

丙型肝炎病毒感染的实验室检测方法策略

王 宇, 邢文革, 刘中夫, 金 聪

中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心, 北京 102206

通信作者: 金聪, jinc@chinaaids.cn (ORCID: 0000-0002-2344-6561)

摘要: 丙型肝炎病毒(HCV)感染的实验室检测为HCV感染者的检测发现和诊断提供关键依据。近年来,HCV感染检测技术不断发展,检测试剂性能显著提高,新的检测服务策略不断出现并逐步推广应用。本文归纳了国内外HCV感染的实验室检测方法策略,总结了HCV感染检测的方法,分析了新方法和新策略对我国HCV感染防控带来的影响。及时准确的实验室检测方法和有效可行的检测策略有助于HCV感染的早发现、早诊断、早治疗,最终实现2030年消除病毒性肝炎主要公共卫生危害的战略目标。

关键词: 肝炎病毒属; 生物标记; 诊断

Advances in laboratory testing methods and strategies for hepatitis C virus infection

WANG Yu, XING Wenge, LIU Zhongfu, JIN Cong. (National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China)

Corresponding author: JIN Cong, jinc@chinaaids.cn (ORCID: 0000-0002-2344-6561)

Abstract: Laboratory testing for hepatitis C virus (HCV) infection provides an important basis for the identification and diagnosis of patients with HCV infection. With the continuous development of HCV testing in recent years, the performance of reagents has been significantly improved, and new testing service strategies have emerged and gradually been applied in clinical practice. This article summarizes the laboratory testing methods and strategies for HCV infection in China and globally, as well as the testing methods for HCV infection, and analyzes the influence of new methods and strategies on the prevention and control of HCV infection in China. Timely and accurate laboratory testing methods and effective and feasible testing strategies may help to realize the early identification, early diagnosis, and early treatment of HCV infection and ultimately achieve the strategic goal of eliminating viral hepatitis as a major public health threat by 2030.

Key words: Hepacivirus; Biomarkers; Diagnosis

丙型肝炎病毒(HCV)是一种嗜肝性RNA病毒,可引起进行性肝损害,进而可能导致肝硬化和肝细胞癌^[1]。据世界卫生组织(WHO)^[2]统计,截至2019年全球约有5 800万人患有慢性丙型肝炎,其中仅21%的慢性丙型肝炎患者得到诊断。为消除作为公共卫生威胁的病毒性肝炎,我国在2021年发布了《消除丙型肝炎公共卫生危害行动工作方案(2021—2030年)》,要求加大丙型肝炎检测力度,提高检测发现率,实现HCV抗体阳性者核酸检测全覆盖。WHO在2016年发布的《2016—2021年全球卫生部门病毒性肝炎战略》中提出“到2030年消除

作为主要公共卫生危害的病毒性肝炎”的目标^[3],旨在2030年90%以上的HCV感染者得到诊断。为早日实现该目标,近年来HCV感染检测新技术和新策略不断出现并逐步推广应用。此外,随着直接抗病毒药物(direct antiviral agent, DAA)的不断发展,大部分丙型肝炎患者可以得到治愈,简化的HCV感染检测和诊断流程可以缩短从就诊至治疗的周转时间,使丙型肝炎患者尽快得到治疗。本文参考了国内外HCV感染检测的最新指导文件和研究进展,对HCV感染的实验室检测方法策略进行综述。

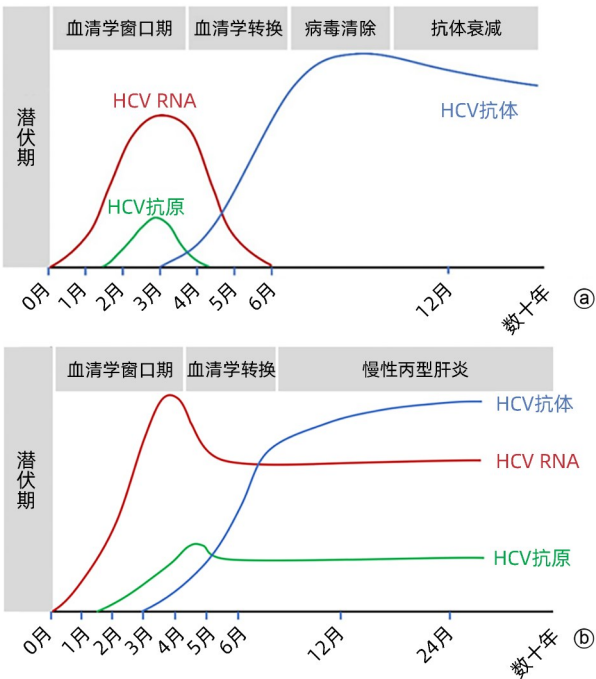
1 HCV 感染的检测标志物

HCV可引起急性和慢性感染。急性HCV感染是指在接触和感染HCV后6个月内出现HCV感染的检测标志物,按照HCV感染的自然过程,暴露于HCV后1~2周可在外周血中检测到HCV RNA,随后依次出现HCV核心抗原(HCV cAg)p22和HCV抗体。在未接受治疗的情况下,一部分HCV感染者在感染后6个月内可自发清除HCV感染,其他感染者则转为慢性HCV感染^[4-5]。HCV感染检测标志物的动态变化如图1所示。

2 HCV 感染的实验室检测方法

依据《丙型肝炎诊断(WS213—2018)》^[6],HCV感染的实验室诊断主要依赖HCV抗体和HCV RNA检测。其中HCV抗体检测包括酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、化学发光免疫分析试验(chemiluminescence immunoassay, CLIA)、快速检测试验(rapid diagnostic test, RDT)、免疫印迹试验(western blot, WB)和重组免疫印迹试验(recombinant strip immunoblot assay, RIBA);核酸检测包括实时荧光定量PCR(qPCR)和转录介导的扩增技术(transcription-mediated amplification, TMA)。若不能进行核酸检测,HCV cAg检测替代HCV RNA用于诊断急性HCV感染、慢性感染或再感染后的病毒血症^[7],与HCV RNA检测具有相当的临床敏感度。我国国家药品监督管理局和美国食品药品监督管理局(FDA)批准的HCV检测方法和检测产品数量见表1。

2.1 HCV 筛查检测方法 第一代HCV筛查试剂基于间接法原理使用NS4区的重组c100-3表位识别HCV感染者^[8]。在此基础上,第二代筛查试剂增加了核衣壳C和NS3靶点,提高了检测的敏感度和特异度,检测窗口期为7~8周。基于双抗原夹心法的第三代抗体筛查试剂是目前HCV筛查最常用的试剂,临床敏感度和特异度均可达到95%以上。第四代筛查检测方法可同时检测HCV抗体和核心抗原,将HCV的检测窗口期进一步缩短至4周左右^[9],更加适用于HCV的早期筛查检测。HCV筛查试剂的主要检测性能进展见表2。



注:a,自限性HCV感染;b,慢性HCV感染。
图1 外周血中HCV感染检测标志物的动态变化^[5]
Figure 1 Dynamic change of biomarkers for HCV testing in peripheral blood

表1 获批的HCV感染检测方法和检测产品数量
Table 1 Approved HCV testing methods and products

检测方法	检测产品的数量		
	总计	国产产品	进口产品
ELISA			
抗体	25	23	2
抗原	4	4	0
抗原抗体	2	2	0
CLIA			
抗体	37	31	6
抗原	2	1	1
抗原抗体	1	1	0
快检(抗体)	29	29	0
WB(抗体)	1	0	1
RIBA(抗体)	2	1	1
核酸检测			
RNA定性	4	1	3
RNA定量	31	25	6
RNA定性+定量	4	0	4

表2 HCV筛查试剂的发展
Table 2 Development of HCV screening reagents

项目	第一代	第二代	第三代	第四代
靶点	NS4(c100-3)	C, NS3, NS4	C, NS3, NS4	衣壳抗原, C, NS3, NS4
敏感度	<95%	>95%	>95%	>99%
特异度	<95%	>95%	>95%	>99%
窗口期	16~24周	7~8周	7~8周	4~8周

ELISA和CLIA是目前实验室最常用的筛查检测方法。ELISA具有较高的临床敏感度和特异度,是疾控系统、医院、血站等机构筛查HCV的常规方法。CLIA是一种表位特异性抗体检测方法,通常与第三代ELISA具有相似的敏感度和特异度^[10]。目前,CLIA由于其宽动态范围、半定量、高度自动化、检测结果准确、周转时间短的特点,已成为HCV筛查的主流技术。

HCV快速检测操作简单,无需专门的检测设备,通常可在30 min内通过肉眼判读得到简单的定性结果^[11]。大多数快速检测试剂使用指尖血,基层卫生工作人员经过培训后便可进行操作。因此,在不具备实验室检测条件的资源有限环境中或者外展检测中可使用快速检测试剂,有助于促进HCV检测的可及性,加强转介和减少感染者随访过程中的流失。

2.2 HCV抗体确证检测方法 HCV抗体确证检测方法主要包括WB和RIBA。由于确证检测方法的高度特异度,WB和RIBA常被用作血清学检测的补充试验,用于确认筛查检测有反应结果的样本中是否存在HCV特异性抗体。然而,在实际检测工作中,抗体确证检测试验过程复杂,检测周期较长,结果判读困难且存在主观性,经常出现抗体确证检测结果不确定等问题。另一方面,WB和RIBA阳性仅能说明HCV感染或感染后自愈,不能用于区分HCV现症感染。随着分子检测方法的出现,检测方法的敏感度提高,美国疾病控制与预防中心^[12]在2013年对临床和实验室HCV感染检测指南进行更新,不建议在检测中继续使用HCV WB和RIBA,而是使用其他已注册的病原学检测试剂,如HCV RNA或抗原检测,进行HCV感染的补充检测。

2.3 HCV核酸检测方法

HCV核酸检测包括HCV RNA的定性和定量检测。HCV核酸定性检测能够快速、灵敏地检测出病毒核酸,可用于献血员筛查和临床诊断。HCV核酸定量检测主要用于抗病毒治疗监测及疗效评估。目前,HCV核酸检测试剂主要基于qPCR和TMA。

2.3.1 HCV RNA定性检测 HCV RNA定性检测在HCV感染的诊断和监测中具有十分重要的作用。定性检测可以快速、敏感地检测HCV RNA,提供病毒RNA降至临界值以下的证据。基于qPCR技术的HCV RNA定性检测试剂检出限最低可至10 IU/mL以下,是目前HCV RNA定性检测最常用的检测方法。TMA利用逆转录酶和RNA聚合酶的共同作用,对目的基因进行恒温扩增。该方法扩增效率高,分析时间短,通量更灵活,无需专门的热循环仪^[13];TMA与qPCR检测结果之间具有良好的

一致性,但TMA具有更高的分析敏感度,可在qPCR无法检出的样本中检出HCV RNA^[14-15]。

2.3.2 HCV RNA定量检测 HCV RNA定量检测技术主要基于qPCR技术,通过实时监测荧光探针降解后产生的荧光信号对HCV RNA进行定量。随着HCV核酸检测方法的发展,定量检测试剂的定量下限与定性试剂相当,是HCV核酸检测的主要检测方法^[16]。目前注册上市的HCV RNA定量检测试剂最低检出限大多低于50 IU/mL,可以准确检出大多数HCV感染。此外,定量检测能够量化感染者体内HCV的病毒载量,可用于测定基线和治疗期间HCV RNA水平,更适用于抗病毒治疗监测及疗效评估。

据WHO^[4]估计,大多数HCV感染者的病毒载量高于10 000 IU/mL,对于无法进行实验室核酸检测或样本转运困难的地区,可以考虑使用干血斑(dried blood spot, DBS)样本检测HCV RNA以诊断HCV病毒血症。然而,目前尚没有注册用于检测DBS样本中HCV RNA的试剂。已有研究^[17-18]将注册用于血浆和血清的核酸检测试剂用于DBS的检测,具有良好的敏感度和特异度,在临床上与血清、血浆样本的检测结果之间具有较好的相关性和一致性。

2.4 HCV抗原检测方法 HCV cAg p22是HCV的一种核衣壳多肽,在病毒组装过程中释放到血浆,可以在HCV感染早期和整个HCV感染过程中进行检测。当无法进行核酸检测时,HCV cAg检测可作为替代方法用于诊断HCV现症感染。相较于HCV核酸检测,核心抗原检测基于血清学的检测方法,周转时间更短,检测成本更低,更适于在基层检测实验室使用。

HCV抗原检测试剂检出下限最低可达3 fmol/L (0.06 pg/mL),相当于HCV核酸检测限500~3 000 IU/mL^[19],可检测出95%以上的慢性HCV感染。有荟萃研究^[20]显示,HCV抗原检测试剂具有高敏感度和特异度,当病毒载量超过3 000 IU/mL时,HCV cAg和HCV RNA之间存在高度相关性。

目前,核心抗原检测是否可以作为DAA治疗患者的随访工具,特别是用于检测复发或再感染,仍然存在争议。有研究^[21-22]评估了治疗前和治疗结束后HCV cAg检测的临床效用,其中部分研究结果表明,HCV抗原检测结果具有极高的准确性。然而,另有研究^[23]发现部分感染者在治疗结束12周后,抗原检测结果与核酸检测结果相悖,导致感染者被错误分类:3例感染者可检测到HCV RNA,但抗原检测为阴性;1例感染者抗原检测为阳性,

但无法检出 HCV RNA。治疗结束 24 周后, HCV RNA 和 HCV 抗原检测结果保持一致。

尽管在检测 HCV 低病毒载量感染者时存在局限性, 但对于需要定期检测的高危患者, 免疫受损或先天性免疫缺陷(如 HIV 感染者、长期透析的肾病患者、器官移植患者或先天性免疫功能缺陷患者等)的 HCV 感染者, HCV 抗原检测可能是筛查 HCV 感染的更好选择^[24]。

2.5 HCV 感染检测新方法 随着检测技术的不断发展, 已有研究^[25-26]将环介导等温扩增技术、重组酶聚合酶扩增技术等快速核酸检测方法应用于 HCV RNA 的快速检测, 这些方法检测周期短, 对于不同基因型的 HCV 具有较高的敏感度和特异度, 且与其他病原体不会产生交叉反应, 可以快速、准确的获得 HCV 核酸检测结果。

近年来, 有研究^[27]提出存在隐匿性 HCV 感染, 其特征是在血清样本中 HCV RNA 检测为阴性的感染者, 肝细胞或外周血单核细胞(PBMC)中存在 HCV RNA。有研究显示, DAA 治疗达到持续病毒学应答的感染者 PBMC 中 HCV 的病毒载量很低^[28], 数字 PCR 可用于监测治疗后 PBMC 中 HCV RNA 的变化情况^[29]。

3 HCV 检测策略的发展

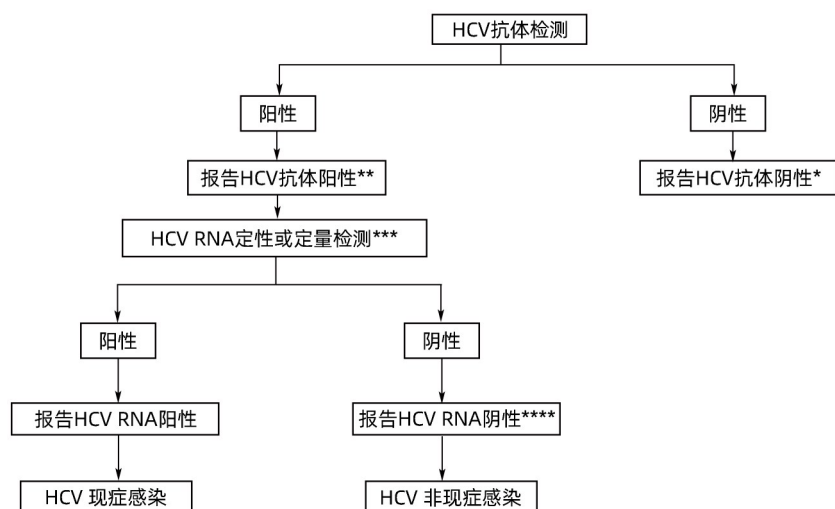
3.1 我国 HCV 感染检测流程 近年来, WHO 推荐简化 HCV 感染检测和诊断流程, 建议在 HCV 血清学检测呈阳性后直接进行 HCV 核酸(定量或定性)检测, 以确定慢性 HCV 感染^[30]。美国疾病控制与预防中心颁布指南^[31]规

定, HCV 感染检测应包括使用 FDA 批准的 HCV 抗体检测, 然后使用核酸检测方法检测抗体阳性者的 HCV RNA。

2023 年, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心对《丙型肝炎病毒实验室检测技术规范》进行了修订, 修订版^[5]简化了我国 HCV 感染检测流程, 包括 HCV 抗体筛查检测以及筛查结果阳性后进一步的核酸检测(图 2)。HCV 抗体筛查检测首选基于实验室的抗体检测方法, 在检测条件有限, 或快速获得检测结果可以促进后续治疗的人群中, 建议进行快速检测。对于 HCV 抗体检测阴性的样本, 若受试者在过去 6 个月内存在 HCV 暴露史, 建议行 HCV RNA 检测或在后续随访中检测 HCV 抗体; 若受试者免疫功能存在缺陷, 可以考虑行 HCV RNA 检测。对于抗体检测阳性的样本, 应行 HCV 核酸检测, 若怀疑抗体检测结果为假阳性, 可使用另一种抗体检测方法复检。

HCV RNA 检测可使用基于实验室的定性或定量检测方法, 也可使用即时核酸检测。当 HCV RNA 检测为阳性时, 提示 HCV 现症感染, 应对感染者提供咨询和治疗护理; 若检测结果为阴性, 表明 HCV 非现症感染, 若受试者在过去 6 个月内存在 HCV 暴露史, 临床证据提示 HCV 感染, 或者担心样本质量有问题, 可以重复 HCV RNA 检测或追踪观察。当 HCV RNA 检测不可及时, 可使用 HCV 抗原检测, 高灵敏的 HCV 抗原检测可以替代 HCV RNA 用于诊断急性或慢性 HCV 感染。

由于母传抗体的存在, 18 月龄以下婴幼儿的 HCV



注: *对过去 6 个月内可能有 HCV 暴露的个体, 建议行 HCV RNA 检测或后续随访检测 HCV 抗体。对于免疫功能缺陷的个体, 可以考虑行 HCV RNA 检测。**若怀疑抗体检测假阳性, 可使用另一种 HCV 抗体检测方法检测。*** HCV RNA 检测可使用基于实验室的核酸检测, 也可使用即时核酸检测。当无法行 HCV RNA 检测时, 也可使用 HCV 抗原检测。****对过去 6 个月内可能有 HCV 暴露的个体, 或者有 HCV 感染的临床证据, 或者担心样本质量有问题, 可以重复 HCV RNA 检测或追踪观察。

图 2 HCV 常规检测流程^[5]

Figure 2 Routine HCV testing algorithm^[5]

感染只能通过HCV RNA检测进行确认。建议在婴儿出生2~6个月期间和6月龄时行2次HCV RNA检测,若2次均检出HCV RNA,表明为慢性HCV感染;若首次检测为阴性,表明未感染HCV;若首次检出HCV RNA,复测时未检出,需随访至18月龄,按HCV常规检测流程检测。

3.2 HCV核酸即时检测(point-of-care testing, POCT) POCT是指在床旁、现场或者家中即可行的,能够快速获得检测结果的一类检测方法^[32]。2022年,WHO正式将POCT核酸检测加入HCV检测流程,认为其与实验室检测的检出限相当,可作为HCV RNA实验室检测和治愈检测的替代方法^[33]。截至2023年11月底,已有1款HCV POCT定量检测产品通过WHO资格预审、FDA注册、CE认证和我国国家药品监督管理局注册。

POCT检测方法的临床敏感度和特异度均可达到99%以上,且与实验室常规核酸检测方法之间结果的符合率超过97%^[34],表明POCT与常规核酸检测方法之间的性能相当,可在无法开展实验室核酸检测的地区实现有效替代,扩大HCV感染检测服务可及性。另一方面,POCT能够快速返回检测结果,与HCV抗体快速检测可联合使用可在当天诊断HCV现症感染,缩短从HCV抗体筛查至启动治疗的周转时间^[35]。

HCV检测和诊断是消除HCV的切入点,有研究^[36]显示,分散HCV诊断和其他服务可以显著改善HCV检测与护理和治疗服务的联系。相较于实验室核酸检测方法,POCT设备小巧便携,可避免样品长途运输导致的质量下降,有助于分散HCV诊断,提高HCV的检测发现率,促进HCV感染者的发现和治疗。

3.3 触发检测(reflex test) 为加快HCV感染的诊断,迅速启动治疗,WHO最新推荐在HCV抗体检测阳性后立即行HCV RNA检测^[33],即触发检测。触发检测的特点是个体通过1次临床就诊即可完成HCV感染诊断,分为基于实验室的触发检测流程和基于基层诊所的触发检测流程。

基于实验室的触发检测流程:个体仅需在1次临床就诊中完成1次采血。如果实验室抗体检测结果为阳性,使用剩余样本(或分装样本)行后续HCV RNA或抗原检测。如果HCV抗体检测结果为阳性,同时返回HCV RNA或抗原检测结果,不需要进一步的随访或采血。

基于基层诊所的触发检测流程:个体需在1次临床就诊中完成2次采血。基层诊所首先使用HCV抗体快检试剂对末梢全血样本进行检测,如检测结果为阳性,对受试者第2次采血(静脉血或末梢全血)。2次采血样

本可用于基于实验室的HCV RNA或抗原检测,也可在基层诊所用于HCV RNA即时核酸检测。

触发检测对于实现消除丙型肝炎的目标是必要的。以实验室和基层诊所为基础的触发检测可以增加HCV感染者接受HCV病毒载量检测的机会,最大限度地减少检测延迟和随访丢失的可能性,提高诊断效率,改善HCV RNA阳性患者的临床护理和治疗^[37-38]。美国的一项研究^[39]显示,在急诊科实施HCV触发检测后,HCV抗体阳性者接受核酸检测的比例从55%增加至84%,核酸检测接受度显著提高,并增加了HCV感染者诊断的比例;此外,触发检测减少了患者确诊后治疗的周转时间,在30 min内即可开展临床护理。另有一项研究^[40]评估了触发检测对患者进行临床护理的影响,研究发现,实施HCV触发检测后接受治疗的患者比例增加了28%,治疗时间中位数从71天缩短至52天,显著改善了HCV感染者的转诊治疗。

美国疾病控制与预防中心和美国公共卫生实验室协会将HCV触发检测作为HCV检测领域的一个高度优先目标^[41]。然而,由于实验室内部的限制以及核酸检测的成本较高,实验室可能无法对感染者样本直接进行触发检测。现阶段,触发检测仍为实验室检测中的空白。

3.4 自我检测 2021年,WHO建议将HCV自我检测作为HCV检测服务的一种额外方法^[42]。自我检测是个体了解感染状况,在私密环境下自行收集样品进行测试并读取结果的过程。

HCV自我检测流程:由个体自行使用HCV抗体快速检测试剂进行检测,若检测结果为阳性,由经过专业培训的检测人员进一步检测,以确定慢性HCV感染并进行治疗评估;若检测结果为阴性,需结合近期的暴露风险进行综合判定,对于最近有潜在暴露风险的人群,应重新检测,如果有持续的风险,应考虑定期重新检测。

目前,HCV感染自我检测的应用经验还非常有限,但这是未来扩大检测的一种潜在的重要方法:(1)目前仅有不足1/4的慢性HCV感染者知晓自身感染状况;(2)HCV自我检测可以覆盖到现有检测服务不可及以及希望隐私保护的HCV感染者;(3)大部分HCV感染高风险人群可以正确使用HCV自我检测试剂,有助于诊断出更多HCV感染者。

4 展望

慢性HCV感染是一个日益严峻的全球公共卫生问题。HCV感染的早期诊断和及时治疗是阻止慢性HCV

感染进展为肝硬化和HCV相关肝细胞癌的重要手段。随着检测技术的不断发展,检测新策略的推广实施,HCV感染的实验室检测向着更灵敏、更快速、更准确的方向稳步发展。然而,当前HCV感染的实验室检测工作仍面临挑战。首先,慢性HCV感染者获得诊断和治疗的比例很低,每年全球仍有近1万人新发感染HCV,如何进一步针对重点人群扩大检测并及时干预,减少HCV传播的风险仍是HCV感染检测的重点问题。另一方面,在HCV感染的常规检测中如何整合现有检测技术和检测策略,简化HCV实验室检测的流程,以缩短确定HCV现症感染的周转时间,减少感染者失访的比例。

慢性HCV感染者的抗病毒治疗已经进入DAA的泛基因型时代,95%以上的丙型肝炎患者得到治愈,未来将会有更多的实验室检测新技术和新策略助力实现2030年消除病毒性肝炎的战略目标。目前,即时核酸检测技术可大幅缩减检测的周转时间,当天诊断HCV现症感染;及时了解抗病毒治疗效果、发现耐药,提高治疗的依从性。触发检测可以减少感染者的临床就诊次数,增加HCV感染者获得核酸检测的机会,及时发现HCV现症感染,提高HCV感染者诊断的比例和效率,改善患者的临床护理和治疗,减少失访。自我检测有助于提高受检者主动检测的意愿,扩大检测的覆盖率,促进个体早诊断、早治疗。多病同防、同检是公共卫生领域后续发展的主流方向,通过1次检测发现多种病原体可以扩大检测的比例,尽早发现可能的HCV感染。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王宇负责查找文献,撰写文稿;金聪、邢文革负责撰写和审阅文稿;刘中夫负责审阅文稿及定稿。

参考文献:

- [1] MARTINELLO M, SOLOMON SS, TERRAULT NA, et al. Hepatitis C [J]. *Lancet*, 2023, 402(10407): 1085-1096. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01320-x.
- [2] World Health Organization. Hepatitis C[EB/OL]. (2023-07-18) [2023-11-22]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- [3] World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021[M]. Geneva: WHO, 2016.
- [4] World Health Organization. Guidelines on Hepatitis B and C Testing [M]. Geneva: WHO, 2017.
- [5] Chinese Centers for Disease Control and Prevention. Technical Specification for Laboratory Testing of Hepatitis C Virus (2023 Revised Edition) [Z]. 2023.
中国疾病预防控制中心. 丙型肝炎病毒实验室检测技术规范(2023年修订版)[Z]. 2023.
- [6] National Health and Family Planning Commission. Diagnosis for hepatitis C: WS 213—2018[S]. Beijing: Standards Press of China, 2018: 1-9.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1170-1218. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- [8] WARKAD SD, SONG KS, PAL D, et al. Developments in the HCV screening technologies based on the detection of antigens and antibodies[J]. *Sensors*, 2019, 19(19): 4257. DOI: 10.3390/s19194257.
- [9] GUPTA E, BAJPAI M, CHOUDHARY A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays[J]. *Asian J Transfus Sci*, 2014, 8(1): 19-25. DOI: 10.4103/0973-6247.126683.
- [10] DUFOUR DR, TALASTAS M, FERNANDEZ MDA, et al. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(6 Pt 1): 940-944. DOI: 10.1373/49.6.940.
- [11] SMITH BD, JEWETT A, DROBENIUC J, et al. Rapid diagnostic HCV antibody assays[J]. *Antivir Ther*, 2012, 17(7 Pt B): 1409-1413. DOI: 10.3851/IMP2470.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing for HCV infection: An update of guidance for clinicians and laboratories[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013, 62(18): 362-365.
- [13] WARKAD SD, NIMSE SB, SONG KS, et al. HCV detection, discrimination, and genotyping technologies[J]. *Sensors*, 2018, 18(10): 3423. DOI: 10.3390/s18103423.
- [14] SCHALASTA G, SPEICHER A, BÖRNER A, et al. Performance of the new aptima HCV quant dx assay in comparison to the cobas Taq-Man HCV2 test for use with the high pure system in detection and quantification of hepatitis C virus RNA in plasma or serum[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(4): 1101-1107. DOI: 10.1128/JCM.03236-15.
- [15] HENDRICKS DA, FRIESENHAHN M, TANIMOTO L, et al. Multicenter evaluation of the versant hcv RNA qualitative assay for detection of hepatitis c virus RNA[J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(2): 651-656. DOI: 10.1128/JCM.41.2.651-656.2003.
- [16] SCOTT JD, GRETCH DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: A systematic review[J]. *JAMA*, 2007, 297(7): 724-732. DOI: 10.1001/jama.297.7.724.
- [17] CATLETT B, CARRERA A, STARR M, et al. Performance evaluation of the Hologic Aptima HCV Quant Dx assay for detection of HCV RNA from dried blood spots[J]. *J Clin Virol*, 2019, 112: 40-44. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.01.010.
- [18] WEBER J, SAHOO MK, TAYLOR N, et al. Evaluation of the aptima HCV quant dx assay using serum and dried blood spots[J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(4): e00030-19. DOI: 10.1128/JCM.00030-19.
- [19] ROSS RS, VIAZOV S, SALLOUM S, et al. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification[J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(4): 1161-1168. DOI: 10.1128/JCM.01640-09.
- [20] FREIMAN JM, TRAN TM, SCHUMACHER SG, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(5): 345-355. DOI: 10.7326/M16-0065.
- [21] LAMOURY FMJ, SOKER A, MARTINEZ D, et al. Hepatitis C virus core antigen: A simplified treatment monitoring tool, including for post-treatment relapse[J]. *J Clin Virol*, 2017, 92: 32-38. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.05.007.
- [22] CHEVALIEZ S, FELD J, CHENG K, et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen[J]. *Antivir Ther*, 2018, 23(3): 211-217. DOI: 10.3851/IMP3042.
- [23] VAN TILBORG M, AL MARZOOQI SH, WONG WWL, et al. HCV core antigen as an alternative to HCV RNA testing in the era of direct-acting antivirals: Retrospective screening and diagnostic cohort studies[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(12): 856-864. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30271-1.
- [24] KUMAR R, CHAN KP, EKSTROM VSM, et al. Hepatitis C virus anti-

- gen detection is an appropriate test for screening and early diagnosis of hepatitis C virus infection in at-risk populations and immunocompromised hosts[J]. J Med Virol, 2021, 93(6): 3738-3743. DOI: 10.1002/jmv.26433.
- [25] HONGJAISEE S, DOUNGJINDA N, KHAMDUANG W, et al. Rapid visual detection of hepatitis C virus using a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay[J]. Int J Infect Dis, 2021, 102: 440-445. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.082.
- [26] CHIA CT, BENDER AT, LILLIS L, et al. Rapid detection of hepatitis C virus using recombinase polymerase amplification[J]. PLoS One, 2022, 17(10): e0276582. DOI: 10.1371/journal.pone.0276582.
- [27] VIDIMLSKI PD, NIKOLOV I, GESHKOVSKA NM, et al. Review: Occult hepatitis C virus infection: Still remains a controversy[J]. J Med Virol, 2014, 86(9): 1491-1498. DOI: 10.1002/jmv.23979.
- [28] KHATTAB MA, ZAKARIA Y, SADEK E, et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the peripheral blood mononuclear cells of HCV-infected patients following sustained virologic response[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(1): 131-140. DOI: 10.1007/s10238-022-00791-7.
- [29] FRÍAS M, RIVERO-JUÁREZ A, TÉLLEZ F, et al. Evaluation of hepatitis C viral RNA persistence in HIV-infected patients with long-term sustained virological response by droplet digital PCR[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 12507. DOI: 10.1038/s41598-019-48966-9.
- [30] World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection[M]. Geneva: WHO, 2016.
- [31] WORKOWSKI KA, BACHMANN LH, CHAN PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021[J]. MMWR Recomm Rep, 2021, 70(4): 1-187. DOI: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- [32] CHEVALIEZ S, PAWLOTSKY JM. New virological tools for screening, diagnosis and monitoring of hepatitis B and C in resource-limited settings[J]. J Hepatol, 2018, 69(4): 916-926. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.017.
- [33] World Health Organization. Updated recommendations on simplified service delivery and diagnostics for hepatitis C infection[M]. Geneva: WHO, 2022.
- [34] GREBELY J, LAMOURY FMJ, HAJARIZADEH B, et al. Evaluation of the Xpert HCV Viral Load point-of-care assay from venepuncture-collected and finger-stick capillary whole-blood samples: A cohort study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(7): 514-520. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30075-4.
- [35] TRICKEY A, FAJARDO E, ALEMU D, et al. Impact of hepatitis C virus point-of-care RNA viral load testing compared with laboratory-based testing on uptake of RNA testing and treatment, and turnaround times: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(3): 253-270. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00346-6.
- [36] ORU E, TRICKEY A, SHIRALI R, et al. Decentralisation, integration, and task-shifting in hepatitis C virus infection testing and treatment: A global systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Glob Health, 2021, 9(4): e431-e445. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30505-2.
- [37] TAO YS, TANG WM, FAJARDO E, et al. Reflex hepatitis C virus viral load testing following an initial positive hepatitis C virus antibody test: A global systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2023, 77(8): 1137-1156. DOI: 10.1093/cid/ciad126.
- [38] THOMPSON LA, FENTON J, CHARLTON CL. HCV reflex testing: A single-sample, low-contamination method that improves the diagnostic efficiency of HCV testing among patients in Alberta, Canada [J]. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can, 2022, 7(2): 97-107. DOI: 10.3138/jammi-2021-0028.
- [39] MANTEUFFEL JJ, LEE MS, BUSSA RM, et al. Hepatitis C virus reflex testing protocol in an emergency department[J]. West J Emerg Med, 2022, 23(2): 108-114. DOI: 10.5811/westjem.2021.10.52468.
- [40] DE LA PAZ CASAS M, GARCÍA F, FREYRE-CARRILLO C, et al. Towards the elimination of hepatitis C: Implementation of reflex testing in Andalusia[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2020, 112(7): 515-519. DOI: 10.17235/reed.2020.6370/2019.
- [41] JOHNSON LN, GAYNOR AM, WROBLEWSKI K, et al. Maximizing reflexive HCV RNA testing of HCV antibody-reactive samples within United States public health laboratories[J]. J Infect Dis, 2023: jiad191. DOI: 10.1093/infdis/jiad191.
- [42] World Health Organization. Recommendations and guidance on hepatitis C virus self-testing[M]. Geneva: WHO, 2021.

收稿日期: 2024-03-05; 录用日期: 2024-03-24

本文编辑: 王亚南

引证本文: WANG Y, XING WG, LIU ZF, et al. Advances in laboratory testing methods and strategies for hepatitis C virus infection[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(4): 672-678.
王宇, 邢文革, 刘中夫, 等. 丙型肝炎病毒感染的实验室检测方法及策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 672-678.

· 致谢 ·

本期审稿专家 Current reviewers

丁惠国 王 东 王立生 王晓明 王 甦 王震侠 尹新民 史颖弘 付 娜 宁 波 朱风尚
朱方石 朱世殊 朱立国 朱传武 朱金照 朱 峰 仵 正 任永强 刘江凯 刘军权 刘 凯
刘 峰 刘凌云 江永宁 江 勇 汤小伟 汤善宏 许翠萍 纪文斌 李 江 李志伟 李秀惠
李 健 李 越 杨 玲 杨 辉 辛永宁 张明鑫 张桂信 张雅敏 陈川英 陈平圣 陈晓星
武晓岩 范文亮 范 莹 帖 君 郑素军 赵 攀 胡鸿涛 柏 愚 段旭华 官 嫚 秦 刚
徐京杭 徐翠萍 殷 涛 高 春 郭津生 展玉涛 梁晓强 彭海燕 韩红梅 韩梅芳 傅晓辉
鲁玉辉 曾 欣 蔺淑梅 樊春笋 滕晓东