·专家论坛·

DOI：10.12449/JCH260203

丁型肝炎病毒感染病原学检测技术的临床应用及研究进展

刘慧敏[1,2]，陈文婷[1,2]，毛　青[1,2]

1 陆军军医大学第一附属医院感染病科，重庆 400038

2 病毒传染病精准防治重庆市重点实验室，重庆 400038

通信作者：毛青，qingmao@tmmu.edu.cn（ORCID：0000-0001-9499-8470）

摘要：丁型肝炎是由丁型肝炎病毒（HDV）感染引起的严重感染性疾病，其临床表现与转归因感染方式（同时感染和重叠感染）的不同存在差异。本文系统阐述了HDV病原学标志物、HDV感染的筛查策略、临床诊断及治疗管理原则；同时，从病毒结构的特点、基因型及检测技术等角度，探讨了HDV感染病原学检测所面临的挑战，并对该领域的新技术进行了综述，以期为HDV感染者的临床诊疗实践提供参考，并为推动病原学检测技术的标准化与国产化研发提供思路。

关键词：δ肝炎病毒；病原学；检测技术

Etiological detection techniques for hepatitis D virus infection: Clinical application and research advances

LIU Huimin[1,2], *CHEN Wenting*[1,2], *MAO Qing*[1,2]

1. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Chongqing Key Laboratory of Infectious Disease Research, Chongqing 400038, China

Corresponding author: MAO Qing, qingmao@tmmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-9499-8470)

Abstract: Hepatitis D is a severe infectious disease caused by hepatitis D virus (HDV), and its clinical manifestation and outcome vary depending on the mode of infection (co-infection and super-infection). This article systematically elaborates on the etiological markers for HDV, screening strategies for HDV infection, clinical diagnosis, and principles for treatment and management. In addition, it also discusses the challenges in etiological detection of HDV infection from the perspectives of the unique structure of the virus, genotypes, and detection techniques and reviews the new techniques in this field, in order to provide a reference for the clinical diagnosis and treatment of patients with HDV and offer new ideas for the standardization and domestication of etiological detection techniques.

Key words: Hepatitis Delta Virus; Etiological; Detection Technologies

丁型肝炎是由丁型肝炎病毒（hepatitis D virus，HDV）感染引起的严重感染性疾病。HDV是一种缺陷病毒，其感染人体主要依赖于乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）的包膜糖蛋白——HBV表面抗原（hepatitis B surface antigen，HBsAg）[1]。尽管近年来有个别研究报道了HDV借用非HBV来源的病毒包膜实现传播[2]，但尚未完全证实。丁型肝炎的临床表现与其感染方式密切相关，HBV/HDV同时感染（co-infection）和慢性HBsAg携带者HDV的重叠感染（super-infection）在临床表现与疾病转归方面存在差异。早在20世纪90年代，李奇芬团队的研究指出，与慢性乙型肝炎相比，慢性丁型肝炎（chronic hepatitis D，CHD）患者的肝脏炎症更严重[3]，肝病进展更为迅速，发展为肝硬化、肝衰竭和肝癌等终末期肝病的风险更高[4]。近年来，有多项研究进一步支持了这一观点[4-6]，并证实HDV RNA持续阳性是肝硬化进展和死亡的独立危险因素。此外，HDV基因型和HBV DNA水平也是影响疾病转归的相关因素[6-7]。因此，实现并普及标准化的病原学检测技术，对改善患者的管理、评估治疗应答和判断预后等具有重要的临床意义。

1 HDV病原学标志物及其临床意义

HDV是目前已知最小的人类致病病毒，其基因组为长约1.7 kb的单股、环状、负链RNA，基因组编码的唯一蛋白是HDV抗原（hepatitis D virus antigen，HDAg）。HDV的核心由HDAg和1个拷贝的RNA基因组共同构成的核糖核蛋白复合体组成，外膜由HBV的3种包膜蛋白（大型HBsAg、中型HBsAg和小型HBsAg）组成[8]。2024年，世界卫生组织（world health organization，WHO）建议，HDV的诊断需通过检测HDV抗体（HDV antibody，HDV-Ab）和HDV RNA，并结合临床表现进一步明确[9]。在血液和肝组织检测中检出HDAg和HDV RNA阳性是HDV感染的直接证据，但因肝活检存在一定风险且操作复杂，临床上不作为常规诊断技术广泛应用。

1.1 HDAg HDAg包括小型HDAg和大型HDAg两种形式，是HDV复制的直接证据。目前，我国批准上市的HDAg检测试剂盒主要采用酶联免疫吸附法检测人血清或血浆中的HDAg。然而，该方法的敏感性和特异性均不理想。HDAg主要存在于感染者肝细胞及早期感染者血液中。在肝细胞中，通过肝组织石蜡切片免疫组化染色（如碱性磷酸酶法）可清晰观察到肝细胞核内呈红色着染的HDAg，并伴有纤细的颗粒状嗜酸性中心，即“沙土状”细胞核[10]。郝连杰团队[11]在20世纪80年代报道，武汉地区111例HBsAg阳性患者中，通过肝组织检测发现10例HDAg阳性者。HDAg在血液中存在时间短、滴度低，加之抗原-抗体复合物的形成，导致其在血清中的阳性率较低。例如，笔者中心2022年3月—2025年3月的HDV感染高风险人群筛查数据显示，4 898例中共检出HDV血清学标志物阳性6例，其中HDV-Ab免疫球蛋白G（immunoglobulin G，IgG）阳性5例，HDAg阳性1例；另有一项新疆地区的单中心研究显示，2021年8月—2022年1月期间，HDV血清学标志物的阳性检出率为13.64%，其中HDV-Ab阳性率为80.57%，HDAg阳性率仅19.43%[12]。因此，HDAg检测开展范围较为有限，普及程度不高[13]。

1.2 HDV-Ab HDV-Ab包括免疫球蛋白M（immunoglobulin M，IgM）和IgG，是筛选HDV感染的首选方法。临床可选择的检测方法多样[14-15]，如免疫印迹法、酶联免疫吸附法、放射免疫法以及磁微粒化学发光法等。此类检测技术具有较高的敏感性及特异性，已有成熟的试剂盒广泛应用于临床，成为丁型肝炎诊断和流行病学调查的有效工具。然而，由于检测样本为人血清或血浆，其结果易受微生物、悬浮纤维蛋白或聚集物的污染，并受操作人员、外界温度和溶血等干扰因素的影响，可能产生假阳性结果。此外，受方法学原理的限制，若检测结果为阴性，也不能排除因抗体滴度低于最低检出下限而导致的漏诊。临床上，HDV-Ab IgM阳性通常提示近期急性感染，或慢性感染近期有炎症活动，但因其持续时间较短（通常仅2周～2个月），难以区分HDV的急、慢性感染。HDV-Ab IgG产生时间稍晚于IgM，在体内长期存在，虽无法区分感染期和治愈后，但较IgM更易捕捉，临床应用更为广泛。此外，宿主产生特异性抗体需要一定时间，因此在急性感染早期（2周左右）通常无法检出。单用HDV-Ab来诊断HDV感染存在一定的局限性[12]。因此，建议临床实践中联合检测HDAg、HDV-Ab IgM和HDV-Ab IgG，以提高检出率。

1.3 HDV RNA HDV RNA检测是诊断HDV感染的“金标准”，也是评估和监测治疗效果的重要定量指标[16]。目前，RNA检测技术在传统逆转录聚合酶链反应（reverse transcription-polymerase chain reaction，RT-PCR）[17]的基础上开发出多项新技术。其中，实时荧光定量RT-PCR（reverse transcription-quantitative real-time polymerase chain reaction，RT-qPCR）技术具有检测速度较快、精准的优点，并已有成熟的商业试剂盒可供使用[18]；反转录环介导等温扩增技术的优势是快速、简便和特异性高，但其引物设计复杂、定量难[19]；新一代数字液滴PCR（digital droplet polymerase chain reaction，ddPCR）技术无须依赖标准曲线即可实现绝对定量，且其检测下限精准度优于RT-qPCR，但存在成本高、操作复杂、耗时长和需要特殊设备等局限性[20]。近年来，宏基因组二代测序技术逐渐普及，尽管其不是HDV RNA定量检测的主要方法，但仍可有效检测出HDV RNA序列数。临床上，血清HDV RNA检测是诊断HDV感染最可靠的指标。HDV RNA阳性结果通常提示病毒处于复制状态，且其已被证实是肝病及其相关疾病进展的独立危险因素[6-7]。此外，肝组织中HDV RNA的检测是明确肝内是否存在HDV复制最直接的指标，相较于血清HDV RNA检测具有更高的敏感性和稳定性。同时，HE染色还能评估肝脏的炎症及纤维化程度，并用于监测抗病毒疗效。因此，对于高度疑似而血清HDV RNA不可检测者，可进行肝活检进一步检测肝组织中的HDV RNA，以提高确诊率，实现精准诊疗。

2 HDV病原学标志物的临床应用

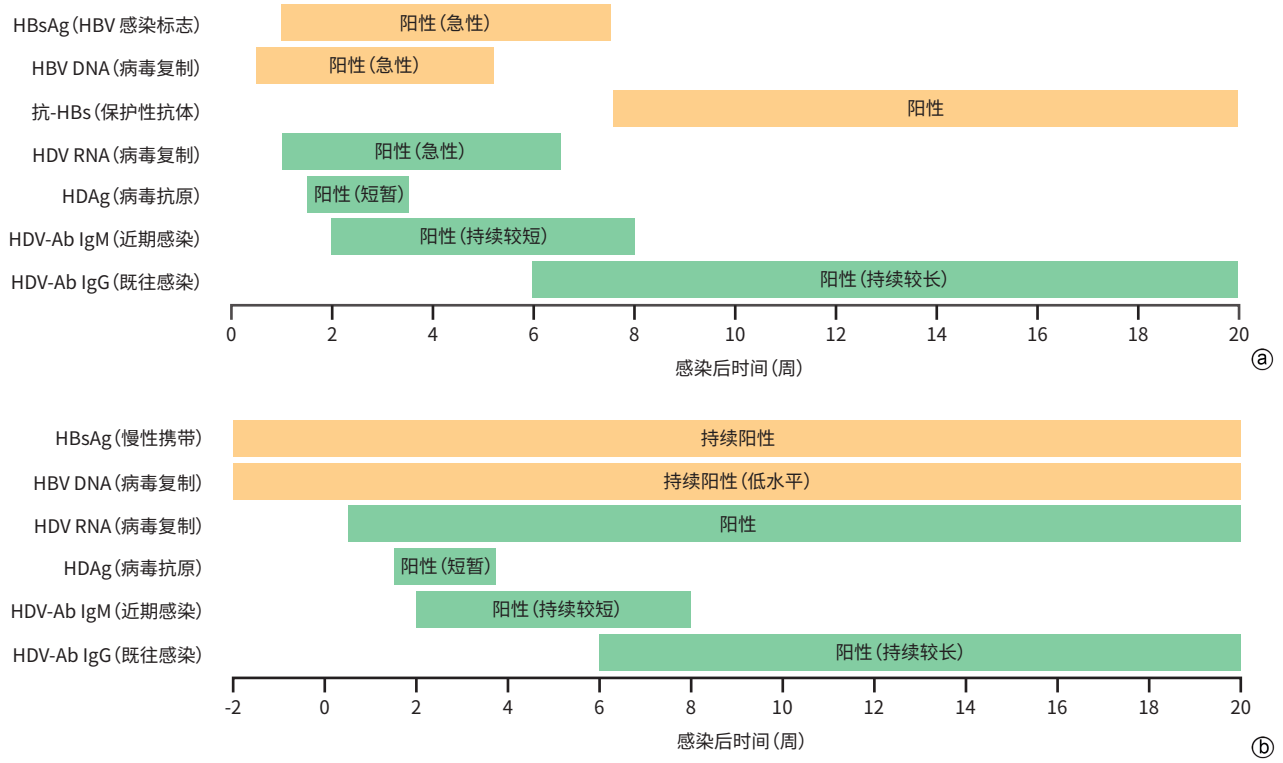
2.1 HDV感染的筛查 不同权威指南针对HDV感染筛查的推荐意见存在细微差异。2018年，美国肝病学会颁布的HBV防治指南建议，对HBsAg阳性的高风险人群进行筛查，包括人类免疫缺陷病毒感染者、静脉药瘾者、男男性行为者以及来自高度流行地区的移民[21]。根据此建议在美国实施筛查的结果显示，高风险人群的筛查率较低，仅为9%～13%。西班牙的一项研究显示，将筛查人群从“HBsAg阳性高风险人群”扩大至“所有HBsAg阳性人群”，筛查率从7.6%提升至93%[22]。因此，2023年欧洲肝病学会（European Association for the Study of the Liver，EASL）推荐，应对所有HBsAg阳性患者开展HDV感染筛查，尤其是对于表现为不明原因肝炎发作、活动性肝炎或HBV DNA低水平仍快速进展至肝硬化的乙型肝炎患者[23]。2024年，WHO颁布的新版乙型肝炎管理指南指出，尽管HDV的性传播和围产期传播较为罕见，但仍建议筛查HDV感染者的儿童和家庭成员[9]。2025年，美国肝病学会更新的HBV防治指南进一步强调，应对晚期肝病，尤其是肝癌高风险人群进行HDV的定期筛查[24]。

我国HDV感染筛查率低，可能与感染率低导致医师重视程度不足有关。2021年，一项涵盖我国11个省、自治区、直辖市的3 065例HBsAg携带者的血清流行病学调查显示，除内蒙古地区（13.9%）和新疆地区（3.9%）的HDV-Ab阳性率较高以外，其余9个省市的阳性率均为0[25]。2023年，另一项涉及10个省、自治区、直辖市的相关研究显示，3 131例慢性HBV感染者血清HDV-Ab阳性率不足1%，其中6个省市的HDV-Ab阳性率均为0[26]。我国西南地区的一项单中心研究显示，近10年83.2万例HBsAg阳性者中，HDV感染的筛查率仅为1.6%，而血清学阳性率为0.1%[27]。因此，我国属于HDV感染的低流行区[28]。综合考虑经济成本、医疗资源等因素，建议采取分层筛查策略：在HDV高流行区，对所有HBsAg阳性患者均进行HDV-Ab筛查；在低流行区，仅对HBsAg阳性高风险人群进行筛查。如果HDV-Ab阳性，应完善HDV RNA检测，进一步明确是否存在病毒血症。此外，对于活动性肝炎或快速进展性肝病患者，进行一次HDV筛查具有重要意义；对于持续暴露的高风险人群，建议定期随访。

2.2 HDV感染的临床诊断 根据HDV感染方式不同，丁型肝炎的临床诊断可分为同时感染和重叠感染[29]。同时感染指以HDV/HBV的形式发生HDV和HBV共感染，免疫正常的成年人大多可自发清除HDV和HBV，约90%表现为急性自限性感染；约5%可能发生急性肝衰竭，风险高于单一HBV急性感染；只有少数发展成慢性感染[29]。临床上诊断同时感染首先是依据病史和既往检测结果，排除慢性HBV感染的存在[9,24]。进一步通过检测血液中HDV和HBV相关感染标志物，以明确诊断、确定感染阶段和转归（图1a）。感染早期，血清HDAg即可检出，但很快消失，难以捕捉；随后，HDV-Ab IgM、HDV-Ab IgG相继出现，其中HDV-Ab IgM持续时间较短，而HDV-Ab IgG持续时间较长，易于检测。HDV RNA感染早期即出现，持续6～8周。由于我国尚无获批的HDV RNA检测试剂，该检测项目未广泛开展。临床上，若无法在第一时间判断感染类型，可根据半年随访结果进行反推。同时，感染病例在随访期间若发生HBsAg血清学转化（出现乙型肝炎表面抗体）且HDV RNA阴转，可判定为急性自限性感染；若HBsAg和HDV-Ab IgG持续阳性，则提示已转为慢性感染[29]。

重叠感染是指在慢性HBV感染的基础上发生HDV感染[29]。在我国，重叠感染更为常见，其中约90%表现为慢性感染。重叠感染者常见慢性肝病急性加重或推动进展，部分患者可出现慢加急性肝衰竭或失代偿期肝硬化，甚至死亡[29-30]。因HBV的复制受HDV的抑制[31]，慢性HBV感染者发生HDV重叠感染后，通常伴有HBsAg和HBV DNA水平下降。多数CHD患者的血清HBV DNA水平较低。鉴于此，血清HBsAg阳性、HBV DNA低水平复制的慢性HBV感染者应作为HDV感染的重点筛查对象，若检测出HDV-Ab IgG和/或HDV RNA，即可明确重叠感染的诊断。重叠感染形成的慢性HDV/HBV感染者，在随访过程中HBsAg、HBV DNA、HDV-Ab IgG和HDV RNA通常呈现持续阳性状态[32]（图1b）。

2.3 抗病毒治疗的临床管理 2020年，欧洲药品管理局批准了药物布来韦肽（Bulevirtide）HDV-Ab的适应证，标志着干扰素不再作为HDV-Ab治疗的唯一选择。同期，多个HDV-Ab新药（如立贝韦塔单抗等）陆续进入临床研究阶段，慢性HDV感染者的治疗和管理进入新的阶段。2023年EASL指南推荐，CHD患者应每6～12个月定期进行HBsAg、HBV DNA和HDV RNA的定量检测，肝硬化患者建议3～6个月定期随访[23]。抗病毒治疗期间，可根据HDV RNA和HBsAg的动态变化及药物耐受情况，指导个体化治疗方案的选择和疗程的确定。虽然布来韦肽尚未在国内上市，但病原学标志物的检查对慢性病毒性肝病的治疗和管理仍具有重要的参考价值。



注：a，HDV/HBV 同时感染（co-infection）通常表现为急性肝炎。血清中 HDAg 可能出现较早，但持续时间短且难以检测；HDV-Ab 出现时间较晚；在无法进行 HDV RNA 检测时，HDV-Ab 可能是 HDV 急性感染的唯一标志物，需通过后续检测记录血清中抗体转换情况。b，HDV 的重叠感染（super-infection）可能表现为慢性 HBV 感染急性恶化。HBsAg 阳性且 HDV RNA 及 HDV-Ab 检测阳性，可判断为 HDV 重叠感染，通常伴随 HBsAg 及 HBV DNA 水平下降，但 HBV 和 HDV 感染持续存在，因此，患者体内仍保持 HBsAg、HBV DNA、HDV-Ab 以及 HDV RNA 持续阳性状态[8]。HBsAg，乙型肝炎表面抗原；HBV，乙型肝炎病毒；抗-HBs，乙型肝炎表面抗体；HDV，丁型肝炎病毒；HDAg，丁型肝炎病毒抗原；HDV-Ab，丁型肝炎病毒抗体；IgM，免疫球蛋白 M；IgG，免疫球蛋白 G。

图 1　HDV 感染病原学标志物的临床变化

Figure 1　Clinical changes of etiological markers in HDV infection

3　HDV 病原学检测技术的挑战

普及标准化的 HDV RNA 定量检测是目前病原学诊断方法的主要挑战。我国暂无获批的 HDV RNA 定量检测技术（试剂）应用于临床，主要与 HDV 本身的结构特性、不同基因型的差异以及缺乏标准化的定量技术密切相关。

3.1　HDV 基因结构特性的影响　HDV 基因组具有高 GC 含量（>60%）的结构特征，导致 PCR 扩增困难[33]：（1）GC 碱基对含 3 个氢键，导致 DNA 需要更高的解链温度，常规变性温度（94～95 ℃）可能无法充分打开双，这也是反转录环介导等温扩增技术应用中面临的难点之一；（2）单链 DNA 易形成发夹、棒状等稳定的二级结构，阻碍引物结合或聚合酶延伸；（3）GC 富集区引物易自身退火或形成二聚体，降低特异性，导致引物结合效率低；（4）高 GC 区可能导致聚合酶卡顿，引发不完全延伸，导致聚合酶延伸停滞。

3.2　HDV 基因型差异的影响　HDV 归类于 *Kolmioviridae* 科中的 *Deltavirus* 属[34]。目前，全球范围内至少存在 8 种 HDV 基因型（1～8 型），不同基因型不仅地理分布存在差异，其所致疾病的临床结局亦有所不同[35-37]。不同基因型可能需要设计不同的引物/探针序列。然而，HDV 跨基因型变异性较大，型间差异最高可达 35.0%[38]，给通用引物/探针的设计带来了挑战，进而影响 HDV RNA 检测的总体敏感性和特异性。HDV-1 基因型最为常见且分布最广，现有基因库中的大部分序列数据主要来源于 HDV-1 基因型，而其他基因型的序列数据较为匮乏，限制了对引物/探针设计的优化，以致影响评估跨基因型检测的可行性。此外，商业试剂盒的引物和探针序列通常是受专利保护而未公开，包括国际上应用较广的 RoboGene HDV RNA 定量试剂盒[39]、Diapro HDV RT-qPCR 试剂盒[40]和 EurobioPlex HDV 试剂盒等。尽管近期已有较多关于这些试剂盒的性能对比数据发表[41]，但仍无法了解是否覆盖了少见基因型或新变异产生的基因型。

3.3 缺乏标准化的技术 HDV RNA定量检测技术尚未形成统一标准。2004年HDV RNA定量RT-PCR首次被报道[42]。HDV RNA的RT-qPCR检测过程包括RNA提取、反转录和扩增等环节，任何环节的操作偏差均可能影响结果的敏感性、特异性和污染等。为减少中间环节引入的变异，部分商家研发了专用检测试剂盒。截至目前，已有数十种商业化的HDV RNA定量试剂盒及在研的检测试剂[43]。然而，一项欧洲多中心研究显示，即便使用符合欧盟标准的RoboGene HDV RNA定量试剂盒2.0，在不同的提取方法和平台下，基于WHO国际标准品的校正因子，检测结果仍存在差异。由于核酸提取方法对定量的影响，自动化平台的检测下限通常低于手动平台[44]。近期，RoboGene HDV RNA定量试剂盒3.0通过欧洲多中心验证，其提取核酸时无需额外校准[45]，有望提升检测结果的一致性与可靠性。

4 HDV病原学检测新技术

截至2025年11月11日，在“万方数据”的“专利”栏中以“丁型肝炎的诊断”为关键词进行检索，共获得相关发明专利18项。其中，2021—2024年公开但尚未授权的专利有5项，包括：HDV核酸一步法数字PCR快速检测体系及检测方法[46]、HDV全基因型双重荧光定量PCR检测试剂[47]、用于检测HDV的核酸组合及试剂盒和应用[48]、荧光定量PCR方法HDV核酸检测试剂盒[49]和基于数字PCR技术的HDV核酸检测试剂盒[50]。2025年，北京佑安医院任锋教授团队在EASL年会上首次报道的HDV RNA定量检测新技术[51]，是基于成簇规律间隔短回文重复序列及其关联蛋白（CRISPR-Cas）系统，建立了一种可同步检测HDV RNA与HBV DNA的双重检测方法。其中，CRISPR-Cas13a对HDV RNA的检测敏感性为10 copies/μL，且与丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒等其他嗜肝病毒无交叉反应。临床验证结果显示，该新技术的检出率与ddPCR技术相当。上述进展预示着未来国产HDV试剂盒的研发有望打破技术壁垒，并降低检测成本。

5 展望

《中国防治病毒性肝炎行动计划（2025—2030年）》明确提出，应加强传染病的检测与监测，研究并分类实施适合当地实际情况的检测策略，促进感染者的早期检测与发现。在我国新疆、内蒙古部分地区，HDV的流行率仍较高，但基层医院的检测能力有限。因此，标准化HDV RNA定量检测的普及推广应用，对HDV感染的筛查、诊断，以及指导丁型肝炎患者的治疗和管理具有至关重要的意义。未来，HDV感染病原学检测技术的发展可能聚焦于以下几个方面：（1）标准化与可及性：推动高敏感性、宽线性范围的HDV RNA定量检测技术的国际标准化和国产化，是提升临床诊断水平的基石；（2）技术创新与整合：ddPCR、CRISPR-Cas、宏基因组二代测序等新技术的成熟与应用，将推动HDV诊断向精准化、快检化和床边化的即时检测发展，研发现场一体化超快速核酸检测装置，提高检测的可及性，推进开展“多病共检”，将显著提高筛查和诊断效率；（3）策略优化：推行对全体HBsAg阳性人群的“反应性自动检测”，即HBsAg阳性样本自动检测HDV-Ab，是提高检出率、避免漏诊的有效策略。

综上所述，推动分子诊断技术的进步与自动化，在提高检测效率、降低人工成本、防止污染和提高诊断准确性等方面具有显著优势，是医学检测领域的重要发展方向。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：刘慧敏负责查阅文献，起草并撰写论文；陈文婷负责制图、文献查阅；毛青负责拟定写作思路、观点及提纲，修改文章并最后定稿。

参考文献：

[1] DA BL, HELLER T, KOH C. Hepatitis D infection: From initial discovery to current investigational therapies[J]. Gastroenterol Rep, 2019, 7(4): 231-245. DOI: 10.1093/gastro/goz023.

[2] LIU HM, FAN Y, CHEN WT, et al. Hepatitis D virus and HDV-like virus [J]. Chin J Exp Clin Virol, 2023, 37(5): 564-570. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20230404-00035.
刘慧敏, 范熠, 陈文婷, 等. 丁型肝炎病毒与HDV样病毒[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2023, 37(5): 564-570. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20230404-00035.

[3] LI QF, ZHENG H, WU CQ, et al. Application of synthetic 27 oligopeptide of HDV antigen for detecting serum anti-HD in HBV infected subjects in Chongqing [J]. Chin J Intern Med, 1994, 33(4): 237-240.
李奇芬, 郑红, 吴纯清, 等. 应用丁型肝炎病毒27肽抗原检测丁型肝炎病毒抗体[J]. 中华内科杂志, 1994, 33(4): 237-240.

[4] LU XB, WANG XZ. Treatment and challenges of bulevirtide in chronic hepatitis D[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(10): 1026-1028. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221019-00502.
鲁晓擘, 王晓忠. Bulevirtide治疗慢性丁型肝炎研究现状和面临的挑战[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(10): 1026-1028. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221019-00502.

[5] ROMEO R, FOGLIENI B, CASAZZA G, et al. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92062. DOI: 10.1371/journal.pone.0092062.

[6] KAMAL H, WESTMAN G, FALCONER K, et al. Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: The impact of viremia on liver-related outcomes[J]. Hepatology, 2020, 72(4):

1177-1190. DOI: 10.1002/hep.31214.
[7] ROULOT D, BRICHLER S, LAYESE R, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta[J]. J Hepatol, 2020, 73(5): 1046-1062. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.038.
[8] NEGRO F, LOK AS. Hepatitis D: A review[J]. Jama, 2023, 330(24): 2376. DOI: 10.1001/jama.2023.23242.
[9] World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection[EB/OL]. (2024-03-29)[2025-12-01]. https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903.
[10] LEFKOWITCH JH. Scheuer's liver biopsy interpretation(9th Edition.)[M]. YUAN N, DONG L, SUN MY, et al. Translation. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016: 92.
杰伊·勒夫科维奇. 朔伊尔肝脏活检病理解读(第9版)[M]. 袁农, 董蕾, 孙明瑜, 等译. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 92.
[11] HAO LJ. Hepatitis D virus infection[J]. Jiangsu Med J, 1989, 15(5): 265-266.
郝连杰. 丁型肝炎病毒感染[J]. 江苏医药, 1989, 15(5): 265-266.
[12] ZHENG RJ, TANGNUER TLF, DENG ZR, et al. Sero-epidemiological characteristics of the hepatitis D virus infection among hepatitis B virus infected-patients at a single center in Xinjiang region[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(10): 1044-1049. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220406-00169.
郑嵘灵, 唐努尔·塔拉甫, 邓泽润, 等. 新疆地区单中心乙型肝炎病毒感染者中丁型肝炎病毒感染的血清流行病学特点[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(10): 1044-1049. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220406-00169.
[13] LIU BY, RAO HY. Research progress on the detection method of hepatitis D[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(10): 1022-1025. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221019-00504.
刘百怡, 饶慧瑛. 丁型肝炎检测方法研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(10): 1022-1025. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221019-00504.
[14] MAO Q, WANG SQ, LI QF, et al. Antiviral effect of an antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides complementary to the nucleotides seqience of genomic HDV ribozyme[J]. Immunol J, 1996, 12(1): 5-8.
毛青, 王升启, 李奇芬, 等. 反义寡脱氧核苷酸抗丁型肝炎病毒的作用[J]. 免疫学杂志, 1996, 12(1): 5-8.
[15] ROCCO C, BONAVOLTA R, VALLEFUOCO L, et al. Comparison of anti-hepatitis D virus (HDV) ETI-AB-DELTAK-2 assay and the novel LIAISON® XL MUREX anti-HDV assay in the diagnosis of HDV infection[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 95(4): 114873. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114873.
[16] GAO Y, REN F, DUAN ZP. Current research status of hepatitis D virus RNA detection[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(4): 758-765. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.004.
高耀, 任锋, 段钟平. HDV RNA检测的研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(4): 758-765. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.004.
[17] MAO Q, WANG SQ, LI QF, et al. Detection of hepatitis D virus nucleic acid in serum by polymerase chain reaction[J]. Chin J Lab Med, 1996, 19(2): 83-85.
毛青, 王升启, 李奇芬, 等. 聚合酶链反应检测血清丁型肝炎病毒核酸[J]. 中华医学检验杂志, 1996, 19(2): 83-85.
[18] KARATAYLI E, ALTUNOĞLU YÇ, KARATAYLI SC, et al. A one step real time PCR method for the quantification of hepatitis delta virus RNA using an external armored RNA standard and intrinsic internal control[J]. J Clin Virol, 2014, 60(1): 11-15. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.01.021.
[19] WANG C, SHEN X, LU J, et al. Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) system for rapid detection of HDV genotype 1[J]. Lett Appl Microbiol, 2013, 56(3): 229-235. DOI: 10.1111/lam.12039.
[20] XU L, ZHANG XY, CAO YL, et al. Digital droplet PCR for detection and quantitation of hepatitis delta virus[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2022, 13(7): e00509. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000509.
[21] TERRAULT NA, LOK ASF, MCMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599. DOI:10.1002/hep.29800.
[22] PALOM A, RANDO-SEGURA A, VICO J, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D[J]. JHEP Rep, 2022, 4(10): 100547. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100547.
[23] LIU HM, CHEN WT, LI SL, et al. Key points of EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus (2023)[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(11): 2558-2563. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.11.007.
刘慧敏, 陈文婷, 李世炼, 等.《2023年欧洲肝病学会临床实践指南: 丁型肝炎病毒》意见要点[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(11): 2558-2563. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.11.007.
[24] GHANY MG, PAN CQ, LOK AS, et al. AASLD/IDSA practice guideline on treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001549.
[25] ROGGENBACH I, CHI XM, LEMPP FA, et al. HDV seroprevalence in HBsAg-positive patients in China occurs in hotspots and is not associated with HCV mono-infection[J]. Viruses, 2021, 13(9): 1799. DOI: 10.3390/v13091799.
[26] LIU YM, GUO XP, ZHANG HM, et al. An investigation of hepatitis D virus infection among patients with chronic hepatitis B virus infection in some regions of China[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(4): 795-803. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.009.
刘玉梅, 郭小平, 张慧敏, 等. 我国部分地区慢性HBV感染者HDV感染情况调查[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(4): 795-803. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.009.
[27] LIU HM, TAN ZX, YANG J, et al. Prevalence and clinical characteristics of hepatitis D in Southwest of China[J]. Chin J Exp Clin Virol, 2022, 36(1): 85-91. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20210611-00096.
刘慧敏, 谭朝霞, 杨京, 等. 中国西南地区丁型肝炎的流行状况与临床特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2022, 36(1): 85-91. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20210611-00096.
[28] ZHUANG H. Neglected hepatitis D[J]. Chin J Lab Med, 2024, 47(3): 205-209. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240122-00040.
庄辉. 被忽视的丁型肝炎[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(3): 205-209. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240122-00040.
[29] CAVIGLIA GP, CIANCIO A, RIZZETTO M. A review of HDV infection[J]. Viruses, 2022, 14(8): 1749. DOI: 10.3390/v14081749.
[30] ZHANG YY, HAO LJ. Recent research on experimental infection of hepatitis D virus and animal model[J]. Int J Epidemiol Infect Dis, 1989, 16(2): 71-73.
张永源, 郝连杰. 丁型肝炎病毒实验感染与动物模型研究近况[J]. 国外医学(流行病学传染病学分册), 1989, 16(2): 71-73.
[31] XUE F, WEI L. Summary for hepatitis D research reports from EASL 2022[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(10): 1120-1123. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221019-00500.
薛峰, 魏来. 2022年欧洲肝病学会年会关于慢性丁型肝炎研究的进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(10): 1120-1123. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20221019-00500.
[32] LUCIFORA J, ALFAIATE D, PONS C, et al. Hepatitis D virus interferes with hepatitis B virus RNA production via interferon-dependent and-independent mechanisms[J]. J Hepatol, 2023, 78(5): 958-970. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.01.005.
[33] HOMS M, RODRIGUEZ-FRIAS F, GREGORI J, et al. Evidence of an exponential decay pattern of the hepatitis delta virus evolution rate and fluctuations in quasispecies complexity in long-term studies of chronic delta infection[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0158557. DOI: 10.1371/journal.pone.0158557.
[34] LE GAL F, GAULT E, RIPAULT MP, et al. Eighth major clade for

hepatitis delta virus[J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(7): 1447-1450. DOI: 10.3201/eid1209.060112.
[35] CASEY JL, BROWN TL, COLAN EJ, et al. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90(19): 9016-9020. DOI: 10.1073/pnas.90.19.9016.
[36] IVANIUSHINA V, RADJEF N, ALEXEEVA M, et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia[J]. J Gen Virol, 2001, 82(11): 2709-2718. DOI: 10.1099/0022-1317-82-11-2709.
[37] LE GAL F, BRICHLER S, DRUGAN T, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the *Deltavirus* genus: A study of 2, 152 clinical strains[J]. Hepatology, 2017, 66(6): 1826-1841. DOI: 10.1002/hep.29574.
[38] WATANABE H, NAGAYAMA K, ENOMOTO N, et al. Chronic hepatitis delta virus infection with genotype IIb variant is correlated with progressive liver disease[J]. J Gen Virol, 2003, 84(12): 3275-3289. DOI: 10.1099/vir.0.19499-0.
[39] WANG Y, GLENN JS, WINTERS MA, et al. A new dual-targeting real-time RT-PCR assay for hepatitis D virus RNA detection[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 92(2): 112-117. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.016.
[40] BRICHLER S, LE GAL F, BUTT A, et al. Commercial real-time reverse transcriptase PCR assays can underestimate or fail to quantify hepatitis delta virus viremia[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(6): 734-740. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.025.
[41] ANOLLI MP, UCEDA RENTERIA S, DEGASPERI E, et al. Comparing methods for plasma HDV RNA quantification in bulevirtide-treated and untreated patients with HDV[J]. JHEP Rep, 2025, 7(3): 101299. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101299.
[42] YAMASHIRO T, NAGAYAMA K, ENOMOTO N, et al. Quantitation of the level of hepatitis delta virus RNA in serum, by real-time polymerase chain reaction: And its possible correlation with the clinical stage of liver disease[J]. J Infect Dis, 2004, 189(7): 1151-1157. DOI: 10.1086/382133.
[43] WEDEMEYER H, LEUS M, BATTERSBY TR, et al. HDV RNA assays: Performance characteristics, clinical utility, and challenges[J]. Hepatology, 2025, 81(2): 637-650. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000584.
[44] STELZL E, CIESEK S, CORNBERG M, et al. Reliable quantification of plasma HDV RNA is of paramount importance for treatment monitoring: A European multicenter study[J]. J Clin Virol, 2021, 142: 104932. DOI: 10.1016/j.jcv.2021.104932.
[45] STELZL E, BERGER A, CIESEK S, et al. Accurate quantification using the new RoboGene HDV RNA Quantification Kit 3.0: A European multicenter study[J]. J Clin Virol, 2025, 179: 105828. DOI: 10.1016/j.jcv.2025.105828.
[46] Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine. Rapid detection system and method for hepatitis D virus nucleic acid by one-step digital PCR: CN202311286029.6[P]. 2024-11-01.
上海中医药大学附属龙华医院. 丁型肝炎病毒核酸一步法数字PCR快速检测体系及检测方法: CN202311286029.6[P]. 2024-11-01.
[47] Kunming University of Science and Technology. Dual fluorescence quantitative PCR detection reagent for all genotypes of hepatitis D virus: CN202411010160.4[P]. 2024-11-12.
昆明理工大学. 丁型肝炎病毒全基因型双重荧光定量PCR检测试剂: CN202411010160.4[P]. 2024-11-12.
[48] Shenzhen Yahuilong Biotechnology Co., Ltd. Nucleic acid combination, kit and application for detecting hepatitis D virus: CN202310590474.5[P]. 2023-11-24.
深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司. 用于检测丁型肝炎病毒的核酸组合及试剂盒和应用: CN202310590474.5[P]. 2023-11-24.
[49] Beijing Capital Medical University Science Park Technology Development Co., Ltd. Fluorescent quantitative PCR method hepatitis D virus nucleic acid detection kit: CN202210184262.2[P]. 2023-09-01.
北京首医科园科技发展有限公司. 荧光定量PCR方法丁型肝炎病毒核酸检测试剂盒: CN202210184262.2[P]. 2023-09-01.
[50] Beijing Capital Medical University Science Park Technology Development Co., Ltd. Hepatitis D virus nucleic acid detection kit based on digital PCR technology: CN202110900513.8[P]. 2023-02-17.
北京首医科园科技发展有限公司. 基于数字PCR技术的丁型肝炎病毒核酸检测试剂盒: CN202110900513.8[P]. 2023-02-17.
[51] CAO YL, TIAN Y, FAN ZH, et al. Establishment and evaluation of a RAA-CRISPR-Cas13a method for detecting KPC carbapenemase genes[J]. Chin J Lab Med, 2024, 47(2): 159-164. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20231009-00195.
曹亚玲, 田原, 范子豪, 等. 基于RAA-CRISPR-Cas13a检测KPC型碳青霉烯酶基因方法的建立及评价[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(2): 159-164. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20231009-00195.

收稿日期：2025-12-01；**录用日期**：2026-02-14
本文编辑：王亚南

引证本文：LIU HM, CHEN WT, MAO Q. Etiological detection techniques for hepatitis D virus infection: Clinical application and research advances[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(2): 265-271.
刘慧敏, 陈文婷, 毛青. 丁型肝炎病毒感染病原学检测技术的临床应用及研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(2): 265-271.

·消息·

《临床肝胆病杂志》在消化病学类核心期刊中连续7年排名第一

近日，中国科学技术信息研究所《2025年版中国科技期刊引证报告（核心版）》数据发布：《临床肝胆病杂志》核心总被引频次4402，核心影响因子1.715，核心他引率0.91，基金论文比0.73，平均引文数34.7，核心开放因子46。

上述单项指标按权重系数加权集成综合评价结果，《临床肝胆病杂志》综合评价总分为82.9。在2202种中国科技核心期刊中排名第42位，位居前1.91%；在788种医学核心期刊中排名第17位，位居前2.16%；在19种消化病学类核心期刊中连续7年排名第一。

《临床肝胆病杂志》编辑部
2026年2月25日