

慢性乙型肝炎者外周血 SAA/CRP、NLR 水平与 HBV-DNA 载量、病情程度的相关性分析

陈春燕¹⁾, 樊子勉²⁾

(1)达州市中西医结合医院检验科, 四川 达州 635000;

2)成都市第六人民医院检验科, 四川 成都 610051)

[摘要] **目的** 探究慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者外周血淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)与C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)比值(SAA/CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophils lymphocytes ratio, NLR)水平与乙型肝炎病毒-脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量及病情程度的相关性。**方法** 选取2020年6月至2022年6月达州市中西医结合医院100例CHB患者作为研究组,根据病情程度分为轻度(单纯CHB, $n=36$)、中度(乙肝代偿期肝硬化, $n=33$)和重度(乙肝失代偿期肝硬化, $n=31$)。另选同期、同年龄段50例健康志愿者作为对照组,比较研究组不同病情程度、对照组一般资料、血清SAA/CRP、NLR水平,并比较研究组不同HBV-DNA载量患者血清SAA/CRP、NLR水平,分析CHB患者血清SAA/CRP、NLR水平与HBV-DNA载量、病情程度的相关性;所有患者均行抗病毒治疗,治疗24周,比较不同抗病毒疗效患者治疗前、治疗后12周、24周血清SAA/CRP、NLR水平及变化值,分析治疗前后血清SAA/CRP、NLR水平变化值预测疗效的价值。**结果** 重度CHB患者血清SAA/CRP、NLR水平>中度CHB患者>轻度CHB患者>健康人群($P<0.05$);高载量患者血清SAA/CRP、NLR水平>中载量患者>轻载量患者($P<0.05$);CHB患者血清SAA/CRP、NLR水平与HBV-DNA载量($r=0.756、0.709$)、病情程度($r=0.776、0.745$)呈正相关($P<0.05$);无应答患者治疗后12周、24周外周血SAA/CRP、NLR水平均高于应答患者,变化值均低于应答患者($P<0.05$);SAA/CRP _{Δ_1} 、NLR _{Δ_1} 单独预测的AUC分别为0.752、0.773,联合预测 _{Δ_1} 的AUC为0.861;SAA/CRP _{Δ_2} 、NLR _{Δ_2} 单独预测的AUC分别为0.796、0.819,联合预测 _{Δ_2} 的AUC为0.967,大于联合预测 _{Δ_1} 的AUC($P<0.05$)。**结论** CHB患者的SAA/CRP、NLR与CHB HBV-DNA载量及病情程度具有相关性,临床可通过其水平变化评估病情及预测预后。

[关键词] 慢性乙型肝炎;乙型肝炎病毒-脱氧核糖核酸;外周血淀粉样蛋白A;C反应蛋白;中性粒细胞;淋巴细胞

[中图分类号] R446 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)05-0144-07

Correlation Analysis of Peripheral Blood SAA/CRP and NLR Levels with HBV-DNA Load and Degree of Disease in CHB Patients

CHEN Chunyan¹⁾, FAN Zimian²⁾

(1) Dept. of Clinical Laboratory, Dazhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Dazhou Sichuan 635000; 2) Dept. of Clinical Laboratory, The 6th People's Hospital of Chengdu, Chengdu Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation and clinical significance of peripheral blood serum amyloid A (SAA) to C-reactive protein (CRP) ratio (SAA/CRP), neutrophils lymphocytes ratio (NLR) and HBV-DNA levels and disease severity in patients with chronic hepatitis B (CHB), so as to find out the correlation

[收稿日期] 2024-01-12

[基金项目] 成都市医学科研基金资助项目(2021353)

[作者简介] 陈春燕(1986~),女,四川广安人,医学学士,副主任技师,主要从事临床分子诊断临床工作。

between SAA and CRP (SAA/CRP), neutrophils lymphocytes ratio (NLR) and hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid (HBV-DNA). **Methods** From June 2020 to June 2022, 100 patients with CHB in our hospital were selected as the study subject and were divided into the mild group (simple CHB, 36 cases), the moderate group (cirrhosis in the compensated stage of hepatitis B, 33 cases) and the severe group (cirrhosis in the decompensated stage of hepatitis B, 31 cases) according to the degree of disease. And at the same time, another 50 healthy volunteers with the same age were selected as the control group. Different disease degrees, general information, serum SAA/CRP and NLR levels in the control group, and serum SAA/CRP and NLR levels in patients with different HBV-DNA loads in the study group were compared respectively and the correlation between the serum SAA/CRP and NLR levels in patients with CHB and HBV-DNA loads and disease degrees were analyzed. The correlation between the serum SAA/CRP, NLR levels and HBV-DNA load and the degree of disease in CHB patients was analyzed. All patients were treated with the antiviral therapy for 24 weeks, and serum SAA/CRP, NLR levels and the change values of patients with different antiviral efficacies were compared before the treatment and 12 weeks and 24 weeks after the treatment and the value of the change values of serum SAA/CRP, NLR levels before and after the treatment was analyzed so as to predict the efficacy of the therapy. **Results** Serum SAA/CRP and NLR levels in severe patients > moderate patients > mild patients > control group ($P < 0.05$); serum SAA/CRP and NLR levels in high carrier patients > moderate carrier patients > mild carrier patients ($P < 0.05$); serum SAA/CRP and NLR levels in CHB patients were positively correlated with HBV-DNA load ($r = 0.756, 0.709$), and disease extent ($r = 0.776, 0.745$) were positively correlated ($P < 0.05$); The levels of peripheral blood SAA/CRP and NLR at 12 and 24 weeks after the treatment were higher in non-responders than in responders, and the change values were lower than in responders ($P < 0.05$); the AUCs predicted by SAA/CRP $\Delta 1$ and NLR $\Delta 1$ alone were 0.752, 0.773 for SAA/CRP $\Delta 1$ and NLR $\Delta 1$ alone, and 0.861 for combined prediction of $\Delta 1$; the AUCs for SAA/CRP $\Delta 2$ and NLR $\Delta 2$ alone were 0.796 and 0.819, respectively, and 0.967 for combined prediction of $\Delta 2$, which were greater than those for combined prediction of $\Delta 1$ ($P < 0.05$). **Conclusion** SAA/CRP and NLR are significantly correlated with HBV-DNA load and disease extent in CHB, and the changes in their levels can be used clinically to assess the disease and predict the prognosis, so as to target the follow-up treatment and improve the prognosis.

[**Key words**] Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid; Peripheral blood amyloid A; C-reactive protein; Neutrophils; Lymphocytes

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)为临床常见肝脏疾病, 主要由乙型肝炎病毒感染引起, 而 CHB 患者为肝硬化、肝癌的高危人群, 约 15% CHB 患者最终进展为肝硬化, 且肝癌发生风险显著升高^[1-2]。目前临床对于 CHB 主要通过控制 HBV 复制, 防止肝细胞纤维化、坏死, 降低并发症发生率, 从而控制病情, 改善预后恢复^[3]。因此, 准确评估 CHB 病情程度对于制定治疗方案至关重要。外周血淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 与 C 反应蛋白 (c-reactive protein, CRP) 均为急性时相反应蛋白, 当机体发生炎症反应后单核巨噬细胞产生的炎症因子 IL-1、IL-6 等均可刺激肝细胞分泌急性时相反应蛋白^[4-5]。中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophils lymphocytes ratio, NLR) 为临床反映慢性炎症状态及免疫防御功能的指标, 已有研究证实与肝癌疗效及预后密切相关^[6-7]。但目前临床鲜有关于 SAA、CRP、NLR

与 CHB 病情及预后相关研究, 而乙型肝炎病毒-脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 可反映 CHB 患者体内乙型肝炎病毒水平及活跃度。基于此, 本研究试分析 CHB 患者 HBV-DNA 与外周血 SAA/CRP、NLR 水平的相关性, 以期为临床早期评估 CHB 病情、针对性制定治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 选例标准

选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月达州市中西医结合医院 100 例 CHB 患者作为研究组, 根据病情程度分为轻度 (单纯 CHB, $n=36$)、中度 (乙肝代偿期肝硬化, $n=33$) 和重度 (乙肝失代偿期肝硬化, $n=31$), 另选同期、同年龄段 50 例健康志愿者作为对照组。纳入标准: CHB 均符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[8] 中相关诊断标准, 其中肝硬化结

合穿刺病理活检证实,肝衰竭结合实验室指标证实;知晓本研究,并签订知情同意书。排除标准:甲、丙、丁、戊病毒感染性肝炎者;合并其他重大脏器功能障碍;合并其他肝脏疾病者;合并自身免疫性疾病、感染性疾病者;合并沟通障碍或检查依从性较差者。经达州市中西医结合医院伦理委员会审核批准[审批号:(2020)伦审第(0066)号]。

1.2 研究方法

血清指标检测:分别采集治疗前、治疗后 12 周、24 周外周静脉血 3 mL,经离心半径 10 cm、3000 r/min 离心 10 min 后,分离血清保存待测。采用 U-touch 型金标数码定量读数仪测定 SAA 水平,试剂盒购于上海科艾博公司;采用散射比浊法测定 CRP 水平,仪器选用普门 PA 特定蛋白分析仪,试剂盒购于武汉生工生物公司;采用日立 7600-020 型全自动生化分析仪测定中性粒细胞与淋巴细胞水平,并计算 $NLR = \text{中性粒细胞} / \text{淋巴细胞} \times 100\%$ 。

治疗方案:所有患者均行常规抗病毒治疗,口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片(生产企业:上海汇伦江苏药业有限公司,批准文号:H20193433),300 mg/次,1 次/d。连续治疗 24 周。

HBV-DNA 载量分析:所有患者均于治疗前、持续治疗 24 周后采用荧光定量 PCR 测定 HBV DNA 载量,若治疗 24 周后检测 HBV DNA 载量 $< 100 \text{ IU/mL}$ 则评估为应答, $\geq 100 \text{ IU/mL}$ 为无应答;其中低载量: $< 10^3 \text{ Copies/mL}$,中载量: $10^3 \sim 10^5 \text{ Copies/mL}$,高载量: $> 10^5 \text{ Copies/mL}$ 。

1.3 观察指标

(1) 统计比较研究组不同病情程度、对照组一般资料及 SAA/CRP、NLR 水平;(2) 比较研究组不同 HBV-DNA 载量患者 SAA/CRP、NLR 水平;(3) 比较不同疗效患者治疗前后 SAA/CRP、NLR 水平及变化值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS28.0 软件处理分析相关数据,符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$),2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较以单因素方差进行分析,两两比较以 LSD- t 检验,计数资料用 $n(\%)$ 表示,2 组间比较行 χ^2 检验, Spearman 相关系数行相关性分析,采用 ROC 曲线分析 SAA/CRP、NLR 水平变化值预测疗效的价值,获取曲线下面积(AUC)、置信区间、敏感度、特异度,默认双侧检验, $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料及 SAA/CRP、NLR 水平

研究组患者血清 SAA/CRP、ALB、AST、ALT 水平、外周血 NLR、PT 水平与对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中重度患者血清 SAA/CRP、ALB、AST、ALT 水平、外周血 NLR、PT 水平 $>$ 中度患者 $>$ 轻度患者 $>$ 对照组 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同 HBV-DNA 载量 SAA/CRP、NLR 水平

研究组 CHB 患者 HBV-DNA 载量例数:低载量 30 例,中载量 33 例,高载量 37 例。高载量患者血清 SAA/CRP 水平、外周血 NLR 水平均大于轻、中载量患者 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 SAA/CRP、NLR 水平与 HBV-DNA 载量、病情程度的相关性

相关性分析显示,CHB 患者血清 SAA/CRP 水平、外周血 NLR 水平与 HBV-DNA 载量 ($r = 0.756, 0.709$)、病情程度 ($r = 0.776, 0.745$),见图 1、图 2。

2.4 不同疗效患者治疗前后 SAA/CRP、NLR 水平及变化值

研究组 CHB 患者治疗 24 周后无应答 38 例,应答 62 例。无应答患者治疗后 12 周、24 周血清 SAA/CRP 水平、外周血 NLR 水平均高于应答患者 ($P < 0.05$);无应答患者治疗后 12 周、24 周血清 SAA/CRP 水平、外周血 NLR 水平变化值均低于应答患者 ($P < 0.05$),见表 3、表 4。

2.5 治疗后 12 周血清 SAA/CRP 水平、外周血 NLR 水平变化值预测疗效的价值

以无应答患者为阳性样本,应答患者为阴性样本,绘制治疗后 12 周血清 SAA/CRP 水平、外周血 NLR 水平变化值预测 CHB 患者抗病毒疗效为无应答的 ROC 曲线,结果显示 $SAA/CRP_{\Delta 1}$ 、 $NLR_{\Delta 1}$ 单独预测的 AUC 分别为 0.796、0.819,联合预测的 AUC 为 0.967,见表 5。

3 讨论

CHB 引起的肝脏损伤为 1 种慢性病变过程,如未得到及时诊疗,可逐渐进展为肝硬化,甚至肝衰竭,致使肝脏纤维组织弥漫性增生,破坏正常结构及血供^[9-10]。报道显示^[11-12],CHB 引起的免疫应答可导致肝损伤,机体长期处于炎症因子

表 1 一般资料及 SAA/CRP、NLR 水平 $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$
 Tab. 1 General information and SAA/CRP and NLR levels $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

项目	研究组			对照组(n=50)	F/ χ^2	P
	轻度(n=36)	中度(n=33)	重度(n=31)			
性别					0.772	0.856
男	22(61.11)	19(57.58)	21(67.74)	30(60.00)		
女	14(38.89)	14(42.42)	10(32.26)	20(40.00)		
年龄(岁)	41.63±9.31	43.07±10.24	45.60±10.53	42.81±9.76	0.931	0.427
体重指数(kg/m ²)	23.16±1.95	23.41±2.04	22.89±1.91	23.04±2.11	0.393	0.758
吸烟史					2.205	0.531
有	4(11.11)	5(15.15)	7(22.58)	6(12.00)		
无	32(88.89)	28(84.85)	24(77.42)	44(88.00)		
饮酒史					7.142	0.068
有	3(8.33)	6(18.18)	9(29.03)	5(10.00)		
无	33(91.67)	27(81.82)	22(70.97)	45(90.00)		
合并症						
高血压	5(13.89)	5(15.15)	6(19.35)	—	0.397	0.820
高脂血症	3(8.33)	4(12.12)	4(12.90)	—	0.419	0.811
糖尿病	2(5.56)	5(15.15)	3(9.68)	—	1.767	0.413
ALB(g/L)	32.18±3.51	27.63±3.29	23.17±3.04	41.05±4.29	177.400	<0.001*
AST(IU/L)	46.32±9.17	60.58±10.24	72.13±11.59	27.69±7.38	164.500	<0.001*
ALT(IU/L)	49.45±9.02	62.17±11.36	71.84±12.73	28.76±8.14	136.274	<0.001*
PT(s)	17.69±3.28	19.54±3.92	21.16±4.27	12.51±1.93	54.015	<0.001*
SAA/CRP	2.51±0.73	3.83±0.86	5.12±0.90	1.24±0.26	225.853	<0.001*
NLR	2.28±0.35	2.76±0.34	3.15±0.32	1.68±0.30	150.930	<0.001*

*P < 0.05。

表 2 不同 HBV-DNA 载量 SAA/CRP、NLR 水平 $(\bar{x} \pm s)$
 Tab. 2 Levels of SAA/CRP and NLR for different HBV-DNA loads $(\bar{x} \pm s)$

HBV-DNA载量	n	SAA/CRP	NLR
低载量	30	2.60±0.63	2.33±0.31
中载量	33	3.75±0.65	2.71±0.35
高载量	37	4.68±0.71	3.02±0.33
F		80.511	35.997
P		<0.001*	<0.001*

*P < 0.05。

作用下为肿瘤细胞的生长、浸润提供微环境, 从而提高肝癌发生风险, 严重影响患者生命安全。因此, 尽早评估 CHB 病情进展程度, 针对性给予干预措施至关重要。

报道显示^[13-16], CHB 患者受炎症刺激后, 肝脏星状细胞增殖激活, 而活化后的肝脏星状细胞可在周围产生大量细胞因子, 促进肝脏弥漫性纤维化, 且随炎症持续刺激, 肝脏由弥漫性纤维化逐渐发展为肝硬化及肝癌, 因此炎症因子与 CHB

患者疾病进展相关。本研究结果显示, 不同病情程度 CHB 患者 SAA/CRP 水平存在显著差异, 推测 SAA、CRP 参与 CHB 疾病进展中。SAA 为 1 种由肝脏合成的急性时相反映蛋白, 受 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子调节, 在多种慢性炎症疾病中, 血清 SAA 可促进其它炎症因子合成、分泌, 其水平随炎症状态加重而波动^[17-19]。国外学者^[20]通过免疫组化结果发现, 由 CHB 进展的实体肝脏肿瘤中 SAA 仅于癌细胞中表达, 而炎性细胞及周围正常细胞中表达均为明显增强, 推测其与肿瘤微环境中巨噬细胞接触导致 IL-1- β 、IL-6 升高有关。另有研究表明^[21], SAA 与高密度脂蛋白的转运密切相关, 2 者结合后可影响胆固醇转运功能, 增加肝硬化发生风险。CRP 为临床常用的炎症标志物, 在炎症因子刺激下, 可于 4~6 h 内在肝细胞中迅速生成, 有学者^[22]指出, 机体感染 HBV 后可诱导 CRP 表达上升, 且 CRP 表达水平与 HBV 复制、纤维化进程、肝坏死程度相关。因此, SAA/CRP 水平随 CHB 病情进展而变化。

表 3 不同疗效患者治疗前后 SAA/CRP、NLR 水平 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Levels of SAA/CRP and NLR before and after treatment in patients with different therapeutic effects ($\bar{x} \pm s$)

疗效	n	SAA/CRP			NLR		
		治疗前	治疗后12周	治疗后24周	治疗前	治疗后12周	治疗后24周
无应答	38	3.91±0.85	3.69±0.80	3.52±0.82	2.78±0.36	2.53±0.31	2.35±0.32
应答	62	3.65±0.76	3.18±0.61	3.00±0.58	2.67±0.34	2.16±0.29	2.04±0.28
t		1.545	3.597	3.708	1.536	6.033	5.088
P		0.116	0.001*	<0.001*	0.128	<0.001*	<0.001*

*P<0.05。

表 4 不同疗效患者治疗前后 SAA/CRP、NLR 水平变化值 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 4 Values of changes in SAA/CRP and NLR levels before and after treatment in patients with different efficacies ($\bar{x} \pm s$)

疗效	n	SAA/CRP		NLR	
		$\Delta 1$	$\Delta 2$	$\Delta 1$	$\Delta 2$
无应答	38	0.22±0.04	0.39±0.08	0.25±0.06	0.43±0.08
应答	62	0.47±0.12	0.65±0.15	0.51±0.14	0.63±0.12
t		15.093	11.279	12.827	9.991
P		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

 $\Delta 1$ 为治疗12周后与治疗前差值的绝对值; $\Delta 2$ 为治疗24周后与治疗前差值的绝对值; *P<0.05。

表 5 血清 SAA/CRP 水平、外周血 NLR 水平变化值预测疗效的价值

Tab. 5 Value of changes in serum SAA/CRP levels and peripheral blood NLR levels in predicting efficacy of treatment

指标	截断值	AUC	95%CI		敏感度(%)	特异度(%)	P
			下限	上限			
SAA/CRP $\Delta 1$	0.30	0.796	0.704	0.870	86.84	64.52	<0.001*
NLR $\Delta 1$	0.34	0.819	0.729	0.889	86.84	66.13	<0.001*
联合预测	-	0.967	0.911	0.993	94.74	88.71	<0.001*

*P<0.05。

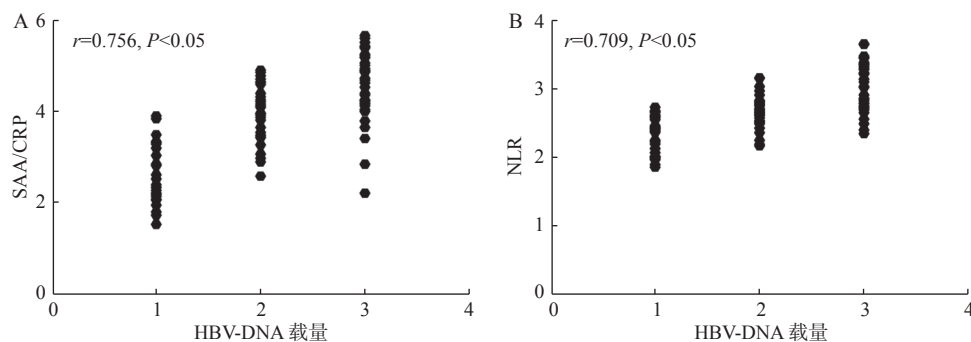


图 1 SAA/CRP、NLR 水平与 HBV-DNA 载量的相关性

Fig. 1 Correlation between SAA/CRP, NLR levels and HBV-DNA loads

A: SAA/CRP 与 HBV-DNA 载量相关性; B: NLR 与 HBV-DNA 载量相关性; 赋值: 低载量=1, 中载量=2, 高载量=3。

HBV-DNA 为乙肝病毒 DNA 定量, 可有效反映 CHB 患者体内乙肝病毒水平, 临床多通过其数值测定病毒活跃度及传染性, 可用于反映 CHB 病情程度及评估预后^[23-24]。本研究经相关性研究发

现, CHB 患者血清 SAA/CRP、NLR 水平与 HBV-DNA 载量、病情程度均具有显著相关性, 进一步证实 SAA/CRP、NLR 与 CHB 疾病进展的关系。外周血粒细胞为免疫系统重要部分, CHB 患者肝

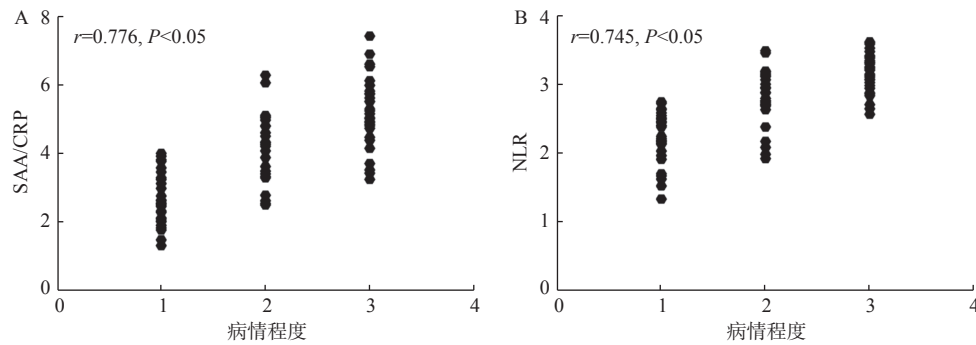


图 2 SAA/CRP、NLR 水平与病情程度的相关性

Fig. 2 Correlation between SAA/CRP and NLR levels and the extent of the disease

A: SAA/CRP 与病情程度相关性; B: NLR 与病情程度相关性; 赋值: 轻度=1, 中度=2, 重度=3。

细胞坏死后可释放大量炎性因子, 导致粒细胞迁移至外周血, 上调炎性因子水平, 介导中性粒细胞聚集于肝脏, 引起肝脏组织、结构坏死, 加重肝损伤^[25-26]。有学者表明^[27], 淋巴细胞在 CHB 发展过程中可调节炎性反应, 随病情加重其表达逐渐下降, 因此 NLR 相应升高。另有报道显示^[28-29], 由于 CHB 患者长期处于乙肝病毒感染中, 机体中性粒细胞数目升高, 导致淋巴细胞数目下降, NLR 随之升高, 且 NLR 为 CHB 患者病死的独立危险因素 (HR = 4.852)。本研究治疗 24 周后发现, 有无应答患者治疗后 12 周、24 周 SAA/CRP、NLR 水平变化值存在差异, 进一步经 ROC 曲线分析发现, SAA/CRP_{Δ2}、NLR_{Δ2} 单独预测的 AUC 分别为 0.796、0.819, 联合预测 AUC 为 0.967, 大于联合预测_{Δ1} 的 AUC, 提示临床可根据治疗后 12 周 SAA/CRP、NLR 水平初步预测预后。

综上所述, SAA/CRP、NLR 与 CHB 患者病情程度及 HBV-DNA 载量密切相关, 为临床早期评估疾病进展状态、预测预后提供参考, 以制定相应干预方案。

[参考文献]

[1] Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(3): 261-279.

[2] Wang W, Zhou X, Bian Y, et al. Dual-targeting nanoparticle vaccine elicits a therapeutic antibody response against chronic hepatitis B[J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(5): 406-416.

[3] Genshaft A S, Subudhi S, Keo A, et al. Single-cell RNA sequencing of liver fine-needle aspirates captures immune

diversity in the blood and liver in chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatology*, 2023, 78(5): 1525-1541.

[4] Ye B, Ding Q, He X, et al. High C-reactive protein-to-lymphocyte ratio is predictive of unfavorable prognosis in HBV-associated decompensated cirrhosis[J]. *Lab Med*, 2022, 53(6): 149-153.

[5] Pope J E, Choy E H. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1): 219-229.

[6] Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122(7): 474-488.

[7] Kosekli M A. Mean platelet volume and platelet to lymphocyte count ratio are associated with hepatitis B-related liver fibrosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 34(3): 324-327.

[8] 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 [J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(2): 162-170.

[9] Vachon A, Osiowy C. Novel biomarkers of hepatitis B virus and their use in chronic hepatitis B patient management[J]. *Viruses*, 2021, 13(6): 951.

[10] 张诗琬, 陈星, 刘娇, 等. 慢性乙型肝炎患者停用核苷(酸)类似物后循环血清中 HBV pgRNA、HBcrAg 表达水平与复发的相关性分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(1): 56-62.

[11] Hirode G, Choi H S J, Chen C H, et al. Off-therapy response after nucleos(t)ide analogue withdrawal in patients with chronic hepatitis b: An international, multicenter, multiethnic cohort (retract-b study) [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 757-771.

[12] Kawanaka M, Nishino K, Kawamoto H, et al. Hepatitis B:

- Who should be treated?—managing patients with chronic hepatitis B during the immune-tolerant and immunoactive phases[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(43): 7497–7508.
- [13] Airewele N E, Shiffman M L. Chronic hepatitis b virus in patients with chronic hepatitis c virus[J]. *Clin Liver Dis*, 2021, 25(4): 817–829.
- [14] Tan M, Bhadoria A S, Cui F, et al. Estimating the proportion of people with chronic hepatitis B virus infection eligible for hepatitis B antiviral treatment worldwide: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(2): 106–119.
- [15] 易爱芬, 高明. 不同 Child-Pugh 分级的慢性乙型肝炎合并肝硬化患者糖代谢和胰岛素分泌情况及与炎症反应相关性研究 [J]. 黑龙江医学, 2023, 47(6): 663–665.
- [16] Carbone T, Pafundi V, Schievano C, et al. Serum amyloid a in healthy subjects: Assessment of reference value using elisa method[J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2021, 42(2): 129–137.
- [17] Lai Y, Li Y, Gao L. Serum amyloid a protein in cancer prognosis: A meta-analysis and systematic review[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(5): 2255–2264.
- [18] 郭平, 庄丽花, 陈骊婷, 等. 平均红细胞体积、红细胞分布宽度和血清淀粉样蛋白 A 监测慢性乙型肝炎进展的价值初探 [J]. 检验医学, 2020, 35(11): 1153–1157.
- [19] Guo X, Zhang W, Du J, et al. Acute-phase serum amyloid a may predict microvascular invasion and early tumor recurrence in patients with hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma undergoing liver resection[J]. *J Invest Surg*, 2022, 35(6): 1368–1376.
- [20] 张素梅, 景富春, 姜晓倩, 等. 血清 PCT、SAA 及 IL-6 联合检测对肝硬化腹水合并腹腔感染的诊断和预后评估价值 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(12): 45–48, 63.
- [21] 苏娟, 石岳飞, 张惠林. 肝硬化并肺部感染患者血清 PCT、CRP、WBC 的表达水平及临床意义 [J]. 贵州医药, 2022, 46(1): 29–30.
- [22] Wang Y, Liu Y, 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.
- [23] 刘勇波, 陈宗波, 陈燕如, 等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者血清中 TGF- β 1、MAO、透明质酸水平与 HBV-DNA 载量的相关性分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(19): 3033–3037.
- [24] Takeuchi M, Vidigal P T, Guerra M T, et al. Neutrophils interact with cholangiocytes to cause cholestatic changes in alcoholic hepatitis[J]. *Gut*, 2021, 70(2): 342–356.
- [25] Essa S, Siddique I, Saad M, et al. Modulation of production of th1/th2 cytokines in peripheral blood mononuclear cells and neutrophils by hepatitis c virus infection in chronically infected patients[J]. *Pathogens*, 2021, 10(11): 1519.
- [26] Cho Y, Szabo G. Two faces of neutrophils in liver disease development and progression[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 503–512.
- [27] 祝欣雯, 王卫兵, 袁福兵, 等. NLR 联合血清 IL-6 水平预测慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者近期预后的价值探讨 [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(1): 67–70.
- [28] Yu J I, Park H C, Yoo G S, et al. Clinical importance of the absolute count of neutrophils, lymphocytes, monocytes, and platelets in newly diagnosed hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2614.
- [29] 吴玲, 胡长青, 刘贞君, 等. 外周血 NLR 联合终末期肝病模型预测乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭短期预后价值 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(6): 540–542, 552.