

# HBsAg 与抗-HBs 共阳性血清学模式的产生机制及临床意义

金子铮,金方方,刘 新 综述,姜金丽<sup>△</sup>审校

(首都医科大学附属北京佑安医院临检中心,北京 100069)

**关键词:**乙型肝炎病毒; 乙型肝炎表面抗原; 变异

**中图分类号:**R392.7;R373.2+1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2019)04-0566-06

乙型肝炎病毒(HBV)导致的慢性 HBV 感染在全球广泛流行,根据世界卫生组织发布的调查显示,2005 年乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性者约有 2.4 亿<sup>[1]</sup>。直到 2016 年,中国慢性 HBV 感染者仍有约 8 600 万<sup>[2]</sup>。面对如此严峻形势,HBV 感染的诊断和治疗也就显得尤为重要。

目前对于 HBV 感染的常规实验室检查主要为血清学和分子生物学,尤其是血清学检查中广为人知的“乙型肝炎五项”。对于“乙型肝炎五项”检查结果所示的各种常见血清学模式,经过几十年的研究已经相当完善,绝大部分可以满足临床诊疗需要。但近年来,随着化学发光微粒子免疫分析法、电化学发光免疫分析法等检测技术的革新,以及就诊人群增多带来标本量的逐年攀升,一些少见的血清学模式似乎比较频繁地出现了。HBsAg 与乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)共阳性就是其中之一,这种在临床上解释较为困难的血清学模式已被多次报道并引起了人们的关注。本文旨在总结之前的各项研究,对 HBsAg 与抗-HBs 共阳性血清学模式的形成机制及临床意义作一综述。

## 1 HBsAg 与抗-HBs 的传统模式受到挑战

HBV 自然感染史的阶段由二者共同决定,一是病毒复制,二是宿主的免疫应答。宿主的体液免疫产生抗体清除血液中的病毒颗粒,细胞免疫则清除被感染的肝细胞。因此,检测病毒复制时产生的蛋白抗原(包括 HBsAg)和反映宿主体液免疫的抗体(包括抗-HBs)成为 HBV 筛查、诊断、预测疾病进展、疗效评估和预后等不可或缺的方法。HBsAg 是 HBV 自然感染史中最早出现的血清学标志物,故而被公认为 HBV 感染的标志物。抗-HBs 因其具有中和血液中 HBsAg 的能力,而被视为保护性抗体。病毒颗粒被抗-HBs 吸附后,其附着和进入细胞的能力就丧失了,同样,抗-HBs 可以封闭感染的肝细胞释放 HBV 和亚病毒颗粒,从而阻止了病毒的生长。虽然在急性感染早期就产生了抗-HBs,但直到晚期,即 HBsAg 转阴 6 周、甚至 6 个月后抗体才出现在血液中。当血液中抗-HBs 阳性时,临床解释为该患者已对 HBV 有免疫力,判断为乙型肝炎康复或接种乙型肝炎疫苗,完全

恢复的患者也有可能检测不到抗-HBs。而一旦 HBsAg 阳性 6 个月后转为慢性感染,抗-HBs 也应检测不到。

按照上述理论,HBsAg 与抗-HBs 不能同时在血液中被检测到。但自从 COUROUCÉ-PAUTY 等<sup>[3]</sup>在 1976 年首次报道了 HBsAg 与抗-HBs 共阳性的血清学模式以来,各项研究证实该模式确实存在<sup>[4-5]</sup>,且可能是普遍存在的。而一旦实验室检出该模式后,检验科人员和临床医生按照传统理论,却难以阐明结果所对应的临床意义,有时甚至出现认为结果与患者临床状态不符的情况。对该血清学模式的结果解释是临床医生和检验科实验室人员所面临的共同挑战。因此,对于该模式的形成机制的探讨显得尤为重要,所提示的临床信息亟待建立和完善,对经典的阐述血清学模式的传统理论急需补充。

## 2 HBV 的基因组结构及部分表达

HBV 基因组包含 4 个开放阅读框(ORF),即 Pre-S/S 编码区、C 编码区、P 编码区以及 X 编码区,见图 1。

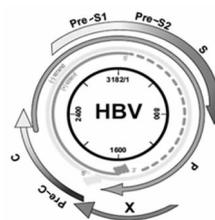


图 1 HBV 基因组编码区及转录结构

其中 Pre-S/S 区的开放阅读框编码 3 种膜蛋白:由 S 区编码的主蛋白,由 S 区和 Pre-S2 区编码的中蛋白,以及由 S 区、Pre-S1 区和 Pre-S2 区编码的大蛋白。S 蛋白由 226 个氨基酸组成,主要分为 3 区:从 aa1~aa99 为 N 端区,包括第一亲水区,从 aa100~aa169 为主要亲水区(MHR),从 aa170~aa226 为 C 端区。S 蛋白中表达功能性及抗原性的结构主要在 MHR,其中尤以“a”决定簇最为重要。大部分在 HBV 感染的自然史中自身产生的抗-HBs 及细胞免疫都针对该区域的表位。见图 2。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:13718641405@163.com.

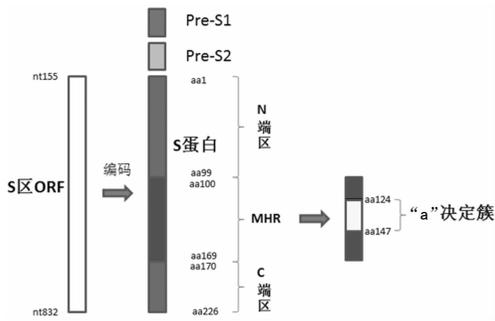


图 2 HBV S 区基因表达

### 3 HBsAg 与抗-HBs 共阳性模式的机制探讨

**3.1 病毒变异** 假设不考虑患者的临床病程,排除实验结果有误的可能,一般来说,抗原抗体不匹配而无法结合形成复合物,抗原抗体非同源是最可能出现该血清学模式的原因。而病毒变异是最主要导致抗原性改变的原因之一。

HBV 发生病毒变异的频率要远远高于其他 DNA 病毒,其原因在于病毒本身和外部环境 2 个因素。一方面,HBV 有独特的复制机制和生命周期。当 HBV 感染时,病毒颗粒进入肝细胞脱去包膜后,松弛环状的病毒基因组将很快转换为共价闭合环状 DNA(cccDNA)。而 cccDNA 是一种 HBV 复制中间体,是 mRNA 和 RNA 前基因组转录的模板。它能持续存在于肝细胞核内,意味着整合进了人类基因组,又能进行稳定地复制和转录。在 HBV 复制周期中,cccDNA 转录出的 RNA 前基因组在进行包装时,反转录出 HBV DNA 的一条负链,随后在聚合酶的作用下生成另一条正链,形成部分双链的病毒基因组。此时可以作为完整的病毒颗粒分泌,也可以将病毒基因组重新定向到肝细胞核,以维持 cccDNA 和感染细胞的稳定<sup>[6]</sup>。在这一过程中,得益于 HBV-DNA 聚合酶具有反转录酶的活性而缺乏校正功能,稳定存在和大量复制的 HBV 突变频率居高不下。另一方面,肝细胞大量的生化反应提供了 HBV 复杂的环境,加之宿主免疫应答产生免疫压力和抗病毒药物的持续使用,HBV 突变频率高则是不可避免的。

由于大部分突变的病毒核酸与野生型基因序列差异不超过总长度的 2%~5%,尚不足以达到基因型或血清型的型别差异阈值,故将每一种该类型突变的核酸均称为一个准种。因此,在同一宿主体内,由同一野生型模板反转录,可产生大量不同的准种,构成了准种池。实际上,宿主体内的 HBV 病毒是以野生型和准种池的混合形式存在的。这些准种的突变可发生在 HBV 的全基因组,但各区发生突变的频率、类型及对病毒表型和功能产生的影响不同。

**3.1.1 Pre-S 区序列突变** Pre-S 区序列的突变包括点突变、缺失突变和重组等情况。HBsAg 与抗-HBs 共存的患者,在 HBV 长期感染下,体内存在发生 Pre-

S1 区缺失突变的 HBV 准种<sup>[7]</sup>。正是由于 Pre-S1 区缺失突变,病毒表达的 HBsAg 缺失能被抗体识别,抗体与该 HBsAg 突变体结合力减弱甚至不能结合,导致 HBsAg 与抗-HBs 共阳性现象出现,且 Pre-S1 缺失突变株和野生型在患者体内同时存在。

这些 Pre-S 区的缺失并不会影响 HBV 的复制、病毒颗粒的组装和完整病毒或亚病毒颗粒的释放,甚至有时会促进短于原长的蛋白表达。此时血清中 HBsAg 为缺失突变体,针对缺失区域(如 Pre-S1 或 Pre-S2)表位的抗-HBs 无法与其特异性结合,基本失去了保护作用,出现了 HBsAg 与抗-HBs 共阳性的血清学模式。WANG 等<sup>[8]</sup>对 Pre-S 缺失突变增加肝癌风险的研究进行了 Meta 分析,揭示了 Pre-S 缺失突变与肝癌有关的可能性。

**3.1.2 S 区序列突变及 S 蛋白结构的改变** 由 S 区序列编码的 S 蛋白又称为主蛋白,它的结构决定了大部分 HBsAg 的抗原性。尤其是 MHR 中的“a”决定簇,它是所有 HBV 病毒株的免疫优势表位区,既有与抗体结合的抗原簇,也有向免疫细胞提供免疫原性的表位。一旦 S 区序列上的某些位点发生突变时,S 蛋白的结构,尤其是“a”决定簇的一级结构会发生改变,HBsAg 的免疫原性和免疫反应性也会随之变化<sup>[9]</sup>。显然,这一变化将导致 HBsAg 突变体无法被体内野生型诱导产生的抗体中和,体液免疫作用明显降低,故而发生 HBsAg 与抗-HBs 共阳性的现象。

“a”决定簇定位于 HBsAg 的 MHR 中 aa124~aa147 的区域,是由 5 个半胱氨酸之间的 3 个二硫键形成的双环结构,第一环为 aa124~aa137,第二环为 aa139~aa147。该结构存在于 HBV 病毒、亚病毒及 HDV 病毒颗粒表面,在病毒的感染过程中发挥作用。

随着基因测序技术的日益成熟,大量研究都聚焦在 HBsAg 与抗-HBs 共阳性和 HBV 基因组的突变的关系上,尤其是 S 区序列的点突变与“a”决定簇的氨基酸替换。该热点起源于 LADA 等<sup>[10]</sup>在 2006 年发表的一篇研究,在对出现该血清学模式的慢性 HBV 携带者的 HBV DNA 进行 S 区扩增和测序后,发现共阳性者 HBV 的 S 区比对照组发生氨基酸替换率高 2.7 倍,且发生在“a”决定簇内的频率更高。随后列出了常见的突变位点:s145、s129、s126、s144 和 s123,因为这些突变在之前的研究中被证实是免疫逃逸突变体,故该研究推测该模式可能与 S 序列突变导致逃逸突变发生有关。但 2007 年 ZHANG 等<sup>[11]</sup>的研究驳斥了 LADA 等<sup>[10]</sup>的观点,他们认为之前的研究人群受到了大量的临床干预,因为抗病毒治疗也会因施加选择性压力而导致氨基酸突变率增加。

在后续的研究中,LADA 等<sup>[10]</sup>的观点被多数研究者认同。正是由于针对野生型抗-HBs 或针对优势

表位的细胞免疫存在,对慢性 HBV 感染者体内的病毒施加了一个选择性的免疫压力。这种通常针对“a”决定簇的压力,长期作用下导致选择性免疫逃逸突变的发生。一旦这种逃逸突变的准种在准种池中产生,会逐渐超过野生型成为患者体内 HBV 优势株,HBsAg 突变体大量产生。由于该突变体抗原性显著改变,即使是到达保护性滴度的抗-HBs 也无法发挥体液免疫的作用,二者共存于患者血清,导致该血清学模式的出现。

目前研究的争议在于该模式与哪些突变位点有关。一些研究认为,与该模式有关的突变位点主要是位于“a”决定簇第一环的 126 位点的氨基酸<sup>[9]</sup>;而另一些研究发现第二环的 145 位点的氨基酸由甘氨酸替换为精氨酸更常见<sup>[10]</sup>。还有研究认为该模式发生突变的区域与其基因型有关,B 型常见于 sG145R,C 型常见于 sI126T<sup>[4]</sup>。但 PU 等<sup>[12]</sup>认为,B、C 型突变常见于第一环,而 D 型常见于第二环。

**3.1.3 S 区和 P 区 RT 基因序列重叠处的突变**  
HBV 病毒的反转录酶(RT)基因定位于 HBV 基因组 P 区与 S 区 N 端和“a”决定簇编码基因重叠处的序列。RT 基因序列的突变会影响病毒的复制能力,且与核苷酸类药物(如拉米夫定等)耐药有关。当 S 区序列发生突变时,与其重叠的 RT 区很有可能发生同步的突变。例如,sP120T 和 sG145R 与 rtT128N 和 rtT/W153Q 吻合,而 RT 区这 2 个位点的突变恢复了病毒的复制,使拉米夫定耐药发生。PANCHER 等<sup>[13]</sup>的研究发现,RT 基因的 BCD 亚区突变率更高,而该区是经典的耐药突变区。经典的 YMDD 变异的突变位点 rtM204I/V 及 rtL180M,在共阳性模式的患者中也能发现<sup>[14]</sup>,但由于研究对象抗病毒药物的使用,无法证实该突变是否与共阳性模式有关。

**3.1.4 伴随 S 区突变的 HBV 病毒表观遗传学改变**  
一般认为,病毒变异产生 HBsAg 突变体只是改变了抗原性,引起免疫逃逸,对病毒颗粒的分泌和释放功能的影响不明确。近年来研究发现,HBsAg 的 MHR 内的一些突变可能产生附加的潜在的 N 糖基化位点(Asn-X-Ser/Thr,X 表示任意氨基酸)<sup>[15]</sup>。病毒包膜的糖基化是一种转录后修饰,在各种病毒[人类免疫缺陷病毒(HIV)、丙型肝炎病毒(HCV)和流感病毒等]的生物合成、稳定性、抗原性及感染性中起重要作用。YU 等<sup>[16]</sup>的研究发现,HBsAg 与抗-HBs 共阳性患者发生这种潜在的 N 糖基化位点的突变频率明显更高,且该突变体比野生型具有更强的分泌能力。这种伴随病毒 S 区突变产生的、对表观遗传学的改变,可能对病毒的复制、分泌和传播等方面产生影响,有待进一步的研究。

**3.1.5 亚型特异性抗体的产生与 HBsAg 血清型的**

改变 HBsAg 的“a”决定簇内,还存在两组互相排斥的亚决定簇:“d/y”“w/r”,由它们共同构成了 HBsAg 的 4 种血清型:adw、adr、ayw、ayr,理论上针对“a”决定簇的抗体对所有血清型均有保护作用。尽管如此,亚型特异性抗体仍然会存在于 HBV 感染者体内。例如,患者 HBsAg 含“d”亚决定簇,而体内抗体却针对“y”;抗体针对的亚型与患者血清抗原亚型不同。ZHANG 等<sup>[11]</sup>认为,这些“错误的”亚型特异性抗体的产生,与患者 HBsAg 血清型不匹配,无法特异性结合 HBsAg 而失去保护作用,导致共阳性模式出现。

遗憾的是,亚型特异性抗体的产生原因尚不明确,有些发生于 S 区的突变会改变 HBsAg 血清型,导致亚型转变。如 122 位点的赖氨酸被精氨酸替换后,“d”亚决定簇将转换为“y”决定簇。这种突变的发生是否与病毒免疫逃逸机制有关,还需进一步研究。

**3.1.6 HBV 基因型的改变**  
HBV 基因型的分类标准是 S 区序列的异源性超过 4% 或者全基因组序列达 8%,依此分为至少 8 种基因型 A~H。一般情况下,感染人体的 HBV 的基因型是保持稳定的,而且 HBV 混合基因型的感染在 HBV 携带者中并不常见。CHEN 等<sup>[17]</sup>发现,B 型和 C 型共同感染的患者,在抗-HBe 出现后,体内 B 型 HBV 会逐渐超过 C 型成为优势株。然而 HBV 基因型的变化,并未伴随共阳性模式的出现,故基因型的改变可能不是导致该模式存在的机制。

HBV 基因型与 HBsAg 的血清型存在一些相关性。总体上看,大部分 A 型或 B 型都表达为 adw 的血清学,而 D 型表达为 ayw。C 型是异源性的,adw、adr 和 ayr 均可表达。可以看出 C 型的复杂程度远远高于其他型别,这也从侧面支持了前面所述,突变位点及频率与基因型有关。在探讨共阳性模式时,必须要考虑到不同基因型的影响,将其区分才能使研究结论更具说服力。

**3.2 宿主遗传因素**  
尽管大多数研究都聚焦于 HBsAg 与抗-HBs 共阳性和病毒变异的关系,并对该模式的机制提出了许多观点,但在一些报道中,检出共阳性模式的患者未发现 HBsAg 的突变体及亚型特异性抗体。这也意味着共阳性模式的产生可能不止病毒变异这一种原因,还有许多原因尚未探索到。由于病毒复制与宿主的免疫应答是一种动态关系,在研究这一关系时,不仅要考虑到病毒自身,还要考虑到宿主的因素,因为宿主遗传因素在 HBV 清除过程中可能起关键作用。WANG 等<sup>[18]</sup>的研究是第一个从该角度出发进行机制探讨的,他们的研究显示,宿主 OAS3 基因的突变可能与该共阳性模式有关。

OAS 是一种模式识别受体,通常识别许多 RNA 和 DNA 病毒感染后产生的 dsRNA。识别产生的信

号刺激通过一系列途径传导,使得 RNA 酶 L 活化,降解病毒和细胞内的 RNA,最终阻止病毒的传播。同样,在 HBV 感染患者体内与病毒互相作用的宿主因素有很多,不仅是编码区,非编码区与复杂疾病的发生、发展也有很大关联<sup>[19]</sup>。因此,未来对于共阳性模式机制的探讨可以向宿主遗传因素的方向进行。

**3.3 乙型肝炎五项检测方法学的影响** 乙型肝炎五项的检测方法,从传统的酶联免疫分析进行定性和半定量分析开始,近十年来已经发展到如今的化学发光微粒子免疫分析法、电化学发光免疫分析法进行定量检测,且具有溯源性。虽然从方法学上出现假阳性和假阴性是不可避免的,但是 HBsAg 与抗-HBs 共阳性模式确实不是一种人为现象,它可以被各检测试剂盒证实存在。

PANCHER 等<sup>[13]</sup>使用市面上广泛应用的 3 类乙型肝炎五项定量检测平台:雅培公司的 Architect assay、罗氏公司的 Elecsys platform 以及索灵公司的 Liaison-XL,对共阳性模式患者的定量结果进行了对比。结果显示,共阳性模式确实存在,可以被这 3 类平台检出。

当然,尽管出现假阴性和假阳性的情况非常罕见,但在探讨共阳性模式的机制时,仍要充分考虑到一切出现假阴性和假阳性的可能。有些试剂盒无法检出 HBsAg 突变体,为了减少假阴性的产生,各试剂厂商都在包被磁珠时加入了各种针对突变体的抗-HBs。尽管如此,根据目前的知识水平,HBsAg 的检测方法仍不能鉴别出所有被感染者,因为试剂盒采用的抗体对少见的 HBsAg 突变体缺乏反应性。相反,各试剂厂商没有为检测低水平的抗体而进行调整,因为当抗-HBs 滴度大于 100 IU/mL 时临床上才认为有保护作用,如果进行调整造成假阳性升高,则临床发生误判的可能更大。

产生假阳性的原因有检测前标本的采集和处理问题,包括标本采集方式和时间、标本储存条件和离心条件等。另一方面,更重要的原因是非特异性结合的干扰,因为前者可以通过标准化操作流程加以避免,但后者在检测工作中难以发现和处理。例如,血清中存在链霉亲和素等的抗体、高滴度的类风湿因子或高浓度的免疫球蛋白干扰,都会造成假阳性结果。经过对试剂盒的改良,这种非特异干扰物质的影响已相当有限。

因此,对于实验室人员来说,方法学的影响不能忽视,并且必须严格按照标准流程进行标本的处理和检测。但是在对 HBsAg 与抗-HBs 共阳性模式的机制探讨中,显然方法学的影响不是最主要的问题。

#### 4 HBsAg 与抗-HBs 共阳性模式与临床状态

在对 HBsAg 与抗-HBs 共阳性模式的机制探讨

中,研究结果所提出的各种观点给人们在解读该模式临床意义时提供了科学依据。该模式出现时,患者的临床状态是非常复杂的。

**4.1 慢性 HBV 感染** HBsAg 与抗-HBs 共阳性模式常常在慢性 HBV 感染患者中检出,尤其是非活动性 HBsAg 携带和肝炎阶段患者。在这些患者中,主要是由于前述的病毒变异机制造成了共阳性模式的出现。研究证实,HBV 在体内的突变频率随病毒存在时间而增加<sup>[20]</sup>,病毒准种池的丰度也逐渐增加,在某一刻产生免疫逃逸的准种是必然的。这类逃逸突变可能是 Pre-S1/S2 区缺失突变,S 区内“a”决定簇序列的突变,RT 区与 S 区重叠处序列的突变或亚型特异性位点的改变。一旦此类准种出现,其复制能力高于野生型,并逐渐替代野生型成为体内的优势株。逃逸突变株大量产生 HBsAg,而血清中针对野生型的抗体失去靶向特异表位,基本丧失中和能力和保护性。最后,患者出现了 HBsAg 与抗-HBs 共阳性的血清学模式。LIN 等<sup>[20]</sup>提出的理论认为,宿主体内的 HBV 在感染的那一刻起,病毒的复制能力下降,但变异能力和传播能力却上升,当传播能力达到最强时可传给另一名易感者。这一理论与准种的动态变化不谋而合,正是产生了逃逸突变的准种,使免疫压力的封锁被打破,具有很强的传播能力。因此,在慢性 HBV 感染患者检出共阳性模式时,可能具有较强传染性。

**4.2 急性 HBV 感染** 急性 HBV 感染患者检出共阳性模式大部分是由于二次感染或重叠感染。新感染的病毒株“a”决定簇不同于第一次感染,或是其他类型突变株。而且急性 HBV 感染时,患者处于免疫耐受期,早期有限的非特异性免疫应答提供了病毒大量复制的条件<sup>[21]</sup>。同时,HBsAg 突变体以高滴度出现在血清中,患者自第一次感染诱导产生的抗体中和能力和保护性减弱,导致共阳性模式的检出。此时抗-HBs 阳性可能意味着患者体内的病毒中含有 HBsAg 突变的准种,患者感染的临床病程和免疫应答将发生改变。

**4.3 乙型肝炎再活动** 乙型肝炎康复者在体内一直存在抗-HBs 的情况下,病毒仍然会发生再活动。这类情况常发生于使用免疫抑制剂,应用化疗、激素类药物,抗病毒治疗中止或耐药及伴随未控制的 HIV 感染等<sup>[22]</sup>。大部分再活动发生后,HBsAg 转阳,而抗-HBs 很难检出。一旦检出共阳性模式,则很可能是 HBV 突变株发生再活动,而且需要警惕该突变株的耐药性和传染性。

**4.4 预防后的 HBV 感染** 对于 HBV 的预防主要是新生儿的乙型肝炎疫苗接种,HBV 感染的孕妇进行母婴阻断,原位同种异体肝移植受体注射免疫乙型

肝炎球蛋白进行肝移植再感染的预防。但经上述3种预防后,仍有个体发生HBV感染。感染后HBsAg与抗-HBs共阳性模式的检出,可能是感染了突变株,这些突变株可来自慢性HBV感染患者,长期选择性免疫压力或抗病毒药物的压力下导致逃逸突变,尤其是“a”决定簇的第二环上的sG145R<sup>[23]</sup>。这也说明,疫苗接种者抗体阳性时并非绝对安全,仍要留意被HBV突变体传播。而被动免疫产生的抗-HBs也是一种强大的免疫选择,这种情况下可能比慢性HBV感染者更容易产生突变准种,导致共阳性模式检出。

**4.5 混合感染其他病原体** HBV与HCV、HIV等混合感染时,可能检出HBsAg与抗-HBs共阳性模式。SADEGHI等<sup>[24]</sup>认为,HIV和HBV共感染患者会产生HBsAg突变体,导致其分泌和构象的一系列变化,可能是共阳性模式的机制之一。但是,该模式的产生机制是与共感染的病原体有关,还是与临床干预(抗病毒药物治疗等)有关,无法进行区分。病原体刺激机体产生交叉性抗体的可能也需要充分考虑到。混合感染与共阳性模式机制的关系非常复杂,需要考虑的干扰因素也较多,但确实值得探讨。

## 5 慢性HBV感染者HBsAg与抗-HBs共阳性模式对预后的提示意义

HBsAg与抗-HBs共阳性模式在慢性HBV感染者中的流行率在2.63%~7.0%<sup>[4,12-14,25-28]</sup>。显然该模式是普遍存在的,它对疾病的提示作用也是值得探讨的。过去认为,检出该模式时没有与之相联系的临床事件发生,难以说明该模式的具体临床意义。但近年的研究发现,该模式与乙型肝炎进展为肝纤维化、肝硬化以及肝细胞癌(HCC)有关。由于HBsAg与抗-HBs共阳性模式的机制复杂,以Pre-S区缺失突变导致的共阳性模式为例,由于病毒Pre-S区缺失突变,会造成肝细胞的内质网和氧化应激增加,从而使得肝病进展及发生HCC的风险增高<sup>[25]</sup>。SEO等<sup>[26]</sup>对慢性HBV患者HBsAg与抗-HBs共阳性模式与HCC的关系进行了回顾性队列研究和长达15年的随访后发现,HBsAg与抗-HBs共阳性模式患者相比于对照组,HCC累计发生率明显增加,且与独立危险因素个数呈正比。由此可见,慢性HBV感染患者若检出HBsAg与抗-HBs共阳性模式,其HCC的风险增加。

## 6 总 结

HBsAg与抗-HBs共阳性的血清学模式在HBV感染自然史的各个阶段均可出现,其产生机制非常复杂,包含的临床信息也很难辨别,这是对进行结果解读的临床医生和实验室人员的一个重大挑战。不论产生机制是什么,其共同点是HBV在体内进行活跃复制,此时要谨慎考虑血清中存在的抗-HBs是否有保护作用。如果共阳性模式发生在乙型肝炎再活动

的患者,则要评估患者免疫受损程度。如果是接种过疫苗者,则要考虑是否感染疫苗诱导产生的逃逸突变株,还需防止该突变株向其他疫苗接种者传播,尤其是对进行母婴阻断的新生儿的HBV预防时,更要避免暴露于HBV突变株的可能。慢性HBV感染者出现该模式时,则提示存在HBV逃逸突变株的可能。这些突变株会改变宿主的免疫应答,影响临床病程,尤其是可能与最终不良的临床结局相关,而且可能具有强传染性。对于实验室人员来说,一旦检出该模式,必须首先保证按照标准化操作流程操作,且仪器试剂等均在控。通常进行重复检测或重新留样再测能保证结果的可信性。确定结果无误后,需要积极与临床医生沟通,引起医生对出现该模式患者的足够重视,使患者发生不良结局的风险减少。

对于临床医生而言,得到共阳性模式结果时,绝不能立即做出临床决策。任何单一的指标都不能完全阐释患者的临床状态,必须依据患者临床表现和实验室、影像学、病理学检查对患者进行整体的评估,这样才能真正有利于HBV感染患者的诊治。

综上所述,HBsAg与抗-HBs共阳性的血清学模式的机制与临床意义仍有太多值得探讨的内容,除病毒变异的因素外,还有宿主自身的因素包括遗传因素、肝细胞微环境等都是理想的研究方向。希望未来可以通过大量的研究彻底揭示该模式与疾病的联系,更加深入地了解病毒与临床病程的关系,为临床诊治提供更充足的信息。

## 参考文献

- [1] OTT J J, STEVENS G A, GROEGER J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection; New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity [J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] RAZAVI-SHEARER D, GAMKRELIDZE I, NGUYEN M H, et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(6): 383-403.
- [3] COUROUCÉ-PAUTY A M, DROUET J, KLEINKNECHT D. Simultaneous occurrence in the same serum of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface antigen of different subtypes [J]. *J Infect Dis*, 1979, 140(6): 975-978.
- [4] PU Z, LI D, WANG A, et al. Epidemiological characteristics of the carriers with coexistence of HBsAg and anti-HBs based on a community cohort study [J]. *J Viral Hepatol*, 2016, 23(4): 286-293.
- [5] FU X, CHEN J, CHEN H, et al. Mutation in the S gene of hepatitis B virus and anti-HBs subtype-nonspecificity contributed to the co-existence of HBsAg and anti-HBs in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Med*

- Virology, 2017, 89(8):1419-1426.
- [6] ALLWEISS L, DANDRI M. The Role of cccDNA in HBV Maintenance. [J]. Viruses, 2017, 9(6):E156.
- [7] 徐飞. HBV 感染者 HBsAg 和 HBsAb 同时阳性的血清学异常模式的相关研究[D]. 天津:天津医科大学, 2014.
- [8] WANG C, TENG Z, ZHU Y et al. Associations between PRE-S deletion mutation of hepatitis b virus and risk of hepatocellular carcinoma in the asian population: a meta-analysis[J]. Med Sci Monit, 2015, 21(4):1072-1077.
- [9] 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.
- [10] LADA O, BENHAMOU Y, POYNARD T, et al. Coexistence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B virus carriers: influence of "a" determinant variants[J]. J Virol, 2006, 80(6):2968-2975.
- [11] ZHANG J M, XU Y, WANG X Y, 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.
- [12] PU Z, LI D, WANG A, et al. Epidemiological characteristics of the carriers with coexistence of HBsAg and anti-HBs based on a community cohort study[J]. J Viral Hepatitis, 2016, 23(4):286-293.
- [13] PANCHER M, DÉSIÉ N, NGO Y, et al. Coexistence of circulating HBsAg and anti-HBs antibodies in chronic hepatitis B carriers is not a simple analytical artifact and does not influence HBsAg quantification[J]. J Clin Virol, 2015, 62(1):32-37.
- [14] DING F, MIAO X, LI Y, et al. Mutations in the S gene and in the overlapping reverse transcriptase region in chronic hepatitis B Chinese patients with coexistence of HBsAg and anti-HBs[J]. Brazil J Infect Dis, 2016, 20(1):1-7.
- [15] 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 Official Public, 2011, 52(3):198-203.
- [16] YU D, LI X, MOM V, et al. N-glycosylation mutations within hepatitis B virus surface major hydrophilic region contribute mostly to immune escape[J]. J Hepatol, 2014, 60(3):515-522.
- [17] CHEN B F, LIU C J, JOW G M, et al. Evolution of Hepatitis B virus in an acute hepatitis B patient co-infected with genotypes B and C[J]. J Gen Virol, 2006, 87(Pt 1):39-49.
- [18] WANG S, WANG J, FAN M, et al. Identified OAS3 gene variants associated with coexistence of HBsAg and anti-HBs in chronic HBV infection[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(8):904-910.
- [19] LEE S, ABECASIS G R, BOEHNKE M, et al. Rare-variant association analysis: study designs and statistical tests [J]. Am J Hum Genet, 2014, 95(1):5-23.
- [20] LIN Y Y, LIU C, CHIEN W H, et al. New insights into the evolutionary rate of hepatitis B virus at different biological scales[J]. J Virol, 2015, 89(7):3512-3522.
- [21] ANTONIO B, KENNEDY P T. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept[J]. Cell Mol Immunol, 2015, 12(3):258-263.
- [22] BOYD A, CANINI L, GOZLAN J, et al. Development of anti-hepatitis B surface (HBs) antibodies after HBs antigen loss in HIV-hepatitis B virus co-infected patients[J]. J Clin Virol, 2017, 64(1):55-60.
- [23] ZANETTI A R, VAN DAMME P, SHOVAL D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview[J]. Vaccine, 2008, 26(49):6266-6273.
- [24] SADEGHI A, SHIRVANI-DASTGERDI E, TACKE F, et al. HBsAg mutations related to occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients result in a reduced secretion and conformational changes of HBsAg[J]. J Med Virol, 2017, 89(2):246-256.
- [25] FANG Z, SABIN C A, DONG B, et al. HBV A1762T, G1764A mutations are a valuable biomarker for identifying a subset of male HBsAg carriers at extremely high risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(9):2254-2262.
- [26] SEO S I, CHOI H S, CHOI B Y, 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.
- [27] LIU Y, ZHANG L, ZHOU J, et al. Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis b patients with coexistence of HBsAg and anti-HBs [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e146980.
- [28] DE CAMPOS ALBUQUERQUE I, SOUSA T, SANTOS M D, et al. Mutation in the S gene determinant of the hepatitis B virus associated with concomitant HBsAg and anti-HBs in a population in Northeastern Brazil[J]. J Med Virol, 2017, 89(3):458-462.

(收稿日期:2018-05-22 修回日期:2018-09-16)