

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.21.009

不同 HBV 感染自然史状态及肝硬化患者抗-HBc 水平及其临床意义^{*}

曹鸿挺¹,姚尚彦²,罗海波²,刘运周²,李建业²,吴英松^{1△}

(1. 南方医科大学检验与生物技术学院抗体工程研究所,广州 510515;2. 解放军 421 医院检验科,广州 510318)

[摘要] **目的** 研究慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染不同自然史状态及肝硬化患者血清乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)水平及其用于自然史状态区别诊断的临床价值。**方法** 纳入 2015 年 3 月至 2016 年 6 月就诊的慢性 HBV 感染患者 160 例,根据自然史状态分为免疫耐受组($n=43$)、乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性慢性乙型肝炎(CHB)组($n=37$)、非活动携带组($n=39$)及 HBeAg 阴性 CHB 组($n=41$),同时纳入 HBeAg 阳性($n=44$)及阴性肝硬化患者($n=46$)。收集患者一般情况,检测血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、HBeAg、抗-HBc、HBV DNA 载量及 HBV 基因型。分析抗-HBc 与临床指标的相关性及其用于自然史状态区别诊断的价值。**结果** 不同自然史状态抗-HBc 由高至低为:HBeAg 阳性 CHB 组(4.22 ± 0.68)log₁₀ IU/mL、HBeAg 阴性 CHB 组(3.89 ± 0.88)log₁₀ IU/mL、非活动携带组(3.07 ± 0.68)log₁₀ IU/mL 及免疫耐受组(2.88 ± 0.82)log₁₀ IU/mL。HBeAg 阳性及阴性肝硬化患者抗-HBc 分别为(3.04 ± 0.82)、(3.15 ± 0.86)log₁₀ IU/mL。HBeAg 阳性 CHB 组抗-HBc 与 ALT($r=0.353$, $P=0.032$)及 AST($r=0.421$, $P=0.009$)呈正相关;HBeAg 阴性 CHB 组抗-HBc 与 HBV DNA($r=0.343$, $P=0.028$)、ALT($r=0.458$, $P=0.003$)及 AST($r=0.495$, $P=0.001$)呈正相关。抗-HBc 区别诊断免疫耐受状态及 HBeAg 阳性 CHB 的 AUC 为 0.903,区别非活动携带状态及 HBeAg 阴性 CHB 的 AUC 为 0.833。**结论** 不同慢性 HBV 感染自然史状态下血清抗-HBc 水平存在明显差异,且抗-HBc 可用于慢性 HBV 感染自然史状态的鉴别诊断,诊断价值高于 HBsAg 水平。

[关键词] 肝炎病毒,乙型;肝炎,乙型,慢性;肝炎表面抗原,乙型;乙型肝炎核心抗体;诊断
[中图法分类号] R512.6+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)21-2909-05

Anti-HBc levels in patients with different natural history of chronic HBV infection and cirrhosis and its clinical significance^{*}

Cao Hongting¹, Yao Shangyan², Luo Haibo², Liu Yunzhou², Li Jianye², Wu Yingsong^{1△}

(1. Institute of Antibody Engineering, School of Laboratory Medicine and Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China; 2. Department of Clinical Laboratory, 421 Hospital of PLA, Guangzhou, Guangdong 510318, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the serum anti-HBc level in patients with different natural history of chronic hepatitis B virus (HBV) infection and cirrhosis, and its clinical value for distinguishing the natural history statue. **Methods** A total of 160 patients with chronic HBV infection from March 2015 to June 2016 were enrolled, and they were divided into immune tolerance group ($n=43$), HBeAg-positive chronic hepatitis B (CHB) group ($n=37$), inactive carrier group ($n=39$) and HBeAg-negative CHB group ($n=41$). A total of 44 patients with HBeAg-positive cirrhosis and 46 patients with HBeAg-negative cirrhosis were enrolled too. The general conditions data were collected, and HBsAg, HBeAg, anti-HBc, HBV DNA load and HBV genotype were detected. The associations between anti-HBc level and clinical parameters were analyzed, and the diagnostic value of anti-HBc for distinguishing different natural histories was analyzed. **Results** The anti-HBc levels in different natural history from high to low were as following: HBeAg-positive CHB group (4.22 ± 0.68)log₁₀ IU/mL, HBeAg-negative CHB group (3.89 ± 0.88)log₁₀ IU/mL, inactive carrier group (3.07 ± 0.68)log₁₀ IU/mL and immune tolerance group (2.88 ± 0.82)log₁₀ IU/mL. The anti-HBc levels in HBeAg-positive and HBeAg-negative cirrhosis patients were (3.04 ± 0.82) and (3.15 ± 0.86) log₁₀ IU/mL, respectively. In HBeAg-positive CHB group, the anti-HBc was positively associated with ALT ($r=0.353$, $P=0.032$) and AST ($r=0.421$, $P=0.009$). In HBeAg-negative CHB group, the anti-HBc was positively associated with HBV DNA ($r=0.343$, $P=0.028$), ALT ($r=0.458$, $P=0.003$) and AST ($r=0.495$, $P=0.001$). The AUC of anti-HBc used to distinguish immune tolerance from HBeAg-positive CHB was 0.903, and the AUC used to distinguish inactive carrier from HBeAg-negative CHB was 0.833. **Conclusion** Anti-HBc levels in different natural history of chronic HBV infection are significantly different, and anti-HBc could be used to distinguish the natural history statue of chronic HBV infection with a higher diagnostic value than HBsAg.

[Key words] hepatitis B virus; hepatitis B, chronic; hepatitis B surface antigens; antibody to hepatitis B core antigen; diagnosis

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染可导致慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB),是临床上十分常见的传染性疾病,在世界范围内造成了严重的卫生及经济负担^[1]。全球约有 20 亿人感染过 HBV,3.5~4.0 亿人是慢性 HBV 感染携带者,大量患者因 HBV 感染进展为如肝硬化、肝衰竭及肝细胞癌的终末期肝病,并最终导致病死^[2]。慢性 HBV 感染存在复杂的自然史过程,目前认为包括免疫耐受、乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阳性 CHB(免疫清除期)、非活动携带及 HBeAg

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81271931)。 作者简介:曹鸿挺(1980—),主治医师,硕士,主要从事新型免疫诊断技术方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:yingsongwu@hotmail.com。

阴性 CHB(再活动期)4 个阶段^[3]。不同的自然史状态表现出不同的生化指标[如丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等]、血清学标志物[乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、HBeAg、乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)等]及病毒学指标(HBV DNA 载量)特征。正确判断患者所处的自然史状态对于预后及治疗的选择十分重要。目前的抗 HBV 治疗均集中在 HBeAg 阳性 CHB 及 HBeAg 阴性 CHB 的炎症活动阶段,而对于免疫耐受及非活动携带状态患者仅是推荐进行长期的随访观察,一般不进行抗病毒治疗^[4]。对慢性 HBV 感染自然史阶段的判断目前多使用 HBV DNA、HBsAg 联合 ALT,其中 ALT 作为提示肝细胞炎症的敏感标志物,特异性较差,患者在使用药物、饮酒、疲劳及受其他嗜肝病毒感染影响时,也可出现 ALT 的波动,导致诊断准确度的下降^[5]。抗-HBc 是暴露于 HBV 的患者产生的针对乙型肝炎病毒核心抗原(HBeAg)的特异性抗体,也是临床上用于诊断 HBV 感染的重要血清学指标之一,几乎所有的 CHB 患者及超过 90% 的既往感染 HBV 患者存在血清抗-HBc 阳性^[6]。目前的研究较少探讨抗-HBc 在 HBV 感染不同自然史阶段的意义。因此,本研究通过建立慢性 HBV 感染不同自然史阶段的患者队列,并同时纳入了 HBV 相关肝硬化患者,分析了抗-HBc 在不同自然史阶段的表达水平及其用于临床诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究纳入 2015 年 3 月至 2016 年 6 月在解放军 421 医院就诊的无肝硬化的慢性 HBV 感染患者 160 例,根据所处自然史状态分为免疫耐受组($n=43$)、HBeAg 阳性 CHB 组($n=37$)、非活动携带组($n=39$)及 HBeAg 阴性 CHB 组($n=41$)。同时纳入 HBV 相关肝硬化患者 90 例,根据 HBeAg 情况分为 HBeAg 阳性肝硬化组($n=44$)及 HBeAg 阴性肝硬化组($n=46$)。CHB 的诊断标准为:血清 HBsAg 阳性持续时间超过 6 个月。不同自然史状态的定义参考最新指南确定:(1)免疫耐受,HBsAg、HBeAg、抗 HBc 阳性,间隔 3 个月的连续 2 次 ALT 检测小于 40 U/L,HBV DNA 载量大于 10^5 IU/mL;(2)HBeAg 阳性 CHB(免疫清除期),血清 ALT >200 U/L 或升高 2 倍基线值,且 HBsAg 及 HBeAg 阳性;(3)非活动携带状态,HBsAg 阳性且 HBeAg 阴性,ALT <40 U/L,HBV DNA 低于检测下限(<100 IU/mL);(4)HBeAg 阴性 CHB(再激活),血清 ALT >200 U/mL 或升高 2 倍基线值,HBsAg 阳性且 HBeAg 阴性^[7]。肝硬化的诊断根据 B 超、肝组织活检、影像学检查确定^[8]。ALT 及 AST 的正常值上限(ULN)定义为 40 U/mL。

排除标准:(1)儿童;(2)妊娠;(3)合并酒精性肝病及自身免疫性肝病;(4)合并 HIV 或丙型肝炎病毒(HCV)感染;(5)肝细胞癌;(6)合并甲型肝炎病毒(HAV)或戊型肝炎病毒(HEV)感染。

1.2 方法 (1)血清 HBsAg、HBeAg 及抗-HBc 检测:使用化学发光法检测患者血清 HBsAg、HBeAg,仪器为罗氏公司生产的 cobas e 411 型电化学发光分析仪,试剂为罗氏公司生产的配套定量检测试剂。抗-HBc 的检测使用广州达瑞生物技术股份有限公司生产的 HBcAb CLIA 试剂盒,仪器为厦门优迈科医学仪器有限公司的全自动管式化学发光免疫分析仪 Caris200。(2)HBV DNA 定量检测:HBV DNA 定量检测使用 TaqMan PCR 方法,仪器为美国 ABI 公司生产的 ABI7500 型 PCR 仪,试剂购自上海科华生物科技有限公司,检测下限为 50 IU/mL。(3)血清 ALT、AST、总胆红素(TBIL)检测:使用速率法检测血清 ALT,仪器为罗氏公司生产的 Roche 6000 全自动生化分析仪,试剂为仪器配套试剂;比色法检测 AST、TBIL,仪器与 ALT 相同。(4)HBV 基因型的检测:使用上海复星生物科技有限公司生产的 HBV 基因分型试剂盒对血清样品进行检测,方法为实时荧光定量 PCR 法(RT-PCR)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS18.0 软件分析数据,GraphPad Prism 5.0 软件绘图。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布资料使用中位数与四分位间距[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,组间比较应用独立样本 t 检验或非参数检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较使用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson(正态分布资料)或 Spearman(非正态分布资料)相关分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估诊断价值,曲线下面积(AUC) >0.700 提示诊断价值较高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般情况及抗-HBc 水平 不同慢性 HBV 感染自然史状态及肝硬化患者一般情况和实验室指标见表 1、2。不同自然史状态患者抗-HBc 水平由高至低依次为:HBeAg 阳性 CHB 组、HBeAg 阴性 CHB 组、非活动携带组及免疫耐受组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1A。HBeAg 阳性肝硬化组患者抗-HBc 水平(3.04 ± 0.82) $\log_{10}$ IU/mL 与 HBeAg 阴性肝硬化组(3.15 ± 0.86) $\log_{10}$ IU/mL 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1B。所有基因型 B 型患者血清抗 HBc 水平(3.46 ± 0.97) $\log_{10}$ IU/mL 与 C 型患者(3.33 ± 0.94) $\log_{10}$ IU/mL 相比,差异无统计学意义($P=0.417$)。

表 1 不同自然史状态慢性 HBV 感染者一般情况及抗-HBc 水平比较

项目	免疫耐受组 ($n=43$)	HBeAg 阳性 CHB 组 ($n=37$)	非活动携带组 ($n=39$)	HBeAg 阴性 CHB 组($n=41$)	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	23.07 $\pm$ 4.09	32.97 $\pm$ 5.36	38.44 $\pm$ 7.48	44.67 $\pm$ 10.86	<0.01
性别(男/女, n/n)	25/18	28/9	25/14	28/13	0.409
HBsAg($\bar{x} \pm s$, $\log_{10}$ IU/mL)	4.61 $\pm$ 0.39	4.36 $\pm$ 0.39	3.64 $\pm$ 0.36	3.60 $\pm$ 0.34	<0.01
HBV DNA($\bar{x} \pm s$, $\log_{10}$ IU/mL)	7.41 $\pm$ 0.97	6.96 $\pm$ 1.12	—	4.43 $\pm$ 1.56	<0.01
HBV 基因型[$n(\%)$]					—
B	27(62.8)	27(73.0)	—	26(63.4)	
C	16(37.2)	10(27.0)	—	7(17.1)	
未知*	—	—	39(100.0)	8(19.5)	

续表 1 不同自然史状态慢性 HBV 感染者一般情况及抗-HBc 水平比较

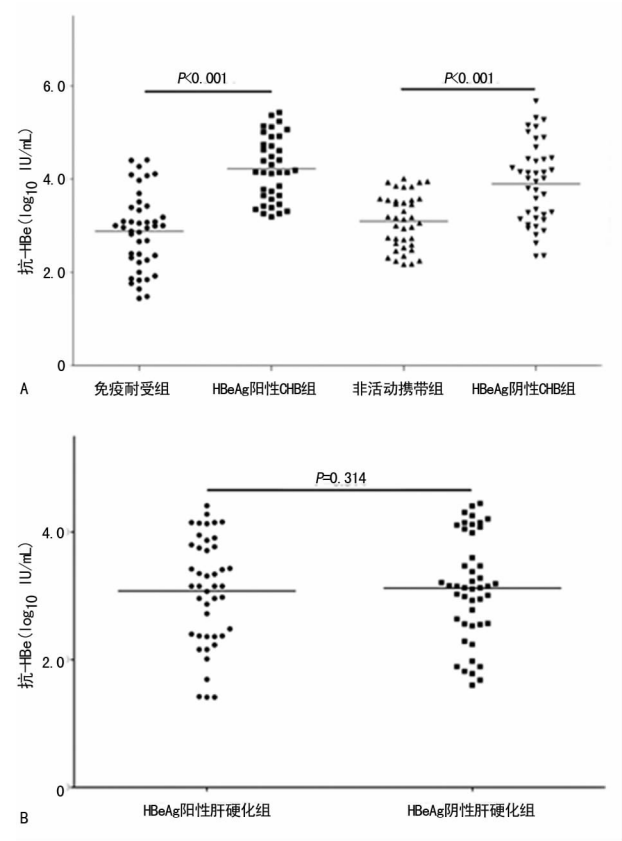
项目	免疫耐受组 (n=43)	HBeAg 阳性 CHB 组 (n=37)	非活动携带组 (n=39)	HBeAg 阴性 CHB 组(n=41)	P
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	26.80±6.40	279.60±173.60	28.00±7.24	256.40±157.20	<0.01
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	24.40±6.20	244.00±133.60	24.43±7.25	249.20±156.40	<0.01
TBIL[$M(P_{25},P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	11.8(7.4,14.1)	61.9(17.4,179.3)	10.8(8.6,14.5)	58.8(17.1,101.9)	<0.01
PLT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{mL}$)	196.36±56.91	219.28±63.59	178.40±52.53	207.79±27.34	0.027
抗-HBc($\bar{x}\pm s$,log ₁₀ IU/mL)	2.88±0.82	4.22±0.68	3.07±0.68	3.89±0.88	<0.01

* :HBV DNA 载量过低导致无法进行基因分型;PLT:血小板计数

表 2 HBV 相关肝硬化患者一般情况及抗-HBc 水平比较

项目	HBeAg 阳性肝硬化组(n=44)	HBeAg 阴性肝硬化组(n=46)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	45.41±10.41	47.13±9.02	0.404
性别(男/女,n/n)	33/11	37/9	0.616
HBsAg($\bar{x}\pm s$,log ₁₀ IU/mL)	3.52±0.85	3.87±0.77	0.049
HBV DNA($\bar{x}\pm s$,log ₁₀ IU/mL)	4.31±1.22	3.04±0.79	<0.01
HBV 基因型[n(%)]			
B	24(54.5)	16(34.8)	
C	15(34.1)	6(13.0)	
未知*	5(11.4)	24(52.2)	
ALT($\bar{x}\pm s$,U/L)	121.21±76.43	145.22±103.20	0.540
AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	119.62±76.41	143.23±102.39	0.518
TBIL[$M(P_{25},P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	73.5(43.2,178.1)	59.0(30.3,138.6)	0.684
PLT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{mL}$)	131.07±46.35	120.44±43.18	0.267
抗-HBc($\bar{x}\pm s$,log ₁₀ IU/mL)	3.04±0.82	3.15±0.86	0.314

* :HBV DNA 载量过低导致无法进行基因分型;PLT:血小板计数



A:不同 HBV 感染自然史状态;B:不同 HBeAg 状态肝硬化。

图 1 不同 HBV 感染自然史状态及肝硬化患者抗 HBc 水平

2.2 各组患者血清抗 HBc 水平与临床指标的相关性分析

所有患者抗-HBc 与 ALT($r=0.421, P<0.01$)、AST($r=0.424, P<0.01$)、TBIL($r=0.145, P=0.022$)、PLT($r=0.254, P<0.01$)呈正相关,与年龄、HBsAg、HBV DNA 等指标无相关性($P>0.05$)。HBeAg 阳性 CHB 组的抗-HBc 水平与 ALT($r=0.353, P=0.032$)及 AST($r=0.421, P=0.009$)呈正相关;HBeAg 阴性 CHB 组患者的抗-HBc 水平与 HBV DNA 载量($r=0.343, P=0.028$)、ALT($r=0.458, P=0.003$)及 AST($r=0.495, P=0.001$)呈正相关,见表 3。免疫耐受组及非活动携带组患者抗-HBc 水平与各项指标均无相关性($P>0.05$);HBeAg 阳性肝硬化及 HBeAg 阴性肝硬化组患者抗-HBc 水平与各项指标也无相关性($P>0.05$),见表 3。

2.3 抗-HBc 区别诊断不同 HBV 感染自然史状态的效能

ROC 曲线分析显示:血清抗-HBc 区别诊断免疫耐受状态及 HBeAg 阳性 CHB 的 AUC 为 0.903(95%CI:0.839~0.966),而 HBsAg 的 AUC 为 0.673(95%CI:0.556~0.791),当抗-HBc 的截断值(cut-off 值)为 3.42 log₁₀ IU/mL 时,诊断的灵敏度为 0.838,特异度为 0.791,约登指数为 0.629,阳性预测值为 0.756,阴性预测值为 0.846,见图 2。血清抗-HBc 用于区别诊断非活动携带状态及 HBeAg 阴性 CHB 的 AUC 为 0.833(95%CI:0.743~0.923),而 HBsAg 的 AUC 为 0.535(95%CI:0.408~0.662),当抗-HBc 的 cut-off 值为 3.70 log₁₀ IU/mL 时,诊断灵敏度为 0.732,特异度为 0.821,约登指数为 0.553,阳性预测值为 0.811,阴性预测值为 0.744,见图 3。

表 3 各组患者抗-HBc 与临床指标的相关性分析

组别	n	年龄(岁)		HBsAg (log ₁₀ IU/mL)		HBV DNA (log ₁₀ IU/mL)		ALT (×ULN)		AST (×ULN)		TBIL (μmol/L)		PLT (×10 ⁹ /mL)	
		r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
免疫耐受组	43	0.033	0.831	0.103	0.510	0.166	0.288	0.093	0.554	0.080	0.608	0.189	0.225	0.191	0.220
HBeAg 阳性 CHB 组	37	0.201	0.233	0.115	0.498	0.070	0.679	0.353	0.032	0.421	0.009	0.044	0.796	0.090	0.596
非活动携带组	39	0.049	0.767	0.284	0.079	-	-	0.066	0.690	0.141	0.392	0.146	0.376	0.132	0.421
HBeAg 阴性 CHB 组	41	0.190	0.235	0.136	0.395	0.343	0.028	0.458	0.003	0.495	0.001	0.074	0.645	0.066	0.682
HBeAg 阳性肝硬化组	44	0.153	0.322	0.132	0.393	0.141	0.361	0.059	0.702	0.053	0.732	0.094	0.544	0.165	0.285
HBeAg 阴性肝硬化组	46	0.061	0.689	0.017	0.909	0.125	0.408	0.049	0.745	0.065	0.666	0.030	0.844	0.079	0.604

PLT:血小板计数

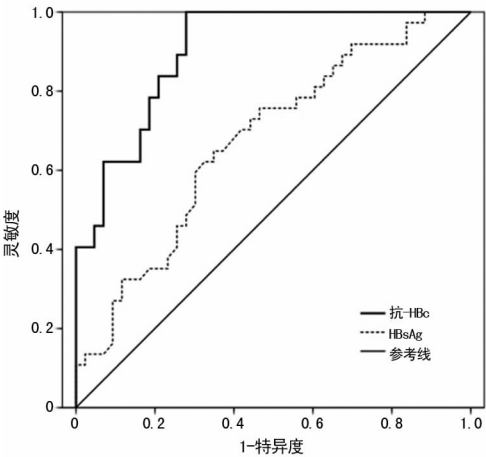


图 2 抗-HBc 及 HBsAg 区别诊断免疫耐受状态与 HBeAg 阳性 CHB 的 ROC 曲线

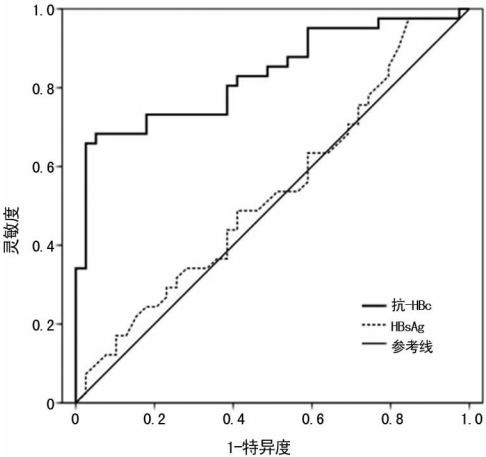


图 3 抗-HBc 及 HBsAg 用于区别诊断非活动携带状态与 HBeAg 阴性 CHB 的 ROC 曲线

3 讨 论

目前认为,慢性 HBV 感染免疫耐受状态时 HBV DNA 处于高水平复制状态,肝脏炎症轻微,此时人体对 HBV 的特异性免疫应答尚未建立,抗病毒治疗后获得 HBeAg 血清学转换的概率较低,治疗效果差^[9]。HBeAg 阳性 CHB(免疫清除)状态下,机体针对 HBV 特异性免疫应答激活,此时进行及时有效的抗病毒治疗,可显著提高临床治愈率,获得较好的疗效(HBV DNA 及 HBeAg 的快速阴转)^[10]。因此,对慢性 HBV 自然史阶段及病毒所致的肝脏特异性免疫炎症状态的准确判断有助于临床选择抗病毒治疗时机^[11]。由于 HBV 感染的致

病机制及自然史过程十分复杂,抗-HBc 在其中具有何种临床意义仍尚未完全阐明,其在 HBV 感染不同自然史阶段及 HBV 相关肝硬化患者外周循环中的表达情况的研究数据仍较少。因此,笔者通过严格筛选处于慢性 HBV 感染不同自然史阶段及肝硬化状态的患者,来探讨血清抗 HBc 定量水平在这些患者中的差异及其临床意义。

本研究显示,不同慢性 HBV 感染自然史状态的患者抗-HBc 水平存在明显差异,HBeAg 阳性 CHB 患者抗-HBc 水平最高,其次为 HBeAg 阴性 CHB、非活动携带、免疫耐受。而无论 HBeAg 情况如何,肝硬化患者抗 HBc 水平并无明显差异。同时,HBeAg 阳性 CHB 患者抗-HBc 与 ALT、AST 呈正相关,HBeAg 阴性 CHB 患者抗-HBc 与 ALT、AST 及 HBV DNA 水平也呈正相关。免疫耐受阶段患者肝组织炎症轻微,HBV DNA 处于高水平复制,几乎没有针对 HBV 的特异性免疫应答,此时抗-HBc 水平也处于较低的水平^[12]。然而当患者的免疫耐受状态被打破进入免疫清除期时,肝脏炎症激活(表现为 ALT 升高),抗-HBc 水平升高,提示宿主出现针对 HBV 的特异性免疫应答激活,此时也是积极进行抗 HBV 治疗的重要阶段^[13]。笔者既往的研究关注了不同自然史状态患者血清 HBsAg 水平的差异,结果显示 HBsAg 更多地反映 HBV 的复制情况,与宿主的肝脏炎症状态并无相关性^[14]。而相较于其他血清学标志物(如 HBsAg 及 HBeAg),抗-HBc 水平更能反映宿主针对 HBV 的免疫应答状态,并且与慢性 HBV 感染患者的肝炎活动存在相关性^[15]。如 Yuan 等^[16]的研究也显示,HBeAg 阳性或阴性的 CHB 患者抗-HBc 水平均与 ALT 呈正相关($r=0.351, P<0.01; r=0.185, P=0.008$)。而如 Li 等^[17]基于肝活检的研究深入分析了抗-HBc 与肝脏炎症状态的相关性,结果也显示抗-HBc 水平与 CHB 患者(包括 HBeAg 阳性或阴性)的 ALT 及 AST 呈正相关,而且活检显示具有轻度炎症分级($G_0\sim G_1$)的患者抗-HBc 水平也更低。这些结果与本研究相似,均提示了抗-HBc 与肝脏炎症状态的高度相关性。

虽然确定慢性 HBV 感染状态最可靠的方式是进行肝活检,但是由于活检的有创性及患者接受度不高,需要更为方便的血清学指标辅助进行诊断。本研究也分析了抗 HBc 用于区别诊断慢性 HBV 感染不同自然史状态的诊断价值。抗-HBc 单独用于区别免疫耐受状态与 HBeAg 阳性 CHB、非活动携带状态与 HBeAg 阴性 CHB 的准确度均显著高于 HBsAg 水平。如 Jia 等^[18]的研究显示,单独的抗-HBc 用于区别诊断免疫耐受状态及 HBeAg 阳性 CHB 的 AUC 可达 0.883,区别诊断非

活动携带与 HBeAg 阴性 CHB 的 AUC 可达 0.889。Song 等^[19]基于大样本慢性 HBV 感染患者队列的研究显示,免疫清除期及 HBeAg 阴性 CHB 期患者血清抗-HBc 水平要显著高于免疫耐受及非活动携带患者,且抗-HBc 水平诊断免疫激活状态的 AUC 可达 0.887,特异度及灵敏度分别为 0.852 及 0.798。这些结果也与本研究相似,提示了抗-HBc 用于确定慢性 HBV 感染时免疫状态是否激活的重要临床诊断价值。此外,Fan 等^[20]的最新研究也显示,基线抗-HBc 滴度可以单独预测接受长效干扰素(PEG IFN)及核苷类似物治疗的 CHB 患者 HBeAg 血清学转换率。HBeAg 的血清学清除及转换是慢性 HBV 感染自然史转换的重要标志,这也提示了抗-HBc 与 HBV 免疫应答状态改变的重要关系。

综上所述,血清抗-HBc 水平可用于慢性 HBV 感染自然史状态的鉴别诊断,诊断价值高于 HBsAg 水平。但是抗-HBc 水平并不能用于区别诊断不同 HBeAg 情况的肝硬化患者。同时,本研究也存在一定的不足之处,如缺少对患者的随访,没有 HBsAg、抗-HBc 等指标的动态变化观察。随着对抗-HBc 临床意义的更完善及长期随访研究的深入,相信能得到更多的证据来支持抗-HBc 用于指导临床诊断及治疗的价值。

参考文献

- [1] Han SH, Tran TT. Management of chronic hepatitis B: an overview of practice guidelines for primary care providers[J]. J Am Board Fam Med, 2015, 28(6): 822-837.
- [2] Oakes K. Hepatitis B: prevalence and pathophysiology [J]. Nurs Times, 2014, 110(7): 12-16.
- [3] Wu JF, Chang MH. Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life - the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts [J]. J Biomed Sci, 2015, 22: 92.
- [4] Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference [J]. J Hepatol, 2015, 63(5): 1238-1253.
- [5] Liu Z, Que S, Xu J, et al. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review [J]. Int J Med Sci, 2014, 11(9): 925-935.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection [J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年最新版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [8] 科技部十二五重大专项联合课题组专家. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理

- [J]. 中华消化杂志, 2014, 30(2): 42-52.
- [9] Martin P, Lau DT, Nguyen MH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2015 update [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(12): 2071-2087.
- [10] Zoulim F, Lebossé F, Levrero M. Current treatments for chronic hepatitis B virus infections [J]. Curr Opin Virol, 2016, 18: 109-116.
- [11] You CR, Lee SW, Jang JW, et al. Update on hepatitis B virus infection [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37): 13293-13305.
- [12] Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection [J]. Gut, 2012, 61: i16-i17.
- [13] Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management [J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1407-1417.
- [14] 曹鸿挺, 洪俊强, 罗海波, 等. 慢性 HBV 感染不同状态下 HBsAg 定量的临床意义 [J]. 医学研究杂志, 2015, 44(4): 142-145.
- [15] Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2008, 2(4): 553-562.
- [16] Yuan Q, Song LW, Cavallone D, et al. Total hepatitis B core antigen antibody, a quantitative non-invasive marker of hepatitis B virus induced liver disease [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130209.
- [17] Li MR, Lu JH, Ye LH, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level is associated with inflammatory activity in treatment-naïve chronic hepatitis B patients [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(34): e4422.
- [18] Jia W, Song LW, Fang YQ, et al. Antibody to hepatitis B core antigen levels in the natural history of chronic hepatitis B: a prospective observational study [J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(29): e322.
- [19] Song LW, Liu PG, Liu CJ, et al. Quantitative hepatitis B core antibody levels in the natural history of hepatitis B virus infection [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(2): 197-203.
- [20] Fan R, Sun J, Yuan Q, et al. Baseline quantitative hepatitis B core antibody titre alone strongly predicts HBeAg seroconversion across chronic hepatitis B patients treated with peginterferon or nucleos(t)ide analogues [J]. Gut, 2016, 65(2): 313-320.

(收稿日期: 2017-01-18 修回日期: 2017-03-16)