

- MORENO V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(9):166170.
- [7] 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中华医学会儿科学分会呼吸学组毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(3):168-171.
- [8] 赵丽洁, 赵慧, 智玲玲, 等. 疏风解毒胶囊联合特布他林治疗急性小儿支气管炎疗效及对 IL-4、PCT、hs-CRP 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12):183-186.
- [9] 韩文玲, 马大龙. 一个新的多功能细胞因子-趋化素样因子[J]. 上海免疫学杂志, 2002, 2(4):217-219.
- [10] CAI X, DENG J, MING Q, et al. Chemokine-like factor 1: a promising therapeutic target in human diseases[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(16):1518-1528.
- [11] LIU X, QU C, ZHANG Y, et al. Chemokine-like factor 1 (CKLF1) aggravates neointimal hyperplasia through activating the NF- κ B /VCAM-1 pathway[J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(9):1880-1890.
- [12] AI Q D, CHEN C, CHU S, et al. IMM-H004 therapy for permanent focal ischemic cerebral injury via CKLF1/CCR4-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. Transl Res, 2019, 212:36-53.
- [13] ZHU L, LI X J, GU C, et al. Mongolian medicine wenguanmu ointment treats eczema by inhibiting the CKLF-1/NF- κ B pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 313:116549.
- [14] SINGH V, KAUR R, KUMARI P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders [J]. Clin Chim Acta, 2023, 548:117487.
- [15] REZAZADEH L, POURMORADIAN S, TUTUNCHI H, et al. The effects of probiotics on VCAM-1 and ICAM-1: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Nutr ESPEN, 2023, 54:60-67.
- [16] SKOTT E, YANG L L, STIERNBORG M, et al. Effects of a synbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder-A double-blind randomized controlled trial[J]. Brain Behav Immun, 2020, 89:9-19.
- [17] CARR R M. VCAM-1: closing the gap between lipotoxicity and endothelial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Invest, 2021, 131(6):e147556.

(收稿日期:2024-04-01 修回日期:2024-07-22)

• 短篇论著 •

急性上消化道大出血患者血清 FAR 与随访预后的关系*

向奥晴, 吴 钢[△]

恩施土家族苗族自治州中心医院输血科, 湖北恩施 445000

摘要:目的 探讨急性上消化道大出血患者血清纤维蛋白原(FIB)与白蛋白(ALB)比值(FAR)与随访预后的关系。方法 选取2021年5月至2023年5月该院收治的117例急性上消化道大出血患者作为研究对象, 根据入院28d内的生存情况分为生存组($n=96$)和死亡组($n=21$)。采用全自动凝血分析仪检测血清FIB水平, 采用全自动生化分析仪检测血清ALB水平, 并计算FAR; 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估FIB、ALB、FAR对急性上消化道大出血患者预后的预测价值; 采用多因素 Logistic 逐步回归分析探讨急性上消化道大出血患者预后的影响因素。结果 死亡组FIB、ALB水平及FAR均低于存活组($P<0.05$)。FIB、ALB、FAR预测急性上消化道大出血患者预后的曲线下面积(AUC)分别为0.841(95%CI:0.790~0.892)、0.762(95%CI:0.711~0.813)、0.901(95%CI:0.850~0.952), 截断值分别为1.26 g/L、34.17 g/L、0.24, 特异度分别为65.72%、56.17%、85.49%, 灵敏度分别为92.06%、92.06%、84.22%。死亡组年龄 ≥ 60 岁占比、入院时休克指数 ≥ 1 占比、总胆红素水平高于存活组, 血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)低于存活组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 逐步回归分析显示, 入院时休克指数 ≥ 1 (OR=2.467, 95%CI:1.641~3.709)、PLT减少(OR=2.038, 95%CI:1.415~2.935)、低FIB水平(OR=2.291, 95%CI:1.557~3.371)、FAR ≤ 0.24 (OR=3.053, 95%CI:1.968~4.735)是急性上消化道大出血患者死亡的独立危险因素($P<0.05$)。结论 FAR异常降低与急性上消化道大出血患者的不良预后有关, 可作为预测患者预后的潜在生物学标记物, 有一定的临床应用价值。

关键词:急性上消化道大出血; 纤维蛋白原; 白蛋白; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.22.025

文章编号:1673-4130(2024)22-2812-05

中图法分类号:R573.2;R446.1

文献标志码:A

急性上消化道大出血是指发生于屈氏韧带以上的消化道出血, 其致病原因较多, 包括消化道溃疡、食

* 基金项目:湖北省卫生计划委员会项目(WJ2023M180)。

[△] 通信作者, E-mail:1044156103@qq.com。

管胃底静脉破裂、急性糜烂出血性胃炎等^[1]。由于出血量较大,可造成循环代谢障碍,引起失血性休克,显著增加了患者死亡的风险^[2]。目前临床医师多借助 Rockal 评分系统、AMIS65 评分系统等辅助评估急性上消化道大出血患者的预后情况,由于评分流程比较烦琐,结果受到个人主观因素的影响较大,导致其预测准确率不高^[3]。因此,寻找合适的生物学标志物用于评估急性上消化道大出血患者的预后情况,是现阶段临床研究的热点。纤维蛋白原(FIB)与白蛋白(ALB)比值(FAR)是基于常规化验参数 FIB、ALB 而提出一种新型炎症标志物,可反映机体的炎症程度、血液流变学改变、营养状态等情况^[4]。既往有研究报道,FAR 与乙型肝炎肝硬化患者发生食管胃底静脉曲张破裂出血密切相关^[5]。但是目前 FAR 在预测急性上消化道大出血患者预后中的临床价值尚未阐明。鉴于此,本研究主要探讨 FAR 与急性上消化道大出血患者预后的关系,旨在为这类患者的临床诊治提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月本院收治的 117 例急性上消化道大出血患者作为研究对象,其中男 64 例、女 53 例;年龄 18~75 岁,平均(58.46±7.12)岁;体重指数(BMI)18~30 kg/m²,平均 BMI(22.63±4.31)kg/m²。纳入标准:(1)急性上消化道大出血符合《急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(2020 版)》^[6]中的相关诊断标准,即短时间内出血量>1 000 mL 或超过整体循环血量的 20%;(2)年龄 18~75 岁;(3)本人及法定监护人同意参与本研究,并签署书面同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、重要器官功能不全、传染性疾病者;(2)因外力因素引起的急性上消化道大出血者;(3)入院 48 h 内死亡者;(4)因急性上消化道再出血入院者;(5)合并认知功能障碍或精神系统疾病者;(6)随访脱落者,拒绝配合本研究者。本研究已通过本院医学伦理委员会已审核批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

根据病历报告收集急性上消化道大出血患者的临床资料,包括性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒、高血压史、糖尿病史、致病原因、入院时休克指数、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素、血肌酐、尿素氮等。

1.2.2 实验室指标检测

患者入院后经外周肘静脉采集血样标本 4 mL,使用高速离心机(盐城市安信实验仪器有限公司,型号:AXTG16G)进行离心处理后

(转速:3 000 r/min;离心时间:15 min;离心半径 12 cm),分离上层血清,并置于-80 °C 冰箱内保存待检。采用全自动凝血分析仪(Instrumentation Laboratory Company,型号:ACL TOP 750 LAS)检测血清 FIB 水平,采用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特实验系统有限公司,型号:PE DTI Conn)检测血清 ALB 水平,FIB 试剂盒购于 Instrumentation Laboratory 公司,ALB 试剂盒购于贝克曼库尔特实验系统有限公司,仪器和试剂盒的使用方法参考说明书。

1.2.3 预后

急性上消化道大出血患者入院后连续随访 28 d,记录患者的预后生存情况。根据入院 28 d 内的生存情况分为生存组($n=96$)和死亡组($n=21$)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评估 FIB、ALB、FAR 对急性上消化道大出血患者预后的预测价值;采用多因素 Logistic 逐步回归分析探讨急性上消化道大出血患者预后的影响因素($\alpha_{\text{入}}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{出}}=0.10$)。双侧检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存组与死亡组血清 FIB、ALB 水平及 FAR 比较

死亡组 FIB、ALB 水平及 FAR 均低于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 生存组与死亡组血清 FIB、ALB 水平及 FAR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FIB(g/L)	ALB(g/L)	FAR
生存组	96	1.64±0.57	37.28±4.83	0.45±0.11
死亡组	21	0.87±0.24	31.05±4.02	0.03±0.01
t		6.058	5.503	17.423
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 FIB、ALB、FAR 对急性上消化道大出血患者预后的预测价值

FIB、ALB、FAR 预测急性上消化道大出血患者预后的 AUC 分别为 0.841(95%CI:0.790~0.892)、0.762(95%CI:0.711~0.813)、0.901(95%CI:0.850~0.952),截断值分别为 1.26 g/L、34.17 g/L、0.24,特异度分别为 65.72%、56.17%、85.49%,灵敏度分别为 92.06%、92.06%、84.22%,见图 1。

2.3 急性上消化道大出血患者预后的单因素分析

两组患者的性别、BMI、吸烟、饮酒、高血压史、糖尿病史、致病原因、PT、APTT、ALT、AST、血肌酐、尿素氮比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。死亡组年龄 ≥ 60 岁占比、入院时休克指数 ≥ 1 占比、总胆红

素水平高于存活组, Hb、PLT 低于存活组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

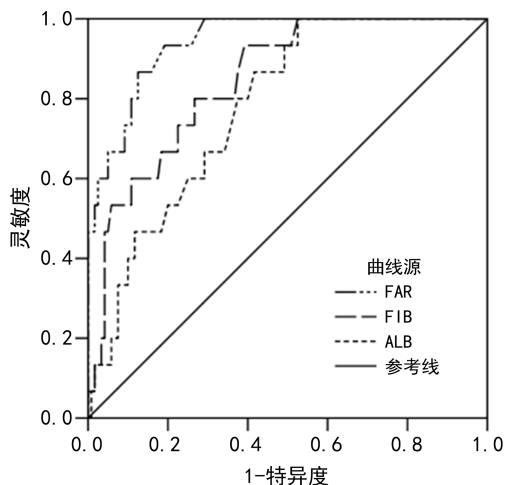


图 1 FIB、ALB、FAR 对急性上消化道大出血患者预后的预测价值

2.4 急性上消化道大出血患者预后的多因素 Logistic 逐步回归分析 本研究将急性上消化道大出血患者的预后作为因变量(生存=0;死亡=1), 将单因素分析中有意义的指标(年龄、入院时休克指数、Hb、PLT、总胆红素)及 FIB、ALB、FAR 作为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析($\alpha_{入} = 0.05$ 、 $\alpha_{出} = 0.10$), 结果显示, 入院时休克指数 ≥ 1 ($OR = 2.467$, $95\%CI: 1.641 \sim 3.709$)、PLT 减少 ($OR = 2.038$, $95\%CI: 1.415 \sim 2.935$)、低 FIB 水平 ($OR = 2.291$, $95\%CI: 1.557 \sim 3.371$)、FAR ≤ 0.24 ($OR = 3.053$, $95\%CI: 1.968 \sim 4.735$) 是急性上消化道大出血患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 急性上消化道大出血患者预后的单因素分析 [n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

维度	生存组 (n=96)	死亡组 (n=21)	χ^2/t	P
性别			0.062	0.804
男	52(54.17)	12(57.14)		
女	44(45.83)	9(42.86)		
年龄(岁)			5.030	0.025
<60	62(64.58)	8(38.10)		
≥ 60	34(35.42)	13(61.90)		
BMI(kg/m ²)	22.74 \pm 4.63	22.15 \pm 4.58	0.530	0.597
吸烟	27(28.13)	6(28.57)	0.002	0.967
饮酒	22(22.92)	4(19.05)	0.149	0.699
高血压史	30(31.25)	8(38.10)	0.368	0.544
糖尿病史	20(20.83)	5(23.81)	0.091	0.763
致病原因			0.091	0.956
消化性溃疡	55(57.29)	12(57.14)		

续表 2 急性上消化道大出血患者预后的单因素分析 [n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

维度	存活组 (n=96)	死亡组 (n=21)	χ^2/t	P
食管胃底静脉曲张破裂				
其他	16(16.67)	4(19.05)		
入院时休克指数			4.763	0.029
<1	83(86.46)	14(66.67)		
≥ 1	13(13.54)	7(33.33)		
Hb(g/L)	97.53 \pm 9.07	91.74 \pm 8.42	2.682	0.003
PLT($\times 10^9$)	85.02 \pm 8.04	69.28 \pm 7.43	8.232	<0.001
PT(s)	15.81 \pm 2.64	16.12 \pm 2.77	0.483	0.630
APTT(s)	35.52 \pm 4.02	36.14 \pm 4.28	0.633	0.528
ALT(U/L)	35.14 \pm 4.16	35.02 \pm 4.11	0.120	0.905
AST(U/L)	37.18 \pm 4.28	38.29 \pm 4.65	1.060	0.291
总胆红素(μ mol/L)	17.54 \pm 2.65	22.41 \pm 3.59	7.128	<0.001
血肌酐(μ mol/L)	81.44 \pm 11.76	83.28 \pm 12.15	0.646	0.520
尿素氮(mmol/L)	5.92 \pm 1.43	6.02 \pm 1.56	0.286	0.776

表 3 急性上消化道大出血患者预后的多因素 Logistic 逐步回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.624	0.332	3.533	0.060	1.866	0.974~3.578
入院时休克指数	0.903	0.208	18.847	<0.001	2.467	1.641~3.709
Hb	0.471	0.256	3.385	0.066	1.602	0.970~2.645
PLT	0.712	0.182	14.653	<0.001	2.038	1.415~2.935
总胆红素	0.426	0.223	3.649	0.056	1.531	0.989~2.370
FIB	0.829	0.197	17.708	<0.001	2.291	1.557~3.371
ALB	0.663	0.357	3.449	0.063	1.941	0.964~3.907
FAR	1.116	0.224	24.822	<0.001	3.053	1.968~4.735

注:赋值:年龄<60岁=0, ≥ 60 岁=1;入院时休克指数<1=0, ≥ 1 =1;Hb>平均值=0, \leq 平均值=1;PLT>平均值=0, \leq 平均值=1;总胆红素<平均值=0, \geq 平均值=1;FIB>1.26g/L=0, \leq 1.26g/L=1;ALB>34.17g/L=0, \leq 34.17g/L=1;FAR>0.24=0, \leq 0.24=1。

3 讨论

急性上消化道大出血是一种常见的消化内科危重症疾病, 尽管近些年国内的医疗水平在不断提高, 但是其病死率仍处于较高水平^[7]。急性上消化道大出血患者因失血过多可导致外源性凝血系统被异常激活, 从而继发凝血功能异常、组织灌注不足、器官功能障碍等, 病情严重者甚至会危及生命安全^[8-9]。早诊断、早治疗是挽救急性上消化道大出血患者生命的关键环节, 故早期准确识别风险较高的人群, 可为临

床医师制订合适的治疗方案提供一些参考意见,对改善患者预后具有积极的临床意义。

FIB 又被称作为凝血因子 I,在凝血酶的帮助下可转化为纤维蛋白,从而参与机体的内源性凝血过程,同时作为一种重要的急性时相反应蛋白,在炎症状态下可出现病理性升高,可反映全身炎症状态^[10-11]。在出血性疾病中,由于出血量过多,可导致凝血因子稀释及消耗增加,从而诱发低 FIB 血症^[12]。既往有研究发现,FIB 水平在阴道分娩后出血患者中降低,且低 FIB 水平与产后出血量和预后密切相关^[13]。还有研究发现,肝硬化未出血组 FIB 水平高于肝硬化出血组,且 FIB 水平随着出血量增加而降低^[14]。ALB 是一种主要由肝脏合成的载体蛋白,具有多种生物学功能,包括运输营养物质和代谢产物、维持血浆胶体渗透压、抵御微生物入侵等^[15]。在炎症状态下,受到白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等促炎细胞因子的影响,ALB 的合成途径受阻,分解代谢速率加快,故血清 ALB 水平降低^[16]。既往有研究结果显示,低 ALB 水平是急性非静脉曲张性上消化道出血患者 30 d 死亡的独立危险因素^[17]。FAR 是指 FIB 与 ALB 的比值,与单个指标相比,二者比值具有特异度高、灵敏度高等优势,可作为多种疾病患者预后的预测因子^[18]。

本研究结果显示,死亡组 FIB、ALB 水平及 FAR 均低于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示 FAR 可能与急性上消化道大出血患者的预后密切相关。分析原因:急性上消化道大出血发生后,机体的外源性凝血系统被激活,可导致凝血-纤溶系统平衡紊乱,组织灌注量减少,进而造成肝脏损伤^[19]。FIB、ALB 均由肝脏合成,当肝功能受损时,FIB、ALB 合成减少,故其血清水平降低。而低 FIB 水平说明患者存在凝血功能异常,不利于血小板聚集,可导致出血量进一步增加,故患者预后不良的风险较高。而低 ALB 水平可加剧体内的炎症反应,导致病情加重,进而影响患者预后。由此推测,FAR 降低与急性上消化道大出血患者死亡风险增加密切相关。本研究 ROC 曲线分析结果显示,FIB、ALB、FAR 预测急性上消化道大出血患者预后的 AUC 分别为 0.841(95%CI:0.790~0.892)、0.762(95%CI:0.711~0.813)、0.901(95%CI:0.850~0.952),截断值分别为 1.26 g/L、34.17 g/L、0.24,特异度分别为 65.72%、56.17%、85.49%,灵敏度分别为 92.06%、92.06%、84.22%。提示与 FIB、ALB 相比,FAR 在早期识别急性上消化道大出血患者预后方面具有优势,监测其变化情况或将为临床诊疗工作提供更有力的参考依据。本研究

影响因素分析结果显示,在校正相关混杂因素后,入院时休克指数 ≥ 1 、PLT 减少、低 FIB 水平、 $FAR \leq 0.24$ 是急性上消化道大出血患者死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。进一步证实了 FAR 与急性上消化道大出血患者的预后密切相关。在临床实践过程中,临床医务工作者需要重视上述高危患者的管理工作,需要密切监测患者的病情变化,一旦出现异常情况,及时调整治疗方案,进而改善患者的预后。

综上所述,FAR 异常降低与急性上消化道大出血患者的不良预后有关,可作为预测患者预后的潜在生物学标志物,有一定的临床应用价值。但是本研究纳入的样本量不足,均来自同一家医院,并且缺少远期随访资料,今后可设计大样本、多中心的研究,延长预后随访时间,进一步探讨 FAR 与急性上消化道大出血患者远期预后的关系。

参考文献

- [1] LAU J Y W, YU Y Y, TANG R S Y, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding[J]. N Engl J Med, 2020, 382(14): 1299-1308.
- [2] LAURSEN S B, OAKLAND K, LAINE L, et al. ABC score: a new risk score that accurately predicts mortality in acute upper and lower gastrointestinal bleeding: an international multicentre study[J]. Gut, 2021, 70(4): 707-716.
- [3] FRANCO M C, JANG S, MARTINS B D C, et al. Risk stratification in cancer patients with acute upper gastrointestinal bleeding: comparison of glasgow-blatchford, rock-all and AIMS65, and development of a new scoring system[J]. Clin Endosc, 2022, 55(2): 240-247.
- [4] ONDER E N A, ERTAN P. Fibrinogen-to-Albumin ratio in familial mediterranean fever: association with subclinical inflammation[J]. Klin Padiatr, 2021, 233(6): 292-298.
- [5] 刘华柱, 张献文, 张欢, 等. D-二聚体/血小板、纤维蛋白原/白蛋白预测乙型肝炎肝硬化患者食管胃底静脉曲张破裂出血的临床价值[J]. 转化医学杂志, 2022, 11(3): 138-142.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 全军急救医学专业委员会, 等. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(2020 版)[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(1): 15-24.
- [7] GUO C L T, WONG S H, LAU L H S, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study[J]. Gut, 2022, 71(8): 1544-1550.
- [8] LAU J Y W. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: urgent versus early endoscopy[J]. Dig Endosc, 2022, 34(2): 260-264.
- [9] LAURSEN S B, OAKLAND K, LAINE L, et al. ABC

score; a new risk score that accurately predicts mortality in acute upper and lower gastrointestinal bleeding: an international multicentre study[J]. *Gut*, 2021, 70(4): 707-716.

- [10] BAO J, GAO Z, HU Y, et al. Serum fibrinogen-to-albumin ratio predicts new-onset atrial fibrillation risk during hospitalization in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a retrospective study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 432.
- [11] LEAL-NOVAL S R, FERNÁNDEZ P J, CASADO M M, et al. Current perspective on fibrinogen concentrate in critical bleeding[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(7): 761-778.
- [12] DODGE L E, CARTERSON A J, HACKER M R, et al. Antepartum fibrinogen concentration as a predictor of bleeding complications[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(21): 3586-3590.
- [13] ZHU X, TANG J, HUANG X, et al. Diagnostic value of fibrinogen combined with thromboelastogram in postpartum hemorrhage after vaginal delivery[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3): 1877-1883.
- [14] 赵润玲. 乙型肝炎肝硬化上消化道出血患者血清 TPO、YKL-40 水平变化及对 DIC 发生风险的指导意义[J]. 国

际检验医学杂志, 2023, 44(20): 2521-2525.

- [15] XU Q, ZHU C, ZHANG Q, et al. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and prognosis of patients with heart failure[J]. *Eur J Clin Invest*, 2023, 53(10): e14049.
- [16] FANG L, YAN FH, LIU C, et al. Systemic inflammatory biomarkers, especially fibrinogen to albumin ratio, predict prognosis in patients with pancreatic cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(1): 131-139.
- [17] 赵香梅, 徐雅欣, 王泽华, 等. 血尿素氮/白蛋白比值在急性非静脉曲张性上消化道出血患者预后中的价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(8): 1102-1109.
- [18] YANG S, P I J, MA W, et al. Prognostic value of the fibrinogen-to-albumin ratio (FAR) in patients with chronic heart failure across the different ejection fraction spectrum[J]. *Libyan J Med*, 2024, 19(1): 2309757.
- [19] MEIER B, WANNHOFF A, DENZER U, et al. Over-the-scope-clips versus standard treatment in high-risk patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a randomised controlled trial (STING-2) [J]. *Gut*, 2022, 71(7): 1251-1258.

(收稿日期: 2024-01-23 修回日期: 2024-06-22)

(上接第 2808 页)

- [30] LOPATIN U. Drugs in the pipeline for HBV[J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23(3): 535-555.
- [31] 李静, 曹宇, 冯永美, 等. HBV 相关肝细胞癌患者经长期核苷(酸)类药物抗病毒治疗后 HBV RNA 的表达水平及临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(10): 2324-2326.
- [32] VAN BÖMMEL F, VAN BÖMMEL A, KRAUEL A, et al. Serum HBV RNA as a predictor of peginterferon Alfa-2a response in patients with HBeAg-Positive chronic hepatitis B[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(7): 1066-1074.
- [33] 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.
- [34] 沈加裙, 方静, 马春梅, 等. 经聚乙二醇干扰素 α -2a 治疗的慢性乙型肝炎患者血清 HBV RNA 与 HBeAg 血清学转换和病毒学应答的关系及临床意义研究[J]. *微循环学杂志*, 2021, 31(4): 53-58.
- [35] 罗小露, 谢宝刚, 邱芳, 等. 慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗不同阶段 HBV RNA 的检测及意义[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(3): 289-294.
- [36] WANG J, YU Y, LI G, et al. Natural history of serum HBV-RNA in chronic HBV infection[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(9): 1038-1047.
- [37] MAK L Y, HUANG Q, WONG D K, et al. Residual HBV

DNA and pgRNA viraemia is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on antiviral therapy[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(5): 479-488.

- [38] LIU S, DENG R, ZHOU B, et al. Association of serum hepatitis B virus RNA with hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients under nucleos(t)ide analogues therapy[J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(5): 881-890.
- [39] MAK LY, 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.
- [40] 彭亚梦, 袁浩, 周毅峰, 等. 低水平乙型肝炎病毒 DNA 慢性乙型肝炎患者血清乙型肝炎病毒 RNA 水平及其影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(18): 2217-2222.
- [41] 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.
- [42] LIU Y, JIANG M, XUE J, et al. Serum HBV RNA quantification; useful for monitoring natural history of chronic hepatitis B infection[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 53.

(收稿日期: 2024-02-12 修回日期: 2024-05-08)