

本文引文格式:周冰,刘岚宁,冉绍云. HBV-DNA 载量不同对 CHB 患者肝功能、免疫功能、细胞因子表达的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(5): 773-777, 781.

【论著与临床报道】

HBV-DNA 载量不同对 CHB 患者肝功能、免疫功能、细胞因子表达的影响

周冰, 刘岚宁, 冉绍云

(河南省郑州市第一人民医院干细胞中心, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 分析不同乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量对慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝功能、免疫功能、细胞因子表达的影响。方法 随机抽取2021年3月至2022年3月在某院就诊的CHB患者200例,按照测量患者血清中HBV-DNA载量的不同进行分组,阴性组38例、低拷贝组58例、中拷贝组59例、高拷贝组45例,肝功能指标(ALT、AST、GGT)检测使用的仪器为全自动生化分析仪,T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)检测使用的仪器为流式细胞仪及相关抗体,细胞因子(IL-2、IL-6、TNF- α)检测使用ELISA法,分析HBV-DNA载量和ALT、AST、GGT、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IL-2、IL-6、TNF- α 的相关性。结果 ALT、AST、GGT、IL-2、IL-6、TNF- α 阴性组最低,高拷贝组最高;CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺阴性组最高,高拷贝组最低,且各组间对比均有统计学意义($P < 0.05$)。阴性组、低拷贝组、中拷贝组、高拷贝组肝功能指标(ALT、AST、GGT)水平呈递增趋势,CHB患者HBV-DNA载量和肝功能指标水平呈正相关($r = 0.813, 0.860, 0.848, P < 0.001$);阴性组、低拷贝组、中拷贝组、高拷贝组细胞因子(IL-2、IL-6、TNF- α)水平呈递增趋势,CHB患者HBV-DNA载量和细胞因子水平呈正相关($r = 0.831, 0.842, 0.761, P < 0.001$);阴性组、低拷贝组、中拷贝组、高拷贝组免疫功能指标(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平呈递减趋势,CHB患者HBV-DNA载量和免疫功能指标水平呈负相关($r = -0.903, -0.914, -0.879, P < 0.001$)。结论 随着HBV-DNA载量的增高,肝功能指标、细胞因子指标水平逐渐提升,而免疫功能指标逐渐降低,HBV-DNA载量不同直接影响CHB患者损伤肝功能、免疫功能、炎症反应的严重程度。

关键词: HBV-DNA 载量; 乙型肝炎, 慢性; 肝功能; 免疫功能; 细胞因子

中图分类号: R512.62

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2023)05-0773-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.05.014

Impact of varied HBV-DNA loads on liver and immune function and cytokine expression in CHB patients

Zhou Bing, Liu Lanning, Ran Shaoyun

(Center of Stem Cell, The First People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Abstract: **Objective** To analyze the influence of different hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) loads on liver function, immune function and cytokine expression in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** We randomly selected 200 CHB patients admitted to a hospital from March 2021 to March 2022. Patients were grouped based on serum HBV-DNA loads: 38 cases in the negative group, 58 cases in the low copy group, 59 cases in the medium copy group, and 45 cases in the high copy group. Liver function indicators (ALT, AST, GGT) were measured using an automatic biochemical analyzer. T lymphocyte subsets (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) were assessed via flow cytometry and related antibodies. Cytokines (IL-2, IL-6,

TNF- α) were detected using ELISA. The correlation between HBV-DNA loads and ALT, AST, GGT, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, IL-2, IL-6, TNF- α was analyzed. **Results** ALT, AST, GGT, IL-2, IL-6 and TNF- α levels were lowest in the negative group and highest in the high copy group. CD4⁺, CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺ levels were highest in the negative group and lowest in the high copy group, with statistically significant differences between each group ($P < 0.05$). Liver function indicators (ALT, AST, GGT) increased progressively from the negative group to the high copy group, indicating a positive correlation between HBV-DNA loads and these indicators in CHB patients ($r = 0.813, 0.860, 0.848, P < 0.001$). Cytokine levels (IL-2, IL-6, TNF- α) also increased with HBV-DNA loads, showing a positive correlation with cytokine levels in CHB patients ($r = 0.831, 0.842, 0.761, P < 0.001$). Immune function indicators (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) decreased with increasing HBV-DNA loads, indicating a negative correlation between HBV-DNA loads and these indicators in CHB patients ($r = -0.903, -0.914, -0.879, P < 0.001$). **Conclusion** As HBV-DNA loads increases, liver function and cytokine levels rise, while immune function indicators decrease. Different HBV-DNA loads directly impact the severity of liver function damage, immune function and inflammation in CHB patients.

Key words: HBV-DNA loads; hepatitis B, chronic; liver function; immune function; cytokine kine

临床常见的嗜肝病毒有 HBV,其虽然不会对肝组织细胞造成直接的损害,但是由其诱导的一系列免疫应答反应对肝脏功能造成不同程度的损伤,其中表现最为典型的是 T 淋巴细胞所诱导的细胞免疫以及免疫应答反应中生成的细胞因子对肝细胞的损伤^[1]。慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者如果得不到及时有效地治疗,随着病情进展,慢慢转变为肝硬化,甚至是肝癌,严重威胁患者的身心健康和生命安全。随着临床深入的研究 HBV 和 CHB,发现 CHB 患者肝组织损伤程度和 HBV-DNA 载量有着一定的相关性^[2]。感染 HBV 所诱发的 CHB 患者细胞免疫状态可以通过检测其 T 淋巴细胞亚群和相应细胞因子水平评价。患者感染 HBV 后,机体不管是 T 淋巴细胞亚群的功能、数量,还是相应细胞因子水平均发生一定的变化,这也是机体不能正常清除 HBV 的主要原因,也是导致肝细胞功能持续受到炎性反应不良影响、复发率高的主要原因^[3]。鉴于上述情况,本研究分析了 HBV-DNA 载量对 CHB 患者肝功能、免疫功能、细胞因子表达的影响,阐述如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 随机抽取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月在本院就诊的 CHB 患者 200 例,按照测量患者血清中 HBV-DNA 载量的不同进行分组,一般资料对比($P > 0.05$),见表 1。纳入标准:符合 CHB 诊断标准^[4];自愿入组;资料齐全且知情同意;遵医嘱依从性高。排除标准:①其他病毒感染诱发肝炎者;②入组前有半年抗 HBV 治疗史、服用免疫抑制剂史者;③CHB 病因不明者;④精神类疾病者等。

1.2 方法 使用实时荧光定量 PCR 仪测量所有入组者的 HBV-DNA 载量,分组标准:阴性组($0 \sim < 10^3$ copies/mL)、低拷贝组($10^3 \sim < 10^5$ copies/mL)、中拷

表 1 一般资料对比

组别	n	性别		年龄/岁	病程/月
		男	女		
阴性组	38	20	18	56.34±5.23	11.42±1.52
低拷贝组	58	36	22	57.22±5.41	11.60±1.46
中拷贝组	59	38	21	56.95±5.37	11.56±1.49
高拷贝组	45	24	21	57.02±5.28	11.76±1.64
F/ χ^2		2.173		0.217	0.343
P		0.537		0.884	0.794

注:表内计数资料数据以例数表示,计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

贝组($10^5 \sim < 10^7$ copies/mL)、高拷贝组($\geq 10^7$ copies/mL)。采集空腹静脉血 5 mL,离心处理(3 000 r/min、离心时间 3 min),使用全自动生化分析仪检测肝功能指标(ALT、AST、GGT)水平。采集空腹静脉血 2 mL,抗凝(EDTA-K2),使用流式细胞仪和相关抗体检测免疫功能指标(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平。相关人员严格按照相关说明书使用 ELISA 法检测细胞因子指标(IL-2、IL-6、TNF- α)水平。

1.3 指标观察

1.3.1 肝功能指标 统计并对比分析 4 组的肝功能指标[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酸转移酶(GGT)]水平。

1.3.2 免疫功能指标 统计并对比分析 4 组的免疫功能指标(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平。

1.3.3 细胞因子指标 统计并对比分析 4 组的细胞因子指标(IL-2、IL-6、TNF- α)水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 处理数据,计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 法;计数资料比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P <$

0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肝功能指标比较 肝功能指标阴性组最低,高拷贝组最高,各组间对比差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 各组肝功能指标比较结果 单位:U/L

组别	n	ALT	AST	GGT
阴性组	38	31.52±11.24	19.61±8.73	45.73±14.26
低拷贝组	58	62.46±19.78 ^a	48.68±13.64 ^a	87.46±22.37 ^a
中拷贝组	59	96.83±31.26 ^{ab}	86.83±21.65 ^{ab}	154.27±40.53 ^{ab}
高拷贝组	45	231.82±68.53 ^{abc}	196.37±51.48 ^{abc}	224.68±62.35 ^{abc}
F		233.587	330.801	175.663
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与阴性组比较,a: $P < 0.05$;与低拷贝组比较,b: $P < 0.05$;与中拷贝组比较,c: $P < 0.05$ 。

2.2 各组免疫功能指标比较 免疫功能指标阴性组最高,高拷贝组最低,各组间比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 各组免疫功能指标比较

组别	n	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
阴性组	38	39.68±0.51	35.38±0.62	1.12±0.02
低拷贝组	58	36.14±0.43 ^a	34.48±0.41 ^a	1.05±0.02 ^a
中拷贝组	59	33.31±0.84 ^{ab}	33.58±0.36 ^{ab}	0.99±0.03 ^{ab}
高拷贝组	45	30.01±0.32 ^{abc}	32.14±0.52 ^{abc}	0.93±0.02 ^{abc}
F		2156.519	376.309	548.031
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与阴性组比较,a: $P < 0.05$;与低拷贝组比较,b: $P < 0.05$;与中拷贝组比较,c: $P < 0.05$ 。

2.3 各组细胞因子指标比较 细胞因子指标阴性组最低,高拷贝组最高,各组间比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 各组细胞因子指标比较

单位:ng/L

组别	n	IL-2	IL-6	TNF- α
阴性组	38	8.46±1.53	10.58±2.76	11.36±4.52
低拷贝组	58	11.31±2.17 ^a	15.34±3.58 ^a	17.84±5.43 ^a
中拷贝组	59	14.68±2.65 ^{ab}	21.62±4.43 ^{ab}	22.67±4.26 ^{ab}
高拷贝组	45	19.43±3.28 ^{abc}	28.89±5.37 ^{abc}	30.84±7.67 ^{abc}
F		153.799	157.800	92.821
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与阴性组比较,a: $P < 0.05$;与低拷贝组比较,b: $P < 0.05$;与中拷贝组比较,c: $P < 0.05$ 。

2.4 分析 HBV-DNA 载量和肝功能指标、免疫功能指标、细胞因子水平的相关性 CHB 患者 HBV-DNA 载量和肝功能指标水平相关性:阴性组、低拷贝组、中拷贝组、高拷贝组肝功能指标(ALT、AST、GGT)水平呈递增趋势,CHB 患者 HBV-DNA 载量和肝功能指标水平呈正相关($r = 0.813, 0.860, 0.848, P < 0.001$),见图1。CHB 患者 HBV-DNA 载量和细胞因子水平相关性:阴性组、低拷贝组、中拷贝组、高拷贝组细胞因子(IL-2、IL-6、TNF- α)水平呈递增趋势,CHB 患者 HBV-DNA 载量和细胞因子水平呈正相关($r = 0.831, 0.842, 0.761, P < 0.001$),见图2。CHB 患者 HBV-DNA 载量和免疫功能指标相关性:阴性组、低拷贝组、中拷贝组、高拷贝组免疫功能指标(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平呈递减趋势,CHB 患者 HBV-DNA 载量和免疫功能指标水平呈负相关($r = -0.903, -0.914, -0.879, P < 0.001$),见图3。

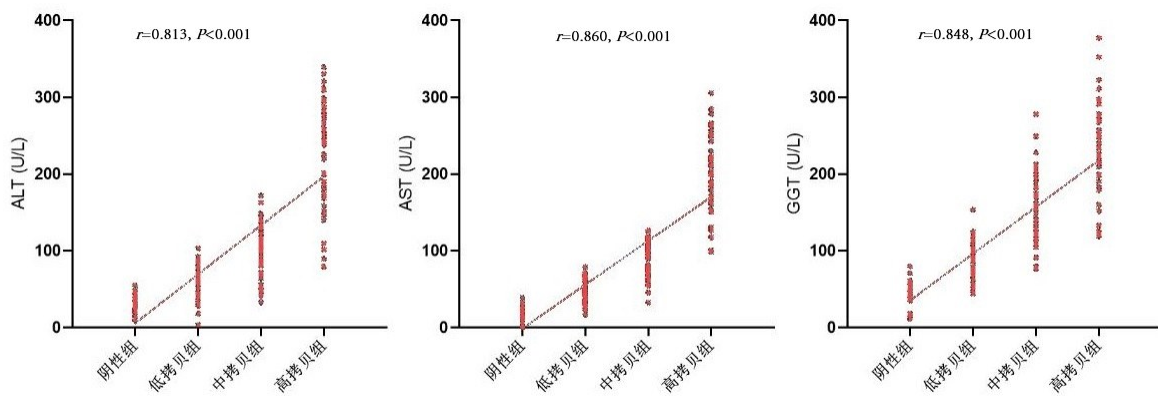


图1 HBV-DNA 载量和肝功能指标水平的相关性分析

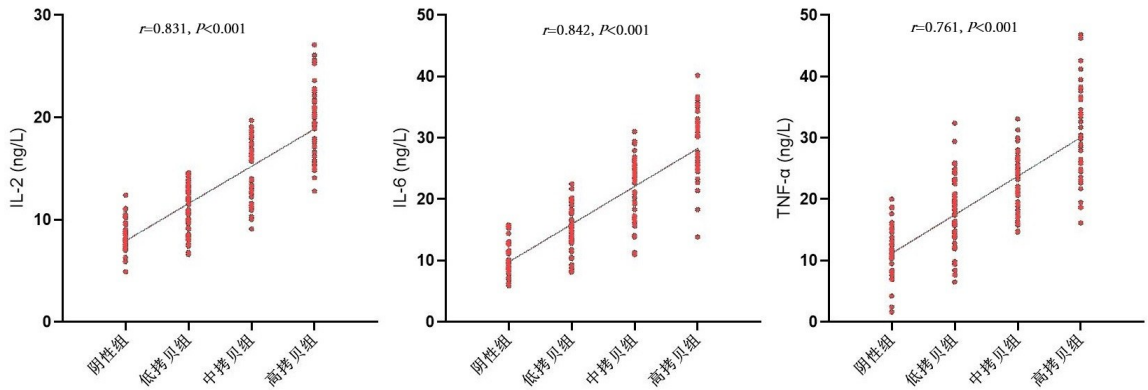


图 2 HBV-DNA 载量和细胞因子水平的相关性分析

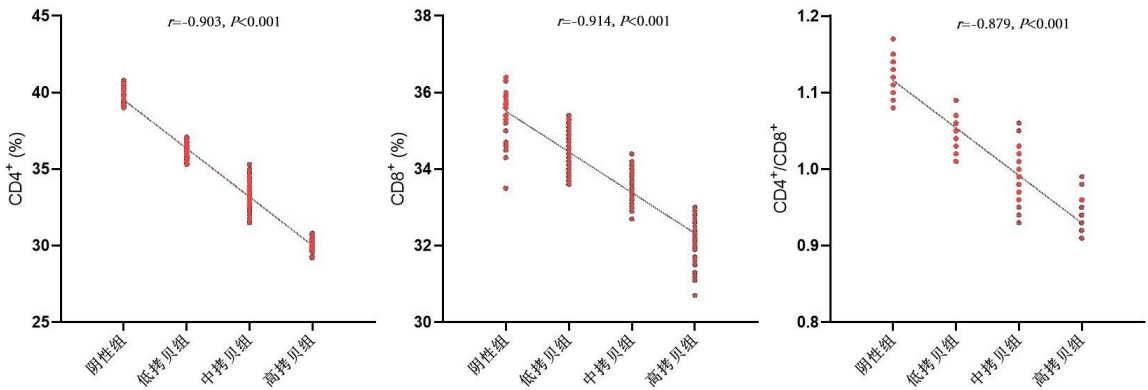


图 3 HBV-DNA 载量和免疫功能指标水平的相关性分析

3 讨论

诱发 CHB 的主要原因是感染 HBV 后,机体不能有效清除 HBV 病毒,导致机体长时间维持免疫耐受,使肝脏局部细胞长时间处于炎症反应状态,HBV 病毒本身并不会对肝脏细胞功能造成损伤,CHB 患者肝功能受损的主要原因是 HBV 病毒所介导的细胞免疫^[5-6]。机体 B 细胞,细胞毒性 T 细胞活化、增殖、分化的过程均有 T 淋巴细胞 CD4⁺ 和 T 细胞(诱发迟发型超敏反应性)的参与。CHB 患者肝组织功能在机体感染 HBV 后受到不同程度的损伤,主要是由于靶细胞直接和细胞毒性和抑制性 T 细胞的 CD8⁺ 接触,而被其损伤^[7-8]。感染 HBV 后,机体在病毒的刺激下 CD8⁺ 生成大量的颗粒酶和穿孔素,这两种物质能溶解肝细胞,使其凋亡,从而达到清除肝细胞中 HBV 病毒的效果^[9-10]。健康群体 CD4⁺/CD8⁺ 数值保持稳定,机体处于稳定的免疫状态,HBV 病毒进入机体后,促使机体大量增殖、分化细胞毒 T 淋巴细胞,打破机体中 CD4⁺、CD8⁺ 细胞的平衡,CD4⁺/CD8⁺ 比值发生相应变化^[11-12]。人体细胞因子中的 IL-2 的作用具有多向性,其主要来源于活化 T 细胞,其主要作用是提高 T 细胞生长、增殖、分化的速度和数量,在人体免疫应答中发挥着细胞毒作用^[13]。人体炎症细胞因子中的 IL-6 是由多种细胞(内皮细胞、淋巴细胞等)共同合成,

HBV 病毒入侵机体后,IL-6 水平提升,促使机体合成大量的急性反应蛋白和相关抗体。另外 T 淋巴细胞表面 IL-2 的受体水平直接受到 IL-6 水平的影响,随着 IL-6 水平的提升,IL-2 作用同步提升^[14-15]。细胞因子中的 TNF- α 来源于单核-巨噬细胞,其生物活性具有多样性,直接参与人体炎症反应。机体肝脏受损时,Kupffer 细胞释放大量的细胞因子,诱发一系列级联反应。肝星状细胞在 TNF- α 诱导下被激活,合成并向机体释放大量胶原纤维,导致机体中沉积胶原纤维的数量持续增加,另外,细胞因子还能抑制机体生成纤维蛋白溶解酶,降低机体分解纤维蛋白原细胞、细胞外基质的能力,进一步增加机体沉积纤维蛋白原的数量,最终诱发肝纤维化、肝硬化等疾病^[16-17]。

本文结果:免疫功能指标阴性组最高,高拷贝组最低,各组间比较差异具有统计学意义,提示 HBV-DNA 载量越高,CHB 患者的免疫功能指标水平越低,证实 CHB 患者不同 HBV-DNA 载量对机体免疫功能造成不同程度的影响。肝细胞中复制 HBV 病毒数量的增加,提升 HBV-DNA 载量,对机体免疫系统的刺激性增大,耗损更多的免疫细胞,机体中免疫活性细胞(参加细胞免疫反应)数量显著降低,进一步增加乙肝患者向慢性化、肝组织纤维化、肝硬化转变的风险^[18-19]。由于本文纳入样本量和样本细胞免疫功能紊乱的严重程

度不同,结果具有一定的局限性,需要后续进一步增加样本量来验证本次研究结果。本文结果:肝功能指标、细胞因子指标阴性组最低,高拷贝组最高,各组间比较差异具有统计学意义,提示 CHB 患者的肝功能、细胞因子指标水平随着 HBV-DNA 载量的增高而提升,证实 CHB 患者肝功能、炎症反应直接受到 HBV-DNA 载量的影响。导致 CHB 患者病情慢性化的一个主要原因是肝细胞受损时,激活单核巨噬细胞活性,使其大量释放对纤维蛋白溶解酶起到抑制活性作用的 TNF- α ,最终使肝组织细胞发生炎症反应和纤维化^[20-21]。机体免疫系统活性随着 HBV-DNA 载量的增加而提升,机体激活免疫细胞(T 细胞等),大量释放 TNF- α 、IL-2、IL-6 等细胞因子,加重机体肝功能的损伤程度并使炎症加重。

本文结果:阴性组、低拷贝组、中拷贝组、高拷贝组肝功能指标(ALT、AST、GGT)水平呈递增趋势,CHB 患者 HBV-DNA 载量和肝功能指标水平呈正相关;阴性组、低拷贝组、中拷贝组、高拷贝组细胞因子(IL-2、IL-6、TNF- α)水平呈递增趋势,CHB 患者 HBV-DNA 载量和细胞因子水平呈正相关;阴性组、低拷贝组、中拷贝组、高拷贝组免疫功能指标(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平呈递减趋势,CHB 患者 HBV-DNA 载量和免疫功能指标水平呈负相关。机体降低溶细胞性清除 HBV 病毒能力,不能将 HBV 病毒全面清除,机体会对细胞因子水平进行调控,使机体非溶细胞性清除病毒能力提升,这个过程会导致肝组织炎症反应进一步加重^[22-23]。CHB 患者肝细胞复制 HBV 病毒的数量直接影响细胞因子指标水平,作为外来的一种抗原的 HBV,激活机体免疫细胞活性,使其释放参与肝组织免疫反应的细胞因子,使其表达水平显著提升。CHB 患者 CD4⁺水平降低,表明机体生成的特异性抗体数量严重不足,不能有效清除肝细胞中的 HBV 病毒,因此可以通过 CD4⁺/CD8⁺数值的变化来对 CHB 患者免疫功能、免疫稳态进行评估。

综上所述,随着 HBV-DNA 载量的增高肝功能指标、细胞因子指标水平逐渐提升,而免疫功能指标逐渐降低,HBV-DNA 载量不同直接影响 CHB 患者损伤肝功能、免疫功能、炎症反应的严重程度。

参考文献:

[1] LIU J C, WANG J, ZHU L, et al. THU403 - Liver inflammation in asian chronic hepatitis B patients with detectable HBV-DNA and normal alanine aminotransferase according to diverse upper limits of normal[J]. Journal of Hepatology, 2022, 77: S296-S297.

[2] GUERRA A F, TOMASSOLI G, PIERMATTEO L, et al. SAT371 - Serum HBsAg and ddPCR HBV-DNA as

predictive parameters of HBsAg loss after nucleos(tide analogue (NA) treatment discontinuation in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis B[J]. Journal of Hepatology, 2022, 77: S839.

- [3] 史娟娟. 乙型/丙型肝炎患者 HBV-DNA 载量/HCV-RNA 载量与 PLR、NLR、TB、ALT、AST、ALB、GLB 的相关性分析[J]. 临床医学, 2023, 43(3): 39-42.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.
- [5] SHEN J Y, DAI J L, ZHANG Y, et al. Baseline HBV-DNA load plus AST/ALT ratio predicts prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a multicentre study[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(11): 1587-1596.
- [6] LIU X X, CHEN C, JIANG D X, et al. Comparison of HBV-DNA and HBeAg as antiviral therapeutic indicators among HBV-infected pregnant women: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(9): 9362-9371.
- [7] WAHYUNINGSIH A T, SIANIPAR O, ARJANA A Z, et al. Relationship between HBV-DNA viral load and transaminase enzymes in hepatitis B patients in a low setting area. [J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2021, 25(1): S266.
- [8] 楼韵燕, 李晓飞. 慢性 HBV 感染患者血清转氨酶、HBV-DNA 载量与乙肝五项指标的临床价值分析[J]. 中国现代医生, 2022, 60(31): 44-47.
- [9] 吴丹. 慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 载量、免疫球蛋白与肝纤维化相关性分析[J]. 智慧健康, 2022, 8(26): 14-17.
- [10] HE M K, CHUAN P, YANG Z, et al. Comparison of HBV reactivation between patients with high HBV-DNA and low HBV-DNA loads undergoing PD-1 inhibitor and concurrent antiviral prophylaxis [J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(11): 3207-3216.
- [11] LALEH R T A, SHARIFI Z, POURFATHOLLAH A A. Correlation of serum microRNA-122 level with the levels of Alanine aminotransferase and HBV-DNA in Chronic HBV-infected patients[J]. Med Islam Repub, 2021, 35(8): 137.
- [12] FAVOUR O C, GRACE I A, STEPHEN O K, et al. Evaluation of serum levels of HBV-DNA concentration and HBSAG titers of hepatitis B virus-infected subjects at NAUTH nnewi[J]. Saudi J Med, 2020, 5(1): 25-31.
- [13] 陈松林, 何晓炜, 丁国荣, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染患者不同感染状态血清 PDCD4 mRNA 表达及与肝功能、HBV-DNA 载量的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(11): 1339-1342.
- [14] 杜波, 高小丽, 白雪梅. 慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 载量与血清 microRNA-122、ALT 的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 86-90.

甲环酸口服结合起来,显示出协同作用,能有效促进色斑消退,颜色变淡,从而达到提高治疗效果,缩短治疗疗程的目的,本次研究也证实了这一观点。

总之,皮肤滚针联合氨甲环酸治疗黄褐斑效果显著,且安全性高,值得临床推广应用。由于黄褐斑的病因与发病机制较为复杂,皮肤滚针联合氨甲环酸治疗黄褐斑的长期疗效、复发率及不良反应发生率仍需深入观察和研究。

参考文献:

- [1] 许荣生. 桃红四物汤加味治疗黄褐斑的临床疗效及抗氧化作用机制研究[J]. 中医药信息, 2015, 32(4): 100-102.
- [2] OGBECHIE-GODEE OA, ELBULUK N. Melasma: an up-to-date comprehensive review [J]. *Damatol Ther (Heidelb)*, 2017, 7(3): 305-318.
- [3] 刘圆圆, 刘振辉, 张士瑾. 黑色素生物合成和黑色素抑制剂[J]. 鲁东大学学报(自然科学版), 2016, 32(3): 236-242.
- [4] KIM S J, PQRK J Y, SHIBATA T, et al. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2016, 41(5): 480-485.
- [5] KWON SH, NA JI, CHOI J Y, et al. Melasma: updates and perspectives[J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(6): 704-708.
- [6] 李冬花, 李丙燕, 周颖华. 微针联合射频治疗黄褐斑的临床观察[J]. 中国医疗美容, 2018, 8(11): 72-75.
- [7] 彭国凯, 宋继权. 调 Q 激光联合 PRP 治疗黄褐斑临床疗

效观察[J]. 中国医疗美容, 2019, 9(9): 60-64.

- [8] 孙红梅, 罗蓉, 赵敏, 等. 祛黄褐斑功能评价方法研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(8): 1214-1216.
- [9] 姚莹, 杨元元, 居兴刚, 等. 滚针联合氨甲环酸片治疗黄褐斑的临床疗效观察与分析[J]. 中国医疗美容, 2020, 10(6): 76-79.
- [10] 郑锦秀, 罗彩云, 黄宇, 等. 微针疗法结合氨甲环酸治疗黄褐斑的临床研究[J]. 中国医疗美容, 2021, 11(7): 68-70.
- [11] 杨科. 微针疗法配合氨甲环酸湿敷治疗黄褐斑的疗效分析[J]. 皮肤病与性病, 2020, 42(1): 84-86.
- [12] 李云, 张虹亚, 陈红霞. 微针导入氨甲环酸联合疏肝活血汤治疗黄褐斑临床观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(4): 54-57.
- [13] 向杨. 微针美塑联合光甘草定治疗 150 例黄褐斑的初步临床观察[J]. 中国医疗美容, 2016, 6(4): 40-43.
- [14] 李芸, 孙秋宁, 何志新, 等. 口服复方氨甲环酸治疗黄褐斑疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2016, 45(3): 221-224.
- [15] 邱子津, 陈德清. 氨甲环酸片联合谷胱甘肽与胶原贴对黄褐斑患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(6): 558-560.
- [16] 杨晓霞, 曹莫. 氨甲环酸治疗黄褐斑[J]. 中国美容整形外科杂志, 2016, 27(3): 170-172.
- [17] 陶艳玲, 苗颖颖, 吴婷妍, 等. 纳米微针对人皮肤屏障功能及红斑的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志, 2017, 16(1): 11-15.

收稿日期: 2023-05-30; 修回日期: 2023-07-13

(上接第 777 页)

- [15] 林燕, 张月荣, 王慧, 等. 高灵敏 HBVDNA 检测和 ALT 对低病毒载量肝硬化患者精准抗病毒治疗的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(11): 2446-2449.
- [16] XING Y F, ZHOU D Q, HE J S, et al. Clinical and histopathological features of chronic hepatitis B virus infected patients with high HBV-DNA viral load and normal alanine aminotransferase level; a multicentre-based study in China[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203220.
- [17] HUANG G, LI P P, WAN Y L, et al. Antiviral therapy reduces hepatocellular carcinoma recurrence in patients with low HBV-DNA levels; a randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(6): 943-954.
- [18] WANG X B, CHEN J, XIANG B D, et al. High CONUT score predicts poor survival and postoperative HBV reactivation in HBV-related hepatocellular carcinoma patients with low HBV-DNA levels[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(5): 782-787.
- [19] 王亚东. 乙型肝炎孕妇 HBV 血清标志物与 HBVDNA 载量及 ALT 的相关性分析[J]. 传染病信息, 2019, 32

(3): 233-235.

- [20] 徐秋香. 慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 载量与 ALT 的相关性研究[J]. 蛇志, 2019, 31(2): 207-208.
- [21] GARCIA-LOPEZ M, PALLETT L J, RODRIGUEZ-TAJES S, et al. OS141 - Liver-resident T cell PD-1 correlates with intrahepatic HBV-DNA and is reduced following prolonged antiviral therapy[J]. *J Hepatol*, 2022, 77: S99.
- [22] EKIABY M E, TANAKA J, DRIMMELEN H V, et al. Infectivity of hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) positive plasma with undetectable HBV-DNA: Can HBsAg screening be discontinued in Egyptian blood donors? [J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(5): 330-339.
- [23] QUAN J X, CHEN X T, TANG X, et al. Effects of general anesthesia on changes of serum hepatitis b virus-dna levels in infected patients underwent non-hepatobiliary minimally invasive surgery: a pilot observational study [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 6631-6640.

收稿日期: 2023-06-05; 修回日期: 2023-06-30