

HBsAg定量检测技术进展及其临床意义

戴二黑, 李敏然

背景资料

随着检测技术不断创新发展, 化学发光免疫分析技术的建立对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)血清学标志物的检测产生了革命性的变化, 实现了从定性到定量的转变。随着乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量检测在临床的广泛应用, 学者们开始探索HBsAg在慢性HBV感染中的应用意义, 有鉴于此, 对于HBsAg定量检测技术及临床应用价值的最近进展作一总结, 以更好利用HBsAg定量来对慢性HBV感染者的病情与治疗作出合理判断及制定。

同行评议者

沈美龙, 主任医师, 江苏省泰州市人民医院肝病科

戴二黑, 李敏然, 石家庄市第五医院 河北省石家庄市 050021

戴二黑, 教授, 主任医师, 主要从事肝炎病毒的分子生物学检测、慢性乙型肝炎自然史与母婴阻断、肝纤维化发病机制的研究。

基金项目: 河北省重点研发计划资助项目, No. 17277758D.

作者贡献分布: 本文由戴二黑与李敏然共同完成。

通讯作者: 戴二黑, 教授, 主任医师, 050021, 河北省石家庄市裕华区塔南路42号, 石家庄市第五医院. daieh2008@126.com
电话: 0311-85925690

收稿日期: 2017-06-07
修回日期: 2017-07-11
接受日期: 2017-07-17
在线出版日期: 2017-09-18

HBsAg quantification tests: Progress and clinical significance

Er-Hei Dai, Min-Ran Li

Er-Hei Dai, Min-Ran Li, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China

Supported by: Hebei Research and Development Program, No.17277758D.

Correspondence to: Er-Hei Dai, Professor, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, 42 Tanan Road, Yuhua District, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China. daieh2008@126.com

Received: 2017-06-07
Revised: 2017-07-11
Accepted: 2017-07-17
Published online: 2017-09-18

Abstract

In recent years, the technique of serum hepatitis

B surface antigen (HBsAg) quantification has developed rapidly, and serum HBsAg levels have been tested extensively in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Serum HBsAg quantification can reflect the level of HBV replication, identify different phases of natural history of chronic HBV infection, and predict the progression of disease. Serum HBsAg quantification at baseline and its dynamic changes can help to predict the therapeutic effects of antiviral therapy and guide treatment withdrawal, thus improving the therapeutic strategy for patients with chronic hepatitis B in clinical practice. In this review, we summarize the most recent data regarding the technique and clinical utility of HBsAg quantification.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Hepatitis B surface antigen; Technique; Therapy

Dai EH, Li MR. HBsAg quantification tests: Progress and clinical significance. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2017; 25(26): 2322-2328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2322.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2322>

摘要

近年来, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量检测技术不断创新发展, 目前在慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者中得到了广泛应用。血清HBsAg定量水平与HBV复制相关, 有助于鉴别慢性HBV感染自然史及预测疾病进展。实时监测HBsAg定量水平动态变化有

助于预测慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗的疗效与指导停药, 提高临床CHB患者优化治疗策略。现就目前HBsAg定量检测技术及其在临床应用方面的最新进展做一综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; HBsAg; 技术; 治疗

核心提要: 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量检测在临床中应用日益广泛。血清HBsAg定量水平有助于全面了解慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染自然史与疾病进展规律, 亦可预测慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效及指导疗程, 在慢性HBV感染者诊治中有重要的临床应用价值。

戴二黑, 李敏然. HBsAg定量检测技术进展及其临床意义. 世界华人消化杂志 2017; 25(26): 2322-2328 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i26/2322.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i26.2322>

0 引言

近年来, 慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染预防、诊断与治疗方面不断取得进展和突破, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性母亲所生新生儿接种乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白, 可将母婴传播率从90%降低至10%^[1]。高病毒载量(HBV DNA>10⁶ 拷贝/mL)母亲的新生儿更易发生母婴传播, 最新研究^[2]结果证实孕中晚期服用替诺福韦等抗病毒药物, 可以进一步提高高病毒载量孕妇母婴阻断成功率。抗病毒药物包括干扰素类和核苷(酸)类似物可有效抑制病毒复制, 促进血清乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)转阴, 甚至血清HBsAg清除, 减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化。HBV感染的实验室检测方法也不断涌现和更新, HBV血清标志物与HBV DNA定量检测、基因型、基因突变位点检测方法相继出现并在临床迅速推广应用, 在HBV感染的诊断、疗效监测与预测、疾病进展判断等方面发挥着举足轻重的作用, 本文主要针对近年来HBsAg血清标志物定量检测技术所取得的进展及其临床意义进行简要综述。

1 HBsAg定量检测技术的进展

自从1965年美国巴鲁克·布伦博格博士(Baruch Blumberg)发现澳大利亚抗原即HBsAg以来, 至今已有近50年的历史。随着科学技术的不断进步, HBV血清学标志物的检测技术不断创新, 从最初的免疫扩散技术相继建立了对流免疫电泳技术、红细胞凝集试验、放射免疫分析试验、酶联免疫吸附试验等, 近年来又发明了时间分辨荧光免疫分析技术和化学发光免疫分析技术。特别是化学发光免疫分析技术的建立, 对HBV血清学标志物的检测产生了革命性的变化, 不但灵敏度与特异性得到大幅度提高, 而且实现了全自动化, 出报告时间大幅度降低, 最快可达到20 min。最重要的是实现了从定性到定量的转变。然而, 由于进口仪器、试剂价格昂贵, 在临床的应用仅局限于一些标本量较多的三级大型医院。近年来, 国产化学发光试剂的研制成功和上市不但降低了成本, 同时为定量检测HBV血清学标志物项目在国内临床的广泛应用推广提供了可能。目前, 国外进口化学发光免疫分析系统仅能对HBsAg和抗-HBs进行定量检测, 而以郑州安图生物工程有限公司为代表的国产系统实现了对乙肝五项即HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe和抗-HBc的全定量检测。

国内外研究均证实雅培公司的Architect检测系统和罗氏公司的Elecsys检测系统在HBsAg定量检测方面有着极高的相关性和高度的符合率^[3-6]。蒋玲丽等比较了4种国产HBsAg定量检测试剂与ARCHITECT i2000免疫检测系统对弱阳性样本检测结果的一致性, 结果显示国产检测系统的分析灵敏度略低于i2000检测系统, 对于i2000测定值低于0.80 IU/mL的样本, 4个国产检测系统均检测不出, 这与周诚等报道的国产试剂只能检测到0.70 IU/mL以上的样本的数据较为接近^[7]。i2000测定值介于0.8-7.93 IU/mL之间的样本, 1个或2-3个国产系统会出现不一致的结果, 因此对于这一区间的样本, 国产检测系统应采取相应的复检措施。对于i2000测定值≥7.93 IU/mL的样本, 国产试剂均可给出与i2000一致的结果。国产试剂检测结果之间的相关性分析结果显示, 其相关系数为0.8629-0.9265。由于在常规的临床实验室, 弱阳性样本出现的概率是0.089%, 所以对弱阳性样

□ 研发前沿

目前血清HBsAg定量检测在慢性HBV感染者临床诊治中已逐渐普遍开展, 其定量水平在自然史不同阶段处于变化之中, 结合HBV DNA等指标可以判断病情转归, 亦可预测抗病毒疗效及停药时机, 但在不同乙型肝炎e抗原状态及基因型患者群体中存在差异, 需进一步研究。

□ 相关报道

既往在慢性HBV感染诊疗中医生常综合生化学、病毒学指标对患者的病情及治疗方案进行判断、制定, 随着HBV血清标志物定量技术发展, 研究发现HBsAg定量也具有的临床应用价值. 2015年国内HBV防治指南更新版中关于疾病进展及疗效预测均涉及HBsAg定量.

本10%左右的漏检, 实际漏检率应不足万分之一, 因此, 不应该影响对国产试剂使用的信心^[8]. 既往国产化学发光免疫分析系统采用微孔板包被技术, 致使灵敏度受到一定影响, 目前通过采用磁微粒包被技术, 灵敏度、反应速度、自动化程度等有了大幅度提高, 已经逐渐接近国际水平.

除了技术方面的因素外, 很多其他因素也影响HBsAg定量检测结果, 例如HBsAg逃逸性突变株占优势的慢性HBV感染^[9]、HBsAg/抗-HBs免疫复合物中的HBsAg常常部分被遮蔽^[10]. Verheyen等将HBV D基因型的野生型和35种HBsAg突变子采用表达载体在HuH7细胞系中表达, 同时采用Architect系统和Elecsys系统定量检测培养上清液中HBsAg含量, 所有突变子均可被两种检测系统检出. 尽管两个系统检测HBsAg突变株的符合率较高, 但是Architect系统检测HBsAg T123A突变株的值偏低, 而Elecsys系统检测HBsAg P142L、P142S和G145K突变株的值偏低. 提示应用2个不同定量检测系统检测同1个患者标本时应慎重考虑. 尽管已有定性检测preS1、preS2和S蛋白的ELISA或Western blot方法, 但目前市场上的HBsAg定量检测试剂盒尚不能区分主蛋白、中蛋白和大蛋白^[11].

2 血清HBsAg定量测定的临床意义

2.1 血清HBsAg定量水平与HBV复制的关系

HBV S基因编码HBsAg, S基因分为前S1、前S2和S区, 其中S基因编码的多肽称为主蛋白, 前S2基因和S基因连续编码的多肽称为中蛋白, 前S1、前S2基因和S基因连续编码的多肽称为大蛋白. HBV感染者血清中存在三种不同形态的病毒颗粒, 即大球形颗粒、小球形颗粒和管形颗粒. Dane颗粒是有感染性的完整的HBV颗粒, 主要含有主蛋白, 约占2/3左右, 另外1/3由等量的中蛋白和大蛋白构成. 小球形颗粒主要由主蛋白和中蛋白组成, 而管形颗粒主要含有主蛋白并含有等量的中蛋白和大蛋白, 两者是中空颗粒, 因此又统称为亚病毒颗粒(sub-viral particles, SVPs). SVPs在慢乙肝发病中的作用仍然不是十分清楚, 可能通过阻断中和表面抗体方式发挥机体免疫系统的诱饵作用, 从而促进病毒在机体内播散和持续存在^[12].

每个HBV只需要约100个HBsAg分子作为

它的外膜蛋白, HBV产生的HBsAg较病毒所需要的约多10万倍. 因此, 即使在病毒复制活跃的患者, 血清中Dane颗粒也较中空颗粒少很多. 肝组织HBV共价闭环环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)是各种长度不同mRNA的模板, 因此, cccDNA是病毒复制最直接、最可靠的指标. 血清HBsAg既可由具有转录活性的cccDNA转录成mRNA翻译产生, 也来源于整合入宿主基因组的HBV DNA序列转录翻译而来. 大量研究^[13-16]证实HBeAg阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者血清HBsAg水平与肝内cccDNA和HBV DNA呈正相关, 而HBeAg阴性CHB患者血清HBsAg水平与肝内cccDNA不相关. 动物试验^[17]证实HBeAg阳性黑猩猩肝组织中病毒mRNA主要来源于cccDNA, 而HBeAg阴性黑猩猩肝内90%以上病毒mRNA来自整合的HBV DNA, 仅10%来自HBV cccDNA. 这可能是HBeAg阴性CHB患者血清HBsAg水平与肝组织内cccDNA缺乏相关性的主要原因之一.

2.2 血清HBsAg定量水平在慢性HBV感染自然史中的变化

婴幼儿期HBV感染的自然史一般可人为划分为4个期, 即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期. HBsAg水平在慢性HBV自然史中不同时期存在明显差异. 分别来自亚洲(B、C基因型)和欧洲(A、D基因型)的前瞻性研究报道了慢性HBV感染自然史的不同阶段血清HBsAg水平及其与病毒学和临床转归的关系. 结果均显示免疫耐受期和免疫清除期HBsAg水平显著高于非活动或低(非)复制期和再活动期, 而且再活动期显著高于非活动或低(非)复制期. 亚洲结果以上4期HBsAg水平分别为4.53、4.03、2.86、3.35 log₁₀IU/mL, $P = 0.001$ ^[18], 欧洲的结果分别为4.96、4.37、3.09、3.87 log₁₀IU/mL, $P < 0.001$ ^[19]. Chan等研究结果也之基本一致, 且发现免疫耐受期和免疫清除期HBsAg水平基本保持稳定状态, 而非活动或低(非)复制期和再活动期HBsAg水平有缓慢降低趋势, 每年分别平均降低0.043 log IU/mL和0.041 log IU/mL. 此外, 最后一次随访时有22例(17%)患者HBsAg水平降低超过1 log IU/mL, 其中很多患者HBV DNA水平明显降低, 8例患者HBsAg清除, 提示患者免疫控制得到改善^[20].

2.3 血清HBsAg定量水平在判断慢性HBV感

染者病情进展中的意义 很多研究^[21]都证明血清HBsAg水平可准确诊断和预测低病毒血症慢性HBV感染者的病情状况. 在B和C基因型的HBeAg阴性患者中, HBsAg<1000 IU/mL且HBV DNA<2000 IU/mL提示非活动携带状态. 在D基因型的HBeAg阴性患者中, HBsAg<1000 IU/mL且HBV DNA≤2000 IU/mL诊断非活动携带状态的准确率、敏感度、特异度、阳性预测值(positive predictive value, PPV)和阴性预测值(negative predictive value, NPV)分别为94.3%、91.1%、95.4%、87.9%和96.7%^[22]. 在C基因型HBeAg阴性患者中, 年龄大于40岁的患者如HBsAg<50 IU/mL或患者年龄小于40岁而HBsAg<400 IU/mL者, 其非活动性携带者的预测特异度均为100%. HBsAg<350 IU/mL结合HBV DNA<125 IU/mL, 预测处于非活动性携带者状态的特异度及PPV均为100%, 且上述患者在1年的随访过程中都没有出现病毒再活动^[23]. 在一项针对1068例HBeAg阴性且基线HBV DNA<2000 IU/mL患者的研究^[21]中, HBeAg阴性CHB的年发病率为2%, 而HBsAg<1000 IU/mL且丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)正常者的发病率降低至1.1%. 这些患者肝硬化和HCC发病率均显著低于HBsAg≥1000 IU/mL患者^[24].

HBsAg水平可预测HBeAg阳性初治CHB患者肝纤维化程度. 法国学者的研究^[25]结果显示在B和C基因型的HBeAg阳性患者中, 血清HBsAg水平与肝纤维化严重程度呈显著负相关关系($r = 0.43, P < 0.0001$), 以血清HBsAg水平 $3.85 \log_{10}$ IU/mL为界限值可区分轻度肝纤维化(≤F1)与中度以上肝纤维化(≥F2), 敏感性、特异性和NPV分别达到100%、86%和100%. 国内学者也得出了相近研究结果, 与轻微肝纤维化(S0-1)的HBeAg阳性患者相比较, 中、重度肝纤维化(S2-4)的HBeAg阳性患者HBsAg水平显著降低($P < 0.01$). 受试者工作特征曲线分析数据显示: HBsAg>4.46 \log_{10} IU/mL的截断值(28800 IU/mL), 用于预测肝纤维化S0-1期的敏感度为76.3%, 特异度为70.5%^[26]. Xun等^[27]研究者也得到了与之相似的结果, 但是A、D基因型患者的界限值更高一些^[28]. 虽然大多数研究结果显示HBeAg阳性患者血清HBsAg定量水平与肝纤维化程度呈负相关关系, 但Hong等^[29]的研究结果证实氨基比林呼吸试验校正的血清HBsAg水平, 因不受残存肝细胞数量的影响,

而与肝纤维化严重程度呈正相关关系. 尽管在HBeAg阴性患者中血清HBsAg水平与肝纤维化程度之间缺乏相关性, 但是, 很多研究^[22,30,31]结果显示肝硬化患者一般有血清HBsAg水平低的趋势, 可能是长期持续的免疫清除期导致前S/S突变株占优势有关. 因此, 在低水平复制的慢性HBV感染者, HBsAg水平越低病情越轻, 而在长期持续的高复制患者, HBsAg水平越低病情越差.

以往研究证实HBV DNA>2000 IU/mL、HBeAg持续阳性、C基因型等是肝硬化、肝癌发生的危险因素. 较低的HBsAg水平常反映宿主对HBV复制和感染具有较好的免疫控制. 最近研究表明, HBV DNA<2000 IU/mL的HBeAg阴性的患者中, HBsAg水平与原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生率明显相关, HBsAg>1000 IU/mL发生HCC概率(8%)明显高于HBsAg<1000 IU/mL(2%). 因此, HBsAg高水平但HBV DNA低水平的HBeAg阴性CHB患者发展为HCC的危险性高.

血清HBsAg水平也可作为预测慢性重型乙型肝炎预后的重要因子. Lai等^[32]发现慢加急性肝衰竭患者中HBsAg水平低的患者较HBsAg高的患者病死率高, 并提出HBsAg水平可能间接反映了肝细胞存活数目, HBsAg低的患者可能基础肝细胞数量较少. 国内学者的研究^[33]结果与之相近, HBsAg<1.63 \log_{10} IU/mL组的90天生存率显著低于2.61-3.62 \log_{10} IU/mL组($\chi^2 = 10.283, P = 0.001$)和HBsAg>3.62 \log_{10} IU/mL组($\chi^2 = 17.236, P < 0.001$).

2.4 HBsAg自发清除与基线血清HBsAg定量水平密切相关 低水平的HBsAg可作为自发性血清学转换的预测因子, 但是不同研究之间界限值相差很大. 台湾的一项长达11.6年对B和C基因型HBeAg阴性且HBV DNA小于2000 IU/mL患者的随访研究^[34]结果显示, HBsAg小于10 IU/mL是预测其自发清除的最佳界限值. 香港学者^[35]对HBeAg阴性患者的研究结果显示不但基线HBsAg水平而且其动力学变化也对其清除有预测作用, 基线血清HBsAg<200 IU/mL和每年下降0.5 \log_{10} IU/mL是3年内HBsAg自发清除的界限值.

2.5 血清HBsAg定量水平在CHB患者抗病毒治疗中的评估作用 抗病毒是CHB患者治疗的关键, 有效的抗病毒治疗不仅可以抑制

创新盘点

目前关于血清HBsAg定量水平在慢性HBV感染者诊治中的研究报告较多, 但对于病情判断及疗效预测价值还没有达成共识, 详细了解血清HBsAg定量检测技术及在不同特征患者群体中的特点, 有利于优化治疗.

应用要点

本文对HBsAg定量检测技术与其在临床中的应用价值进行了简要叙述及总结, 同时为HBV研究者提供最新的血清HBsAg定量水平研究进展。

HBV的复制, 还可延缓病情进展, 减少肝炎肝硬化、HCC的发生几率。聚乙二醇化干扰素(polyethylene glycol interferon, PEG-IFN)具有直接抗病毒和免疫调节双重作用, 但其持续病毒学应答率低, 因此预测疗效非常有意义。1项欧洲研究表明, HBeAg阳性CHB患者应用PEG-IFN治疗12 wk时如HBsAg水平较基线无下降, 仅少于5%会出现病毒学应答, 且无1例患者实现HBsAg阴转。近期Meta分析^[36]显示A或D基因型HBeAg阳性CHB患者应用PEG-IFN治疗12 wk时, 如HBsAg水平无下降可以考虑停止治疗, 而C或B基因型HBeAg阳性CHB患者治疗12 wk时, 如HBsAg水平>20000 IU/mL极少出现病毒学应答。对于所有基因型HBeAg阳性CHB患者, 在PEG-IFN抗病毒治疗12或24 wk时, 如HBsAg水平≤1500 IU/mL则多数会出现病毒学应答。与HBeAg阳性患者一样, HBeAg阴性CHB患者治疗期间HBsAg水平持续下降更易实现持续病毒学应答。但HBeAg阴性CHB患者停用PEG-IFN后易复发。HBsAg定量是HBeAg阴性CHB患者实现病毒学应答后唯一可定量监测的指标。Rijckborst等研究者进行了一项随机研究, 该研究纳入了107例应用PEG-IFN抗病毒48 wk的HBeAg阴性CHB患者, 结果显示治疗12 wk时, HBsAg定量水平未下降且HBV DNA下降<2 log₁₀ IU/mL的患者均未实现持续病毒学应答, 阴性预测值达到100%。根据上述联合预测指标, 建议20%患者可在治疗12 wk时停止治疗^[37]。但是上述研究中多数(85%)患者为基因D型, 因此有待于在其他基因型中进一步验证。

与PEG-IFN相比, 核苷类似物(nucleoside analogues, NAs)虽可更有效抑制病毒复制, 但HBsAg滴度下降缓慢且不显著。研究表明应用NAs抗病毒治疗需长达30年的时间才能实现HBsAg清除, 因此利用HBsAg水平预测停药时机非常有意义。Wurstthorn等^[38]报道应用替比夫定抗病毒1年后HBsAg下降超过1 log可用于预测HBsAg阴转。应用替诺福韦、恩替卡韦也曾有类似的报道。Hadziyannis等^[39]研究表明HBeAg阴性CHB患者应用阿德福韦酯抗病毒治疗4-5年后, 如ALT持续正常及HBV DNA低于检测值下限, 55%患者会在停药后实现持续病毒学应答及39%患者会出现HBsAg阴转。停药前HBsAg水平越低则HBsAg阴转可能性越

大。NAs停药后机体反应比预期复杂, 多数患者在停药后会出现短暂HBV DNA升高, 诱发免疫应答导致ALT出现波动, 随后可能会出现免疫控制及HBsAg阴转。由于肝硬化患者的储备功能不足, 终止治疗后可能发展为肝衰竭, 故不建议停用NAs。

HBsAg定量同样对于应用PEG-IFN联合NAs治疗也存在预测价值。PEG-IFN联合替诺福韦治疗12 wk时HBsAg水平下降超过1 log或<100 IU/mL, 分别有对应43%及50%患者在72 wk时出现HBsAg阴转, 其对应的NPV分别为97%与95%, 因此该研究^[40]建议未达到上述预测指标的患者可以停用PEG-IFN, 单用替诺福韦治疗。同样, HBsAg水平也可帮助应用NAs抗病毒治疗患者换用PEG-IFN序贯治疗。HBeAg阳性CHB患者应用恩替卡韦治疗时如HBsAg<1500 IU/mL, 20%会在序贯PEG-IFN治疗48 wk出现HBsAg转换, 相反则有仅2%患者出现HBsAg转换。因此应用NAs期间如果HBsAg高水平表达, 不建议换用PEG-IFN。

3 结论

随着检测技术的不断进步, HBsAg定量检测已被广泛应用于临床中。研究显示HBsAg定量与HBV复制相关, 可以反映肝细胞内cccDNA水平, 尤其是HBeAg阳性CHB患者。HBsAg定量水平在慢性HBV感染自然史中不同阶段存在差异, 一定程度上反映了疾病的自然进程, 与疾病的进展有较高的关联性。HBsAg定量水平的监测有助于对CHB患者个体化抗病毒治疗进行指导。在PEG-IFN与NAs治疗中, 可以预测应答率及停药复发, 但各种界定值可能因HBV基因型而异, 仍需大量的临床试验进行验证。综上所述, HBsAg定量检测在CHB患者临床实际管理中的价值都得到了体现, 将来与转氨酶、HBV DNA等指标更好结合, 有助于提高医生对CHB患者的管理效果。

4 参考文献

- 1 Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 3: S25-S29 [PMID: 19465706 DOI: 10.3949/ccjm.76.s3.06]
- 2 Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, Zhang H, Zou H, Zhu B, Zhao W, Jiang H; China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High

- Viral Load. *N Engl J Med* 2016; 374: 2324-2334 [PMID: 27305192 DOI: 10.1056/NEJMoa1508660]
- 3 Liu WW, Wang AZ, Xie FY, Hu TT, Zhong Q, Huang S. Comparison between Elecsys HBsAg II and Architect assays for quantification of serum hepatitis B surface antigen in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Clin Lab* 2015; 61: 141-147 [PMID: 25807647 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2014.140722]
 - 4 Liao CC, Hsu CW, Gu PW, Yeh CT, Lin SM, Chiu CT. Comparison of the elecsys HBsAg II assay and the architect assay for quantification of hepatitis B surface antigen in chronic hepatitis B patients. *Biomed J* 2015; 38: 250-256 [PMID: 25355387 DOI: 10.4103/2319-4170.143485]
 - 5 Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Zwang L, Beersma MF, Hansen BE, Janssen HL. A comparison of two assays for quantification of Hepatitis B surface Antigen in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2011; 51: 175-178 [PMID: 21592855 DOI: 10.1016/j.jcv.2011.04.005]
 - 6 王洁, 汪茂荣. 两种免疫分析系统对乙型肝炎表面抗原定量测定的比较. *中华肝脏病杂志* 2013; 21: 192-195
 - 7 周诚, 吴星, 黄维金, 蓝海云, 辜文洁, 祁自柏, 李河民. 应用IU标准对HBsAg检测试剂的分析. *中国生物制品学杂志* 2008; 21: 615-617
 - 8 蒋玲丽, 陈慧英, 肖艳, 陆银华, 邵维杰, 简敏华, 徐翀, 张健. 四种国产乙型肝炎表面抗原定量检测试剂对弱阳性样本检测结果的一致性比较. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 98-101
 - 9 Verheyen J, Neumann-Fraune M, Berg T, Kaiser R, Obermeier M. The detection of HBsAg mutants expressed in vitro using two different quantitative HBsAg assays. *J Clin Virol* 2012; 54: 279-281 [PMID: 22595307 DOI: 10.1016/j.jcv.2012.04.010]
 - 10 Madalinski K, Burczynska B, Heermann KH, Uy A, Gerlich WH. Analysis of viral proteins in circulating immune complexes from chronic carriers of hepatitis B virus. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 493-500 [PMID: 2044231]
 - 11 Rinker F, Bremer C, Bremer B, Manns MP, Wedemeyer H, Yang L, Pavlovic V, Wat C, Kraft A.R, Glebe D, Cornberg M. Evaluation of large, middle and small hepatitis B surface (HBS) proteins in HBeAg positive patients. *J Hepatol* 2015; 62: S524-S525 [DOI: 10.1016/S0168-8278(15)30766-2]
 - 12 Bruss V. Hepatitis B virus morphogenesis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 65-73 [PMID: 17206755 DOI: 10.3748/wjg.v13.i1.65]
 - 13 Lin LY, Wong VW, Zhou HJ, Chan HY, Gui HL, Guo SM, Wang H, Huang L, Bao SS, Xie Q, Chan HL. Relationship between serum hepatitis B virus DNA and surface antigen with covalently closed circular DNA in HBeAg-negative patients. *J Med Virol* 2010; 82: 1494-1500 [PMID: 20648602 DOI: 10.1002/jmv.21863]
 - 14 Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, Slavin J, Bowden S, Gane EJ, Abbott W, Lau GK, Lewin SR, Visvanathan K, Desmond PV, Locarnini SA. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010; 51: 1933-1944 [PMID: 20512987 DOI: 10.1002/hep.23571]
 - 15 Manesis EK, Papatheodoridis GV, Tiniakos DG, Hadziyannis ES, Agelopoulos OP, Syminelaki T, Papaioannou C, Nastos T, Karayiannis P. Hepatitis B surface antigen: relation to hepatitis B replication parameters in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 55: 61-68 [PMID: 21145875 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.027]
 - 16 Larsson SB, Eilard A, Malmström S, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Lindh M. HBsAg quantification for identification of liver disease in chronic hepatitis B virus carriers. *Liver Int* 2014; 34: e238-e245 [PMID: 24118747 DOI: 10.1111/liv.12345]
 - 17 Woodell C, Chavez D, Goetzmann JE, Guerra B, Peterson RM, Lee H, Hegge J, Gish R, Locarnini S, Anzalone C, Lanford R, Lewis D. Reductions in cccDNA under NUC and ARC-520 therapy in chimpanzees with chronic hepatitis B virus infection implicate integrated DNA in maintaining circulating HBsAg. *Hepatology* 2015; 62: 222A-223A
 - 18 Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, Levy M, Locarnini SA. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010; 52: 508-513 [PMID: 20206400 DOI: 10.1016/j.jhep.2010]
 - 19 Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, Flisiak R, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010; 52: 514-522 [PMID: 20207438 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.014]
 - 20 Chan HL, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Sung JJ. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 1232-1241 [PMID: 20648555 DOI: 10.1002/hep.23803]
 - 21 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Hsu CA, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology* 2013; 57: 441-450 [PMID: 22941922 DOI: 10.1002/hep.26041]
 - 22 Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, Romagnoli V, Cherubini B, Moscato G, Maina AM, Cavallone D, Bonino F. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: 483-490 [PMID: 20451520 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.052]
 - 23 Yim SY, Um SH, Jung JY, Seo YS, Yim HJ, Ryu HS, Chun HJ, Jeon YT, Kim CD, Keum B, Lee HS. Role of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in identifying true inactive HBsAg carriers infected with genotype C hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 166-171 [PMID: 24045280 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a4711d]
 - 24 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS,

□ 同行评价

血清HBsAg定量水平与HBV复制相关, 有助于鉴别慢性HBV感染自然史及预测疾病进展. 实时监测HBsAg定量水平动态变化有助于预测慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者抗病毒治疗的疗效与指导停药, 提高临床CHB患者优化治疗策略. 作者从HBsAg定量检测技术的进展, 血清HBsAg定量测定的临床意义多个角度综述HBsAg定量检查的意义.

- Kao JH. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012; 142: 1140-1149.e3; quiz e13-e14 [PMID: 22333950 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.007]
- 25 Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, Netto-Cardoso AC, Lada O, Batrla R, Krause F, Asselah T, Marcellin P. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients. *J Hepatol* 2013; 58: 1089-1095 [PMID: 23369792 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.028]
- 26 邵玉峰, 邹桂舟, 叶琨, 潘高峰, 饶建国, 李芳, 魏艳艳, 李旭. HBsAg和HBV DNA定量水平与肝纤维化程度的关系. *中华肝病杂志* 2015; 23: 254-257
- 27 Xun YH, Zang GQ, Guo JC, Yu XL, Liu H, Xiang J, Liu J, Shi JP. Serum hepatitis B surface antigen quantification as a useful assessment for significant fibrosis in hepatitis B e antigen-positive hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1746-1755 [PMID: 23800140 DOI: 10.1111/jgh.12304]
- 28 Goyal SK, Jain AK, Dixit VK, Shukla SK, Kumar M, Ghosh J, Ranjan A, Gupta N, Tripathi M. HBsAg Level as Predictor of Liver Fibrosis in HBeAg Positive Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 213-220 [PMID: 26628839 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.04.008]
- 29 Hong MZ, Huang WQ, Min F, Xu JC, Lin Z, Fang KN, Pan JS. Enhanced HBsAg synthesis correlates with increased severity of fibrosis in chronic hepatitis B patients. *PLoS One* 2014; 9: e87344 [PMID: 24498079 DOI: 10.1371/journal.pone.0087344]
- 30 Pollicino T, Amadeo G, Restuccia A, Raffa G, Alibrandi A, Cutroneo G, Favaloro A, Maimone S, Squadrito G, Raimondo G. Impact of hepatitis B virus (HBV) preS/S genomic variability on HBV surface antigen and HBV DNA serum levels. *Hepatology* 2012; 56: 434-443 [PMID: 22271491 DOI: 10.1002/hep.25592]
- 31 Zeng LY, Lian JS, Chen JY, Jia HY, Zhang YM, Xiang DR, Yu L, Hu JH, Lu YF, Zheng L, Li LJ, Yang YD. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: a Chinese perspective study. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9178-9184 [PMID: 25083092 DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9178]
- 32 Lai J, Sun HX, Jie YS, Zhang K, Ke WM. Serum HBsAg level and its clinical significance in lamivudine treatment for patients with HBeAg-negative acute-on-chronic liver failure. *Int J Infect Dis* 2014; 22: 78-82 [PMID: 24518440 DOI: 10.1016/j.ijid.2013.12.018]
- 33 高娜, 吴瑞红, 王晓美, 牛俊奇. HBsAg定量检测对慢性重型乙型肝炎患者预后的预测价值. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 695-699
- 34 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012; 55: 68-76 [PMID: 21858846 DOI: 10.1002/hep.24615]
- 35 Seto WK, Wong DK, Fung J, Hung IF, Fong DY, Yuen JC, Tong T, Lai CL, Yuen MF. A large case-control study on the predictability of hepatitis B surface antigen levels three years before hepatitis B surface antigen seroclearance. *Hepatology* 2012; 56: 812-819 [PMID: 22422518 DOI: 10.1002/hep.25718]
- 36 Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Xie Q, Heathcote EJ, Chan HL, Janssen HL. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013; 58: 872-880 [PMID: 23553752 DOI: 10.1002/hep.26436]
- 37 Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, Simon K, Akarca US, Flisiak R, Verhey E, Van Vuuren AJ, Boucher CA, ter Borg MJ, Janssen HL. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454-461 [PMID: 20683945 DOI: 10.1002/hep.23722]
- 38 Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, Manns MP, Wedemeyer H, Naoumov NV. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010; 52: 1611-1620 [PMID: 20931556 DOI: 10.1002/hep.23905]
- 39 Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012; 143: 629-636.e1 [PMID: 22659218 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.039]
- 40 Chan HL, Ahn SH, Chuang WL, Hui AJ, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Lee CM, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkhatab M, Lin L, Dinh P, Martins EB, Charumorn P. Predictors of clinical response: Results from a large, randomized controlled study with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) plus peginterferon alfa-2A (PEG) combination for chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2015; 62: S251-252

编辑: 马亚娟 电编: 杜冉冉





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

