

血清HBsAg、HBcrAg和HBV DNA预测慢性乙型肝炎肝脏病理状态的评价

张占卿¹ 陆伟¹ 翁齐铨² 张智勇² 沈芳³ 王雁冰¹ 冯艳玲⁴

【摘要】 目的 评价血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒核心相关抗原(HBcrAg)和乙型肝炎病毒DNA(HBV DNA)预测慢性乙型肝炎(CHB)患者肝脏不同病理学分级和分期的有效性。方法 共选取CHB患者211例,其中HBeAg阳性和阴性分别为125例和86例。血清HBsAg、HBeAg和HBcrAg分别采用化学发光微粒子免疫法和化学发光酶免疫法检测,血清HBV DNA采用实时荧光定量PCR检测。结果 HBeAg阳性患者,血清HBsAg、HBcrAg和HBV DNA与肝脏病理学分级和分期均呈显著负相关(P 均 < 0.05); HBeAg阴性患者,血清HBcrAg和HBV DNA与肝脏病理学分级和分期均呈显著正相关(P 均 < 0.01)。Bayes逐步判别分析显示, HBeAg阳性患者,仅血清HBsAg符合判别肝脏不同病理学分级和分期的方程纳入自变量的标准($F > 3.84$), Fisher判别函数预测肝脏病理学分级G1、G3和分期S1、S4的正确率分别为62.7%、58.8%和63.8%、69.6%; HBeAg阴性患者,血清HBV DNA和HBcrAg分别符合判别肝脏不同病理学分级和分期的方程纳入自变量的标准($F > 3.84$), Fisher判别函数预测肝脏病理学分级G1、G3和分期S1、S4的正确率分别为79.3%、66.7%和71.7%、75.0%。结论 血清HBsAg对HBeAg阳性患者以及血清HBV DNA和HBcrAg分别对HBeAg阴性患者的肝脏病理学分级G1、G3和分期S1、S4有显著的预测意义。

【关键词】 表面抗原, 肝炎, 乙型; 核心相关抗原, 肝炎, 乙型; DNA, 肝炎病毒, 乙型; 肝炎, 慢性, 乙型; Bayes判别分析; 病理学分级; 病理学分期

Evaluation of serum HBsAg, HBcrAg and HBV DNA in prediction of the pathological status of liver in patients with chronic hepatitis B Zhang Zhanqing¹, Lu Wei¹, Weng Qicheng², Zhang Zhiyong², Shen Fang³, Wang Yanbing¹, Feng Yanling⁴. ¹Division II of Department of Hepatology, Shanghai Public Health Clinical Center of Fudan University, Shanghai 201508, China; ²Fujirebio Incorporation, Tokyo, Japan; ³Department of Laboratory Diagnosis, ⁴Department of Pathology, Shanghai Public Health Clinical Center of Fudan University, Shanghai 201508, China

Corresponding author: Zhang Zhanqing, Email: doctorzzqspc@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) and hepatitis B virus DNA (HBV DNA) in predicting the pathological grading and staging of liver in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Total of 211 patients with CHB, including 125 cases with HBeAg-positive and 86 cases with HBeAg-negative, were enrolled. The levels of serum HBsAg, HBcrAg and HBV DNA were measured by chemiluminescence microparticle immunoassay, chemiluminescence enzyme immunoassay and real time fluorescent quantitative PCR, respectively. **Results** In HBeAg-positive patients, all the serum HBsAg, HBcrAg and HBV DNA were significantly negatively correlated to the pathological grading and staging of liver (P all < 0.05); in HBeAg-negative patients, both serum HBcrAg and HBV DNA were significantly positively correlated to the pathological grading and staging of liver (P all < 0.01). Bayes stepwise discriminant analyses showed that, in

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.02.009

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会重点科研项目(No. 20134032); 国家“十二五”传染病科技重大专项(No. 2013ZX10002005)

作者单位: 201508 上海, 上海市公共卫生临床中心肝病二科¹、检验科³、病理科⁴; 日本富士瑞必欧株式会社²

通讯作者: 张占卿, Email: doctorzzqspc@163.com

HBeAg-positive patients, only serum HBsAg conformed to the entry standard of independent variable of the equation ($F > 3.84$) discriminating different pathological grading and staging of liver, and the concordance rates of the Fisher discriminant functions to predict pathological grading G1, G3 and staging S1, S4 were 62.7%, 58.8% and 63.8%, 69.6%, respectively; in HBeAg-negative patients, serum HBV DNA and HBcrAg respectively conformed to the entry standard of independent variable of the equation ($F > 3.84$) discriminating different pathological grading and staging of liver, and the concordance rates of the Fisher discriminant functions to predict pathological grading G1, G3 and staging S1, S4 were 79.3%, 66.7% and 71.7%, 75.0%, respectively. **Conclusions** Serum HBsAg in HBeAg-positive patients was significant to predict pathological grading G1, G3 and staging S1, S4 of liver; and serum HBV DNA and HBcrAg in HBeAg-negative patients respectively was significant to predict pathological grading G1, G3 and staging S1, S4 of liver.

【Key words】 Hepatitis B surface antigen; Hepatitis B core-related antigen; Hepatitis B virus DNA; Chronic hepatitis B; Bayes discriminant analysis; Pathological grading; Pathological staging

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的发病和进展与机体免疫状态有关, 先后经历免疫耐受期、免疫激活期、免疫控制期和免疫再激活期等多个阶段^[1]。但导致CHB发病和进展的免疫应答模式尚未阐明^[2]。机体免疫细胞和免疫分子种类和数量的改变, 不仅造成疾病进展速度和程度而且导致乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 标记物质和量的变化; 因此, CHB患者的免疫应答模式和HBV的抗原表达模式在一定程度上能够反映肝脏病理状态。近年来, 血清HBV标记物中的乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 和乙型肝炎核心相关抗原 (hepatitis B core-related antigen, HBcrAg) 已经实现了商业化的定量检测^[3]; 血清HBsAg和HBV DNA预测CHB肝脏病理状态的效能已经被评价^[4-8], 但血清HBcrAg预测CHB肝脏病理状态的研究很少^[9-10]。本文就211例CHB患者血清HBsAg、HBcrAg和HBV DNA定量检测的结果, 参照肝脏病理学诊断, 采用Bayes逐步判别分析, 评价血清HBsAg、HBcrAg和HBV DNA预测肝脏病理状态的有效性, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集2012年1月至2014年12月于上海市公共卫生临床中心住院的CHB患者211例, 其中HBeAg阳性和阴性患者分别为125例和86例。诊断符合中华医学会肝病学分会、感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南 (2010版)》中的标准^[11]。HBeAg阳性患者中, 男性83例, 女性42例, 男:

女 = 1.98 : 1; 年龄14~66岁, 平均年龄 (33.60 ± 9.47) 岁; HBeAg阴性患者中, 男性55例, 女性31例, 男 : 女 = 1.77 : 1; 年龄17~63岁, 平均年龄 (41.44 ± 11.59) 岁。合并其他病毒性或非病毒性肝病、自身免疫性疾病、血液系统疾病、内分泌和代谢疾病以及接受过干扰素- α 类和核苷 (酸) 类、甘草酸类和甾体激素类药物治疗的患者被排除。

二、肝脏病理学诊断

患者在肝组织活检前常规签署知情同意书。肝活检采用1 s经皮肝穿刺法, 肝组织标本采集后置塑料标本管内, 立即冰冻送检。标本置塑料包埋盒中, 进行中性甲醛固定、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡浸入和包埋、切片, 苏木素-伊红染色和网状纤维染色。肝组织标本的质量评价和肝脏病理学诊断参照2000年中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》中的标准^[12], 病理学分级包括G0~4共5级, 分期包括S0~4共5期。

三、血清HBV标记物检测

患者于肝组织活检前后1周内采集晨空腹静脉血, 2 h内分离血清, -80 °C冻存。血标本留用得到了上海市公共卫生临床中心伦理委员会的批准。血清HBsAg和HBeAg采用化学发光微粒子免疫法 (chemiluminescence microparticle immunoassay, CMIA) 和Abbott Architect I2000全自动化学发光免疫系统及其配套试剂检测, 正常参考值分别为 < 0.05 IU/ml 和 < 1.0 S/CO; 其中HBsAg检测上限为250 IU/ml, 若超过检测上限, 血清作500倍稀释后重新检测。血清HBcrAg采用化学发光酶免疫法 (sensitive chemiluminescence enzyme

immunoassay, CLEIA) 和 Fujirebio Lumipulse G1200 全自动化学发光免疫系统检测, 试剂由 Fujirebio 株式会社提供, 批准文号: SAX5031 (日本), 正常参考值为 < 0.1 kU/ml; 检测上限为 10 000 kU/ml, 如超过检测上限, 血清作 10 倍稀释后重新检测。血清 HBV DNA 采用 Bio-Rad Icycler 荧光定量 PCR 仪检测, 试剂购自深圳匹基生物工程股份有限公司, 检测范围 $5 \times 10^2 \sim 5 \times 10^7$ IU/ml。

四、统计学处理

统计学分析采用 SPSS 16.0 软件。HBeAg 阳性与阴性患者血清 HBsAg、HBcrAg 和 HBV DNA 之间的差异比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。血清 HBsAg、HBcrAg 和 HBV DNA 与肝脏病理学分级和分期之间的相关性采用 Spearman 相关分析。血清 HBsAg、HBcrAg 和 HBV DNA 预测肝脏不同病理学分级和分期的 Fisher 判别函数的建立采用 Bayes 逐步判别分析, 分析方法采用 Wilks' λ 法, 方程纳入变量的 $F > 3.84$, 剔除变量的 $F < 2.71$; Fisher 判别函数预测肝脏不同病理学分级和分期的一致性评价采用留一交叉验证法, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、HBeAg 阳性与阴性患者血清 HBsAg、HBcrAg 和 HBV DNA 之间的差异

HBeAg 阳性与阴性患者血清 HBsAg、HBcrAg 和 HBV DNA 之间差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01), 详见表 1。

二、血清 HBsAg、HBcrAg 和 HBV DNA 与肝脏病理学分级和分期的相关性

HBeAg 阳性患者血清 HBsAg 与肝脏病理学分级和分期均呈显著负相关 (P 均 < 0.01), HBeAg 阴性患者血清 HBsAg 与肝脏病理学分级和分期均无显著相关性 (P 均 > 0.05); HBeAg 阳性患者血清 HBcrAg 和 HBV DNA 与肝脏病理学分级和分期均呈显著负相关 (P 均 < 0.05), HBeAg 阴性患者血清 HBcrAg 和 HBV DNA 与肝脏病理学分级和分期均呈显著正相关 (P 均 < 0.01), 详见表 2。

三、血清 HBsAg、HBcrAg 和 HBV DNA 预测肝脏不同病理学分级和分期的逐步判别分析

HBeAg 阳性患者, 仅血清 HBsAg 符合判别肝脏不同病理学分级和分期的方程纳入自变量的标准; 基于血清 HBsAg 建立的预测肝脏不同病理学分级和分期的 Fisher 判别函数分别为: $G1 = -14.936 + 6.474 \times \text{HBsAg} (\log_{10}\text{IU/ml})$, $G2 = -13.299 + 6.079 \times \text{HBsAg} (\log_{10}\text{IU/ml})$, $G3 = -11.060 + 5.493 \times \text{HBsAg} (\log_{10}\text{IU/ml})$; $S1 = -15.869 + 6.810 \times \text{HBsAg} (\log_{10}\text{IU/ml})$, $S2 = -15.404 + 6.699 \times \text{HBsAg} (\log_{10}\text{IU/ml})$, $S3 = -14.148 + 6.392 \times \text{HBsAg} (\log_{10}\text{IU/ml})$, $S4 = -10.351 + 5.358 \times \text{HBsAg} (\log_{10}\text{IU/ml})$ 。

HBeAg 阴性患者, 血清 HBV DNA 和 HBcrAg 分别符合判别肝脏不同病理学分级和分期的方程纳入自变量的标准; 基于血清 HBV DNA 和 HBcrAg 建立的预测肝脏不同病理学分级和分期的 Fisher 判别函数分别为: $G1 = -5.641 + 2.478 \times \text{HBV DNA} (\log_{10}\text{IU/ml})$, $G2 = -9.877 + 3.445 \times \text{HBV DNA} (\log_{10}\text{IU/ml})$, $G3 = -12.040 + 3.847 \times \text{HBV DNA} (\log_{10}\text{IU/ml})$ 。

表 1 HBeAg 阳性与阴性患者血清 HBsAg、HBcrAg 和 HBV DNA 之间差异

HBeAg	例数	HBsAg ($\log_{10}\text{IU/ml}$)		HBcrAg ($\log_{10}\text{kU/ml}$)		HBV DNA ($\log_{10}\text{IU/ml}$)	
		中位值	四分位距	中位值	四分位距	中位值	四分位距
阳性	125	4.055	3.632~4.687	5.000	3.945~5.000	7.498	6.269~7.699
阴性	86	3.282	2.759~3.661	1.139	-0.172~2.596	3.869	2.813~5.543
Z 值		8.051		10.987		9.820	
P 值		0.000		0.000		0.000	

表 2 血清 HBsAg、HBcrAg 和 HBV DNA 与肝脏病理学分级和分期之间的 Spearman 相关系数

HBeAg	病理状态	例数	HBsAg		HBcrAg		HBV DNA	
			r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
阳性	分级	125	-0.336	0.000	-0.305	0.001	-0.204	0.022
	分期		-0.382	0.000	-0.370	0.000	-0.263	0.003
阴性	分级	86	-0.113	0.302	0.476	0.000	0.543	0.000
	分期		-0.027	0.806	0.556	0.000	0.533	0.000

(log₁₀IU/ml) ; S1 = -1.463 + 0.290 × HBcrAg (log₁₀kU/ml) , S2 = -2.199 + 0.940 × HBcrAg (log₁₀kU/ml) , S3 = -2.941 + 1.300 × HBcrAg (log₁₀kU/ml) , S4 = -3.437 + 1.494 × HBcrAg (log₁₀kU/ml) 。

四、基于血清HBsAg、HBcrAg或HBV DNA的判别函数预测肝脏不同病理学分级和分期的一致性

HBsAg阳性患者，基于血清HBsAg建立的预测肝脏不同病理学分级的Fisher判别函数预测G1、G2和G3的一致率分别为62.7%、12.5%和58.8%，其中预测G1、G3的一致率显著高于期望预测一致率45.3%；基于血清HBsAg建立的预测肝脏不同病理学分期的Fisher判别函数预测S1、S2、S3和S4的一致率分别为63.8%、2.6%、37.5%和69.6%，其中预测S1、S4的一致率显著高于期望预测一致率36.1%，详见表3~4。

HBsAg阴性患者，基于血清HBV DNA建立的预测肝脏不同病理学分级的Fisher判别函数预测G1、G2、G3的一致率分别为79.3%、6.2%和66.7%，其中预测G1、G3的一致率显著高于期望预测一致率63.6%；基于血清HBcrAg建立的预测肝脏不同病理学分期的Fisher判别函数预测S1、S2、S3和S4的一致率分别为71.7%、20.0%、0.0%和75.0%，其中预测S1、S4的一致率显著高于期望预测一致率46.0%，详见表5~6。

讨 论

血清HBsAg水平和HBV DNA载量与CHB自然史相关性的研究^[13-18]指出，血清HBsAg水平从免疫耐受期、经免疫激活期到免疫控制期或免疫再激活期逐步降低，并且在免疫耐受期与免疫激活期、免

表 3 HBeAg 阳性患者基于血清 HBsAg 的 Fisher 判别函数预测肝脏病理学分级的一致率

原始分级	预测分级 [例 (%)]			合计
	G1	G2	G3	
G1	37 (62.7)	7 (11.9)	15 (25.4)	59 (100.0)
G2	17 (53.1)	4 (12.5)	11 (34.4)	32 (100.0)
G3	7 (20.6)	7 (20.6)	20 (58.8)	34 (100.0)

表 4 HBeAg 阳性患者基于血清 HBsAg 的 Fisher 判别函数预测肝脏病理学分期的一致率

原始分期	预测分期 [例 (%)]				合计
	S1	S2	S3	S4	
S1	30 (63.8)	1 (2.1)	9 (19.1)	7 (14.9)	47 (100.0)
S2	21 (53.8)	1 (2.6)	11 (28.2)	6 (15.4)	39 (100.0)
S3	5 (31.2)	0 (0.0)	6 (37.5)	5 (31.2)	16 (100.0)
S4	2 (8.7)	1 (4.3)	4 (17.4)	16 (69.6)	23 (100.0)

表 5 HBeAg 阴性患者基于血清 HBV DNA 的 Fisher 判别函数预测肝脏病理学分级的一致率

原始分级	预测分级 [例 (%)]			合计
	G1	G2	G3	
G1	46 (79.3)	5 (8.6)	7 (12.1)	58 (100.0)
G2	6 (37.5)	1 (6.2)	9 (56.2)	16 (100.0)
G3	2 (16.7)	2 (16.7)	8 (66.7)	12 (100.0)

表 6 HBeAg 阴性患者基于血清 HBcrAg 的 Fisher 判别函数预测肝脏病理学分期的一致率

原始分期	预测分期 [例 (%)]				合计
	S1	S2	S3	S4	
S1	33 (71.7)	5 (10.9)	4 (8.7)	4 (8.7)	46 (100.0)
S2	7 (35.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	6 (30.0)	20 (100.0)
S3	1 (12.5)	3 (37.5)	0 (0.0)	4 (50.0)	8 (100.0)
S4	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	9 (75.0)	12 (100.0)

疫激活期与免疫控制期或免疫再激活期之间差异有统计学意义,但在免疫控制期与免疫再激活期之间差异无统计学意义;血清HBV DNA载量从免疫耐受期、经免疫激活期到免疫控制期逐步降低,但从免疫控制期到免疫再激活期有所升高,并且在免疫耐受期与免疫激活期、免疫激活期与免疫控制期、免疫控制期与免疫再激活期之间差异均有统计学意义。受检测技术的限制,CHB自然史不同阶段血清HBcAg的变化特征尚未见报道。Kimura等^[19]和Rokuhara等^[20]先后开发和开发了血清HBcAg的EIA和CLEIA检测试剂。CLEIA检测的血清HBcAg包括HBcAg、HBeAg和HBeAg形成前的中间产物P22cr蛋白^[21]。Seto等^[18]采用CLEIA检测349例CHB患者的血清HBcAg水平,结果显示,从免疫耐受期、经免疫激活期到免疫控制期,血清HBcAg水平逐步降低;但从免疫控制期到免疫再激活期,血清HBcAg水平有所升高;血清HBcAg水平在免疫耐受期与免疫激活期、免疫激活期与免疫控制期、免疫控制期与免疫再激活期之间差异均有统计学意义。提示CHB自然史不同阶段血清HBcAg的变化方向和幅度与血清HBV DNA基本一致,但与血清HBsAg不完全一致。

本研究结果显示, HBeAg阳性患者血清HBsAg、HBcAg水平和HBV DNA载量均显著高于HBeAg阴性患者; HBeAg阳性患者血清HBsAg与肝脏病理学分级和分期呈显著负相关,但HBeAg阴性患者血清HBsAg与肝脏病理学分级和分期无显著相关性; HBeAg阳性患者血清HBcAg和HBV DNA与肝脏病理学分级和分期呈显著负相关,但HBeAg阴性患者血清HBcAg和HBV DNA与肝脏病理学分级和分期呈显著正相关。其他一些相关研究也有相似的结果^[4-10, 22-25]。提示血清HBsAg、HBcAg和HBV DNA有潜在的预测肝脏不同病理学分级和分期的意义,但其预测HBeAg阳性与阴性患者肝脏不同病理学分级和分期的变化方向存在分歧。

本研究采用Bayes逐步判别分析建立了预测HBeAg阳性和阴性患者肝脏不同病理学分级和分期的Fisher判别函数,结果显示,仅血清HBsAg符合判别HBeAg阳性患者肝脏不同病理学分级和分期的方程纳入自变量的标准,血清HBV DNA和HBcAg分别符合判别HBeAg阴性患者肝脏不同病理学分级和分期的方程纳入自变量的标准。基于血

清HBsAg的判别函数预测HBeAg阳性患者肝脏病理学分级G1、G3和分期S1、S4的一致率显著高于期望预测一致率,分别为62.7%、58.8%和63.8%、69.6%;基于血清HBV DNA和HBcAg的判别函数预测HBeAg阴性患者肝脏病理学分级G1、G3和分期S1、S4的一致率显著高于期望预测一致率,分别为79.3%、66.7%和71.7%、75.0%。提示血清HBsAg对HBeAg阳性患者,血清HBV DNA和HBcAg分别对HBeAg阴性患者的肝脏病理学分级G1、G3和分期S1、S4有显著的预测意义。

CHB自然史不同阶段和肝脏不同病理学状态血清HBsAg、HBcAg和HBV DNA的变化方向和幅度的差异也提示, HBeAg阳性与阴性CHB患者的病毒学和免疫学机制可能存在差异^[26-27]。在HBeAg阳性阶段, HBsAg的过表达可能限制机体清除HBcAg或HBeAg的免疫应答及其伴随的肝脏损伤和纤维化进展, HBsAg表达水平的降低可能有助于机体启动清除HBcAg或HBeAg的免疫应答; HBeAg血清转换通常是机体从免疫激活转向免疫控制的一个关键标志,也可能是HBsAg由过表达转向非过表达的重要提示;在HBeAg阴性阶段, HBsAg的非过表达可能不再限制机体清除HBcAg或HBcAg的免疫应答及其伴随的肝脏损伤和纤维化进展, HBcAg表达水平的升高可能导致机体再次启动清除HBcAg或HBcAg的免疫应答。

参 考 文 献

- 1 Yapalil S, Talaat N, Lok AS. Management of Hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2014,12(1):16-26.
- 2 Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: Pathogenesis, natural course, and management[J]. J Hepatol,2014,61(6):1407-1417.
- 3 Park Y, Hong DJ, Shin S, et al. Performance evaluation of new automated hepatitis B viral markers in the clinical laboratory: two quantitative hepatitis B surface antigen assays and an HBV core-related antigen assay[J]. Am J Clin Pathol,2012,137(5):770-777.
- 4 Martinot-Peignoux M, Carvalho-Filho R, Lapalus M, et al. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients[J]. J Hepatol,2013,58(6):1089-1095.
- 5 Seto WK, Wong DKH, Fung J, et al. High hepatitis B surface antigen levels predict insignificant fibrosis in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B[J]. PLoS One,2012,7(8):e43087.
- 6 Cheng PN, Tsai HW, Chiu YC, et al. Clinical significance of serum HBsAg levels and association with liver histology in HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. J Clin Virol,2013,57(4):323-330.
- 7 Xun YH, Zang GQ, Guo JC, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantification as a useful assessment for significant fibrosis in hepatitis

- B e antigen-positive hepatitis B virus carriers[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2013,28(11):1746-1755.
- 8 张占卿, 陆伟, 王雁冰, 等. 血清HBsAg和HBV DNA预测慢性乙型肝炎肝脏病理状态的评价[J]. *胃肠病学和肝病杂志*,2014,23(5):554-559.
- 9 Wong DKH, Tanaka Y, Lai CL, et al. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection[J]. *J Clin Microbiol*,2007,45(12):3942-3947.
- 10 Matsuzaki T, Ichikawa T, Otani M, et al. The significance of hepatitis B virus core-related antigen and covalently closed circular DNA levels as markers of HBV reinfection after liver transplantation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2013,28(7):1217-1222.
- 11 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010版)[J]. *中华肝病杂志*,2011,19(1):13-24.
- 12 中华医学会传染病与寄生虫病学会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华传染病杂志*,2001,19(1):56-62.
- 13 Chan HLY, Wong VWS, Wong GLH, et al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2010,52(4):1232-1241.
- 14 Jaroszewicz J, Serrano BC, Wursthorn K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective[J]. *J Hepatol*,2010,52(4):514-522.
- 15 Nguyen T, Thompson AJV, Bowden S, et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia[J]. *J Hepatol*,2010,52(4):508-513.
- 16 Kim YJ, Cho HC, Choi MS, et al. The change of quantitative HBsAg level in the natural course of chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2011,31(6):817-823.
- 17 Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers[J]. *Gastroenterology*,2010,139(2):483-490.
- 18 Seto WK, Wong DK, Fung J. Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B[J]. *Clin Microbiol Infect*,2014,20(11):1173-1180.
- 19 Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, et al. Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load[J]. *J Clin Microbiol*,2002,40(2):439-445.
- 20 Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, et al. Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment[J]. *J Viral Hepat*,2003,10(4):324-330.
- 21 Kimura T, Ohno N, Terada N, et al. Hepatitis B virus DNA-negative Dane particles lack core protein but contain a 22-kDa precore protein without C-terminal arginine-rich domain[J]. *J Biol Chem*,2005,280(23):21713-21719.
- 22 Alam S, Ahmad N, Mustafa G, et al. Evaluation of normal or minimally elevated alanine transaminase, age and DNA level in predicting liver histological changes in chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2011,31(6):824-830.
- 23 McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, et al. Relationship between level of HBV DNA and liver disease--a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2014,12(4):701-706.
- 24 Croagh CMN, Bell SJ, Slavin J, et al. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2010,30(8):1115-1122.
- 25 Sanai FM, Helmy A, Bzeizi KI, et al. Discriminant value of serum HBV DNA levels as predictors of liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*,2011,18(7):e217- e225.
- 26 Ramakrishna B, Mukhopadhyaya A, Kurian G. Correlation of hepatocyte expression of hepatitis B viral antigens with histological activity and viral titer in chronic hepatitis B virus infection: an immunohistochemical study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2008,23(11):1734-1738.
- 27 陆伟, 张占卿, 张小楠, 等. 肝脏HBsAg, HBcAg和血清HBsAg水平, HBV DNA载量与肝脏病理学相关性[J]. *肝脏*,2014,19(7):491-510.

(收稿日期: 2015-06-11)
(本文编辑: 孙荣华)

张占卿, 陆伟, 翁齐钺, 等. 血清HBsAg、HBcAg和HBV DNA预测慢性乙型肝炎肝脏病理状态的评价[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2016,10(2):173-178.