

乙型肝炎表面抗原和表面抗体同时阳性患者随访分析*

刘 勇^{1,3}, 周锦勇^{1,3}, 潘金顺^{1,3}, 李 雷², 顾光煜^{2△} (1. 南京大学医学院附属鼓楼医院科研部, 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院检验科, 南京 210008; 3. 江苏省医学分子技术重点实验室, 南京 210008)

【摘要】 目的 分析乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)同时阳性的乙型肝炎病毒(HBV)感染者病毒学特征动态变化。**方法** 对 53 例 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性患者进行平均 13.5 个月的随访, 检测随访前后血清 HBV 标志物, 并对 HBV DNA 进行定量检测及丙氨酸氨基转移酶(ALT)检测, 分析其病毒学特征变化特点。**结果** 53 例患者随访期间, 4 例(7.55%)HBsAg 转为阴性, 13 例(24.53%)抗-HBs 转为阴性, 而 36 例(67.92%)HBsAg 和抗-HBs 仍同时为阳性。随访后患者血清 HBsAg 与抗-HBs 水平、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性率及 ALT 水平与随访前相比差异无统计学意义($P>0.05$), 随访后 HBV DNA 水平($3.44\pm 1.60\log_{10}$ IU/mL 较随访前(3.00 ± 1.36) $\log_{10}$ IU/mL 降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 大多数 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的 HBV 感染者抗原与抗体可长期存在, HBsAg 及 HBV DNA 水平较低、HBeAg 阴性患者更易发生 HBsAg 转阴。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎表面抗原; 乙型肝炎表面抗体; 病毒学特征

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.21.010 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)21-2968-03

Follow-up study on hepatitis B patients with simultaneously positive HBsAg and anti-HBs LIU Yong^{1,3}, ZHOU Jin-yong^{1,3}, PAN Jin-shun^{1,3}, LI Lei², GU Guang-yu^{2△} (1. Departments of Laboratory Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China; 2. Departments of Clinical Laboratory, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China; 3. Jiangsu Key Laboratory of Molecular Medicine, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

【Abstract】 Objective To analyze the dynamic change of virological characteristics in hepatitis B patients with coexistence of HBsAg and anti-HBs. **Methods** 53 patients with coexistence of HBsAg/anti-HBs were followed up for average 13.5 months. ALT, HBV serological markers and HBV DNA were detected before and after follow up. **Results** During follow-up, 4 cases(7.55%) showed HBsAg negative conversion, 13 cases(24.53%) presented anti-HBs negative conversion and 36 cases(67.92%) had still positive HBsAg and anti-HBs. After follow-up, the serum levels of HBsAg, anti-HBs, positive rate of HBeAg as well as ALT had no statistical differences compared with before follow up($P>0.05$), while the level of HBV DNA was decreased from(3.44 ± 1.60) $\log_{10}$ IU/mL to (3.00 ± 1.36) $\log_{10}$ IU/mL, the difference had statistical significance($P<0.05$). **Conclusion** Most of hepatitis B virus infected individuals with simultaneously positive HBsAg and anti-HBs may have the long term existence of allergen and antibody, the levels of HBsAg and HBV DNA are lower and the patients with negative HBeAg are easy to happen the HBsAg negative conversion.

【Key words】 hepatitis B virus; HBsAg; anti-HBs; virologic characteristics

我国 5 岁以下的儿童乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性率已降至 1% 左右, 但总体人群阳性率仍高达 7.16%^[1-2]。诊断乙型肝炎病毒(HBV)感染的常用指标是外周血 HBV 血清学标志物, 包括 HBsAg 和乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)和 e 抗体(抗-HBe)以及乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)。其中 HBsAg 是诊断 HBV 感染的主要标志物, HBsAg 阳性, 通常可明确为 HBV 感染; 而抗-HBs 是 HBsAg 的中和抗体, 其阳性表示对 HBV 有免疫力, 常见于 HBV 既往感染或接种 HBV 疫苗者^[3-4]。通常外周血 HBsAg 和抗-HBs 不同时存在, 但同时阳性的特殊情况确实存在, 目前临床检测 HBV 血清学指标时, HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的现象时有

发生。国内外研究显示其发生率约为 HBsAg 阳性患者的 2.5%~5%^[5-7]。然而 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性患者的血清学动态变化特点却少见报道, 本研究对此类病例进行随访, 观察其血清学标志物变化情况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择南京大学医学院附属鼓楼医院 2008 年 1 月至 2010 年 4 月 13 080 例 HBsAg 阳性患者, 其中 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的患者 476 例(3.64%)。本研究对其中 53 例患者进行了 3.0~33.5 个月的随访, 其中男 36 例, 女 17 例, 随访前年龄 18~92 岁, 平均(54 ± 19)岁。将首次发现患者 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的时间定为随访前, 而对其随访的

* 基金项目:江苏省南京市卫生局科研课题(YKK09114)。

作者简介:刘勇,男,硕士,主管技师,主要从事感染病实验室诊断研究。△ 通讯作者,E-mail:ggy.nj@163.net。

时间定为随访后,随访内容包括血清 HBV 标志物定量检测,HBV DNA 定量检测及血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)检测。随访前 HBeAg 阳性率为 39.6%(21/53),所有患者随访前后抗-HBc 均为阳性。本研究中均排除甲型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎及艾滋病病毒感染者。

1.2 仪器与试剂 美国雅培制药有限公司雅培 Architect i2000 SR 仪器及其配套试剂盒;美国 MJ OPTICON2 型荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪;上海申友生物技术公司荧光定量 PCR 试剂盒;日本日立 7600 全自动生化分析仪及配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 分组设计 53 例患者随访期间,4 例(7.55%)HBsAg 转为阴性,13 例(24.53%)抗-HBs 转为阴性,而 36 例(67.92%)HBsAg 和抗-HBs 仍同时为阳性。根据其 HBsAg 和抗-HBs 变化进行分为 3 组,低于正常参考值,为 HBsAg 转阴组;抗-HBs 水平降至 10 mIU/mL,为抗-HBs 水平转阴组;血清 HBsAg 和抗-HBs 仍为同时阳性,为持续组。

1.3.2 血清 HBV 标志物定量检测 采用雅培 Architect i2000 SR 仪器及其配套试剂盒进行定量检测。操作严格按照仪器及试剂盒说明书进行。依据试剂盒说明书设定正常值参考标准:HBsAg ≤ 0.05 IU/mL,抗-HBs ≤ 10 mIU/mL, HBeAg ≤ 1 S/CO,抗-HBe ≥ 1 S/CO,抗-HBc ≤ 1 S/CO。对于 HBsAg 检测结果大于 250 IU/mL 的标本用含 15%小牛血清的磷酸盐缓冲液稀释 100~200 倍后再重新检测。

1.3.3 血清 HBV DNA 定量检测用荧光定量 PCR 试剂盒检测 HBV DNA 载量。具体方法为采用煮沸法从 40 μL 血清中提取 DNA,然后取 4 μL DNA 加入 21 μL 试剂盒混合反应液内进行荧光定量 PCR 反应,反应程序为 42℃ 5 min,94℃ 5 min,94℃ 5 s 及 60℃ 40 s 进行 40 个循环反应,最后 37℃ 保温,在 PCR 循环第 2 步 60℃ 时收集荧光信号,试验中设临界对照、阳性对照及阴性对照。试剂盒最低检出值为 500 IU/mL,检测结果大于 500 IU/mL 时,按实际检测结果报告,小于

500 IU/mL 时均报告“<500 IU/mL”。进行统计学处理时,对小于 500 IU/mL 数据均用 200 IU/mL 表示。

1.3.4 肝功能指标检测 采用日立 7600 全自动生化分析仪及配套试剂检测血清 ALT,操作严格按照仪器及试剂盒说明书进行。ALT 结果以大于 40 U/L 时认定为异常。

1.4 统计学处理 采用 SSPS 13.0 统计软件进行分析。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数 M(最小值~最大值)描述,符合正态分布的数据进行 *t* 检验,不符合正态分布数据采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验,随访前后数据用配对样本的非参数检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性患者 HBV 血清学标志的变化 53 例患者随访期间,4 例(7.55%)HBsAg 转为阴性,13 例(24.53%)抗-HBs 转为阴性,而 36 例(67.92%)HBsAg 和抗-HBs 仍同时为阳性。随访前各组 HBsAg、抗-HBs、HBV DNA 水平等指标进行分析,见表 1。HBsAg 转阴组中随访前有 1 例 HBsAg 水平为 131.48 IU/mL,其余 3 例为 0.06~0.11 IU/mL。该组 HBsAg、抗-HBs、HBV DNA 水平都明显低于抗-HBs 转阴组和持续组(*P* < 0.05);而抗-HBs 转阴组的 HBsAg 及 HBV DNA 水平与持续组相比差异无统计学意义(*P* > 0.05),但抗-HBs 转阴组的抗-HBs 中位数水平为 14.86 mIU/mL(10.48~108.74 mIU/mL),低于持续组的 36.56 mIU/mL(11.56~352.51 mIU/mL)(*P* < 0.05)。

2.2 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性患者随访前后 HBV 标志物比较 随访前后 HBsAg 中位数差异无统计学意义(*P* = 0.905);持续组随访前后抗-HBs 水平中位数差异无统计学意义(*P* = 0.182);随访后 HBV DNA 水平较随访前降低,差异有统计学意义(*P* = 0.021);随访前后血清 ALT 水平变化差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。随访后有 4 例患者 HBeAg 转为阴性,但随访前后 HBeAg 阳性率变化没有差异。

表 1 不同随访结局患者 HBV 标志物比较

组别	<i>n</i>	HBsAg(IU/mL)	抗-HBs(mIU/mL)	HBeAg 阳性率[<i>n</i> (%)]	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, Log10 IU/mL)
HBsAg 转阴组	4	0.09(0.06~131.48) [#]	15.98(10.68~24.76)	0(0.00)	2.30±0.00 [#]
抗-HBs 转阴组	13	82.90(0.11~1 056)	14.86(10.48~108.74)*	2(15.38)*	3.08±1.34
持续组	36	180.31(0.13~42 726)	36.56(11.56~352.51)	19(52.78)	3.69±1.72

注:与抗-HBs 转阴组相比,[#] *P* < 0.05;与持续组相比,* *P* < 0.05。

表 2 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性患者随访前后 HBV 标志物比较

随访时间	<i>n</i>	HBsAg	HBeAg	HBV DNA	ALT	抗-HBs(IU/mL)		
		(IU/mL)	阳性率	($\bar{x} \pm s$, Log10 IU/mL)	(U/L)	HBsAg 转阴组(<i>n</i> =4)	抗-HBs 转阴组(<i>n</i> =13)	持续组(<i>n</i> =36)
随访前	53	96.10(0.06~42726)	21(39.62)	3.44±1.60	32.3(9.6~220.1)	15.98(10.68~24.76)	14.86(10.48~108.74)	36.56(11.56~352.51)
随访后	53	160.62(0.03~59148)	17(32.08)	3.00±1.36	27.8(6.7~228.5)	114.40(20.03~354.82)	3.93(0~9.41)	28.55(11.10~387.48)
统计值		-0.12	0.656	-2.301	-1.542	-1.461	-3.180	-1.335
<i>P</i>		0.905	0.272	0.021	0.123	0.144	0.001	0.182

3 讨 论

血清中 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性是一种特殊 HBV 感染情况,研究显示 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性与肝纤维化、肝硬化及肝癌的发生密切相关^[8-9],而在最新的《慢性乙型肝炎防

治指南》中并未提及对该类患者的诊治及管理^[10],因此有必要加强对此类人群的 HBV 感染特征及临床转归的研究。本研究对 53 例 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的患者 HBV 血清学标志物进行了随访分析,结果显示 67.92%的患者血清中抗-HBs

可伴随 HBsAg 长期存在,而 24.53% 患者血清抗-HBs 为一过性升高,而 7.55% 的患者血清 HBsAg 转为阴性。

抗-HBs 为保护性抗体,阳性表示对 HBV 有免疫力,是 HBV 感染恢复的标志^[2]。目前一些研究认为在普通慢性 HBV 感染者体内 B 细胞仍能持续分泌抗-HBs,但由于抗-HBs 与 HBsAg 形成免疫复合物以致抗-HBs 不能被常规检测方法所检出^[11]。而当机体被另一株病毒所重复感染或 HBV 发生变异时,原 B 细胞所分泌的抗-HBs 不能与新产生的 HBsAg 有效结合,从而导致 HBsAg 和抗-HBs 共存。先前研究表明 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性患者 HBsAg 水平明显低于普通 HBV 感染者^[6],HBsAg 持续存在的原因可能为抗-HBs 仅能中和血液中的病毒或部分 HBsAg,但不能清除肝细胞内的病毒,肝细胞不断释放病毒和 HBsAg^[12]。本研究表明部分患者体内可长期存在 HBsAg 与抗-HBs,随访后患者血清 HBsAg 与抗-HBs 水平、HBeAg 阳性率及 ALT 与随访前相比差异无统计学意义($P>0.05$),尽管随访后 HBV DNA 水平较随访前有所降低,但其降低幅度在同一数量级内,表明抗-HBs 的出现并不是 HBV 清除的标志,这是由于 HBV 清除的关键是肝细胞内病毒的清除,其主要依赖于细胞免疫的参与^[13]。

本研究中有 4 例患者血清 HBsAg 转为阴性,其 HBsAg 清除率为 7.55%,平均每年清除率为 6.71%,高于慢性 HBV 携带者年 HBsAg 自发清除率 1.60%~2.38%^[14-15],该组患者 HBsAg 及 HBV DNA 水平明显低于抗-HBs 转阴和持续组,其 HBeAg 也均为阴性,表明 HBsAg 及 HBV DNA 水平较低、HBeAg 阴性患者更易发生 HBsAg 转阴;4 例患者中 2 例抗-HBs 在 HBsAg 转阴后增高达 10 倍以上,推测其抗-HBs 可能对机体 HBV 的清除具有一定作用。随访中 21 例 HBeAg 阳性的患者仅有 2 例(9.52%)发生了抗-HBs 转阴,其余 19 例(90.48%)随访后血清学标志物没有发生改变;而 28 例 HBeAg 阴性的患者有 13 例(46.43%)发生了抗-HBs 转为阴性,这表明 HBeAg 阴性的 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的患者更易发生抗-HBs 改变。此外,抗-HBs 转阴患者随访前血清抗-HBs 水平明显低于 HBsAg 与抗-HBs 持续存在患者,因此推测 HBeAg 阴性、血清抗-HBs 水平较低的 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性患者更易发生抗-HBs 转阴。

尽管近年来有关 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的报道较多,对产生 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的机理有了初步了解,但其确切机理并不明确。产生 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性的原因可能是多方面的,如 HBV 患者处于血清转化期,免疫压力、药物治疗所导致的 HBV DNA 突变等^[16]。研究者 Pondé 总结认为 HBV 感染者体内 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的可能原因如下:(1)抗-HBs 免疫压力所产生的 HBV 选择性逃逸突变;(2)患者被另一 HBV 病毒株重复感染;(3)HBV 再激活;(4)抗-HBs 检测假阳性^[17]。目前普遍认为病毒变异是产生 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的主要原因,尤其是 HBV Pre S 氨基酸缺失突变,S 基因主要亲水区 MHR 变异及'a'决定簇的变异,使体内抗-HBs 不能识别或结合 HBsAg,从而导致 HBsAg 和抗-HBs 共存^[5,18-20]。但也有研究经过比较 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性患者与普通慢性 HBV 感染者的 HBV 变异,发现其 HBsAg 变异没有差异,认为 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性与 HBsAg 变异没有相关性^[21]。本研究中 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性患者中近 70% 患者的抗-HBs 持续阳性,且

随访前后患者血清 HBsAg 与抗-HBs 水平、HBeAg 阳性率与随访前相比差异无统计学意义($P>0.05$),推测其 HBV S 基因可能发生变异,导致抗-HBs 不能完全中和 HBsAg。

本研究表明超过半数 HBsAg 与抗-HBs 同时阳性 HBV 感染者抗原与抗体可长期存在,血清 HBsAg 及 HBV DNA 水平较低、HBeAg 阴性的患者更易发生 HBsAg 转阴,应对该类患者进行随访,及时观察其疾病变化情况。

参考文献

- [1] Zhou YH, Wu C, Zhuang H. Vaccination against hepatitis B: the Chinese experience[J]. Chin Med J, 2009, 122(1): 98-102.
- [2] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Reprint of: epidemiological serosurvey of hepatitis B in china—declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine, 2013, 31 (Suppl 9): J21-J28.
- [3] Nunes J, Marinho RT, Fonseca JE, et al. Prophylaxis of hepatitis B reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases. Orientations for clinical practice [J]. Acta Reumatol Port, 2011, 36(2): 110-118.
- [4] Dhillon S, Moore C, Li SD, et al. Efficacy of high-dose intra-dermal hepatitis B virus vaccine in previous vaccination non-responders with chronic liver disease[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(1): 215-220.
- [5] Liu W, Hu T, Wang X, et al. Coexistence of hepatitis B surface antigen and anti-HBs in Chinese chronic hepatitis B virus patients relating to genotype C and mutations in the S and P gene reverse transcriptase region[J]. Arch Virol, 2012, 157(4): 627-634.
- [6] 刘勇, 周锦勇, 潘金顺, 等. HBsAg 和抗 HBs 抗体同时阳性患者病毒学特征分析[J]. 临床检验杂志, 2012, 30 (11): 862-864.
- [7] Lee BS, Cho YK, Jeong SH, et al. Korean hepatitis epidemiology study group. nationwide seroepidemiology of hepatitis B virus infection in South Korea in 2009 emphasizes the coexistence of HBsAg and anti-HBs[J]. J Med Virol, 2013, 85(8): 1327-1333.
- [8] Seo SI, Choi HS, Choi BY, et al. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface May increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study [J]. J Med Virol, 2014, 86(1): 124-130.
- [9] Jang JS, Kim HS, Kim HJ, et al. Association of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection[J]. J Med Virol, 2009, 81(9): 1531-1538.
- [10] 中华医学会肝病学会·感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [11] Brunetto MR. Chance and necessity of simultaneous HBsAg and anti-HBs detection in the serum of chronic HBsAg carriers[J]. J Hepatol, 2014, 60(3): 473-475. (下转第 2973 页)

照组外周血淋巴细胞 HLA-B27 表达率及 MNX 对比之后均差异有统计学意义($P<0.05$),与国内外文献[10-12]报道 AS 患者 HLA-B27 阳性率大于 90%,健康者阳性率也在 5%左右的结果一致,所以 HLA-B27 的检测不能作为 AS 的确诊依据,只能作为 AS 的基因易感标志物。所以 HLA-B27 的检测只能作为 AS 诊断的重要辅助手段,而不能作为诊断 AS 的唯一指标,而且并不是所有的 AS 患者都会出现 HLA-B27 阳性^[13],故 HLA-B27 阴性也不可作为排除 AS 的指标。

遗憾的是由于 AS 早期患者尚未达到 1984 年纽约诊断标准^[7],临床上多数回顾性诊断,未能统计到早期 AS 数据,故早期数据欠缺,且疑似 AS 患者太少,未用于本研究。要想把外周血淋巴细胞 HLA-B27 表达与 AS 临床分期的关系这一课题研究透彻,临床上必须做好对外周血淋巴细胞 HLA-B27 表达阳性而临床现诊断标准为阴性患者的长期定期随访,只有对大量这类早期 HLA-B27 已异常表达的潜在 AS 患者数据掌握后,才可最终明确 HLA-B27 表达测定在预防 AS 发生中的作用与意义。

参考文献

- [1] 何元虎,吴雪梅,吴丽娟.强直性脊柱炎患者外周血淋巴细胞亚群分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(2):141-142.
- [2] Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors[J]. Arthritis Rheum, 1998, 41(1):58-67.
- [3] 王建中.临床流式细胞分析[M].上海:上海科学技术出版社,2005:491-493.
- [4] 陆再英,钟南山.内科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:866-870.
- [5] 孟家晓,沈君,梁碧玲,等.骶髂关节强直性脊柱炎的 CT 诊断价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2004,4(2):46-48.
- [6] 邹清旭,孟凯,柳澄.强直性脊柱炎 CT 与临床表现[J].医学影像学杂志,2002,12(4):285-287.
- [7] 廖志鹏,汪青春,谢秋屏,等.强直性脊柱炎临床分期探讨[J].南方医科大学学报,2006,26(8):1176-1178.
- [8] 吴丽娟.临床流式细胞学检验技术[M].北京:人民军医出版社,2010:78-88.
- [9] 刘巍,方方.强直性脊柱炎病因及发病机制的研究进展[J].山东医药,2010,50(15):108-109.
- [10] 陈国敏,王东辰.人白细胞抗原-B27 在诊断强直性脊柱炎中的意义[J].检验医学与临床,2007,4(10):931.
- [11] Brown MA. Human leucocyte antigen-B27 and ankylosing spondylitis[J]. Intern Med J, 2007, 37(11):739-740.
- [12] 黄烽,杨春花.强直性脊柱炎临床及免疫发病机制的研究进展[J].中国免疫学杂志,2001,17(6):281-285.
- [13] 阎小萍.强直性脊柱炎[M].北京:中国医药科技出版社,2004:114-115.
- [14] 何元虎,吴雪梅,吴丽娟.强直性脊柱炎患者外周血淋巴细胞亚群分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(2):141-142.
- [15] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. J Hepatol, 2008, 48(2): 335-352.
- [16] Grimm D, Heeg M, Thimme R. Hepatitis B virus: from immunobiology to immunotherapy[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(2):77-85.
- [17] Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up[J]. Hepatology, 2007, 45(5): 1187-1192.
- [18] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study[J]. Gastroenterology, 2010, 139(2):474-482.
- [19] Pondé RA. The underlying mechanisms for the “simultaneous HBsAg and anti-HBs serological profile”[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(11):1325-1340.
- [20] Pondé RA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32

- [3] 王建中.临床流式细胞分析[M].上海:上海科学技术出版社,2005:491-493.
- [4] 陆再英,钟南山.内科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:866-870.
- [5] 孟家晓,沈君,梁碧玲,等.骶髂关节强直性脊柱炎的 CT 诊断价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2004,4(2):46-48.
- [6] 邹清旭,孟凯,柳澄.强直性脊柱炎 CT 与临床表现[J].医学影像学杂志,2002,12(4):285-287.
- [7] 廖志鹏,汪青春,谢秋屏,等.强直性脊柱炎临床分期探讨[J].南方医科大学学报,2006,26(8):1176-1178.
- [8] 吴丽娟.临床流式细胞学检验技术[M].北京:人民军医出版社,2010:78-88.
- [9] 刘巍,方方.强直性脊柱炎病因及发病机制的研究进展[J].山东医药,2010,50(15):108-109.
- [10] 陈国敏,王东辰.人白细胞抗原-B27 在诊断强直性脊柱炎中的意义[J].检验医学与临床,2007,4(10):931.
- [11] Brown MA. Human leucocyte antigen-B27 and ankylosing spondylitis[J]. Intern Med J, 2007, 37(11):739-740.
- [12] 黄烽,杨春花.强直性脊柱炎临床及免疫发病机制的研究进展[J].中国免疫学杂志,2001,17(6):281-285.
- [13] 阎小萍.强直性脊柱炎[M].北京:中国医药科技出版社,2004:114-115.

(收稿日期:2014-03-11 修回日期:2014-05-20)

(上接第 2970 页)

- [12] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. J Hepatol, 2008, 48(2): 335-352.
- [13] Grimm D, Heeg M, Thimme R. Hepatitis B virus: from immunobiology to immunotherapy[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(2):77-85.
- [14] Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up[J]. Hepatology, 2007, 45(5): 1187-1192.
- [15] Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study[J]. Gastroenterology, 2010, 139(2):474-482.
- [16] Pondé RA. The underlying mechanisms for the “simultaneous HBsAg and anti-HBs serological profile”[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(11):1325-1340.
- [17] Pondé RA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2013, 32

- (4):461-476.
- [18] Chen Y, Qian F, Yuan Q, et al. Mutations in hepatitis B virus DNA from patients with coexisting HBsAg and anti-HBs[J]. J Clin Virol, 2011, 52(3):198-203.
- [19] Huang X, Qin Y, Zhang P, et al. PreS deletion mutations of hepatitis B virus in chronically infected patients with simultaneous seropositivity for hepatitis-B surface antigen and anti-HBs antibodies[J]. J Med Virol, 2010, 82(1): 23-31.
- [20] Colson P, Borentain P, Motte A, et al. Clinical and virological significance of the co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies in hepatitis B chronic carriers[J]. Virology, 2007, 367(1):30-40.
- [21] Zhang JM, Xu Y, Wang XY, et al. Coexistence of hepatitis B surface antigen(HBsAg)and heterologous subtype-specific antibodies to HBsAg among patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(9):1161-1169.

(收稿日期:2014-02-25 修回日期:2014-04-19)