

# HBV pgRNA联合HBcrAg对慢性乙型肝炎患者停药后复发的预测价值

周芳, 王永平, 欧阳宇 (中国人民解放军联勤保障部队第926医院 感染科, 云南 开远 661600)

**摘要:** 目的 分析乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 前基因组RNA (pregenomic RNA, pgRNA) 水平联合HBV核心相关抗原 (hepatitis B virus core-related antigen, HBcrAg) 定量对慢性乙型肝炎 (chronic viral hepatitis B, CHB) 患者停药后复发风险的预测价值。方法 选取中国人民解放军联勤保障部队第926医院2020年6月至2021年6月收治的113例CHB患者为研究对象, 所有患者均已给予足疗程的正规抗病毒治疗, 停药前均检测批pgRNA与HBcrAg。根据患者停药1年内复发情况分为复发组 (38例) 和未复发组 (70例), 比较两组患者的一般资料、肝功能、肾功能、甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP)、pgRNA及HBcrAg水平等指标。应用多因素Logistic回归分析CHB患者停药后复发的影响因素。应用受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析pgRNA联合HBcrAg对CHB患者停药后复发风险的预测价值。结果 复发组患者饮酒史比例 [47.37% (18/38) 比22.86% (16/70)]、AFP [ $(29.64 \pm 7.18) \mu\text{g/L}$  比  $(20.38 \pm 6.46) \mu\text{g/L}$ ]、pgRNA [ $(7.97 \pm 1.99) \text{lg拷贝/ml}$  比  $(4.97 \pm 1.24) \text{lg拷贝/ml}$ ] 和 HBcrAg [ $(7.04 \pm 1.76) \text{lg IU/ml}$  比  $(5.11 \pm 1.28) \text{lg IU/ml}$ ] 水平均显著高于未复发组 ( $P$ 均 $< 0.05$ )。多因素Logistic回归分析表明, 饮酒史 ( $OR = 5.354$ , 95%CI: 1.055~68.858,  $P = 0.046$ )、AFP ( $OR = 1.189$ , 95%CI: 1.036~1.468,  $P = 0.015$ )、pgRNA ( $OR = 1.047$ , 95%CI: 1.117~8.109,  $P = 0.007$ ) 和HBcrAg ( $OR = 2.152$ , 95%CI: 1.154~4.308,  $P = 0.021$ ) 是CHB患者停药后复发的独立危险因素。pgRNA与HBcrAg联合预测CHB患者停药后复发的ROC曲线下面积为0.954, 最佳截点为 $> 0.128$ , 此时敏感度为98.9%, 特异度为97.1%。结论 pgRNA和HBcrAg与CHB患者停药后复发风险密切相关, 早期监测两者水平有助于发现停药后复发高风险的患者, 早期调整治疗方案。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; HBV前基因组RNA; HBV核心相关抗原; 停药后复发

## Predictive value of HBV pgRNA combined with HBcrAg on the relapse of patients with chronic hepatitis B after drug withdrawal

Zhou Fang, Wang Yongping, Ouyang Yu (Department of Infectious, The 926th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Yunnan Kaiyuan 661600, China)

**Abstract: Objective** To analyze the predictive value of hepatitis B virus (HBV) pregenomic RNA (pgRNA) level combined with hepatitis B virus core-related antigen (HBcrAg) quantification on the relapse of patients with chronic viral hepatitis B (CHB) after drug withdrawal. **Methods** A total of 113 patients with CHB who were treated in the 926th Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force from June 2020 to June 2021 were involved. All patients had received a full course of formal antiviral therapy, pgRNA and HBcrAg were detected before drug withdrawal. Patients were divided into relapse

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.02.008

基金项目: 国家自然科学基金联合基金项目 (KY2020-911)

通信作者: 欧阳宇 Email: 40123955@qq.com

group (38 cases) and non-relapse group (70 cases) according to the recurrence situation within 1 year after drug withdrawal. General data, liver function, renal function, alpha-fetoprotein (AFP), pgRNA and HBcrAg of patients in two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of relapse in patients with CHB after drug withdrawal. Receiver operator characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of pgRNA combined with HBcrAg in predicting the relapse in patients with CHB after drug withdrawal. **Results** The proportion of alcohol consumption history [47.37% (18/38) vs. 22.86% (16/70)], AFP [ $(29.64 \pm 7.18) \mu\text{g/L}$  vs.  $(20.38 \pm 6.46) \mu\text{g/L}$ ], pgRNA [ $(7.97 \pm 1.99) \lg \text{ copy/ml}$  vs.  $(4.97 \pm 1.24) \lg \text{ copy/ml}$ ] and HBcrAg [ $(7.04 \pm 1.76) \lg \text{ IU/ml}$  vs.  $(5.11 \pm 1.28) \lg \text{ IU/ml}$ ] of patients in relapse group were significantly higher than those in non-relapse group (all  $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that alcohol consumption history ( $OR = 5.354$ , 95%CI: 1.055~68.858,  $P = 0.046$ ), AFP ( $OR = 1.189$ , 95%CI: 1.036~1.468,  $P = 0.015$ ), pgRNA ( $OR = 1.047$ , 95%CI: 1.117~8.109,  $P = 0.007$ ) and HBcrAg ( $OR = 2.152$ , 95%CI: 1.154~4.308,  $P = 0.021$ ) were independent risk factors for relapse in patients with CHB after drug withdrawal. The area under the ROC curve of pgRNA + HBcrAg for predicting the relapse of patients with CHB after drug withdrawal was 0.954, with an optimal cutoff point  $> 0.128$ , the sensitivity was 98.9% and the specificity was 97.1%. **Conclusions** pgRNA and HBcrAg were closely related to the relapse in CHB patients after drug withdrawal. Early monitoring of both levels was helpful to identify high risk of relapse in patients with CHB after drug withdrawal and early adjustment of treatment plan.

**Keywords:** Hepatitis B, chronic; HBV pregenomic RNA; Hepatitis B virus core-related antigen; Relapse after withdrawal

慢性乙型肝炎 (chronic viral hepatitis B, CHB) 是指由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 持续感染引起的肝慢性炎症性疾病<sup>[1,2]</sup>, 目前已成为一个全球性问题, 我国更是CHB高发地区<sup>[3]</sup>。CHB无法治愈, 需长期抗病毒治疗。抗病毒治疗是临床控制HBV感染、促进肝功能恢复、延缓肝硬化发生、减少并发症发生的最主要方法<sup>[3]</sup>。但目前CHB的停药复发率较高, 即使按照现行指南标准时间停药, 其复发率仍在20%~50%, 为患者自身和社会带来巨大压力<sup>[4,5]</sup>。肝内共价闭合环状DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 是CHB无法治愈和停药后复发的主要原因, 目前治疗CHB的药物均无法清除肝内cccDNA<sup>[6]</sup>。因此体内cccDNA水平是CHB患者停药及停药后复发的一个特异性标志物, 但由于cccDNA的监测需肝穿刺测定, 是有创检查, 临床上难以普及。寻找新型标志物一直是临床研究的热点内容。HBV前基因组RNA (pregenomic RNA, pgRNA) 是新兴的一种血清学标志物, pgRNA是肝内cccDNA转录形成的, 可在一定程度上反映肝内cccDNA水平<sup>[7]</sup>。有研究证明肝内cccDNA水平可反映停药后复发的风险<sup>[8]</sup>。HBV核心相关抗原 (hepatitis B virus core-related antigen,

HBcrAg) 与HBV cccDNA水平密切相关, 可导致HBV激活<sup>[9]</sup>。有研究显示HBcrAg水平与肝移植术后HBV复发有一定相关性<sup>[10]</sup>。但pgRNA与HBcrAg两者联合与停药后复发间相关性的研究较少。本研究分析了pgRNA与HBcrAg联合对CHB患者停药后复发风险的预测价值。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取2020年6月至2021年6月于中国人民解放军联勤保障部队第926医院收治的113例CHB患者为研究对象。纳入标准: ①符合CHB的诊断标准<sup>[11]</sup>, 均已接受规范化治疗; ②目前服药已足疗程, 符合停药标准<sup>[11]</sup>; 治疗后HBV DNA载量低于检测下限 ( $< 100 \text{ IU/ml}$ ) 且再经过间隔6个月的至少3次复查均低于检测下限、同时乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)  $< 3000 \text{ IU/ml}$ ; ③年龄在18~70岁; ④临床资料完整, 能够配合整个研究过程。排除标准: ①合并有酒精性肝病、脂肪性肝病、自身免疫性肝炎、原发性肝癌或其他肝脏疾病; ②肝硬化失代偿期; ③妊娠期或哺乳期妇女; ④合并有丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒或结核分枝杆菌等其他病毒或细菌感染; ⑤精神异常不能配合者; ⑥合并有恶性肿瘤、

自身免疫性疾病、严重的心脑血管疾病等;⑦原发性耐药或继发性耐药。本研究经医院伦理委员会批准通过,患者及家属已签署知情同意书。

**1.2 观察指标** 患者入组后详细询问其现病史、病程、既往史、饮酒史、家族史等,监测患者血压、心率,测量身高、体质量等,计算体重指数(body mass index, BMI)。所有患者均已进行规范化足疗程治疗,现已符合停药标准,嘱患者停用抗病毒药物。抽取停药第2日清晨空腹静脉血,用以检测血常规(白细胞、血小板计数)、肝功能[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)]、肾功能(尿素氮、肌酐)、葡萄糖、血脂(甘油三酯、胆固醇)、凝血功能(D-二聚体)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、HBsAg、pgRNA及HBcAg水平等。其中AFP的正常值范围为0~25  $\mu\text{g/L}$ ,如AFP超正常值上限,则需进行肝脏超声和磁共振成像明确是否有肝脏病变,并需每3个月复查1次甲胎蛋白了解是否继续升高,如有肝脏病变则排除该患者。应用荧光定量PCR仪(上海罗氏)进行血清HBV pg RNA水平的检测,严格按照HBV pgRNA试剂盒(美国Perkin Elmer)说明书进行操作。患者静脉血离心后取上清液中进行总HBV RNA提取,应用HBV反转录引物第一链DNA合成试剂盒(赛默费希尔科学公司),将样本进行反转录为cDNA。用HBV pgRNA上游和下游特异性引物进行PCR扩增,其上游引物序列为5'-GTG GTGACTTCTCTCAATTTTCTAG-3',下游引物序列为5'-TGAGGCATAGCAGCAGGATG-3'。扩增完成后用通用纯化和回收试剂盒(北京天根公司)进行PCR产物纯化,然后与质粒连接。连接后转化到Trans1-T1感受态细胞中并再次筛选。用TIANprep微型质粒试剂盒(北京天根公司生产)对质粒分离测序,制备出标准品( $1 \times 10^{10}$ 份数/ml),用荧光定量PCR仪进行血清pgRNA水平的检测。采用全自动免疫分析仪Lumipulse G1200(日本富士公司)检测HbcrAg水平,严格按HBcrAg定量检测试剂盒(日本Fujire-bio公司)说明书进行操作。取患者静脉血3 ml离心,抽上层血清,并用含表面活性剂的提取液处理,暴露出HBcrAg,用针对性共存抗体使HBcrAg失活后进行检测,其检测下限为2.0 lg IU/ml。

**1.3 随访及分组** 所有患者于门诊随访1年,派专人于门诊每2周随访1次,询问患者病情变化,每3个月检测1次肝功能和HBV DNA水平确定是否复发。

本次随访的终点事件为确诊CHB复发。根据随访期间CHB是否复发分为复发组和未复发组。CHB复发包括病毒学复发和临床复发:①病毒学复发指获得病毒学应答的患者停药后,间隔1个月2次检测HBV DNA均 $\geq 1000$  IU/ml;②临床复发指病毒学复发且ALT  $> 2$ 倍正常上限,并排除其他因素引起的ALT水平增高。当 $100 \text{ IU/ml} \leq \text{HBV DNA} \leq 1000 \text{ IU/ml}$ 时不列为CHB复发,继续观察并要求患者每月复查1次肝功能和HBV DNA等指标。

**1.4 统计学处理** 应用SPSS 20.0统计软件处理数据。年龄、pgRNA、HBcrAg等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验。性别、饮酒史等计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用Pearson  $\chi^2$ 检测和连续校正 $\chi^2$ 检测。应用多因素Logistic回归分析CHB患者停药后复发的影响因素,应用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析pgRNA联合HBcAg定量水平对CHB患者停药后复发的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 随访情况** 纳入研究的113例CHB患者中有5例在随访过程中失联,按病例脱落处理;剩余108例患者中有38例患者出现了停药后复发(复发组),70例患者未出现复发(未复发组),CHB患者停药后复发率为35.19%(38/108)。

**2.2 两组患者停药时一般资料** 两组患者停药时年龄、病程等一般资料差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ );但复发组患者饮酒史所占比例显著高于对照组( $\chi^2 = 6.860$ ,  $P = 0.009$ )。见表1。

**2.3 两组患者停药时实验室指标** 复发组患者AFP、pgRNA和HBcrAg水平均显著高于未复发组患者( $P$ 均 $< 0.05$ ),两组葡萄糖、胆固醇等差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),见表2。

**2.4 影响CHB患者停药后复发的多因素Logistic回归分析** 多因素Logistic回归分析表明,AFP( $OR = 1.189$ , 95%CI: 1.036~1.468,  $P = 0.015$ )、pgRNA( $OR = 1.047$ , 95%CI: 1.117~8.109,  $P = 0.007$ )、HBcrAg( $OR = 2.152$ , 95%CI: 1.154~4.308,  $P = 0.021$ )和饮酒史( $OR = 5.354$ , 95%CI: 1.055~68.858,  $P = 0.046$ )是CHB患者停药后复发的独立危险因素,见表3。

**2.5 各因素对CHB患者停药后复发的预测价值** ROC曲线表明,pgRNA + HBcrAg联合预测CHB患者停药后复发ROC曲线下面积为0.954,高于AFP(0.850)、pgRNA(0.917)、HBcrAg(0.783)、

表 1 复发组和未复发组 CHB 患者停药时一般资料

项目	复发组 (38例)	未复发组 (70例)	统计量值	P值
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	42.63 $\pm$ 9.78	43.04 $\pm$ 8.95	$t = 0.220$	0.826
男/女 [例 (%) ]	22 (57.89) /16 (42.11)	34 (48.57) /36 (51.43)	$\chi^2 = 0.858$	0.354
病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	5.13 $\pm$ 1.27	4.88 $\pm$ 1.21	$t = 1.008$	0.316
应用抗病毒药物时间 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	5.02 $\pm$ 0.85	5.15 $\pm$ 0.91	$t = 0.513$	0.610
HBV DNA < 100 IU/ml持续时间 ( $\bar{x} \pm s$ , 月)	7.89 $\pm$ 1.43	8.03 $\pm$ 1.50	$t = 0.471$	0.639
HBsAg < 3000 IU/ml持续时间 ( $\bar{x} \pm s$ , 月)	6.46 $\pm$ 1.15	6.54 $\pm$ 1.27	$t = 0.323$	0.747
合并肝硬化 [例 (%) ]	3 (7.89)	5 (7.14)	$\chi^2 = 0.000^*$	1.000
收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg <sup>a</sup> )	124.64 $\pm$ 12.63	125.21 $\pm$ 11.93	$t = 0.232$	0.817
舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg <sup>a</sup> )	76.13 $\pm$ 9.42	75.71 $\pm$ 9.38	$t = 0.222$	0.825
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.08 $\pm$ 1.17	22.83 $\pm$ 1.20	$t = 1.043$	0.299
伴高血压 [例 (%) ]	6 (15.79)	10 (14.29)	$\chi^2 = 0.044$	0.834
伴高脂血症 [例 (%) ]	10 (26.32)	18 (25.71)	$\chi^2 = 0.005$	0.946
伴冠心病 [例 (%) ]	4 (10.53)	8 (11.43)	$\chi^2 = 0.000$	1.000
伴糖尿病 [例 (%) ]	2 (5.26)	4 (5.71)	$\chi^2 = 0.000^*$	1.000
饮酒史 [例 (%) ]	18 (47.37)	16 (22.86)	$\chi^2 = 6.860^*$	0.009
CHB家族史 [例 (%) ]	10 (26.32)	20 (28.57)	$\chi^2 = 0.062$	0.803
HBV基因型 [例 (%) ]				
B型	14 (36.84)	32 (45.71)	$\chi^2 = 1.159$	0.560
C型	16 (42.11)	28 (40.00)		
其他	8 (21.05)	10 (14.29)		
抗病毒药物种类 [例 (%) ]				
恩替卡韦	20 (52.63)	42 (60.00)	-	0.844
替诺福韦	4 (10.53)	6 (8.57)		
拉米夫定	12 (31.58)	20 (28.57)		
替比夫定	2 (5.26)	2 (2.86)		

注: <sup>a</sup>1 mmHg = 0.133 kPa; \* 采用连续校正  $\chi^2$  检验, “-” 采用 Fisher 确切概率法。

表 2 复发组和未复发组 CHB 患者停药时实验室指标 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	复发组 (38例)	未复发组 (70例)	t值	P值
葡萄糖 (mmol/L)	5.11 $\pm$ 0.74	5.09 $\pm$ 0.68	0.141	0.888
甘油三酯 (mmol/L)	1.65 $\pm$ 0.53	1.71 $\pm$ 0.52	0.569	0.571
胆固醇 (mmol/L)	5.80 $\pm$ 1.35	5.67 $\pm$ 1.26	0.499	0.619
ALT (U/L)	12.27 $\pm$ 2.43	11.89 $\pm$ 2.51	0.760	0.449
AST (U/L)	15.02 $\pm$ 2.74	14.92 $\pm$ 3.03	0.169	0.866
血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	180.37 $\pm$ 30.41	181.25 $\pm$ 31.14	0.141	0.888
白细胞 ( $\times 10^9/L$ )	6.16 $\pm$ 1.37	5.93 $\pm$ 1.42	0.814	0.418
肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	68.79 $\pm$ 9.74	69.09 $\pm$ 10.07	0.150	0.881
尿素氮 (mmol/L)	5.91 $\pm$ 0.92	6.10 $\pm$ 1.04	0.943	0.348
D-二聚体 (mg/L)	0.27 $\pm$ 0.07	0.28 $\pm$ 0.09	0.594	0.554
HBsAg (lg IU/ml)	2.87 $\pm$ 0.27	2.77 $\pm$ 0.25	1.930	0.056
AFP ( $\mu\text{g/L}$ )	29.64 $\pm$ 7.18	20.38 $\pm$ 6.46	6.839	< 0.001
pgRNA (lg拷贝/ml)	7.97 $\pm$ 1.99	4.97 $\pm$ 1.24	9.644	< 0.001
HBcrAg (lg IU/ml)	7.04 $\pm$ 1.76	5.11 $\pm$ 1.28	6.536	< 0.001

饮酒史 (0.702) 单独预测的ROC曲线下面积, 但与 AFP、pgRNA、HBcrAg 差异无统计学意义 ( $z$  值分别为 1.456、0.992、2.611,  $P$  值分别为 0.146、0.321、

0.090), 与饮酒史差异有统计学意义 ( $z = 2.593$ 、 $P = 0.009$ )。其中联合诊断的最佳截点为  $> 0.128$ , 此时敏感度为 98.9%, 特异度为 97.1%。见图 1。

表 3 影响 CHB 患者停药后复发的多因素 Logistic 回归分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
AFP	1.207	0.092	5.568	0.015	1.189	1.036~1.468
pgRNA	1.163	0.586	4.670	0.007	1.047	1.117~8.109
HBcrAg	2.086	0.345	5.181	0.021	2.152	1.154~4.308
饮酒史	2.592	1.294	4.012	0.046	5.354	1.055~68.858

表 6 各影响因素对 CHB 患者停药后复发的预测价值

检验变量	曲线下面积	标准误	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
AFP	0.850	0.052	0.023	0.727~0.933
pgRNA	0.917	0.037	0.004	0.810~0.975
HBcrAg	0.783	0.071	0.035	0.650~0.884
饮酒史	0.702	0.067	0.042	0.562~0.818
pgRNA + HBcrAg联合诊断	0.954	0.028	0.001	0.823~0.981

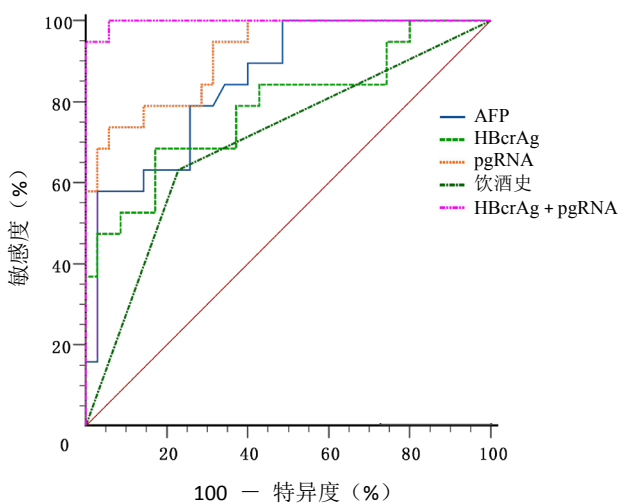


图 1 各影响因素预测 CHB 患者停药后复发的 ROC 曲线

3 讨论

目前全球约有2.4亿HBV感染者<sup>[12]</sup>，我国HBV感染者超过9000万<sup>[13]</sup>。CHB无法治愈，需长期进行抗病毒治疗，目前常用的药物为核苷（酸）类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]，其通过抑制HBV逆转录降低血液中HBV DNA水平<sup>[14]</sup>。但NAs不能完全清除肝细胞内的cccDNA，使得患者一直有HBV的持续感染，停药后易复发<sup>[15]</sup>。Chang等<sup>[4]</sup>对77例CHB患者的研究表明，32.5%的患者停用NAs后出现了复发。如何早期发现停药后复发的高危患者、降低CHB患者停药复发率一直是临床研究的热点内容。pgRNA可反映cccDNA的遗传组成和活性，与持续性病毒感染和复发相关；而HBcrAg作为肝脏中cccDNA含量的替代标志物，监测pgRNA和HBcrAg可预测抗病毒治疗疗效及远期结局<sup>[17-19]</sup>，但

较少有研究报道两者联合诊断对停药后复发的预测价值。

我国CHB患者较多，由于治疗不规范及长期用药患者依从性差，我国CHB患者停药后复发率一直较高<sup>[20]</sup>。本研究中CHB患者停药后复发率为35.19%（38/108），与我国CHB患者停药后复发率20%~50%相符<sup>[13]</sup>。寻找预测CHB患者停药后复发风险的危险因素对控制HBV感染、降低CHB停药后复发率有重要意义<sup>[21]</sup>。本研究中复发组患者有饮酒史比例、AFP、pgRNA和HBcrAg水平均高于未复发组，提示上述指标与CHB患者停药后复发密切相关。酒精可导致肝损伤，主要机制包括酒精的代谢产物乙醛和其加成物对肝脏的损伤、脂肪变和氧应激损伤及酒精导致肠道微生物紊乱引起的肝脏相关损伤<sup>[22]</sup>。酒精对CHB患者的影响主要是酒精和HBV可通过部分共同通路各自发挥作用造成肝损伤，两者可互相加强肝损伤作用。另一方面是酒精与HBV感染直接相互影响，有研究表明酒精能加速HBV在肝脏内的转录复制并放大HBV对肝脏的损害作用<sup>[23]</sup>。AFP是诊断肝癌的生物标志物<sup>[24]</sup>，主要在胎儿肝脏中合成，而当肝细胞发生癌变时，其合成增加，提示肝细胞损伤明显增加、肝功能下降，对HBV的抑制作用减弱，更易出现停药后复发。HBV pgRNA是由cccDNA直接转录产生，而HBcrAg是HBV衣壳的主要结构蛋白，在完整的HBV Dane颗粒中表达，血清HBcrAg含量与cccDNA的转录水平及活性有较高相关性<sup>[25]</sup>。pgRNA和HBcrAg均可反映肝细胞内cccDNA的含量和活性<sup>[26]</sup>。两者水平越高，肝细胞内cccDNA含量越高，患者越易出现HBV的再复制，引起停药后复发<sup>[27]</sup>。

多因素Logistic回归分析表明饮酒史、AFP、pgRNA和HBcrAg是CHB患者停药后复发的独立危险因素。饮酒可加重HBV对肝脏的损伤作用,同时增强HBV的再复制,导致患者复发。而血清中AFP、pgRNA和HBcrAg水平越高,CHB患者肝损伤越严重,肝细胞内HBV活性越大,越易出现病毒再复制。ROC曲线表明pgRNA和HBcrAg联合对CHB患者停药后复发的诊断价值较高(ROC曲线下面积为0.954)。莫金英等<sup>[28]</sup>研究也表明HBV pgRNA和HBsAg表达水平越高,CHB患者停药后越易复发,HBV pgRNA阳性和HBsAg > 1000 IU/ml是CHB患者停药后复发的独立危险因素,与本研究结果类似。但由于本研究是单中心研究且样本量小,而HBV患者分布有一定地区差异,结果可能有一定偏差,且缺少对预后的长期观察。后续需要进行多中心、大样本、长随访时间研究进行进一步分析。

综上所述,pgRNA和HBcrAg与CHB患者停药后复发风险密切相关,早期监测两者水平有助于发现停药后复发高风险的患者,以便及时调整治疗方案。

#### 参考文献

- [1] LIN N, YE A, LIN J, et al. Diagnostic value of detection of pregenomic RNA in sera of hepatitis B virus-infected patients with different clinical outcomes[J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(2): e01275-e01219.
- [2] 刘津津, 张梦阳, 孙亚滕, 等. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗适应证的变迁[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1299-1303.
- [3] 谢知兵, 周建亮, 于红缨, 等. 乙型肝炎病毒前基因组RNA检测在乙型肝炎治疗中的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(5): 693-697.
- [4] CHANG W Y, CHIU Y C, CHIU F W, et al. High risk of clinical relapse in patients with chronic hepatitis B virus infection after cessation of prophylactic antiviral therapy for rituximab-containing chemotherapy[J]. J Infect Dis, 2020, 222(8): 1345-1352.
- [5] FAN R, ZHOU B, XU M, et al. Association between negative results from tests for HBV DNA and RNA and durability of response after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 719-727.
- [6] 袁宇慧. 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[J]. 中国现代医生, 2021, 59(8): 1-5.
- [7] 孙华宝, 李美琦, 赖启南, 等. 血清HBV RNA定量检测在慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗中临床研究[J]. 实验与检验医学, 2022, 40(3): 306-309.
- [8] 张琪, 王余彦, 秦波. 血清HBV RNA预测慢性乙型肝炎患者停药后复发的meta分析[J]. 肝脏, 2022, 27(6): 647-651.
- [9] 马海霞, 赵丽萍, 陈文洁, 等. 不同临床结果的乙型肝炎病毒感染患者血清前基因组RNA检测的诊断价值[J]. 肝脏, 2021, 26(10): 1150-1153.
- [10] 米克热尼沙·艾海提, 哈肖别克·卡斯木. 肝移植术后乙型肝炎核心相关抗原水平对乙型肝炎病毒复发的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(12): 1266-1269.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] WU Y, WANG X, LIN X, et al. Quantitative of serum hepatitis B core antibody is a potential predictor of recurrence after interferon-induced hepatitis B surface antigen clearance[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(2): 238-244.
- [14] 谢艳迪, 封波, 饶慧瑛. 《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(7): 1553-1559.
- [15] 陈靖麒, 祁玮, 胡明乐, 等. HBV前基因组RNA水平与慢性乙型肝炎患者停药后复发风险的相关性[J]. 肝脏, 2022, 27(4): 413-417, 425.
- [16] 王颖, 赵奎, 秦建忠. HBV cccDNA、HBsAg、HBV pgRNA联合检测对恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎效果的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(5): 1008-1013.
- [17] 冉紫晶, 叶青, 赵敏, 等. HBV相关性肝脏疾病患者血清乙型肝炎核心相关抗原检测的临床应用研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(15): 111-115.
- [18] 徐国球, 李平生, 吴细妹. 乙型肝炎病毒前基因组RNA评估恩替卡韦治疗乙型肝炎E抗原阳性慢性乙型肝炎疗效的价值[J]. 大医生, 2023, 8(1): 111-113.
- [19] 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.
- [20] 王鲜茹, 胡新俊, 王雪茹, 等. 慢性HBV感染者血清HBV pgRNA、HBV-LP表达与肝脏纤维化程度的相关性研究[J]. 国际病毒学杂志, 2021, 28(2): 149-153.
- [21] 曾伊凡, 王传敏, 何雨倩, 等. 经核苷(酸)类似物治疗的慢性乙型肝炎患者血清乙型肝炎病毒前基因组RNA的临床意义[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(11): 751-754.
- [22] 零小樟, 王荣明, 苏明华, 等. 慢性乙型肝炎患者核苷酸类似物治疗中动态监测血清乙型肝炎病毒前基因组RNA的临床意义[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(5): 404-408.
- [23] 严景全, 王春玲, 刘娟, 等. 血清乙型肝炎病毒前基因组RNA水平对核苷(酸)类似物初治的慢性乙型肝炎患者疗效预测价值[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(1): 22-25.
- [24] 曾伊凡, 王传敏, 陈悦. 血清HBV前基因组RNA的研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(2): 185-187.
- [25] 陈来印, 齐聪幸, 安伟娜, 等. HBeAg阳性CHB患者恩替卡韦治疗中HBcrAg水平变化及其对疗效预测价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(2): 50-56.
- [26] 刘志礼, 宜建英, 张星鑫, 等. HBV相关肝细胞癌的血液生物标志物研究进展[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(20): 3456-3459.
- [27] 张诗璇, 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.
- [28] 莫金英, 余希, 周静, 等. HBV pgRNA对慢性乙型肝炎患者停药后病毒学复发的预测价值研究[J]. 中国当代医药, 2022, 29(25): 49-53.

收稿日期: 2023-03-11

周芳, 王永平, 欧阳宇. HBV pgRNA联合HBcrAg对慢性乙型肝炎患者停药后复发的预测价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(2): 42-47.