

## · 新型冠状病毒感染 · 专家论坛 ·

## 新型冠状病毒抗原性变异和血清分型研究进展

杜沛 王奇慧

中国科学院微生物研究所, 北京 100101

通信作者: 王奇慧, Email: wangqihui@im.ac.cn

**【摘要】** 当前, SARS-CoV-2 各变异株之间交叉中和活性的下降提示出现不同的血清型。对病毒进行血清分型是多价/广谱疫苗研究的重要参考依据, 也是疫情防控的重要指导。近日已有文献基于血清中和数据对 SARS-CoV-2 的抗原性分化和血清分型进行了研究和讨论。因此, 本文对 SARS-CoV-2 血清分型的必要性、最新进展和重要价值进行综述。

**【关键词】** 新型冠状病毒; 血清分型; 多价/广谱疫苗; 疫情防控; 抗原分化

**基金项目:** 国家重点研发计划(2022YFC2303403); 国家自然科学基金(82225021); 中国科学院稳定支持基础研究领域青年团队项目(YSBR-010)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20231116-00091

**Advances in the antigenic variation and serotype classification of SARS-CoV-2**

Du Pei, Wang Qihui

Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Corresponding author: Wang Qihui, Email: wangqihui@im.ac.cn

**【Abstract】** The diminishing cross-neutralization activity among SARS-CoV-2 variants indicates that distinct serotypes of SARS-CoV-2 have emerged. Understanding the viral serotypes is crucial for the development of multivalent/broad-spectrum vaccines and serves as a pivotal guide for epidemic prevention and control. Recent literatures have discussed the antigenic differentiation and serotyping of SARS-CoV-2 based on serum neutralization data. Therefore, this review aims to provide an overview of the necessity, recent advances and the significance of SARS-CoV-2 serotype classification.

**【Key words】** SARS-CoV-2; Serotype classification; Multivalent/broad-spectrum vaccine; Epidemic prevention and control; Antigen differentiation

**Fund program:** National Key R&D Program of China (2022YFC2303403); National Natural Science Foundation of China (82225021); CAS Young Scientists in Basic Research (YSBR-010)

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20231116-00091

SARS-CoV-2 持续演化、产生了大量的变异毒株, 例如 2021 年在南非检出的奥密克戎(Omicron)变异株, 其更强的免疫逃逸能力使得现有疫苗和治疗性抗体的效力大大降低。最近几项研究报道 SARS-CoV-2 不同变异株之间的交叉中和活性降低, 表现出抗原性分化、形成不同血清型的特征<sup>[1-6]</sup>。对血清型的系统性研究将为快速分类 SARS-CoV-2 的新型变异株提供基础, 并为未来 SARS-CoV-2 广

谱疫苗和中和抗体的开发提供重要指导。本文将总结 SARS-CoV-2 的变异和血清型分化, 并介绍对 SARS-CoV-2 进行血清分型的最新进展。

**一、SARS-CoV-2 变异导致其抗原性分化**

COVID-19 大流行席卷全球, 导致约 700 万人死亡, 并带来了巨大的经济损失。自疫情暴发以来, 全球范围的科研机构和企业以前所未有的速度研发了灭活疫苗、mRNA 疫苗、DNA 疫苗、蛋白亚单位

疫苗和腺病毒载体疫苗等几乎所有类型的疫苗<sup>[7-9]</sup>。同时,大量单克隆抗体也被研发成功用于临床治疗<sup>[10-11]</sup>。然而,即使全球众多国家进行了大规模的 SARS-CoV-2 疫苗接种,随着时间的推移,依然发生了多次大规模的突破感染,同时疫苗和抗体的效力也越来越低,乃至失效。究其原因,除了抗体衰减之外,SARS-CoV-2 变异株造成的免疫逃逸也是重要因素。

持续进化和变异是 SARS-CoV-2 的一个显著特点。自 2019 年底 COVID-19 疫情暴发以来,SARS-CoV-2 的持续进化逐渐积累了数量庞大、序列多样的变异株。全球共享流感数据倡议组织(GISAID)数据库中积累了超过 1 600 万条变异株的测序数据。世界卫生组织(World Health Organization,WHO)通过评估各变异株的潜在危害,定义了多种需要关注的变异株(variants of concern,VOCs)和需要留意的变异株(variants of interest,VOIs),包括早期的 Alpha、Beta 和 Delta,以及近期的 Omicron 亚型 XBB 和 JN.1 变异株等。值得注意的是,由于 SARS-CoV-2 通过其刺突蛋白(Spike,S)上的受体结合域(receptor-binding domain,RBD)与宿主的血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2,ACE2)受体结合<sup>[12]</sup>,RBD 集中了大部分已知 COVID-19 中和抗体的结合表位,是决定 SARS-CoV-2 抗原性最关键的区域<sup>[10]</sup>。同时,广泛接种的 COVID-19 疫苗除灭活疫苗外均采用了 S 蛋白或 RBD 作为免疫原<sup>[7]</sup>。在疫苗和中和抗体带来的选择压力下,对免疫逃逸能力影响最大的突变普遍集中于各变异株的 RBD。与 RBD 相比,S 蛋白上的 S2 区域在各变异株之间相对保守,因此正在成为新一代广谱中和抗体的目标靶点<sup>[13]</sup>。在疫情暴发早期,在 RBD 上包含 K417、E484 和 N501 等位点突变的 Beta 和 Gamma 等变异株上已经开始出现免疫逃逸,导致包含 CoVIC-249 和 CoVIC-010 等在内的单克隆抗体失效<sup>[10]</sup>。2021 年底出现的 Omicron 变异株 RBD 上带有 15 个突变位点,导致了大多数已批准的疫苗和单克隆抗体效力丧失或降低<sup>[14-18]</sup>,使全球发生大规模突破性感染。此后,Omicron 又演化出许多免疫逃逸能力进一步增强的

亚型,其中 BA.2.12.1、BA.4 或 BA.5 均可逃逸 BA.1 感染产生的抗体<sup>[19]</sup>,而 XBB 亚型则完全逃避了所有获批的治疗性抗体<sup>[15]</sup>。

## 二、SARS-CoV-2 抗原性的分化凸显血清分型的必要性

随着 SARS-CoV-2 免疫逃逸能力的增强,康复者血清之间的交叉中和能力不断减弱,各变异株的抗原性正在不断分化。目前,已有研究基于康复者和疫苗接种者的血清交叉中和数据绘制了 SARS-CoV-2 变异株的抗原图谱(antigenic cartography),显示 Omicron 出现之前的 VOCs/VOIs 与 Omicron 各亚型存在较大的抗原性距离,还揭示了 Omicron 的 BA.1、BA.2 和 BA.5 等变异株之间也存在抗原性的分化<sup>[1-4]</sup>,说明 Omicron 并非由其出现之前的毒株直接演化而来,部分印证了对 Omicron 变异株来源的推测<sup>[20]</sup>。病毒抗原性的持续分化会导致新的血清型出现。因此,已有文献开始讨论是否要依据 Omicron 的抗原性分化特点将其划分为新的血清型<sup>[21]</sup>。

血清型是区分同一微生物的不同亚型的经典方法,广泛应用于对细菌、病毒等多种病原微生物的分类和性状定义。对于病毒,血清型划分的依据是待测毒株感染后的抗血清对该病毒的参比毒株的中和结果。如待测毒株的抗血清对参比毒株的中和水平相比对自身的中和水平降低到一定比例,则判定中和结果为阴性,即待测毒株与参比毒株不属于同一种血清型,反之则属于同一种血清型。血清型的划分可以作为开发广谱疫苗或抗体的基础,是判定所需的抗原类型的关键依据。例如,目前已知的 200 多种 HPV 血清型在致病性、传播能力以及与肿瘤关联性等方面有显著的差异<sup>[22-23]</sup>。已获批上市的 HPV 疫苗 Gardasil 4 和 Gardasil 9 根据不同 HPV 血清型的特点分别包含了 4 种和 9 种血清型的抗原,以提供针对宫颈癌、尖锐湿疣和喉乳头状瘤病等的全面预防保护。由此可见,对病毒进行血清分型是开发广谱/多价疫苗的基础。

此外,由于 SARS-CoV-2 的变异株不断出现,需要持续对新变异株的免疫逃逸能力进行评估,作为判断当前疫苗是否需要更新的依据。由于不同的突

变位点对抗原性影响权重的不同,仅通过序列比对判断病毒的血清型存在较高的误判风险。因此,需要开展大量交叉中和实验,与许多变异株进行对比才能准确鉴定一种新变异株的免疫逃逸水平。然而,对 SARS-CoV-2 进行血清分型后,新型变异株只需要和每种血清型的参比毒株进行血清交叉中和结果比对,即可判断其属于哪种已经出现的血清型,或是属于新的血清型,从而根据各血清型的共同特点实现对免疫逃逸能力的快速鉴定。

SARS-CoV-2 的变异导致抗原性高度分化已经凸显了对其进行系统的血清型研究和划分的必要性,作为指导下一步广谱疫苗和抗体的开发以及快速评估新型变异株免疫逃逸能力的基础。

### 三、SARS-CoV-2 血清分型的最新进展

为了对 SARS-CoV-2 进行血清分型,需要使用单一毒株产生的抗血清针对大量有代表性的毒株进行交叉中和实验。基于此要求,目前已有研究利用康复者和疫苗接种者的血清获得了包含 BA.5 及其出现之前的部分 SARS-CoV-2 变异株的抗原图谱信息<sup>[1,2,5]</sup>,并将 Omicron 出现之前的原型株(prototype, PT)、变异株(Alpha、Beta 和 Delta)划分为和 Omicron 变异株(BA.1、BA.2 和 BA.5)不同的血清型<sup>[9]</sup>。然而,由于人群中存在的复杂免疫背景,以及 Omicron 各种亚型的共同流行,继续寻找具有单一毒株感染背景且未受疫苗接种影响的康复者成为了极大的挑战,难以开展对 SARS-CoV-2 的血清分型研究。另一方面,目前也有研究基于仓鼠疫苗免疫模型,利用 PT、Alpha、Beta、Delta、BA.1 和 BA.5 等多种 SARS-CoV-2 变异株活病毒感染的抗血清进行多种假病毒的交叉中和试验,获得了包含 XBB.1 在内的部分抗原图谱<sup>[3-4]</sup>。结果表明,BA.1 和 BA.2 变异株相比早期 Beta 和 Delta 等变异株出现了明显的抗原性分化,BM.1.1.1 和 XBB.1 等后期变异株对 BA.5 也有进一步的免疫逃逸,验证了利用动物抗血清绘制抗原图谱的可行性。然而,系统、准确地血清分型需要足够数量、具有代表性的变异株交叉中和数据以提供全面的抗原性信息。

与此同时,另一项利用小鼠进行疫苗免疫评

估的文章也于近期发表<sup>[6]</sup>。该工作主要基于 RBD 是 SARS-CoV-2 最重要免疫原 S 蛋白中最为重要的抗原性决定区域,利用 23 种 SARS-CoV-2 变异株 RBD 构建的 mRNA 疫苗免疫小鼠模拟单一毒株感染,使用小鼠抗血清对同样 23 种毒株的假病毒进行交叉中和活性检测,基于 RBD 的抗原性将 23 种 SARS-CoV-2 毒株 (PT、Omicron 之前的 4 种 VOCs 和 6 种 VOIs、12 种 Omicron 亚型)划分为了 5 种血清型<sup>[6]</sup>,定义为 I~V 型。该分型中 BA.1 之前(PT、Alpha、Lambda、Epsilon、Delta、Beta、Theta、Gamma、Zeta、Mu 和 Kappa)的所有毒株均为 I 型,验证了 Omicron 变异株与其之前出现的 VOCs/VOIs 之间的抗原性分化。此外,Omicron 变异株的亚型从 BA.1 到 XBB 的进化导致了明显的血清型分化。其中,BA.1 和 BA.1.1 为 II 型,BA.2、BA.2.12.1、BA.2.75 为 III 型,BA.5、BF.7、BQ.1 和 BQ.1.1 为 IV 型,XBB 和 XBB.1.5 为 V 型。以上 II~V 型的血清型分化与 Omicron 变异株的进化阶段相一致,充分展现了 Omicron 进化过程中的抗原漂移现象。

值得注意的是,部分 I 型变异株(Beta、Gamma、Theta、Zeta、Mu 和 Kappa)的免疫血清对 Omicron 的部分亚型具有交叉反应。根据这一现象,上述变异株被划分为 I b 型,而不具备这一交叉反应的 I 型变异株则为 I a 型(PT、Alpha、Lambda、Epsilon、Delta)。所有 I b 型变异株都在 RBD 中包含 E484K/Q 突变,而 I a 型变异株则没有,表明 I b 型变异株对 Omicron 的额外交叉中和活性可能来自 E484K/Q 突变。此外,虽然 I b 型变异株可能具备对 BA.1 突破性感染的预防能力,但其感染带来的免疫力似乎并未阻止 2021 年底 BA.1 导致的全球大规模突破性感染。究其原因,可能是 I b 型变异株感染诱导的抗体在半年后 BA.1 出现时已经衰减,而当时全球流行的 Delta 变异株属于 I a 型,不具备 E484K/Q 突变,因此无法阻止 BA.1 的突破性感染。

### 四、SARS-CoV-2 血清分型对广谱疫苗的指导意义

以上关于血清分型的讨论表明,只有包含 V 型的变异株(XBB 和 XBB.1.5)抗原的疫苗才能对当前



流行的 XBB 衍生变异株产生有效免疫保护,表明了开发基于 XBB 疫苗的重要性。目前,Moderna 和 BioNTech 开发的 XBB 单价疫苗已获得美国食品药品监督管理局的紧急使用授权。随着 XBB 变异株的广泛流行,近期出现的 BA.2.86 变异株在 S 蛋白上相比 XBB 有 35 个氨基酸突变,敲响了“下一个 Omicron 变异株”出现的警钟。RBD 上大量的突变使 BA.2.86 的抗原性相比 XBB 出现了明显的分化,很可能属于一种新的血清型<sup>[24]</sup>。随着 BA.2.86 的进化,新出现的 JN.1 变异株导致了大规模突破性感染。截止到 2024 年 1 月中旬,JN.1 变异株在美国的流行比例超过 60%([covid.cdc.gov/covid-data-tracker/](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/)),已被 WHO 列为最新的 VOI。与 BA.2.86 相比,JN.1 的 RBD 增加了 L455S 突变,研究表明其与 BA.2.86 具有类似的抗原性,但免疫逃逸能力进一步增强<sup>[24]</sup>。此外,随着 XBB 衍生变异株的流行和 XBB 单价疫苗的广泛接种,对 SARS-CoV-2 进化的选择压力已经发生变化,存在新型变异株的抗原性与过去的血清型更接近的可能性。因此,未来 SARS-CoV-2 疫苗依然需要通过多种策略,包括多价疫苗的方式对过去出现的变异株进行预防。

根据上述血清分型的结果推测,在疫苗中包含 I b、IV 和 V 型的成员即可实现对全部 23 种 SARS-CoV-2 变异株的保护,有望实现针对过去出现的所有变异株的广谱保护。因此,持续跟踪、研究与评估变异株在当前 SARS-CoV-2 持续流行的情况下尤为重要。

## 五、结语

SARS-CoV-2 的持续变异已经导致了血清型的分化。对 SARS-CoV-2 血清型的分类对于指导广谱 SARS-CoV-2 疫苗、抗体的开发和对新型变异株的快速评估至关重要。目前的最新研究已经划分了 SARS-CoV-2 的血清型。随着 SARS-CoV-2 的不断变异,新的血清型还会持续出现并可能导致新的大规模突破性感染。因此,需要对新型变异株进行持续的监测和血清型归类,并根据血清型开发广谱多价 SARS-CoV-2 疫苗和抗体药物,更高效地守护人类健康。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] van der Straten K, Guerra D, van Gils MJ, et al. Antigenic cartography using sera from sequence-confirmed SARS-CoV-2 variants of concern infections reveals antigenic divergence of Omicron[J]. *Immunity*, 2022,55(9):1725-1731.e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.07.018.
- [2] Wilks SH, Mühlemann B, Shen X, et al. Mapping SARS-CoV-2 antigenic relationships and serological responses[J]. *Science*, 2023, 382(6666): eadj0070. DOI: 10.1126/science.adj0070.
- [3] Mykytyn AZ, Rissmann M, Kok A, et al. Antigenic cartography of SARS-CoV-2 reveals that Omicron BA.1 and BA.2 are antigenically distinct[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(75): eabq4450. DOI: 10.1126/sciimmunol.abq4450.
- [4] Mykytyn AZ, Rosu ME, Kok A, et al. Antigenic mapping of emerging SARS-CoV-2 omicron variants BM.1.1.1, BQ.1.1, and XBB.1[J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(5): e294-e295. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00384-6.
- [5] Tan CW, Zhu F, Chia WN, et al. Distinctive serotypes of SARS-related coronaviruses defined by convalescent sera from unvaccinated individuals[J]. *hLife*, 2023, 1: 26-34. DOI: 10.1016/j.hlife.2023.07.002.
- [6] Hu S, Wu C, Wu X, et al. Classification of five SARS-CoV-2 serotypes based on RBD antigenicities[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68(23): 3003-3012. DOI: 10.1016/j.scib.2023.09.048.
- [7] Gao GF. Science-based COVID-19 vaccine development[J]. *Natl Sci Rev*, 2021, 8(10): nwab193. DOI: 10.1093/nsr/nwab193.
- [8] Xu K, Dai L, Gao GF. Humoral and cellular immunity and the safety of COVID-19 vaccines: A summary of data published by 21 May 2021[J]. *Int Immunol*, 2021, 33(10): 529-540. DOI: 10.1093/intimm/dxab061.
- [9] Xu K, Fan C, Han Y, et al. Immunogenicity, efficacy and safety of COVID-19 vaccines: An update of data published by 31 December 2021[J]. *Int Immunol*, 2022, 34(12): 595-607. DOI: 10.1093/intimm/dxac031.
- [10] Hastie KM, Li H, Bedinger D, et al. Defining variant-resistant epitopes targeted by SARS-CoV-2 antibodies: A global consortium study[J]. *Science*, 2021, 374(6566): 472-478. DOI: 10.1126/science.abh2315.
- [11] Shi R, Shan C, Duan X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2[J]. *Nature*, 2020, 584(7819): 120-124. DOI: 10.1038/s41586-020-2381-y.
- [12] Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2[J]. *Cell*, 2020, 181(4): 894-904.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045.
- [13] Wang X, Xie Y, Liu H, et al. A broadly neutralizing nanobody targeting the highly conserved S2 subunit of sarbecoviruses[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2023, 68: 684-687. DOI: 10.1016/j.scib.2023.03.027.
- [14] Huang M, Wu L, Zheng A, et al. Atlas of currently available

human neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and escape by Omicron sub-variants BA.1/BA.1.1/BA.2/BA.3[J]. Immunity, 2022, 55(8): 1501-1514.e3. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.06.005.

[15] He Q, Wu L, Xu Z, et al. An updated atlas of antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron sub-variants including BQ.1.1 and XBB[J]. Cell Rep Med, 2023,4(4):100991. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.100991.

[16] Cao Y, Wang J, Jian F, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies[J]. Nature, 2022, 602(7898): 657-663. DOI: 10.1038/s41586-021-04385-3.

[17] Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant[J]. N Engl J Med, 2022, 386(16): 1532-1546. DOI: 10.1056/NEJMoa2119451.

[18] Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants[J]. Nat Med, 2022, 28(5): 1063-1071. DOI: 10.1038/s41591-022-01753-y.

[19] Cao Y, Yisimayi A, Jian F, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection[J]. Nature, 2022, 608(7923): 593-602. DOI: 10.1038/s41586-022-04980-y.

[20] Du P, Gao GF, Wang Q. The mysterious origins of the Omicron variant of SARS-CoV-2[J]. Innovation (Camb), 2022, 3(2): 100206. DOI: 10.1016/j.xinn.2022.100206.

[21] Simon-Loriere E, Schwartz O. Towards SARS-CoV-2 serotypes?[J]. Nat Rev Microbiol, 2022, 20 (4): 187-188. DOI: 10.1038/s41579-022-00708-x.

[22] Wang X, Huang X, Zhang Y. Involvement of human papillomaviruses in cervical cancer[J]. Front Microbiol, 2018, 9:2896. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02896.

[23] Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2017, 92(19): 241-268.

[24] Yang S, Yu Y, Xu Y, et al. Fast evolution of SARS-CoV-2 BA.2.86 to JN.1 under heavy immune pressure. Lancet Infect Dis[J], 2023, DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00744-2.

(收稿日期:2023-11-16)

·读者·作者·编者·

## 本刊可直接使用的缩略语

下列缩略语为本刊常用词汇,第一次出现时,可以不标注中文,它们是:

甲胎蛋白(AFP)	乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)	脉冲场凝胶电泳(PFGE)
艾滋病(AIDS)	血红蛋白(Hb)	血小板(PLT)
碱性磷酸酶(ALP)	肝细胞癌(HCC)	精制结核菌素试验(PPD)
丙氨酸转氨酶(ALT)	丙型肝炎病毒(HCV)	凝血酶原时间(PT)
抗原提呈细胞(APC)	丁型肝炎病毒(HDV)	相对危险度(RR)
天冬氨酸转氨酶(AST)	戊型肝炎病毒(HEV)	逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
体质量指数(BMI)	人类免疫缺陷病毒(HIV)	严重急性呼吸道综合征(SARS)
共价闭合环状脱氧核糖核酸(cccDNA)	风险比(HR)	新型冠状病毒(SARS-CoV-2)
四氯化碳(CCl <sub>4</sub> )	辣根过氧化物酶(HRP)	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)
疾病预防控制中心(CDC)	人乳头状瘤病毒(HPV)	性传播疾病(STD)
慢性乙型肝炎(CHB)	重症监护病房(ICU)	结核(TB)
慢性丙型肝炎(CHC)	干扰素(IFN)	总胆红素(TBil)
肌酸激酶同工酶(CK-MB)	白细胞介素(IL)	总胆固醇(TC)
巨细胞病毒(CMV)	国际标准化比值(INR)	甘油三酯(TG)
新型冠状病毒感染(COVID-19)	异丙基-β-D-硫代半乳糖苷(IPTG)	辅助性 T 淋巴细胞(Th)
C 反应蛋白(CRP)	主要组织相容性复合体(MHC)	Toll 样受体(TLR)
计算机断层成像(CT)	微小 RNA(miRNA)	肿瘤坏死因子(TNF)
细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)	磁共振成像(MRI)	调节性 T 淋巴细胞(Treg)
直接胆红素(DBil)	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	结核感染 T 淋巴细胞斑点试验(T-SPOT.TB)
树突细胞(DC)	男男性行为者(MSM)	白细胞(WBC)
弥漫性血管内凝血(DIC)	核苷(酸)类似物(NAs)	世界卫生组织(WHO)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	核因子-κB(NF-κB)	γ 谷氨酰转肽酶(γ-GT)
高效抗逆转录病毒治疗(HAART)	自然杀伤细胞(NK 细胞)	乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBs)
甲型肝炎病毒(HAV)	比值比(OR)	乙型肝炎病毒 e 抗体(抗-HBe)
乙型肝炎病毒(HBV)	外周血单核细胞(PBMC)	乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)
乙型肝炎核心抗原(HBcAg)	磷酸盐缓冲液(PBS)	95%可信区间(95%CI)
乙型肝炎表面抗原(HBsAg)	聚合酶链反应(PCR)	
	正电子发射计算机断层成像(PET-CT)	