

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.02.016

引用格式: 龚敏莉, 罗微, 毕月. 血清低水平乙肝病毒表面抗原的临床意义分析[J]. 巴楚医学, 2024, 7(2): 86-91.

血清低水平乙肝病毒表面抗原的临床意义分析

龚敏莉¹ 罗微² 毕月¹

(1. 宁波市镇海区人民医院 医学检验科, 浙江 宁波 315200; 2. 天津医科大学总医院 医学检验科, 天津 300052)

摘要: **目的:** 探讨血清中低水平乙肝病毒表面抗原(HBsAg)与乙肝病毒(HBV)DNA 载量及肝功能指标的关系。**方法:** 选取 2020 年 6 月—2021 年 12 月在宁波市镇海区人民医院就诊的低水平 HBsAg 患者 408 例, 检测所有纳入患者的乙肝病毒表面抗体(抗-HBs)、乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)、乙肝病毒 e 抗体(抗-HBe)及乙肝病毒核心抗体(抗-HBc)、HBV DNA 载量检测及相关肝功能指标。**结果:** 408 例低水平 HBsAg 患者中, 抗-HBe 和抗-HBc 均为阳性, 且抗-HBs 和 HBeAg 均为阴性的患者占比最高, 共 360 例(88.24%); HBV DNA 阳性共 82 例(20.10%), 不同浓度 HBsAg 患者 HBV DNA 阳性率差异有统计学意义($P=0.041$), HBsAg 浓度在 31~40 COI 时, HBV DNA 的阳性率最高(30.00%); 不同浓度 HBsAg 时 HBV DNA 载量差异无统计学意义($P>0.05$); 不同浓度 HBsAg 及 HBV DNA 对应的肝功能检测结果差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论:** 低水平 HBsAg 患者中, 抗-HBe 和抗-HBc 均为阳性, 且抗-HBs 和 HBeAg 均为阴性的患者占比最高; HBsAg 浓度不同时, HBV DNA 阳性率也不同, 但并不影响 HBV DNA 载量; HBsAg 浓度及 HBV DNA 载量不同并不影响患者的肝功能。

关键词: 乙肝病毒; 乙肝病毒表面抗原; HBV DNA 载量; 肝功能

中图分类号: R512.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)02-0086-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Clinical Significance of Low Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen

Gong Minli¹ Luo Wei² Bi Yue¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Ningbo Zhenhai People's Hospital Group, Ningbo 315200, China; 2. Department of Clinical Laboratory General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between low level of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) in serum, HBV DNA load and liver function index. **Methods:** A total of 408 patients with low level HBsAg treated in Zhenhai District People's Hospital of Ningbo City from June 2020 to December 2021 were selected. Hepatitis B virus surface antibody (anti-HBs), hepatitis B virus e antigen (HBeAg), hepatitis B virus e antibody (anti-HBe) and hepatitis B virus core antibody (anti-HBc), HBV DNA load and liver function indicators were detected in all enrolled patients. **Results:** Among 408 patients with low level HBsAg, patients with positive anti-HBe and anti-HBc, and negative anti-HBs and HBeAg, accounted for the highest proportion (88.24%). A total of 82 cases (20.10%) were HBV DNA positive, and there was a significant difference in HBV DNA positive rate at different concentrations of HBsAg ($P=0.041$). When HBsAg

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(No: 2019KY627); 宁波市镇海区公益类项目(No: 2019S003)

作者简介: 龚敏莉, 女, 主任技师, 主要从事传染病免疫学的临床检验研究。E-mail: gmlzhqrmmy@163.com

通信作者: 毕月, 女, 主治医师, 主要从事病原微生物学及感染性疾病的诊断和研究。E-mail: bi-yue@live.cn

concentration was between 31 and 40 COI, the HBV DNA positive rate was the highest (30.00%). There was no significant difference in HBV DNA load among different concentrations of HBsAg ($P>0.05$). There was no significant difference in liver function of different concentrations of HBsAg and HBV DNA (both $P>0.05$). **Conclusion:** In patients with low level HBsAg, the proportion of patients with positive anti-HBe/anti-HBc and negative anti-HBs/HBeAg is the highest. The positive rate of HBV DNA varies with different concentration of HBsAg, but it has no impact on HBV DNA load. HBsAg concentration and HBV DNA load have no impact on the liver function of low level HBsAg patients.

Keywords hepatitis B virus (HBV); hepatitis B virus surface antigen (HBsAg); HBV DNA load; liver function

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染肝脏引起的疾病,是影响患者健康的重要问题。它能引起慢性感染,增加肝硬化和肝癌的发生风险^[1]。乙肝表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)是乙肝病毒感染的主要标志物之一,是评估抗 HBV 疗效及输血安全的重要指标。影响 HBsAg 表达的因素主要分为内源性和外源性,内源性和宿主免疫相关,外源性主要和接种疫苗及抗病毒治疗相关^[2-3]。HBsAg 存在于乙肝病毒外壳上,只具有抗原性,无传染性。当患者 HBsAg 阳性时,表明其可能感染了乙肝病毒。HBsAg 水平变化对于乙肝抗病毒治疗的评估有重要意义,HBV DNA 载量是反映 HBV 存在、复制及传染性的可靠指标^[4-5]。HBsAg 与 HBV DNA 载量之间的关系可以准确诊断患者的感染情况,对乙型肝炎的临床诊断、疗效观察和预后判断起到一定的作用^[6-7]。

低水平 HBsAg 人群体内 HBV 的感染情况及治疗方案是近年来的研究热点。低水平 HBsAg 是指用化学发光法检测血清中 HBsAg 定量截止指数(cut index, COI)值的水平在 1~50,即可认定其 HBsAg 呈低水平,临床上也称“灰区”^[8]。HBV 不会直接造成肝细胞损伤,但其进入体内后会引发机体的免疫应答,导致肝细胞损伤。血清肝功能检测可有效评估肝脏损伤程度,其中总胆红素(total bilirubin, TBIL)和直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)可反映肝脏的代谢功能;天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)存在于肝细胞线粒体内,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)主要存在于肝细胞的胞浆中,ALT 和 AST 的升高可表明肝脏存在炎症^[9-10]。研究表明^[11],在 HBsAg 低水平人群中,可检测出 HBV DNA 的低复制,具有一定传染性。因此,对 HBsAg 低水平与 HBV DNA 载量及肝功能指标的相关性进行研究,可全面评估低水平 HBsAg 患者的 HBV DNA 载量和肝损伤情况,为有效

清除 HBV 感染及预防 HBV 传播提供理论依据。本研究旨在探讨低水平 HBsAg 的临床意义。

1 研究方法

1.1 研究对象

本次研究对象为 2020 年 6 月—2021 年 12 月期间前往宁波市镇海区人民医院进行乙型肝炎病毒定量检测的患者。本项目已获取本院医学伦理委员会的批准(No:2019002),且项目中的患者均自愿参加本次的研究,并签署了知情同意书。

纳入标准:①乙型肝炎病毒定量检测中,HBsAg 水平在 1~50 COI 的患者;②临床资料完善。

排除标准:①合并感染嗜肝病毒(甲型、丙型、丁型和戊型肝炎病毒)、疱疹病毒(Epstein-Barr virus, EBV)及巨细胞病毒;②日本血吸虫病肝病,非酒精性/代谢性脂肪性肝病(脂肪变性 $>20\%$);③药物性肝损伤;④过量饮酒(相当于乙醇,男性 >6 g/d,女性 >1 g/d);⑤合并自身免疫性疾病、内分泌和代谢系统疾病、胆结石和胆管结石、肝肿瘤和失代偿性肝病。

1.2 检测方法

肝功能检测:所有受试者均空腹 10 h 以上,采血测定肝功能相关指标,包括 ALT、AST、TBIL、DBIL、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)。肝功能检测采用贝克曼 AU5800 全自动生化免疫流水线,试剂为原装配套试剂。

乙肝五项检测:采用罗氏 E411 全自动电化学发光免疫分析仪,试剂为原装配套试剂,试剂质控均在控,HBsAg >1.0 COI 时判定为阳性,所有结果均经过复检。检测项目包括:HBsAg、乙肝病毒表面抗体(抗-HBs)、乙肝病毒 e 抗原(HBeAg)、乙肝病毒 e 抗

体(抗-HBe)及乙肝病毒核心抗体(抗-HBc)。

血清 HBV DNA 载量检测:采用美国安捷伦 MX3000P 实时荧光定量 (quantitative real-time, PCR)仪,试剂购于湖南圣湘生物科技有限公司,应用 qPCR 法,核酸拷贝数>30 IU/mL 为阳性。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 进行数据统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验和单因素方差分析。比较不同浓度 HBsAg 下的 HBV DNA 阳性率、HBV DNA 载量及肝功能情况,采用单因素方差分析并进行趋势性检验;计数资料以 *n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 低水平 HBsAg 患者的乙肝五项检测结果

408 例患者中男性 243 例,女性 165 例,平均年龄为 38 ± 3.74 岁。低水平 HBsAg 患者 5 项 HBV 血清标志物共存在 7 种模式,分别记为 A、B、C、D、E、F、G,见表 1。低水平 HBsAg 患者的血清标志物以 D 模式为主:HBsAg、抗-HBe 及抗-HBc 阳性,占 88.24%;其次为 F 模式:HBsAg、抗-HBs、抗-HBe 及抗-HBc 阳性,占 5.64%;HBsAg 和抗-HBc 同时阳性(B+C+D+E+F+G)占 98.53%,HBsAg 和抗-HBs 同时阳性(E+F+G)占 6.86%,见表 1。

2.2 低水平 HBsAg 患者 HBV DNA 阳性率分析

408 例低水平 HBsAg 患者中 HBV DNA 阳性有 82 例(20.10%)。不同浓度 HBsAg 患者 HBV DNA 阳性检出率,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.301$, $P = 0.038$);不同浓度 HBsAg 患者 HBV DNA 载量无明显差异($P > 0.05$),见表 2。

表 3 408 例低水平 HBsAg 患者的肝功能检测结果分析($\bar{x} \pm s$)

HBsAg 浓度 (COI)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	ADA (U/L)
1~10(<i>n</i> =198)	26.03±23.23	26.16±16.47	14.89±7.09	3.06±2.68	80.00±28.56	36.59±55.73	9.58±4.03
11~20(<i>n</i> =79)	26.09±23.10	28.87±18.94	15.40±9.42	3.78±6.29	77.90±26.05	35.32±34.38	10.46±4.67
21~30(<i>n</i> =58)	25.97±18.41	25.00±10.12	16.89±8.57	3.22±1.80	84.29±32.84	33.28±31.88	9.99±6.93
31~40(<i>n</i> =40)	19.53±9.23	22.98±8.77	15.48±8.40	3.00±1.99	75.63±29.26	27.00±21.12	9.02±3.45
41~50(<i>n</i> =33)	30.21±21.01	28.67±14.60	14.93±6.58	3.16±1.59	77.18±42.24	55.88±75.17	10.15±3.97
<i>F</i>	0.029	0.040	0.510	0.185	0.204	0.538	0.047
<i>P</i>	0.864	0.841	0.476	0.667	0.652	0.464	0.829

注:HBsAg:乙肝病毒表面抗原;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;DBIL:直接胆红素;ALP:碱性磷酸酶;GGT:谷氨酰转氨酶;ADA:腺苷脱氨酶

表 1 低水平 HBsAg 患者 5 项 HBV 血清标志物检测结果[*n*(%)]

模式	HBsAg	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc	<i>n</i> (%)
A	+	-	-	-	-	6(1.47)
B	+	-	-	-	+	11(2.70)
C	+	-	+	-	+	3(0.73)
D	+	-	-	+	+	360(88.24)
E	+	+	+	-	+	4(0.98)
F	+	+	-	+	+	23(5.64)
G	+	+	+	+	+	1(0.24)
合计						408(100)

注:HBsAg:乙肝病毒表面抗原;抗-HBs:乙肝病毒表面抗体;HBeAg:乙肝病毒 e 抗原;抗-HBe:乙肝病毒 e 抗体;抗-HBc:乙肝病毒核心抗体

表 2 408 例低水平 HBsAg 患者的 HBV DNA 阳性率分析[*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

HBsAg 浓度 (COI)	HBV DNA 阳性 (<i>n</i> =82)	HBV DNA 载量 (IU/mL)
1~10(<i>n</i> =198)	28(14.14)	300.00±332.71
11~20(<i>n</i> =79)	22(27.85)	320.67±282.15
21~30(<i>n</i> =58)	13(22.41)	1 950.34±5 830.20
31~40(<i>n</i> =40)	12(30.00)	336.61±309.10
41~50(<i>n</i> =33)	7(21.21)	402.85±868.23
<i>F</i> / χ^2	4.301	0.479
<i>P</i>	0.038	0.491

注:HBsAg:乙肝病毒表面抗原

2.3 不同 HBsAg 浓度与肝功能检测结果分析

比较低水平 HBsAg 患者中,不同 HBsAg 浓度时的肝功能指标,结果发现,ALT、AST、TBIL、DBIL、ALP、GGT、ADA 在不同 HBsAg 浓度时差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

2.4 HBV DNA 载量与肝功能检测结果分析

以 30 IU/mL 的 HBV DNA 载量为界限,将纳入的低水平 HBsAg 患者分为两组,即 HBV DNA 载量 ≤ 30 IU/mL 组 ($n = 326$) 和 HBV DNA 载量 > 30 IU/mL 组 ($n = 82$)。

比较两组患者的肝功能,结果发现,ALT、AST、TBIL、DBIL、ALP、GGT 及 ADA 在不同 HBV DNA 载量间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 4。

表 4 不同 HBV DNA 载量患者肝功能检测结果分析($\bar{x} \pm s$)

肝功能 相关指标	HBV DNA 载量(≤ 30 IU/mL) ($n = 326$)	HBV DNA 载量(> 30 IU/mL) ($n = 82$)	<i>t</i>	<i>P</i>
ALT(U/L)	24.75 \pm 21.26	29.62 \pm 21.79	-1.85	0.066
AST(U/L)	25.97 \pm 15.24	28.16 \pm 16.68	-1.14	0.255
TBIL(μ mol/L)	15.03 \pm 7.15	16.55 \pm 10.28	-1.57	0.118
DBIL(μ mol/L)	3.14 \pm 3.36	3.53 \pm 3.95	-0.89	0.372
ALP(U/L)	79.35 \pm 31.57	80.32 \pm 23.32	-0.26	0.796
GGT(U/L)	35.43 \pm 50.75	40.73 \pm 41.30	-0.88	0.381
ADA(U/L)	9.74 \pm 4.64	10.05 \pm 4.57	-0.56	0.579

注:ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;DBIL:直接胆红素;ALP:碱性磷酸酶;GGT:谷氨酰转肽酶;ADA:腺苷脱氨酶

3 结论

HBsAg 是最直接和主要的 HBV 感染证据,同时是评估 HBV 感染患者治疗效果的重要参考指标^[12-13]。通过对 HBsAg 的检测可以了解 HBV 所处的感染阶段^[14-15]。血清中 HBsAg 的低表达水平是病毒复制与宿主清除之间相对稳定和复杂的动态平衡^[16]。其中,宿主免疫系统功能障碍和免疫耐受的发展被认为是形成持续低水平 HBsAg 的关键因素,已成为 HBV 治疗的研究热点和突破点。宿主免疫系统是影响 HBV 感染预后的重要因素,宿主血清中持续低水平的 HBsAg 可能不会刺激宿主产生免疫反应或仅由刺激产生弱反应。长期无反应或低反应状态可能导致宿主对持续低水平的 HBsAg 表达形成免疫耐受性,因此很难通过体液免疫或细胞免疫完全消除 HBV^[16-18]。

在临床实践中,采用电化学发光法对患者进行 HBsAg 检测,当 HBsAg 呈弱反应时即为低水平^[2],无论是患者还是临床医生对这种低水平的结果都存在一定困惑。在本研究中,检测 408 例低水平 HBsAg 患者的 5 项 HBV 血清标志物,结果发现患者以 HBsAg、抗-HBe、抗-HBc 阳性的模式为主占 88.24%,HBsAg 和抗-HBc 同时存在占 98.53%。研究指出,患者服用抗病毒药物、注射乙肝疫苗或者乙肝免疫球蛋白可使 HBV 的 S 区发生基因变异,变异株产生的 HBsAg 可以逃避抗-HBs 的中和作用,出现 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性。Kirdar 等^[19]发现,一些接受干

扰素治疗的慢性 HBV 感染患者在 HBV pol/S 基因中具有耐药突变。HBV 的这种适应性变异导致病毒对机体免疫耐受,从而使宿主无法从血清中去除低水平的 HBsAg。此外,疫苗诱导的 HBsAg 突变体增加也使得病毒获得免疫逃逸,增加发病率,这些突变使 HBV 感染管理和筛查更加复杂。陈妍等^[20]也认为,对于 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性这一现象,主要是不同亚型的 HBV 重叠感染所造成^[19-21]。本研究发现,HBsAg 与抗-HBc 几乎同时出现(98.5%),临床上若发现患者低水平 HBsAg 时,可结合参考抗-HBc 结果,当抗-HBc 阴性时,可以考虑假阳性^[21-23]。

传统认为 HBsAg 水平可反映 HBV DNA 载量^[22]。在 HBV 感染人群中存在着血清 HBsAg 低水平的现象,这并不意味着 HBV 在人体内的复制水平低或不复制^[23]。由表 2 可发现,在低水平 HBsAg 患者中 HBV DNA 的阳性率可达 20.18%,表明低水平 HBsAg 患者中存在部分高水平复制状态的病毒感染情况。根据 HBsAg 浓度分组,结果显示 HBsAg 浓度在 31~40 COI 时,HBV DNA 的检出率最高为 30%,而不是浓度相对较高的 41~50 COI 的分组,我们分析其原因可能与检测 HBsAg 方法学的局限性有关。采用的电化学发光法虽然有检测灵敏度高、速度快及稳定性强等特点,但是对于低水平区域内的检测具有一定的局限性。另外也有研究指出在 HBV 感染的不同阶段,两者不一定始终呈现出正相关性^[23-24]。因此,对于 HBsAg 检测呈低水平的患者,建议进一步进行 HBV DNA 载量检测,防止漏检。

慢性 HBV 感染持续存在和发病的病毒学机制尚未彻底阐明^[25],目前有研究认为在 HBV 复制率高的患者中,其复制率与肝功能的异常程度呈正相关^[25-26]。中至高水平的 HBsAg 和 HBeAg 通过抑制对 HBV 的免疫应答,保证慢性 HBV 感染的持续性,而低至中等水平的 HBV DNA 载量和 HBeAg 通过激活对 HBV 的免疫应答,导致慢性 HBV 感染的发作^[27-28]。在 HBeAg 阳性的慢性 HBV 感染患者中,非活动性肝炎不仅与高水平的 HBV 复制有关,而且也与低水平复制有关^[28-29]。HBV 复制水平低时,患者属于“免疫激活”阶段的“短暂性不活动”,表现为血清生化异常不显著,无局限性肝脏组织学改变^[30]。本研究发现,低水平 HBsAg 阳性患者的 HBsAg 浓度不同、HBV DNA 载量不同与肝功能检测指标之间没有明显的相关性,这可能是患者体内没有发生肝细胞病变,而是病毒开始复制和感染激发了机体的免疫反应,这种情况在非活动性肝炎中比较常见^[31-32]。肝功能正常的低水平 HBsAg 患者可能处于肝炎的非活动期,进一步检测患者血清中 HBV DNA 载量十分必要。

目前许多治疗方案以提高 HBsAg 血清清除率为目标,当同时感染 HBV 和其他病毒时,身体的免疫状态变得更加复杂。在某些情况下,合并感染可提高 HBsAg 的血清清除率,但持续低水平表达 HBsAg 的发病机制还不明确^[33-34]。HBV 的五项血清标志物反映人体对 HBV 的免疫反应状态^[35],不能直接反映 HBV 患者体内的复制情况,也不能作为判断患者是否具有传染性的直接依据,而 HBV DNA 载量是判断病毒复制活跃程度和具有传染性的直接可靠依据。

本研究存在一定缺陷,如未采取多种方法检测血清 HBsAg 水平,以排除假阳性。总之,低水平 HBsAg 患者中,抗-HBe 和抗-HBc 均为阳性,且抗-HBs 和 HBeAg 均为阴性的患者占比最高;HBsAg 浓度不同时,HBV DNA 阳性率也不同,但并不影响 HBV DNA 载量;HBsAg 浓度及 HBV DNA 载量不同并不影响患者的肝功能。

参考文献:

[1] 孙杰,俞建平,顾思铭,等.血清 γ -干扰素、白细胞介素-33与慢性乙型肝炎患者HBV-DNA载量的相关性[J].中国卫生检验杂志,2022,32(23):2892-2895.

[2] 王童,成军.慢性HBV感染者HBsAg低水平表达形成机制的研究进展[J].临床检验杂志,2019,37(10):768-772.

[3] Ma H, Yan Q Z, Ma J R, et al. Overview of the immunological mechanisms in hepatitis B virus reactivation: Implications for disease progression and management strategies[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(10): 1295-1312.

[4] Tang X, Yang L, Zhang P L, et al. Occult hepatitis B virus infection is associated with Chinese patients' liver fibrosis[J]. J Infect Dis, 2023: 140.

[5] Zhang Z Q, Lu W, Zeng D, et al. Quantitative HBsAg versus HBV DNA in predicting significant hepatitis activity of HBeAg-positive chronic HBV infection[J]. J Clin Med, 2021, 10(23): 5617.

[6] Wang J, Zhu L, Zhang S Q, et al. Clinical outcomes of treatment-naïve HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B virus infection with low serum HBsAg and undetectable HBV DNA[J]. Emerg Microbes Infect, 2024: 2339944.

[7] Lin H C, Jeng W J, Liu J, et al. Persistently high HBsAg levels during HBeAg-seropositive stage predict lower risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2024, 59(8): 993-1002.

[8] 杨瑞锋,魏来.解读“弱阳性”HBsAg结果需要紧密结合临床[J].临床检验杂志,2018,36(1):43-45.

[9] Freeland C, Adjei C, Wallace J, et al. Survey of lived experiences and challenges in hepatitis B management and treatment[J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 944.

[10] Souleiman R, Cornberg M. Diagnosis and treatment of viral hepatitis B and D in 2024[J]. Inn Med (Heidelb), 2024, 65(4): 296-307.

[11] 徐国萍,李倩,戴玉柱,等.乙型肝炎病毒感染者持续低水平表达表面抗原S基因的序列分析[J].中华传染病杂志,2019,37(5):280-286.

[12] Zhang S J, Zong Y, Hu Y, et al. High HBV-DNA serum levels are associated with type 2 diabetes in adults with positive HBsAg: an observational study[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1146798.

[13] Lok A S F. Toward a functional cure for hepatitis B[J]. Gut Liver, 2024.

[14] Park J, Bae T, Cho Y, et al. Analytical performance of the sysmex HISCL HBsAg assay and comparison with the roche elecsys HBsAg II quant assay in the quantification of hepatitis B surface antigen[J]. Medicina, 2021, 57(12): 1307.

[15] Koroglu M, Ayvaz M A, Bakan S B, et al. Can quantitative surface antigen levels and systemic immune-inflammation index be predictive as a new indicator for the initiation of treatment in chronic hepatitis b? [J].

- Eur J Gastroenterol Hepatol, 2024, 36(4): 489-497.
- [16] Zeng L Y, Lian J S, Chen J Y, et al. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: a Chinese perspective study[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(27): 9178-9184.
- [17] Meschi S, Mizzoni K, Leoni B D, et al. Occult HBV infection in patients infected by HIV or HCV: comparison between HBV-DNA and two assays for HBsAg[J]. Viruses, 2024, 16(3): 412.
- [18] Yang R R, Yuan R, Gui X E, et al. Characteristics of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and syphilis coinfection in people with HIV/AIDS contracted through different sources: retrospective study[J]. JMIR Public Health Surveill, 2024, 10: e46750.
- [19] Kirdar S, Yasa M H, Sayan M, et al. Nükleozid/Nükleotid analogu tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında HBV pol/S geni mutasyonları[J]. Mikrobiyol Bul, 2019, 53(2): 144-155.
- [20] 陈妍, 孙花荣. 212831例不同人群乙肝五项标志物结果分析[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(7): 821-824.
- [21] Piermatteo L, D'Anna S, Bertoli A, et al. Unexpected rise in the circulation of complex HBV variants enriched of HBsAg vaccine-escape mutations in HBV genotype-D: potential impact on HBsAg detection/quantification and vaccination strategies[J]. Emerg Microbes Infect, 2023, 12(1): 2219347.
- [22] Kwak M S, Chung G E, Yang J I, et al. Long-term outcomes of HBsAg/anti-HBs double-positive versus HBsAg single-positive patients with chronic hepatitis B[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 19417.
- [23] Vachon A, Osiowy C. Novel biomarkers of hepatitis B virus and their use in chronic hepatitis B patient management[J]. Viruses, 2021, 13(6): 951.
- [24] Wu J, Yu Y, Dai Y Z, et al. Research progress on the mechanism of persistent low-level HBsAg expression in the serum of patients with chronic HBV infection[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 1372705.
- [25] 曾湛, 高媛娇, 毕潇月, 等. HBsAg水平对ALT正常的HBeAg阳性慢性HBV感染者肝脏炎症发生的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1030-1034.
- [26] Mak L Y, Seto W K, Fung J, et al. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2020, 14(1): 35-46.
- [27] Nguyen M H, Wong G, Gane E, et al. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy[J]. Clin Microbiol Rev, 2020, 33(2): e00046-e00019.
- [28] Xiang Y, Yang Y, Chen P, et al. Analysis of serum hepatitis B virus RNA levels among HBsAg and HBsAb copositive patients and its correlation with HBV DNA[J]. Medicine, 2021, 100(40): e27433.
- [29] Gozlan Y, Aaron D, Davidov Y, et al. HBV-RNA, quantitative HBsAg, levels of HBV in peripheral lymphocytes and HBV mutation profiles in chronic hepatitis B[J]. Viruses, 2022, 14(3): 584.
- [30] Cheng J, Dai Y Z, Yan L, et al. Clinical characteristics and correlation analysis of subjects with chronic hepatitis B virus (HBV) infection and sustained low levels of hepatitis B surface antigen (HBsAg)[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1826-1835.
- [31] Tsounis E P, Tourkochristou E, Mouzaki A, et al. Toward a new era of hepatitis B virus therapeutics: the pursuit of a functional cure[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(21): 2727-2757.
- [32] Lee S K, Nam S W, Jang J W, et al. Long-term HBsAg titer kinetics with entecavir/tenofovir: implications for predicting functional cure and low levels[J]. Diagnostics, 2024, 14(5): 495.
- [33] Zhang Z Q, Lu W, Huang D, et al. Capabilities of hepatitis B surface antigen are divergent from hepatitis B virus DNA in delimiting natural history phases of chronic hepatitis B virus infection[J]. Front Immunol, 2022, 13: 944097.
- [34] Wong D K H, Chen C, Mak L Y, et al. Detection of the hepatitis B surface antigen in patients with occult hepatitis B by use of an assay with enhanced sensitivity[J]. J Clin Microbiol, 2022, 60(2): e0220421.
- [35] Zhang C, Yang Z R, Wang Z Y, et al. HBV DNA and HBsAg: early prediction of response to peginterferon α -2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Int J Med Sci, 2020, 17(3): 383-389.

[收稿日期 2023-07-21]