

# HBsAg 和 HBeAg 定量检测的临床应用及意义

李海

作者单位:300162 天津市,武警后勤学院附属医院消化二科/肝胆胰脾中心

**【摘要】** HBsAg 和 HBeAg 定量检测越来越广泛的应用于临床。最近研究表明,这种定量检测不仅是一种方法学的进步,还能够指导慢性乙型肝炎患者预后及治疗,且一些基础和临床研究表明,这些抗原检测具有重要的临床意义,本文综述近年来此方面的重要进展并初步提出以后的研究方向。

**【关键词】** 乙型肝炎病毒表面抗原;乙型肝炎病毒 e 抗原;慢性乙型肝炎;定量检测

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2014.04.014

在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的感染自然史过程中,乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)及 e 抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)在不同阶段有不同的表现,这些抗原的出现与消失均影响患者的临床治疗和预后,因此,目前我国的慢性乙型肝炎防治指南将慢性乙型肝炎分为 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎<sup>[1]</sup>。而基础研究提示,无论是 HBsAg 还是 HBeAg 均与慢性乙型肝炎的发病机理相关,因此其在乙型肝炎的诊断及治疗中均有较重要作用。近年来,HBsAg 和 HBeAg 定量检测已经较广泛的应用于临床,和定性检测相比,这些定量检测结果表明,HBV 的两种抗原的变化与机体的免疫状态、患者预后及疗效评价均有密切关系。

## 1 HBsAg 定量检测的临床意义

目前,临床应用的 HBsAg 的定量检测多采用化学发光微粒子免疫技术(雅培公司 Architect 或 Axym, 罗氏公司的 RHBsAg II 定量检测),其检测范围为 0.05~250 IU/mL,经过标准稀释或者自动稀释可以达到 125 000 IU/mL。

基础研究<sup>[2,3]</sup>表明,HBsAg 数量与 HBV 的聚合环状共价 DNA(cccDNA)相关,其动态变化可在一定程度上说明病毒在体内的活跃程度,而且其与肝脏纤维化程度相关。更多的临床研究还是聚焦于此项检测对 HBV 感染患者治疗的疗效评价及自然史变化。

早期的一项队列研究<sup>[4]</sup>评价了 48 例接受聚乙二醇干扰素治疗的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者(治疗 48 w,停药后再观察 48 w)的 HBsAg 定量检测结果。如果治疗后患者 HBV DNA 转阴,停药后仍然有反弹情况,而且 DNA 水平降低程度无法区分反弹组和持续应答组,则 HBsAg 水平下降可作为预测患者发生持续病毒应答的指标。治疗 12 w 时,

HBsAg 下降 0.5 log IU/mL 的阳性预测值为 89%、阴性预测值为 90%,治疗 24 w 时 HBsAg 下降 1 log IU/mL 的阳性预测值为 92%、阴性预测值为 97%;而且通过对 3 例 HBsAg 阴转患者的分析发现,HBsAg 的下降和 HBV DNA 阴转的关系并不密切。

一项自然史研究<sup>[5]</sup>纳入了 2491 例 HBeAg 阴性的非肝硬化的慢性 HBV 感染者,对其 HBsAg 的转阴影响因素进行前瞻性研究观察,发现基线时的 HBsAg 定量水平可预测此类患者 HBsAg 的阴转。如果基线时 HBsAg 定量水平小于 100 IU/mL,则出现 HBsAg 阴转的相对危险度值为 10.96,如果联合 HBV DNA 阴性的话,则预测患者 5 年和 10 年 HBsAg 清除率的准确度分别为 89%和 84%。这项研究说明了 HBsAg 定量对于没有进行抗病毒治疗患者的预后判断具有一定作用。

对于治疗期患者,一项研究<sup>[6]</sup>纳入了 59 例 HBV 合并 HIV 感染患者,其中 36 例 HBeAg 阳性,23 例 HBeAg 阴性。研究观察抗病毒治疗后哪些因素影响 HBsAg 转阴,最终只有 HBsAg 定量是强烈预测 HBsAg 阴转的因素。这项研究表明,对于抗 HBV 治疗患者,HBsAg 定量是预测 HBsAg 血清学转换的重要指标。还有一项研究<sup>[7]</sup>对 20 例应用替诺福韦治疗的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者进行观察,同样发现 HBsAg 定量是 HBeAg 血清转换的重要预测指标。

过去认为 HBsAg 与慢性乙型肝炎的病情并无明显相关,最近一项研究<sup>[3]</sup>表明,如果用氨基比林呼气试验联合 HBsAg 定量检测,与肝脏纤维化程度呈正相关,该研究主要避免了不同患者残余肝细胞不同的误差,经过计算,其判断肝纤维化准确度高达 90%以上。而基础实验<sup>[8]</sup>也表明,HBV 确实能激活肝脏巨噬细胞,影响纤维化细胞,并产生相关的促纤维

化细胞因子。此外,还有一些学者<sup>[9]</sup>认为,与 HBV DNA 水平相比,HBsAg 定量检测能更好地反映肝内 cccDNA 水平,而后者的清除主要是通过细胞免疫来实现的。

目前的研究表明,HBsAg 的定量检测在判断患者治疗预后及自然史预后方面均有优势,并且与患者疾病进展程度相关,能更好地代替肝脏细胞内 HBV 复制水平。因此,HBsAg 定量检测不仅是一个治疗效果的监测指标,也是对于未治疗的 HBV 感染患者预后判断的良好指标。

## 2 HBeAg 定量检测的临床意义

HBeAg 在慢性乙型肝炎发病中有重要作用,其与免疫系统的相互作用使得 HBV 更容易在肝脏存活并复制。最近一项基础研究<sup>[10]</sup>表明,HBeAg 可干扰体内树突状细胞的功能,此外 HBeAg 还有可能干扰 T 细胞功能<sup>[11-13]</sup>。在慢性乙型肝炎患者的自然史中,HBeAg 消失是最重要的一项变化,因为随着 HBeAg 的减少,病毒在被免疫系统清除的同时会引起肝脏炎症发生<sup>[14]</sup>。我国的慢性乙型肝炎指南也将慢性乙型肝炎患者按照 HBeAg 阴性与否进行分类,因此,与 HBsAg 一样,HBeAg 也是 HBV 感染中重要的病毒标志物<sup>[15]</sup>。

目前,HBeAg 定量检测并没有完全统一的国际单位,文献中采用最多的检测方法主要为微粒子酶免疫分析技术,使用的单位为 PEIU/mL (Paul Ehrlich Institute Unit),这种方法检测范围为 0.15~200 PEIU/mL,也可以进行稀释检测<sup>[16]</sup>。罗氏检测方法可以通过公式换算而获得 PEIU/mL 的定量指标。两种方法检测结果基本一致<sup>[17]</sup>。

对 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者的观察研究<sup>[18]</sup>发现,HBeAg 定量能较准确的预测自发性 HBeAg 血清转换。还有一项研究<sup>[19]</sup>表明,如果采用恩替卡韦治疗患者 HBeAg 小于 100 PEIU/mL,且 HBV DNA 小于 1000 IU/mL,若换用长效干扰素治疗,则在治疗 48 w 后 HBsAg 转阴率增加至 8.5%,而 HBeAg 血清学转换率也会达 14.9%,而没有换药患者仅有 6.7% HBeAg 血清转换率和 0.0% 的 HBsAg 血清转阴率。

早期一项研究<sup>[20]</sup>表明,HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者,其 HBeAg 定量低于 31 PEIU/mL 者,在采用聚乙二醇干扰素治疗后有 54% 达到 HBeAg 血清学转换,而 HBeAg 定量大于 1294 PEIU/mL 者,在治疗后有 24% 达到 HBeAg 血清学转换,提示基线 HBeAg 定量可预测治疗效果;如 12 w 时 HBeAg 定量小于 10 PEIU/mL,有 53% 的患者达到 HBeAg 血清学转换,而此时大于 100 PEIU/mL 仅有 10% 的 HBeAg 血清转换应答;较低的 HBeAg 定量患者阳性预测值为 51%,较高的 HBeAg 定量患者阴性预测值为 96%。在预测 HBeAg 转换疗效时,HBeAg 定量的准确性高于 HBV DNA,因此在治疗前、治疗中进行 HBeAg 定量检测,可预测疗效并优化治疗方案,即所谓干扰素应用中的“应答指导的治疗”。但是这种预测作用会受到病毒前 C 区变异的影响,因此有必要检测病毒

变异,在除外病毒变异的情况下,HBeAg 定量会更好地评估患者的预后<sup>[21]</sup>。

总之,随着 HBsAg 和 HBeAg 定量检测技术的广泛应用,我们对这两种抗原的基础及临床作用认识更加清楚一些,但还有一些问题需要进一步研究,比如两种抗原之间的相互作用及病毒抗原如何导致疾病进展等将通过进一步基础及临床研究来回答。

## 3 参考文献

- 1 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). 中华肝脏病杂志, 2011, 19: 13-24.
- 2 Lei JH, Yang X, Luo HY, et al. Serum HBsAg concentration and HBV replication level in hepatitis B patients with positive serum HBsAg and HBeAg. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2006, 31: 548-551.
- 3 Hong MZ, Huang WQ, Min F, et al. Enhanced HBsAg synthesis correlates with increased severity of fibrosis in chronic hepatitis B patients. PLoS One, 2014, 9: e87344.
- 4 Mouchari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. Hepatology, 2009, 49: 1151-1157.
- 5 Liu J, Lee MH, Batrla-Utermann R, et al. A predictive scoring system for the seroclearance of HBsAg in HBeAg-seronegative chronic hepatitis B patients with genotype B or C infection. J Hepatol, 2013, 58: 853-860.
- 6 Strassl R, Reiberger T, Honsig C, et al. Viral determinants predicting hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroclearance in HIV-/HBV-coinfected patients. J Viral Hepat, 2014, 21: 508-516.
- 7 Yang J, Chen J, Ye P, et al. HBsAg as an important predictor of HBeAg seroconversion following antiviral treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. J Transl Med, 2014, 12: 183.
- 8 Li H, Zheng HW, Chen H, et al. Hepatitis B virus particles preferably induce Kupffer cells to produce TGF-beta1 over pro-inflammatory cytokines. Dig Liver Dis, 2012, 44: 328-333.
- 9 贾继东, 李海. HBsAg 和 HBV e 抗原定量检测的临床意义. 中华检验医学杂志, 2009, 32: 965-966.
- 10 Hatipoglu I, Ercan D, Acilan C, et al. Hepatitis B virus e antigen (HBeAg) may have a negative effect on dendritic cell generation. Immunobiology, 2014, 219: 944-949.
- 11 Han Y, Li J, Jiang L, et al. Regulation of B7-H1 expression on peripheral monocytes and IFN-gamma secretion in T lymphocytes by HBeAg. Cell Immunol, 2013, 283: 25-30.
- 12 Ciupe SM, Hews S. Mathematical models of e-antigen mediated immune tolerance and activation following prenatal HBV infection. PLoS

- One, 2012, 7: e39591.
- 13 Purvina M, Hoste A, Rossignol JM, et al. Human hepatitis B viral e antigen and its precursor P20 inhibit T lymphocyte proliferation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417: 1310-1315.
- 14 李海, 贾继东. 2010 版《慢性乙型肝炎防治指南》解读——慢性乙型肝炎治疗目标和适应证. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27: 791-793.
- 15 Ratsch BA, Bock CT. Viral evolution in chronic hepatitis B: a branched way to HBeAg seroconversion and disease progression. *Gut*, 2013, 62: 1242-1243.
- 16 魏来, 杨瑞锋. 乙型肝炎病毒 e 抗原定量检测的发展和意义. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19: 806-808.
- 17 Maylin S, Boyd A, Martinot-Peignoux M, et al. Quantification of hepatitis Be antigen between Elecsys HBeAg and Architect HBeAg assays among patients infected with hepatitis B virus. *J Clin Virol*, 2013, 56: 306-311.
- 18 Song C, Rao H, Feng B, et al. Prediction of spontaneous HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients during the immune clearance phase. *J Med Virol*, 2014, 86: 1838-1844.
- 19 Ning Q, Han M, Sun Y, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol*, 2014, 61: 777-784.
- 20 Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008, 47: 428-434.
- 21 Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zwang L, et al. Hepatitis B e antigen levels and response to peginterferon: influence of precore and basal core promoter mutants. *Antiviral Res*, 2013, 97: 312-317.

(收稿日期: 2014-10-17)

(本文编辑: 陈淑莲)

## 2015(第二届)移动医疗健康峰会

近年来,智能手机和平板电脑的不断普及,无线网络、移动通讯的发展促进了移动医疗的爆发。在医疗与健康服务领域,移动化的趋势正处在高速发展的关键时期。医疗与健康服务的移动化,将成为未来几年医疗机构与健康服务机构的重点工作并被寄予厚望。

医疗设备正逐渐从“可携式”发展为“可穿戴式”,这意味着医疗设备能被长期、连续地使用。各种各样的医疗移动应用被创造出来,给予了医疗与健康服务行业更高效率与发展。但是,移动医疗也面临一些问题,包括监管层面的和实际应用层面的问题。

2015 移动医疗健康峰会围绕医疗大数据、云计算、远程医疗、临床数据库、家庭保健数字化领域,从政策方向、行业趋势、投融资对接层面展开深入探讨,以期为医院信息科、软硬件供应商、医疗保健人员、创业者及新技术从业者间架起充分沟通的桥梁。本次峰会将邀请诸多媒体到场,同时将设立移动医疗产品体验区和展示区,并开展项目路演活动。

### 1 会议主题

**1.1 商业模式的创新与颠覆** 可穿戴设备和智能硬件的新型商业模式;移动医疗从星星之火向燎原之势转换时新的商业契机;医院医疗大数据管理的全新商业模式;电子病历的全新价值。

**1.2 医疗大数据的诠释** 家庭保健移动应用的数据解析;智能预诊和便携式终端数据的利用;慢性病管理的移动数据;临床知识库与移动医疗应用。

**1.3 监管与安全** 移动医疗与医疗安全的争论;移动医疗的监管与突破;传统医疗机构移动化和移动医疗机构传统化面临的挑战;三甲医院如何看移动医疗。

**1.4 BAT 给移动医疗带来的冲击与机会** 跨界所带来的移动医疗竞争态势的改变;挂号、云医院及区域医联;健康管理与移动应用;医院的院前、院中到院后的移动化。

### 2 会议时间与地点

会议时间: 2015 年 3 月 19 日至 2015 年 3 月 20 日

会议地点: 中国北京

### 3 联系方式

联系人: 左春霞

E-mail: chunxia.zuo@bioon.com

电话: 021-64879183-625

手机: 18616328632

传真: 021-64879221

地址: 上海市徐汇区中山西路 2020 号华宜大厦 1 号楼 801 室(200235)