

慢性 HBV 感染不同状态下 HBsAg 定量的临床意义

曹鸿挺 洪俊强 罗海波 刘运周 胡卫红 徐博宁 杨程

摘要 目的 探讨 HBsAg 定量在慢性 HBV 感染自然史的不同阶段及 HBV 相关肝硬化中的临床意义。方法 纳入慢性 HBV 感染患者 185 例,其中无肝硬化患者根据自然史分为免疫耐受组($n=34$)、HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)组($n=25$)、非活动携带组($n=24$)及 HBeAg 阴性 CHB 组($n=34$),肝硬化患者分为 HBeAg 阳性组($n=33$)及 HBeAg 阴性组($n=35$)。检测患者血清 HBsAg、HBV DNA、ALT 等指标。结果 无肝硬化的慢性 HBV 感染患者 HBsAg 水平由高到低为:免疫耐受组[(4.60 ± 0.32) $\log_{10}$ IU/ml]、HBeAg 阳性 CHB 组[(4.36 ± 0.45) $\log_{10}$ IU/ml]、非活动携带组[(3.51 ± 0.30) $\log_{10}$ IU/ml]、HBeAg 阴性 CHB 组[(3.62 ± 0.35) $\log_{10}$ IU/ml]。无肝硬化患者,年龄与 HBsAg 水平呈负相关($P=0.000$);ALT 与 HBsAg 水平无相关性($P=0.152$)。免疫耐受及 HBeAg 阳性 CHB 组 HBsAg 水平与 HBV DNA 呈正相关($P=0.000$, $P=0.009$)。HBeAg 阳性肝硬化患者 HBsAg 水平[(4.27 ± 1.33) $\log_{10}$ IU/ml]与 HBeAg 阴性患者[(3.81 ± 1.07) $\log_{10}$ IU/ml]相似,HBsAg 与年龄及 ALT 无相关性($P>0.05$)。结论 HBsAg 水平在 HBeAg 阳性患者中可反映 HBV DNA 复制情况。无论有无肝硬化存在,HBsAg 水平都不能反映肝组织炎症情况。

关键词 乙型肝炎病毒 乙型肝炎表面抗原 自然史 肝硬化

中图分类号 R512.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.040

Clinical Implications of HBsAg Quantitation Under Different Conditions of Chronic HBV Infection. Cao Hongting, Hong Junqiang, Luo Haibo, et al. The Clinical Laboratory, 421 Hospital of PLA, Guangdong 510318, China

Abstract Objective To investigate the clinical implications of HBsAg quantitation in the natural history of chronic HBV infection and HBV-related cirrhosis. **Methods** A total of 185 patients with chronic HBV infection were included. Patients without cirrhosis were divided into the immune tolerance group ($n=34$), HBeAg-positive chronic hepatitis B (chronic hepatitis B, CHB) group ($n=25$), inactive carrier group ($n=24$) and HBeAg-negative CHB group ($n=34$); patients with cirrhosis were divided to HBeAg-positive ($n=33$) and HBeAg-negative groups ($n=35$). We detected serum HBsAg, HBV DNA, ALT and other indicators. **Results** For patients without cirrhosis, HBsAg levels were (4.60 ± 0.32) $\log_{10}$ IU/ml in immune tolerance group, (4.36 ± 0.45) $\log_{10}$ IU/ml in HBeAg-positive CHB group, (3.51 ± 0.30) $\log_{10}$ IU/ml in the inactive carriers group, and (3.62 ± 0.35) $\log_{10}$ IU/ml in HBeAg-negative CHB group. For patients without cirrhosis, their age was correlated with HBsAg level ($P=0.000$), but no correlation existed between ALT and HBsAg ($P=0.152$). HBsAg levels of immune tolerance and HBeAg-positive CHB groups were correlated with HBV DNA levels ($P=0.000$, $P=0.009$). HBsAg levels of HBeAg-positive (4.27 ± 1.33) $\log_{10}$ IU/ml and HBeAg-negative (3.81 ± 1.07) $\log_{10}$ IU/ml groups were similar in cirrhotic patients, and HBsAg was not correlated with age or ALT ($P>0.05$). **Conclusion** HBsAg level in HBeAg-positive patients may reflect HBV DNA replication. In patients with or without cirrhosis, HBsAg can not reflect the inflammation of the liver.

Key words Hepatitis B virus; Hepatitis B surface antigen; Natural history; Cirrhosis

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是世界范围内的严重公共卫生问题,全球约有 20 亿人曾经或正在感染 HBV,其中 3.5 亿~4.0 亿为慢性 HBV 感染,15%~25% 最终因为 HBV 相关严重肝病(如肝

硬化、肝细胞癌等)死亡^[1]。HBV 感染人体后可导致慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB),且存在复杂的自然史病程。目前认为慢性 HBV 感染自然史包括免疫耐受期、免疫清除(HBeAg 阳性 CHB)期、非活动携带期及再激活(HBeAg 阴性 CHB)期。不同的自然史分期对于 HBV 诊断、预后及治疗有着重要指导意义。HBsAg 是最先发现的 HBV 相关血清抗原,是慢性 HBV 感染的重要标志^[2]。虽然 HBsAg 定量技术目前已广泛应用于临床,但是对 HBsAg 在不同

作者单位:510318 广州,中国人民解放军第 421 医院检验科(曹鸿挺、罗海波、刘运周、胡卫红、徐博宁);521000 潮州,中国人民解放军第 188 医院肿瘤科(洪俊强);510010 广州,中国人民解放军广州军区总医院医务科(杨程)

通讯作者:杨程,电子信箱:8366378@qq.com

HBV 感染状态下血清水平的临床意义仍值得深入探讨。

对象与方法

1. 对象:纳入 2013 ~ 2014 年中国人民解放军第 421 医院感染病科诊断为慢性 HBV 感染患者 185 例,包含 HBV 相关肝硬化患者 68 例(肝硬化)。参考 CHB 诊疗指南定义慢性 HBV 感染的临床表型^[3]。HBV 相关肝硬化诊断参考最新指南意见^[4]。慢性 HBV 感染不同阶段的定义:①慢性 HBV 感染:血清 HBsAg 阳性 > 6 个月;②免疫耐受:HBsAg、HBeAg、HBeAb 阳性,ALT < 40IU/L,HBV DNA > 10⁵ IU/ml;③HBeAg 阳性 CHB:ALT > 200IU/L 或 2 倍基线值,HBsAg、HBeAg 阳性;④非活动携带状态:HBsAg 阳性,HBeAg 阴性,ALT < 40IU/L,HBV DNA 低于检测下限(< 500IU/ml);⑤HBeAg 阴性 CHB:ALT > 200IU/L 或 2 倍基线值,HBsAg 阳性、HBeAg 阴性。HBeAg 阳性及阴性 CHB 组患者检测血清学指标前未经抗病毒治疗。肝硬化:根据临床症状、实验室/超声影像检查或肝组织活检明确诊断。肝硬化代偿期:无食管胃底静脉曲张破裂出血、腹腔积液或肝性脑病等严重并发症。根据慢性 HBV 感染自然史将无肝硬化患者分为 4 组:免疫耐受组($n = 34$)、HBeAg 阳性 CHB 组($n = 25$)、非活动携带组($n = 24$)及 HBeAg 阴性 CHB 组($n = 34$)。将 HBV 相关肝硬化患者分为 HBeAg 阳性肝硬化组($n = 33$)及 HBeAg 阴性肝硬化组($n = 35$)。排除标准:①合并有 HCV、HIV、CMV 等感染;②肝细胞癌;③肝硬化失代偿;④酒精性肝病及自身免疫性肝病。

2. 方法:患者就诊时留取静脉血清,冻存于 - 80℃ 冰箱以备检测。血清 HBsAg、HBeAg、HBeAb 和 HBcAb 的检测使用 Architect i2000SR 系统。HBsAg 进行化学发光定量检测时,按照

1:500 比例自动稀释后测定(试剂为 Architect HBsAg,雅培公司生产)。血清 HBV DNA 定量检测采用 TaqMan PCR 方法检测(Lightcycler 480 real-time PCR 系统,试剂由罗氏公司生产)。

3. 统计学方法:使用 SPSS 18.0 软件分析处理数据,GraphPad Prism 5.0 软件绘图。计量资料正态分布使用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$),非正态分布使用中位值(P25 ~ P75)表示,组间比较使用独立样本 t 检验或非参数检验;计数资料使用 n (%)表示,组间比较使用 Fisher 精确检验。相关性分析采用 Spearman 相关法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般情况、HBV DNA、ALT 及 HBsAg 水平:研究纳入 185 名慢性 HBV 感染患者,患者年龄 39.3 ± 12.3 岁,其中男、女性比例为 127:58。无 HBV 相关肝硬化患者 117 名(包含免疫耐受组、HBeAg 阳性 CHB 组、非活动携带组及 HBeAg 阴性组),有 HBV 相关肝硬化患者 68 名(包含 HBeAg 阳性及 HBeAg 阴性组)。无肝硬化患者各组 HBsAg 水平由高到低分别为:免疫耐受组 [$(4.60 \pm 0.32) \log_{10}$ IU/ml]、HBeAg 阳性 CHB 组 [$(4.36 \pm 0.45) \log_{10}$ IU/ml]、非活动携带组 [$(3.51 \pm 0.30) \log_{10}$ IU/ml]、HBeAg 阴性 CHB 组 [$(3.62 \pm 0.35) \log_{10}$ IU/ml](表 1)。HBeAg 阳性肝硬化组 HBsAg 水平 [$(4.27 \pm 1.33) \log_{10}$ IU/ml]与 HBeAg 阴性肝硬化组 [$(3.81 \pm 1.07) \log_{10}$ IU/ml]相似,差异无统计学意义($P = 0.227$)(表 2)。各组 HBsAg 水平之间比较统计结果见表 3。

表 1 HBV 感染自然史各阶段的患者一般情况及 HBsAg 水平

项目	免疫耐受组($n = 34$)	HBeAg 阳性 CHB($n = 25$)	非活动携带组($n = 24$)	HBeAg 阴性 CHB($n = 34$)
年龄(岁)	23.8 ± 4.1	34.1 ± 5.9	39.3 ± 9.1	44.8 ± 11.8
性别(男性/女性)	18/16	18/7	14/10	23/11
ALT(IU/L)	$25.0(21.8 \sim 31.0)$	$98.0(75.0 \sim 144.0)$	$24.5(19.5 \sim 30.5)$	$87.0(70.3 \sim 235.0)$
HBV DNA($\log_{10}$ IU/ml)	7.51 ± 0.91	7.27 ± 1.17	—	4.76 ± 1.48
HBsAg($\log_{10}$ IU/ml)	4.60 ± 0.32	4.36 ± 0.45	3.51 ± 0.30	3.62 ± 0.35

表 2 HBV 相关肝硬化患者一般情况及 HBsAg 水平

项目	HBeAg 阳性组($n = 33$)	HBeAg 阴性组($n = 35$)
年龄(岁)	45.2 ± 11.5	47.1 ± 9.1
性别(男性/女性)	25/8	29/6
ALT(IU/L)	$77.0(56.0 \sim 129.0)$	$78.0(58.0 \sim 137.0)$
HBV DNA($\log_{10}$ IU/ml)	4.60 ± 1.30	3.20 ± 0.75
HBsAg($\log_{10}$ IU/ml)	3.87 ± 0.74	3.85 ± 0.79

2. 各组患者血清 HBsAg 与 HBV DNA 水平相关

性分析:免疫耐受组患者血清 HBsAg 与 HBV DNA 水平呈正相关($R_s = 0.704, P = 0.000$),HBeAg 阳性 CHB 组患者血清 HBsAg 与 HBV DNA 水平呈正相关($R_s = 0.512, P = 0.009$);HBeAg 阴性 CHB 组患者血清 HBsAg 与 HBV DNA 水平并无相关性($R_s = 0.169, P = 0.340$,图 1)。HBeAg 阳性肝硬化患者血清 HBsAg 与 HBV DNA 水平呈正相关($R_s = 0.412, P = 0.017$),HBeAg 阴性肝硬化患者血清 HBsAg 与 HBV DNA 水平无相关性($R_s = 0.317, P = 0.063$,图 2)。

表 3 各组患者 HBsAg 水平比较 (P 值)

组别	免疫耐受组	HBeAg 阳性 CHB 组	非活动携带组	HBeAg 阴性 CHB 组	HBeAg 阳性肝硬化组
HBeAg 阳性 CHB 组	0.035	—	—	—	—
非活动携带组	0.000	0.000	—	—	—
HBeAg 阴性 CHB 组	0.000	0.000	0.301	—	—
HBeAg 阳性肝硬化组	0.000	0.003	0.225	0.373	—
HBeAg 阴性肝硬化组	0.000	0.009	0.347	0.479	0.878

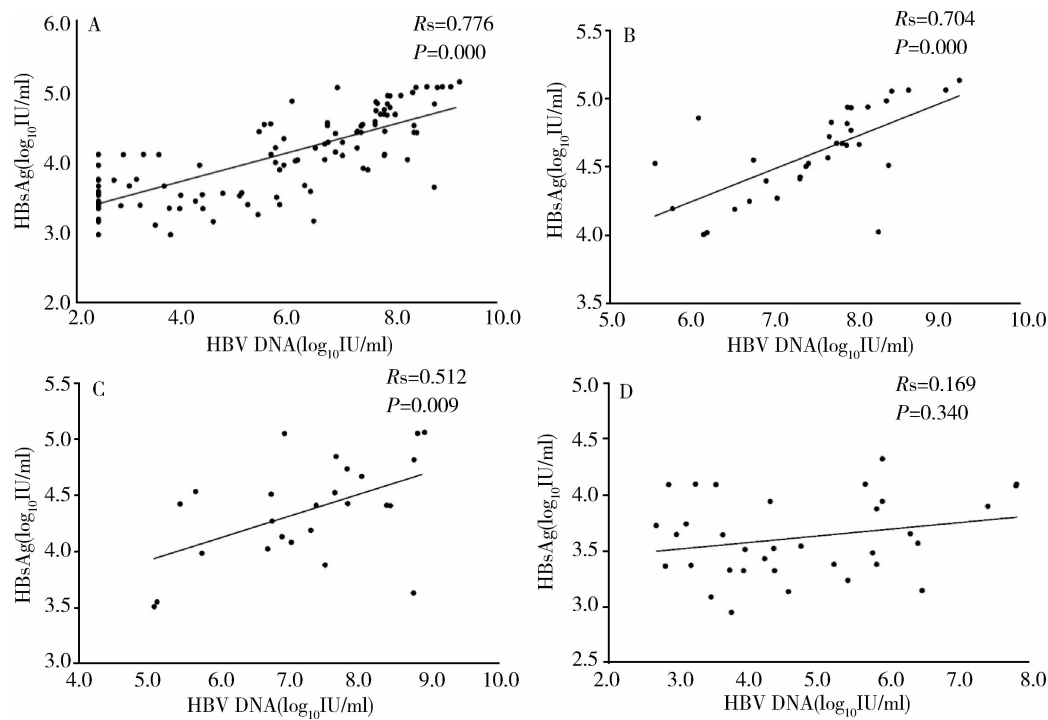


图 1 HBV 感染自然史各阶段患者 HBV DNA 与 HBsAg 的相关性分析

A. 所有患者 (不包含肝硬化患者); B. 免疫耐受组; C. HBeAg 阳性 CHB 组; D. HBeAg 阴性 CHB 组

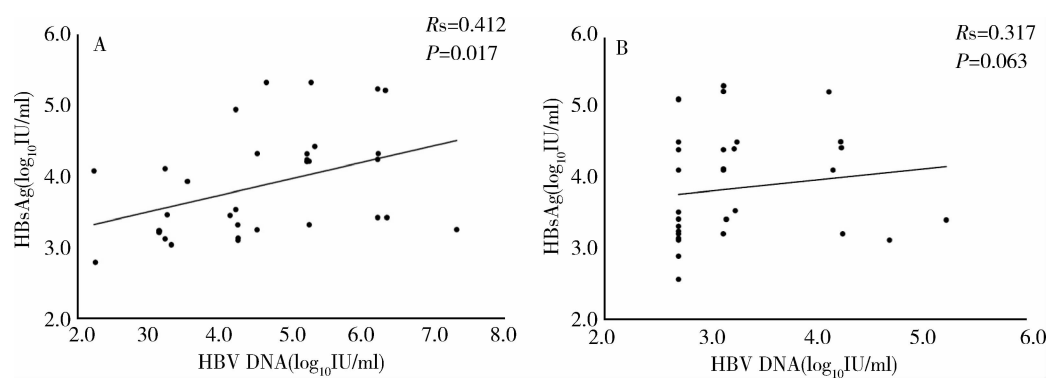


图 2 HBV 相关肝硬化患者 HBV DNA 与 HBsAg 的相关性分析

A. HBeAg 阳性肝硬化组; B. HBeAg 阴性肝硬化组

3. 年龄、ALT 与血清 HBsAg 水平的相关性分析: 处于慢性 HBV 感染自然史病程中的无肝硬化患者, 总体年龄与 HBsAg 水平呈负相关 ($R_s = -0.481, P = 0.000$); 总体 ALT 与 HBsAg 水平并无相关性 ($R_s = -0.133, P = 0.152$, 图 3)。肝硬化患者 (不区分 HBeAg 情况) 年龄与 HBsAg 无相关性 ($R_s = -0.200, P = 0.103$), ALT 与 HBsAg 水平并无相关性 ($R_s = -0.211, P = 0.083$)。

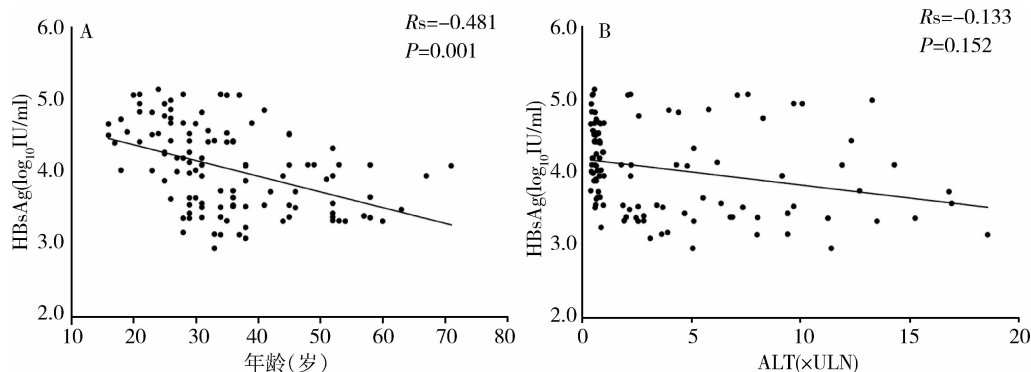


图3 无肝硬化患者的年龄及 ALT 与 HBsAg 相关性分析

A. 年龄与 HBsAg 的相关性; B. ALT 与 HBsAg 的相关性

讨 论

HBsAg 是第 1 种被发现的 HBV 转录翻译的蛋白质,最初被称为澳大利亚抗原,是诊断 HBV 感染稳定可靠的重要血清学标志物^[5]。在慢性 HBV 感染患者,HBsAg 的合成数量远超过了病毒颗粒组装的需要,过量的蛋白之间以共价二硫键相连,并以无感染性的管状或球状亚病毒空颗粒(不包含 HBV 基因组)的形式分泌到细胞外。对 HBsAg 的研究有助于深入了解慢性 HBV 感染的自然史及致病机制,为临床诊断、治疗及预后提供重要参考^[6]。在 HBsAg < 1000 IU/ml 伴随低水平 HBV DNA 及 ALT 的状态下,慢性 HBV 感染患者远期进展为肝硬化、肝癌的概率最低^[7]。因此,出现 HBsAg 的清除或血清学转换,一直是临床上慢性 HBV 感染治疗的理想终点^[3]。

本研究发现,HBV 感染自然史的不同阶段 HBsAg 的定量水平是有所差异的。慢性 HBV 感染患者免疫耐受期血清 HBsAg 水平最高,而进入免疫清除期后开始缓慢下降。Nguyen 等^[8]的研究显示,血清 HBsAg 水平免疫耐受期 ($4.53 \log_{10}$ IU/ml) 最高,其次为免疫清除期 ($4.03 \log_{10}$ IU/ml)、非活动携带期 ($3.35 \log_{10}$ IU/ml) 及再活动期 ($2.86 \log_{10}$ IU/ml)。Jaroszewicz 等^[9]的研究也显示了类似的结果。不同的 HBV 感染状态,特别是 HBV 与人体之间的免疫相互作用状态对 HBsAg 的合成有着重要影响。

HBV DNA 的 PCR 定量检测目前已广泛应用于临床判断病毒复制情况。笔者研究发现,对于处于免疫耐受期及 HBeAg 阳性 CHB 期的患者,HBsAg 与 HBV DNA 存在良好的相关性。说明在这类患者中,HBsAg 是 HBV DNA 复制的重要指标。然而对于 HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染,血清 HBsAg 与 HBV DNA 并无相关性。如 Ganji 等^[10]纳入 97 名欧洲患者的研究显示,HBeAg 阴性患者 HBsAg 与 HBV DNA

并无相关性 ($R = 0.530, P = 0.606$)。这也与笔者的研究结果一致。Brunetto 等^[11]认为,HBsAg < 1000 IU/ml 联合 HBV DNA < 2000 IU/ml 预测非活动携带状态的阳性率达 94.3%。可见 HBsAg 定量在 HBV 感染自然史的区分及病毒复制情况判断上的重要性。同时,笔者还关注了有 HBV 相关肝硬化患者血清 HBsAg 水平。肝硬化患者总体 HBsAg 水平较免疫耐受期患者低,HBeAg 阳性肝硬化患者 HBsAg 水平与 HBV DNA 水平正相关,而 HBeAg 阴性肝硬化患者不存在这种相关性。如 Kim 等^[12]的研究发现,有肝硬化的慢性 HBV 感染患者 HBsAg 较非肝硬化组更低 [(2.41 ± 1.36) vs $(3.02 \pm 1.21) \log_{10}/\text{ml}$]。这可能与肝硬化患者肝细胞所处微环境及免疫状态异常,不利于 HBV 转录复制相关。

本研究还发现,慢性 HBV 感染的患者(无肝硬化)总体上血清 HBsAg 水平与年龄呈负相关,而与 ALT 水平不相关。如 Tan 等^[13]的研究也显示年龄不仅可以影响 HBsAg 水平,而且不同 HBV 感染状态下,其相关程度有所不同。随着年龄的增长血清 HBsAg 水平可出现明显的下降,自发 HBsAg 血清学清除也更多的出现在年龄较大人群中,因此年龄也是预测 HBV 相关疾病进展的一个重要因素。同时,ALT 是肝脏炎症的敏感指标,而无论是否存在肝硬化及处于慢性 HBV 感染的何种状态,HBsAg 与 ALT 水平都没有相关性,这也提示 HBsAg 水平的改变与肝脏炎症活动程度无关。

综上所述,血清 HBsAg 水平可较好的反映 HBeAg 阳性患者 HBV DNA 复制情况。同时,无论是否有肝硬化基础,HBsAg 都不能反映肝脏炎症情况。笔者的研究不足之处是样本量偏小,未来还需在扩大样本量的基础上增加患者长期随访观察,更进一步了解 HBsAg 在 HBV 感染自然史中的重要临床意义。

(下转第 155 页)

- 3 卢剑,林雨青,阎龙涛,等.微透析-电化学法检测缺血再灌注损伤对兔肾皮质乳酸代谢的影响[J].临床泌尿外科杂志,2008,23(11):871-875
- 4 Fonouni H, Esmailzadeh M, Jarahian P, *et al.* Early detection of metabolic changes using microdialysis during and after experimental kidney transplantation in a porcine model[J]. Surg Innov, 2011, 18(4):321-328
- 5 张小梅,衡新华,宋晓斌,等.犬颅脑创伤后局部脑代谢的微透析监测[J].昆明医学院学报,2011,9:7-11
- 6 Mellergard P, Sjogren F, Hillman J. The cerebral extracellular release of glycerol, glutamate, and FGF2 is increased in older patients following severe traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(1):112-128
- 7 Sliva MA, Richards DA, Bramhall SR, *et al.* A study of the metabolites of ischemia-reperfusion injury and selected amino acids in the liver using microdialysis during transplantation[J]. Transplantation, 2005, 78:828-835
- 8 Sun Z, Jia J, Gong X, *et al.* Inhibition of glutamate and acetylcholine release in behavioral improvement induced by electroacupuncture in parkinsonian rats[J]. Neurosci Lett, 2012, 520(1):32-37
- 9 Buchanan RJ, Darrow DP, Meier KT, *et al.* Changes in GABA and glutamate concentrations during memory tasks in patients with Parkinson's disease undergoing DBS surgery[J]. Front Hum Neurosci, 2014, 8:81
- 10 陈炼,但建新,秦龙,等.颅脑损伤患者脑细胞间液代谢物含量的变化及其临床意义[J].中国临床神经外科杂志,2008,13(3):155-157
- 11 刘轶君,刘妮妮,刘俊秀,等.后循环缺血时前庭神经内侧核 5-羟色胺的变化[J].中国误诊学杂志,2008,8(10):2277-2278
- 12 Kanamori K, Ross BD. Electrographic seizures are significantly reduced by in vivo inhibition of neuronal uptake of extracellular glutamine in rat hippocampus[J]. Epilepsy Res, 2013, 107(1-2):20-36
- 13 李爱林,只达石,黄慧玲,等.重型脑创伤患者脑细胞间液甘油浓

- 度研究[J].中华神经医学杂志,2006,5(1):55-57
- 14 Ungerstedt J, Navak G, Ungerstedt U, *et al.* Microdialysis monitoring of porcine liver metabolism during warm ischemia with arterial and portal clamping[J]. Liver Transpl, 2009, 15(3):280-286
- 15 单可记,许丽君,钱传云,等.肝移植术后早期急性排斥反应的微透析监测[J].昆明医学院学报,2010,6:84-88
- 16 Liu Z, Vuohelainen V, Tarkka M, *et al.* Glutamate release predicts ongoing myocardial ischemia of rat hearts[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2010, 70(3):217-224
- 17 Keller AK, Kierulf-Lassen C, Møldrup U, *et al.* Messengers of renal graft quality during warm and cold ischemia: a porcine microdialysis study[J]. Transplant Proc, 2013, 45(3):1172-1177
- 18 Keller AK, Jørgensen TM, Vittrup DM, *et al.* Fast detection of renal ischemia in transplanted kidneys with delayed graft function-an experimental study[J]. Transplantation, 2013, 95(2):275-279
- 19 Waelgaard L, Thorgersen EB, Line PD, *et al.* Microdialysis monitoring of liver grafts by metabolic parameters, cytokine production, and complement activation[J]. Transplantation, 2008, 86(8):1096-1103
- 20 孙强,宋伟健,林文娟,等.微透析技术监测颅脑损伤患者脑白介素 6 和白介素 8 水平对预后的评价意义[J].Chinese General Practice, 2011, 14(2C):616-618
- 21 Salci K, Enblad P, Gojny M, *et al.* Metabolic effects of a late hypotensive insult combined with reduced intracranial compliance following traumatic brain injury in the rat[J]. Ups J Med Sci, 2010, 115(4):221-231
- 22 Xu BJ, Yan WW, Jovanovic BJ, *et al.* Moses. Microdialysis combined with proteomics for protein identification in breast tumor microenvironment in vivo[J]. Cancer Microenvironment, 2011, 4:61-71
- 23 Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(77):77
(收稿日期:2014-07-21)
(修回日期:2014-08-27)

(上接第 145 页)

参考文献

- 1 Oakes K. Hepatitis B: prevalence and pathophysiology[J]. Nurs Times, 2014, 110(7):12-16
- 2 Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" Antigen in leukemia sera[J]. JAMA, 1965, 191:541-546
- 3 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
- 4 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].临床肝胆病杂志,2014,30(2):99-108
- 5 Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2014, 384(9959):2053-2063
- 6 Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review[J]. Hepatology, 2011, 54(2):E1-9
- 7 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, *et al.* Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads[J]. Hepatology, 2013, 57(2):441-450
- 8 Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, *et al.* Serum hepatitis B surface an-

- tigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers[J]. Hepatology, 2010, 51(6):1933-1944
- 9 Jaroszewicz J, Calle Serrano B, 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
- 10 Ganji A, Esmailzadeh A, Ghafarzadegan K, *et al.* Correlation between HBsAg quantitative assay results and HBV DNA levels in chronic HBV[J]. Hepat Mon, 2011, 11(5):342-345
- 11 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
- 12 Kim YJ, Cho HC, Choi MS, *et al.* The change of the quantitative HBsAg level during the natural course of chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2011, 31(6):817-823
- 13 Tan Z, Li M, Kuang X, *et al.* Clinical implications of hepatitis B surface antigen quantitation in the natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Clin Virol, 2014, 59(4):228-234
(收稿日期:2014-08-15)
(修回日期:2014-09-24)