

乙型肝炎病毒表面抗原和表面抗体共阳性感染者病毒基因 PreC/C 区变异特征

朱香琴¹ 金芳² 李栋立² 邹伟华¹ 童照威³ 钱福初²

¹湖州市中心医院,浙江中医药大学第五临床医学院检验科,湖州 313000;²湖州市中心医院,浙江中医药大学第五临床医学院精准医学临床研究中心,湖州 313000;³湖州市中心医院,湖州市感染性疾病精准医学研究与转化重点实验室,湖州 313000

通信作者:钱福初,Email: qfc313009@126.com

【摘要】目的 探讨 HBsAg 和抗-HBs 共阳性慢性 HBV 感染者病毒基因组 PreC/C 区变异特征。方法 选取湖州市中心医院 2020 年 11 月至 2021 年 12 月收集的 32 例 HBsAg 和抗-HBs 共阳性慢性 HBV 感染者为共阳性组,选取同期的 32 例 HBsAg 阳性而抗-HBs 阴性的慢性 HBV 感染者为单阳性组,对血清中病毒基因组 PreC/C 区进行 PCR 扩增并测序,比较两组间 PreC/C 区基因核苷酸突变和氨基酸替换特征差异。结果 共阳性组共成功测序 27 例,单阳性组成功测序 31 例。共阳性组在 C 区 2080、2189、2242 三个位点的核苷酸突变率均高于单阳性组,差异有统计学意义($\chi^2=5.48、8.36$ 和 4.15 , P 值分别为 $0.019、0.004$ 和 0.042);在 C 区第 97 氨基酸位点突变率(51.85% , $14/27$)高于单阳性组(16.13% , $5/31$),差异有统计学意义($\chi^2=8.22$, $P=0.004$)。共阳性组中 C 区 B 细胞表位(AA105-116)中的氨基酸突变率(40.74% , $11/27$)和突变频率(每 100 个氨基酸发生突变个数为 7.10)显著高于单阳性组的氨基酸突变率(16.13% , $5/31$)和突变频率(每 100 个氨基酸发生突变个数为 3.23),差异均有统计学意义($\chi^2=5.43$ 和 4.30 , P 值分别为 0.020 和 0.038)。结论 共阳性者 PreC/C 区一些位点突变高于单阳性者,PreC/C 区部分功能区域突变可能与共阳性者的病毒低水平慢性持续感染有关。

【关键词】 肝炎病毒;乙型;乙型肝炎表面抗原;乙型肝炎表面抗体;PreC 区;C 区;突变

基金项目:浙江省基础公益研究计划(LGF21H200001);浙江省医药卫生科技计划(2021KY1088);湖州市公益性应用研究项目(2021GYB29);皖南医学院教学医院科研项目(WK2023JXY049)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240604-00116

Characteristics of PreC/C region mutations in chronic HBV-infected patients with coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody

Zhu Xiangqin¹, Jin Fang², Li Dongli², Zou Weihua¹, Tong Zhaowei³, Qian Fuchu²

¹Clinical Laboratory, Huzhou Central Hospital, the Fifth School of Clinical Medicine of Zhejiang Chinese Medical University, Huzhou 313000, China; ²Department of Precision Medicine, Huzhou Central Hospital, the Fifth School of Clinical Medicine of Zhejiang Chinese Medical University, Huzhou 313000, China; ³Department of Infectious Diseases, Huzhou Central Hospital, Huzhou Key Laboratory of Precision Medicine Research and Translation for Infectious Diseases, Huzhou 313000, China

Corresponding author: Qian Fuchu, Email: qfc313009@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the characteristics of PreC/C gene mutations in patients with coexistence of HBsAg and anti-HBs. **Methods** A total of 32 chronic HBV-infected patients with both HBsAg and anti-HBs positive in Huzhou Central Hospital from November 2020 to December 2021 were selected as the co-positive group, and 32 chronic HBV-infected patients with HBsAg positive and anti-HBs negative during the same period were selected as the single positive group. Nucleic acid was extracted from serum samples. The PreC/C region of the HBV genome was amplified using PCR and subsequently sequenced, allowing for a comparative analysis of the nucleotide mutation and amino acid substitution of the PreC/C region between the two groups. **Results** There were 27 cases and 31 cases successfully sequenced in co-positive group and single positive group, respectively. The mutation rates of nucleic acid at the 2080, 2189 and 2242 sites in the C region of the co-positive group were significantly higher than

those of the single positive group ($\chi^2=5.48, 8.36$ and $4.15, P=0.019, 0.004$ and 0.042). At the amino acid level, the mutation rate at C-97 amino acid site in co-positive group (51.85%, 14/27) was significantly higher than that in single positive group (16.13%, 5/31) ($\chi^2=8.22, P=0.004$). Mutation rate (40.74%, 11/27) and frequency (the number of mutations per 100 amino acids was 7.10) of the amino acid in B cell epitope (AA105-116) of C region in co-positive group were significantly higher than those in single positive group (16.13%, 5/31; the number of mutations per 100 amino acids was 3.23) ($\chi^2=5.43$ and $4.30, P=0.020$ and 0.038). **Conclusions** The mutations at certain sites in PreC/C region in co-positive group are significantly higher than those in single-positive group. Mutations in specific functional regions of the PreC/C region may be related to the low-level persistent HBV infection in co-positive individuals.

[Key words] Hepatitis B virus; HBsAg; Anti-HBs; Precore region; Core region; Mutation

Fund program: Zhejiang Provincial Public Welfare Technology Research Project (LGF21H200001); Zhejiang Provincial Medical and Health Science and Technology Project (2021KY1088); Huzhou Public Welfare Application Research Project (2021GYB29); Scientific Research Project for Teaching Hospital of Wannan Medical College (WK2023JXYY049)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20240604-00116

当前,全球约有 25.7 亿 HBV 感染者^[1-2],接种乙型肝炎疫苗是预防 HBV 感染的有效手段^[3]。一般情况下很少出现 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的状态,然而,近年来有研究发现 HBsAg 和抗-HBs 同时阳性的现象^[4]。该特殊血清学模式的发生可能与病毒基因组变异、宿主免疫状态、遗传因素等相关^[5-6],其确切机制尚不清晰。目前多数研究集中在 HBV 基因组 PreS/S 区变异与共阳性形成关系方面,认为 S 区突变导致的免疫逃逸可能是共阳性发生的重要原因^[6-7]。PreC/C 区基因突变可影响 HBeAg 和 HBcAg 产生,还通过改变细胞免疫表位而导致免疫逃逸,甚至影响 HBsAg 表达分泌在 HBV 感染发生中发挥重要作用^[8-9]。有研究发现,共阳性患者 PreC/C 区变异率增高,推测 PreC/C 区变异可能在 HBsAg 和抗-HBs 共存形成中发挥一定作用^[10]。本研究通过比较共阳性慢性 HBV 感染者病毒基因组 PreC/C 区变异与单阳性组变异特征差异,探讨 PreC/C 区变异与共阳性的潜在关联。

对象与方法

一、研究对象

将 2020 年 11 月至 2021 年 12 月湖州市中心医院的 32 例 HBsAg 和抗-HBs 共存的慢性 HBV 感染者纳入研究,作为共阳性组,选择同期的 32 例性别、年龄相匹配的 HBsAg 阳性而抗-HBs 阴性的慢性 HBV 感染者作为单阳性组。纳入标准:所有患者

均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022 版)》诊断标准,HBsAg 和 HBV DNA 结果均为阳性。排除标准:接受过抗病毒治疗,结核、HIV 感染、HCV 感染、HDV 感染。本研究经湖州市中心医院伦理委员会批准(审批号:20201107-02)。

二、检测方法

1. 血清学指标检测

使用全自动生化分析系统(Beckman Coulter, 美国)检测 ALT、AST、TBil、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)和碱性磷酸酶(ALP)等生化指标。采用 Abbott Architect 化学发光微粒免疫测定系统(Abbott Laboratories, 美国)检测血清学 HBV 标志物(包括 HBsAg、抗-HBs 和 HBeAg)。采用 HBV 荧光定量检测试剂盒(之江生物技术有限公司,上海)检测 HBV DNA 水平,定量下限为 20 IU/mL。采用化学发光检测 HBsAg 水平,HBsAg<250 IU/mL 临床认为处于相对较低水平,可能和较低的 HBV 复制水平相关。所有检测均按照临床检验实验室标准操作规程进行。

2. HBV 基因组 PreC/C 区扩增

使用 Roche 病毒核酸提取试剂盒从 200 μ L 血清样本中提取 HBV 核酸。采用 PCR 对 HBV 基因组的 PreC/C 区进行扩增,引物序列参考文献[11],引物由杭州有康生物技术公司合成。上游引物序列:5'-GAGTTGGGGGAGGAGATTAGGTTA-3'(nt 1734-1757),下游引物序列:5'-CACTCAGGATTAAGACAG-3'(nt 2555-2537)。PCR 扩增条件如下:95 $^{\circ}$ C 加热 5 min;

94 °C 变性 45 s, 55 °C 退火 45 s, 72 °C 延伸 90 s, 共 30 个循环;72 °C 再延伸 5 min。PCR 扩增产物经琼脂糖凝胶电泳鉴定后送杭州有康生物技术有限公司,在 ABI 3730 自动测序仪(美国赛默飞公司)上使用扩增引物进行 Sanger 双向测序。

3. 序列分析

使用 DNASTar 软件包中的 EditSeq 插件将 DNA 序列进行拼接, 所获得的 HBV 序列通过在线工具(www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genotyping/formpage.cgi)进行 HBV 基因分型。应用 MEGA7.0 软件将序列结果与 GenBank 中已知病毒基因型参考株的相应序列进行比对, 分析发生的核苷酸突变和氨基酸替换。以 HBV 相同基因型的野生型序列作为比较的参考。B 基因型为 AB602818、AB073846 和 D00329,C 基因型为 X04615、AY123041 和 DQ478899。氨基酸突变率(%)=突变例数/总例数×100%。

三、统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的计量资料以中位数(*M*)和四分位数(Q_1, Q_3)表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数(%)表示, 组间样本率和变异率的比较采用卡方检验。以 *P*<0.05 认为差异有统计学意义。

结 果

一、一般特征分析

HBsAg 和抗-HBs 共阳性组和 HBsAg 单阳性组的基本特征见表 1, 两组在年龄、HBV DNA、ALT、AST、TBil、ALP、GGT、HBeAg 阴性占比等指标间差异无统计学意义(*t*=0.33、1.91、1.02、1.82、0.29、1.11、0.39, $\chi^2=0.36$; *P* 值分别为 0.743、0.059、0.312、0.073、0.773、0.273、0.697 和 0.548)。共阳性组中抗-HBs 水平为 26.70(12.45, 51.58) IU/mL, 高于单阳性组(*Z*=6.93, *P*<0.001); HBsAg<250 IU/mL 占比为 65.63%(21/32), 也高于单阳性组($\chi^2=18.67$, *P*<0.001)。

二、PreC/C 区核苷酸突变分析

共阳性组中成功测序 27 例, 其中 HBV 基因型 B 型 14 例, C 型 13 例。单阳性组成功测序 31 例, 其中 HBV 基因型 B 型 21 例, C 型 10 例。两组基因型分布差异无统计学意义($\chi^2=1.52$, *P*=0.217)。结果显示, 共阳性组 C 区 G2080A/C/T、A2189C、T2242C/G 核苷酸突变发生率分别为 28.5%(6/27)、51.85%(14/27)和 18.52%(5/27), 均高于单阳性组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.48, 8.36$ 和 4.15, *P* 值分别为 0.019、0.004 和 0.042)。具体结果见表 2。

三、PreC/C 区氨基酸替换分析

两组间 PreC 和 C 区的氨基酸突变状况分析发现, 共阳性组中有 26 例(96.30%, 26/27)患者中发生

表 1 HBsAg 和抗-HBs 共阳性组和 HBsAg 单阳性组一般资料比较结果

特征	组别		统计值	<i>P</i> 值
	单阳性组(<i>n</i> =32)	共阳性组(<i>n</i> =32)		
性别(男/女)	20/12	20/12	-	-
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	47.88±12.12	48.88±12.17	0.33 ^a	0.743
HBV DNA [lg (IU/mL), $\bar{x}\pm s$]	5.51±1.71	4.68±1.75	1.91 ^a	0.059
ALT (U/L, $\bar{x}\pm s$)	32.27±10.13	29.08±14.50	1.02 ^a	0.312
AST (U/L, $\bar{x}\pm s$)	28.87±8.39	25.29±7.33	1.82 ^a	0.073
TBil (μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	15.98±6.07	16.61±10.67	0.29 ^a	0.773
ALP (U/L, $\bar{x}\pm s$)	81.15±38.51	90.61±29.36	1.11 ^a	0.273
GGT [U/L, <i>M</i> (Q_1, Q_3)]	24.70(15.05, 39.58)	23.70(15.90, 46.45)	0.39 ^b	0.697
HBsAg<250 IU/mL [例(%)]	4 (12.50)	21 (65.63)	18.67 ^c	<0.001
抗-HBs [IU/mL, <i>M</i> (Q_1, Q_3)]	0.10(0, 0.45)	26.70(12.45, 51.58)	6.93 ^b	<0.001
HBeAg 阴性 [例(%)]	24 (75.00)	26 (81.25)	0.36 ^c	0.548

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 门冬氨酸氨基转移酶; TBil: 总胆红素; GGT: γ-谷氨酰转移酶; ALP: 碱性磷酸酶; ^a: *t* 值; ^b: *Z* 值; ^c: χ^2 值

表 2 HBsAg 和抗-HBs 共阳性组和 HBsAg 单阳性组差异位点核苷酸突变比较[例(%)]

位点	位点突变情况		χ^2 值	P 值
	单阳性组 (n=31)	共阳性组 (n=27)		
2080	0(0)	6 (28.57)	5.48	0.019
2189	5 (16.13)	14 (51.85)	8.36	0.004
2242	0(0)	5(18.52)	4.15	0.042

291 个氨基酸变异, 单阳性组中有 24 例 (77.42%, 24/31) 发生 305 个氨基酸变异, 两组氨基酸突变率比较差异有统计学意义($\chi^2=4.25, P=0.039$)。进一步分析发现, 共阳性组中 C 区 I97L/F 氨基酸突变率为 51.85% (14/27), 高于单阳性组中该位点突变率 16.13% (5/31), 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.22, P=0.004$)。

两组在免疫细胞表位上突变率比较见表 3, 发现共阳性组在 C 区的 B 细胞表位(AA105-116)中的氨基酸突变率和频率均高于单阳性组 ($\chi^2=4.30$ 和 5.43, P 值分别为 0.038 和 0.020)。

讨 论

HBV 基因组 PreC/C 区编码 HBeAg 前体和 HBcAg, 而 HBeAg 和 HBcAg 共享大量氨基酸和 B 细胞和 T 细胞的一些表位, 两者都是抗病毒治疗的重要靶点, 在抗 HBV 感染免疫中发挥重要作用^[12-13]。PreC/C 逃逸突变使 HBV 可以避免被宿主免疫系统检测和清除, 在 HBV 的组装、分泌和复制等过程中起到了重要作用^[14], 并与 HBV 感染相关肝病的发生

发展密切相关^[15]。本研究分析了共阳性慢性 HBV 感染者病毒基因组 PreC/C 区序列特点, 有助于阐明共阳性 HBV 感染者的分子病毒学特征及其形成的潜在机制。

一、共阳性组中 PreC/C 区核苷酸突变增加

本研究发现, 共阳性组在 C 区检测到 2080、2189、2242 三个核苷酸位点突变显著高于单阳性组 (P 均 <0.05)。有报道显示, G2080A/C/T 和 T2242C/G 突变可导致氨基酸突变的发生(L60V 和 T114I 氨基酸突变), 共阳性 HBV 感染者中曾报道了 L60V 氨基酸突变^[10], 这两个位点均位于 T 细胞表位内^[9]。有研究报道 I97F/L 突变与 HBV 感染后的肝癌发生密切相关^[11,16], 本研究也发现 C 区 A2189C 突变可导致氨基酸发生 I97F/L 突变, 并且共阳性组中 I97F/L 突变率显著高于单阳性组的突变率。既往研究还发现共阳性患者中与肝癌发生密切关联的 A1762T/G1764A 双突变显著增加^[17], 多项临床研究也表明共阳性慢性 HBV 感染者发生肝纤维化和肝癌的风险显著高于单阳性者^[18-19]。上述结果提示共阳性 HBV 感染者的肝病进展为肝癌的风险大大增加, 值得临床重视和密切监测。

二、共阳性组中 PreC/C 区免疫细胞表位突变增加

PreC/C 区突变还可能影响病毒复制能力和病毒颗粒及蛋白的组装、分泌^[8,20]。本研究共阳性 HBV 感染者中 C 区氨基酸突变率较单阳性者明显增加, 可能是由于共阳性患者体内 HBV 在宿主免疫压力

表 3 HBsAg 和抗-HBs 共阳性组和 HBsAg 单阳性组不同免疫表位上氨基酸突变率与突变频率的比较

免疫细胞表位	氨基酸突变率[例(%)]				氨基酸突变频率(每 100 个氨基酸发生的突变数)			
	单阳性组(n=31)	共阳性组(n=27)	χ^2 值	P 值	单阳性组	共阳性组	χ^2 值	P 值
AA1-20(CTL)	21(67.74)	18(66.67)	0.01	0.931	4.35	4.26	0.01	0.936
AA18-27(CTL)	21(67.74)	13(48.15)	2.25	0.134	8.06	5.56	1.41	0.235
AA28-47(Th)	3(9.68)	4(14.81)	0.35	0.553	0.48	0.93	0.82	0.364
AA50-69(Th)	23(74.19)	17(62.96)	0.84	0.361	5.65	4.81	0.40	0.528
AA74-84(B)	24(77.42)	18(66.67)	0.82	0.365	17.30	15.49	0.38	0.538
AA81-105(Th)	26(83.87)	23(85.19)	0.02	0.891	10.32	11.56	0.56	0.452
AA105-116(B)	5(16.13)	11(40.74)	4.30	0.038	3.23	7.10	5.43	0.020
AA111-125(CTL)	11(35.48)	9(33.33)	0.01	0.946	2.58	3.21	0.31	0.580
AA117-131(CTL)	9(29.03)	6(22.22)	0.34	0.558	2.37	1.48	0.88	0.348
AA120-138(CTL)	13(41.94)	13(48.15)	0.22	0.638	3.23	2.53	0.47	0.495
AA141-151(CTL)	8(25.81)	11(40.74)	1.44	0.231	3.52	6.06	2.29	0.059

作用下发生突变而形成免疫逃逸。研究还发现共阳性者在 C 区 B 细胞表位区(AA105-116)^[9]内氨基酸突变显著高于单阳性组,但目前对于该位点在共阳性 HBV 感染者的临床研究报道罕见,有待后续的研究阐明其临床意义。本研究结果显示,共阳性者与单阳性 HBV 感染者在其他免疫细胞表位上突变率未见明显差异,提示共阳性者可能通过 B 细胞表位影响抗 HBV 体液免疫,从而无法有效清除 HBV 感染。最近的研究也显示共阳性组中 B 细胞受体基因与单阳性组存在显著差异表达^[21],共阳性模式患者这些突变的存在可能通过影响宿主体液免疫应答,造成 HBV 慢性持久感染。

综上所述,共阳性 HBV 感染者 PreC/C 区突变明显增加,某些关键突变存在 B 细胞表位中,可能影响 HBV 感染者的免疫应答,从而造成免疫逃逸,使病毒能够持续感染肝脏细胞,引起肝病进展。因此,PreC/C 区突变可能在共阳性的形成中发挥一定的作用,但有待更多基础实验及临床队列进一步研究其确切机制和临床意义。本研究存在一定的局限性,包括本研究未对共阳性组中是否发生关键突变的患者的临床特征进行分组统计分析,今后有待扩大样本量进一步研究。此外,有待构建突变 HBV 病毒克隆株,通过体内外实验对共阳性的生物学和宿主免疫学功能影响进行深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 朱香琴:研究实验、数据分析与解释、撰写稿件;金芳、李栋立:研究实施、数据收集、数据分析;邹伟华、童照威:数据分析和解释、稿件内容修改;钱福初:研究构思和设计、数据分析与解释、稿件修改

参 考 文 献

- [1] GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(3): 245-266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
- [2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(12): 1309-1331. DOI:10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607.
- [3] Mahmood F, Xu R, Awan M, et al. HBV vaccines: Advances and development[J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(12): 1862. DOI: 10.3390/vaccines11121862.
- [4] Lee WM, King WC, Schwarz KB, et al. Prevalence and clinical features of patients with concurrent HBsAg and anti-HBs: Evaluation of the hepatitis B research network cohort[J]. *J Viral Hepat*, 2020, 27(9): 922-931. DOI: 10.1111/jvh.13312.
- [5] Hou W, Huo Z, Du Y, et al. Characteristics of amino acid substitutions within the "a" determinant region of hepatitis B virus in chronically infected patients with coexisting HBsAg and anti-HBs[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(6): 923-931. DOI: 10.1016/j.clinre.2019.08.005.
- [6] Liu H, Shen L, Zhang S, et al. Complete genome analysis of hepatitis B virus in Qinghai-Tibet plateau: The geographical distribution, genetic diversity, and co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies[J]. *Virol J*, 2020, 17(1):75. DOI: 10.1186/s12985-020-01350-w.
- [7] Wang Y, Xiao X, Chen S, et al. The impact of HBV quasispecies features on immune status in HBsAg+/HBsAb+ patients with HBV genotype C using next-generation sequencing[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:775461. DOI: 10.3389/fimmu.2021.775461.
- [8] Chen J, Liu B, Tang X, et al. Role of core protein mutations in the development of occult HBV infection[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(6): 1303-1314. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.12.023.
- [9] Luo Y, Zhang L, Dai Y, et al. Conservative evolution of hepatitis B virus precore and core gene during immune tolerant phase in intrafamilial transmission[J]. *Virol Sin*, 2020, 35(4): 388-397. DOI: 10.1007/s12250-020-00194-6.
- [10] 王蕾, 宁小晓, 王珊. HBsAg 和 HBsAb 双阳患者前 C/C 区基因突变分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(18): 2200-2201,2203. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.18.012.
- [11] Kim DW, Lee SA, Hwang ES, et al. Naturally occurring precore/core region mutations of hepatitis B virus genotype C related to hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47372. DOI: 10.1371/journal.pone.0047372.
- [12] Pumpens P, Grens E. HBV core particles as a carrier for B cell/T cell epitopes[J]. *Intervirology*, 2001, 44(2-3): 98-114. DOI: 10.1159/000050037.
- [13] Tong S, Kim KH, Chante C, et al. Hepatitis B virus e antigen variants[J]. *Int J Med Sci*, 2005, 2(1): 2-7. DOI: 10.7150/ijms.2.2.
- [14] Liu Y, Zhao ZH, Lv XQ, et al. Precise analysis of the effect of basal core promoter/precure mutations on the main phenotype of chronic hepatitis B in mouse models[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(12): 3412-3419. DOI: 10.1002/jmv.26025.
- [15] Kumar R. Review on hepatitis B virus precore/core promoter mutations and their correlation with genotypes and liver disease severity[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(4): 708-718. DOI: 10.4254/wjh.v14.i4.708.
- [16] Zhu Y, Jin Y, Guo X, et al. Comparison study on the complete sequence of hepatitis B virus identifies new mutations in core gene associated with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19 (10): 2623-2630. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0469.
- [17] 钱福初, 邹伟华, 秦基取, 等. 乙型肝炎表面抗原、抗体共阳性者的病毒基因组 S 区、基本核心启动子区和前 C 区变异分析[J].

- 中华传染病杂志, 2015, 33 (2): 71-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2015.02.002.
- [18] Jin ZZ, Jin FF, Liu X, et al. Coexistence of low levels of HBsAg and high levels of anti-HBs may increase risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with high HBV load[J]. Braz J Infect Dis, 2019, 23 (5): 343-351. DOI: 10.1016/j.bjid.2019.08.007.
- [19] Wang J, Ding W, Liu J, et al. Association of coexistent hepatitis B surface antigen and antibody with severe liver fibrosis and cirrhosis in treatment-naive patients with chronic hepatitis B[J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(6): e2216485. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.16485.
- [20] Jammeh S, Tavner F, Watson R, et al. Effect of basal core promoter and pre-core mutations on hepatitis B virus replication [J]. J Gen Virol, 2008,89 (Pt 4): 901-909. DOI: 10.1099/vir.0.83468-0.
- [21] Zhan Q, Chang L, Wu J, et al. T-cell receptor β chain and B-cell receptor repertoires in chronic hepatitis B patients with coexisting HBsAg and anti-HBs[J]. Pathogens, 2022, 11(7):727. DOI: 10.3390/pathogens11070727.
- (收稿日期:2024-06-04)

·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)	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)
四氯化碳(CCl ₄)	辣根过氧化物酶(HRP)	性传播疾病(STD)
疾病预防控制中心(CDC)	人乳头状瘤病毒(HPV)	结核(TB)
慢性乙型肝炎(CHB)	重症监护病房(ICU)	总胆红素(TBil)
慢性丙型肝炎(CHC)	干扰素(IFN)	总胆固醇(TC)
肌酸激酶同工酶(CK-MB)	白细胞介素(IL)	甘油三酯(TG)
巨细胞病毒(CMV)	国际标准化比值(INR)	辅助性 T 淋巴细胞(Th)
新型冠状病毒感染(COVID-19)	异丙基- β -D-硫代半乳糖苷(IPTG)	Toll 样受体(TLR)
C 反应蛋白(CRP)	主要组织相容性复合体(MHC)	肿瘤坏死因子(TNF)
计算机断层成像(CT)	微小 RNA(miRNA)	调节性 T 淋巴细胞(Treg)
细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)	磁共振成像(MRI)	结核感染 T 淋巴细胞斑点试验(T-SPOT.TB)
直接胆红素(DBil)	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	白细胞(WBC)
树突细胞(DC)	男男性行为者(MSM)	世界卫生组织(WHO)
弥漫性血管内凝血(DIC)	核苷(酸)类似物(NAs)	γ 谷氨酰转肽酶(γ -GT)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	核因子- κ B(NF- κ B)	乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBs)
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 e 抗体(抗-HBe)
甲型肝炎病毒(HAV)	比值比(OR)	乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc)
乙型肝炎病毒(HBV)	外周血单核细胞(PBMC)	95%可信区间(95%CI)
乙型肝炎核心抗原(HBcAg)	磷酸盐缓冲液(PBS)	
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)	