

· 研究进展 ·

乙型肝炎病毒标志物的临床意义及研究进展

郝晓甜, 周海卫* (中国食品药品检定研究院, 国家药品监督管理局医疗器械质量研究与评价重点实验室, 国家药品监督管理局体外诊断试剂质量研究与评价重点实验室, 北京 100050)

摘要: 乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (Hepatitis B Virus, HBV) 感染引起的一种严重危害人类健康的传染病。HBV 感染呈世界性流行, 造成严重的公共卫生问题。目前, 随着疫苗的接种及抗病毒药物的治疗降低了 HBV 的感染, 但 HBV 的消除仍是一大难题。HBV 标志物是诊断 HBV 感染、观察疾病进展以及评估抗病毒治疗效果的最主要检测指标。临床上, HBV 标志物主要包括传统血清学标志物和病毒学标志物以及新型标志物。近年来出现的新型标志物能更准确地评估 HBV 感染的活性和抗病毒治疗效果, 对慢性乙型肝炎的治疗监测具有重要价值。本文就 HBV 标志物尤其是新型标志物的临床意义及研究进展进行综述, 旨在为 HBV 的精准诊断、治疗以及临床预后等提供参考。

关键词: 乙型肝炎病毒; 血清学标志物; 病毒学标志物; 新型标志物

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)09-1086-007

doi:10.16153/j.1002-7777.20240471

Clinical Significance and Research Progress of Hepatitis B Virus Markers

Hao Xiaotian, Zhou Haiwei* (National Institutes for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Medical Devices, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of In Vitro Diagnostics, Beijing 100050, China)

Abstract: Hepatitis B is a contagious disease that poses a severe threat to human health, caused by the infection of the Hepatitis B Virus (HBV). HBV infection is a prevalent worldwide, resulting in significant public health issues. Currently, with the administration of vaccines, and the treatment of antiviral drugs, the infection rate of HBV has been reduced. However, the eradication of HBV remains a major challenge. HBV markers are the primary indicators for diagnosing HBV infection, monitoring the progression of the disease, and evaluating the efficacy of antiviral treatment. Clinically, HBV markers mainly include traditional serological markers, virological markers, and new markers. In recent years, new markers have been developed which can more accurately evaluate the activity of HBV infection and the efficacy of antiviral therapy, and are of great value in monitoring the treatment of chronic hepatitis B. In this paper, the clinical significance and research progress of HBV markers, especially new markers, are reviewed, in order to provide references for accurate diagnosis, treatment and clinical prognosis of HBV.

Keywords: Hepatitis B Virus; serological markers; virological markers; new markers

乙型肝炎病毒 (Hepatitis B Virus, HBV) 属于嗜肝DNA病毒科 (Hepadnaviridae) 正嗜肝DNA病毒属 (*Orthohepadnavirus*)，是引起乙型肝炎的病原体^[1]。HBV基因组全长约3.2 kb，为部分双链环状DNA^[2]。HBV主要通过血液、母婴和性接触三种途径传播，在我国以母婴传播为主^[3]。HBV感染呈世界性流行^[4]，据报道全球约有2.96亿慢性HBV感染者，每年约有100万人死于HBV相关疾病，造成严重的公共卫生问题^[5]。HBV感染后引起肝脏损害，表现为急性乙型肝炎、慢性乙型肝炎 (Chronic Hepatitis B, CHB) 以及HBV携带者^[6]。CHB患者如果没有得到及时有效的抗病毒治疗，可能会发展为肝硬化、肝衰竭，甚至是肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC)^[7]。目前，主要有核苷 (酸) 类似物 [Nucleos(t)ide Analogues, NAs] 及干扰素 α (Interferon- α , IFN- α) 两种抗病毒治疗药物用于CHB的治疗。因此，及时准确地诊断和监测HBV感染以及抗病毒治疗效果对于乙型肝炎的防治极为重要。目前，临床上HBV标志物主要包括传统血清学标志物和病毒学标志物以及新型标志物。本文就HBV标志物尤其是新型标志物的临床意义及研究进展进行综述。

1 HBV血清学标志物

HBV血清学标志物是乙型肝炎实验室诊断及流行病学调查最常用的检测指标，主要依靠免疫学方法进行检测。HBV血清学标志物包括乙型肝炎表面抗原 (Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg)、表面抗体 (Hepatitis B Surface Antibody, HBsAb)、e抗原 (Hepatitis B e Antigen, HBeAg)、e抗体 (Hepatitis B e Antibody, HBeAb) 及核心抗体 (Hepatitis B Core Antibody, HBcAb) (俗称乙肝五项) 等。早期的乙肝五项为定性检测，结果显示为指标的阴性和阳性，目前已有定量检测试剂盒，可以监测到这些指标的定量水平变化^[8]。

1.1 乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)

HBsAg为HBV的外膜蛋白，是感染HBV的标志，HBsAg不含核酸，不反映病毒是否复制^[9]。HBsAg可由HBV闭合环状DNA (Covalently Closed Circular DNA, cccDNA) 转录的mRNA翻译而来，也可由整合人类宿主基因组的HBV DNA序列转录翻译产生，是HBV血源筛查及实验室诊断的关键指标^[10]。HBsAg在感染后1~12周出现，若阳性超过6

个月为慢性感染^[11]。近年来，HBsAg定量检测已在临床中被广泛应用，检测方法主要为化学发光法，一般认为浓度 $\geq 0.5 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为阳性^[12]。HBsAg定量水平能反映疾病分期和疾病进展风险^[13]，也可评价NAs及IFN- α 的抗病毒治疗效果^[14]。

1.2 乙型肝炎表面抗体 (HBsAb)

HBsAb是HBsAg刺激机体产生的一种特异性中和抗体，浓度 $\geq 10 \text{ mIU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 表示具有免疫力^[15]。HBsAb常出现于乙型肝炎康复期或者接种疫苗后，是机体对HBV感染产生免疫力的重要指标，具有清除HBV、防止再感染的作用^[16]。

1.3 乙型肝炎e抗原 (HBeAg)

HBeAg是HBV的核心部分，为HBV复制的重要指标。HBeAg通常在急性HBV感染早期出现，与HBV DNA有良好的相关性^[17]。HBeAg阳性表明HBV处于病毒复制活跃期，并有较强的传染性，若持续阳性提示HBV在体内易反复活动，预后较差^[18]。研究表明，HBeAg定量检测在临床诊疗中对于评估CHB的治疗反应和预测治疗效果具有重要意义，特别是在使用IFN- α 治疗时，定量结果可作为HBeAg血清学转换的预测指标^[19]。

1.4 乙型肝炎e抗体 (HBeAb)

HBeAb是HBeAg刺激机体产生的一种非保护性抗体，对清除HBV有一定的作用。HBeAb一般在HBeAg转阴后出现，HBeAg消失和HBeAb出现被认为是传染性减弱，病情趋向好转的特征，但并不意味着HBV DNA停止复制或者传染性消失，应结合HBV DNA进行综合分析^[20]。

1.5 乙型肝炎核心抗体 (HBcAb)

乙型肝炎核心抗体 (Hepatitis B Core Antibody, HBcAb) 是HBV的衣壳蛋白，不能在血清中直接检出。机体针对HBcAg产生非保护性抗体HBcAb，HBcAb阳性表示正在感染或过去曾经感染过HBV^[21]。一直以来普遍使用定性方法检测HBcAb，HBcAb IgM为急性感染或者慢性感染病情活动的标志，HBcAb IgG是现症或既往感染的标志^[22]。近年来，随着定量检测技术的发展，新型双抗原夹心法用于定量检测HBcAb水平^[23]，HBcAb定量检测在临床中逐渐展现出重要价值。Zhang等^[24]发现血清HBcAb水平与肝组织炎症程度呈正相关，检测HBcAb有助于了解肝脏炎症变化情况。Wu等^[25]发现HBcAb水平可作为HBsAg清除后复发的潜在预

测指标。研究发现,在停止IFN- α 或NAs治疗的CHB患者中,血清中HBcAb水平与抗病毒疗效相关^[26-27]。此外,有研究报道HBcAb定量还被用于预测慢加急性肝衰竭的临床结果^[28]。

乙肝五项的每一项指标都有着不同的临床意义,通常需要综合判断:若HBsAg、HBeAg、HBcAb阳性(俗称大三阳),表示HBV复制活跃,传染性较强;若HBsAg、HBeAb、HBcAb阳性(俗称小三阳),表示HBV复制能力相对较弱,传染性相对弱一些;若HBsAb、HBeAb、HBcAb阳性,表示既往曾感染过HBV,现在已完全康复并具有免疫力。

2 HBV病毒学标志物

2.1 HBV DNA

HBV DNA是HBV复制和具有传染性的直接指标,应用分子生物学方法从基因水平上对HBV DNA进行定量检测能更准确、更直接地反映病毒在体内的复制水平^[29]。使用最广泛的HBV DNA检测方法是实时荧光PCR法,检测灵敏度可达到10 IU·mL⁻¹或以下^[12],检测目的包括诊断急性HBV感染、筛选献血者、监测血制品和疫苗的安全等。此外,HBV DNA还是抗病毒治疗适应证选择以及疗效判断的重要标志物,接受抗病毒治疗的CHB患者一般建议每3~6个月检测一次HBV DNA^[11,30]。

2.2 HBV基因分型

目前,按照HBV核苷酸全序列异质性 $\geq 8\%$ 或S基因序列 $\geq 4\%$ 的基因分型依据,HBV病毒可分为A~J 10个基因型^[31-32],我国以B型和C型为主^[33]。HBV分型检测方法包括Sanger测序或新一代测序、荧光PCR法、PCR-反向点杂交法以及基因芯片法等^[34]。研究表明,HBV基因型与HBV复制和变异,以及疾病进展和预后均有一定的关系,不同基因型可能有不同的致病性^[35-37]。因此,HBV基因分型对于研究HBV的分子流行病学、探讨HBV的发病机制、选择治疗药物以及预后判定等具有重要意义^[38]。

2.3 HBV耐药突变

HBV是一种高变异的病毒,由于在反转录复制过程中RNA聚合酶和反转录酶无校正功能,在病毒复制过程中可能会发生核苷酸的变异。此外,抗病毒药物的治疗也会诱导HBV发生变异,从而导致对抗病毒药物敏感性下降^[39]。HBV耐药突变检测技

术与基因型检测技术类似。研究表明,耐药突变有可能是CHB相关肝病进展的重要因素之一^[40]。因此,及时进行耐药突变株检测有助于判断耐药发生并尽早调整治疗方案。

3 HBV新型标志物

传统的血清学标志物可以在一定程度上反映HBV感染状态和复制水平,但是在准确反映cccDNA转录活性以及评估抗HBV的疗效及预后判断等方面仍存在一定局限性。随着研究的不断深入,HBV cccDNA、HBV RNA、乙肝病毒核心相关抗原(Hepatitis B Virus Core Associated Antigen, HBcrAg)等新型标志物在CHB抗病毒疗效评价和临床转归预测中的价值逐渐受到人们的关注^[41]。

3.1 HBV cccDNA

HBV在肝细胞核内以负链DNA为模板形成cccDNA,cccDNA是病毒复制的源头,也是导致乙型肝炎病情慢性化及停药后复发的重要因素^[42-43]。目前获得许可的抗病毒治疗药物可有效抑制HBV复制,然而对cccDNA没有显著影响^[44]。因此,肝内HBV cccDNA的定量检测对于评估HBV感染是否治愈至关重要。但是由于检测HBV cccDNA需要进行肝穿刺活组织检查,存在对人体造成损伤大、成本高等问题^[45-47],且检测方法尚未标准化,限制了其在临床上的广泛应用,cccDNA无法作为常规的HBV标志物用于治疗效果和疾病进展的监测。针对这一现状,研究者逐渐寻找其他合适的新型标志物来反映HBV cccDNA的水平及转录活性。

3.2 HBV RNA

血清中的HBV RNA为前基因组RNA(Pregenomic RNA, pgRNA),全长约3.5 kb,仅由cccDNA转录产生,能够反映cccDNA的存在水平及转录活性^[48]。有研究证实,在未经抗病毒治疗的CHB患者中,HBV RNA水平与HBV DNA水平有很强的相关性^[49]。Liu等^[50]认为HBV RNA可作为cccDNA活性的一个合适的替代标记物,用于监测NAs的疗效。由于NAs可以阻断HBV的反转录过程,并不直接作用于HBV RNA,故经治疗后HBV DNA很快低于检测下限,但HBV RNA仍可被检出。此外,研究表明通过测定血清中HBV RNA载量可预测HBeAg血清学转换、抗病毒治疗效果及停药后HBV复发情况^[51-52]。血清HBV RNA水平可预测CHB患者的病毒学应答,同时监测IFN- α 和NAs药

物的治疗效果。

近年来,越来越多的检测方法如实时荧光PCR法、RNA捕获探针法以及微滴数字PCR法等被用于HBV RNA的定量检测^[53-54]。经国家药品监督管理局官网查询,目前已有3家企业生产的HBV RNA检测试剂盒在国内获批上市,多家企业生产的HBV RNA检测试剂盒正在注册申报中。因此,HBV RNA定量检测在评估持续性病毒感染及停药后复发风险方面将得到更深入研究。

3.3 HBcrAg

HBcrAg是一种由HBV前C/C区基因编码的几种抗原共同组成的复合标志物,包含了HBeAg、HBeAg和分子量为22 kDa的前核心蛋白(22 kDa Precore Protein, p22cr)三种蛋白,它们共享C基因编码的149个氨基酸序列^[55],其中p22cr是HBeAg形成前的中间产物,常存在于不含病毒核心的病毒颗粒中。HBcrAg在乙型肝炎疾病诊断和药物治疗后疾病复发方面发挥着重要作用。首先,血清中HBcrAg可反映CHB患者肝细胞内HBV cccDNA的含量及转录活性。其次,研究表明相比于HBeAg和HBV DNA等传统指标,HBcrAg水平与抗病毒治疗效果有更好的相关性,可用于评价NAs和IFN- α 的抗病毒治疗效果^[56]。最后,HBcrAg可预测HBeAg血清学转换、NAs治疗患者的复发风险以及HCC发生的风险^[57-58]。

目前临床上对于血清HBcrAg的检测主要采用化学发光酶免疫分析法^[23],国外已获批的HBcrAg检测试剂盒的检测范围为3.0~7.0 lg U · mL⁻¹,国内多家企业生产的产品也在注册申报中。作为一种新型标志物,HBcrAg具有较好的应用前景,其应用价值在我国仍需进行更广泛的临床验证^[59]。

4 讨论及展望

目前,随着医学的发展,人们日益关注HBV病原学、流行病学以及临床应用的研究,越来越多的HBV标志物被鉴定出来,其筛查能力和检测灵敏度也在不断提高。HBV标志物逐渐在临床诊断、疾病监测、预后判断以及个性化治疗等各个方面扮演着重要角色。因此,正确理解及应用HBV标志物具有十分重要的意义。

近年来,HBV cccDNA、HBV RNA以及HBcrAg等新型标志物的临床价值受到人们的广泛关注,尤其是在监测和评价抗病毒治疗效果,预测停药后病

毒反弹以及HCC发生的风险等方面具有重要的临床意义。此外,传统HBV标志物检测技术的改进^[11],如HBsAg、HBeAg、HBeAb定量检测以及高灵敏度HBsAg、HBV DNA检测技术应运而生,为乙型肝炎的临床管理提供了更为精确的工具,有助于提升CHB的诊治水平,实现个体化治疗,并为达到临床治愈提供了可能。

综上所述,每种HBV标志物在乙型肝炎的诊断、治疗以及预后评估方面都发挥着关键而独特的作用,但是不同的生物标志物各有其优势和局限性。通过标志物的联合使用可以更准确地评估HBV感染的状态,预测疾病进展以及监测和评价治疗效果,助力实现世界卫生组织提出的2030年消除病毒性肝炎作为重大公共卫生威胁的目标。

参考文献:

- [1] 宋金云,王建芳,赵宏宇.慢性乙型肝炎和肝硬化患者血清HBV基因型分析[J].实用肝病杂志,2021,24(1):87-90.
- [2] 贺锐,刘实.宿主因子参与HBV cccDNA形成和转录[J].科学通报,2019,64(30):3091-3100.
- [3] 张向颖.浅谈乙型肝炎病毒标志物[J].肝博士,2023(4):35-36.
- [4] Tu T, Zhang H, Urban S. Hepatitis B Virus DNA Integration: *In Vitro* Models for Investigating Viral Pathogenesis and Persistence[J]. Viruses, 2021, 13(2): 180.
- [5] Kramvis A, Chang KM, Dandri M, et al. A Roadmap for Serum Biomarkers for Hepatitis B Virus: Current Status and Future Outlook[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(11): 727-745.
- [6] Global HIV, Hepatitis and Sexually Transmitted Infections Programmes. Global Progress Report on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, 2021. Accountability for the Global Health Sector Strategies 2016-2021: Actions for Impact[C]. Geneva: WHO, 2022.
- [7] 赵海,马晓华,吕娜,等.西藏阿里地区人民医院就诊人群乙型肝炎病毒感染现状及其影响因素[J].中国感染控制杂志,2019,18(5):410-415.
- [8] Zhang ZQ, Shi BS, Lu W, et al. Quantitative Serum HBV Markers in Predicting Phases of Natural History of Chronic

- HBV Infection[J]. *J Virol Methods*, 2021, 296: 114226.
- [9] 陈璐. 浅析化学发光法联合酶联免疫法在乙型肝炎病毒血清学检验中的应用效果比较[J]. *海峡药学*, 2021, 33(3): 154-156.
- [10] Chevaliez S, Roudot-Thoraval F, Hézode C, et al. Performance of Rapid Diagnostic Tests for Hepatitis B Surface Antigen Detection in Serum or Plasma[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2021, 100(2): 115353.
- [11] 中华医学会肝病学会基础医学与实验诊断协作组. 乙型肝炎病毒标志物临床应用专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(4): 389-400.
- [12] 王馨, 唐小琼, 韩宁, 等. 乙型肝炎病毒生物标志物的研究进展及其临床意义[J]. *生物医学工程学杂志*, 2023, 40(6): 1242-1248.
- [13] 尤红, 王福生, 李太生, 等. 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.
- [14] 于德敏, 张欣欣. 血清HBsAg定量检测在慢性乙型肝炎临床诊疗中的应用及其意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(10): 2150-2155.
- [15] Pond é RAA. Expression and Detection of Anti-HBs Antibodies after Hepatitis B Virus Infection or Vaccination in the Context of Protective Immunity[J]. *Arch Virol*, 2019, 164(11): 2645-2658.
- [16] Jiang X, Chang L, Yan Y, et al. Paradoxical HBsAg and Anti-HBs Coexistence among Chronic HBV Infections: Causes and Consequences[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(4): 1125-1137.
- [17] 蔡兴龙. 乙肝患者血清HBeAg与HBV-DNA定量的相关性分析[J]. *河北医学*, 2019, 25(5): 820-823.
- [18] 陈晓旭. 乙型肝炎病毒感染血清学标志物的检测及临床意义[J]. *实用预防医学*, 2007(5): 1637-1638.
- [19] 郭艺飞, 胡尧, 蒋祺蓉, 等. 乙型肝炎病毒e抗原定量检测的性能验证和临床应用探索[J]. *微生物与感染*, 2021, 16(6): 391-397.
- [20] Pichoud C, Berby F, Stuyver L, et al. Persistence of Viral Replication after Anti-HBe Seroconversion during Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2000, 32: 307-316.
- [21] Wang Q, Klenerman P, Semmo N. Significance of Anti-HBe Alone Serological Status in Clinical Practice[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 123-134.
- [22] 陈翔宇, 张海峰. 乙型肝炎病毒核心抗体定量检测研究进展[J]. *海南医学*, 2023, 34(23): 3492-3496.
- [23] 蒋莹莹, 郑素军. 乙型肝炎病毒新型标志物的临床意义解读[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(8): 550-552.
- [24] Zhang Z Q, Shi B S, Lu W, et al. Quantitative Anti-HBe in Liver Pathological States in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2019, 2019: 6545642.
- [25] 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 Infection*, 2021, 54(2): 238-244.
- [26] Fang Y Q, Xu X Y, Hou F Q, et al. A Baseline Model Including Quantitative Anti-HBe to Predict Response of Peg Interferon in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients[J]. *Antivir Ther*, 2021, 26(6-8): 126-133.
- [27] Chi H, Li Z, Hansen BE, et al. Serum Level of Antibodies against Hepatitis B Core Protein Is Associated with Clinical Relapse after Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(1): 182-191, e181.
- [28] Li J, Gong Q M, Xie PL, et al. Prognostic Value of Anti-HBe Quantification in Hepatitis B Virus Related Acute-on-Chronic Liver Failure[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(5): 1291-1299.
- [29] Tu T, Budzinska MA, Shackel NA, et al. HBV DNA Integration: Molecular Mechanisms and Clinical Implications[J]. *Viruses*, 2017, 9(4): 75.
- [30] Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of Long-term Treatment of Chronic HBV Infection with Entecavir or Other Agents from a Randomized Trial in 24 Countries[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(2): 457-467.
- [31] Pujol F, Jaspe RC, Loureiro CL, et al. Hepatitis B Virus American Genotypes: Pathogenic Variants?[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(6): 825, 835.
- [32] Wolf JM, Simon D, Lunge VR. Hepatitis B Virus Genotypes in Brazil: Introduction and Dissemination, Infection[J]. *Infect Genet Evol*, 2021, 93: 104936.
- [33] 刘娟娟, 边中启. HBV相关肝病全基因组关联研究进展[J]. *国际病毒学杂志*, 2019, 26(2): 135-139.
- [34] 李克坚, 郝晓甜, 周诚. 乙型肝炎病毒基因B型及基因

- C型两种国家标准品研制[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16 (1) : 113-117.
- [35] 邱顺华, 金李芬, 张德文, 等. 四川省自贡市159例慢性HBV感染者的HBV基因型分布及其与疾病进展关联研究[J]. 中国热带医学, 2019 (6) : 548-551.
- [36] Lau KCK, Burak KW, Coffin CS. Impact of Hepatitis B Virus Genetic Variation, Integration, and Lymphtropism in Antiviral Treatment and Oncogenesis[J]. *Microorganisms*, 2020, 8 (10) : 1470.
- [37] Kaur SP, Talat A, Karimi-Sari H, et al. Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus Infected Patients and the Role of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (4) : 1126.
- [38] 杜凌遥, 马元吉, 吕朵朵, 等. 乙型肝炎病毒基因型及其临床意义的研究进展[J]. 肝脏, 2021, 26 (9) : 1044-1046.
- [39] Rajoriya N, Combet C, Zoulim F, et al. How Viral Genetic Variants and Genotypes Influence Disease and Treatment Outcome of Chronic Hepatitis B. Time for an Individualised Approach? [J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (6) : 1281-1297.
- [40] Vald   s JJ, Butterill PT, Růžek D. Flaviviridae Viruses Use a Common Molecular Mechanism to Escape Nucleoside Analogue Inhibitors[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 492 (4) : 652-658.
- [41] Carey I, Gersch J, Wang B, et al. Pregenomic HBV RNA and Hepatitis B Core-Related Antigen Predict Outcomes in Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Patients Suppressed on Nucleos(t)ide Analogue Therapy[J]. *Hepatology*, 2020, 72 (1) : 42-57.
- [42] He P, Zhang P, Fang Y, et al. The Role of HBV cccDNA in Occult Hepatitis B Virus Infection[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478 (10) : 2297-2307.
- [43] 唐红. HBV感染“新型”生物标志物的“前世今生” [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35 (10) : 2137-2139.
- [44] 田原, 任峰. 乙型肝炎病毒共价闭合环状DNA (cccDNA) 检测和清除的研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2019, 39 (11) : 875-879.
- [45] 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.
- [46] Xia Y, Guo H. Hepatitis B Virus cccDNA: Formation, Regulation and Therapeutic Potential[J]. *Antiviral Res*, 2020, 180: 104824.
- [47] 郝晓甜, 李克坚, 周诚. 乙型肝炎病毒RNA检测试剂国家标准品的建立[J]. 中国病毒病杂志, 2022, 12 (6) : 428-432.
- [48] Lin N, Ye A, Lin J, et al. Diagnostic Value of Detection of Pregenerative RNA in Sera of Hepatitis B Virus-Infected Patients with Different Clinical Outcomes[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58 (2) : e01275-19. doi:10.1128/JCM.01275-19.
- [49] Anderson M, Gerschj, Luk KC, et al. Circulating Pregenerative Hepatitis B Virus RNA Is Primarily Fulllength in Chronic Hepatitis B Patients Undergoing Nucleos(t)ide Analogue Therapy[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72 (11) : 2029-2031.
- [50] 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.
- [51] Jia W, Zhu MQ, Qi X, et al. Serum Hepatitis B Virus RNA Levels as a Predictor of HBsAg Seroconversion during Treatment with Peginterferon Alfa-2a[J]. *Virology*, 2019, 16 (1) : 61.
- [52] Luo H, Zhang XX, Cao LH, et al. Serum Hepatitis B Virus RNA Is a Predictor of HBsAg Seroconversion and Virological Response with Entecavir Treatment in Chronic Hepatitis B Patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25 (6) : 719-728.
- [53] Bai L, Zhang X, Kozlowski M, et al. Extracellular Hepatitis B Virus RNAs Are Heterogeneous in Length and Circulate as Capsid-Antibody Complexes in Addition to Virions in Chronic Hepatitis B Patients[J]. *J Virol*, 2018, 92 (24) : e00798-18. doi: 10.1128/JVI.00798-18.
- [54] 郝晓甜, 刘艳, 李克坚, 等. 乙型肝炎病毒RNA检测试剂国家参考品的研制[J]. 中国药事, 2023 (4) : 396-403.
- [55] Wu JW, Kao JH, Tseng TC. Three Heads Are Better than Two: Hepatitis B Core-Related Antigen as a New Predictor of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27 (4) : 524-534.
- [56] Inoue T, Tanaka Y. Novel Biomarkers for the Management of Chronic Hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26

- (3) : 261-279.
- [57] Liang L Y, Wong V W, Toyoda H, et al. Serum Hepatitis B Core Related Antigen Predicts Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B E Antigen-Negative Patients[J]. J Gastroenterol, 2020, 55 (9) : 899-908.
- [58] Hsu YC, Nguyen MH, Mo LR, et al. Combining Hepatitis B Core Related and Surface Antigens at End of Nucleos(t)ide Analogue Treatment to Predict Off-Therapy Relapse Risk[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49 (1) : 107-115.
- [59] 陈恩强, 唐红. 一种有前途的新型HBV血清标志物——HBcrAg[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35 (10) : 2159-2162.

(收稿日期 2024年6月11日 编辑 王雅雯)