

论著·临床研究

HBV RNA 在经治慢乙肝低病毒血症患者中的临床意义*

田丽艳¹, 詹爱琴^{1△}, 安 轶², 范雪莉¹

(1. 石河子大学第一附属医院, 新疆 石河子 832000; 2. 中国医科大学第一临床学院, 辽宁 沈阳 110001)

[摘要] **目的** 研究经治慢性乙型肝炎(慢乙肝)低病毒血症(LLV)患者乙型肝炎病毒(HBV)RNA 的临床意义。**方法** 选取 2022 年 12 月至 2023 年 11 月石河子大学第一附属医院肝病及肠道门诊收治的慢乙肝患者 185 例作为研究对象, 根据不同病毒载量分为 LLV 组(HBV DNA 30~<2 000 IU/mL, 93 例)和完全病毒学应答(CVR)组(HBV DNA<30 IU/mL, 92 例)。比较 2 组患者 HBV DNA 与 HBV RNA 及其他血清学指标的关系, 进一步研究 LLV 组患者中不同 HBV e 抗原(HBeAg)状态者各指标的差异。**结果** 185 例患者中 HBV RNA 阳性 109 例, 阳性率为 58.9%, 高于 HBV DNA 阳性率[50.3%(93/185)]。LLV 组患者 HBV RNA 水平及阳性率均明显高于 CVR 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。LLV 组患者 HBV DNA 与 HBV RNA、HBsAg、谷丙转氨酶均无关($P>0.05$); HBV RNA 与 HBsAg 中等相关($P<0.001$)。LLV 组患者中 HBeAg 阳性 54 例, 阳性率为 58.1%; CVR 组患者中 HBeAg 阳性 35 例, 阳性率为 38.0%。LLV 组患者中 HBeAg 阳性者血清 HBV RNA、HBsAg、谷丙转氨酶水平均明显高于阴性者, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。HBV RNA 水平是 LLV 的独立危险因素(优势比=1.422, 95%可信区间 1.175~1.721, $P<0.001$)。**结论** 经治慢乙肝患者发生 LLV 后 HBV RNA 与 HBsAg 具有相关性, HBeAg 状态是与血清 HBV RNA 水平相关的强因子, HBV RNA 水平是 LLV 的独立危险因素, HBV RNA 可作为判断经治慢乙肝 LLV 患者肝内 HBV 共价闭合环状 DNA 转录活性的生物标志物。

[关键词] 低病毒血症; 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒 RNA

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.05.008 **中图法分类号:**R512.6+2

文章编号:1009-5519(2025)05-1090-05 **文献标识码:**A

Clinical significance of HBV RNA in chronic hepatitis B patients
with low-level viremia after NAs treatment*

TIAN Liyan¹, ZHAN Aiqin^{1△}, AN Yi², FAN Xueli¹

(1. The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China;
2. The First Clinical College of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical meaning of HBV RNA in in chronic hepatitis B patients with low-level viremia(LLV) after NAs treatment. **Methods** A total of 185 patients with chronic hepatitis B (CHB) who were admitted to the first affiliated Hospital of Shihezi University from December 2022 to November 2023 were enrolled in the study. According to the viral load, divided into LLV group (HBV DNA 30~<2 000 IU/mL, 93 cases) and complete virological response(CVR)group(HBV DNA<30 IU/mL, 92 cases). The relationship between HBV DNA and HBV RNA and other serological indexes was compared between the two groups, and further investigate the differences in various indicators among patients with different HBV e antigen (HBeAg) statuses in the LLV group. **Results** Among 185 patients, 109 cases were positive for HBV RNA, with a positivity rate of 58.9%, which was higher than the positivity rate of HBV DNA [50.3% (93/185)]. The HBV RNA levels and positivity rates in the LLV group were significantly higher than those in the CVR group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were no significant correlation between HBV DNA, HBV RNA, HBV surface antigen (HBsAg), and alanine aminotransferase in the LLV group patients ($P>0.05$); HBV RNA was moderately correlated with HBsAg ($P<0.001$). Among the LLV group patients, 54 cases were HBeAg positive, with a positivity rate of 58.1%; Among the patients in the CVR group, 35 cases were positive for HBeAg, with a positivity rate of 38.0%.

* 基金项目:新疆生产建设兵团科技计划资助项目(2024ZD071)。
作者简介:田丽艳(1990—), 硕士研究生在读, 主要从事肝病方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: zhanaiqin@126.com。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250408.1603.006\(2025-04-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250408.1603.006(2025-04-08))

The serum HBV RNA of HBeAg positive patients and the levels of alanine aminotransferase in the LLV group HBsAg were significantly higher than those in negative individuals, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). HBV RNA was an independent risk factor for LLV (odds ratio = 1.422, 95% confidence interval 1.175—1.721, $P < 0.001$). **Conclusion** HBV RNA and HBsAg are correlated after LLV occurs in patients with chronic hepatitis B after treatment. HBeAg status is a strong factor related to serum HBV RNA level. HBV RNA level is an independent risk factor for LLV. HBV RNA can be used as a biomarker to judge the HBV covalent closed loop DNA transcription activity in the liver of patients with chronic hepatitis B after treatment.

[Key words] Low-level viremia; Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus RNA

乙型肝炎病毒(HBV)感染是全球性问题,中国是世界上 HBV 感染者最多的国家^[1]。目前,慢性乙型肝炎(慢乙肝)患者的治疗主要依靠核苷酸类似物(NAs),长期给予 NAs 治疗可延缓慢乙肝患者疾病进展已被证实^[2]。然而仍有 20%~40% 的慢乙肝患者发生低病毒血症(LLV)^[3-4]。根国内外多项研究表明,LLV 会造成不良后果,如肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌等^[3,5]。近年来,外周血 HBV 前基因组 RNA(pgRNA)的发现成为研究焦点,HBV pgRNA 可逆转录为松弛环状的双链 DNA,进一步形成共价闭环状 DNA(cccDNA),并被认定可反映肝内 cccDNA 的活性^[6]。本研究对经治慢乙肝患者血清 HBV RNA 在 LLV 中的表达展开了探讨,以明确其在 LLV 患者中的临床意义,对 LLV 的管理提供临床数据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 选取 2022 年 12 月至 2023 年 11 月石河子大学第一附属医院肝病及肠道门诊收治的慢乙肝患者 185 例作为研究对象,根据不同病毒载量分为 LLV 组(HBV DNA 30~<2 000 IU/mL, 93 例)和完全病毒学应答(CVR)组(HBV DNA < 30 IU/mL, 92 例)。LLV 组患者根据不同 HBV e 抗原(HBeAg)状态分为 HBeAg 阳性组(54 例)和 HBeAg 阴性组(39 例),又根据不同抗病毒药物分为恩替卡韦(ETV)组(65 例)和非 ETV 组[替诺福韦(TDF), 28 例]。样本量计算公式: $n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times p \times (1-p) / \delta^2$, $\alpha = 0.05$,容许误差 δ 为 0.1,查阅既往研究取 $P = 84.6\%$ ^[7-8],计算样本量为 $n = 86$ (按既往研究中 LLV 患者 HBV RNA 的阳性率计算出 LLV 组样本量应至少纳入 86 例,为减少误差扩大了样本量至 93 例,再加上 CVR 组患者数量最终纳入 185 例)。本研究获石河子大学第一附属医院伦理委员会审批(伦理编号:KJX2023-406-01)。

1.1.2 纳入标准 (1)年龄大于 18 岁;(2)按《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[9]诊断标准诊断为 LLV;(3)既往无长期大量饮酒史;(4)族别限制为汉族。

1.1.3 排除标准 (1)合并其他病毒性肝炎或人类免疫缺陷病毒感染;(2)患有任何其他严重或活动性

疾病,如肾脏、心、肺、新陈代谢(甲状腺疾病和肾上腺疾病)等相关疾病;(3)患有自身免疫性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病或其他原因导致的严重肝损伤;(4)接受过或计划接受肝移植手术。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 2 组患者相关临床资料,包括性别、年龄、巩固治疗时间,以及血清 HBV RNA、HBV DNA、HBV 表面抗原(HBsAg)、HBeAg、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)等临床数据。

1.2.2 LLV、CVR 判定 将接受 ETV、TDF、丙酚替诺福韦或艾米替诺福韦且依从性好的慢乙肝患者治疗 48 周及以上若仍间断或持续性检测到 HBV DNA 但小于 2 000 IU/mL 者定义为 LLV。将 CVR 定义为抗病毒治疗 48 周及以上血清 HBV DNA 持续检测不到者^[10]。

1.2.3 检测方法 HBV DNA/RNA 定量检测方法均为定时荧光聚合酶链反应定量核酸分析技术,HBV DNA 最低检出限为 30 IU/mL,HBV RNA 最低检出限为 50 copies/mL,所有血清学指标的测定均由石河子大学第一附属医院专业技术人员操作完成。将血清 HBV DNA/RNA、HBsAg 水平进行对数转换。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,采用 1-sample K-S 进行正态性检验,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料以率或构成比表示,采用 Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验等;使用 Spearman 秩相关系数分析两变量间相关程度;将有统计学意义的指标(HBV RNA、HBeAg 阳性、抗病毒治疗时间、患者年龄)纳入逐步二元 logistic 回归模型分析 LLV 的危险因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LLV 组与 CVR 组患者一般资料比较 185 例患者中 HBV RNA 阳性 109 例,阳性率为 58.9%,高于 HBV DNA 阳性率[50.3%(93/185)]。LLV 组患者中 HBeAg 阳性 54 例(58.1%),CVR 组患者中 HBeAg 阳性 35 例(38.0%)。2 组患者性别,以及血清 HBsAg、ALT、AST 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);2 组患者年龄、抗病毒治疗时间、

HBeAg 阳性率、血清 HBV RNA 水平及阳性率比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 HBeAg 阳性组与 HBeAg 阴性组患者血清学指标比较 HBeAg 阳性组患者 HBV RNA 阳性率, 以及血清 HBV DNA、HBV RNA、HBsAg 水平明显均高于 HBeAg 阴性组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 ETV 组与非 ETV 组患者血清学指标比较 ETV 组患者 HBV RNA 阳性率, 以及血清 HBV DNA、HBsAg 水平与非 ETV 组比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); HBV RNA 水平与非 ETV 组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 相关性分析 185 例患者 HBV DNA 与 HBV RNA、ALT 均呈正相关($r=0.263, 0.035, P<0.05$); HBV DNA 与 HBsAg 无关($r=0.069, P=0.384$); HBV RNA 与 HBsAg 中等相关($r=0.483, P<0.001$); LLV 组患者 HBV DNA 与 HBV RNA、HBsAg、ALT 均无关($r=0.054, -0.121, 0.182, P>0.05$); HBV RNA 与 HBsAg 中等相关($r=0.510, P<0.001$)。LLV 组患者中 HBeAg 阳性者 HBV DNA 与 HBV RNA 呈正相关($r=0.355, P=0.008$)。

2.5 危险因素分析 抗病毒治疗时间、HBV RNA 水平均为 LLV 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 1 LLV 组与 CVR 组患者一般资料比较

项目	CVR 组($n=92$)	LLV 组($n=93$)	χ^2/Z	P
性别[$n(\%)$]			0.070	0.792
男	63(68.5)	62(66.7)		
女	29(31.5)	31(33.3)		
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	54.0(47.3, 59.0)	50.0(45.0, 55.5)	-2.890	0.004
抗病毒治疗时间[$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	3.0(1.5, 5.0)	2.0(1.0, 3.0)	-2.670	0.008
HBeAg 阳性[$n(\%)$]	35(38.0)	54(58.1)	7.430	0.006
HBV RNA 阳性[$n(\%)$]	41(44.6)	68(73.1)	15.580	<0.001
HBV RNA[$M(P_{25}, P_{75})$, lg copy/mL]	1.70(1.70, 3.34)	2.94(1.69, 5.35)	-4.230	<0.001
HBsAg[$M(P_{25}, P_{75})$, lg IU/mL]	2.79(2.36, 3.44)	3.03(2.40, 3.68)	-1.530	0.127
ALT[$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	20.60(14.50, 27.00)	22.60(15.20, 35.05)	-1.570	0.117
AST[$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	22.80(19.28, 28.73)	22.90(17.75, 29.50)	-0.140	0.893

表 2 HBeAg 阳性组与 HBeAg 阴性组患者血清学指标比较

指标	HBeAg 阴性组($n=39$)	HBeAg 阳性组($n=54$)	χ^2/Z	P
HBV RNA 阳性[$n(\%)$]	20(51.3)	48(88.9)	16.290	<0.001
HBV RNA[$M(P_{25}, P_{75})$, lg copy/mL]	1.90(1.70, 2.57)	4.82(2.77, 6.53)	366.000	<0.001
HBsAg[$M(P_{25}, P_{75})$, lg IU/mL]	2.40(1.53, 2.76)	3.49(3.09, 3.91)	177.500	<0.001
ALT[$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	21.70(14.20, 31.20)	24.35(15.48, 39.98)	919.000	0.297

表 3 ETV 组与非 ETV 组患者血清学指标比较

指标	ETV 组($n=65$)	非 ETV 组($n=28$)	χ^2/Z	P
HBV RNA 阳性[$n(\%)$]	44(67.7)	24(85.7)	3.230	0.072
HBV DNA[$M(P_{25}, P_{75})$, lg IU/mL]	2.60(2.11, 2.91)	2.55(1.90, 2.83)	-0.590	0.555
HBV RNA[$M(P_{25}, P_{75})$, lg copy/mL]	2.57(1.70, 5.14)	3.85(2.02, 6.60)	-2.030	0.043
HBsAg[$M(P_{25}, P_{75})$, lg IU/mL]	3.01(2.25, 3.56)	3.09(2.41, 3.83)	-1.240	0.214

表 4 危险因素分析

变量	偏回归系数	标准误	χ^2	P	优势比	95%可信区间
HBV RNA	0.352	0.097	13.039	<0.001	1.422	1.175~1.721
抗病毒治疗时间	-0.187	0.072	6.785	0.009	0.829	0.720~0.955

3 讨 论

HBV 是一种嗜肝性 DNA 病毒,是反映慢乙型肝炎患者 HBV 复制状态及水平最直接的血清病毒学指标。我国最新的《慢性乙型肝炎防治指南》(2022 版)^[9]明确指出,对 HBsAg 阳性,包括正在抗病毒治疗的患者尽可能地使用高灵敏度的 HBV DNA 检测方法,有助于检测出低病毒载量的患者,及时调整治疗方案。还有研究表明,只要 HBV DNA 阳性均需给予抗病毒治疗,并选择高灵敏度的临床监测指标^[10]。本研究中也使用了高灵敏度的检测方法。大量研究表明,慢乙型肝炎患者血清中长度为 3.5 kb RNA 就是 HBV pgRNA,是患者血清中唯一存在的 HBV RNA^[11]。HBV RNA 被认为可更为准确地反映慢乙型肝炎患者肝内 cccDNA 的转录活性^[12]。

本研究结果显示,CVR 组患者年龄、抗病毒治疗时间均明显高于 LLV 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),应该与随患者年龄增长、抗病毒治疗时间较长使病毒载量降低有关,与文献^[13]研究结果一致。本研究结果显示,LLV 组患者血清 HBsAg、ALT 水平与 CVR 组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);185 例患者 HBV RNA 阳性率(58.9%)高于 HBV DNA 阳性率(50.3%),LLV 组患者 HBV RNA 水平及阳性率均明显高于 CVR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。吕承秀等^[14]研究表明,给予 NAs 治疗后部分 LLV 患者 HBV pgRNA 水平及阳性率均高,且持续性 LLV 组患者 HBV pgRNA 水平明显高于持续病毒学应答组,差异有统计学意义($t = 3.080, P = 0.007$)。本研究 CVR 组患者 HBV RNA 阳性率为 44.6%。LUO 等^[15]研究表明,经 48 周的 NAs 治疗后 HBV DNA 检测不到的患者 HBV pgRNA 阳性率仍为 48.28%(28/58),与本研究结果一致。本研究逐步二元 logistic 回归模型分析结果显示,HBV RNA 水平是 LLV 的独立危险因素(优势比=1.422,95%可信区间 1.175~1.721, $P < 0.001$),对 LLV 的发生具有一定的诊断价值。因此,当血清 HBV DNA 检测为阴性时血清 HBV RNA 监测则变得更有意义,应进一步追求血清 HBV RNA 低于检测下限作为病毒学应答指标,只有当二者均低于检测下限,预示肝内 cccDNA 消失或转录静默才有可能完全阻止肝病进展,提高患者生活质量。

目前,HBV 感染的血清学标志物仍是 HBsAg 阳性。本研究结果显示,185 例患者 HBV DNA 与 HBV RNA,HBV RNA 与 HBsAg,以及 LLV 组患者 HBV RNA 与 HBsAg 均呈正相关($r = 0.263, 0.483, 0.510, P < 0.05$),说明 HBV RNA 可反映 HBsAg 水平变化,与 MAK 等^[16]研究结果一致。

本研究结果显示,LLV 组患者 HBeAg 阳性率为 58.1%,CVR 组患者 HBeAg 阳性率为 38.0%,HBeAg 阳性组患者 HBV RNA 阳性率(88.9%)高于

HBeAg 阴性组(51.3%),可能与 HBeAg 阳性的慢乙型肝炎患者体内 cccDNA 转录活性相对较高有关^[17]。LLV 组患者中 HBeAg 阳性者 HBV DNA 与 HBV RNA 呈正相关($r = 0.355, P = 0.008$),与 VAN CAMPENHOUT 等^[18]研究结果一致。说明 HBeAg 状态是与血清 HBV RNA 水平相关的强因子。因此,应尽早实现 HBeAg 血清学的转换,对患者病毒量的减少是有益的。

目前,慢乙型肝炎患者的主要治疗方法仍为抗病毒治疗,但抗病毒治疗后仍具有一定的 LLV 风险。本研究结果显示,LLV 组患者中接受 ETV 占比[69.9%(65/93)]低于非 ETV 治疗[30.1%(28/93)],ETV 组患者血清 HBV RNA 阳性率与非 ETV 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与曾伊凡^[19]研究的 ETV、TDF 抗病毒治疗 3 年患者血清 HBV pgRNA 阳性率无差异的结果一致,说明两种抗病毒治疗的疗效是一致的。但也有研究表明,TDF 疗效明显优于 ETV^[20]。目前,慢乙型肝炎患者 LLV 后是继续原治疗方案还是换用其他药物仍需更多的数据进一步探究不同药物的优劣,对慢乙型肝炎患者 LLV 后的治疗方案提供临床数据。

综上所述,经治慢乙型肝炎 LLV 患者血清 HBV RNA 与 HBV DNA、HBsAg 相关,HBV RNA 水平是 LLV 的独立危险因素,LLV 患者血清 HBV RNA 水平可反映 cccDNA 活跃状态,尤其是 HBeAg 阳性更可以联合判断病毒复制状态。当血清 HBV DNA 检测为阴性时应进一步追求血清 HBV RNA 低于检测下限作为病毒学应答指标,只有当二者均低于检测下限,预示肝内 cccDNA 消失或转录静默才有可能完全阻止病情进展,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 383-403.
- [2] INDOLFI G, EASTERBROOK P, DUSHEIKO G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(6): 466-476.
- [3] SUN Y, WU X, ZHOU J, et al. Persistent low level of hepatitis B virus promotes fibrosis progression during therapy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(11): 2582-2591.
- [4] YIN G Q, LI J, ZHONG B, et al. New therapeutic options for persistent low-level viremia in patients with chronic hepatitis B virus infection: increase of entecavir dosage [J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(8): 666-676.
- [5] ZHANG Q, PENG H, LIU X, et al. Chronic hepatitis B infection with low level viremia correlates with the progression of the liver disease[J]. J Clin Transl Hepatol,

2021,9(6):850-859.

[6] PRAKASH K, RYDELL G E, LARSSON S B, et al. High serum levels of pregenomic RNA reflect frequently failing reverse transcription in hepatitis B virus particles[J]. *Virology*, 2018, 15(1):86.

[7] 邱功钦. 高敏 PCR 在 HBV 极低病毒载量人群检测中的意义分析[D]. 广州: 广州医科大学, 2023.

[8] 张晓晶, 武瑞, 黄伟, 等. 慢性乙型肝炎不同自然病程 HBV RNA 的动态变化及与 HBsAg、HBV DNA 的相关性研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32(15):1832-1835.

[9] 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(2022 年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1):3-28.

[10] WONG R J, KAUFMAN H W, NILES J K, et al. Simplifying treatment criteria in chronic hepatitis B: reducing barriers to elimination[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(3): e791-800.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 李彤. 经治慢性乙型肝炎低病毒血症患者人群特征及相关影响因素分析: 一项单中心横断面回顾性研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2022.

[14] 吕承秀, 陈梅, 王纪传, 等. 慢性乙型肝炎患者接受核苷(酸)类似物治疗后发生低病毒血症的危险因素及机制研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(5):133-137.

[15] LUO H, TAN N, KANG Q, et al. Hepatitis B virus pre-genomic RNA status can reveal the long-term prognoses of chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogues[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(3):323-328.

[16] MAK L Y, WONG D, KUCHTA A, et al. Hepatitis B virus pre-genomic RNA and hepatitis B core-related antigen reductions at week 4 predict favourable hepatitis B surface antigen response upon long-term nucleos(t)ide analogue in chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(1):146-162.

[17] LUO M, ZHOU B, HOU J, et al. Biomarkers for predicting nucleos(t)ide analogs discontinuation and hepatitis B virus recurrence after drug withdrawal in chronic hepatitis B patients[J]. *Hepatol Res*, 2022, 52(4):337-351.

[18] VAN CAMPENHOUT M J H, VAN BÖMMEL F, PFEFFERKORN M, et al. Host and viral factors associated with serum hepatitis B virus RNA levels among patients in need for treatment[J]. *Hepatology*, 2018, 68(3):839-847.

[19] 曾伊凡. 经 NAs 治疗的慢性乙型肝炎患者血清 HBV pgRNA 的表达及其临床意义[D]. 十堰: 湖北医药学院, 2021.

[20] 程海林, 胡旭东, 夏冰, 等. 富马酸丙酚替诺福韦对恩替卡韦经治后低病毒载量的慢性乙型肝炎患者的临床疗效[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(3):537-540.

(收稿日期:2024-08-06 修回日期:2024-12-08)

(上接第 1089 页)

[6] 林律, 平国华, 车洋, 等. PCR 荧光探针技术在宁波地区结核快速诊断中的应用价值分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(19):2345-2347.

[7] PARK Y S, LEE C H, LEE S M, et al. Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2010, 14(8):1069-1071.

[8] VARLEY C D, WINTHROP K L. Nontuberculous mycobacteria: diagnosis and therapy[J]. *Clin Chest Med*, 2022, 43(1):89-98.

[9] JAMAL F, HAMMER M M. Nontuberculous mycobacterial infections[J]. *Radiol Clin North Am*, 2022, 60(3): 399-408.

[10] 谢燕玲, 宁唤唤, 梁璇, 等. 结核分枝杆菌分泌蛋白 MPT64 单克隆抗体的制备及其特异性[J]. *中国人兽共患病学报*, 2022, 38(5):387-393.

[11] CAO X J, LI Y P, WANG J Y, et al. MPT64 assays for the rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1):336.

[12] 屈蓉, 吴康, 吴娟, 等. 结核分枝杆菌早期分泌蛋白 MPT64 的原核表达及其在结核病血清学诊断上的初步应用[J]. *中国生物制品学杂志*, 2021, 34(5):566-570.

[13] STAMM C E, PASKO B L, CHAISAVANEYAKORN S, et al. Screening mycobacterium tuberculosis secreted proteins identifies Mpt64 as a eukaryotic Membrane-Binding bacterial effector[J]. *mSphere*, 2019, 4(3):e00354-003519.

[14] MUHAMMAD N, KHAN M T, ALI S, et al. Novel mutations in MPT64 secretory protein of *Mycobacterium tuberculosis* complex[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(3):2530.

[15] 毛欣茹, 张诗蒙, 尹小毛. 结核分枝杆菌 mpt64 基因突变研究[J]. *实验与检验医学*, 2016, 34(2):137-139.

[16] 易松林, 郭婧玮, 陈忠南, 等. MPT 抗原阴性的结核分枝杆菌复合群临床分离株 mpt64 突变特征分析[J]. *实用预防医学*, 2020, 27(6):649-651.

(收稿日期:2024-07-06 修回日期:2024-12-25)