

# 核苷(酸)类似物治疗代偿期 乙型肝炎肝硬化患者血清 HBV RNA水平变化及临床意义

郭濛濛<sup>1</sup>, 赵红<sup>2</sup>, 谢雯<sup>2</sup> (1.首都医科大学附属北京地坛医院 急诊科, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

**摘要:** 目的 探讨核苷(酸)类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 治疗代偿期乙型肝炎肝硬化患者过程中患者血清HBV RNA水平变化及临床意义。方法 选择2012年7月至2014年6月首都医科大学附属北京地坛医院接受NAs治疗的51例代偿期乙型肝炎肝硬化的患者为研究对象, 分别检测治疗前及治疗182周时丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎病毒e抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg)、乙型肝炎病毒e抗体 (hepatitis B virus e antibody, HBeAb)、HBV DNA及血清HBV RNA水平, 采用Spearman相关分析血清HBV RNA水平与ALT、HBsAg、HBV DNA水平的相关性。结果 ①接受NAs治疗182周时, 血清ALT (中位数: 19.7 U/L vs 58.1 U/L)、AST (中位数: 20.9 U/L vs 47.0 U/L) 及HBsAg ( $3.13 \pm 0.43 \log_{10}$  IU/ml vs  $3.38 \pm 0.40 \log_{10}$  IU/ml) 水平较基线显著降低, 差异有统计学意义 ( $P$ 均 $< 0.05$ ), HBV DNA阴转率为93.62% (44/47)。②接受NAs治疗182周时血清HBV RNA水平与基线差异无统计学意义 [ $(3.86 \pm 1.07) \log_{10}$  IU/ml vs  $(4.22 \pm 1.28) \log_{10}$  IU/ml;  $t = 1.56$ ,  $P = 0.13$ ]。③治疗182周时, HBeAg未阴转组与阴转组 (中位数:  $3.2 \log_{10}$  IU/ml vs  $3.5 \log_{10}$  IU/ml)、HBeAg未发生血清学转换组与发生转换组 (中位数:  $3.2 \log_{10}$  IU/ml vs  $3.5 \log_{10}$  IU/ml) 间血清HBV RNA水平差异均无统计学意义 ( $P$ 均 $> 0.05$ )。④患者基线血清HBV RNA与ALT、HBsAg、HBV DNA水平均无相关性 ( $r = 0.14$ ,  $P = 0.36$ ;  $r = 0.05$ ,  $P = 0.75$ ;  $r = 0.05$ ,  $P = 0.77$ )。结论 血清HBV RNA水平变化在代偿期乙型肝炎肝硬化患者NAs抗病毒治疗效果评估及预测方面无明显意义。

**关键词:** 乙型肝炎肝硬化, 代偿期; 乙型肝炎病毒核糖核酸; 乙型肝炎病毒e抗原; 乙型肝炎病毒e抗原血清学转换

## Changes and clinical value of serum HBV RNA levels on patients with compensatory hepatitis B cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogues

Guo Mengmeng<sup>1</sup>, Zhao Hong<sup>2</sup>, Xie Wen<sup>2</sup> (1.Department of Emergency, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2.Department of Hepatopathy Center, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To investigate the changes and clinical value of serum HBV RNA levels on patients with compensatory hepatitis B cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogues (NAs). **Methods** A total of 51 patients with compensatory hepatitis B cirrhosis who received NAs treatment in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from July 2012 to June 2014 were selected. Alanine aminotransferase (ALT) level, aspartate aminotransferase (AST) level,

hepatitis B virus surface antigen (HBsAg), hepatitis B virus e antigen (HBeAg), hepatitis B virus e antibody (HBeAb), HBV DNA level and HBV RNA level were detected before and after 182 weeks of NAs treatment. Spearman correlation analysis was used to investigate the correlations between serum HBV RNA level and HBsAg, ALT level and HBV DNA level. **Results** ①The serum level of ALT (median: 19.7 U/L vs 58.1 U/L), AST (median: 20.9 U/L vs 47.0 U/L) and HBsAg ( $3.13 \pm 0.43 \log_{10}$  IU/ml vs  $3.38 \pm 0.40 \log_{10}$  IU/ml) of patients at 182 weeks after treatment reduced significantly compared with those of baseline, the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). The negative conversion rate of HBV DNA was 93.62% (44/47). ②There was no statistical difference in serum HBV RNA level of patients between baseline and 182 weeks after treatment [ $(3.86 \pm 1.07) \log_{10}$  IU/ml vs  $(4.22 \pm 1.28) \log_{10}$  IU/ml;  $t = 1.56$ ,  $P = 0.13$ ]. ③There was no statistically significant difference in serum HBV RNA level between patients with and without negative conversion of HBeAg (median:  $3.2 \log_{10}$  IU/ml vs  $3.5 \log_{10}$  IU/ml;  $P > 0.05$ ), and there was no statistically significant difference in serum HBV RNA level between HBeAg seroconversion group and non-seroconversion group (median:  $3.2 \log_{10}$  IU/ml vs  $3.5 \log_{10}$  IU/ml;  $P > 0.05$ ). ④There were no correlations between baseline serum HBV RNA level and ALT level, HBsAg, HBV DNA level of the patients ( $r = 0.14$ ,  $P = 0.36$ ;  $r = 0.05$ ,  $P = 0.75$ ;  $r = 0.05$ ,  $P = 0.77$ ). **Conclusions** The changes of serum HBV RNA level had no significance on evaluating or predicting the efficacy of NAs antiviral therapy in patients with compensatory hepatitis B cirrhosis.

**Key words:** Hepatitis B cirrhosis, compensatory; Hepatitis B virus ribonucleic acid; Hepatitis B virus e antigen; Hepatitis B virus e antigen seroconversion

肝硬化是目前全球肝脏相关疾病死亡的重要原因<sup>[1]</sup>。肝硬化分为代偿期和失代偿期两个病情进展阶段,失代偿期肝硬化患者5年生存率仅为14%~35%<sup>[2]</sup>,因此,控制代偿期肝硬化病情进展是提高患者生存率的重要措施之一。在我国,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续复制及感染是肝硬化形成的主要原因,而以共价闭合环状脱氧核糖核酸(covalently closed circular deoxyribonucleic acid, cccDNA)为模板逆转录生成前基因组核糖核酸(pregenomic ribonucleic acid, pgRNA)是HBV持续感染的关键因素<sup>[3]</sup>,故清除cccDNA是治疗乙型肝炎的关键<sup>[4,5]</sup>。但目前对cccDNA分析需依靠肝组织活检<sup>[6]</sup>,临床应用有一定局限性。目前已有研究指出,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者血清中存在的HBV RNA为pgRNA<sup>[7,8]</sup>,且多项研究显示接受一段时间核苷(酸)类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]治疗后CHB患者血清HBV RNA水平变化在病毒学应答及乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)发生阴转及血清学转换方面具有一定预测价值<sup>[9-12]</sup>。故血清HBV RNA水平或可作为反映肝组织内cccDNA活性及状态的替代指标之一<sup>[7,13]</sup>,从而对抗HBV感染疗效进行评估,但目前关于HBV RNA的相关研究均

在CHB患者中进行,暂无乙型肝炎肝硬化患者的相关研究,本研究旨在探究代偿期乙型肝炎肝硬化患者接受NAs抗病毒治疗过程中HBV RNA水平变化及临床意义。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2012年7月至2014年6月于首都医科大学附属地坛医院规律接受NAs药物治疗的代偿期乙型肝炎肝硬化的患者为研究对象开展横断面研究。纳入标准:①研究对象年龄16~70岁;②代偿期肝硬化诊断标准符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[14]</sup>;③临床资料完整;④对本研究内容知情,并能够配合完成相关指标检测。排除标准:①乙型肝炎肝硬化失代偿患者;②其他慢性肝病患者;③孕妇及哺乳期妇女;④合并恶性肿瘤、重要脏器严重疾病、精神疾病患者。基于上述入排标准确定51例病例为研究对象,其中9例接受拉米夫定(lamivudine, LAM)+阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil, ADV)治疗,42例接受恩替卡韦(entecavir, ETV)治疗。本研究经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准,批件文号:京地伦字(2012)10号,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 资料收集 收集患者于基线水平及治疗182周时在

首都医科大学附属地坛医院进行的丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）、HBV标记物[乙型肝炎病毒表面抗原（hepatitis B virus surface antigen, HBsAg）、HBeAg、乙型肝炎病毒e抗体（hepatitis B virus e antibody, HBeAb）]和HBV DNA（< 100拷贝/ml定为阴性）等相关检测结果及两个时间点的外周血标本。

**1.3 HBV RNA定量检测** 将外周血标本置于含有分离胶和抗凝剂的离心管中，以3000 r/min离心10 min（离心半径100 mm），取上层血清置于1.5 ml无菌EP管中，于-80℃冰箱保存。应用实时荧光定量聚合酶链反应（polymerase chain reaction, PCR）仪及相配套的试剂盒检测血清中HBV RNA水平<sup>[15]</sup>。本研究中HBV RNA水平相关检测均在北京热景公司进行，检测下限为300拷贝/ml。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 25.0进行数据分析。HBsAg、HBV RNA等正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 $t$ 检验，同组治疗前后比较采用配对 $t$ 检验，ALT、AST等非正态分布的计量资料以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示，两组间比较采用非参数检验；HBV DNA阴转率为计数资料，以例数和百分比表示，两组比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验。相关性采用Spearman相关系数法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 NAs治疗前后患者ALT、AST及HBsAg变化** 患者治疗182周时ALT、AST、HBsAg水平均较基线水平显著降低，差异有统计学意义（ $P$ 均 $< 0.05$ ），见表1。

**2.2 NAs治疗前后患者血清HBV RNA变化** 患者治疗

182周时HBV RNA水平均较基线水平未见明显改变 [ $(3.86 \pm 1.07) \log_{10} \text{ IU/ml}$  vs  $(4.22 \pm 1.28) \log_{10} \text{ IU/ml}$ ]，差异无统计学意义（ $t = 1.56$ ,  $P = 0.13$ ）。

**2.3 治疗前后HBV DNA阴转率及血清HBV RNA水平变化** 入组的51例患者中有47例HBV DNA水平高于检测上限，接受NAs药物治疗182周后，有44例发生HBV DNA阴转，阴转率为93.62%（44/47），该47例患者治疗前后HBV DNA水平低于检测下限人数占比差异有统计学意义（ $\chi^2 = 33.36$ ,  $P < 0.001$ ），但其治疗前后HBV RNA水平未见明显改变 [ $(4.07 \pm 1.38) \log_{10} \text{ IU/ml}$  vs  $(3.85 \pm 1.06) \log_{10} \text{ IU/ml}$ ;  $t = 0.99$ ,  $P = 0.33$ ]。

**2.4 HBeAg未阴转组及HBeAg阴转组间患者治疗前后血清HBV RNA水平差异** 入组的51例患者中有33例基线HBeAg阳性，接受NAs药物治疗182周后，有13例发生HBeAg阴转（39.39%，13/33）。在基线及治疗182周时，HBeAg阴转组与HBeAg未阴转组患者血清HBV RNA水平均无统计学差异（ $P$ 均 $> 0.05$ ）。见表2。

**2.5 发生HBeAg血清学转换组及未发生HBeAg血清学转换组患者治疗前后血清HBV RNA水平差异** 33例基线HBeAg阳性患者接受NAs药物治疗182周后，共10例发生了血清学转换。在基线及治疗182周时，发生HBeAg血清学转换组与未发生HBeAg血清学转换组血清HBV RNA水平均无统计学差异（ $P$ 均 $> 0.05$ ）。见表3。

**2.6 血清HBV RNA水平与ALT、HBsAg及HBV DNA水平的相关性分析** 在基线水平，患者血清HBV RNA与ALT、HBsAg、HBV DNA水平均无相关性（ $P$ 均 $> 0.05$ ）。见表4。

表1 代偿期乙型肝炎肝硬化的患者基线及NAs治疗182周时血清ALT、AST、HBsAg水平

时间	ALT [ $M(p_{25}, p_{75})$ , U/L]	AST [ $M(p_{25}, p_{75})$ , U/L]	HBsAg ( $\bar{x} \pm s$ , $\log_{10} \text{ IU/ml}$ )
基线	58.1 (35.6, 230.3)	47.0 (28.6, 130.8)	3.38 $\pm$ 0.40
治疗182周	19.7 (14.4, 27.4)	20.9 (17.6, 24.6)	3.13 $\pm$ 0.43
统计量值	$U = 276.0$	$U = 240.5$	$t = 3.34$
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

表2 HBeAg未阴转组和HBeAg阴转组基线HBeAg阳性代偿期乙型肝炎肝硬化患者治疗前后HBV RNA水平（ $\log_{10} \text{ IU/ml}$ ）

组别	例数	基线 ( $\bar{x} \pm s$ )	治疗182周 [ $M(p_{25}, p_{75})$ ]
HBeAg未阴转组	20	4.7 $\pm$ 1.4	3.2 (2.9, 4.2)
HBeAg阴转组	13	4.0 $\pm$ 0.9	3.5 (3.1, 4.1)
统计量值		$t = 1.41$	$U = 129.00$
$P$ 值		0.17	0.97

表3 未发生HBeAg血清学转换组和发生HBeAg血清学转换组基线HBeAg阳性代偿期乙型肝炎肝硬化患者治疗前后HBV RNA水平 ( $\log_{10}$  IU/ml)

组别	例数	基线 ( $\bar{x} \pm s$ )	治疗182周 [ $M (p_{25}, p_{75})$ ]
未发生HBeAg血清学转换组	23	4.7 $\pm$ 1.3	3.3 (3.1, 4.1)
发生HBeAg血清学转换组	10	3.9 $\pm$ 0.9	3.5 (3.0, 4.6)
统计量值		$t = 1.53$	$U = 112.00$
$P$ 值		0.14	0.91

表4 代偿期乙型肝炎肝硬化患者基线血清HBV RNA与ALT、HBsAg、HBV DNA水平的相关性

项目	$r$ 值	$P$ 值
ALT	0.14	0.36
HBsAg	0.05	0.75
HBV DNA	0.05	0.77

### 3 讨论

最大限度地长期抑制HBV复制、延缓和减少肝硬化失代偿的发生、改善患者生命质量、延长生存时间是目前抗HBV治疗目的之一。NAs治疗具有起效迅速、服药方便、费用低等多种优势，且对于代偿期乙型肝炎肝硬化患者，相较于应用聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 需密切监测不良反应等措施，更推荐采用NAs进行长期抗病毒治疗<sup>[2]</sup>。因耐药问题，本研究应用的LAM联合ADV方案目前已不作为一线推荐，但该方案与ETV单药两种治疗方案均可较好地抑制病毒复制、改善肝功能及降低患者病死率<sup>[16-18]</sup>。

血清ALT、HBV DNA、HBeAg、HBsAg等是目前评估NAs治疗效果的常用指标，其中HBsAg水平定量是公认的最可靠的预测指标<sup>[19]</sup>，多项研究显示，治疗期间HBsAg水平下降程度及治疗结束时的低HBsAg水平和停用NAs后HBsAg发生阴转的可能性高度相关<sup>[20,21]</sup>。本研究结果显示，患者接受NAs治疗182周时，HBsAg水平较基线显著降低，ALT水平得到显著改善，且47例基线HBV DNA阳性患者经治疗后阴转率为93.62%，故入组患者NAs治疗效果较为理想。但在基线水平，血清HBV RNA水平与ALT、HBsAg、HBV DNA水平均无相关性，治疗182周时，整体血清HBV RNA水平及HBV DNA阴转患者血清HBV RNA水平较基线也均未见明显下降，提示长期治疗的代偿期乙型肝炎肝硬化患者血清HBV RNA水平可能在NAs抗病毒治疗效果的评估及预测方面无明显价值，Butler等<sup>[22]</sup>、Bommel等<sup>[23]</sup>及Wang等<sup>[24]</sup>的报道中也曾指出经长期NAs治疗的CHB患者血清HBV RNA水平与HBV DNA水平及肝组织内cccDNA水平不存在相关性，

Liao等<sup>[25]</sup>和Brakenhoff等<sup>[26]</sup>研究则提示长期接受NAs治疗的CHB患者中HBV RNA水平变化与HBsAg水平变化无相关性，均与本研究结果相似。进一步探究发现，基线水平HBeAg阳性患者发生HBeAg阴转组与未发生HBeAg阴转组、发生HBeAg血清学转换组与未发生HBeAg血清学转换组间血清HBV RNA水平均无统计学差异，提示血清HBV RNA水平变化与HBeAg状态无明显相关性，佐证了HBV RNA预测效果欠佳这一论点。

虽然HBV RNA相关研究越来越多，但目前关于HBV RNA预测价值和测定方法仍存在争议。首先，大部分包含HBV RNA在内的CHB相关生物标记物研究为回顾性研究，不同研究设定标准不同，故在评估HBV RNA在CHB治疗过程中预测价值方面存在一定局限性<sup>[27]</sup>；其次，目前市面上暂无统一的HBV RNA测量标准<sup>[28-30]</sup>，且其测量灵敏度亦有待提高<sup>[28]</sup>；另外，有研究还对HBV RNA检测纯度提出质疑：Niu等<sup>[31]</sup>指出CHB患者血液中可检测出乙型肝炎病毒X蛋白，这一结果对pgRNA测定是否有影响仍需进一步探究，且目前HBV RNA检测前需用DNA酶溶解HBV DNA，未被溶解的HBV DNA可能会造成HBV RNA检测水平误差<sup>[28]</sup>。

综上，长期治疗的代偿期乙型肝炎肝硬化患者血清HBV RNA水平变化在NAs治疗效果评估和预测方面无明显意义。但由于本研究样本量及选取治疗时间点较少，且HBV RNA检测技术有待完善，故存在一定局限性。后续应提高样本量，增加研究时间节点，优化HBV RNA检测方式，进一步探究血清HBV RNA水平在乙型肝炎患者不同病程中的变化特点，以期建立更优的抗HBV策略。

### 参考文献

- [1] 单嫻, 赵连晖, 马红, 等. 肝硬化的定义、病因及流行病学[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 14-16.
- [2] 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/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 5-27.
- [3] XIA Y, GUO H. Hepatitis B virus cccDNA: formation, regulation and therapeutic potential[J]. Antiviral Res, 2020, 180: 104824.

- [4] WEI L, PLOSS A. Mechanism of hepatitis B virus cccDNA formation[J]. *Viruses*,2021,13(8):1463.
- [5] WEI L, PLOSS A. Hepatitis B virus cccDNA is formed through distinct repair processes of each strand[J]. *Nat Commun*,2021,12(1):1591.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] GONÇALVES A, LEMENUEL-DIOT A, COSSON V, et al. What drives the dynamics of HBV RNA during treatment[J]. *J Viral Hepat*,2021,28(2):383-392.
- [9] WU Y, WEN J, TANG G, et al. On-treatment HBV RNA dynamic predicts entecavir-induced HBeAg seroconversion in children with chronic hepatitis B[J]. *J Infect*,2021,83(5):594-600.
- [10] WANG X, WANG Z, CHI X, et al. Efficacy of a combination of HBV RNA and HBeAg in predicting HBeAg seroconversion in patients treated with entecavir for 144 weeks[J]. *Int J Infect Dis*,2020,99:171-178.
- [11] LUO H, ZHANG X X, CAO L H, et al. Serum hepatitis B virus RNA is a predictor of HBeAg seroconversion and virological response with entecavir treatment in chronic hepatitis B patients[J]. *World J Gastroenterol*,2019,25(6):719-728.
- [12] SHAH P A, RAJAB I, CHOUDHRY S, et al. THU-222-The application of novel HBV pgRNA assay to predict HBeAg clearance on long-term nucleos(t)ide analogues[J]. *J Hepatol*,2019,70:e262.
- [13] HONG X, HU J. Serum HBV RNA composition dynamics as a marker for intrahepatic HBV cccDNA turnover[J]. *J Med Virol*,2020,92(8):935-937.
- [14] 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(2010年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2011,3(1):40-56.
- [15] 王扬, 廖昊, 邓中平, 等. 2种实时荧光定量聚合酶链式反应法检测 HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者血清HBV RNA的一致性分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2022,38(5):1035-1040.
- [16] LIU F, WANG X, WEI F, et al. Efficacy and resistance in de novo combination lamivudine and adefovir dipivoxil therapy versus entecavir monotherapy for the treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis[J]. *Virol J*,2014,11:59.
- [17] ZHANG Q, ZHANG L, XING Y, et al. Comparison of the 48-week efficacy of lamivudine plus adefovir or entecavir monotherapy in patients with HBeAg negative hepatitis following Lamivudine treatment failure[J]. *Acta Gastroenterol Belg*,2019,82(1):31-34.
- [18] LIAN J S, ZENG L Y, CHEN J Y, et al. De novo combined lamivudine and adefovir dipivoxil therapy vs entecavir monotherapy for hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(37):6278-6283.
- [19] KAO J H, JENG W J, NING Q, et al. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatol Int*,2021,15(4):833-851.
- [20] LIU J, LI T, ZHANG L, et al. The role of hepatitis B surface antigen in nucleos(t)ide analogues cessation among Asian patients with chronic hepatitis b: a systematic review[J]. *Hepatology*,2019,70(3):1045-1055.
- [21] PAPTAEODORIDI M, PAPTAEODORIDIS G. Emerging diagnostic tools to decide when to discontinue nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B[J]. *Cells*,2020,9(2):493.
- [22] BUTLER EK, 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.
- [23] VAN BÖMMEL F, DEICHSEL D, LOGLIO A, et al. FRI-212-HBV RNA can be detected more frequently than HBcrAg but decreases during long term treatment with nucleos (t)ide analogues up to 14 years in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2019,70:e487.
- [24] WANG J, DU M, HUANG H, et al. Reply to: "Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity": consistent loss of serum HBV RNA might predict the "para-functional cure" of chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*,2017,66(2):462-463.
- [25] LIAO H, LIU Y, LI X, et al. Monitoring of serum HBV RNA, HBcrAg, HBsAg and anti-HBc levels in patients during long-term nucleoside/ nucleotide analogue therapy[J]. *Antivir Ther*,2019,24(2):105-115.
- [26] BRAKENHOFF S M, de MAN R A, BOONSTRA A, et al. Hepatitis B virus RNA decline without concomitant viral antigen decrease is associated with a low probability of sustained response and hepatitis B surface antigen loss[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2021,53(2):314-320.
- [27] BERG T, LAMPERTICO P. The times they are a-changing - a refined proposal for finite HBV nucleos(t)ide analogue therapy[J]. *J Hepatol*,2021,75(2):474-480.
- [28] CHARRE C, LEVRERO M, ZOULIM F, et al. Non-invasive biomarkers for chronic hepatitis B virus infection management[J]. *Antiviral Res*,2019,169:104553.
- [29] BUTI M, RIVEIRO-BARCIELA M, RODRÍGUEZ-FRÍAS F, et al. Role of biomarkers in guiding cure of viral hepatitis B[J]. *Semin Liver Dis*,2020,40(1):49-60.
- [30] PAPTAEODORIDI M, PAPTAEODORIDIS G. Emerging diagnostic tools to decide when to discontinue nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B[J]. *Cells*,2020,9(2):493.
- [31] NIU C, LIVINGSTON C M, LI L, et al. The Smc5/6 complex restricts HBV when localized to nd10 without inducing an innate immune response and is counteracted by the HBV X protein shortly after infection[J]. *PLoS One*,2017,12(1):e0169648.

收稿日期: 2022-04-29

郭濛濛, 赵红, 谢雯, 等. 核苷(酸)类似物治疗代偿期乙型肝炎肝硬化患者血清HBV RNA水平变化及临床意义[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2023,15(3): 64-68.