

分类号：
学号：20212114050

密级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



CHB 患者 HBV RNA 与 NAs 治疗时间及 FS 指标的 相关性研究

学位申请人	范雪莉
指导教师	詹爱琴教授
申请学位类别	专业硕士
专业名称	临床医学
研究领域	内科学
所在学院	医学院

中国·新疆·石河子
2024年5月

分类号：
学号：20212114050

密级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



CHB 患者 HBV RNA 与 NAs 治疗时间及 FS 指标的 相关性研究

学位申请人	范雪莉
指导教师	詹爱琴教授
申请学位类别	专业硕士
专业名称	临床医学
研究领域	内科学
所在学院	医学院

中国·新疆·石河子

2024 年 5 月

**Correlation between HBV RNA and duration of NAs treatment and
FS in CHB patients**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Fan Xue-li

(Internal Medicine)

Dissertation Supervisor: Prof. Zhan Ai-qin

May, 2024

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：范雪莉

时间：2024年5月13日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：范雪莉

时间：2024年5月13日

导师签名：詹爱琴

时间：2024年5月13日

摘要

目的：通过分析石河子地区 CHB 患者血清 HBV RNA 水平与传统血清标志物、抗病毒治疗时间、抗病毒治疗药物与肝纤维化无创检测指标的关系，探索血清 HBV RNA 在 CHB 患者实际临床诊疗过程中的应用价值。

方法：选取自 2022 年 2 月至 2023 年 2 月间就诊于石河子大学第一附属医院感染性疾病科门诊的慢性乙型肝炎患者，使用本院 HIS 系统及电话随访收集入选患者的一般资料、实验室检查及瞬时弹性成像检查结果，分别根据不同的 HBeAg 状态、不同的 HBV 感染进程、不同的肝纤维化程度、不同的抗病毒治疗时间及不同的抗病毒治疗药物分组，通过非参数检验、卡方检验、spearman 相关性分析等统计学方法，分析血清 HBV RNA 在不同情况下的表达水平。

结果：

1.血清 HBV RNA、HBV DNA、HBsAg 诊断 HBeAg 状态的 ROC 曲线下面积分别为 0.952、0.809、0.865，敏感度与特异度分别为 89.9%、91.2%，56.8%、97.1%，83.8%、72.5%，截断值分别为 4.27 lg 拷贝/ml、5.69 lg IU/ml、3.18 lg IU/ml，HBeAg 阳性组与 HBeAg 阴性组患者的年龄、血清 HBV RNA、HBV DNA、HBsAg、ALT、AST 水平分布存在着统计学差异 ($P < 0.001$)。

2.不同 CHB 分期的 HBV RNA 水平分布情况具有统计学差异 ($P < 0.001$)，其中 HBeAg 阴性感染期与 HBeAg 阴性不定期之间 HBV RNA 水平分布无统计学意义，HBeAg 阴性肝炎期与 HBeAg 阴性不定期期间 HBV RNA 水平分布情况具有统计学差异 ($P < 0.05$)。

3.根据 FS 值分期，血清 HBV RNA 水平分布情况具有统计学差异，其中 3 期（显著肝纤维化或进展期肝纤维化）相较于 1 期（排除进展期肝纤维化）、2 期（可疑肝纤维化）HBV RNA 水平明显升高，相关性分析显示 HBV RNA 水平与 FS 值具有正相关性 ($r = 0.396$, $P < 0.001$)，与 FIB-4 呈极弱正相关 ($r = 0.283$, $P = 0.001$)。

4.未治疗组、抗病毒治疗时间 ≤ 1 年组、抗病毒治疗时间 > 1 年组三组之间 HBV RNA、HBV DNA、HBsAg 水平分布具有统计学差异，抗病毒治疗时间与 HBV RNA、HBV DNA、HBsAg 水平均呈明显负相关 (HBV RNA: $r = -0.311$ 、HBV DNA: $r = -0.712$ 、HBsAg: $r = -0.260$, $P < 0.05$)。血清 HBV RNA 与 HBV DNA、HBsAg 水平呈中度正相关 (r 分别为 0.554、0.583, $P < 0.001$)，相关性随着治疗时间的延长逐渐下降。抗病毒治疗时间 ≤ 1 年的患者，在 HBV DNA 阴性者中 HBV RNA 阳性者占比 56.6% (47/83)；治疗时间 > 1 年的患者，在 HBV DNA 阴性者中 HBV RNA 阳性者占比 41.9% (88/210)，两者比较差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 5.189$, $P = 0.023 < 0.05$)。

5.使用恩替卡韦治疗与使用其他抗病毒药物治疗者进行比较，两组间 HBV DNA 检出率、HBV RNA 检出率、HBV DNA 水平与 HBV RNA 水平分布无统计学意义，HBsAg 水平分布具有统计

学意义 ($P < 0.05$)。

结论:

1.血清 HBV RNA 的水平随着治疗时间的延长逐渐下降,可以在一定程度上作为 CHB 患者病毒学水平监测的补充指标,当 HBV DNA 水平低于检测下限后作用更明显。

2.高水平的 HBV RNA 表达可能与肝纤维化的发生有关。

关键词: 慢性乙型病毒性肝炎; HBV RNA; 核苷(酸)类似物; 抗病毒治疗时间; 瞬时弹性成像

Abstract

Objective: To explore the application value of serum HBV RNA in the actual clinical diagnosis and treatment of CHB patients by analyzing the relationship between serum HBV RNA level and traditional serum markers, antiviral treatment time, antiviral treatment drugs and non-invasive detection indicators of liver fibrosis in Shihezi area.

Methods: Patients with chronic hepatitis B admitted to the Department of Infectious Diseases of the First Affiliated Hospital of Shihezi University from February 2022 to February 2023 were selected. General data, laboratory tests and transient elastography results of the selected patients were collected by using the HIS system of our hospital and telephone follow-up. According to different HBeAg status, different HBV infection process, different degree of liver fibrosis, different duration of antiviral therapy and different antiviral therapy drugs, the patients were divided into groups by non-parametric test, chi-square test, spearman correlation analysis and other statistical methods. The expression levels of serum HBV RNA in different conditions were analyzed.

Results:

1. The area under the ROC curve of serum HBV RNA, HBV DNA and HBsAg for the diagnosis of HBeAg status was 0.952, 0.809 and 0.865, respectively. The sensitivity and specificity were 89.9% and 91.2%, 56.8% and 97.1%, 83.8% and 72.5%, respectively, and the cut-off values were 4.27 lg copies /ml, 5.69 lg IU/ml, 3.18 lg IU/ml, respectively. There were significant differences in age, serum HBV RNA, HBV DNA, HBsAg, ALT and AST levels between HBeAg-positive group and HBeAg-negative group ($P < 0.001$).
2. There were significant differences in the distribution of HBV RNA levels in different CHB stages ($P < 0.001$), and there was no significant difference in the distribution of HBV RNA levels between the HBeAg-negative infection stage and the HBeAg-negative uncertain stage. There was a statistically significant difference in the distribution of HBV RNA levels between the HBeAg-negative hepatitis stage and the HBeAg-negative indeterminate period ($P < 0.05$).
3. According to FS staging, the distribution of serum HBV RNA levels was statistically different, among which stage 3 (significant liver fibrosis or advanced liver fibrosis) compared with stage 1 (excluding advanced liver fibrosis) and stage 2 (suspicious liver fibrosis) HBV RNA levels were significantly higher. Correlation analysis showed that HBV RNA level was positively correlated with FS value ($r = 0.396$, $P < 0.001$), and was very weakly positively correlated with FIB-4 ($r = 0.283$, $P = 0.001$).

4. There were statistically significant differences in the distribution of HBV RNA, HBV DNA and HBsAg levels among the untreated group, the antiviral treatment time ≤ 1 year group and the antiviral treatment time > 1 year group. The antiviral treatment time was significantly negatively correlated with HBV RNA, HBV DNA and HBsAg levels (HBV RNA: $r = -0.311$, HBV DNA: $r = -0.712$, HBsAg: $r = -0.260$, $P < 0.05$). Serum HBV RNA was moderately positively correlated with HBV DNA and HBsAg levels ($r = 0.554, 0.583$, $P < 0.001$), and the correlation gradually decreased with the extension of treatment time. In patients with antiviral treatment time ≤ 1 year, HBV RNA positive accounted for 56.6% (47/83) of HBV DNA negative patients. In patients treated for more than 1 year, HBV RNA positive accounted for 41.9% (88/210) of HBV DNA negative patients, and the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2 = 5.189$, $P = 0.023 < 0.05$).

5. There was no significant difference in the detection rate of HBV DNA, the detection rate of HBV RNA, the distribution of HBV DNA level and HBV RNA level between the two groups, but the distribution of HBsAg level was statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion:

1. Serum HBV RNA level gradually decreases with the extension of treatment time, which can be used as a supplementary indicator for virological level monitoring of CHB patients to a certain extent, and the effect is more obvious when the HBV DNA level is below the lower limit of detection.

2. High level of HBV RNA expression may be related to the occurrence of liver fibrosis.

Key words: Chronic hepatitis B; HBV RNA; Nucleoside (acid) analogues; Duration of antiviral treatment; Transient elastography

目录

第 1 章 前言	1
第 2 章 研究对象与方法	4
2.1 研究对象	4
2.1.1 研究对象来源	4
2.1.2 研究对象纳入标准	4
2.1.3 研究对象排除标准	4
2.2 研究方法	4
2.2.1 临床资料收集	5
2.2.2 主要检测方法	5
2.2.3 CHB 患者自然史分期标准	5
2.2.4 肝脏硬度值分期标准	6
2.3 统计学方法	6
2.4 技术路线图	7
第 3 章 结果	8
3.1 CHB 患者临床资料	8
3.2 CHB 患者不同分期 HBV RNA 水平差异	9
3.3 CHB 患者血清 HBV RNA 与肝纤维化无创检测指标的关系	10
3.4 CHB 患者抗病毒治疗时间不同分组各指标差异及相关性	11
3.5 CHB 经治患者抗病毒的应答情况与血清 HBV RNA 的关系	12
3.6 CHB 患者血清 HBV RNA 与 HBV DNA、HBsAg 水平的相关性	12
3.7 CHB 患者使用恩替卡韦与其他抗病毒药物疗效比较	13
第 4 章 讨论	15
4.1 不同 HBeAg 状态临床特征分析	15
4.2 不同肝纤维化程度与血清 HBV RNA 的关系分析	16
4.3 不同抗病毒治疗时间病毒学指标表达情况分析	17
4.4 不同抗病毒治疗药物疗效分析	18
4.5 局限与不足	19
第 5 章 结论	20
第 6 章 文献综述	21

参考文献.....	28
致谢.....	35
作者简介.....	36
导师评阅表.....	37

中英文缩略词名词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
CHB	Chronic hepatitis B	慢性乙型肝炎
HBV	Hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
DNA	Deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
RNA	Ribonucleic acid	核糖核酸
pgRNA	Progenomic RNA	前基因组 RNA
cccDNA	Covalently closed circular DNA	共价闭合环状 DNA
rcDNA	Relaxed circular DNA	松弛环状 DNA
IFN	Interferon	干扰素
NAs	Nucleos(t)ide analogues	核苷（酸）类似物
HBsAg	Hepatitis B surface antigen	乙型肝炎表面抗原
HBeAg	Hepatitis B e antigen	乙型肝炎 e 抗原
ALT	Alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate aminotransferase	门冬氨酸氨基转移酶
TBil	Total bilirubin	总胆红素
GGT	γ -glutamyl transferase	γ -谷氨酰转移酶
ALP	Alkaline phosphatase	血清碱性磷酸酶
FIB-4	Fibrosis 4 score	肝纤维化 4 因子指数
ETV	Entecavir	恩替卡韦
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate	富马酸替诺福韦酯
TAF	Tenofovir alafenamidefumarate	富马酸丙酚替诺福韦
TMF	Tenofovir amibufenamide	艾米替诺福韦

第1章 前言

慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）是一种由乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）入侵人体所引发的传染性疾病，其主要特征是肝脏长期慢性炎症，随着疾病的进展可能导致多种与肝脏相关的并发症。根据世界卫生组织的报道，2019年全球约有近3亿人经受HBV持续感染的困扰，有将近百万人因HBV感染所导致的各类终末期肝病而死亡^[1, 2]，中国在管理及治疗HBV感染上的压力及难度在全世界范围内都处于前列，估计中国的HBV感染者在2021年时仍有约4330万人^[3]。为实现2030年消除病毒性肝炎的目标，寻找能更有效地监测慢乙肝患者的病情进展及治疗效果的指标，对于降低我国HBV感染相关并发症的发病率、保护人民的身体健康以及减少经济负担均具有重要的意义。

HBV是一种特异性靶向肝细胞的包膜脱氧核糖核酸（Deoxyribonucleic acid, DNA）病毒，能够特异性感染肝细胞，与宿主之间发生复杂的免疫相互作用导致严重的慢性肝脏疾病。HBV通过与人体正常肝细胞表面的特异性功能性受体相结合，将含有HBV基因组DNA的核衣壳送入肝细胞内，这是一种约3.2kb的松弛环状双链DNA（relaxed circular DNA, rcDNA），包含一条完整的负链和一条不完整的正链^[4]；rcDNA进入宿主细胞后，其外层的衣壳会被降解，之后rcDNA在肝细胞核内在多种酶的作用下填补正链缺口，经过一系列修饰和处理，转化形成病毒转录的总模板HBV共价闭合环状DNA（covalently closed circular DNA, cccDNA）；HBV cccDNA利用细胞转录机制转录出4种长度不同的mRNA，分别为0.7kb、2.1kb、2.4kb、3.5kb。其中3.5kb长的mRNA包括PreC mRNA和pgRNA两种，PreC mRNA可以用于编码乙肝e抗原（HBeAg）相关蛋白，pgRNA则是作为新病毒逆转录和翻译的模板；在核衣壳内，具有逆转录活性的病毒DNA聚合酶蛋白（P蛋白）启动逆转录过程，以pgRNA为模板逆转录合成rcDNA中的负链，再以此合成正链组合成新的HBV rcDNA^[5]。新合成的rcDNA可以再次进入细胞核转化成cccDNA作为病毒转录的模板以扩增和维持cccDNA库，也可以与成熟的包膜蛋白重新组装为新的HBV释放到肝细胞外，再感染新的正常肝细胞，其中一部分未启动逆转录过程的pgRNA也获得病毒蛋白包膜并以病毒颗粒的形式被释放入血，称之为“HBV RNA病毒样颗粒”，即近年来的研究热点血清HBV RNA^[6]，被认为是一种监测CHB不同阶段的新型血清标志物。

根据我国《慢性乙型肝炎防治指南》（2022年版）^[7]的规定要求，目前临床上广泛使用的一线抗病毒药物主要是干扰素类（interferon, IFN）和核苷（酸）类似物

(nucleos(t)ide analogues, NAs)。我国目前已批准聚乙二醇干扰素和干扰素- α 用于 CHB 患者的治疗,干扰素能够通过和细胞表面的干扰素受体结合,触发一系列细胞内信号通路的激活,诱导产生抗病毒蛋白抑制 HBV 复制,还能够调节机体免疫系统,增强机体抗病毒能力,从而达到较高的乙型肝炎 e 抗原 (Hepatitis B e antigen, HBeAg) 和乙型肝炎表面抗原 (Hepatitis B surface antigen, HBsAg) 血清转换率^[8],但是干扰素治疗对适用人群的挑选较严格,仅在部分患者中引起持续反应^[9],而且价格较高,有较多的不良反应,如出现流感样症候群、骨髓移植、自身免疫病等^[10],因此不能在临床上被广泛应用。NAs 通过抑制乙肝病毒逆转录过程中所需要的 HBV 聚合酶的活性,从而阻断 HBV DNA 的合成^[11, 12],因其病毒学应答率高、使用方便、副作用小且价格低廉,是目前临床上应用最为广泛的抗病毒药物。CHB 患者治愈的金标准是清除肝组织中的 cccDNA,但是 cccDNA 结构稳定、半衰期长^[13],而 NAs 是通过持续的病毒学抑制来减少肝脏相关结局的风险,没有办法彻底的清除肝细胞核内的 cccDNA^[14, 15],是以,即使检测不到 HBsAg 的存在,达到“功能性治愈”的标准,一旦停药,仍有 HBV 再激活的风险^[7],这也是 CHB 患者肝炎迁延不愈、停药后容易出现病毒学反弹的原因所在。所以,在慢性乙肝患者的治疗过程中,准确评估感染肝细胞中 cccDNA 的转录活性,对于如何以及何时调整 CHB 患者的治疗方案具有重要作用。

临床上公认的检测 cccDNA 在肝内存在状态的“金标准”是肝穿刺活组织检查,但是因肝穿刺的有创性、操作复杂、价格昂贵不适宜对所有 CHB 患者开展^[16],因此目前临床上多使用血清学标志物反映 cccDNA 的转录活性,其中应用最为广泛的是 HBsAg 与 HBV DNA,但是均具有一定的局限性。HBsAg 是乙肝病毒的主要免疫原,可以激发机体的免疫应答,但是大量的 HBsAg 可以抑制宿主的免疫细胞发挥作用,从而维持 HBV 的慢性感染状态^[17]。而且现有的研究^[18-21]发现,HBsAg 不仅来源于 cccDNA 的转录,同时还可以来源于 HBV DNA 的整合片段,因此在大部分的 CHB 患者中,即使长期使用核苷(酸)类似物治疗,也很难使得 HBsAg 消失,如使用 HBsAg 发生血清转换作为 CHB 患者停药的标准,很多患者需要长期甚至终生服药。血清 HBV DNA 水平是目前判断慢乙肝患者是否需要抗病毒治疗以及开始治疗后疗效判断的主要指标,因 NAs 能直接抑制 HBV 逆转录过程,多数患者在开始治疗的初期血清 HBV DNA 水平便可迅速下降甚至低于检测下限,但是这并不能表示 cccDNA 的转录活性被抑制^[22],而且对于长期服用 NAs 治疗的患者,血清 HBV DNA 的水平检测不再能够提示患者的抗病毒疗效。而近年来的多项研究发现当病毒的逆转录、DNA 复制水平受到抑制时,患者血清中的 HBV RNA 水平可以与传统检测指标的结果相互补充反映患者体内的病毒水平^[23, 24],鲁凤民等^[25]也提出应将血清 HBV RNA 和 HBV DNA 水平均低于检测下限作为新的病毒学应答标准。

乙型肝炎病毒感染的自然史是病毒与宿主之间复杂的免疫相互作用的结果,根据病

毒学（HBsAg、HBV DNA、HBeAg）、生物化学（ALT）和组织学特征划分出四个分期，分别为 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染（免疫耐受期）、HBeAg 阳性 CHB（免疫清除期）、HBeAg 阴性慢性 HBV 感染（免疫控制期）和 HBeAg 阴性 CHB（再活动期），但是因肝活检为有创检查，很难获得每位患者的组织学结果，且根据现有的分期标准无法将所有的 HBV 感染者都准确划分入这四个分期，这部分不能进行准确分期的患者被归为“不确定期”，而近年来的研究^[26]发现处于不确定期的患者中有较高比例的患者发生了肝纤维化甚至肝硬化，对处于不确定期的患者进行精准的分期划分，有助于寻找需要抗肝纤维化治疗的目标人群，以获得更好的疾病预后，因此寻找可以协助判断自然史分期的指标有助于更好的指导 CHB 患者治疗。

乙肝病毒持续感染过程中，通过免疫等多种机制导致肝细胞的坏死和炎症，在慢性损伤的过程中，肝细胞损伤释放的细胞因子和化学信号使肝星状细胞从静止状态被激活，激活的肝星状细胞开始合成和分泌大量的纤维结缔组织成分，纤维组织开始过度增生并形成纤维瘢痕^[27-29]。随着肝纤维化进一步发展和肝细胞损伤的加重，可引起肝小叶的正常结构逐渐被破坏，血管受到纤维组织的压迫同样发生结构改变，最终导致假小叶的形成。作为肝脏病变发展的中间过程，肝纤维化经过积极治疗后可以逆转，因此尽早发现并开始抗纤维化治疗对于减轻和降低 CHB 患者的并发症和死亡率，改善预后具有重要意义。因肝活检在技术、患者接受度等方面的限制，临床上多使用肝纤维化无创检查评估患者肝脏疾病进展情况，其中瞬时弹性成像检查（FibroScan）是利用超声波或振动波形成的图像反映肝脏的硬度。因其具有非侵入性、检查快速、可重复、定量结果、适用于大多数患者等优势在临床上被广泛应用，是目前评估肝纤维化的首选无创替代方法。本研究拟通过分析石河子地区 CHB 患者血清 HBV RNA 水平与传统血清标志物、抗病毒治疗时间、抗病毒治疗药物与肝纤维化无创检测指标的关系，探索血清 HBV RNA 在 CHB 患者临床诊治过程中的应用价值，为血清 HBV RNA 在临床上的实际应用提供一定的数据支持。

第2章 研究对象与方法

2.1 研究对象

2.1.1 研究对象来源

本研究为横断面观察性研究，纳入了自2022年2月至2023年2月间就诊于石河子大学第一附属医院感染科门诊的慢性乙型肝炎患者，根据《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》中慢性乙型肝炎的诊断标准及本研究的纳排标准，最终共纳入559例慢性乙型肝炎患者为研究对象。本研究已通过石河子大学第一附属医院伦理委员会审批（批号：KJX2022-074-01）。

2.1.2 研究对象纳入标准

- （1）符合我国《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》中慢性乙型肝炎的诊断标准。
- （2）主要的病史资料完整。
- （3）年龄 ≥ 18 岁，无性别限制。

2.1.3 研究对象排除标准

- （1）合并有其他病毒性肝炎或人类免疫缺陷病毒感染。
- （2）合并有自身免疫性肝炎、酒精性肝病、药物性肝病或其他原因导致的严重肝损伤者。
- （3）合并有肝癌或其他系统恶性肿瘤患者。
- （4）伴有严重心、肺、肾等脏器损害者。
- （5）妊娠或儿童。

2.2 研究方法

2.2.1 临床资料收集

使用医院电子病历系统及电话随访收集入选患者的病史资料，主要包括患者的姓名、性别、年龄、血清 HBV RNA、HBV DNA、HBsAg、HBeAg、丙氨酸氨基转移酶（Alanine aminotransferase, ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（Aspartate aminotransferase, AST）、总胆红素（Total bilirubin, TBil）、血清白蛋白、血清 γ -谷氨酰转移酶（ γ -glutamyl transferase, GGT）、血清碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）、血小板计数（blood platelet, PLT）、瞬时弹性成像、抗病毒药物及抗病毒治疗时间，并根据相应计算公式计算肝纤维化 4 因子指数（fibrosis 4 score, FIB-4），根据标准进行分期（FIB-4: < 1.45 、 $1.45 \sim 3.25$ 、 ≥ 3.25 ）。

2.2.2 主要检测方法

（1）血清 HBV RNA 检测：采集受检患者静脉血 5ml -20℃ 保存直至使用，使用 HBV SAT 检测试剂盒（上海仁度生物科技有限公司），采用同步扩增检测方法，按照核酸检测试剂盒使用说明书进行检测。检测基于 RNA 捕获探针法，分为核酸捕获和实时荧光核酸恒温扩增检测两部分，其中提取、扩增、检测及样本最终 RNA 结果计算全部由 AutoSAT 全自动核酸检测系统自动完成。该试剂盒最低检测下限为 100 拷贝/ml，检测范围在 $10^2 \sim 10^8$ 拷贝/ml 范围内，RNA 浓度 $> 10^8$ 拷贝/ml 为高于检测上限。

（2）血清 HBV DNA、HBsAg、HBeAg、ALT、AST、TBil、ALB、GGT、ALP、PLT 水平检测分别采用相应试剂盒或程序进行检测，由我院医学实验室专职检测人员完成。

（3）肝脏硬度值检测：使用 Echosens 公司 FibroScan 502 仪器进行检测，该仪器基于超声技术的瞬时弹性成像（transient elastography, TE）。患者在空腹状态下，取水平仰卧位，抬起右侧手臂置于头部，充分暴露肋间隙，操作者使用仪器探头在患者右侧腋前线至腋中线的 7-9 肋进行检测，连续测量 10 次后，取所有测量值的中位数作为最终检测结果（FS 值）。操作者已接受过规范培训并取得相应证书，操作次数在 500 次以上，全程严格遵守操作要求。

2.2.3 CHB 患者自然史分期标准

参考《EASL 2017 乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南》将 CHB 自然史划分为 HBeAg 阳性慢性感染期、HBeAg 阳性慢性肝炎期、HBeAg 阳性不确定期、HBeAg 阴性慢性感染期、HBeAg 阴性慢性肝炎期、HBeAg 阴性不确定期。见表 2-1。