

# HBeAg 阳性及阴性患者血清 HBV RNA 水平与乙肝相关肝纤维化情况的相关性分析

袁宇慧

江苏省徐州市传染病医院肝病科, 江苏徐州 221000

**[摘要]** 目的 探讨 HBeAg 阳性及阴性患者血清 HBV RNA 水平对乙肝相关肝纤维化的影响, 为早期肝纤维化诊断和预测提供新方案。方法 选取 2016 年 10 月至 2019 年 9 月我院确诊的乙肝病毒感染的患者 145 例作为研究对象, 进行 HBV DNA、HBV RNA 水平的检测; 通过肝活检及相关生化指标评定肝纤维化分级、炎症分级和肝脏储备能力; 通过多因素 Logistic 回归分析, 明确独立危险因素; 通过 ROC 曲线评价 HBV RNA 水平对乙肝相关肝纤维化预测的影响。结果 HBeAg 阳性患者的 AST、ALT 和 HBV DNA 定量均显著高于 HBeAg 阴性患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 在 HBeAg 阳性和阴性患者中, HBV RNA 阳性组的肝纤维化分级、炎症分级和 Child-Pugh 分级均显著高于 HBV RNA 阴性组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, HBeAg 阳性和阴性患者的肝纤维化分级、炎症分级和 Child-Pugh 分级是影响 HBV RNA 的独立危险因素( $P < 0.05$ ); ROC 曲线和效能评估检测发现, HBV RNA 评估 HBeAg 阴性患者肝纤维化分级和炎症分级的曲线下面积(AUC)分别为 0.721 和 0.763, 特异度分别为 69.5% 和 73.5%, 敏感度为 73.8% 和 75.4%。结论 HBV RNA 与乙肝肝纤维化具有相关性, 对 HBeAg 阴性患者具有预测价值, 值得临床推广。

**[关键词]** HBV RNA; 肝纤维化; HBeAg; 相关性分析

**[中图分类号]** R512.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1673-9701(2021)08-0001-05

## Analysis on the correlation between serum HBV RNA level and hepatitis B related hepatic fibrosis in HBeAg positive and negative patients

YUAN Yuhui

Department of Hepatology, Xuzhou Infectious Disease Hospital in Jiangsu Province, Xuzhou 221000, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the impacts of serum hepatitis B virus (HBV) RNA level and hepatitis B related hepatic fibrosis in HBeAg positive and negative patients, and to provide a new scheme for early diagnosis and prediction of hepatic fibrosis. **Methods** A total of 145 patients with confirmed HBV infection from October 2016 to September 2019 were selected as the research objects, and HBV DNA and HBV RNA levels were detected. The levels of fibrosis, inflammation and liver reserve capacity were evaluated by liver biopsy and related biochemical indexes. Through multivariate Logistic regression analysis, the independent risk factors were identified. ROC curve was used to evaluate the impacts of HBV RNA level on the prediction of hepatitis B related hepatic fibrosis. **Results** The levels of AST, ALT and HBV DNA in HBeAg positive patients were all significantly higher than those in HBeAg negative patients, with statistically significant differences( $P < 0.05$ ). In HBeAg positive and negative patients, the levels of hepatic fibrosis, inflammation and child-pugh in the HBV RNA positive group were significantly higher than those in the HBV RNA negative group, with statistically significant differences( $P < 0.05$ ). It was shown by multivariate Logistic regression analysis that the levels of hepatic fibrosis, inflammation and child-pugh were independent risk factors of HBeAg positive and negative patients impacting HBV RNA( $P < 0.05$ ). It was shown by ROC curve and efficacy evaluation that the area under the curve (AUC) of HBV RNA in evaluating the levels of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg negative patients was 0.721 and 0.763, the specificity was 69.5% and 73.5%, and the sensitivity was 73.8% and 75.4%( $P < 0.05$ ). **Conclusion** HBV RNA is correlated with hepatitis B hepatic fibrosis, and has predictive value for HBeAg negative patients, which is worthy of clinical promotion.

**[Key words]** HBV RNA; Hepatic fibrosis; HBeAg; Correlation analysis

慢性乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染是重要的公共卫生问题, 极大程度地危及人们的生命

财产安全<sup>①</sup>。慢性乙肝病毒感染患者具有很高的进展性肝纤维化、肝硬化甚至肝细胞癌(Hepatocellular car-

cinoma, HCC) 的风险。因此,肝纤维化或肝硬化的早期诊断和严重程度评估对控制病情进展起着重要作用,有利于降低 HBV 感染相关终末期肝病的发病率和死亡率。现如今,肝组织活检是诊断肝纤维化或肝硬化的金标准,但由于肝组织活检作为一种有创检测,具有诸多局限性,如患者配合度较差、取样标本大小位置差异性较大等<sup>[2]</sup>,所以更便捷、无创的评估乙肝肝纤维化患者病情的方法是临床上迫切需要的。有研究表明,乙肝相关肝纤维化或肝硬化患者的血清 HBV DNA 处于低浓度状态,但与肝纤维化密切相关的共价闭合环状 DNA(cccDNA)浓度仍较高,且复制活跃。由于肝组织内 cccDNA 分布不均及血清内双链 DNA 干扰,cccDNA 的肝组织和血清检测难度大。血清 HBV RNA 作为 cccDNA 的直接转录体,能准确反映 cccDNA 水平<sup>[3]</sup>。因此,本研究探讨血清 HBV RNA 水平与乙肝肝纤维化患者病情、肝纤维化程度及肝脏炎症的关系及其对乙肝肝纤维化诊断价值评估,为提高临床诊断提供新的研究基础,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 10 月至 2019 年 9 月间我院收治的乙肝肝纤维化患者 145 例作为研究对象。年龄 25~69 岁,平均(48.49±9.55)岁。男 97 例,女 48 例。根据乙肝 e 抗原(HBeAg)携带情况分为 HBeAg 阳性组 71 例和 HBeAg 阴性组 74 例。纳入标准:①患者符合 2019 年最新版《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[4]</sup>,并分为无明显肝纤维化期(S<sub>0</sub>~S<sub>1</sub>)和明显纤维化期(S<sub>2</sub>~S<sub>4</sub>);②临床资料完整者。排除标准:①药物性肝病、酒精性肝病或其他病因导致的肝纤维化或肝硬化者;②具有其他原因导致的肝损伤者;③合并恶性肿瘤或免疫系统疾病者;④伴有严重心、肺、肾等慢性疾病者;⑤昏迷或存在精神障碍者。本研究通过我院医学伦理委员会审批,所有入组患者均知情并签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 血清 HBV DNA 和 RNA 检测 采用 COBAS Taqman HBV DNA 载量试剂盒(罗氏 Cobas, 瑞士)检测 HBV DNA;采用 HBV-pgRNA 核酸检测试剂盒(PerkinElmer 公司, 美国),通过核酸提取、反转录、扩增等过程检测 HBV RNA,操作均严格按照说明书执行。根据试剂盒检测的下限,将检出者称为阳性,未检出者称为阴性。

1.2.2 肝穿刺活检及纤维化和炎症分级 患者在超声引导下进行肝穿刺,采用全自动一次性穿刺针(BARD, 美国),取 15~20 mm 病理标本,常规石蜡切片后,行 HE、Masson 和网织纤维染色。由两名病理科医师双盲

阅片,根据 2015 年最新版《慢性乙型肝炎防治指南》标准将肝组织病理切片纤维化程度分为无明显肝纤维化期(S<sub>0</sub>~S<sub>1</sub>)和明显纤维化期(S<sub>2</sub>~S<sub>4</sub>);将肝组织病理切片根据炎症程度分为轻度慢性肝炎(G<sub>1</sub>/G<sub>2</sub>期)和中、重度慢性肝炎(G<sub>3</sub>/G<sub>4</sub>期)。

1.2.3 血清生化及血清学指标的检测 患者清晨空腹抽血 2~3 mL,4000 rpm 离心 10 min,分离血清,于-80℃保存。使用 C701 全自动生化分析仪(罗氏 Cobas, 瑞士)检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL);采用 ARCHITECTi2000SR(雅培 ABBOTT, 美国)经化学发光法检测 HBsAg、HBeAg、HBsAb、HBeAb 和 HBcAb,操作规程严格按照试剂盒说明书执行。

1.2.4 肝脏储备功能评价 采用 Child-Pugh 分级标准对肝纤维化或肝硬化患者的肝脏储备功能进行量化评估,根据腹水、总胆红素、清蛋白、凝血酶原时间、肝性脑病分期将患者分为 A 级(5~6 分,肝脏储备功能较好)、B 级(7~9 分,肝脏储备功能一般)和 C 级(≥10 分,肝脏储备功能较差)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析 HBV RNA 的影响因素;采用 ROC 曲线评估 HBV RNA 的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HBeAg 阳性与阴性乙肝患者一般资料与临床指标比较

HBeAg 阳性与阴性患者的年龄、性别、TBIL、DBIL 和 IBIL 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );HBeAg 阳性患者的肝功能指标 AST、ALT 和 HBV DNA 定量均显著高于 HBeAg 阴性患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );然而,HBeAg 阳性患者的 HBV RNA 定量显著低于 HBeAg 阴性患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 HBeAg 阳性与阴性患者生化指标、纤维化分级、炎症分级和肝脏储备能力在 HBV RNA 阳性组和阴性组比较

HBeAg 阳性患者中,HBV RNA 阳性组与 HBV RNA 阴性组 AST、ALT、HBV DNA 阳性率水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),HBV RNA 阳性组的肝纤维化分级、炎症分级和 Child-Pugh 分级显著高于

表 1 HBeAg 阳性与阴性乙肝患者一般资料与临床指标比较

指标	HBeAg 阳性 (n=71)	HBeAg 阴性 (n=74)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	49.57±5.83	48.48±5.28	1.045	0.624
性别[n(%)]			1.967	0.219
男	51(71.83)	45(60.81)		
女	20(28.17)	29(39.19)		
AST( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	79.35±22.71	33.19±10.92	15.697	<0.001
ALT( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	57.26±18.83	21.22±6.19	15.003	<0.001
TBIL( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/mL}$ )	53.05±15.24	31.79±8.16	1.782	0.077
DBIL( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/mL}$ )	27.88±8.15	15.74±4.24	1.277	0.094
IBIL( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/mL}$ )	26.95±8.11	17.64±5.09	1.137	0.101
HBV DNA[n(%)]			38.350	<0.001
阳性	63(88.73)	29(39.19)		
阴性	8(11.27)	45(60.81)		
HBV RNA[n(%)]			11.673	0.001
阳性	40(56.34)	61(82.43)		
阴性	31(43.66)	13(17.57)		

HBV RNA 阴性组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。HBeAg 阴性患者中, HBV RNA 阳性组 AST、ALT、HBV DNA 阳性率、肝纤维化分级、炎症分级和 Child-Pugh 分级

均显著高于 HBV RNA 阴性组, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 2。

2.3 影响 HBeAg 阳性与阴性患者 HBV RNA 的多因素 Logistic 回归分析

以 HBV RNA 为因变量( $y$ : HBV RNA 阴性组=0, HBV RNA 阳性组=1), 以单变量分析中  $P<0.10$  的因素为自变量, 进行变量赋值后, 纳入患者进行回归分析。Logistic 回归分析显示, 在 HBeAg 阳性患者中, 肝纤维化分级[OR=1.885, 95%CI: 1.245~2.673]、炎症分级[OR=2.228, 95%CI: 1.725~2.518]和 Child-Pugh 分级[OR=2.046, 95%CI: 1.508~2.529]是 HBV RNA 的独立危险因素( $P<0.05$ ); 在 HBeAg 阴性患者中, AST[OR=1.830, 95%CI: 1.526~2.238]、ALT[OR=1.682, 95%CI: 1.238~2.025]、HBV DNA 阳性率[OR=1.772, 95%CI: 1.215~2.204]、肝纤维化分级[OR=2.374, 95%CI: 1.734~2.945]、炎症分级[OR=2.058, 95%CI: 1.663~2.497]和 Child-Pugh 分级[OR=2.337, 95%CI: 1.823~2.852]是 HBV RNA 的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 HBeAg 阳性与阴性患者肝脏相关指标在 HBV RNA 阳性组和阴性组之间的比较

指标	HBeAg 阳性(n=71)				HBeAg 阴性(n=74)			
	HBV RNA 阳性 (n=40)	HBV RNA 阴性 (n=31)	$t/\chi^2$ 值	P 值	HBV RNA 阳性 (n=61)	HBV RNA 阴性 (n=13)	$t/\chi^2$ 值	P 值
AST( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	87.64±21.29	60.27±18.66	3.252	0.055	53.08±9.92	22.54±6.07	10.648	<0.001
ALT( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	64.27±11.05	48.57±9.24	2.086	0.095	34.29±9.07	16.51±4.48	13.259	0.001
HBV DNA[n(%)]			1.301	0.254			28.964	<0.001
阳性	37(92.50)	26(83.87)			25(40.98)	4(30.77)		
阴性	3(7.50)	5(16.13)			36(59.02)	9(69.23)		
肝纤维化分级[n(%)]			10.001	0.002			8.044	0.005
S <sub>0</sub> ~S <sub>1</sub>	12(30.00)	21(67.74)			17(27.87)	9(69.23)		
S <sub>2</sub> ~S <sub>4</sub>	28(70.00)	10(32.26)			44(72.13)	4(30.77)		
炎症分级[n(%)]			8.248	0.004			7.289	0.007
G <sub>1</sub> /G <sub>2</sub>	16(40.00)	23(74.19)			22(36.07)	10(76.92)		
G <sub>3</sub> /G <sub>4</sub>	24(60.00)	8(25.81)			39(63.93)	3(23.08)		
Child-Pugh 分级[n(%)]			9.824	0.007			11.524	0.003
A 级	8(20.00)	17(54.84)			12(19.67)	8(61.54)		
B 级	27(67.50)	13(41.94)			41(67.22)	4(30.77)		
C 级	5(12.50)	1(3.22)			8(13.11)	1(7.69)		

表 3 影响 HBeAg 阳性与阴性患者 HBV RNA 的多因素 Logistic 回归分析

因变量	变量	$\beta$	标准误	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
HBeAg 阳性	AST	0.134	0.202	0.837	0.362	1.238	0.516~1.368
	ALT	0.208	0.229	0.648	0.439	0.968	0.638~1.329
	HBV DNA	0.182	0.179	0.972	0.225	1.275	0.738~1.622
	肝纤维化分级	0.799	0.452	7.422	0.018	1.885	1.245~2.673
	炎症分级	0.908	0.748	6.328	0.024	2.228	1.725~2.518
	Child-Pugh 分级	0.924	0.719	6.903	0.016	2.046	1.508~2.529
HBeAg 阴性	AST	0.634	0.402	7.347	0.026	1.830	1.526~2.238
	ALT	0.918	0.729	8.625	0.011	1.682	1.238~2.025
	HBV DNA	0.682	0.579	7.039	0.015	1.772	1.215~2.204
	肝纤维化分级	0.892	0.346	9.022	0.008	2.374	1.734~2.945
	炎症分级	0.863	0.679	10.879	0.009	2.058	1.663~2.497
	Child-Pugh 分级	0.882	0.559	10.263	0.008	2.337	1.823~2.852

表4 HBeAg 阳性与阴性患者 HBV RNA 对肝纤维化分级和炎症分级的效能评价

分类	研究变量	AUC	95%CI	P 值	特异度(%)	敏感度(%)
HBeAg 阳性	肝纤维化分级	0.633	0.457~0.893	0.106	43.6	51.5
	炎症分级	0.606	0.445~0.709	0.199	49.7	47.3
HBeAg 阴性	肝纤维化分级	0.721	0.566~0.897	0.007	69.5	73.8
	炎症分级	0.763	0.611~0.899	0.002	73.5	75.4

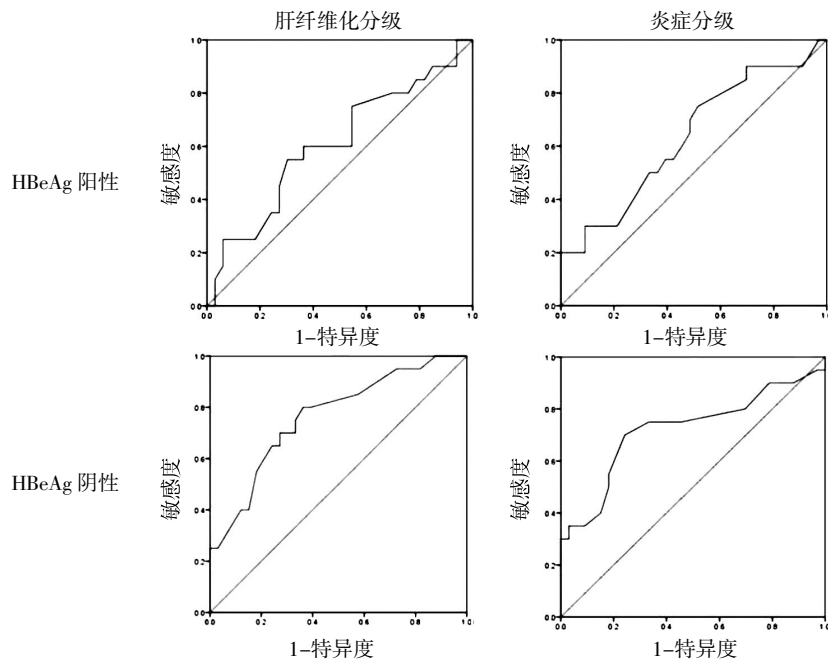


图1 HBeAg 阳性与阴性患者的 HBV RNA 对肝纤维化分级和炎症分级的 ROC 曲线

#### 2.4 HBeAg 阳性与阴性患者 HBV RNA 对肝纤维化分级和炎症分级的评价效能分析

分析 HBeAg 阳性与阴性患者的 HBV RNA 对肝纤维化分级和炎症分级进行评估,绘制 ROC 曲线。见图 1。在 HBeAg 阳性患者中,HBV RNA 评估肝纤维化分级和炎症分级的曲线下面积(AUC)分别为 0.633 和 0.606,特异度分别为 43.6%和 49.7%,敏感度为 51.5%和 47.3%( $P>0.05$ );在 HBeAg 阴性患者中,HBV RNA 评估肝纤维化分级和炎症分级的曲线下面积(AUC)分别为 0.721 和 0.763,特异度分别为 69.5%和 73.5%,敏感度为 73.8%和 75.4%( $P<0.05$ )。见表 4。

### 3 讨论

乙型肝炎病毒感染是导致慢性肝纤维化<sup>[5]</sup>、肝硬化<sup>[6]</sup>甚至肝癌<sup>[7]</sup>的主要病因之一,因此乙肝病毒感染后肝纤维化预防和病情评估十分重要。抗 HBV 治疗有效的标准是血清学的转换,其中 HBeAg 由阳转阴具有重要意义<sup>[8]</sup>。然而有研究发现,HBeAg 阴性患者仍可能继发肝纤维化或肝硬化,这是由于在长期 HBV 感染中,患者可能对野生型 HBV 复制的耐受性降低,进而导致 HBeAg 转阴,但 HBV DNA 可转化为 cccDNA,仍复制活跃<sup>[9]</sup>。乙肝肝纤维化是肝脏对因乙肝肝炎病毒

引起的慢性炎症损伤进行修复和愈合的结果,肝脏结构被破坏、改建中形成假小叶<sup>[10]</sup>,最终引起肝功能障碍、肝硬化和肝癌,因此乙肝病毒的长期活跃与肝纤维化密不可分。HBV RNA 作为 HBV 未经逆转录的前基因组,可有效反映乙肝患者肝细胞内 cccDNA 的水平和转录活性,因此可能成为乙肝疗效评价或乙肝肝纤维化预测的潜在指标<sup>[11]</sup>。

为明确 HBV RNA 对乙肝患者肝纤维化的作用,本研究根据 HBeAg 阳性/阴性将患者分为两组,首先比较两组间生化指标的差异,发现 HBeAg 阳性组 AST、ALT 和 HBV DNA 定量均显著高于 HBeAg 阴性组( $P<0.05$ ),但 HBV RNA 定量显著低于 HBeAg 阴性组( $P<0.05$ )。这种 HBV DNA 和 RNA 的差异型趋势的原因可能是 HBV DNA 在抗病毒治疗后可受到反转录抑制,HBeAg 由于耐受转阴,进而导致 HBV DNA 检测数值降低,但 HBV 仍以 cccDNA 的形式不断产生 HBV RNA 病毒样颗粒,因此 HBeAg 阴性患者的 HBV RNA 仍居高不下<sup>[12]</sup>。彭亚梦等<sup>[13]</sup>研究发现,HBeAg 阳性/阴性的 HBV DNA 与 HBV RNA 水平存在较大差异,HBeAg 是 CHB 患者血清 HBV RNA 水平的影响因素,但 HBeAg 与 HBV DNA 不相关,提示相较于 HBV DNA,HBV RNA 能更好地反映 HBeAg 的转阴情况。

本研究为探讨 HBV RNA 在 HBeAg 阳性/阴性情况下对乙肝相关肝纤维化的影响,比较 HBV RNA 阳性组和阴性组间 AST、ALT、HBV DNA、肝纤维化分级、炎症分级和肝脏储备能力的差异,发现 HBeAg 阳性/阴性情况下,HBV RNA 阳性组的肝纤维化分级、炎症分级和 Child-Pugh 分级均显著高于 HBV RNA 阴性组,提示 HBV RNA 可能与乙肝肝纤维化存在相关性。之后通过多因素 Logistic 回归分析发现,HBeAg 阳性患者的肝纤维化分级、炎症分级和 Child-Pugh 分级是 HBV RNA 的独立危险因素;HBeAg 阴性患者的 AST、ALT、HBV DNA 阳性率、肝纤维化分级、炎症分级和 Child-Pugh 分级是 HBV RNA 的独立危险因素。最后通过 ROC 曲线对 HBV RNA 预测肝纤维化进行研究发现,HBV RNA 对 HBeAg 阴性患者肝纤维化的预测特异度和敏感度较好,提示 HBV RNA 对乙肝患者的肝纤维化具有评估作用,尤其是在 HBeAg 转阴的患者中,HBV RNA 的预测效能较高。这种情况的出现可能与乙肝的治疗方法有关,目前核苷类药物是乙肝活动期的主要治疗手段,其对 HBV DNA 的抑制作用十分明显,但对 cccDNA 作用有限,需要更长时间的持续用药。蒋贝等<sup>[14]</sup>研究认为,在 HBeAg 阴性患者中血清 HBV RNA 仅来源于 cccDNA 的直接转录,故较 HBV DNA 和 HBsAg 更能反映 cccDNA 水平或活性,因此可以作为 HBV 转录活性的评价指标。另一项研究认为,HBV RNA 持续阴性可作为部分治愈的依据,对预测停药后复发或病毒学反弹风险具有意义<sup>[15]</sup>。Liu 等<sup>[16]</sup>也认为 HBV RNA 可以反映肝纤维化程度,且具有较好的 HBV 转录活性评价效能,可以作为一种新的乙肝治疗停药指标。

综上所述,HBV RNA 与乙肝肝纤维化具有相关性,尤其是在 HBeAg 阴性患者中,HBV RNA 具有乙肝肝纤维化的较好预测效能,但本研究病例数较少,对于肝纤维化各期 HBV RNA 变化仍需进一步大样本量的前瞻性研究。

#### [参考文献]

[1] 牛兴杰,刘志慧,崔凤梅,等.相关炎症指标预测慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的价值[J].中华医院感染学杂志,2020,30(5):703-708.  
[2] 高伟,侯勇.肝脏硬度值检测诊断慢性乙型肝炎患者肝组织纤维化的效能分析[J].实用肝脏病杂志,2019,22

(5):652-655.  
[3] 常秀娟,李茵茵,杨斌,等.HBV 生物学特性与肝纤维化进展的关系[J].临床肝胆病杂志,2019,35(8):1834-1837.  
[4] 王贵强,王福生,庄辉,等.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].中国病毒病杂志,2020,10(1):1-25.  
[5] Lee HM,Banini BA. Updates on chronic HBV:Current challenges and future goals[J]. Curr Treat Options Gastroenterol,2019,17(2):271-291.  
[6] Wu T,Li J,Shao L,et al.Development of diagnostic criteria and a prognostic score for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Gut,2018,67(12):2181-2191.  
[7] Stourmaras E,Neokosmidis G,Stogiannou D,et al.Effects of antiviral treatment on the risk of hepatocellular cancer in patients with chronic viral hepatitis[J].Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018,30(11):1277-1282.  
[8] 王林,刘学恩,庄辉.乙型肝炎病毒核心相关抗原定量检测的临床意义[J].中国病毒病杂志,2019,9(1):24-32.  
[9] 周友乾,李翠.HBsAg 定量在核苷(酸)类似物个体化抗 HBV 治疗中的应用价值[J].临床肝胆病杂志,2019,35(8):1821-1823.  
[10] 樊政华,张伟辉.非编码 RNA 与肝纤维化的研究进展[J].医学综述,2019,25(11):2121-2127.  
[11] 于海滨,翟云,孙亚男,等.HBeAg 阴性及 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的临床特征比较[J].中国临床医生杂志,2017,45(2):35-38.  
[12] 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].中华肝脏病杂志,2017,25(2):105-110.  
[13] 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.  
[14] 蒋贝,刘畅,苏瑞,等.血清 HBV RNA 在 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者中的检测价值[J].中华肝脏病杂志,2019,27(9):668-672.  
[15] 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.  
[16] Liu S,Zhou B,Valdes JD, et al.Serum Hepatitis B virus RNA: A new potential biomarker for chronic Hepatitis B virus infection[J].Hepatology,2019,69(4):1816-1827.

(收稿日期:2020-10-30)