

• 综 述 •

## 隐匿性乙型肝炎病毒感染相关的血清学标志物的研究进展\*

彭兰新 综述, 向 瑜<sup>△</sup> 审校

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

**摘 要:**随着乙型肝炎病毒(HBV)检测技术的进步,发现部分患者体内的乙型肝炎病毒表面抗原阴性,但肝脏或血清中 HBV 脱氧核糖核酸呈阳性,这种特殊感染类型称为隐匿性乙型肝炎病毒感染(OBI)。OBI 发病机制主要与病毒突变、宿主免疫反应、表观遗传学、与丙型肝炎病毒共感染等相关。OBI 临床风险主要包括 HBV 的传播、在机体免疫力下降时发生 HBV 再激活、肝癌发生等。由于 OBI 独特的血清模式、临床表现、部分检测指标的方法学受限等因素,导致 OBI 检出率比较低。因此,急需寻找新型的血清学标志物来提高 OBI 的检出率,降低 HBV 传播的风险。该文主要围绕 OBI 相关的血清学标志物的研究进展进行综述。

**关键词:**隐匿性乙型肝炎病毒感染; 血清学标志物; 发病机制

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.017 **中图法分类号:**R512.62

**文章编号:**1673-4130(2025)03-0340-05 **文献标志码:**A

### Advances in serological markers associated with occult hepatitis B virus infection\*

PENG Lanxin, XIANG Yu<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**Abstract:** With the advancement of hepatitis B virus (HBV) testing technology, it has been found that some patients are negative for hepatitis B virus surface antigen but positive for HBV deoxyribonucleic acid in liver or serum, and this particular type of infection is known as occult hepatitis B virus infection (OBI). The pathogenesis of OBI is mainly related to viral mutations, host immune response, epigenetics, and co-infection with hepatitis C virus. The clinical risks of OBI mainly include the spread of HBV, HBV reactivation in the presence of decreased body immunity, and hepatocarcinogenesis. The detection rate of OBI is relatively low due to the unique serum pattern, clinical manifestations and methodological limitations of some detection indicators of OBI. Therefore, there is an urgent need to find novel serologic markers to improve the detection rate of OBI and reduce the risk of HBV transmission. This article mainly focuses on the review of the research progress of serological markers related to OBI.

**Key words:** occult hepatitis B virus infection; serological markers; pathogenesis

乙型肝炎病毒(HBV)感染是病毒性肝炎及其相关肝病的主要病因。随着对 HBV 感染相关血清学指标检测技术的完善,发现某些患者体内乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)虽为阴性,但肝组织存在可复制的 HBV 脱氧核糖核酸(DNA),可能伴有血清 HBV DNA 阳性,这种状况称为隐匿性乙型肝炎病毒感染(OBI)。OBI 的临床诊断具有挑战性,易于漏诊,但其持续性的肝细胞炎症可能导致慢性肝病、肝硬化甚至肝癌。免疫机能下降可能触发 OBI 患者 HBV 再激活,从而转变为具有典型血清学特征的显性感染<sup>[1]</sup>。OBI 诊断的金标准为在肝脏组织中检测出可复制的 HBV DNA,但 OBI 患者的症状较轻,在临床上难以

通过肝脏穿刺来诊断 OBI,这就为 OBI 的诊断带来困难,同时现有的 HBV DNA 检测试剂灵敏度较低。因此,急需寻找新的血清学标志物来诊断 OBI。有研究显示,与共价闭合环状 DNA(cccDNA)密切相关的乙型肝炎病毒核糖核酸(HBV RNA)、乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)定量、乙型肝炎病毒核心相关抗原(HB-crAg),以及与 HBV 复制和免疫反应相关的微小核糖核酸(miRNAs)、细胞因子和人类白细胞抗原(HLA)等,均可作为诊断 OBI 的新型血清学标志物,与现有检测指标相结合,可进一步提高 OBI 的检出率<sup>[2-5]</sup>。因此,本文主要从 OBI 相关的血清学标志物的研究进展进行综述。

\* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2023NSQMSX0376)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 8051226@163.com。

# 1 OBI 概述

OBI 被定义为利用目前的检测手段发现血清 HBsAg 为阴性,而肝脏或血清中存在可复制的 HBV DNA<sup>[6]</sup>。基于血清学标志物的不同,OBI 可分为血清阳性 OBI 和血清阴性 OBI。血清阳性 OBI 是指 HBsAg 为阴性,HBcAb 或乙型肝炎表面抗体(HBsAb)阳性,常见于 HBV 急性感染期后 HBsAg 转阴和慢性 HBV 感染过程中 HBsAg 逐渐被清除的患者,约占 80%。血清阴性 OBI 则是 HBcAb、HBsAb 均为阴性,常见于初始为 OBI 的患者,感染初期抗体不能产生或逐渐丢失的情况,约占 20%<sup>[6-7]</sup>。OBI 是慢性乙型肝炎(CHB)感染的一个特殊阶段,其受多种因素影响,包括人口统计学特征、疫苗接种率及检测方法的灵敏度<sup>[8]</sup>。OBI 在 HBV 感染高发地区流行率较高,在某些特定人群中患病率较高,包括丙型肝炎病毒(HCV)感染者、艾滋病感染者、血液病及肝癌患者等<sup>[1]</sup>。

# 2 OBI 发病机制

cccDNA 稳定存在于肝细胞核中是 OBI 存在的重要基础。OBI 发生机制复杂,主要与病毒突变、宿主免疫反应、表观遗传学、与 HCV 共感染等相关。

**2.1 病毒突变** OBI 的发生主要与 HBV 前 S 区和 S 区发生基因突变有关,这些突变包括核苷酸的替换、缺失和插入。HBsAg MHR 区的“α”决定簇的突变会影响 HBV 蛋白的表达,改变抗原表位,从而干扰抗原-抗体反应,使得商品化试剂无法检测到 HBsAg<sup>[8]</sup>。既往研究还发现,在 HBV 免疫逃逸类型个体中,糖基化突变较为常见,这种突变能够影响 HBsAg 的分泌,可能导致 OBI 的发展<sup>[9]</sup>。

**2.2 宿主免疫反应** HBsAg 的检出率低通常是由病毒复制和抗原表达的抑制引起的,这可能是由于宿主的免疫控制或表观遗传调控机制。无论是初次感染还是治疗后缓解的 OBI 患者,残留的 cccDNA 在免疫控制后仍可能持续存在于肝脏或肝外组织中。这些 cccDNA 会产生少量抗原,从而引发宿主免疫系统的长期 T 细胞反应。宿主的免疫反应有助于将病毒复制维持在较低水平<sup>[10]</sup>。有研究显示,OBI 和 CHB 患者中的 HBV 特异性 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞反应比已治愈的 HBV 感染者和健康人群更为强烈<sup>[11]</sup>。OBI 患者与 CHB 患者相比,体内 HBV T 细胞应答水平会更高,而血清阳性和血清阴性的 OBI 患者的免疫应答水平也不相同<sup>[12]</sup>。这表明宿主免疫反应在 HBV 感染的控制中起着重要的作用,但 OBI 相关的免疫学机制尚未研究明了。

**2.3 表观遗传学** OBI 的发生与宿主的表观遗传沉默机制密切相关。HBV DNA 甲基化与组蛋白修饰的共同作用调控病毒基因的表达。在 OBI 和 CHB 患者中,HBV CpG 岛 I 和 II 的甲基化都显著存在,OBI

患者体内 HBV 序列中岛 II 甲基化程度更高<sup>[13]</sup>。CpG 岛 II 的甲基化显著抑制了 cccDNA 的转录,这可能导致宿主细胞内 HBV DNA 复制水平的降低,这种效应可能与核心启动子活性的抑制有关<sup>[8]</sup>。研究表明,将体外甲基化的 HBV DNA 转染至正常肝细胞,可以导致 HBsAg 分泌减少<sup>[14]</sup>。OBI 的发生还与 HBV 的转录调控过程有关。研究表明,HBV 转录活性和病毒载量受 cccDNA 结合组蛋白(H3/H4)乙酰化程度及 cccDNA 与组蛋白修饰酶之间关联的影响,许多 cccDNA 相关蛋白、宿主转录因子、泛素化蛋白等已被证明可以调节 HBV 的转录活性<sup>[8,12-13]</sup>。

**2.4 与 HCV 共感染** HCV 共感染是 OBI 发生的一项重要因素。HBV 和 HCV 的基因组可以在感染的肝细胞中共存,HCV 能够干扰并抑制 HBV 的复制过程。研究表明,在 HCV/HBV 共感染患者中,HCV 核心蛋白通过与 HBV 聚合酶形成聚合物,影响 mRNA 翻译过程,进而减少患者体内 HBV DNA、HBsAg 和 HBcrAg 的产生<sup>[15]</sup>。这些发现可将 OBI 与肝损伤紧密联系起来,为 OBI 发病机制的研究提供新的方向。

# 3 OBI 相关的血清学标志物

**3.1 OBI 与 HBsAg** OBI 患者体内血清中的 HBsAg 通常难以检测,主要与病毒基因突变、肝内低水平病毒复制,以及检测试剂的灵敏度等相关。研究显示,当使用常规 HBsAg 检测试剂盒(检测下限 0.05 IU/mL)检测结果为阴性的患者,改用高灵敏度 HBsAg 检测试剂盒(检测下限 0.005 IU/mL)复检时,约有 50% 患者 HBsAg 为阳性,这些患者的抗-HBs 阳性转化率和 HBV DNA 阴性转化率都较低,这表明他们可能具有传播 HBV 的潜在风险<sup>[16]</sup>。因此,提高 HBsAg 检测的灵敏度和特异度不仅可以提高 OBI 患者的检出率,还有助于及时开展抗病毒治疗,从而降低 HBV 传播的风险。

**3.2 OBI 与 HBV DNA** 由于 OBI 患者症状较轻,临床上难以通过肝脏穿刺这种方法诊断 OBI。因此,临床上更倾向于使用高灵敏度的实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)技术来检测血清中的 HBV DNA。OBI 患者的血清 HBV DNA 通常表现为低水平,多数情况下低于 200 IU/mL,其中 80%~90% 甚至低于 20 IU/mL。检测方法的灵敏度、血清或血浆的提取量、样本量及基因型覆盖率等因素均可能影响 OBI 的检出率<sup>[17]</sup>。血清学方法诊断 OBI 的阳性率大约只有通过肝组织学诊断的 10%~20%。为了提高 OBI 的检出率,可以采取提高 HBV DNA 检测的灵敏度、增加血清样本的检测量、进行病毒基因测序及定期重复检测 HBV DNA 等措施<sup>[18]</sup>。

随着核酸检测技术(NAT)的进步,液滴数字 PCR 技术(ddPCR)已成为检测 HBV DNA 的一种方

法。ddPCR 是一种新型方法,基于水-油乳化液滴技术,它在传统 PCR 和荧光探针检测技术的基础上发展而来,ddPCR 能够在无需标准曲线的情况下,实现对核酸的高灵敏度绝对定量。具有良好的准确性、重复性和高灵敏度。与 qPCR 技术相比,ddPCR 对低浓度 HBV DNA 的检测更为有效<sup>[19]</sup>。

基于成簇的规律间隔短回文重复序列/CRISPR-Cas 系统Ⅵ型效应蛋白和重组酶介导的等温扩增技术的胶体金试纸条,用于检测 HBV DNA,检测灵敏度可达 10 copies/ $\mu$ L,以及具有 100.0%的特异度,并且可以覆盖 HBV 8 种基因型。这种方法在检测低病毒载量患者的 HBV DNA 及监测接受抗病毒治疗患者的病情方面,展现出良好的稳定性和预测价值。此检测方法具有低成本、快速和便携的特点,便于患者进行自我监测,及时评估自己的病情,这对于资源有限的偏远农村地区尤其有用<sup>[20]</sup>。因此,这种方法为基于 PCR 的 HBV 感染和 OBI 检测(包括献血现场筛查)提供了一种便携的替代方案。

**3.3 OBI 与 HBV RNA** 由于 cccDNA 持续存在,HBV 感染很难实现临床治愈。HBV DNA 的消失只表明病毒逆转录过程受到抑制,并不直接反映 cccDNA 的转录活性。研究发现,血清中的 HBV RNA 主要以 pgRNA 形式存在于非感染性病毒样颗粒中<sup>[21]</sup>。核衣壳包裹的 HBV pgRNA 在未能启动逆转录的情况下,直接获得包膜并从感染肝细胞中释放到血清或血浆中。血清中 HBV RNA 的水平由感染肝细胞核内的 cccDNA 转录产生,并能反映 cccDNA 的表达和转录活性<sup>[2]</sup>。HBV RNA 作为一种新型血清标志物,能够反映肝内病毒复制活性,对提高 OBI 的检出率具有重要意义。研究发现在抗病毒停止后,HBV RNA 较 HBV DNA 水平延迟下降,HBV RNA 的表达水平被证明可以预测 HBV 再激活<sup>[22]</sup>。研究表明,在病毒感染初期,存在高比例的 pgRNA 剪接变异体和 3'末端截断体,影响血清 HBV RNA 的定量检测结果的准确性。为了提高 HBV RNA 检测的准确性和灵敏度,引物和探针应设计在 HBV 基因组的 5'末端区域和 pgRNA 主要剪接序列之外<sup>[23]</sup>。

**3.4 OBI 与抗-HBc 定量** 抗-HBc 在 HBV 感染期间持续存在,并可在感染恢复后继续被检测到。抗-HBc 定量水平不仅可以作为 HBV 相关肝脏炎症的非侵入性标志物,还可以作为抗病毒治疗效果的预测指标,并且与肝细胞核内的 cccDNA 水平密切相关<sup>[3]</sup>。研究指出,在孤立抗-HBc 阳性的患者中,当临界值设定为 6.6 IU/mL 时,抗-HBc 在区分 OBI 和既往感染的灵敏度达到 60.7%,特异度达到 75.3%<sup>[24]</sup>。此外,在 OBI 患者中发生 HBV 再激活时,抗-HBc 水平会显著升高。因此,抗-HBc 定量检测可以用于监测 HBV 再激活事件<sup>[25]</sup>。然而,抗-HBc 定量不能作

为单一的检测指标,需要与其他指标联合使用。因此,抗-HBc 定量检测可作为 NAT 的补充,用于献血人群的 OBI 筛查。

**3.5 OBI 与 HBcrAg** HBcrAg 是一种新型血清学标志物,它能够反映肝内 cccDNA 的转录活性,并与 CHB 的病情监测和预后判断密切相关。HBcrAg 与肝内 cccDNA、肝内总 HBV DNA、血清 HBV DNA 的水平都显示出良好的相关性<sup>[4]</sup>。即便在血清 HBV DNA 水平检测不到或 HBsAg 消失的情况下,HBcrAg 通常仍可检测到。研究表明,在 HBsAg 发生血清学转换的 10 年内,约 65%的患者体内仍可检测到 HBcrAg<sup>[26]</sup>。因此,HBcrAg 的检测可以作为 OBI 筛查的有效工具。此外,HBcrAg 在预测自发或治疗诱导的 HBeAg 血清学转换、评估 NAs 抗病毒治疗的效果、预测免疫抑制治疗下 OBI 患者 HBV 再激活的风险,以及评估肝癌进展和术后复发风险等方面也显示出重要作用<sup>[27]</sup>。

**3.6 OBI 与 miRNAs** OBI 患者被认为是献血人群中 HBV 传播的主要来源。研究显示,HBV 感染能够改变宿主细胞中 miRNAs 的表达模式,这种改变可能导致持续感染<sup>[5]</sup>。在 OBI 患者和健康人群中,血浆中的 miRNA-451a 和 miRNA-340-3p 表达水平存在差异,这可以用来区分 HBsAg 阴性的献血人群中的 OBI 患者和健康人群。这种区分机制可能涉及 miRNA-340-3p 和 miRNA-451a 通过靶向激活转录因子 2 来抑制 HBV 的复制。因此,miRNA-451a 和 miRNA-340-3p 可以作为 HBV 感染的新型生物学标志物,与 NAT 相结合,用于筛选献血人群中的 OBI 患者<sup>[28]</sup>。miRNAs-122 是一种肝脏特异性 miRNA,能够下调 HBV 的基因表达,从而降低 HBsAg 和 HBeAg 的水平,这表明 miRNAs-122 可能在预测 OBI 患者的肝脏活动性方面具有潜在的价值<sup>[18]</sup>。

**3.7 OBI 与细胞因子** 细胞因子在 HBV 引发的炎症反应中扮演着关键角色。研究表明,HBsAg 阴性患者的干扰素(IFN)- $\gamma$  和 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体(FLT-3L)水平显著高于 HBsAg 阳性患者,高水平 HBV DNA、HBeAg、HBsAg 可能抑制免疫细胞的功能,这可能导致具有病毒清除作用的细胞因子如 FLT-3L 和 IFN- $\gamma$  水平降低,同时伴随白细胞介素(IL)-10 水平的上升<sup>[29]</sup>。IL-10 是一种关键的抗炎细胞因子,它通过降低组织相容性复合体Ⅱ类分子的表达来抑制单核细胞的抗原提呈能力,从而限制 T 细胞对抗原的特异性反应<sup>[30]</sup>。研究表明,CHB、OBI 患者及已治愈感染者的细胞内 IL-10 和 CD4<sup>+</sup> T 细胞的应答频率高于未感染 HBV 的个体,这表明 OBI 患者的免疫应答可能受限,同时病毒的存活能力得到增强<sup>[11]</sup>。因此,临床上对潜在 OBI 患者进行细胞因子筛查有助于预测 OBI 再激活,并监测体内肝细胞的炎

症状态。

**3.8 OBI 与 HLA** 研究发现,宿主的 HLA 基因变异是影响 OBI 发病的关键因素之一。HLA 基因的多态性不仅使 HLA 分子能够呈递多种抗原,还增加了抗原结合和呈递的多样性。对中国西北地区人群的一项研究发现,特定的 HLA 等位基因表型与 OBI 的发生有关<sup>[18]</sup>。此外,纯合子 HLA 等位基因可能干扰 T 细胞的表位呈递,影响 OBI 中 HBV 的免疫清除,特定的 HLA-DP 单核苷酸多态性也与 OBI 相关<sup>[18]</sup>。因此,对宿主 HLA 等位基因表型进行筛查可能是一个有价值的方法,当与其他血清学指标联合使用时,可以提高 OBI 的检出率,并有助于预测 OBI 再激活的风险。

#### 4 小结与展望

OBI 患者由于缺乏典型的临床症状和特殊的血清学模式,其诊断常常被疏忽,导致 HBV 传播和慢性肝病进展的风险增加。OBI 的发病机制尚未研究清楚,为 OBI 的诊断和治疗带来了挑战。虽然肝脏组织穿刺是诊断 OBI 的金标准,但其侵入性限制了在临床上的广泛应用。因此,急需寻找高灵敏度的非侵入性检测方法。HBV RNA、抗-HBc 定量、HBcrAg、miRNAs、细胞因子和 HLA 等新型血清学标志物,可与传统血清学指标结合,共同提高 OBI 的检出率。但这些新型标志物的临床应用价值还需进一步研究和探索。此外,需要加强对 OBI 的认识和教育,提高公众和医疗专业人员对 OBI 传播风险的意识。OBI 作为一种特殊的 HBV 感染形式,其研究不仅对改善 HBV 感染的整体管理具有重要意义,也对病毒性肝炎的预防和治疗策略的制定提供了新的视角。期待未来的研究能够揭示更多关于 OBI 的知识和信息,为最终消除 HBV 感染做出贡献。

#### 参考文献

[1] DE ALMEIDA N A A, DE PAULA V S. Occult hepatitis B virus (HBV) infection and challenges for hepatitis elimination: a literature review [J]. J Appl Microbiol, 2022, 132(3): 1616-1635.

[2] XU Q, DING H, BAI T, et al. Serum HBV RNA levels among untreated adults with chronic hepatitis B in distinct immune phases and liver histopathology statuses [J]. J Mol Histol, 2023, 54(6): 739-749.

[3] SHI Y, WANG Z, GE S, et al. Hepatitis B core antibody level: a surrogate marker for host antiviral immunity in chronic hepatitis B virus infections [J]. Viruses, 2023, 15(5): 1111.

[4] HONG X, LUCKENBAUGH L, PERLMAN D, et al. Characterization and application of precore/core-related antigens in animal models of hepatitis B virus infection [J]. Hepatology, 2021, 74(1): 99-115.

[5] GHOLIZADEH O, AKBARZADEH S, MOEIN M, et al.

The role of non-coding RNAs in the diagnosis of different stages (HCC, CHB, OBI) of hepatitis B infection [J]. Microb Pathog, 2023, 176(1): 105995.

[6] RAIMONDO G, LOCARNINI S, POLLICINO T, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2019, 71(2): 397-408.

[7] MAK L Y, WONG D K, POLLICINO T, et al. Occult hepatitis B infection and hepatocellular carcinoma: epidemiology, virology, hepatocarcinogenesis and clinical significance [J]. J Hepatol, 2020, 73(4): 952-964.

[8] SAITTA C, POLLICINO T, RAIMONDO G. Occult hepatitis B virus infection; an update [J]. Viruses, 2022, 14(7): 1504.

[9] ZHANG L, CHANG L, LAPERCHE S, et al. Occult HBV infection in Chinese blood donors; role of N-glycosylation mutations and amino acid substitutions in S protein transmembrane domains [J]. Emerg Microbes Infect, 2019, 8(1): 1337-1346.

[10] BERTOLETTI A, LE BERT N. Immunotherapy for chronic hepatitis B virus infection [J]. Gut Liver, 2018, 12(5): 497-507.

[11] ZHANG W, LUO S, LI T, et al. Hepatitis B virus-specific cellular immunity contributes to the outcome of occult hepatitis B virus infection [J]. Front Microbiol, 2022, 13(1): 850665.

[12] SARAVANAN S, SHANKAR E M, VIGNESH R, et al. Occult hepatitis B virus infection and current perspectives on global WHO 2030 eradication [J]. J Viral Hepat, 2024, 31(7): 423-431.

[13] 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.

[14] NAKAMURA T, INOUE J, NINOMIYA M, et al. Effect of viral DNA methylation on expression of hepatitis B virus proteins depends on the virus genotype [J]. Virus Genes, 2020, 56(4): 439-447.

[15] TSENG C W, LIU W C, CHEN C Y, et al. Impact of HCV viremia on HBV biomarkers in patients coinfecting with HBV and HCV [J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1): 351.

[16] OZEKI I, NAKAJIMA T, SUII H, et al. Analysis of hepatitis B surface antigen (HBsAg) using high-sensitivity HBsAg assays in hepatitis B virus carriers in whom HBsAg seroclearance was confirmed by conventional assays [J]. Hepatol Res, 2018, 48(3): E263-E274.

[17] CAI J, WU W, WU J, et al. Prevalence and clinical characteristics of hepatitis B surface antigen-negative/hepatitis B core antibody-positive patients with detectable serum hepatitis B virus DNA [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(1): 25.

[18] FU M X, SIMMONDS P, ANDERSSON M, et al. Biomarkers of transfusion transmitted occult hepatitis B virus infection: where are we and what next? [J]. Rev Med

Virol, 2024, 34(2):e2525.

[19] PIERMATTEO L, SCUTARI R, CHIRICHELLO R, et al. Droplet digital PCR assay as an innovative and promising highly sensitive assay to unveil residual and cryptic HBV replication in peripheral compartment[J]. Methods, 2022, 201(1):74-81.

[20] TIAN Y, FAN Z, XU L, et al. CRISPR/Cas13a-assisted rapid and portable HBV DNA detection for low-level viremia patients[J]. Emerg Microbes Infect, 2023, 12(1):e2177088.

[21] SHEN S, XIE Z, CAI D, et al. Biogenesis and molecular characteristics of serum hepatitis B virus RNA[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(10):e1008945.

[22] 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.

[23] YU G, CHEN R, ZHENG S, et al. A standardized assay for the quantitative detection of serum HBV RNA in chronic hepatitis B patients[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1):775-785.

[24] MORETTO F, CATHERINE F X, ESTEVE C, et al. Isolated anti-HBc: significance and management[J]. J Clin Med, 2020, 9(1):202.

[25] YANG H C, TSOU H H, PEI S N, et al. Quantification of HBV core antibodies may help predict HBV reactivation in patients with lymphoma and resolved HBV infection[J]. J Hepatol, 2018, 69(2):286-292.

[26] WONG D K H, INOUE T, MAK L Y, et al. A longitudinal study to detect hepatitis B surface and core-related antigens in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance using highly sensitive assays[J]. J Clin Virol, 2023, 160(1):105375.

[27] HU X, ZHAO L, OU M, et al. Evaluation of reverse transcription-polymerase chain reaction and simultaneous amplification and testing for quantitative detection of serum hepatitis B virus RNA[J]. Heliyon, 2023, 9(8):e18557.

[28] HAO Q, WANG Q, QIAN H, et al. Identification and functional characterization of miR-451a as a novel plasma-based biomarker for occult hepatitis B virus infection[J]. Microb Pathog, 2021, 161(Pt A):105233.

[29] LIU X, CHEN S X, LIU H, et al. Host immunity and HBV S gene mutation in HBsAg-negative HBV-infected patients[J]. Front Immunol, 2023, 14(1):1211980.

[30] SARAIVA M, VIEIRA P, O'GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. J Exp Med, 2020, 217(1):e20190418.

(收稿日期:2024-06-12 修回日期:2024-09-22)

---

(上接第 339 页)

[30] MAFFIOLETTI E, VALSECCHI P, MINELLI A, et al. Association study between HTR2A rs6313 polymorphism and early response to risperidone and olanzapine in schizophrenia patients[J]. Drug Dev Res, 2020, 81(6):754-761.

[31] ZHOU W, CHANG W, YAN Y, et al. Pharmacogenetics analysis of serotonin receptor gene variants and clinical response to risperidone in Han Chinese schizophrenic patients[J]. Neurosci Lett, 2018, 683(1):202-206.

[32] ALLADI C G, RAJKUMAR R P, ADITHAN S, et al. Dopamine (DRD2) and serotonin (HTR2A, 2C) receptor gene polymorphisms do not influence early response to risperidone in south indian patients with schizophrenia[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2019, 33(3):355-364.

[33] BALESTRINI S, SISODIYA S M. Pharmacogenomics in epilepsy[J]. Neurosci Lett, 2018, 667(1):27-39.

[34] CHOU W H, CHEN L C, WONG H S, et al. Phenomic landscape and pharmacogenomic implications for HLA region in a Taiwan Han Chinese population[J]. Biomark Res, 2024, 12(1):46.

[35] SNELLER M H, DE BOER N, EVERAARS S, et al. Biochemical and genetic variables associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia spectrum disorders using second-generation antipsychotics: a systematic review[J]. Front Psychiatry, 2021, 12(1):625935.

[36] DARAY F M, RODANTE D, CAROSELLA L G, et al. -759C>T polymorphism of the htr2c gene is associated with second generation antipsychotic-induced weight gain in female patients with schizophrenia[J]. Pharmacopsychiatry, 2017, 50(1):14-18.

[37] GUO H L, JING X, SUN J Y, et al. Valproic acid and the liver injury in patients with epilepsy: an update[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(3):343-351.

[38] ARRANZ M J, SALAZAR J, HERNÁNDEZ M H. Pharmacogenetics of antipsychotics: clinical utility and implementation[J]. Behav Brain Res, 2021, 401(1):113058.

[39] MA J, ZHAO M, ZHOU W, et al. Association between the COMT Val158Met polymorphism and antipsychotic efficacy in schizophrenia: an updated meta-analysis[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(10):1780-1790.

[40] 王菁, 刘璐, 郑恒, 等. 治疗药物监测的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1):1-8.

[41] ELSHEIKH S S M, MÜLLER D J, POUGET J G. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia[J]. Methods Mol Biol, 2022, 2547(1):389-425.

[42] SAULSBERRY L, DANAHEY K, MIDDLESTADT M, et al. Applicability of pharmacogenomically guided medication treatment during hospitalization of at-risk minority patients[J]. J Pers Med, 2021, 11(12):1343.

[43] 张爱玲, 杨莉萍, 胡欣, 等. 亚洲健康人群 CYP2C19 等位基因发生率的合并分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 12(13):1431-1439.

(收稿日期:2024-06-26 修回日期:2024-10-16)