepatitis B virus ribonucleic acid (HBV RNA), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) levels in patients with different stages of natural history of chronic hepatitis B virus (HBV)

[收稿日期] 2024-03-26

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2023J0917);昆明市卫生健康委员会卫生科研课题基金资助项目(2021-11-01-0010);昆明市卫生科技人才培养基金资助项目[2023-SW(后备)-08]

[作者简介] 余文君(1997~),女,四川巴中人,在读硕士研究生,主要从事公共卫生和肝病研究工作。

[通信作者] 普冬, E-mail: ludipu@sina.com; 杨永锐, E-mail: 595144613@qq.com

infection and the diagnostic value of combined detection in the staging of natural history of chronic HBV infection.

Methods A total of 172 patients with chronic HBV infection who were not treated with antiviral therapy in the Third People's Hospital of Kunming from November 2020 to December 2023 were selected as the research objects. According to the process of HBV infection, they were divided into HBeAg-positive chronic HBV infection (EPI) group ($n = 77$), HBeAg-positive CHB (EPH) group ($n = 42$), HBeAg-negative chronic HBV infection (ENI) group ($n = 26$), HBeAg-negative CHB (ENH) group ($n = 27$). The differences of serum HBsAg, HBV RNA, GGT and GPR levels in each group were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to explore the diagnostic value of combined detection of serum HBsAg, HBV RNA, GGT and GPR in EPH and ENH stages in the natural history of chronic HBV infection. **Results** There were significant differences in serum HBsAg, HBV RNA, GGT and GPR levels among the four groups ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) of combined detection of serum HBsAg, HBV RNA, GGT and GPR in the diagnosis of EPH and ENH was 0.869 and 0.836, respectively, and the sensitivity and specificity were 76.19%, 59.26% and 84.42%, 96.15%, respectively. **Conclusion** The combined detection of serum HBsAg, HBV RNA, GGT and GPR has high accuracy and low misdiagnosis rate in the diagnosis of natural history of chronic HBV infection, which is expected to replace the traditional invasive examination. It plays an important clinical significance in the accurate diagnosis and individualized treatment strategy of patients with a natural history of chronic HBV infection.

[**Key words**] Natural history of chronic hepatitis B virus infection; Combined diagnosis; Hepatitis B virus surface antigen; Hepatitis B virus ribonucleic acid; γ -glutamyl transpeptidase

宿主感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 后, 病毒与机体免疫应答彼此作用可导致肝细胞损害和炎症坏死, 若未及时规范诊治, 部分慢性 HBV 感染患者可发展成肝纤维化、肝硬化甚至肝癌^[1]。然而, 目前国内对慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的诊断率和治疗率分别仅为 22% 和 15%^[1], 距离世界卫生组织在 2016 年提出的“2030 年消除病毒性肝炎作为公共卫生危害”具体目标 (诊断率和治疗率分别达到 90% 和 80%) 还较为遥远。根据 2022 年版 CHB 防治指南^[1] 及相关报道^[2], 乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 阳性 CHB (HBeAg-positive chronic hepatitis, EPH) 又称免疫清除期和 HBeAg 阴性 CHB (HBeAg-negative chronic hepatitis, ENH) 又称再活动期患者临床上建议尽快进行抗病毒治疗, 以阻碍病情的发展。因此临床医生对慢性 HBV 感染病程的高效快速诊治显得尤为重要。目前临床上主要综合乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg)、HBV DNA、丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 等传统血清标志物及肝组织穿刺活检作为分期的判断标准^[1], 但部分检测指标的敏感度、特异度和准确性等各有优劣, 且肝组织穿刺为有创性检查, 不能充分适应临床的需求^[1, 3-5]。最新版 CHB 防治指南^[1] 分别推荐了新型血清标志物: HBV RNA^[6-7] 和肝脏炎症及纤维化无创血清标志物: γ -谷氨酰转肽酶 (γ -

glutamyl transpeptidase, GGT)^[8-9]、 γ -谷氨酰转肽酶/血小板比值 (γ -glutamyl transpeptidase to platelet ratio, GPR)^[10-12], 而对于上述指标联合检测对慢性 HBV 感染自然史分期诊断的价值尚不明确。因此, 本研究通过血清 HBsAg、HBV RNA、GGT 及 GPR 联合检测, 明确其对慢性 HBV 感染自然史分期诊断的价值, 以期对慢性 HBV 感染自然史监测、临床诊治等提供参考, 并助力于 2030 年基本消除病毒性肝炎危害目标的早日实现。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 11 月至 2023 年 12 月在昆明市第三人民医院就诊的未经抗病毒治疗的 172 例慢性 HBV 感染患者为研究对象。其中男 105 例, 女 67 例, 平均年龄 (32.09 ± 12.87) 岁; HBeAg 阳性慢性 HBV 感染 (HBeAg-positive chronic infection, EPI), 也称免疫耐受期组 77 例, 其中男 39 例, 女 38 例, 平均年龄 (26.43 ± 10.73) 岁; EPH 组 42 例, 其中男 29 例, 女 13 例, 平均年龄 (31.02 ± 11.10) 岁; HBeAg 阴性慢性 HBV 感染 (HBeAg-negative chronic infection, ENI), 也称低复制期组 26 例, 其中男 18 例, 女 8 例, 平均年龄 (43.12 ± 11.47) 岁; ENH 组 27 例, 其中男 19 例, 女 8 例, 平均年龄 (39.26 ± 12.64) 岁; 4 组患者在性别、年

龄方面, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准: (1) 诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[1]; (2) 患者入院前未接受过抗病毒和免疫治疗; (3) 患者基本信息、相关实验室检测数据完整。排除标准: (1) 合并甲、丙、丁、戊型等肝炎病毒感染; (2) 合并自身免疫性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝损伤、胆汁淤积性肝炎等其他疾病; (3) 疾病进展为肝硬化、肝衰竭、肝癌或合并其他恶性肿瘤患者; (4) 人类免疫缺陷病毒感染; (5) 妊娠期患者; (6) 曾服用过抗病毒或免疫调节药物。分组依据: (1) EPI 组: 血清 HBsAg、HBeAg、HBV DNA 阳性, ALT 持续正常(≤ 40 U/L), 肝脏组织病理学检查无明显炎症坏死或纤维化; (2) EPH 组: 血清 HBsAg、HBeAg、HBV DNA 阳性, 伴有 ALT 持续或反复升高(> 40 U/L)或肝组织学检查有明显炎症坏死和/或纤维化; (3) ENI 组: 血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性、HBV DNA 阴性(< 20 IU/mL), ALT 持续正常(≤ 40 U/L), 肝脏组织学检查无或仅有轻度炎症, 可有不同程度的纤维化; (4) ENH 组: 血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性、HBV DNA 阳性(≥ 20 IU/mL), 伴有 ALT 持续或反复升高(> 40 U/L)或肝组织学检查有明显炎症坏死和/或纤维化。本研究经昆明市第三人民医院伦理委员会批准(KSL20230711042), 研究方案符合医学伦理道德规范。

1.2 观察指标

记录患者基本信息: 性别、年龄; 收集并记录患者门诊和/或入院时首次检查的血清 HBeAg、HBV DNA、ALT、HBsAg、HBV RNA、GGT、血小板计数(platelet count, PLT); 计算 GPR 值: $GPR = \{[GGT(U/L)/ULN] \times 100\} / PLT(10^9/L)$ ^[13], 其中 ULN 表示 GGT 正常值上限(50U/L)。

1.3 统计学处理

选用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析。

HBsAg、HBV RNA 转换为 \log_{10} 形式, 检测不到血清 HBV RNA 的标本被分配为 $0 \log_{10}$ copies/mL 用于数据分析。计量资料若符合正态分布则以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 4 组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验; 计量资料若不符合正态分布则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述, 4 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 进一步两两比较采用 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA 检验。利用 GraphPad Prism 9 软件绘制受试者工作特征曲线(receive operating characteristic curve, ROC)评价各指标对慢性 HBV 感染自然史的诊断价值, 计算 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)、临界值、敏感度、特异度, AUC 比较采用 DeLong 检验。Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA 检验以 $P < 0.0083$ 为差异有统计学意义, 其余检验均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者各项检测指标比较

4 组患者 HBsAg、HBV RNA、GGT、GPR 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 进一步两两比较, HBsAg 水平 EPI 组 $>$ EPH 组 $>$ ENI 组、ENH 组, HBV RNA 水平 EPI 组、EPH 组 $>$ ENI 组、ENH 组, GGT、GPR 水平 EPI 组 $<$ EPH 组、ENI 组、ENH 组, 差异均有统计学意义($P < 0.0083$), 见表 1。

2.2 4 组患者各项检测指标对 EPH 期的单独及联合诊断效能比较

ROC 曲线分析显示, HBsAg、HBV RNA、GGT、GPR 单独及联合检测诊断 EPH 期的 AUC 分别为 0.677、0.549、0.859、0.835、0.869, 其中联合检测的 AUC 最大, 高于 HBsAg、HBV RNA 单独预测的 AUC, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2、图 1。

表 1 慢性 HBV 感染自然史各期患者各项检测指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 1 Comparison of various detection indexes in patients with natural history of chronic HBV infection [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	HBsAg (lg IU/mL)	HBV RNA (lg copies/mL)	GGT(U/L)	GPR
EPI组	4.65(4.39, 4.72) ^{bcd}	7.66(6.99, 8.02) ^{cd}	14.00(12.00, 19.00) ^{bcd}	0.12(0.10, 0.17) ^{bcd}
EPH组	4.28(3.81, 4.72) ^{acd}	7.58(6.13, 8.00) ^{cd}	30.50(21.83, 45.00) ^a	0.29(0.19, 0.47) ^a
ENI组	2.63(1.48, 3.31) ^{ab}	2.00(0.00, 3.03) ^{ab}	20.00(15.00, 29.50) ^a	0.19(0.14, 0.31) ^a
ENH组	2.97(2.47, 3.42) ^{ab}	3.20(2.00, 4.92) ^{ab}	33.00(21.00, 51.00) ^a	0.34(0.19, 0.46) ^a
H	92.623	94.882	64.691	62.818
P	$< 0.001^*$	$< 0.001^*$	$< 0.001^*$	$< 0.001^*$

* $P < 0.05$; 与EPI组比较, ^a $P < 0.0083$; 与EPH组比较, ^b $P < 0.0083$; 与ENI组比较, ^c $P < 0.0083$; 与ENH组比较, ^d $P < 0.0083$ 。

表 2 4 项指标单独及联合检测对 EPH 期的诊断效能分析

Tab. 2 The diagnostic efficacy of single and combined detection of four indicators in EPH stage

指标	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	临界值	P
HBsAg(Ig IU/mL)	0.677(0.567 ~ 0.787) [#]	61.90	79.20	4.354	0.001*
HBV RNA(Ig copies/mL)	0.549(0.434 ~ 0.666) [#]	23.81	93.51	5.940	0.374
GGT(U/L)	0.859(0.790 ~ 0.928)	76.20	84.40	21.550	<0.001*
GPR	0.835(0.759 ~ 0.910)	78.60	79.20	0.184	<0.001*
HBsAg+HBV RNA+GGT+GPR	0.869(0.804 ~ 0.934)	76.19	84.42		<0.001*

* $P < 0.05$; 与HBsAg+HBV RNA+GGT+GPR比较, [#] $P < 0.05$ 。

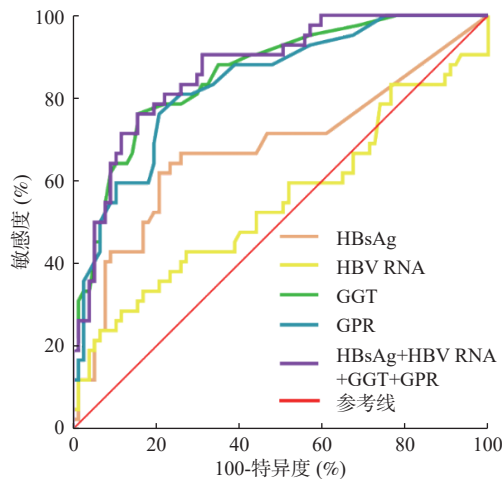


图 1 各项检测指标诊断 EPH 期的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of each detection index in the diagnosis of EPH stage

2.3 4 组患者各项检测指标对 ENH 期的单独及联合诊断效能比较

ROC 曲线分析显示, HBsAg、HBV RNA、GGT、GPR 单独及联合检测诊断 ENH 期的 AUC 分别为 0.624、0.702、0.723、0.744、0.836, 其中联合检测的 AUC 最大, 高于 HBsAg、HBV RNA 单独预测的 AUC, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3、图 2。

3 讨论

HBV 持续感染会引起肝炎慢性化, 并促使其

发展为肝硬化、肝硬化和肝癌, 是 1 个全球性的公共健康难题^[1]。一般而言, HBV 感染通常会贯序历经 4 个阶段即慢性 HBV 感染自然史的 4 个分期, EPI 期特异性免疫反应还没有被激活, ENI 期 HBV 复制处于相对静息状态, 因此, 这两个阶段的抗病毒效果并不理想, 所以暂时不推荐使用抗病毒药物^[1, 14], EPH 期、ENH 期特异性免疫反应均已被活化, 此时给予抗病毒药物疗效更佳^[1-2]。因此, 临床医生能够对 EPH 期和 ENH 期患者进行快速精确的诊断显得尤为重要。目前血清 HBV DNA 和 ALT 水平尚不足以及时准确的反映 HBV 感染的真实情况^[3-4], 同时肝脏病理学检测的侵入性、并发症以及患者的依从性阻碍了临床的推广应用^[15]。因此, 探寻能准确高效诊断慢性 HBV 感染自然史分期的检测方法对慢性 HBV 感染病情监测、精准诊断及个体化治疗策略的制订至关重要。

血清 HBsAg 是临床应用最广泛的 HBV 感染筛查和机体免疫状况评估的关键指标之一。在本研究中, 血清 HBsAg 预测 EPH 期的临界值、AUC、敏感度、特异度分别为 4.354 lg IU/mL、0.677、61.90%、79.20%, 预测 ENH 期的临界值、AUC、敏感度、特异度分别为 2.043 lg IU/mL、0.624、96.30%、30.77%, 与已有研究报道^[16]基本一致。这是因为当患者处于免疫反应相对静止的 HBV 感染早期时血清 HBsAg 呈高表达, 进入免疫反应相对活跃的 HBV 感染晚期时血清

表 3 4 项指标单独及联合检测对 ENH 期的诊断效能分析

Tab. 3 The diagnostic efficacy of single and combined detection of four indicators in ENH stage

指标	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	临界值	P
HBsAg(Ig IU/mL)	0.624(0.472 ~ 0.776) [#]	96.30	30.77	2.043	0.122
HBV RNA(Ig copies/mL)	0.702(0.560 ~ 0.844) [#]	51.90	92.30	3.195	0.012*
GGT(U/L)	0.723(0.587 ~ 0.859)	96.30	38.50	17.000	0.005*
GPR	0.744(0.612 ~ 0.876)	59.30	84.60	0.332	0.002*
HBsAg+HBV RNA+GGT+GPR	0.836(0.729 ~ 0.944)	59.26	96.15		<0.001*

* $P < 0.05$; 与HBsAg+HBV RNA+GGT+GPR比较, [#] $P < 0.05$ 。

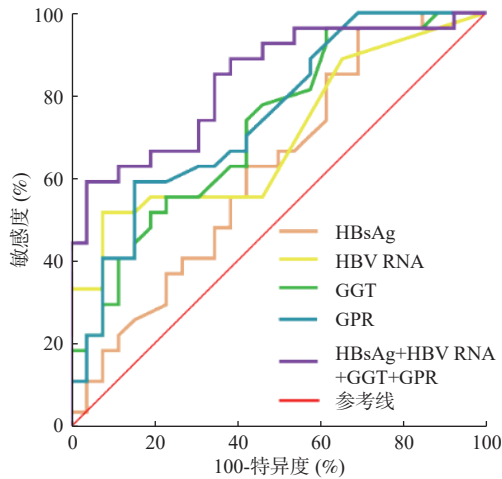


图 2 各项检测指标诊断 ENH 期的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of each detection index in the diagnosis of ENH stage

HBsAg 表达会减弱^[1, 5]。由于 HBV 感染不同阶段血清 HBsAg 来源不同, 在 EPI 期和 EPH 期, 血清 HBsAg 主要源自肝细胞内的共价闭环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA), 而在 ENI 期和 ENH 期, 大部分血清 HBsAg 以整合到宿主基因组上的 HBV DNA 片段为主要来源, 仅少部分血清 HBsAg 以肝内 cccDNA 为模板合成^[17-18]。因此, 单以血清 HBsAg 来诊断 HBV 感染病程并不完全准确可靠, 提示临床有必要结合其它检测指标对 HBV 感染病程进行诊断。

有关报道显示 HBV RNA^[6-7]、GGT^[8-9] 分别相对于传统检测指标 (HBV DNA、ALT) 在反映肝病病情方面更具优势; 同时 GPR^[10-12] 作为肝脏炎症及纤维化的无创标志物准确性较高或可替代肝活检。血清 HBV RNA 是仅由肝内 cccDNA 合成的 RNA 病毒样颗粒^[6]。因此, 肝细胞内 cccDNA 的复制转录活性可以被血清 HBV RNA 准确反映, 这在新近发布的指南^[1, 19] 中也得到了认可和推荐。本研究结果显示, 血清 HBV RNA 对自然史 EPH 期和 ENH 期诊断的特异度分别高达 93.51%、92.30%, 作为新型血清标志物血清 HBV RNA 对慢乙肝有很好的诊断价值。同时 Jiang 等^[7] 研究发现, 当 HBV DNA 低于检测下限时, 患者血清中仍可检测出 HBV RNA。范雪莉等^[20] 研究也显示, 在 HBV DNA 阴性患者血清中检出 HBV RNA 的患者占比高达 40.40%。由此推断与 HBV DNA 相比, 血清 HBV RNA 对 HBV 的复制活性更敏感。但本研究中血清 HBV RNA 诊断乙肝自然史 EPH 期的 AUC、敏感度、特异度分别为 0.549、23.81%、93.51%, 其预测价值并不十分显著, 这与 Liu

等^[21] 研究结果一致。提示血清 HBV RNA 单独诊断 HBV 感染病程的价值有限。

GGT 和 GPR 作为替代肝活检的无创标志物, 对肝脏炎症及纤维化严重程度有一定诊断价值^[1]。GGT 是 1 种在正常人血清中浓度很低的蛋白质, 但在肝损伤的情况下其浓度会升高^[1]。GPR 是基于 GGT 和 PLT 发展而来的能准确反应肝脏炎症及纤维化严重程度的无创指标^[11, 13]。本研究中, GGT 诊断自然史 EPH 期的 AUC、特异度分别为 0.859、84.40%, 诊断 ENH 期的敏感度高达 96.30%, GPR 诊断自然史 EPH 期的 AUC 为 0.835, 诊断 ENH 期的特异度达 84.60%, 作为肝炎及肝纤维化无创标志物 GGT 和 GPR 可较好的反映 HBV 感染病程, 或可作为 HBV 感染自然史分期诊断的有效指标。同时相关研究报道^[9], 在 ALT 正常而 GGT 升高的 CHB 患者中, 仍有 36.50% 和 15.50% 的患者肝活检结果为显著肝组织炎性坏死及纤维化。在 HBeAg 阴性、HBV DNA 阳性且 ALT 正常的 CHB 患者中, 仍有约 50% 的患者肝组织有明显炎症或纤维化且 GPR 表达为高水平^[10]。由此推论在独立预测肝脏炎症及纤维化方面, GGT 和 GPR 或许比 ALT 更灵敏, 可成为替代肝活检的潜在标志物。但本研究中 GGT 预测 ENH 期的特异度仅为 38.50%, GPR 预测 ENH 期的敏感度仅为 59.30%, 2 者存在敏感度或特异度偏低的现象, 这也在相关研究^[22-23] 中得到了印证。提示 GGT 和 GPR 单独诊断慢性 HBV 感染自然史分期还有一定的缺陷。

由此可见, 上述各指标单独检测时各有优劣, 通过联合检测或可规避单项检查的缺陷, 充分利用各项检查的优点, 从而提高 HBV 感染病程的诊断效能。本研究通过对血清 HBsAg、HBV RNA、GGT 及 GPR 进行联合检测, 发现联合检测诊断 EPH 期和 ENH 期的 AUC 分别为 0.869、0.836, 特异度分别为 84.42%、96.15%, 对慢性 HBV 感染自然史诊断的准确性和特异度都有显著提升。提示上述指标的联合检测有望取代传统的有创检查, 并有助于实现对慢性 HBV 感染患者的精准诊断。

综上所述, 血清 HBsAg、HBV RNA、GGT 和 GPR 联合检测对慢性 HBV 感染自然史诊断有较高的准确性和低误诊率, 或可使慢性 HBV 感染患者免于肝穿, 对慢性 HBV 感染自然史各期患者的精准诊断及个体化治疗策略的制订发挥着重要的临床意义。由于本研究为小样本、单中心回顾性

研究, 对于前述新型标志物的单独及联合检测能否在临床推广应用, 有待大样本多中心的临床研究进一步论证。

[参考文献]

- [1] 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]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 457-478.
- [2] Zoulim F, Lebossé F, Levrero M. Current treatments for chronic hepatitis B virus infections[J]. *Curr Opin Virol*, 2016, 18: 109-116.
- [3] Wong D K, Seto W K, Fung J, et al. Reduction of hepatitis B surface antigen and covalently closed circular DNA by nucleos(t)ide analogues of different potency [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(8): 1004-1010. e1001.
- [4] 付宝云, 熊渝婷, 王文畅, 等. 丙氨酸转氨酶正常的慢性乙型肝炎患者肝组织学改变的关联因素分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2023, 44(11): 1218-1223.
- [5] 朱霞, 唐红. HBsAg 定量与 HBV DNA 载量在 HBV 感染自然史不同阶段的临床意义 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2019, 50(5): 771-774.
- [6] 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.
- [7] Jiang B, Dai Q, Liu Y, 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.
- [8] 李强, 黄玉仙, 陈良. ALT 小于 2 倍正常值上限的慢性乙型肝炎患者显著肝脏炎症的简易血清标志物探索 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(6): 1125-1129.
- [9] Cheng J L, Wang X L, Yang S G, et al. Non-ALT biomarkers for markedly abnormal liver histology among Chinese persistently normal alanine aminotransferase-chronic hepatitis B patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(15): 2802-2810.
- [10] Zhao X A, Wang J, Wei J, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio predicts liver injury in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients with normal alanine aminotransferase[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(2): 247-253.
- [11] Purkayastha S, Jha A K, Kumar R, et al. Serum gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio as a noninvasive marker of liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *Cureus*, 2023, 15(1): e33744.
- [12] Wang J, Xia J, Yan X, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio predicts liver inflammation in chronic hepatitis B with normal or mildly elevated alanine transaminase[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(6): 913-922.
- [13] Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa[J]. *Gut*, 2016, 65(8): 1369-1376.
- [14] Martin P, Lau D T, Nguyen M H, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2015 update [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(12): 2071-2087. e2016.
- [15] 陈武镇. 超声引导下肝脏穿刺活检并发症分析与研究 [J]. *现代医用影像学*, 2017, 26(6): 1774-1775, 1787.
- [16] Gou Y, Zhao Y, Rao C, et al. Predictive value of hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) during the natural history of hepatitis B virus infection[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(7): 1063-1070.
- [17] Meier M A, Calabrese D, Suslov A, et al. Ubiquitous expression of HBsAg from integrated HBV DNA in patients with low viral load[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(4): 840-847.
- [18] Wooddell C I, Yuen M F, Chan H L, 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.
- [19] 中华医学会肝病学会基础医学与实验诊断协作组. 慢性 HBV 感染者血清 HBV RNA 检测及临床应用的专家共识 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(5): 505-512.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 武抗抗, 杨晨辰, 黄睿, 等. 慢性乙型肝炎患者不同免疫状态下血清 γ 谷氨酰转肽酶水平变化及其临床意义 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(13): 2068-2071.
- [23] 严美红. APRI、FIB-4、RPR 和 GPR 在慢性 HBV 感染病程诊断中的意义 [D]. 青岛: 青岛大学, 2021.