

# Lumipulse HBsAg-HQ与Architect HBsAg-QT定量的一致性及其预测慢性乙型肝炎肝组织病理状态的效能

张占卿 陆伟 周新兰 王雁冰 丁荣蓉 黄丹 李秀芬

**【摘要】目的** 探讨血清Lumipulse HBsAg-HQ与Architect HBsAg-QT定量的一致性及其预测慢性乙型肝炎肝组织病理状态的效能。**方法** 选取147例HBeAg阳性和128例HBeAg阴性患者。HBsAg-HQ采用化学发光酶免疫法和Fujirebio Lumipulse G1200全自动化学发光免疫系统检测, HBsAg-QT采用化学发光微粒子免疫法和Abbott Architect I 2000全自动化学发光免疫系统检测。肝组织病理学诊断采用Scheuer评分系统。数据处理和统计分析Medcalc 15.1软件。**结果** 血清HBsAg-QT < 100 000 mIU/ml患者, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT呈显著正相关 ( $r = 0.861$ ,  $P < 0.001$ ), 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT总体不一致率为6.45% (2/31); 血清HBsAg-QT  $\geq 100\ 000$  mIU/ml患者, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT呈显著正相关 ( $r = 0.929$ ,  $P < 0.001$ ), 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT总体不一致率为0.25% (6/244)。HBeAg阳性患者, 血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT预测病理学分级 $\geq G_2$ 、 $\geq G_3$ 和分期 $\geq S_2$ 、 $\geq S_3$ 、 $\geq S_4$ 的ROC曲线下面积与对角参考下面积之间的差异均具有统计学意义 ( $P$ 均 $< 0.05$ ), 其中预测病理学分期 $\geq S_4$ 的ROC曲线下面积最大; 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT预测肝组织相同病理状态的ROC曲线下面积间差异均无统计学意义 ( $P$ 均 $> 0.05$ ); 血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT预测病理学分期 $\geq S_4$ 的最佳截断值分别为 $7.328 \times 10^6$  mIU/ml和 $6.194 \times 10^6$  mIU/ml, 其对应的灵敏度、特异度分别为81.25%和75.00%、64.35%和67.83%。**结论** 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT有高度的相关性和一致性, 血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT对HBeAg阳性患者病理学分期 $\geq S_4$ 有一定预测意义。

**【关键词】** 乙型肝炎表面抗原; 全自动化学发光免疫系统; 肝组织; 病理学; 无创诊断

**Consistency between quantitative Lumipulse HBsAg-HQ and Architect HBsAg-QT, and their predictive efficacy on liver tissue pathological state of chronic hepatitis B** Zhang Zhanqing, Lu Wei, Zhou Xinlan, Wang Yanbing, Ding Rongrong, Huang Dan, Li Xiufen. Division II of Hepatology Department, Shanghai Public Health Clinical Center of Fudan University, Shanghai 201508, China  
Corresponding author: Zhang Zhanqing, Email: doctorzzqspnc@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the consistency between quantitative Lumipulse HBsAg-HQ and Architect HBsAg-QT, and their predictive efficacy on liver tissue pathological state of chronic hepatitis B. **Methods** Total of 147 patients with HBeAg-positive and 128 patients with HBeAg-negative were enrolled, respectively. Serum HBsAg-HQ was measured by chemiluminescence enzyme immunoassay and Lumipulse G1200 automatic chemiluminescence immunoassay analyzer, while serum HBsAg-QT was measured by chemiluminescence microparticle immunoassay and Abbott Architect I 2000 automatic chemiluminescence immunoassay analyzer. The Scheuer score system was used for pathological diagnosis of liver tissue. Medcalc software 15.1 was used for data processing and statistical analysis. **Results** Among the patients with serum HBsAg-QT less than 100 000 mIU/ml, serum HBsAg-HQ was positively correlated significantly with HBsAg-QT ( $r = 0.861$ ,  $P < 0.001$ ), and the overall

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.05.005

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炎二科

通信作者: 张占卿, Email: doctorzzqspnc@163.com

disagreement rate between quantitative HBsAg-HQ and HBsAg-QT was 6.45% (2/31). Among the patients with serum HBsAg-QT more than or equal to 100 000 mIU/ml, serum HBsAg-HQ was positively correlated significantly with HBsAg-QT ( $r = 0.929$ ,  $P < 0.001$ ), and the overall disagreement rate between quantitative HBsAg-HQ and HBsAg-QT was 0.25% (6/244). Among the patients with HBeAg-positive, the areas under ROC of serum HBsAg-HQ and HBsAg-QT for predicting  $\geq G2$ ,  $\geq G3$  of pathological grade and  $\geq S2$ ,  $\geq S3$ ,  $\geq S4$  of pathological stage were significantly larger than the area under diagonal reference (all  $P < 0.05$ ), in which the area under ROC of serum HBsAg-HQ and HBsAg-QT for predicting  $\geq S4$  was the largest. The differences between the area under ROC of serum HBsAg-HQ and HBsAg-QT for predicting the same pathological states were not significantly different. The optimal cutoffs of serum HBsAg-HQ and HBsAg-QT for predicting  $\geq S4$  were  $7.328 \times 10^6$  mIU/ml and  $6.194 \times 10^6$  mIU/ml, and the corresponding sensitivity and specificity were 81.25% and 64.35%, 75% and 67.83%, respectively. **Conclusions** The quantitative serum HBsAg-HQ was highly correlated and consistent with HBsAg-QT. Serum HBsAg-HQ and HBsAg-QT were of predictive value for  $\geq S4$  of pathological stage in patients with HBeAg-positive.

**【Key words】** Hepatitis B surface antigen; Automatic chemiluminescence immunoassay analyzer; Liver tissue; Pathology; Noninvasive diagnosis

血清乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 定性检测一直是筛选和诊断乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的关键指标。近10年来, 血清HBsAg定量检测得到了迅速发展, 其中Architect HBsAg-QT (简称HBsAg-QT) 和Elecys HBsAg II 已被广泛研究并得以初步应用<sup>[1-4]</sup>。血清HBsAg水平不仅在慢性HBV感染自然史不同阶段和肝组织病理状态之间存在差异<sup>[5-8]</sup>, 而且对慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的疗效预测和预后评估有一定意义<sup>[9-10]</sup>。近年来, 一种新的血清线性化高敏HBsAg定量检测方法 (Lumipulse HBsAg-HQ, 简称HBsAg-HQ) 被开发<sup>[11]</sup>。初步研究显示, HBsAg-HQ不仅可用于隐匿性HBV感染的诊断<sup>[12-15]</sup>, 而且与HBsAg-QT和Elecys HBsAg II 的定性和定量结果高度一致<sup>[16-17]</sup>。但HBsAg-HQ测定的血清HBsAg水平与慢性HBV感染自然史和肝组织病理状态之间的相关性尚未被充分研究<sup>[18]</sup>。本文旨在进一步探讨血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT定量的一致性, 同时对评价血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT预测肝组织病理状态的效能, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

2012年8月至2015年7月上海市公共卫生临床中心住院的CHB患者275例。其中男性180例, 女性95例; 年龄15~78岁, 平均年龄 ( $39.38 \pm 12.57$ ) 岁。147例乙型肝炎e抗原 (hepatitis B e

antigen, HBeAg) 阳性患者中, 男性93例, 女性54例, 男:女 = 1.72:1; 年龄15~72岁, 平均年龄 ( $35.5 \pm 11.3$ ) 岁; 128例HBeAg阴性患者中, 男性87例, 女性41例, 男:女 = 2.1:1; 年龄19~78岁, 平均年龄 ( $43.9 \pm 12.5$ ) 岁。

诊断符合2015年中华医学会肝病学分会、感染病分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南》中的标准<sup>[19]</sup>。所有患者均无失代偿性肝病的临床表现和实验室依据。排除合并其他病毒性肝炎、药物性肝病、遗传性肝病、血吸虫性肝病的患者; 排除近6个月内曾接受核苷(酸)类、干扰素- $\alpha$ 类、甾体激素类药物治疗的患者。本研究得到了上海市公共卫生临床中心伦理委员会的批准, 研究过程遵循Helsinki宣言。

### 二、病理学诊断

所有患者在接受肝组织活检前常规签署知情同意书。肝组织活检采用1秒钟经皮肝组织穿刺法, 标本采集后立即置塑料标本管内冰冻送检。肝组织置塑料包埋盒中, 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组织病理学诊断由1名有经验的病理学医师独立完成。肝组织病理学诊断采用Scheuer评分系统<sup>[20]</sup>, 病理学分级包括G0~G4共5级, 分期包括S0~S4共5期。

### 三、血清HBsAg和HBeAg检测

所有患者于肝组织活检前后1周内早晨空腹采集静脉血, 分离血清,  $-40^\circ\text{C}$ 冻存。血清HBsAg

采用两种方法检测: HBsAg-HQ采用化学发光酶免疫法(chemiluminescence enzyme immunoassay, CLEIA)和Fujirebio Lumipulse G1200全自动化学发光免疫系统检测,试剂由日本Fujirebio株式会社提供,线性检测范围为 $5 \sim 1.5 \times 10^5$  mIU/ml,若超过检测上限,则血清作1 000倍稀释后重新检测;HBsAg-QT采用化学发光微粒子免疫法(chemiluminescence microparticle immunoassay, CMIA)和Abbott Architect I 2000及其配套试剂检测,线性检测范围 $50 \sim 2.5 \times 10^5$  mIU/ml,若超过检测上限,则血清作500倍稀释后重新检测。血清HBeAg采用Abbott Architect I 2000及其配套试剂检测,正常参考值下限为1.0 S/CO。

#### 四、统计学处理

数据处理和统计分析Medcalc 15.1软件。血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT水平之间的差异比较采用两匹配样本的 $t$ 检验。血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT水平之间的一致性采用Pearson直线相关、直线回归和Bland-Altman一致性分析。血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT与肝组织病理学分级和分期的相关性采用Spearman相关分析;血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT预测肝组织不同病理状态的效能评价采用ROC曲线法。血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT预测肝组织相同病理状态的ROC曲线下面积之间的差异比较采用配对样本的Delong非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT水平的差异

不考虑HBeAg状态和HBsAg-QT水平,血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );无论HBeAg阳性或阴性,血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT水平之间的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );无论血清HBsAg-QT $< 5 \log_{10}$ mIU/ml或 $\geq 5 \log_{10}$ mIU/ml,血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT水平间的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表1。

### 二、血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT的相关性和一致性

不考虑HBeAg状态和HBsAg-QT水平,血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT呈显著正相关( $P < 0.001$ ),血清HBsAg-HQ( $\log_{10}$ mIU/ml) =  $0.892 + 0.866 \times$  血清HBsAg-QT( $\log_{10}$ mIU/ml) ( $t = 53.087$ ,  $P < 0.001$ ),详见图1A和表2;与血清HBsAg-QT相比,血清HBsAg-HQ定量上向偏倚 $0.04 \log_{10}$ mIU/ml,其95%一致限(limits of agreement, LOA)为 $-0.61 \sim 0.69 \log_{10}$ mIU/ml;低于95%LOA下限的不一致率为0.73% (2/275),高于95%LOA上限的不一致率为2.91% (8/275),总体不一致率为3.64% (10/275),详见图1B和表2。

HBeAg阳性患者,血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT定量呈显著正相关( $P < 0.001$ ),血清HBsAg-HQ( $\log_{10}$ mIU/ml) =  $1.296 + 0.815 \times$  血清HBsAg-

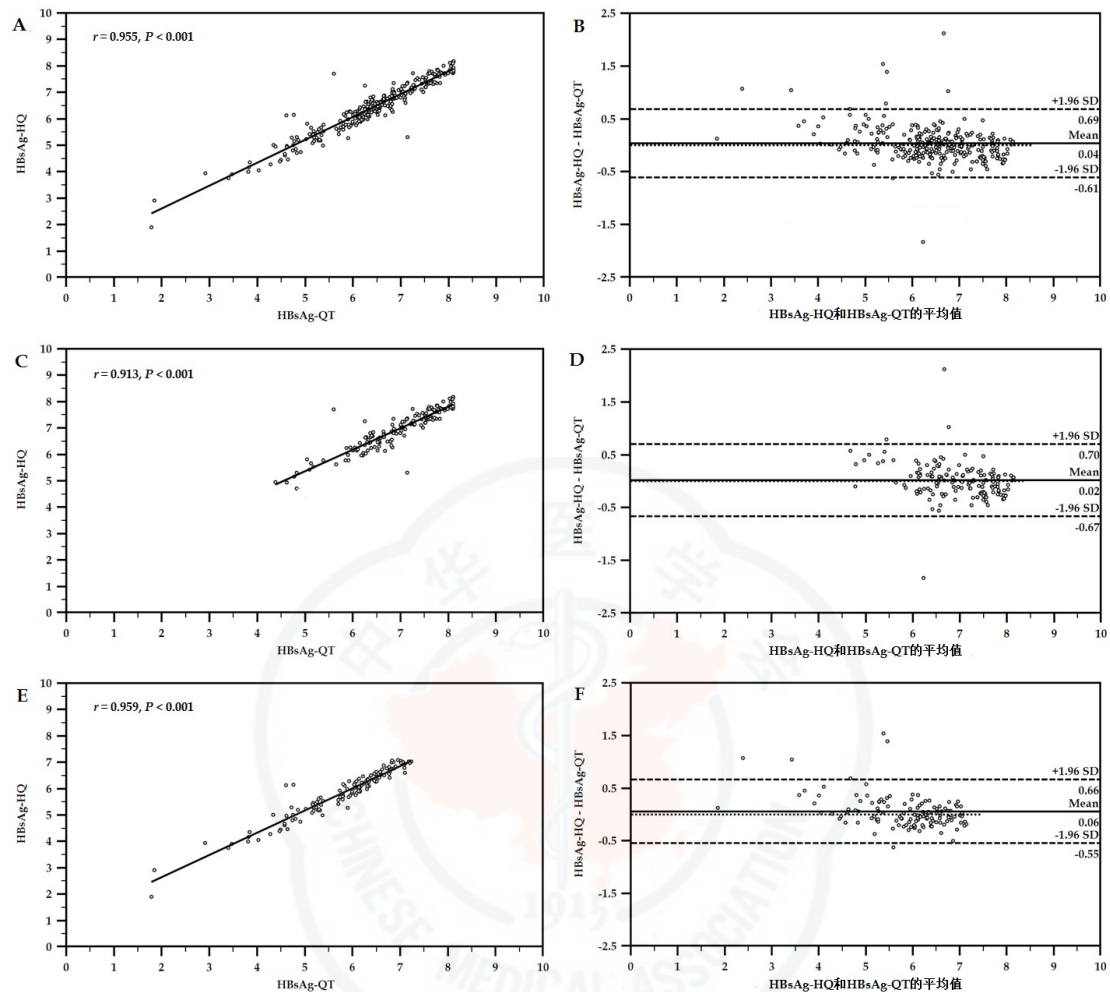
表1 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT水平的分组分布( $\bar{x} \pm s$ ,  $\log_{10}$ mIU/ml)

组别	例数	HBsAg-HQ	HBsAg-QT	$t$ 值	$P$ 值
HBeAg阳性	147	$6.932 \pm 0.764$	$6.915 \pm 0.856$	0.185	0.853
HBeAg阴性	128	$5.830 \pm 0.930$	$5.773 \pm 1.053$	0.459	0.647
HBsAg-QT $< 5 \log_{10}$ mIU/ml	31	$4.564 \pm 0.823$	$4.206 \pm 0.806$	1.732	0.089
HBsAg-QT $\geq 5 \log_{10}$ mIU/ml	244	$6.655 \pm 0.752$	$6.660 \pm 0.790$	0.072	0.942
合计	275	$6.419 \pm 1.007$	$6.383 \pm 1.109$	0.397	0.691

表2 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT水平的Pearson相关系数和Bland-Altman一致性分析

组别	例数	$r$ 值	$P$ 值	偏倚	95%LOA	不一致率(%)		
						$\leq 95\%$ LOA下限	$\geq 95\%$ LOA上限	合计
HBeAg阳性	147	0.913	$< 0.001$	0.02	$-0.67 \sim -0.70$	2/147 (0.68)	3/147 (2.04)	4/147 (2.72)
HBeAg阴性	128	0.959	$< 0.001$	0.06	$-0.55 \sim -0.66$	1/128 (0.78)	5/128 (3.91)	6/128 (4.69)
HBsAg-QT $< 5 \log_{10}$ mIU/ml	31	0.861	$< 0.001$	0.36	$-0.49 \sim -1.20$	0/31 (0.00)	2/31 (6.45)	2/31 (6.45)
HBsAg-QT $\geq 5 \log_{10}$ mIU/ml	244	0.929	$< 0.001$	-0.01	$-0.58 \sim -0.57$	2/244 (0.82)	4/244 (0.16)	6/244 (0.25)
合计	275	0.955	$< 0.001$	0.04	$-0.61 \sim -0.69$	2/275 (0.73)	8/275 (2.91)	10/275 (3.64)

注:血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT的测量单位均为 $\log_{10}$ mIU/ml;偏倚:HBsAg-HQ与HBsAg-QT差值的均值



注: 血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT的测量单位均为 $\log_{10}$ mIU/ml。图A、C、E分别为不考虑HBeAg状态、HBeAg阳性和HBeAg阴性患者, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT水平相关性的散点图; 图B、D、F分别为不考虑HBeAg状态、HBeAg阳性和HBeAg阴性患者, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT水平一致性的Bland-Altman图, 图中上、下两条水平实线代表95% LOA的上、下限, 中间水平实线代表血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT差值的均值, 水平虚线代表差值均数为0

图1 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT的相关性和一致性

QT ( $\log_{10}$ mIU/ml) ( $t = 26.929$ ,  $P < 0.001$ ), 详见图1C和表2; 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT定量总体不一致率为2.72%, 详见图1D和表2。HBeAg阴性患者, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT定量呈显著正相关 ( $P < 0.001$ ), 血清HBsAg-HQ ( $\log_{10}$ mIU/ml) =  $0.963 + 0.843 \times$  血清HBsAg-QT ( $\log_{10}$ mIU/ml) ( $t = 37.740$ ,  $P < 0.001$ ), 详见图1E和表2; 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT定量总体不一致率为4.69% (6/128), 详见图1F和表2。

血清HBsAg-QT  $< 5$  mIU/ml患者, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT定量呈显著正相关 ( $P < 0.001$ ), 血清HBsAg-HQ ( $\log_{10}$ mIU/ml) =  $0.869 + 0.879 \times$  血清HBsAg-QT ( $\log_{10}$ mIU/ml) ( $t = 9.098$ ,  $P < 0.001$ ); 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT定量总体不

一致率为6.45% (2/31), 详见表2; 血清HBsAg-QT  $\geq 5 \log_{10}$ mIU/ml患者, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT定量呈显著正相关 ( $P < 0.001$ ), 血清HBsAg-HQ ( $\log_{10}$ mIU/ml) =  $0.762 + 0.885 \times$  血清HBsAg-QT ( $\log_{10}$ mIU/ml) ( $t = 39.150$ ,  $P < 0.001$ ); 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT定量总体不一致率为0.25% (6/244), 详见表2。

四、血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT与肝组织病理学分级和分期的相关性

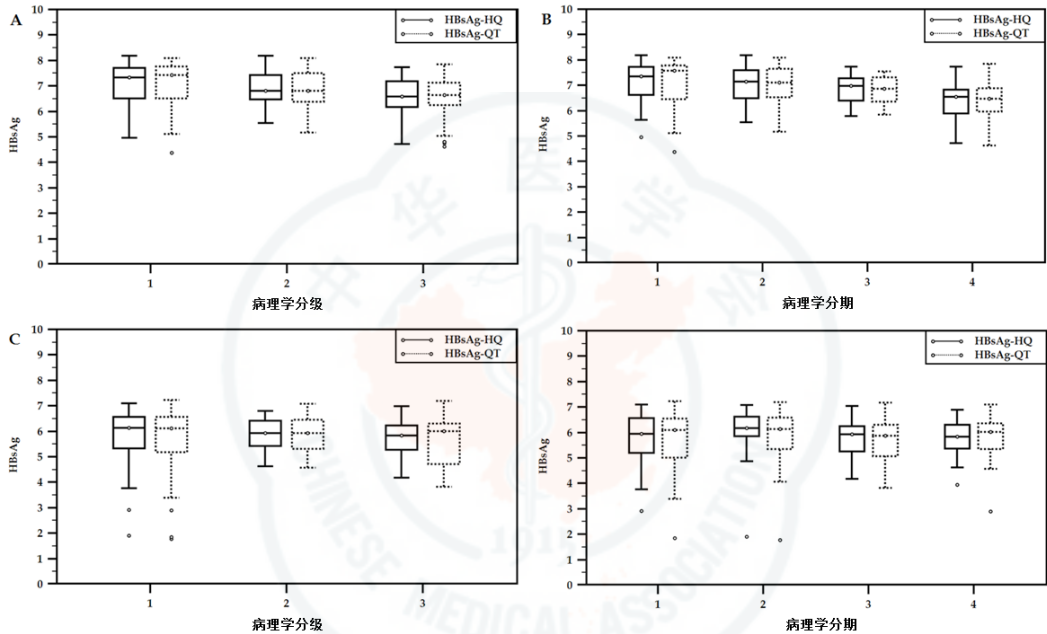
HBeAg阳性患者, 血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT均与病理学分级呈显著负相关 ( $r_s = -0.298$ ,  $P < 0.001$ 和 $r_s = -0.320$ ,  $P < 0.001$ ), 均与病理学分期呈显著负相关 ( $r_s = -0.366$ ,  $P < 0.001$ 和 $r_s = -0.373$ ,  $P < 0.001$ ), 详见图2A~2B; HBeAg

阴性患者，血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT均与病理学分级无显著相关性 ( $r_s = -0.127$ 、 $P = 0.155$ 和 $r_s = -0.073$ 、 $P = 0.411$ )，均与病理学分期无显著相关性 ( $r_s = -0.045$ 、 $P = 0.615$ 和 $r = -0.011$ 、 $P = 0.903$ )，详见图2C~2D。

五、血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT预测肝组织病理状态的效能

HBsAg阳性患者，血清HBsAg-HQ和HBsAg-

QT预测病理学分级  $\geq G2$ 、 $\geq G3$ 和分期  $\geq S2$ 、 $\geq S3$ 、 $\geq S4$ 的ROC曲线下面积与对角参考下面积之间的差异均具有统计学意义 ( $P$ 均  $< 0.05$ )，但只有预测  $\geq S3$ 、 $\geq S4$ 的ROC曲线下面积  $\geq 0.70$ ，详见表3和图3；HBsAg阴性患者，血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT预测病理学分级  $\geq G2$ 、 $\geq G3$ 和分期  $\geq S2$ 、 $\geq S3$ 、 $\geq S4$ 的ROC曲线下面积与对角参考下面积间差异均无统计学意义 ( $P$ 均  $>$



注：血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT的测量单位均为log<sub>10</sub>mIU/ml。图A、B为HBsAg阳性患者肝组织不同病理学分级和分期血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT水平分布的箱式图，图C、D为HBsAg阴性患者肝组织不同病理学分级和分期血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT水平分布的箱式图；图中箱体水平线代表中位数，箱顶和箱底代表四分位数，箱体外上、下水平线代表95%分位数，圈点代表极极端值

图2 血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT与肝组织病理学分级和分期的相关性

表 3 血清 HBsAg-HQ 和 HBsAg-QT 预测肝组织不同病理状态的 ROC 曲线下面积

病理 状态	HBsAg	HBsAg阳性					HBsAg阴性				
		AUC <sup>a</sup>	SE <sup>#</sup>	Z	P	95%CI	AUC <sup>a</sup>	SE <sup>#</sup>	Z	P	95%CI
$\geq G2$	HBsAg-HQ	0.651 <sup>a</sup>	0.046	3.290	0.001	0.568~0.727	0.573 <sup>f</sup>	0.051	1.425	0.1542	0.482~0.660
	HBsAg-QT	0.670 <sup>a</sup>	0.045	3.755	$< 0.001$	0.588~0.745	0.547 <sup>f</sup>	0.052	0.781	0.4351	0.451~0.629
$\geq G3$	HBsAg-HQ	0.686 <sup>b</sup>	0.047	3.957	$< 0.001$	0.604~0.760	0.584 <sup>g</sup>	0.064	1.317	0.1877	0.493~0.671
	HBsAg-QT	0.684 <sup>b</sup>	0.046	4.038	$< 0.001$	0.602~0.758	0.558 <sup>g</sup>	0.068	0.778	0.4365	0.463~0.641
$\geq S2$	HBsAg-HQ	0.659 <sup>c</sup>	0.049	3.266	0.001	0.576~0.735	0.492 <sup>h</sup>	0.054	0.145	0.8848	0.402~0.582
	HBsAg-QT	0.660 <sup>c</sup>	0.050	3.213	0.001	0.577~0.736	0.514 <sup>h</sup>	0.053	0.156	0.8757	0.418~0.598
$\geq S3$	HBsAg-HQ	0.712 <sup>d</sup>	0.042	5.045	$< 0.001$	0.632~0.784	0.572 <sup>i</sup>	0.052	1.391	0.1641	0.481~0.659
	HBsAg-QT	0.720 <sup>d</sup>	0.041	5.327	$< 0.001$	0.640~0.791	0.540 <sup>i</sup>	0.053	0.645	0.5192	0.444~0.623
$\geq S4$	HBsAg-HQ	0.739 <sup>e</sup>	0.046	5.159	$< 0.001$	0.660~0.808	0.552 <sup>j</sup>	0.064	0.810	0.4177	0.461~0.640
	HBsAg-QT	0.745 <sup>e</sup>	0.045	5.476	$< 0.001$	0.666~0.813	0.508 <sup>j</sup>	0.065	0.058	0.9536	0.414~0.593

注：<sup>a</sup>：ROC 曲线下面积；<sup>#</sup>：标准误；<sup>a</sup>： $Z = 1.005$ ， $P = 0.315$ ；<sup>b</sup>： $Z = 0.071$ ， $P = 0.943$ ；<sup>c</sup>： $Z = 0.034$ ， $P = 0.973$ ；<sup>d</sup>： $Z = 0.391$ ， $P = 0.696$ ；<sup>e</sup>： $Z = 0.238$ ， $P = 0.812$ ；<sup>f</sup>： $Z = 1.511$ ， $P = 0.131$ ；<sup>g</sup>： $Z = 1.131$ ， $P = 0.258$ ；<sup>h</sup>： $Z = 0.211$ ， $P = 0.833$ ；<sup>i</sup>： $Z = 1.826$ ， $P = 0.068$ ；<sup>j</sup>： $Z = 1.992$ ， $P = 0.046$

0.05), 详见表3。

HBeAg阳性患者, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT预测肝组织相同病理状态的ROC曲线下面积间差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ); HBeAg阴性患者, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT仅预测病理学 $\geq S4$ 的ROC曲线下面积之间的差异有统计学意义, 详见表3。血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT预测HBeAg阳性患者肝组织不同病理状态的最佳截断值及其对应的诊断参数见表4。

## 讨 论

Choi等<sup>[16]</sup>研究认为, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT定性结果高度一致(一致率为99.8%;  $\kappa = 1.00$ , 95%CI: 0.99~1.00)。Yang等<sup>[17]</sup>进一步评价了HBsAg-HQ与HBsAg-QT和Elecys HBsAg II定性和定量结果的一致性; 定性评价的结果指出, HBsAg-HQ和HBsAg-QT诊断HBV感染的特异度分别为99.84%和99.84%。定量评价的结果

显示, HBsAg-HQ与HBsAg-QT和Elecys HBsAg II均呈高度正相关( $r = 0.985$ 和 $0.990$ ), 血清HBsAg-HQ较HBsAg-QT和Elecys HBsAg II分别偏倚 $0.19 \log_{10}IU/ml$ 和 $0.07 \log_{10}IU/ml$  (95% CI:  $-0.12 \sim 0.25$ )。

本研究结果显示, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT呈显著正相关, HBsAg-HQ较HBsAg-QT偏倚 $0.04 \log_{10}mIU/ml$ , HBsAg-HQ与HBsAg-QT总体不一致率为3.64%; 根据HBeAg状态和血清HBsAg-QT水平进行分组分析也有相似结果。本研究进一步证明, 血清HBsAg-HQ与目前常用的血清HBsAg-QT有高度的相关性和一致性。

Seto等<sup>[18]</sup>对比观察了血清HBsAg-HQ和Elecys HBsAg II在慢性HBV感染自然史不同阶段的变化, 结果显示血清HBsAg-HQ在慢性HBV感染自然史不同阶段的变化与其他基于相同划分标准的研究结论一致<sup>[5-6, 21-23]</sup>。HBeAg阳性患者, 无论免疫耐受期或免疫激活期, 血清HBsAg-HQ水平均显著高于Elecys HBsAg II; HBeAg阴性患者, 无论免

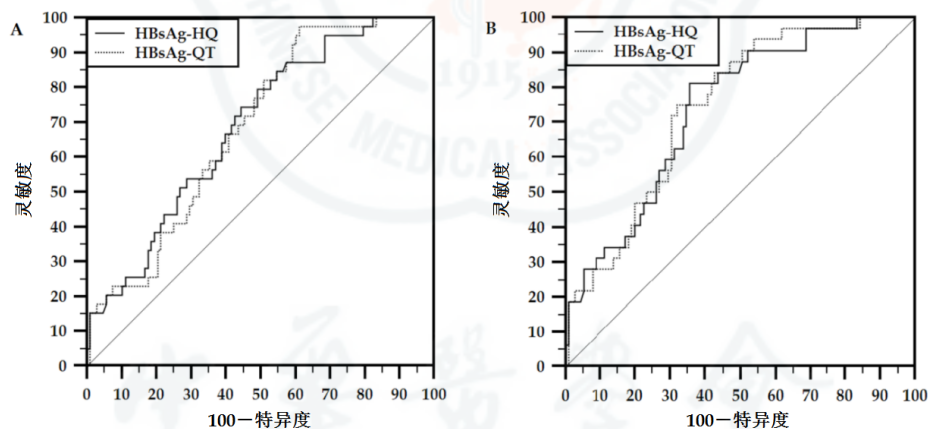


图3 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT预测HBeAg阳性患者病理学分级 $\geq G3$ 和分期 $\geq S4$ 的ROC曲线

表4 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT预测HBeAg阳性患者肝组织不同病理状态的最佳截断值及其对应的诊断参数

病理状态	HBsAg*	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden指数	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	预测指数
$\geq G2$	HBsAg-HQ	$\leq 7.216$	73.61	58.67	0.323	63.1	69.8	0.329
	HBsAg-QT	$\leq 7.555$	88.89	46.67	0.356	61.5	81.4	0.429
$\geq G3$	HBsAg-HQ	$\leq 7.351$	87.18	43.52	0.307	35.8	90.4	0.262
	HBsAg-QT	$\leq 7.555$	97.44	38.89	0.363	36.5	97.7	0.342
$\geq S2$	HBsAg-HQ	$\leq 7.622$	89.01	42.86	0.319	71.7	70.6	0.423
	HBsAg-QT	$\leq 7.555$	84.62	51.79	0.364	74.0	67.4	0.414
$\geq S3$	HBsAg-HQ	$\leq 7.315$	86.79	53.19	0.400	51.1	87.7	0.388
	HBsAg-QT	$\leq 7.555$	98.11	44.68	0.428	50.0	97.7	0.477
$\geq S4$	HBsAg-HQ	$\leq 6.865$	81.25	64.35	0.456	38.8	92.5	0.313
	HBsAg-QT	$\leq 6.792$	75.00	67.83	0.428	39.3	90.7	0.300

注: \*: 血清HBsAg-HQ和HBsAg-QT的测量单位均为 $\log_{10}mIU/ml$

疫逃避期或免疫控制期, HBsAg-HQ水平均相似于Elecsys HBsAg II。HBeAg阳性患者血清HBsAg-HQ水平显著高于Elecsys HBsAg II的原因尚不清楚, 推测HBsAg-HQ能检测到HBeAg阳性患者小比例的S基因“a”抗原决定簇突变相关的HBsAg。但Yang等<sup>[17]</sup>研究认为, “a”抗原决定簇突变如T126A、T126S、Q129H、Q129R、T140S和G145E变异并不影响HBsAg-HQ与HBsAg-QT和Elecsys HBsAg II的相关性。

本研究结果显示, 不考虑HBeAg状态和血清HBsAg-QT水平, 血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT水平间的差异均无统计学意义; 根据HBeAg状态和血清HBsAg-QT水平进行分组分析亦有相似结果。本研究未发现类似于Seto等<sup>[18]</sup>研究结果(HBeAg阳性患者血清HBsAg-HQ水平显著高于HBsAg-QT), 而与Yang等<sup>[17]</sup>研究结果相一致。

作为预测CHB肝组织病理状态的病因特异性指标, 血清HBsAg和HBV DNA对HBeAg阳性患者、血清HBV DNA载量对HBeAg阴性患者肝组织病理状态有显著的预测意义<sup>[24-32]</sup>; 其中, 血清HBsAg和HBV DNA对HBeAg阳性患者肝组织病理学分级 $\geq$  G3和分期 $\geq$  S4的预测效能最大<sup>[26-30]</sup>, 血清HBV DNA对HBeAg阴性患者肝组织病理学分级 $\geq$  G2和分期 $\geq$  S2的预测效能最大<sup>[29-30]</sup>。本研究与本课题组前期研究结果一致<sup>[26-30]</sup>, 且HBeAg阳性患者, HBsAg-HQ和HBsAg-QT预测肝组织相同病理状态的ROC曲线下面积间差异均无统计学意义。

本文结果显示, 血清HBsAg水平对HBeAg阳性患者肝组织病理学分级 $\geq$  G3和分期 $\geq$  S4有一定预测意义。血清HBsAg-HQ预测病理学分级 $\geq$  G3的最佳截断值为 $\leq 7.351 \log_{10} \text{mIU/ml}$ , 与HBsAg-QT相差 $-0.204 \log_{10} \text{mIU/ml}$ , 对应的灵敏度和特异度分别为87.18%和43.52%; 预测分期 $\geq$  S4的最佳截断值为 $\leq 6.865 \log_{10} \text{mIU/ml}$ , 与HBsAg-QT相差 $0.073 \log_{10} \text{mIU/ml}$ , 对应的灵敏度和特异度分别为81.25%和64.35%。提示血清HBsAg-HQ与HBsAg-QT预测HBeAg阳性患者病理学分级 $\geq$  G3和分期 $\geq$  S4的最佳截断值高度一致。

志谢: 本研究HBsAg-HQ检测试剂由日本Fujirebio株式会社上海办事处杨志强副主任协调提供; HBsAg-HQ检测由日本Fujirebio株式会社上海办事处翁齐铖和张智勇技师操作完成。

## 参 考 文 献

- [1] Deguchi M, Yamashita N, Kagita M, et al. Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay[J]. J Virol Methods, 2004, 115(2): 217-222.
- [2] Wong GLH, Chan HLY. Use of quantitative hepatitis B surface antigen with hepatitis B virus DNA in clinical practice[J]. Clin Liver Dis, 2013, 2(1): 8-10.
- [3] Zhou B, Liu M, Lv G, et al. Quantification of hepatitis B surface antigen and e antigen: correlation between Elecsys and Architect assays[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(6): 422-429.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Wang L, Zou ZQ, Wang K, et al. Role of serum hepatitis B virus marker quantitation to differentiate natural history phases of HBV infection[J]. Hepatol Int, 2016, 10(1): 133-138.
- [7] 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.
- [8] Goyal SK, Jain AK, Dixit VK, et al. HBsAg Level as predictor of liver fibrosis in HBeAg positive patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. J Clin Exp Hepatol, 2015, 5(3): 213-220.
- [9] Moucari R, Marcellin P. Quantification of hepatitis B surface antigen: a new concept for the management of chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2011, 31(Suppl 1): S122-S128.
- [10] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Serum hepatitis surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads[J]. Hepatology, 2013, 57(2): 441-450.
- [11] Matsubara N, Kusano O, Sugamata Y, et al. A novel hepatitis B virus surface antigen immunoassay as sensitive as hepatitis B virus nucleic acid testing in detecting early infection[J]. Transfusion, 2009, 49(3): 585-595.
- [12] Seto WK, Tanaka Y, Wong DKH, et al. Evidence of serologic activity in chronic hepatitis B after surface antigen (HBsAg) seroclearance documented by conventional HBsAg assay[J]. Hepatol Int, 2013, 7(1): 98-105.
- [13] Seto WK, Tanaka Y, Wong DKH, et al. Longitudinal profiles of highly sensitive hepatitis B surface antigen levels: re-evaluation of HBsAg seroclearance[J]. Liver Int, 2016, 36(5): 642-650.
- [14] Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F, et al. Application of a newly developed high-sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(11): 3484-3491.
- [15] Duong LT, Coignard C. Evaluation of a new high sensitive, qualitative and quantitative Hepatitis B surface antigen assay[J]. J Clin Virol, 2015, 70(Suppl 1): S95.
- [16] Choi SJ, Park Y, Lee EY, et al. Performance evaluation of Lumipulse G1200 autoimmunoanalyzer for the detection of serum hepatitis B virus markers[J]. J Clin Lab Anal, 2013, 27(3): 204-206.
- [17] Yang R, Song G, Guan W, et al. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface

- antigen[J]. J Virol Methods,2016,228(1):39-47.
- [18] Seto WK, Wong DK, Fung J, et al. 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] 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年版)[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,9(5):570-589.
- [20] Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond[J]. Hepatology,2000,31(1):241-246.
- [21] Cheng XD, Song LW, Fang LL, et al. Comparison of three luminescent immunoassays for hepatitis B virus surface antigen quantification during the natural history of chronic hepatitis b virus infection[J]. Clin Vaccine Immunol,2014,21(11):1521-1527.
- [22] Suh SJ, Bae SI, Kim JH, et al. Clinical implications of the titer of serum hepatitis B surface antigen during the natural history of hepatitis B virus infection[J]. J Med Virol,2014,86(1):117-123.
- [23] Zeng LY, Lian JS, Chen JY, 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.
- [24] Seto WK, Wong DK, 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.
- [25] 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.
- [26] 张占卿, 陆伟, 王雁冰, 等. 血清HBsAg和HBV DNA对慢性乙型肝炎肝组织病理状态的判别评价[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(15):6841-6847.
- [27] 张占卿, 陆伟, 王雁冰, 等. 血清HBsAg和HBV DNA预测慢性乙型肝炎肝组织病理状态的评价[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2013,23(5):554-559.
- [28] 张占卿, 陆伟, 翁齐铖, 等. 血清病毒学标记物预测慢性乙型肝炎肝组织病理状态的评价[J]. 同济大学学报(医学版),2015,36(4):57-63.
- [29] 张占卿, 陆伟, 翁齐铖, 等. 血清乙型肝炎核心相关抗原预测慢性乙型肝炎肝组织病理状态的评价[J]. 肝脏,2015,20(8):576-582.
- [30] Jia W, Qi X, Ji YY, et al. Low serum hepatitis B surface antigen level predicts compensated cirrhosis caused by chronic hepatitis B in HBeAg positive patients in east China[J]. Hepat Mon,2015,15(8):e29183.
- [31] 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.
- [32] 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.

(收稿日期: 2016-10-27)

(本文编辑: 孙荣华)

张占卿, 陆伟, 周新兰, 等. Lumipulse HBsAg-HQ与Architect HBsAg-QT定量的一致性及其预测慢性乙型肝炎肝组织病理状态的效能[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017,11(5):447-454.