

·综述·

# HBcrAg 在慢性乙型肝炎中研究进展

党便利,孙永涛,康文臻

(第四军医大学唐都医院全军感染病诊疗中心,陕西 西安 710038)

**摘要:**肝内共价闭合环状 DNA(cccDNA)的存在导致乙型肝炎病毒(HBV)不能从感染的肝细胞中完全清除。乙型肝炎核心相关抗原(HBcrAg)作为非侵入性肝活检的替代物,与血清 HBV DNA 和肝内 cccDNA 相关,在慢性乙型肝炎(CHB)中具有重要作用。在血清 HBV DNA 或 HBsAg 不可检测临床病例中,仍可以检测到 HBcrAg,且 HBcrAg 水平与 CHB 患者的预后显著相关。HBcrAg 可预测自发或由治疗引起的乙肝 e 抗原(HBeAg)血清学转换、核苷类似物停药后的持续应答、潜在 HBV 再激活以及肝细胞癌进展或复发的风险。本文就 HBcrAg 的病毒学特点及其在 CHB 患者中的临床应用作一综述。

**关键词:**乙型肝炎核心相关抗原;共价闭合环状 DNA;乙型肝炎病毒;慢性乙型肝炎

**中图分类号:**R512.62

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2020.17.007

**文章编号:**1006-1959(2020)17-0023-04

## Research Progress of HBcrAg in Chronic Hepatitis B

DANG Bian-li, SUN Yong-tao, KANG Wen-zhen

(Infectious Disease Diagnosis and Treatment Center of the PLA, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China)

**Abstract:** The presence of covalently closed circular DNA (cccDNA) in the liver prevents the hepatitis B virus (HBV) from being completely eliminated from infected liver cells. Hepatitis B core-associated antigen (HBcrAg), as a non-invasive liver biopsy alternative, is related to serum HBV DNA and intrahepatic cccDNA, and plays an important role in chronic hepatitis B (CHB). In clinical cases where serum HBV DNA or HBsAg is not detectable, HBcrAg can still be detected, and HBcrAg level is significantly related to the prognosis of CHB patients. HBcrAg can predict spontaneous or treatment-induced hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion, sustained response after discontinuation of nucleoside analogs, potential HBV reactivation, and the risk of hepatocellular carcinoma progression or recurrence. This article reviews the virological characteristics of HBcrAg and its clinical application in CHB patients.

**Key words:** Hepatitis B core related antigen; Covalently closed circular DNA; Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B

乙型肝炎病毒(HBV)感染可引起急、慢性肝病,也可能进展为肝硬化、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等疾病<sup>[1,2]</sup>。由于感染的肝细胞核中存在共价闭合的环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA), 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)无法完全根治<sup>[3]</sup>。cccDNA 定量因侵入性、缺乏标准化检测方法等局限,而乙肝核心相关抗原(HBcrAg)作为 CHB 的疾病监测和预后的替代标志物,可反映肝内病毒复制活性<sup>[4]</sup>。本文综述了 HBcrAg 的结构、检测、与其他 HBV 生物标志物间的相关性、预测临床结果的能力以及其作为预测因子的作用,以期对 CHB 的临床实践应用提供理论参考。

### 1 HBcrAg 结构及检测

HBcrAg 由前核心/核心区编码的 HBeAg、HBcAg 及 p22cr 三种蛋白组成,具有相同的 149 个氨基酸序列<sup>[4]</sup>。HBcAg 是 HBV 病毒衣壳的结构成分,而 HBeAg 和 p22cr 均是前核心蛋白的加工产物,同时,HBcAg 和 HBeAg 又都是细胞毒性 T 细胞的靶点,因此,3 种蛋白组成的 HBcrAg 可以诱导宿主细胞免疫应答<sup>[5,6]</sup>。

**基金项目:**1. “十三五”科技重大专项(编号:2017ZX10202203-008-003, 2017ZX10202101-003-007, 2017ZX10202101-004-005, 2017ZX10202102-002-001); 2. 陕西省重点研发计划(编号:S2018-YF-YBSF-0852)

**作者简介:**党便利(1986.3-),女,陕西西安人,硕士,研究实习员,主要从事艾滋病免疫学发病机制的研究

**通讯作者:**康文臻(1966.6-),女,陕西西安人,博士,副教授,主要从事艾滋病免疫学发病机制及诊断的研究

2002 年 Kimura T 等<sup>[7]</sup>首次发现 HBcrAg 与 HBcAg 和 HBeAg 特异性的敏感酶免疫分析有关,即使抗 HBc 或抗 HBe 阳性样本中仍可以检测 HBcAg 和 HBeAg。HBcrAg 浓度与 HBV DNA 浓度呈线性相关,用 HBcrAg 法测定 HBV 载量的准确性不受血清中 HBeAg 缺失或 HBV 基因组中前核心突变的影响<sup>[8]</sup>,因此可作为监测 CHB 患者 HBV DNA 的补充指标。

### 2 HBcrAg 与其他 HBV 标记物间的相关性

**2.1 血清或肝内 HBV DNA 水平** HBcrAg 浓度随着肝内 HBV DNA 水平变化而改变,且两者具有良好的相关性,也能直接反映血清 HBV DNA 浓度,与 HBeAg 状态无关<sup>[7,9]</sup>。

**2.2 肝内 cccDNA 水平** 研究发现<sup>[10,11]</sup>,血清 HBcrAg 水平与血清 HBV DNA 和肝内 cccDNA 水平均的相关性均良好。78% 的接受抗病毒治疗的患者经常无法检测到血清 HBV DNA,却可检测到血清 HBcrAg,因此,血清 HBcrAg 可作为评估肝内 cccDNA 水平的病毒学标志物<sup>[9]</sup>。Hasegawa K 等<sup>[12]</sup>建立了 FBS-cres 评分公式 $[3.1686 - (0.0148 \times \text{FBS}) + (0.1982 \times \text{HBcrAg}) + (0.0008168 \times \text{HBeAg}) + (0.1761 \times \log_{10} \text{HBsAg})]$ 预测 CHB 患者中 cccDNA 水平,该公式通过对未经核苷酸类似物(NA)治疗的患者的多元分析, FBS-cres 得分显示 HBcrAg 与 cccDNA 水平之间存在相关性,证实了其预测的准确性。

**2.3 乙肝表面抗原** 2014 年的一项研究中发现 HBsAg-HQ 水平、HBV DNA、HBsAg 和 HBcrAg 水平之

间存在很强的相关性( $P<0.001$ )。血清 HBcrAg 水平与血清 HBV-DNA 和 HBsAg 水平也显著相关( $P<0.001$ )<sup>[13]</sup>,这些结果表明 HBcrAg 与 HBsAg-HQ 的相关性比传统的 HBsAg 检测更为敏感。

**2.4 乙肝病毒 RNA 前基因组 RNA (pgRNA) 作为 HBV DNA 聚合酶的模板,并介导病毒的持续复制。**一些子代 DNA 被组装在内质网中形成完整的病毒并由肝细胞分泌<sup>[14]</sup>。Liu YY 等<sup>[14]</sup>和 Chen EQ 等<sup>[15]</sup>相继证实,血清 HBcrAg 与肝内 cccDNA 的相关性均优于血清 HBV RNA 和 HBsAg 间相关性,且与 HBeAg 状况无关。

**2.5 乙肝病毒基因缺失** 由于 HBV 基因组 preS1/S2 区域存在与 CHB 的进展相关的缺失<sup>[16]</sup>,对 preS 定量分析可能会加深对 CHB 进展的了解<sup>[17]</sup>。Suzuki Y 等<sup>[16]</sup>对 90 例未接受抗病毒治疗的 CHB 患者 HBV 的 preS1/S2 区域进行了深度测序,并剔除了受病毒标记影响的区域。对每位 CHB 患者的缺失区域频率分析表明,缺失区域最常见于 preS2 密码子 132-141,其起始密码子突变与缺失显著相关于血清 HBcrAg 水平,提示 preS 密码子 132-141 的缺失对临床特征和病毒标志物有重要影响。

### 3 HBcrAg 对 CHB 疾病进展的预测

**3.1 慢性感染不同阶段的 HBcrAg** Misawa N 等<sup>[18]</sup>发现,在 HBeAg 血清转化前,活性复制组的 HBcrAg 水平低于非活性复制组,而两组间 HBV DNA 水平相似;在 HBeAg 血清转化后,非活性复制组 HBV DNA 和 HBcrAg 均水平显著降低,而在活性复制组中两种指标均没有变化或略有下降,说明 HBcrAg 水平可能有助于 HBeAg 血清转化<sup>[18,19]</sup>,提示血清 HBcrAg 也可以作为 CHB 的疾病监测和临床结果预测标记物。

**3.2 HBeAg 血清转化的预测** Testoni B 等<sup>[20]</sup>发现,相对于未经抗病毒治疗的 HBeAg 阴性患者,HBeAg 阳性患者的血清 HBcrAg 水平显著升高,且与血清 HBV DNA、pgRNA 和肝内 HBV DNA、cccDNA 水平以及转录活性相关。较高水平的 HBcrAg 与血清 HBV DNA、肝内 HBV DNA、pgRNA、cccDNA 转录活性以及纤维化和坏死性炎症相关。对于 HBeAg 阴性患者,无活性携带者阶段的 HBcrAg 水平显著低于活性阶段,这与坏死性炎症和纤维化有关<sup>[13,21]</sup>。

**3.3 HBsAg 血清转化的预测** Loggi E 等<sup>[22]</sup>研究发现,相对于 75 例临床上不活跃的 HBV 携带者,85 例 CHB 患者中 HBcrAg 水平明显更高。同时,鉴定临床上不活跃的携带者 HBcrAg 最佳临界值为 2.5 log U/ml,其预测准确性可与血清 HBsAg 水平相媲美。对于血清 HBsAg 自发性清除的患者,79% 患者的 HBcrAg 未检出,而剩余 21% 的患者仍可检测到血清 HBcrAg (中位数为 2.7 log U/ml)<sup>[19,23]</sup>,提示 HBcrAg 可能进

一步用于预测 CHB 的疾病阶段,尽管其最佳临界值仍有待确定。

### 4 抗病毒治疗

NA 可有效降低 CHB 患者肝炎活性并抑制其血清 HBV DNA,却存在耐药或停药复发的风险<sup>[24]</sup>。如果 CHB 患者满足《JSH HBV 感染管理指南》中评估 NA 停药时机的 3 个实验室标准:①NA 治疗 2 年以上;②使用实时 PCR 无法检测到血清 HBV DNA;③停药时血清 HBeAg 呈阴性,则可根据 HBsAg 和 HBcrAg 水平进一步预测停药复发风险<sup>[25]</sup>。

**4.1 NA 治疗过程中 HBcrAg 和其他指标的变化** 研究发现<sup>[26]</sup>,在接受 NA 治疗(中位时间为 126 个月)43 名患者中,98% 患者血清 HBV DNA 呈阴性,其中 51% 患者仍可检出肝内 cccDNA。在接受聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)和阿德福韦(ADV)联合治疗后再进行 ADV 单药治疗的患者中也有类似的结果<sup>[27]</sup>。因此,抗 HBV 治疗后血清中 HBV DNA 的减少与肝内 cccDNA 的减少并不相关。值得注意的是,HBcrAg 减少与肝内 cccDNA 水平变化具有良好的相关性<sup>[9,28]</sup>。即使在血清 HBsAg 未检出的患者中,21% 仍可检测到血清 HBcrAg,而仅有 2.1% 的患者可检测到的 HBV DNA<sup>[23]</sup>。对于 HBcrAg 基线水平高于 8 log U/ml 的 PEG-IFN 治疗的患者,可在治疗 12 周时实现 HBeAg 血清转化和 HBV DNA 抑制,预测值达 94.4%<sup>[29]</sup>。在另一项研究中,50 例接受 PEG-IFN 联合 NA 治疗 4 周,再接受 PEG-IFN 连续治疗 20 周,治疗开始时 HBcrAg 水平高于 4.5 log U/ml,预测治疗结束 24 个月后 HBcrAg 无应答,且 HBeAg 无血清转化<sup>[30]</sup>。因此,基线及抗 HBV 治疗时血清 HBcrAg 的水平也可能预测 CHB 患者疾病进展。Tanaka E 等<sup>[31]</sup>比较了 HBcrAg 和血清 HBV DNA 在预测 81 名 CHB 患者发生 LAM 耐药性风险的临床价值,其中 31% 患者在随访期间(中位数为 19.3 个月)出现了 LAM 耐药性。虽然开始服用 LAM 后 HBcrAg 和 HBV DNA 均会降低,但 HBcrAg 比 HBV DNA 的下降幅度更大;治疗 6 个月后 HBcrAg 水平小于 4.6 log U/ml 的 19 例患者未发生 LAM 耐药,但在两年内仍有 50% 的患者发生耐药。由于 HBeAg 血清转化与未转化的患者之间的 HBsAg 和 HBcrAg 有所不同,因此,可以结合分析 HBsAg 和 HBcrAg 来判断患者 HBeAg 是否发生血清转化<sup>[32]</sup>。

**4.2 NA 停用时机** 研究发现<sup>[33,34]</sup>,当停药时血清 HBcrAg 水平大于 3.7 log U/ml,预测停药 1 年内出现病毒学复发。另一项研究也有相似发现<sup>[35]</sup>,CHB 患者 NA 停用 HBcrAg 呈高水平(中位数为 4.9 log U/ml),预测停药 6 个月后出现病毒学复发。所有停用 LAM 时 HBcrAg 小于 3.0 log U/ml 的患者均无 ALT 复升,而停药时较高水平的 HBcrAg,复发者与非复发者分别为  $(4.5\pm 1.0)\log U/ml$ 、 $(3.4\pm 0.9)\log U/ml$ , $P=0.0145$ ,

是重要的复发预测指标;另外其他 NA[如恩替卡韦(ETV)或 TDF]停用时的 HBcrAg 水平也可作为预测复发独立的指标<sup>[36]</sup>。Hsu YC 等<sup>[37]</sup>建立 TDF 停药复发率评分公式(SCALE-B): $35 \times \text{HBsAg}(\log \text{IU/mL}) + 20 \times \text{HBcrAg}(\log \text{U/mL}) + 2 \times \text{年龄(年)} + \text{ALT}(\text{U/L}) + 40$ ,得出停药 1~5 年的临床复发率基本一致,分别为 0.87、0.88、0.87、0.85 和 0.90。因此,血清 HBcrAg 可能作为 NA 停用时机和重新激活风险标志物。

### 5 HBcrAg 对 HCC 发展的预测

研究证实<sup>[38]</sup>,HBcrAg 对 HCC 复发有预测价值。在 1031 例未经 NA 治疗的 CHB 患者随访期间(中位:10.7 年),有 78 位患者(7.6%)发展为 HCC。使用 Cox 比例风险模型对 HBV 基因型状态、HBV DNA 水平、HBcrAg 水平、HBeAg 状态和基础核心启动子(BCP)状态进行多因素分析,结果显示 HBcrAg 大于 2.9 log U/ml 和基础核心启动子(BCP)突变与 HCC 发生相关,且对未经治疗的 CHB 患者的 HCC 进展预测能力优于 HBV DNA<sup>[38,39]</sup>。另有发现<sup>[40]</sup>,血清 HBcrAg 可监测肝癌中的 cccDNA,可能是肝癌患者预后的良好指标。89 例 HCC 患者肝脏标本的 HBcrAg 和 HBV DNA 均与患者的 cccDNA 相关,HBcrAg 水平为 4.0 log U/ml 时,可识别出中等病毒载量的 HCC 高危患者<sup>[40]</sup>。NA 治疗可降低 CHB 患者 HCC 发生风险,但不能完全消除<sup>[41]</sup>。接受 NA 治疗两年以上的 109 例 CHB 患者的 HBcrAg 可作为肝癌发展的独立危险因素(HR,3.53)<sup>[42]</sup>。接受 NA 治疗的 76 例 CHB 患者血清 HBV-DNA 虽已检测不到,但肝癌患者 HBcrAg 基线水平(治疗前)明显高于对照组。另外,治疗前 HBcrAg 大于 4.67 log U/ml 可独立预测 HCC 发生率<sup>[43]</sup>。治疗后,HBcrAg 大于 3.89 log U/ml 时,预测肝癌的优势比为 3.27,而非肝硬化患者 HBcrAg 大于 3.90 log U/ml 时,预测肝癌优势比为 5.95<sup>[43]</sup>。因此,血清 HBcrAg 水平可能是 CHB 患者的肝癌发生风险及术后复发的有效预测指标。

### 6 总结

本文总结了 HBcrAg 的特征及临床应用,说明 HBcrAg 可作为肝内 cccDNA 良好的替代生物标记。所有 CHB 疾病状态下血清 HBcrAg 水平均与 HBV DNA 含量有关。提示 HBcrAg 有助于区分 HBeAg 阴性 CHB 和非活动携带者状态,这两种疾病状态具有不同的临床意义和预后。无法检测到血清 HBV DNA 和 HBsAg(即达到“功能性治愈”)的患者仍会出现 HBV 重新激活和 HCC 等严重并发症,同时,一定比例的“功能治愈”患者可检测到 HBcrAg,因此,有必要对 HBcrAg 阳性或阴性患者的长期预后进行前瞻性研究。血清 HBcrAg 可预测 HBeAg 和 HBsAg 的血清转化,并对 CHB 的疾病阶段预测的准确性可与 HBsAg 相当,因此,其可作为 CHB 的疾病监测和

临床结果预测标志物。由于 HBcrAg 对隐匿性的 HBV 重新激活具有良好的预测价值,因此,对中、低危人群应做更多研究并进行停药风险分析。此外,HBcrAg 可预测 HCC 的发生,且与抗病毒治疗状态无关。总之,HBcrAg 能反映肝内 cccDNA 水平和复制活性,对 CHB 的疾病进展监测、预测停药时机和病毒重新激活风险均有重要作用。为了将 HBcrAg 用于 CHB 临床实践的众多方面,在临床实践中常规使用之前仍需更广泛的临床验证。

### 参考文献:

- [1]Kao JH.Hepatitis B vaccination and prevention of hepatocellular carcinoma[J].Best Pract Res Clin Gastroenterol,2015,29(6):907-917.
- [2]Lai CL,Yuen MF.The natural history and treatment of chronic hepatitis B:A critical evaluation of standard treatment criteria and end points[J].Ann Intern Med,2007,147(1):58-61.
- [3]Raimondo G,Allain JP,Brunetto M,et al.Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection[J].J Hepatol,2008,49(4):652-657.
- [4]Hadziyannis E,Laras A.Viral Biomarkers in Chronic HBeAg Negative HBV Infection[J].Genes,2018,9(10):469.
- [5]Maasoumy B,Wiegand SB,Jaroszewicz J,et al.Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg)levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D [J].Clin Microbiol Infect,2015,21(6):606.e1-e10.
- [6]Lin CL,Kao JH.New perspectives of biomarkers for the management of chronic hepatitis B [J].Clin Mol Hepatol,2016,22(4):423-431.
- [7]Kimura T,Rokuhara A,Sakamoto Y,et al.Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load [J].J Clin Microbiol,2002,40(20):439-445.
- [8]Locarnini S,Zoulim F.Molecular genetics of HBV infection[J].Antivir Ther,2010,15(Suppl 3):3-14.
- [9]Wong DK,Seto WK,Cheung KS,et al.Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA[J].Liver Int,2017,37(7):995-1001.
- [10]Wong DK,Yuen MF,Yuan H,et al.Quantitation of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B patients[J].Hepatology,2004,40(3):727-737.
- [11]Wang L,Cao X,Wang Z,et al.Correlation of HBcrAg with Intrahepatic Hepatitis B Virus Total DNA and Covalently Closed Circular DNA in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients[J].J Clin Microbiol,2019,57(1):e01303-e01318.
- [12]Hasegawa K,Nishikawa H,Enomoto H,et al.Proposed model for the prediction of intrahepatic covalently closed circular DNA level in patients with chronic hepatitis B[J].Hepatol Res,2018,49(3):271-283.
- [13]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.

- [14]Liu YY,Liang XS.Progression and status of antiviral monitoring in patients with chronic hepatitis B:From HBsAg to HBV RNA[J].World J Hepatol,2018,10(9):603-611.
- [15]Chen EQ,Wang ML,Tao YC,et al.Serum HBcrAg is better than HBV RNA and HBsAg in reflecting intrahepatic covalently closed circular DNA[J].J Viral Hepat,2019,26(5):586-595.
- [16]Suzuki Y,Maekawa S,Komatsu N,et al.HBV preS deletion mapping using deep sequencing demonstrates a unique association with viral markers[J].PLoS One,2019,14(2):e0212559.
- [17]Suzuki F,Miyakoshi H,Kobayashi M,et al.Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients[J].J Med Virol,2009,81(1):27-33.
- [18]Misawa N,Matsumoto A,Tanaka E,et al.Patients with and without loss of hepatitis B virus DNA after hepatitis B e antigen seroconversion have different virological characteristics [J].J Med Virol,2006,78(1):68-73.
- [19]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.
- [20]Testoni B,Lebosse F,Scholtes C,et al.Serum hepatitis B core-related antigen(HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients[J].J Hepatol,2019,70(4):615-625.
- [21]Zhang ZQ,Lu W,Wang YB,et al.Measurement of the hepatitis B core-related antigen is valuable for predicting the pathological status of liver tissues in chronic hepatitis B patients [J].J Virol Methods,2016,235:92-98.
- [22]Loggi E,Vukotic R,Conti F,et al.Serum hepatitis B core-related antigen is an effective tool to categorize patients with HBeAg-negative chronic hepatitis [J].B J Viral Hepat,2019,26(5):568-575.
- [23]Seto WK,Tanaka Y,Wong DK,et al.Evidence of serologic activity in chronic hepatitis B after surface antigen (HBsAg)sero-clearance documented by conventional HBsAg assay[J].Hepatol Int,2012,7(1):98-105.
- [24]Jeng WJ,Chen YC,Sheen IS,et al.Clinical Relapse After Cessation of Tenofovir Therapy in Hepatitis B e Antigen-Negative Patients[J].Clin Gastroenterol Hepatol,2016,14(12):1813-1820.
- [25]JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection[J].Hepatol Res,2014,44 (Suppl.S1):1-58.
- [26]Lai CL,Wong D,Ip P,et al.Reduction of covalently closed circular DNA with long-term nucleos (t)ide analogue treatment in chronic hepatitis B[J].J Hepatol,2017,66(2):275-281.
- [27]Lutgehetmann M,Volzt T,Quaas A,et al.Sequential combination therapy leads to biochemical and histological improvement despite low ongoing intrahepatic hepatitis B virus replication[J].Antivir Ther,2008,13(1):57-66.
- [28]Wong DK,Tanaka Y,Lai CL,et al.Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection[J].J Clin Microbiol,2007,45(12):3942-3947.
- [29]Chuaypen N,Posuwan N,Payungporn S,et al.Serum hepatitis B core-related antigen as a treatment predictor of pegylated interferon in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J].Liver Int,2016,36(6):827-836.
- [30]Matsumoto A,Yatsuhashi H,Nagaoka S,et al.Factors associated with the effect of interferon-alpha sequential therapy in order to discontinue nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B[J].Hepatol Res,2015,45(12):1195-1202.
- [31]Tanaka E,Matsumoto A,Suzuki F,et al.Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance [J].Liver Int,2006,26(1):90-96.
- [32]Wang B,Carey I,Bruce M,et al.HBsAg and HBcrAg as predictors of HBeAg seroconversion in HBeAg-positive patients treated with nucleos (t)ide analogues [J].J Viral Hepat,2018,25(8):886-893.
- [33]Caviglia GP,Abate ML,Noviello D,et al.Hepatitis B core-related antigen kinetics in chronic hepatitis B virus genotype D-infected patients treated with nucleos(t)ide analogues or pegylated-interferon-alpha[J].Hepatol Res,2017,47(8):747-754.
- [34]Jung KS,Park JY,Chon YE,et al.Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients[J].J Gastroenterol,2016,51(8):830-839.
- [35]Matsumoto A,Tanaka E,Minami M,et al.Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy [J].Hepatol Res,2007,37(8):661-666.
- [36]Shinkai N,Tanaka Y,Orito E,et al.Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection[J].Hepatol Res,2006,36(4):272-276.
- [37]Hsu YC,Nguyen MH,Mo LR,et al.Combining hepatitis B core-related and surface antigens at end of nucleos(t)ide analogue treatment to predict off-therapy relapse risk[J].Aliment Pharmacol Ther,2019,49(1):107-115.
- [38]Ganem D,Prince AM.Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences [J].N Engl J Med,2004,350(11):1118-1129.
- [39]Liu S,Zhou B,Valdes JD,et al.Serum HBV RNA:A New Potential Biomarker for Chronic Hepatitis B Virus Infection[J].Hepatology,2019,69(4):1816-1827.
- [40]Schadler S,Hildt E.HBV life cycle:Entry and morphogenesis [J].Viruses,2009,1(2):185-209.
- [41]Misawa N,Matsumoto A,Tanaka E,et al.Patients with and without loss of hepatitis B virus DNA after hepatitis B e antigen seroconversion have different virological characteristics[J].Journal of Medical Virology,2010,78(1):68-73.
- [42]Honer Zu Siederdisen C,Maasoumy B,Cornberg M.What is new on HBsAg and other diagnostic markers in HBV infection Best Pract[J].Res Clin Gastroenterol,2017,31(3):281-289.
- [43]Liu YY,Liang XS.Progression and status of antiviral monitoring in patients with chronic hepatitis B:From HBsAg to HBV RNA[J].World J Hepatol,2018,10(9):603-611.

收稿日期:2020-06-21;修回日期:2020-07-03

编辑/肖婷婷