

# 慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg 与单个核细胞乙型肝炎病毒 RNA 水平对聚乙二醇干扰素治疗效果的预测价值

席文娜<sup>1</sup>, 罗飞兵<sup>2</sup>, 吴昭\*, 余东山<sup>1</sup>

**摘要:** 目的 探讨慢性乙型肝炎患者外周血清 HBsAg、乙型肝炎病毒(HBV)DNA 与血清 HBV RNA 及单个核细胞(PBMC) HBV RNA 的关系。方法 50 例慢性乙型肝炎患者, 给予 Peg-IFN $\alpha$ -2b 180  $\mu$ g 皮下注射, 每周一次, 分别在初始治疗、24 周和 48 周, 检测患者血清 HBV 五项、肝功能、HBV DNA、HBV RNA 及 PBMC 中 HBV RNA 的变化。结果 患者三个时间段的生化指标 ALT、AST、TBIL、AKP 及 GGT 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 免疫学标志物 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 血清 HBV DNA 及 HBV RNA 与 PBMC HBV RNA 差异有显著统计学意义 ( $P < 0.001$ )。结论 Peg-IFN $\alpha$ -2b 抗病毒治疗各时间段, 肝功能转氨酶无显著变化; 治疗 24 周, 血 HBsAg、HBV DNA 与 HBV RNA 及 PBMC HBV RNA 快速下降, 有显著相关性; 治疗 48 周, 血清 HBsAg、HBV DNA 与 HBV RNA 及 PBMC HBV RNA 相关性减弱。因此, 24 周 HBV RNA 下降幅度优于 48 周, 更能预测临床治愈。

**关键词:** 乙型肝炎病毒 RNA; 单个核细胞乙型肝炎病毒 RNA; Peg-IFN $\alpha$ -2b; 慢性乙型肝炎

中图分类号: R512.62 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708 (2024)02-0184-06

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2024.02.007

## Utility of serum HBsAg and peripheral blood mononuclear cell HBV RNA in predicting the treatment effect of pegylated interferon $\alpha$ -2b in patients with chronic hepatitis B

XI Wenna, LUO Feibing, WU Zhao, YU Dongshan (Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between serum HBV markers (HBsAg, HBV DNA and HBV RNA) and peripheral blood mononuclear cell (PBMC) HBV RNA in patients with chronic hepatitis B (CHB) receiving pegylated interferon  $\alpha$ -2b (Peg-IFN  $\alpha$ -2b). **Methods** A total of 50 CHB patients received Peg-IFN $\alpha$ -2b 180  $\mu$ g weekly by subcutaneous injection. Serum markers of hepatitis B including HBV DNA and HBV RNA, liver function tests, and PBMC HBV RNA were evaluated before treatment, and after treatment for 24 and 48 weeks, respectively. **Results** The liver function tests including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), alkaline phosphatase (AKP), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) did not show significant differences after treatment from 0 to 48 weeks ( $P > 0.05$ ). The serum markers HBsAg, HBsAb, HBeAg and HBeAb showed significant changes after treatment ( $P < 0.05$ ). Significant change was observed for serum HBV DNA, HBV RNA and PBMC HBV RNA from 0 to 48 weeks of treatment ( $P < 0.001$ ). **Conclusions** Liver function tests did not show significant change during Peg-IFN $\alpha$ -2b treatment for 48 weeks. Serum HBsAg, HBV DNA, HBV RNA, and PBMC HBV RNA

decreased rapidly after treatment for 24 weeks. Improvement of these markers were correlated significantly with Peg-IFN $\alpha$ -2b treatment. The intensity of the correlation decreased after treatment for 48 weeks. Therefore, the decrease of HBV RNA after 24-week treatment is a better indicator predictive of clinical cure than the reduction of HBV RNA after 48-week treatment.

**Keywords:** HBV RNA, peripheral blood mononuclear cell, pegylated interferon  $\alpha$ -2b, treatment effect, chronic hepatitis B

基金项目: 江西省卫生健康委科技计划 (20204250; 20204246)。

作者单位: 1. 南昌大学第二附属医院感染科, 南昌 330006; \*检验科;

2. 丰城市人民医院感染科。

第一作者简介: 席文娜 (1982—), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事病毒性肝炎及其并发症的临床及基础研究。

通信作者: 余东山, E-mail: jdyudongshan@hotmail.com。

乙型肝炎病毒 (HBV) 是嗜肝细胞病毒, 主要感染人肝细胞并复制, 而且在许多肝外组织如胰腺、脾脏、肾脏中都发现 HBV 感染证据存在, 提示 HBV 感染的泛嗜性<sup>[1]</sup>。

血清 HBV RNA 来源肝组织的未能有效转换成松弛环状 DNA (rcDNA) 共价闭合环状 DNA (cccDNA) 转录体, 血清 HBV RNA 能够定性反映肝组织内的 cccDNA 转录活性<sup>[2]</sup>, 血清 HBV RNA 的消失可能反映 cccDNA 的消失或转录沉默, 并可能是抗病毒治疗安全停药指标<sup>[3-4]</sup>。

2019 年慢性乙型病毒性肝炎 (乙肝) 防治指南提出 HBV 新型标志物 HBV RNA 定量检测, 此项检测在评估核苷类似物停药后复发的风险值得更加深入探讨<sup>[2]</sup>。因此, 本研究旨在探讨 HBV RNA 在 Peg-IFN $\alpha$ -2b 抗病毒治疗过程中的意义, 抗病毒治疗不同阶段血清及外周血单个核细胞 (PBMC) 中 HBV RNA 及血 HBsAg、HBV DNA 之间的关系, 深入研究血清及 PBMC 中 HBV RNA 的状态。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

根据《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》<sup>[2]</sup>, 选择南昌大学第二附属医院感染科门诊 2021 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日慢性乙肝患者 50 例, 男 36 例, 女 14 例, 年龄 18~45 岁, 符合 Peg-IFN $\alpha$ -2b 抗病毒治疗适应证。进行干扰素初始治疗、治疗第 24 周及治疗第 48 周时检测患者外周血肝功能 (ALT、AST、TB、AKP、GGT) 水平、血清 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HBV DNA、HBV RNA 及 PBMC 中 HBV RNA。

### 1.2 指标检测

肝功能各项指标检测、乙肝五项定量检测均由南昌大学第二附属医院检验科完成; 血清 HBV-DNA 检测 (应用 RT-PCR 法) 由南昌大学第二附属医院分子中心实验室完成。外周血 PBMC 应用人外周血淋巴细胞分离液 (Ficoll 液, 北京索莱宝公司) 进行分离。血清及 PBMC 来源的 HBV RNA 检测均采用 AutoSAT 全自动核酸检测分析系统进行, 样本的提取、洗涤、扩增、检测及定量结果读数等过程都由软件和仪器全自动运行完成; 线性浓度范围为 2~8 lg copies/mL, 线性方程的  $R^2 \geq 0.95$ , 最低检测下限为 10 copies/mL。

### 1.3 统计学方法

将所有的数据录入 Excel 2019 制作表格, 应

用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。定量资料服从正态分布采用均数  $\pm$  标准差表示, 不服从正态分布的资料采用  $M (P_{25}, P_{75})$  表示; 定性资料用频数 (百分比) 表示。服从正态分布且方差齐的变量采用  $F$  检验和方差分析进行组间均值比较; 不服从正态分布的变量采用 Kruskal-Wallis 秩和检验比较各组间中位数的总体差异性。二分类变量利用卡方检验或 Fisher 精确检验进行组间频数差异性比较,  $P < 0.05$  被认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基线水平

共有 50 例患者接受 Peg-IFN $\alpha$ -2b 抗病毒治疗, 患者平均年龄为 (32.89 $\pm$ 6.94) 岁, 治疗前肝功能指标 ALT 为 (60.38 $\pm$ 54.75) U/L, AST 为 (42.53 $\pm$ 34.34) U/L, TBIL 为 (15.56 $\pm$ 6.78)  $\mu$ mol/L, AKP 为 (77.03 $\pm$ 17.72) U/L, GGT 为 29.87 (19.95, 47.60) U/L。治疗前 HBV 血清学水平 HBsAg 为 1743.62 (207.04, 2684.37) IU/mL, HBsAb 为 0.50 (0.50, 0.50) mIU/mL, HBeAg 为 0.06 (0.01, 0.39) IU/mL, HBeAb 为 8.32 (0.49, 10.45) PEIU/mL, HBcAb 为 134.28 (121.78, 147.15) PEIU/mL, 治疗前 HBV RNA 为 972.5 (68.4, 109 650.0) IU/mL, HBV DNA 为 9 625.0 (1 055.5, 6 210 000.0) IU/mL, PBMC HBV RNA 为 19.60 (0, 3 115.0)。见表 1。

### 2.2 患者不同时间节点肝功能指标变化

患者不同时间点接受 Peg-IFN $\alpha$ -2b 抗病毒治疗时肝功能指标见图 1, 在初始治疗、治疗第 24 周和治疗第 48 周, 患者肝功能指标 (ALT、AST、TB、AKP、GGT) 无明显差异。

### 2.3 患者不同时间节点 HBV 血清学及病毒学水平变化

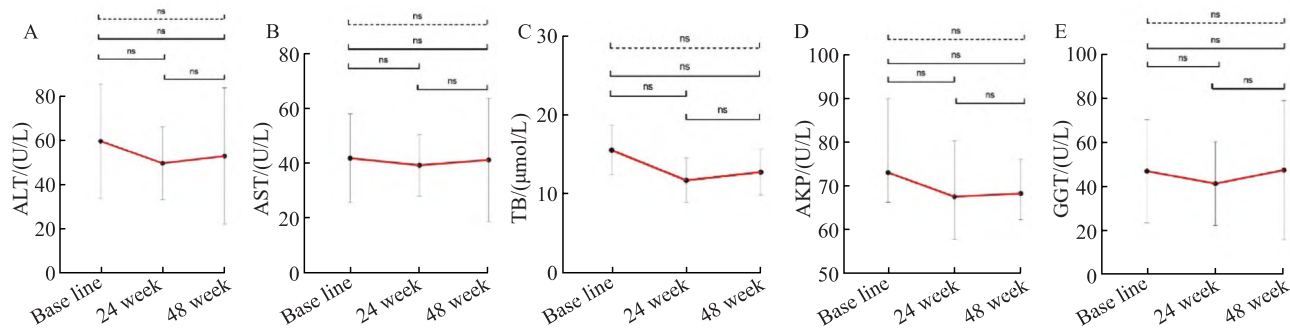
患者不同时间点接受 Peg-IFN $\alpha$ -2b 抗病毒治疗时 HBV 血清学检查指标水平见图 2。不同时间节点 HBV 患者外周血清 HBsAg ( $P = 0.024$ )、HBsAb ( $P = 0.005$ )、HBeAg ( $P = 0.037$ )、HBeAb ( $P = 0.044$ )、HBV DNA ( $P < 0.001$ )、HBV RNA ( $P < 0.001$ ) 及 PBMC 中 HBV RNA 水平 ( $P = 0.011$ ) 存在差异, 而 HBcAb ( $P = 0.309$ ) 差异无统计学意义。进一步分析发现, 与开始接受 Peg-IFN $\alpha$ -2b 抗病毒治疗时相比, 治疗第 24 周患者外周血清 HBeAb ( $P = 0.015$ ) 水平存在差异; 治疗第 48 周患者外周血清 HBsAg ( $P = 0.012$ )、HBsAb ( $P =$

表 1 接受 Peg-IFN $\alpha$ -2b 抗病毒治疗患者基线水平Table 1 The baseline characteristics of patients during Peg-IFN $\alpha$ -2b treatment

| Variable                           | Before treatment (n=50)        | 24-week treatment (n=42)    | 48-week treatment (n=35) | P value |
|------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------|
| Male sex                           | 35 (70.4%)                     | 31 (73.8%)                  | 27 (77.1%)               | 0.680   |
| Age/years                          | 32.89 $\pm$ 6.94               | 36.17 $\pm$ 3.88            | 35.73 $\pm$ 3.26         | 0.186   |
| Alanine aminotransferase / (U/L)   | 60.38 $\pm$ 54.75              | 50.52 $\pm$ 25.65           | 53.73 $\pm$ 45.57        | 0.937   |
| Aspartate aminotransferase / (U/L) | 42.53 $\pm$ 34.34              | 39.94 $\pm$ 17.45           | 41.88 $\pm$ 33.37        | 0.694   |
| Total bilirubin / ( $\mu$ mol/L)   | 15.56 $\pm$ 6.78               | 11.73 $\pm$ 4.47            | 12.77 $\pm$ 4.34         | 0.318   |
| Alkaline phosphatase / (U/L)       | 77.03 $\pm$ 17.72              | 69.62 $\pm$ 14.07           | 68.84 $\pm$ 6.44         | 0.258   |
| GGT / (U/L)                        | 29.87 (19.95, 47.60)           | 34.75 (20.90, 56.00)        | 30.60 (27.57, 45.16)     | 0.732   |
| HBsAg / (IU/mL)                    | 1 743.60 (207.00, 2 684.37)    | 629.95 (497.06, 968.57)     | 537.11 (391.29, 800.30)  | 0.024   |
| HBsAb / (mIU/mL)                   | 0.50 (0.50, 0.50)              | 0.50 (0.50, 0.50)           | 0.50 (0.50, 30.95)       | <0.001  |
| HBcAg / (IU/mL)                    | 0.06 (0.01, 0.39)              | 0.82 (0.23, 9.64)           | 0.01 (0.01, 0.11)        | 0.037   |
| HBcAb / (PEIU/mL)                  | 8.32 (0.49, 10.45)             | 0.03 (0.02, 0.19)           | 6.67 (0.06, 9.84)        | 0.044   |
| HBcAb / (PEIU/mL)                  | 134.28 (121.78, 147.15)        | 125.10 (106.38, 132.93)     | 116.66 (83.60, 138.71)   | 0.309   |
| HBV DNA / (IU/mL)                  | 9 625.0 (1 055.5, 6 210 000.0) | 1 390.5 (35.5, 2 540 000.0) | 12.0 (8.0, 32.8)         | <0.001  |
| HBV RNA / (IU/mL)                  | 972.5 (68.4, 109 650.0)        | 560.0 (248.5, 6 1500.0)     | 0 (0, 0)                 | <0.001  |
| PBMC HBV DNA / (IU/mL)             | 9 981.2 (62.6, 1 500 000.0)    | 835.6 (439.2, 8 655.0)      | 24.3 (0, 42.5)           | <0.001  |
| PBMC HBV RNA / (IU/mL)             | 19.6 (0, 3 115.0)              | 0 (0, 33.4)                 | 0 (0, 0)                 | <0.001  |

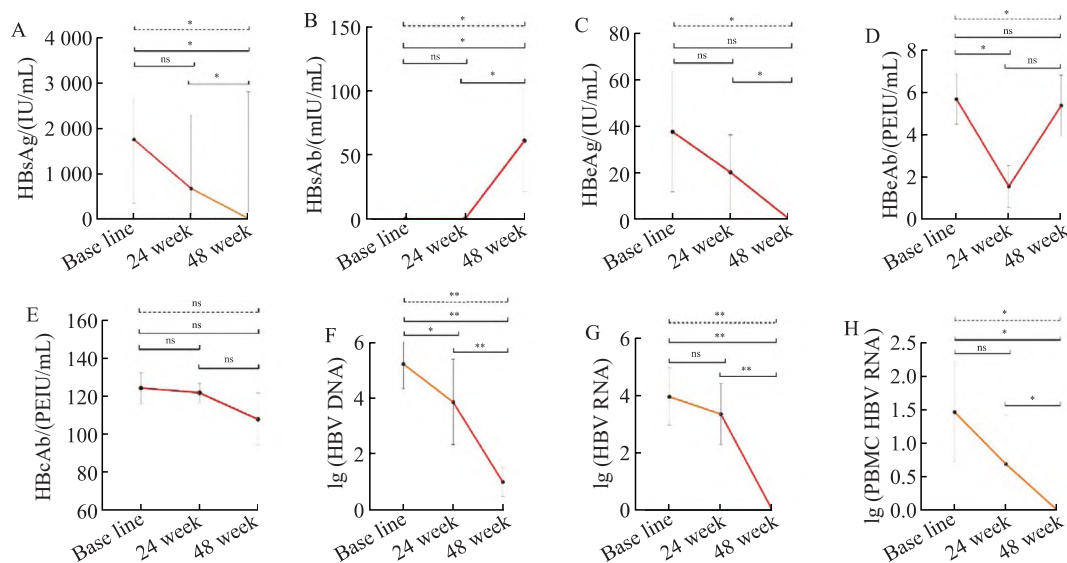
Data are presented mean  $\pm$  standard deviation, or median ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) unless otherwise specified.

GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; PBMC, peripheral blood mononuclear cell.



ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TB, total bilirubin; AKP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; ns, not significant,  $P > 0.05$ .

图 1 初始治疗、24 周及 48 周外周血肝功能指标水平比较

Figure 1 Changing profiles of liver function tests during Peg-IFN $\alpha$ -2b treatment from 0 to 24 and 48 weeks

PBMC, peripheral blood mononuclear cell; ns, not significant,  $P > 0.05$ ; \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ .

图 2 初始治疗、24 周及 48 周 HBV 血清学、HBV DNA、HBV RNA 及 PBMC HBV RNA 水平比较

Figure 2 Changing profiles of serum markers of HBV and PBMC HBV RNA during Peg-IFN $\alpha$ -2b treatment from 0 to 24 and 48 weeks

0.013)、HBV DNA ( $P < 0.001$ )、HBV RNA ( $P < 0.001$ ) 及 PBMC 中 HBV RNA 水平 ( $P = 0.004$ ) 差异存在统计学意义。

#### 2.4 PBMC HBV RNA 变化与 HBV 血清学转换相关性

进一步分析慢性乙肝患者接受 Peg-IFN $\alpha$ -2b 抗病毒治疗初始治疗与治疗第 24 周外周血 HBsAg、HBV DNA、HBV RNA 和 PBMC HBV RNA 水平变化,发现:①初始治疗和治疗第 24 周时,

PBMC HBV RNA 与血清 HBV DNA、HBV RNA 及 HBsAg 均具有显著相关性 ( $P < 0.05$ ); ②治疗第 48 周, PBMC HBV RNA 已基本低于检测下限(见表 2), 相关 ROC 曲线分析见图 3。结果表明,随着 Peg-IFN $\alpha$ -2b 治疗时间延长,病毒复制逐渐得到控制, PBMC HBV RNA 逐步降低趋势与 HBsAg 逐步降低有相关性,提示 PBMC HBV RNA 与 HBsAg 及 HBV 的血清学转换密切相关。

表 2 接受 Peg-IFN $\alpha$ -2b 治疗患者 PBMC HBV-RNA 与 HBV 血清标志物的相关性分析

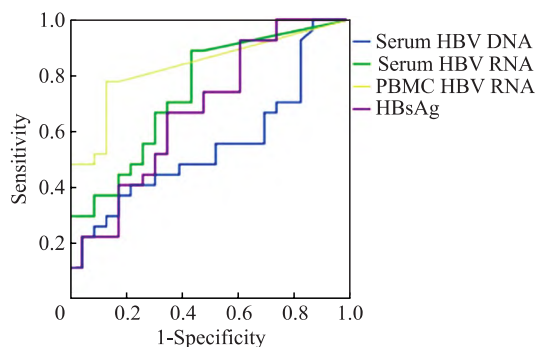
Table 2 Correlation between PBMC HBV-RNA and serum markers of HBV during Peg-IFN  $\alpha$ -2b treatment in patients

| Marker        | PBMC HBV-RNA     |                   |                   |
|---------------|------------------|-------------------|-------------------|
|               | Before treatment | 24-week treatment | 48-week treatment |
| Serum HBV DNA | 0.805**          | 0.795**           | ND                |
| Serum HBV RNA | 0.992**          | 0.960**           | ND                |
| HBsAg         | 0.673**          | 0.541*            | ND                |

PBMC, peripheral blood mononuclear cell; ND, not detectable.

PBMC HBV RNA was below the detection limit in 28 (66.7%) patients after 24-week treatment. The data were valid for analysis. However, PBMC HBV RNA was below the detection limit in 32 (91.4%) patients after 48-week treatment. The data were considered as constants unsuitable for correlation analysis.

\* $P < 0.05$ , indicating moderate correlation; \*\* $P < 0.001$ , indicating strong correlation.



ROC, receiver operating characteristic; PBMC, peripheral blood mononuclear cell.

图 3 血清 HBV DNA、HBV RNA、HBsAg 及 PBMC HBV RNA 的 ROC 曲线分析

Figure 3 ROC analysis for the utility of serum HBV DNA, HBV RNA, HBsAg, and PBMC HBV RNA in predicting the treatment effect of Peg-IFN $\alpha$ -2b

### 3 讨论

实现乙肝的临床治愈,减少肝硬化及肝癌发生,是达到乙肝消除战略的重要部分。在评估乙肝临床治愈的标志物中,HBV RNA 作为新型标志物在评估病毒复制和抗病毒治疗停药后复发风险等方面值得深入研究<sup>[4]</sup>。目前研究表明,血清 HBV RNA 水平能反映肝组织 cccDNA 转录活

性,与患者的病毒学应答及预后密切相关<sup>[5-6]</sup>。但 PBMC 中 HBV 标志物,尤其是 HBV RNA,在抗病毒治疗过程中的意义,及与血清学 HBV 标志物之间的关系并不清楚。

HBV cccDNA 是 HBV 持续感染的标志,而其肝内定量检测需要进行肝脏的活检,不适宜常规诊断指标<sup>[5]</sup>。慢性乙肝患者血清中 HBsAg、HBV DNA 和 HBV RNA 定量水平都与肝内的 cccDNA 转录复制水平呈正相关<sup>[6-7]</sup>,这些指标是肝内 cccDNA 转录活性的重要替代物。血清 HBV RNA 水平可反映肝组织 cccDNA 转录活性与患者的病毒学应答及预后相关,可作为其存在和转录活性的测定指标<sup>[8-9]</sup>。

本研究 50 例患者初始治疗、治疗 24 周、48 周进行比较,HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb 及 HBV DNA、HBV RNA、PBMC HBV RNA 差异有统计学意义,肝功能指标差异无统计学意义。干扰素为免疫调节剂,抗病毒治疗过程中激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞清除病毒,转氨酶可出现持续异常,因此转氨酶持续轻度异常不是预测干扰素疗效的指标,但免疫介导转氨酶一过性大幅度升高,常伴随 HBV DNA 清除。

免疫学标志物三组进行比较,随着治疗的延



长, HBsAg 持续下降, HBsAb 升高, 同时伴随 HBeAg 血清学转换。治疗 24 周, 随着 HBsAg 快速下降, HBV DNA、HBV RNA 及 PBMC HBV RNA 快速下降, 有显著相关性; 治疗 48 周, HBsAg 持续下降, HBV DNA 低于 100 拷贝 /mL, 高敏 HBV DNA 能够检出, 血 HBV RNA 及 PBMC HBV RNA 均未检出, 血清 HBsAg、HBV DNA 与 HBV RNA 及 PBMC HBV RNA 相关性减弱。HBV RNA 及 PBMC HBV RNA 均未检出, 一部分患者仍需继续抗病毒治疗, 因此血清 HBV RNA 阴性, 仍需结合 HBsAg 及 HBV DNA 水平综合考虑是否达到停药标准。Peg-IFN- $\alpha$  抗病毒治疗机制包括调控宿主免疫、降解或沉默 cccDNA 以及影响 HBV 前基因组 (pgRNA) 的包装和稳定性等, 治疗后血清 HBV RNA 的下降更为明显<sup>[10]</sup>。血清 HBV RNA 可有效预测 Peg-IFN- $\alpha$  的治疗应答, 但与血清 HBV DNA、HBsAg 和 HBeAg 等病毒标志物相比, 其预测效能并无显著优势<sup>[11]</sup>。文献报道接受 Peg-IFN- $\alpha$  治疗的患者, 血清 HBV RNA 与 HBV DNA 和乙型肝炎核心相关抗原 (HBcrAg) 在治疗前后均具有良好相关性<sup>[6]</sup>, 但治疗后与 HBsAg 的相关性明显减弱, 甚至失去相关性<sup>[12-13]</sup>。张荣芳等<sup>[14]</sup>研究慢性乙肝患者血清 HBV RNA 水平随着治疗时间的延长呈下降趋势。患者血清 HBV RNA 水平与血清 HBV DNA、HBsAg、HBeAg 在治疗前和治疗初期有明显相关性, 随着治疗时间延长, 其相关性逐渐减弱, 研究结论与本研究结果相类似, 随着治疗的延长, 血清 HBV RNA 及 PBMC HBV RNA 相关性减弱。对 91 例 HBsAg 阴性慢性乙肝患者的血清样本进行了回顾性分析, 单独应用 Peg-IFN 抗病毒治疗 48 周, 治疗前血清低水平的 HBV RNA 和 HBsAg 与维持病毒学应答独立相关, 提出在 Peg-IFN 治疗前 HBV RNA 水平可以预测获得维持病毒学应答的高概率患者, 有助于个体化决策<sup>[15]</sup>。血清 HBV RNA 检测的临床意义仍需要大规模的临床研究予以验证和完善, 进一步优化抗病毒治疗方案, 指导患者个体化的精准治疗<sup>[16-17]</sup>。

本研究探讨慢性乙肝 Peg-IFN- $\alpha$  抗病毒期间患者血清 HBsAg、HBV DNA 与单个核细胞 HBV RNA 的关系, 治疗 48 周时血清 HBsAg、HBV DNA 与 HBV RNA 及 PBMC HBV RNA 相关性减弱。因此 HBV RNA 可用于预测慢性乙肝患者抗病毒治疗的应答疗效, 尤其是 24 周 HBV RNA 及 HBsAg

的快速下降, 与患者实现临床治愈呈正相关。

#### 参考文献

- [1] 李兰娟, 任红. 传染病学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018, 25-49.
- [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]. 中华肝脏病杂志, 2019, 12(27): 938-939.
- [3] TESTONI B, LEBOSSE F, SCHOLTES C, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients[J]. J Hepatol, 2019, 70(4): 615-625.
- [4] SUSLOV A, MEIER M A, KETTERER S, et al. Transition to HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection is associated with reduced cccDNA transcriptional activity[J]. J Hepatol, 2021, 74(4): 794-800.
- [5] ZHU A, LIAO X, LI S, et al. HBV cccDNA and its potential as a therapeutic target[J]. J Clin Transl Hepatol, 2019, 7(3): 258-262.
- [6] WANG X, CHI X, WU R, et al. Serum HBV RNA correlated with intrahepatic cccDNA more strongly than other HBV markers during peg-interferon treatment[J]. Virol J, 2021, 18(1): 4.
- [7] HUANG H, WANG J, LI W, et al. Serum HBV DNA plus RNA shows superiority in reflecting the activity of intrahepatic cccDNA in treatment-naïve HBV-infected individuals[J]. J Clin Virol, 2018(99-100): 71-78.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [9] CORNBERG M, LOK A S, TERRAULT N A, et al. 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference Faculty. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference[J]. J Hepatol, 2020, 72(3): 539-557.
- [10] YU X Q, WANG M J, YU D M, et al. Comparison of serum hepatitis B virus RNA levels and quasispecies evolution patterns between entecavir and pegylated-interferon mono-treatment in chronic hepatitis B patients[J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(9): e00075-20.
- [11] ZHANG M, LI G, SHANG J, et al. Rapidly decreased HBV RNA predicts responses of pegylated interferons in HBeAg-positive patients: a longitudinal cohort study[J]. Hepatol Int, 2020, 14(2): 212-224.
- [12] MAK L Y, CLOHERTY G, WONG D K, et al. HBV RNA profiles in patients with chronic hepatitis B under different disease phases and antiviral therapy[J]. Hepatology, 2021, 73(6): 2167-2179.
- [13] FARAG M S, VAN CAMPENHOUT M, PFREFFERKORN M, et al. Hepatitis B virus RNA as early predictor for response to pegylated interferon alpha in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(2): 202-211.

- [14] 张荣芳, 钱磊, 常明杰, 等. 血清 HBV RNA 在慢性乙型肝炎抗病毒治疗过程中的动态变化及其临床意义 [J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(5): 520-523.
- [15] LIMOTHAI U, CHUAYPEN N, POOVORAWAN K, et al. Baseline and kinetics of serum hepatitis B virus RNA predict response to pegylated interferon-based therapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(12): 1481-1488.
- [16] 卞丹丹, 郑素军. 血清 HBV RNA 定量在指导慢性乙型肝炎抗病毒治疗过程中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(8): 1838-1841.
- [17] 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.

收稿日期: 2023-03-22 修回日期: 2023-11-22

## 读者·作者·编者

### 《中国感染与化疗杂志》常用缩略语

- |                                 |                         |
|---------------------------------|-------------------------|
| 获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)               | 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)          |
| 急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II)   | 天冬氨酸氨基转移酶 (AST)         |
| 支气管肺泡灌洗液 (BALF)                 | 肉汤微量稀释法 (BMD)           |
| 体重指数 (BMI)                      | 血压 (BP)                 |
| 血尿素氮 (BUN)                      | 疾病控制与预防中心 (CDC)         |
| 美国临床和实验室标准化协会 (CLSI)            | 肌酐 (Cr)                 |
| 碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌 (CRE)             | C 反应蛋白 (CRP)            |
| 脑脊液 (CSF)                       | 直接胆红素 (DB)              |
| 弥散性血管内凝血 (DIC)                  | 肾小球滤过率 (eGFR)           |
| 酶联免疫吸附测定 (ELISA)                | 超广谱 $\beta$ 内酰胺酶 (ESBL) |
| 红细胞沉降率 (ESR)                    | 食品药品监督管理局 (FDA)         |
| 医院获得性肺炎 (HAP)                   | 血红蛋白 (Hb)               |
| 乙型肝炎病毒 (HBV)                    | 丙型肝炎病毒 (HCV)            |
| 人类免疫缺陷病毒 (HIV)                  | 重症监护病房 (ICU)            |
| 美国感染病学会 (IDSA)                  | 白细胞介素 (IL)              |
| 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF MS) |                         |
| 宏基因组二代测序 (mNGS)                 | 最低抑菌浓度 (MIC)            |
| 甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)         | 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌 (MRSA)    |
| 甲氧西林耐药表皮葡萄球菌 (MRSE)             | 甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌 (MSCNS) |
| 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA)            | 甲氧西林敏感表皮葡萄球菌 (MSSE)     |
| 聚合酶链反应 (PCR)                    | 降钙素原 (PCT)              |
| 药效学 (PD)                        | 脉冲场凝胶电泳 (PFGE)          |
| 青霉素中介肺炎链球菌 (PISP)               | 药动学 (PK)                |
| 血小板 (PLT)                       | 青霉素不敏感肺炎链球菌 (PNSP)      |
| 结核菌素试验 (PPD)                    | 青霉素耐药肺炎链球菌 (PRSP)       |
| 青霉素敏感肺炎链球菌 (PSSP)               | 红细胞 (RBC)               |
| 受试者工作特征 (ROC)                   | 序贯器官衰竭评分 (SOFA)         |
| 总胆红素 (TB)                       | 治疗药物监测 (TDM)            |
| 呼吸机相关性肺炎 (VAP)                  | 万古霉素耐药肠球菌 (VRE)         |
| 白细胞 (WBC)                       | 世界卫生组织 (WHO)            |