

慢性HBV感染者抗-HBc定量检测的临床意义

作者：writer 来源：医脉通

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/478.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年5月9日讯，抗-HBc是HBV感染后，HBcAg刺激B淋巴细胞产生的非保护性抗体，在HBV感染初期即可在血清中检出。几乎100%的慢性乙型肝炎(CHB)患者和90%的HBV隐匿性感染者表现为血清抗-HBc阳性。即使HBV感染完全恢复，HBsAg、HBV DNA消失，抗-HBc仍可持续存在10~20年，甚至终身，是公认的HBV既往感染最敏感的血清学指标。

一直以来，临床上抗-HBc检测普遍使用定性检测方法，随着定量检测的实现，先后有多个研究团队对抗-HBc进行了多层面的研究，研究结果令人鼓舞，抗-HBc定量检测有望替代ALT成为反映肝脏炎症的更敏感指标，也有望成为预测IFN及NAs抗病毒疗效的新指标。如果上述结果能够得到更多的研究证实，将对临床实现慢性HBV感染的精准诊疗起到较强的推动作用。

抗-HBc在慢性HBV感染自然病程中的动态变化

慢性HBV感染自然病程分为4个时期，分别为免疫耐受期(IT)、免疫清除期(IC)、低活动或非复制期(LR)、HBeAg阴性肝炎期(ENH)，对应的临床诊断分别为慢性HBV携带、HBeAg阳性CHB/CHB肝硬化、非活动性HBsAg携带、HBeAg阴性CHB/CHB肝硬化。

抗-HBc在慢性HBV感染自然病程中的表现如何?目前有2项前瞻性研究在这一方面的研究结论基本类似。笔者团队研究显示抗-HBc水平在不同的病程阶段有所差异：IT ($3.17 \log_{10}$ IU/ml)、IC ($4.37 \log_{10}$ IU/ml)、LR ($3.29 \log_{10}$ IU/ml)、ENH ($4.12 \log_{10}$ IU/ml)，HBsAg阴性/抗-HBc阳性的既往HBV感染者($0.61 \log_{10}$ IU/ml)。IC、ENH明显高于IT、LR($P < 0.001$)，但该研究未纳入隐匿感染者。Song等开展的另一项前瞻性研究补充了隐匿感染者方面的空白，研究结果显示HBsAg阳性CHB患者抗-HBc水平($3.74 \pm 0.90 \log_{10}$ IU/ml)明显高于HBsAg阴性的隐匿性感染者($1.02 \pm 0.76 \log_{10}$ IU/ml)和既往感染者($0.40 \pm 0.62 \log_{10}$ IU/ml)(P 值均 < 0.001)，隐匿性感染者明显高于既往感染者($P < 0.0001$)。上述研究表明，抗-HBc在IT、LR期表现为低水平，而在IC、ENH期表现为高水平，且IT和LR比较或IC和ENH比较无明显差异。

在反映IC和ENH期的敏感指标ALT的关系，上述2项研究也得到了相同的结果，即抗-HBc与5倍以下的ALT水平呈正相关(r 值分别为0.568、0.663， P 值均 < 0.001)；ALT升高5倍以上时，抗-HBc进入平台期，不再有相关性。这一结果也被Li等进行的主要针对抗-HBc与肝脏炎症相关性的大型队列研究所证实。此外，抗-HBc与HBsAg定量以及HBV DNA水平无明显相关性。

综上所述总结如下：

(1)HBV的存在是激发和维持抗-HBc的关键所在。无论在HBsAg阳性感染者还是在HBsAg阴性隐匿性感染者中，抗-HBc均显示了一定程度的敏感性，因此在HBV现症感染的诊断方面抗-HBc定量检测优于HBsAg。诊断HBsAg阳性慢性感染者，抗-HBc的界值为89 IU/ml，敏感度为95.8%，特异性为98.0%；诊断HBsAg阴性隐匿性感染者，抗-HBc的界值为6.6 IU/ml，敏感度为60.7%，特异性为75.3%。

(2)抗-HBc水平高低取决于机体对HBV的免疫状态和肝脏炎症表现，不依赖HBV DNA水平和HBc Ag。推测IT、LR期HBcAg可能被包裹在HBV内，未完全暴露，而IC和ENH期病毒的完整性受到破坏，HBcAg充分暴露，导致抗-HBc水平上升。由于HBcAg血清含量低，目前尚无试剂盒能够检测到，在免疫清除期上述情况是否会有所不同是一个有待研究的新问题。

(3)抗-HBc水平与ALT有较强的相关性，但仅限于ALT<5倍正常值上限(ULN)时。ALT升高5倍以上时，抗-HBc水平不再与ALT有相关性。推测HBcAg集中暴露可能持续时间短暂，仅发生在机体对HBV免疫清除的初期。

抗-HBc与肝脏病理炎症的相关性

抗-HBc在慢性HBV感染自然病程中的IC和ENH期表现为高水平，且与ALT<5×ULN时有较明显相关性，提示抗-HBc水平可能与肝脏炎症情况密切相关。Li等研究纳入了624例CHB初治患者，其中HBeAg阳性489例，HBeAg阴性135例，所有患者均进行肝穿刺检查，采用Scheuer评分系统评估肝脏炎症程度，炎症等级为0~4级。结果显示抗-HBc水平与肝脏炎症级别密切相关，肝脏炎症为G0~1级的抗-HBc水平显著低于G2~4级($P<0.001$)，受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析，HBeAg阳性者抗-HBc界值为4.36 log₁₀IU/ml时，肝脏炎症G≥2的敏感度为71.7%，特异性为73.8%，阳性预测值为78.4%，阴性预测值为66.2%；HBeAg阴性者抗-HBc界值为4.62 log₁₀IU/ml，肝脏炎症G≥2的敏感度为54.3%，特异性为90%，阳性预测值为90%，阴性预测值为36%。该研究进一步证实了抗-HBc与肝脏炎症相关的假设。对于ALT一直正常，但实际已进入IC期、ENH期，肝脏病理示G≥2级炎症表现，而临床仍表现为IT或LR期的这部分人群，抗-HBc是否能够发挥与肝脏炎症密切相关的优势值得深入探讨。

抗-HBc或可取代ALT成为慢性HBV感染自然病程划分的最敏感指标

目前慢性HBV感染自然病程的划分主要依赖的生物学指标为ALT、HBsAg、HBeAg以及HBV DNA，其中公认的反映肝脏炎症的最敏感指标为ALT。然而ALT存在一定的局限性，约20%的IC期或ENH期患者ALT水平正常，可能延误治疗导致疾病进展。目前仅能依赖肝活组织检查进行诊断，尚无替代或补充血清学标志。值得关注的是，近2年来多项研究发现抗-HBc水平与肝脏炎症密切相关。

笔者团队Zhou等一项多中心前瞻性大型队列研究，纳入了655例未经治疗的慢性HBV感染者，其中193例为ALT水平正常患者(HBeAg阳性98例，HBeAg阴性95例)。655例患者全部进行肝穿刺检查，采用HAI系统评估肝脏病理炎症程度。结果显示，ALT水平正常者中，肝组织学HAI≥5者，在HBeAg阳性者为35.7%，HBeAg阴性者为36.8%。提示1/3患者需要进行治疗干预，但由于ALT水平正常临床未行治疗。在该研究中，抗-HBc水平无论ALT高低均与HAI积分密切相关，且ALT正常者，相关性最好(HBeAg阳性 $r=0.617$ ，HBeAg阴性 $r=0.378$)，1×ULN~2×ULN者，相关性不如前二者(r 值分别为0.263和0.232)。在ALT正常慢性HBV感染者中，经多因素分析，抗-HBc是HAI≥5的独立预测因素。ROC曲线分析HBeAg阳性者，ROC曲线下面积(AUC) 0.87，抗-HBc界值为4.47 log₁₀ IU/ml时，HAI≥5的敏感度

为77.1%，特异性是84.1%，阳性预测值为73%，阴性预测值为86.9%；如果抗-HBc 界值提高到 4.67 log₁₀ IU/ml，特异性可提高到95.2%，但敏感性肯定会减低。HBeAg阴性者，AUC 0.75，抗-HBc界值为 4.47 log₁₀ IU/ml，则HAI≥5的敏感度为62.9%，特异性为73.3%，阳性预测值为57.9%，阴性预测值为77.2%。如果抗-HBc界值提高至5 log₁₀ IU/ml，特异性可提高至95%。以上研究结果表明，抗-HBc定量检测可以作为ALT正常患者肝组织炎症评价的替代指标。

抗-HBc水平与肝纤维化的相关性

Li等在上述抗-HBc水平与肝脏炎症相关性研究同一个大型队列中，同时进行了抗-HBc水平与肝纤维化程度的相关性分析。结果显示无论HBeAg阳性还是HBeAg阴性患者，S₀~1/S₀的患者抗-HBc水平明显低于S₂~4患者(P<0.05)。多因素分析显示S≥2的相关因素包括年龄、血小板和抗-HBc水平。在HBeAg阳性患者中，抗-HBc预测显著纤维化的AUC为0.734，抗-HBc的理想界值为4.58 log₁₀ IU/ml，敏感度为63.08%，特异性为74.83%；在HBeAg阴性患者中，AUC为0.707，抗-HBc的理想界值为4.37 log₁₀ IU/ml，敏感度为75.53%，特异性为56.10%。Zhou等研究同样发现无论HBeAg阳性还是HBeAg阴性患者，抗-HBc水平与肝纤维化级别有相关性(r值分别为0.233、0.240，P<0.001)。然而当Ishak评分>2以上时则不存在相关性，这一点在Li等的研究中有体现，与ALT升高5倍以上时抗-HBc水平出现平台期类似。其机制可能在于HBeAg激活的免疫反应仅发生在机体对HBV免疫清除的初期。抗-HBc水平与肝纤维化程度相关性的临床意义在于可以通过无创方法早期发现肝纤维化，尤其针对ALT正常的慢性HBV感染者或HBsAg携带者，抗-HBc高水平不仅可以提示肝脏炎症，也可以提示肝纤维化程度，有助于及时把握抗病毒以及抗纤维化时机，以免病情隐匿进展。

基线抗-HBc水平可能是基线预测抗HBV疗效的指标

既往研究认为基线ALT以及基线和治疗早期的HBV DNA、HBsAg、HBeAg水平是与治疗效果高度相关的预测指标。抗-HBc是宿主对HBV免疫反应所产生的抗体，而CHB的抗病毒治疗一定程度上依赖机体对病毒的免疫清除，因此治疗前抗-HBc水平与治疗效果的关系特别引人关注。自从Yuan等通过小样本2组队列研究发现基线抗-HBc水平对抗病毒疗效有预测价值以来，目前已有多项多中心、大样本研究证实基线抗-HBc水平是聚乙二醇干扰素(PEG-IFN)和 NAs抗病毒疗效的强预测指标，但最理想的界值尚待统一，还需更多的大样本的临床研究进一步确定和验证。

抗-HBc定量检测在其他方面的应用

CHB患者NAs治疗停药后复发率高，尚无良好的预测复发血清学标志。一项82例小样本不完全前瞻性研究对抗-HBc定量检测预测停药复发进行探索，入选患者为恩替卡韦治疗至少3年达到HBV DNA检测不到且HBeAg消失，结果显示停药时抗-HBc水平高则复发率低，二者呈负相关(P=0.066)，但抗-HBc水平与病毒学复发未见相关性。由于该研究的条件所限，抗-HBc水平对NAs停药后复发的预测价值尚需大样本研究进一步明确。

部分CHB患者可发展为肝癌，经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)是目前原发性肝癌主要的治疗手段之一。TACE治疗后患者的预后和多种因素相关，例如肿瘤大小、数量、部位、AFP水平、病毒载量等。最近Yuan等观察了基线抗-HBc水平与TACE治疗预后的关系，发现基线抗-HBc水平联合AFP及血管侵入状态可能是预测原发性肝癌TACE治疗预后的一个新指标。该研究为66例患者的小样本回顾性研究，研究结果难免存在偏差，基线抗-HBc水平在原发性肝癌治疗领域的临床意义和预测价值尚需大样本的前瞻性对照研究探索。

小结

抗-HBc定量检测在自然史评估、预测CHB抗病毒的疗效、尤其对ALT正常患者抗病毒治疗指征选择等方面值得深入研究，其临床意义和免疫发病机制的关系研究将有助于对CHB有更全面的认识。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发