

乙型肝炎病毒表面标志物定量结果不可作为疗效的观察指标

张晓宁

疾病的发生、发展、疗效以及预后是一个动态的变化过程,定量检测乙型肝炎病毒表面标志物(HBV-M)的浓度变化能否对乙型肝炎疗效起动态监测作用?能否使医生对患者病情作出合理的判断并指导治疗?这是临床医生所关注的问题。目前国内众多实验室在进行HBV-M定量检测,并将其作为观察HBV感染的治疗效果。此种错误的做法是因不明确HBV-M与HBV之间关系而致。

一、病毒变异造成HBsAg定量检测的漏检

HBV所有血清型HBsAg都有共同抗原决定簇“a”,当HBV的S区基因变异时,使“a”抗原决定簇二级或三级结构发生改变而导致其抗原性发生明显改变、造成HBsAg合成障碍或HBsAg低水平表达,但一般常规免疫学方法不能检出,其与野生型抗-HBs的反应性降低或完全消失^[1],而造成漏检^[2]。HBV前-C区基因变异,HBsAg不能表达,但病毒本身复制不受影响。HBsAg的变异类型很多^[3],不同HBsAg诊断试剂生产厂家使用的包被单克隆抗体不同,检测HBsAg变异的能力也不同^[4]。检测手段所覆盖的病毒种群逐渐减少,如果更多的病毒变异株仍采用目前的检测手段,漏检率会增加。因此,HBsAg定量检测应选择覆盖面广的试剂,而提高检测变异株的能力,减少漏检。

二、HBsAg定量不作为抗病毒治疗的观察指标

乙型肝炎患者血清中HBsAg一般有3种形态:大球型颗粒,即经典的Dane颗粒,其外层为HBsAg蛋白,核心为HBV DNA;小球型颗粒,只有HBsAg蛋白;管形颗粒,其实质为小球形颗粒串联而成。HBsAg虽为HBV的抗原成分,但血清中的HBsAg绝大部分以无感染性的小球形颗粒和管型颗粒存在,只有极少部分(0.2%)为Dane颗粒。HBsAg是一种存在于病毒外壳的表面蛋白,其存在标志着HBV感染急性期或慢性携带者的HBV外壳形式,但并不是病毒复制的标志。当HBV受抑制而减少时,HBsAg常无明显变化,故HBsAg定量不可作为抗病毒治疗的观察指标。

三、血清HBsAg低于检测下限和抗-HBs转阳并不必然代表病毒血症终止和病愈

通常急性乙型肝炎康复的指征是:患者血清HBV DNA消失;血清HBeAg发

生血清学转换、HBsAg 发生血清学转换;血清转氨酶正常。这些变化意味着 HBV 的清除和疾病的康复。但临床观察显示,部分急性乙型肝炎康复者可发生 HBV 自发的再活动或使用免疫抑制剂后再现。随着对病毒抗原更敏感检测方法的建立,HBV DNA 基因检测方法的引入,以及对 HBV 基因变异认识的增强,使上述观念得以部分修正。一项旨在调查 HBV 慢性感染者肝脏中病毒数量的研究发现,外周血 HBsAg 阴性者肝脏中仍易检出较低水平的 HBV。HBsAg 低于检测下限的 HBV 感染者,肝脏中仍可检测出包括 ccc DNA 形式的 HBV^[5]。提示乙型肝炎恢复不能表明病毒完全清除,而是免疫系统使病毒维持在非常低的水平,且仍可发生进行性肝脏病变。从而提出了隐匿型乙型肝炎病毒感染的概念,即血清 HBsAg 阴性、HBV DNA 持续的 HBV 感染。血清 HBsAg 低于检测下限和抗-HBs 转阳并不必然代表病毒血症终止和疾病痊愈,而还有可能存在 HBsAg 变异株持续感染和肝炎病变持续活动。此情况称为“抗-HBs 阳性的慢性乙型肝炎”。

四、HBeAg 并非 HBV 复制的可靠标志

通常认为,血清 HBeAg 阳性表示病毒复制活跃,传染性强,抗-HBe 阳性则表示病毒复制减弱、传染性小。因此多数情况下,医者主要依靠 HBeAg/抗-HBe 来判断传染性。在无条件使用 PCR 方法进行 HBV 定量检测的情况下,HBeAg 阳性不失为判断 HBV 活动性及传染性的指标^[6,7]。但当基因变异导致 HBeAg 阴性/抗-HBe 阳性、HBV DNA 阳性的 HBV 感染时,病毒复制不受影响。如前-C 区 1896 位 G→A,形成终止密码,HBeAg 合成终止;前-C 区缺失或插入变异,改变 HBeAg 的抗原性,常规试剂检测阴性;C 基因启动子点突变或起始密码子点突变;X 区变异使 mRNA 转录受抑制,导致 HBeAg 合成减少,甚至难以检出。单一 HBeAg 作为判断乙型肝炎病毒复制活跃与否的指标是不够的。这种变异毒株丧失了分泌 HBeAg 的能力,从而使 HBeAg 表达缺失。以往认为出现 HBeAg 向抗-HBe 转换是治疗康复的指标,但现在认为是病毒变异的结果。

五、血清中抗体含量与 HBV DNA 含量无直接关系

由于机体免疫应答的滞后性,即使有高滴度的抗体存在,HBV DNA 含量也可能很低或消失。

讨论 从 HBV-M 全阴性患者中检出 HBV DNA 及以上几种情况说明:HBV-M 定量结果存在不可靠性,不能作为 HBV 感染疗效的观察指标。HBV-M 定量检测易受检测试剂敏感度、S 基因变异(抗原性发生改变)、X 基因变异(转录受抑制)、重叠 HCV 感染(干扰 HBsAg 合成)等因素影响,这种只从蛋白质水平检测 HBV 的方法已经不能如实反映 HBV 在体内的真实情况。HBV DNA 是 HBV 感染者体内病毒复制最直接、最可靠的指标,是目前判断乙型肝炎抗病毒药物疗效最敏感的指标。判断 HBV 感染疗效的唯一标志只能是 HBV DNA 定量测定。因此,建议乙型肝炎患者定期检查 HBV DNA 及肝功能,监测乙型肝炎进展情况,指导临床治疗并评估抗病毒药物疗效,为及时调整药物剂量、确定用药时间提供依据。

参 考 文 献

- 1 Seddigh-Tonekaboni S, Waters JA, Jeffers S, et al. Effect of variation in the common "a" determinant on the antigenicity of hepatitis B surface antigen. *J Med Virol*, 2000, 60:113-121.
- 2 Hsu HY, Chang MH, Ni YH, et al. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut*, 2004, 53:1499-1503.
- 3 Avellón A, Echevarria JM. Frequency of hepatitis B virus 'a' determinant variants in unselected Spanish chronic carriers. *J Med Virol*, 2006, 78:24-36.
- 4 Chua PK, Wang RY, Lin MH, et al. Reduced secretion of virions and hepatitis B virus (HBV) surface antigen of a naturally occurring HBV variant correlates with the accumulation of the small S envelope protein in the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus. *J Virol*, 2005, 79:13483-13496.
- 5 Yuen MF, Wong DK, Sablon E, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology*, 2004, 39:1694-1701.
- 6 Hussain AB, Karamat KA, Anwar M, et al. Correlation of HBV DNA PCR and HBeAg in hepatitis B carriers. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2004, 14:18-20.
- 7 Xie Y, Zhao H, Dai WS, et al. HBV DNA level and antigen concentration in evaluating liver damage of patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2003, 2:418-422.

(收稿日期:2009-04-02)

(本文编辑:孙荣华)

张晓宁. 乙型肝炎病毒表面标志物定量结果不可作为疗效的观察指标[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2010, 4(3):345-347.