

# 乙型肝炎病毒核心抗体水平与慢性乙型肝炎患者肝脏炎症、纤维化程度及抗病毒疗效关系的Meta分析

张梦迪, 万美蜀, 王雯, 石榴, 张千, 刘小静, 李建州, 陈云茹, 叶峰, 蔺淑梅, 张曦 (西安交通大学医学院第一附属医院 感染科, 陕西 西安 710061)

**摘要:** **目的** 系统评估乙型肝炎病毒核心抗体 (hepatitis B virus core antibody, HBcAb) 水平与慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者肝脏炎症及纤维化程度的相关性, 以及HBcAb能否作为CHB患者抗病毒疗效的预测指标。**方法** 检索PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库建库至2022年10月发表的有关HBcAb的文献。使用R4.2.1软件进行Meta分析, 横断面研究文献质量评价参照美国卫生保健质量和研究机构 (the Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) 提出的文献质量评价标准, 队列研究质量评价参照纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS)。采用剔除异质性最大或权重最大的文献进行敏感性分析。采用漏斗图和Egger检验进行发表偏倚评估。**结果** 纳入30篇文献进行系统评价, 其中21篇文献纳入Meta分析。结果表明HBcAb水平越高, CHB患者肝脏炎症程度 (Summary  $r = 0.39$ , 95%CI: 0.30~0.48,  $P < 0.05$ ) 和肝脏纤维化程度 (Summary  $r = 0.33$ , 95%CI: 0.22~0.43,  $P < 0.05$ ) 均越高。ALT基本正常的CHB患者中HBcAb较低的患者发生肝脏炎症 (G2~G4) 的风险较高 ( $OR = 2.02$ , 95%CI: 0.64~6.38,  $P < 0.05$ )。干扰素 (interferon, IFN) 治疗的CHB患者基线HBcAb水平越高, HBsAg阴转率越高 ( $MD = 0.34$ , 95%CI: -0.12~0.80,  $P < 0.05$ )。核苷(酸)类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 和IFN治疗的CHB患者基线HBcAb水平越高, HBeAg血清学转换率 ( $MD = 0.37$ , 95%CI: 0.26~0.49,  $P < 0.05$ ) 和HBV DNA病毒学应答率 ( $MD = 0.30$ , 95%CI: 0.16~0.44,  $P < 0.05$ ) 均越高。IFN治疗的CHB患者停药时HBcAb水平越高, 临床治愈后复发率越低 ( $MD = -0.74$ , 95%CI: -1.00~-0.48,  $P < 0.05$ )。**结论** HBcAb水平越高, CHB患者肝脏炎症程度及纤维化程度越高。较高的HBcAb水平可作为预测NAs或IFN抗病毒疗效的指标之一。

**关键词:** 乙型肝炎病毒核心抗体; 肝脏炎症; 肝脏纤维化; 抗病毒疗效; 预测; Meta分析

## Meta-analysis of the relationship between hepatitis B virus core antibody levels and liver inflammation, fibrosis degree and antiviral efficacy in patients with chronic hepatitis B

Zhang Mengdi, Wan Meijuan, Wang Wen, Shi Liu, Zhang Qian, Liu Xiaojing, Li Jianzhou, Chen Yunru, Ye Feng, Lin Shumei, Zhang Xi (Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China)

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the correlation between hepatitis B virus core antibody (HBcAb) level and the degree of liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB), and whether HBcAb can be used as a predictor of antiviral effect in patients with CHB. **Methods** Literatures on HBcAb published in PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, Wanfang and Weipu databases were searched

until October 2022. Meta-analysis was performed by R4.2.1 software. The quality evaluation of cross-sectional studies was based on the quality evaluation criteria of The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), and the quality evaluation of cohort studies was based on the Newcastle-Ottawa scale. The literatures with the greatest heterogeneity or the greatest weight were excluded for sensitivity analysis. Funnel plot and Egger test were used to assess publication bias. **Results** Total of thirty literatures were included for systematic review, and twenty-one of which were included in Meta-analysis. The results showed that the higher the HBcAb level, the higher the degree of liver inflammation (Summary  $r = 0.39$ , 95%CI: 0.30~0.48,  $P < 0.05$ ) and fibrosis (Summary  $r = 0.33$ , 95%CI: 0.22~0.43,  $P < 0.05$ ) in patients with CHB. The risk of liver inflammation (G2~G4) increased in CHB patients with substantially normal ALT who had higher levels of HBcAb ( $OR = 2.02$ , 95%CI: 0.64~6.38,  $P < 0.05$ ). The higher the baseline HBcAb level, the higher the HBsAg conversion rate in CHB patients treated with interferon (IFN)( $MD = 0.34$ , 95%CI: -0.12~0.80,  $P < 0.05$ ). The higher the baseline HBcAb levels in CHB patients treated with nucleos(t)ide analogues (NAs) and IFN, the higher the HBeAg serological conversion rate ( $MD = 0.37$ , 95%CI: 0.26~0.49,  $P < 0.05$ ) and HBV DNA virological response rate ( $MD = 0.30$ , 95%CI: 0.16~0.44,  $P < 0.05$ ). The higher the HBcAb level at drug withdrawal in CHB patients treated with IFN, the lower the recurrence rate after clinical cure ( $MD = -0.74$ , 95%CI: -1.00~-0.48,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The higher level of HBcAb, the higher degree of liver inflammation and fibrosis in patients with CHB. Higher HBcAb level can be used as one of the indicators to predict the effects of NAs or IFN antiviral therapy.

**Keywords:** Hepatitis B virus core antibody; Liver inflammation; Liver fibrosis; Antiviral efficacy; Predict; Meta-analysis

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染引起的, 以肝脏损害为主的全身性传染性疾病。HBV 感染与肝硬化、肝功能衰竭和肝癌等终末期肝脏疾病有关, 持续的严重肝脏炎症是肝硬化和肝癌的危险因素, 长期监测肝脏炎症等级对于评估肝损伤程度至关重要<sup>[1]</sup>。判断肝脏炎症的“金标准”是肝组织病理检查, 但穿刺活检属于有创检查且费用较高, 不宜作为常规检查<sup>[2,3]</sup>。目前临床上主要采用血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 来反映肝脏炎症程度, 但其受多种因素影响<sup>[2]</sup>。因此, 亟需发现更具特异性的指标来更准确地评估肝脏炎症。

CHB患者抗病毒治疗可有效抑制HBV复制, 减轻肝脏炎症坏死、有效阻断和逆转纤维化甚至早期肝硬化, 从而减少肝硬化相关并发症的发生、降低肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发生率和肝病相关病死率<sup>[1]</sup>。核苷(酸)类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs] 和免疫调节剂如聚乙二醇化干扰素 $\alpha$  (pegylated interferon alpha, PegIFN- $\alpha$ ) 是主要的抗病毒治疗药物<sup>[4]</sup>, NAs服用方便且耐受性良好, 但需要长期甚至终身服用, 乙型肝炎

病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阴转率仅为0~3%。优势人群干扰素治疗可提高HBsAg阴转率且疗程有限, 但不良反应较多, 因此对CHB患者抗病毒药物的疗效进行预测是必要的<sup>[5]</sup>。目前已有的预测抗病毒疗效的指标包括HBV DNA、乙型肝炎病毒e抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg)、HBsAg、ALT、HBV RNA、乙型肝炎病毒核心抗体 (hepatitis B virus core antibody, HBcAb)、乙型肝炎病毒核心抗原 (hepatitis B virus core antigen, HBcAg) 等<sup>[6]</sup>, 它们在预测抗病毒治疗终点、优化抗病毒方案以及预测停药后复发方面发挥重要作用。其中, HBcAb是近年发现的有助于指导CHB患者临床诊疗的新标志物, 与肝脏炎症活动、抗病毒药物治疗的应答、停药后复发、免疫抑制治疗后HBV再激活等相关<sup>[7]</sup>。其水平可间接反映患者自身抗HBV免疫应答的能力和肝脏组织炎症程度, 无论ALT是否正常, 高水平的HBcAb均提示可能存在中度以上肝脏炎症<sup>[8,9]</sup>。在HBeAg阳性CHB患者中, 基线HBcAb水平可有效预测PegIFN和NAs的血清学应答 (如HBeAg血清学转换), 有助于指导临床抗病毒治疗方案的优化<sup>[6]</sup>。但现有研究均为小样本研究且缺乏相关的Meta分析。

本研究通过Meta分析,系统收集整合相关数据,旨在评估HBcAb与CHB患者肝脏炎症程度的相关性以及对抗病毒疗效的预测价值。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源和检索策略 检索PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、中国知网、万方、维普数据库。检索时间为建库至2022年10月。英文检索词为hepatitis B core antibody、Anti-HBc;中文检索词为乙型肝炎病毒核心抗体、抗-HBc,并手工检索了纳入文献的参考文献。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①研究类型:HBcAb与CHB患者肝脏炎症程度相关性的研究为横断面研究,HBcAb对CHB患者抗病毒疗效预测价值的研究为队列研究;②研究对象:确诊的CHB患者;③结局指标:包含肝脏炎症、肝脏纤维化、HBsAg阴转、HBeAg血清学转换、HBV DNA病毒学应答、临床治愈、停药后复发中的至少1项。排除标准:①病例报告、综述、会议论文、硕博毕业论文;②重复发表的研究;③研究对象是儿童(<18岁)的研究;④HBcAb与CHB患者肝脏炎症程度相关性的研究中对肝脏炎症及纤维化诊断不是基于肝脏病理检查的研究;⑤HBcAb检测方法不是双抗原夹心法测量的研究。

1.3 文献资料提取 先由2名研究者用3篇文献独立进行结构化表格制作,并进行试提取,再讨论制作最终版结构化表格,包括第一作者、研究对象特征、人数、结局指标等内容。

1.4 文献质量评价 横断面研究参照美国卫生保健质量和研究机构(the Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)提出的文献质量评价标准,8~11分为高质量,4~7分为中等质量,0~3分为低质量<sup>[10]</sup>。队列研究质量评价参照纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS),如NOS总分≥6分,认为质量尚可,纳入下一步结果分析<sup>[11]</sup>。两名研究者先对3篇文献进行预评价以摸索文献质量评价的标准,再开展正式评价。对评价文献质量项目的认可度均需一致,若意见有分歧,则双方进行讨论或与专家商议后解决。

1.5 统计学处理 采用R4.2.1软件进行分析。纳入文献中的 $r$ 值利用公式①、②换算出Fisher's  $z$ 值和 $SE$ 值,利用公式③得出summary  $r$ 值,其绝对值大小表示相关程度。采用方差倒数法估计合并 $OR$ 值及其95% $CI$ 。计量资料以均数差(mean deviation,  $MD$ )及95% $CI$ 作为效应统计量,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。如果研究间有异质性( $I^2 > 50\%$ ,  $P < 0.1$ ),则采用随机效应模型进行分析,如果研究间有同质性( $I^2 \leq 50\%$ ,

$P \geq 0.1$ ),采用固定效应模型进行分析。发表偏倚采用Egger检验, $P > 0.05$ 认为发表性偏倚可接受。

具体换算公式:①Fisher's  $z = 0.5 \times \ln \frac{1+r}{1-r}$ ;② $SE = \sqrt{\frac{1}{n-3}}$ ;③summary  $r = \frac{e^{2z} - 1}{e^{2z} + 1}$ 。

## 2 结果

2.1 文献筛选结果 共检索到1629篇文献,通过阅读题目和摘要及End NoteX9软件去重排除1475篇,初筛得到154篇文献,通过阅读全文最终纳入系统评价文献30篇,其中9篇文献无法提取有效数据,最终纳入21篇文献进行Meta分析,其中HBcAb与CHB患者肝脏炎症程度的相关性研究10篇<sup>[2,3,8,12-18]</sup>(共5313例),HBcAb对CHB患者抗病毒疗效预测价值的研究12篇<sup>[13,19-29]</sup>(共1541例),见图1。纳入文献的基本特征见表1、表2。

2.2 文献质量评价 横断面研究AHRQ评分均在6分及以上,队列研究NOS评分均在6分及以上,文献质量良好,均可纳入下一步分析,见表1、表2。

### 2.3 系统综述及Meta分析

2.3.1 HBcAb与CHB患者肝脏炎症及纤维化程度的相关性 经异质性检验采用随机效应模型分析,结果表明,HBcAb水平越高,CHB患者肝脏炎症程度(Summary  $r = 0.39$ , 95% $CI$ : 0.30~0.48,  $P < 0.05$ )和肝脏纤维化程度(Summary  $r = 0.33$ , 95% $CI$ : 0.22~0.43,  $P < 0.05$ )均越高。亚组分析表明,HBcAb水平越高,HBeAg阳性和HBeAg阴性CHB患者肝脏炎症程度(HBeAg阳性:Summary  $r = 0.46$ , 95% $CI$ : 0.36~0.55,  $P < 0.05$ ;HBeAg阴性:Summary  $r = 0.38$ , 95% $CI$ : 0.23~0.51,  $P < 0.05$ )和肝脏纤维化程度(HBeAg阳性:Summary  $r = 0.37$ , 95% $CI$ : 0.26~0.47,  $P < 0.05$ ;HBeAg阴性:Summary  $r = 0.26$ , 95% $CI$ : 0.02~0.48,  $P < 0.05$ )均越高。见图2、图3。ALT基本正常的CHB患者中HBcAb较低的患者发生肝脏炎症(G2~G4)的风险较高( $OR = 2.02$ , 95% $CI$ : 0.64~6.38,  $P < 0.05$ )。见图4。

### 2.3.2 HBcAb水平对CHB患者抗病毒疗效的预测价值

2.3.2.1 HBsAg阴转 5篇<sup>[13,23,30-32]</sup>文献报告了基线HBcAb水平与HBsAg阴转率的关系,2篇<sup>[13,23]</sup>文献纳入Meta分析。经异质性检验采用随机效应模型分析,结果表明,基线HBcAb水平越高,HBsAg阴转率越高( $MD = 0.34$ , 95% $CI$ : -0.12~0.80,  $P < 0.05$ ),见图5。此外,3篇文献<sup>[30-32]</sup>未报告HBsAg阴转组和未阴转组基线HBcAb的平均数和标准差,未纳入Meta分析。未纳入Meta分析的3篇文献中2篇<sup>[30,31]</sup>结果显示基线HBcAb水平越高,HBsAg阴

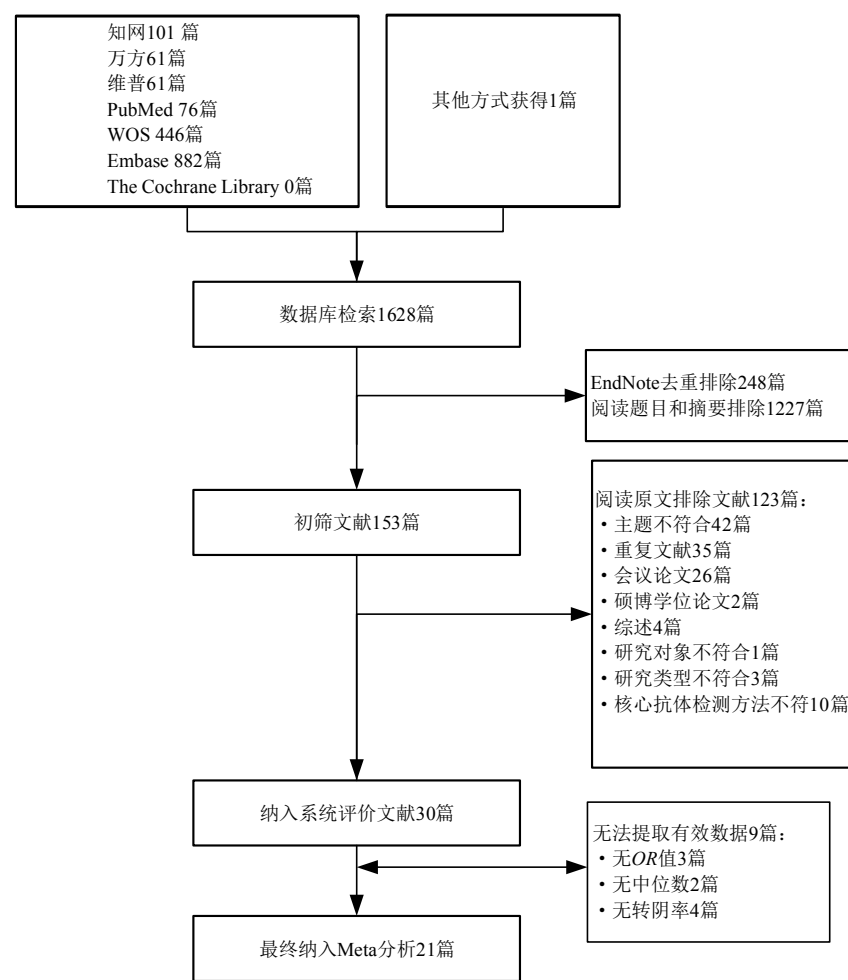


图 1 文献筛选流程图

表 1 HBcAb 与 CHB 患者肝脏炎症程度相关性文献的基本资料

纳入文献	研究对象特征	例数	炎症程度 评估标准	HBcAb检测方法	HBcAb最佳截断 值 (lg IU/ml)	联合指标	AHRQ评 分 (分)
Zhang C, 2022 <sup>[2]</sup>	初治 934 例、ALT 水平正常或轻度升高 ( < 80 U/L ) 423 例	1376	Ishak 评分	双抗原夹心法	4.5	无	8
Wang X, 2022 <sup>[3]</sup>	HBcAg 阳性	142	Scheuer 评分	双抗原夹心法	3.57	ALT、HBsAg	8
Feng M, 2022 <sup>[12]</sup>	ALT 正常	652	Scheuer 评分	双抗原夹心法	无	ALT、AST、 PLT	7
Brakenhoff S M, 2022 <sup>[13]</sup>	HBcAg 阳性 286 例、HBcAg 阴性 104 例	390	Ishak 评分	双抗原夹心法	无	无	8
Chi Z, 2021 <sup>[8]</sup>	初治、ALT ≤ ULN、HBcAg 阳性且 高 HBV DNA 载量 ( ≥ 5 lgIU/ml )	113	Ishak 评分	双抗原夹心法	2.62	AST	6
Zhang Z Q, 2019 <sup>[14]</sup>	HBcAg 阳性 254 例、HBcAg 阴性 237 例	491	Scheuer 评分	双抗原夹心法	无	无	8
Li M R, 2018 <sup>[15]</sup>	HBcAg 阳性 489 例、HBcAg 阴性 135 例	624	Scheuer 评分	双抗原夹心法	无	无	8
Li J, 2018 <sup>[16]</sup>	ALT ≤ 64, 正常或接近正常	469	Scheuer 评分	双抗原夹心法	3.99	无	7
Li J, 2018 <sup>[17]</sup>	HBcAg 阳性 131 例、HBcAg 阴性 270 例	401	Scheuer 评分	双抗原夹心法	无	PLT、A/G	8
Zhou J, 2017 <sup>[18]</sup>	HBcAg 阳性 404 例、HBcAg 阴性 251 例	655	Ishak 评分	双抗原夹心法	4.47	无	8

转率越高，1 篇<sup>[32]</sup>结果显示基线 HBcAb 水平越低，HBsAg 阴转率越高。

2.3.2.2 HBeAg 血清学转换 16 篇<sup>[13,20,22-24,26-29,31,33-38]</sup>

文献报告了基线 HBcAb 水平与 HBeAg 血清学转换的关系，纳入 Meta 分析的文献 9 篇<sup>[13,20,22-24,26-29]</sup>。经异质性检验采用随机效应模型分析，结果表明，基线 HBcAb 水平越高，CHB 患者 HBeAg 血清

学转换率越高 ( $MD = 0.37$ ,  $95\%CI: 0.26 \sim 0.49$ ,  $P < 0.05$ )，亚组分析表明，采用 IFN 治疗 ( $MD = 0.36$ ,  $95\%CI: 0.20 \sim 0.51$ ,  $P < 0.05$ ) 和 NAs 治疗 ( $MD = 0.40$ ,  $95\%CI: 0.19 \sim 0.61$ ,  $P < 0.05$ ) 的 CHB 患者基线 HBcAb 水平越高，HBeAg 血清学转换率均越高，见图 6。此外，7 篇文献<sup>[31,33-38]</sup>由于文中未报告 HBeAg 血清学转换组和未实现 HBeAg 血清学转

表2 HBcAb对CHB患者抗病毒疗效预测价值文献的基本资料

文献	研究对象特征	例数	治疗方案	随访时间	疗效	HBcAb 检测方法	联合指标	曲线下 面积	最佳截断值 (lg IU/ml)	NOS 评分 (分)
Lin X, 2022 <sup>[19]</sup>	临床治愈后复发32例 临床治愈后未复发236例	268	IFN / IFN + NAs	226周	⑤⑥	双抗原 夹心法	停药时HBcAb + 停药时HBsAb	0.833	无	7
Brakenhoff S M, 2022 <sup>[13]</sup>	HBcAg阳性286例 HBcAg阴性104例	390	IFN 299例 IFN + NAs 91例	停药后 6个月	①②	双抗原 夹心法	无	无	无	7
Zhang X, 2021 <sup>[20]</sup>	HBcAg阳性21例 HBcAg阴性12例	33	ETV 10年	10年	②③	双抗原 夹心法	无	0.8112	3.1	7
Wu Y, 2021 <sup>[21]</sup>	HBcAg阳性30例 HBcAg阴性43例 临床治愈后复发16例 临床治愈后未复发57例	73	IFN 48 ~ 96周 54例 IFN + NAs 48 ~ 96周13例	3年	⑥	双抗原 夹心法	无	0.811	2.34	7
Fang Y Q, 2021 <sup>[22]</sup>	HBcAg阳性	140	IFN 48周	72周	②③	双抗原 夹心法	HBcAb + ALT + HBcAg	0.782	4.48	7
林潇, 2021 <sup>[23]</sup>	HBcAg阳性6例; HBcAg阴性54例	60	IFN + NAs 48 ~ 96周	96周	①② ③④	双抗原 夹心法	基线HBcAb + ALT > 1.5 × ULN + 24周 HBsAg下降幅度	0.87	3.40	8
Fu X, 2020 <sup>[24]</sup>	ALT < 2 × ULN且HBcAg 阳性	106	NAs 96周 ( ETV 31例, LdT 25 例, TDF 50例 )	96周	②	双抗原 夹心法	HBcAb + 肝硬度 测量	0.72	4.15	7
闫涛涛, 2019 <sup>[25]</sup>	HBcAg阳性34例 HBcAg阴性8例	42	IFN 48周	72周	③⑤	双抗原 夹心法	无	0.753	5.03	6
Cai S, 2018 <sup>[26]</sup>	HBV DNA > 10 <sup>7</sup> IU/ml 且HBcAg阳性	74	NAs 96周 ( ETV42例, LAM/ADV 32 例 )	96周	②	双抗原 夹心法	无	0.71	4.37	7
Xu J H, 2017 <sup>[27]</sup>	HBcAg阳性	139	ETV 240周	240周	②③	双抗原 夹心法	无	0.74	4.65	9
Gao Y H, 2016 <sup>[28]</sup>	HBcAg阳性	76	LAM/ADV 96周	96周	②③	双抗原 夹心法	HBcAg + HBcAg 24周时下降值	无	无	9
Hou F Q, 2015 <sup>[29]</sup>	HBcAg阳性	140	IFN 48周	60周	②③	双抗原 夹心法	无	无	4.48	7

注：① HBsAg 阴转；② HBcAg 血清学转换；③ HBV DNA 病毒学应答；④临床治愈；⑤ HBV DNA 病毒学复发；⑥临床治愈后复发；IFN 为干扰素 (interferon)；NAs 为核苷 (酸) 类似物 [nucleos(t)ide analogues]；ETV 为恩替卡韦 (entecavir)；TDF 为富马酸替诺福韦 (tenofovir disoproxil fumarate)；LdT 为替比夫定 (telbivudine)；LAM 为拉米夫定 (lamivudine)；ADV 为阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil)。

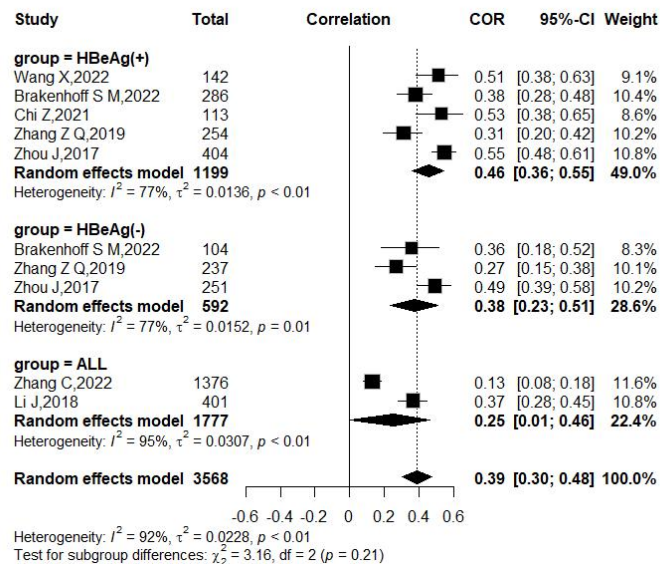


图2 HBcAb与CHB患者肝脏炎症程度相关性的Meta分析

注：COR表示Summary  $r$ 。

换组基线HBcAb的平均数和标准差，未纳入Meta分析，这7篇文献结果均显示，较高的基线HBcAb水平

对CHB患者HBcAg血清学转换具有预测作用。

2.3.2.3 HBV DNA病毒学应答 7篇文献<sup>[20,22,23,25,27-29]</sup>

报告了基线HBcAb水平与HBV DNA病毒学应答的关系。经异质性检验采用随机效应模型分析，结果表明，基线HBcAb水平越高，CHB患者HBV DNA病毒学应答率越高（ $MD = 0.30$ ，95%CI：

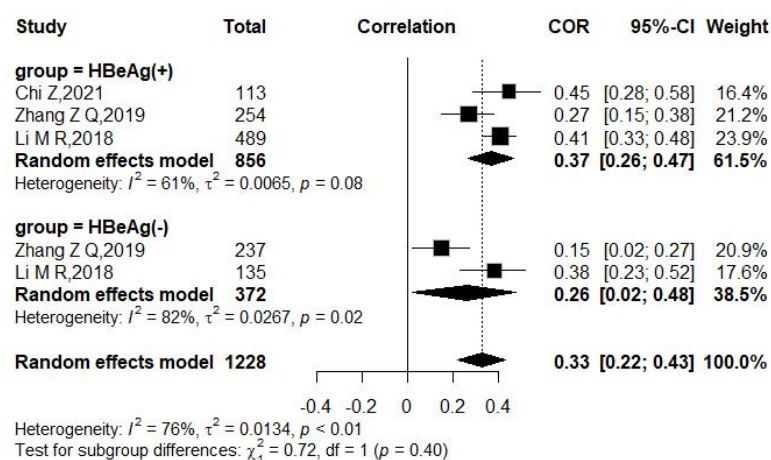


图3 HBcAb与CHB患者肝脏纤维化程度相关性的Meta分析  
注：COR表示Summary  $r$ 。

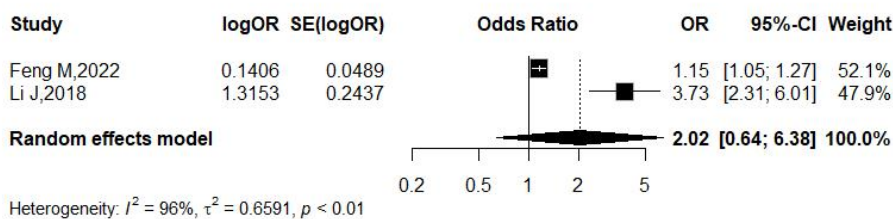


图4 HBcAb与ALT基本正常（ALT ≤ 2ULN）CHB患者肝脏炎症程度相关性的Meta分析

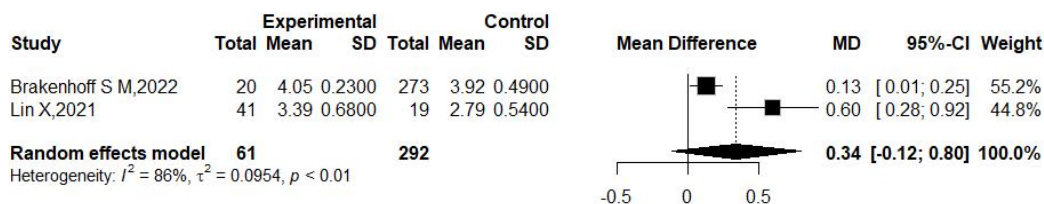


图5 基线HBcAb水平对HBsAg阴转预测价值的Meta分析

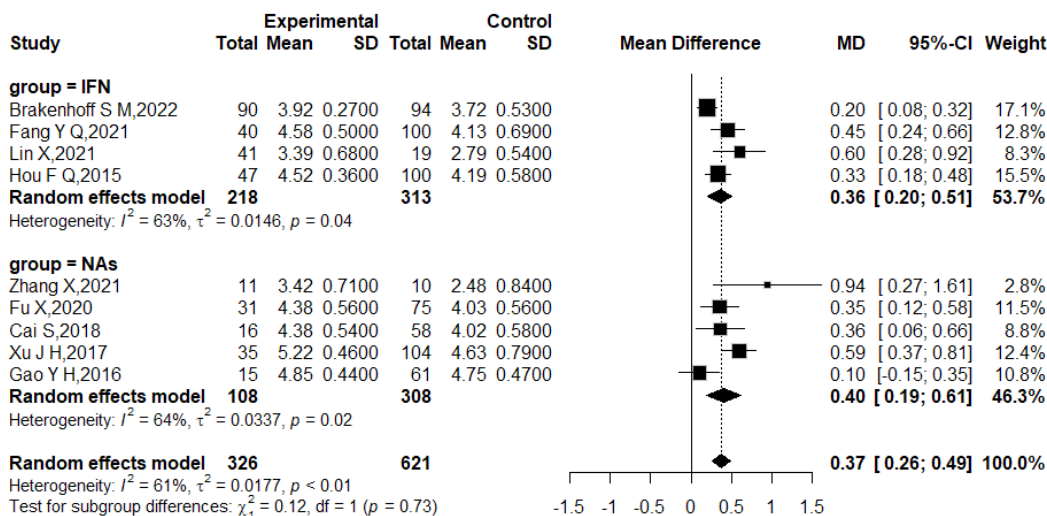


图6 基线HBcAb水平对HBsAg血清学转换预测价值的Meta分析



0.16~0.44,  $P < 0.05$ ), 亚组分析表明, 采用IFN治疗 ( $MD = 0.35$ , 95%CI: 0.24~0.46,  $P < 0.05$ ) 和NAs治疗 ( $MD = 0.14$ , 95%CI: -0.04~0.31,  $P < 0.05$ ) 的CHB患者基线HBcAb水平越高, HBV DNA病毒学应答率均越高, 见图7。

2.3.2.4 临床治愈后复发 2篇<sup>[21,23]</sup>文献报告了停药时HBcAb水平与临床治愈后复发的关系。经异质性检验采用固定效应模型分析, 结果表明, IFN治疗的CHB患者停药时HBcAb水平越高, 临床治愈后复发可能性越低 ( $MD = -0.74$ , 95%CI: -1.00~-0.48,  $P <$

0.05), 见图8。

2.4 敏感性分析 剔除异质性最大或权重最大的文献, 观察效应量的值及95%CI值, 结果显示基本没有效应量的值跨越无效线, 提示Meta分析稳定性较好。

2.5 发表偏倚评估 因本研究漏斗图不呈明显对称 (见图9、图10), 故采用Egger检验评估发表偏倚, 结果表明HBcAb与CHB患者肝脏炎症程度相关性的研究间 (Egger'  $s = -1.60$ ,  $P = 0.15$ ) 以及HBcAb对CHB患者抗病毒疗效预测价值的研究间 (Egger'  $s = 2.05$ ,  $P = 0.08$ ), 均不存在明显的发表偏倚。

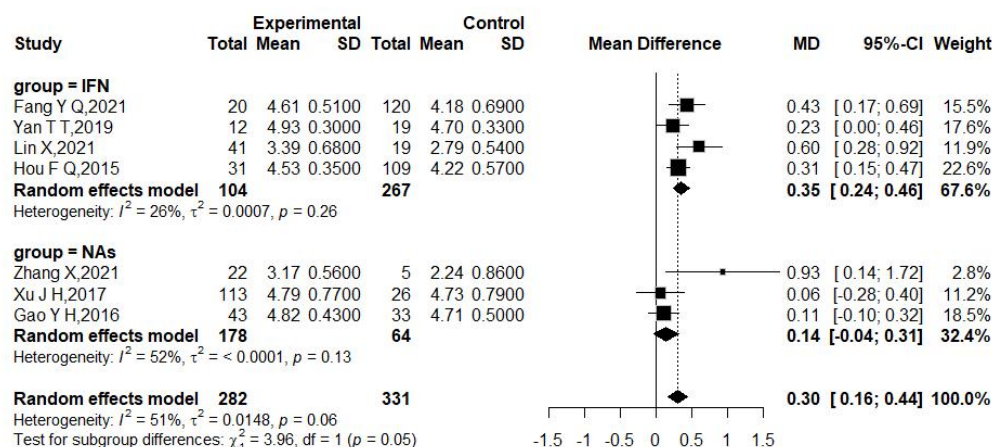


图7 基线HBcAb水平对HBV DNA病毒学应答预测价值的Meta分析

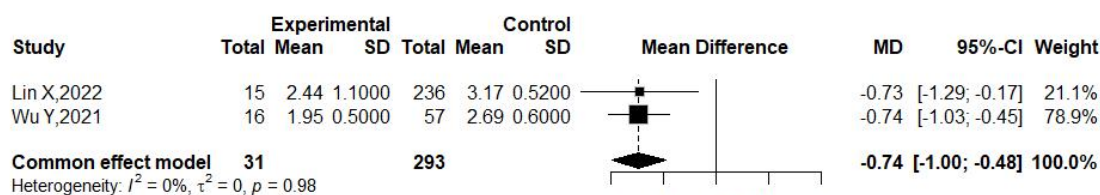


图8 停药时HBcAb水平对IFN治疗临床治愈后复发预测价值的Meta分析

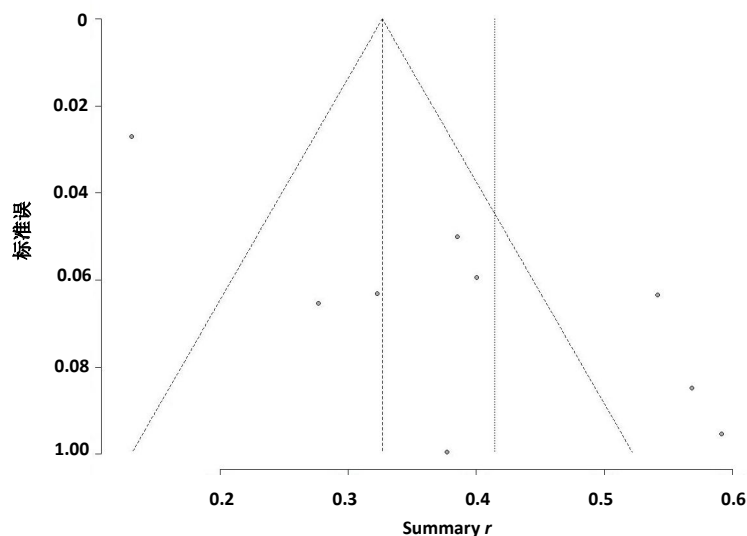


图9 HBcAb与CHB患者肝脏炎症程度相关性的漏斗图

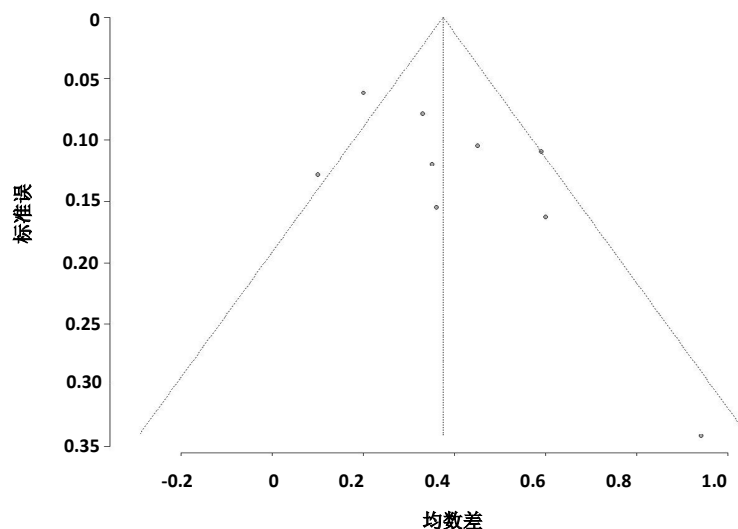


图10 HBcAb对HBsAg血清学转换预测价值的漏斗图

### 3 讨论

HBcAb是HBV感染的经典血清学标志物，是一种针对HBcAg的特异性非保护性抗体，包括抗HBc IgM和抗HBc IgG<sup>[39]</sup>。抗HBc IgM在肝脏炎症阶段呈阳性，但在恢复阶段转为阴性，可帮助区分急性或急性加重HBV感染与非活动期HBV感染。抗HBc IgG是现症和既往HBV感染的标志物，长期存在<sup>[7,40]</sup>。近年研究发现HBcAb不仅在区分慢性HBV感染自然史中具有重要意义，还与肝脏炎症活动、抗病毒药物治疗的应答、停药后复发、免疫抑制治疗后HBV再激活等具有相关性<sup>[7]</sup>。

本文通过Meta分析发现，HBcAb水平越高，CHB患者肝脏炎症程度（Summary  $r = 0.39$ ）和肝纤维化程度（Summary  $r = 0.33$ ）均越高，且HBeAg阳性CHB患者的相关系数均高于HBeAg阴性CHB患者（0.46比0.38；0.37比0.26），HBcAb最佳截断值范围在2.62~4.58 lg IU/ml。HBcAb与CHB患者肝脏炎症间关联的确切机制尚未明确。有学者认为HBcAg颗粒从受损的感染了HBV的肝细胞释放到血液并对B淋巴细胞产生强烈的抗原刺激，从而导致血清HBcAb水平升高<sup>[9]</sup>。存在肝脏炎症性损伤的CHB患者中可能存在很大比例的活化B淋巴细胞，肝脏慢性炎症又导致CHB患者进一步发展为肝纤维化<sup>[13,41]</sup>，所以HBcAb间接反映了肝脏炎症和肝纤维化的程度。

最近几项研究表明，在ALT正常的慢性HBV感染者中，有4%~63%患者存在肝组织中度以上炎症<sup>[2]</sup>。《慢性乙型肝炎防治指南（2019年版）》指出仍需要明确新的血清标志物如HBcAb定量水平在ALT水平正常CHB患者治疗决策中的价值<sup>[4]</sup>。本研究表明HBcAb水平较低的ALT正常CHB患者发生肝

脏炎症（G2~G4）的风险是HBcAb水平较高者的1.65倍（OR = 1.65；95%CI：1.03~2.66）。这提示HBcAb定量水平可作为ALT正常CHB患者治疗决策中的参考指标之一。

CHB患者抗病毒治疗的目标之一是最大限度长期抑制病毒复制，追求“临床治愈”是可实现的另一目标，NAs和IFN是目前可供临床选择的抗HBV药物，但疗效并不十分令人满意<sup>[4]</sup>。因此寻找疗效的预测性标志物对指导抗病毒治疗具有重要意义。本研究提示HBcAb对CHB患者的抗病毒疗效具有预测作用。HBcAb最佳截断值范围在2.34~5.03 lg IU/ml，联合或不联合其他指标ROC曲线下面积范围0.71~0.93，其中联合HBsAg等其他血清学指标比单一HBcAb预测价值更高。林潇等<sup>[23]</sup>研究发现行IFN联合NAs治疗的CHB患者，基线HBcAb联合ALT  $> 1.5 \times$  ULN和24周HBsAg下降预测HBsAg阴转率可达到94%~100%。Wang等<sup>[30]</sup>研究表明基线HBcAb水平越低，HBsAg阴转率越高，与其他研究结果不一致。可能原因是不同肝脏炎症阶段HBcAb抗体组成不同，非活动性HBsAg携带者和抗病毒治疗达到完全病毒学应答的患者中HBc IgM水平极低。

综上所述，HBcAb水平越高，CHB患者肝脏炎症程度及纤维化程度越高。较高的基线HBcAb可作为预测NAs或IFN抗病毒治疗疗效的指标之一，停药时较高的HBcAb水平可作为经IFN治疗的CHB患者临床治愈后复发的预测指标之一。HBcAb与HBsAg、ALT等其他指标联合能够提高预测价值。

### 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2): 131-136.



- [2] ZHANG C, LIU Y, LI J, et al. Dose-response relationship between qAnti-HBc and liver inflammation in chronic hepatitis B with normal or mildly elevated alanine transaminase based on liver biopsy[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(8):3911-3923.
- [3] WANG X, GAO X, WU R, et al. Serum qAnti-HBc combined with ALT and HBsAg predicts significant hepatic inflammation in HBeAg-positive immune active patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(9):1806-1814.
- [4] 中华医学会感染病学分会 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4):5-27.
- [5] 张珊, 孙静, 邢卉春. 慢性乙型肝炎临床治愈研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(4):54-58.
- [6] 胡乾坤, 黄玉仙. 预测慢性乙型肝炎抗病毒疗效和停药复发的新型血清标志物的研究进展[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(12):764-768.
- [7] 韩佳佳, 张继明. 乙型肝炎病毒核心抗体定量检测的临床意义[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(1):113-118.
- [8] CHI Z, ZHAO W, LI J W, et al. Combination of quantitative hepatitis B core antibody (qHBcAb) and aspartate aminotransferase (AST) can accurately diagnose immune tolerance of chronic hepatitis B virus infection based on liver biopsy[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(6):101563.
- [9] YAO K, WANG J, WANG L, et al. Association of anti-HBc and liver inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus-infected patients with normal ALT and detectable HBV DNA[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(2):659-666.
- [10] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4):297-299.
- [11] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in metaanalyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9):603-605.
- [12] FENG M, LIU K, ZHAO G, et al. A novel model based on qAnti-HBc and conventional biomarkers for identifying significant liver injury among CHB patients with ALT  $\leq$  ULN[J]. *Antiviral Res*, 2022, 202:105315.
- [13] BRAKENHOFF S M, DE KNEGT R J, OLIVEIRA J, et al. Levels of antibodies to hepatitis B core antigen are associated with liver inflammation and response to peginterferon in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Infect Dis*, 2022, 227(1):113-122.
- [14] ZHANG Z Q, SHI B S, LU W, et al. Quantitative anti-HBc in liver pathological states in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2019, 2019:6545642.
- [15] LI M R, ZHENG H W, MA S M, et al. Correlations between serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antibody titers and liver fibrosis in treatment-naïve CHB patients[J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(12):1052-1059.
- [16] LI J, ZHANG T Y, SONG L W, et al. Role of quantitative hepatitis B core antibody levels in predicting significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with normal or near-normal alanine aminotransferase levels[J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(3):E133-E145.
- [17] LI J, MAO R C, LI X L, et al. A novel noninvasive index for the prediction of moderate to severe fibrosis in chronic hepatitis B patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(5):482-489.
- [18] ZHOU J, SONG L, ZHAO H, et al. Serum hepatitis B core antibody as a biomarker of hepatic inflammation in chronic hepatitis B patients with normal alanine aminotransferase[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2747.
- [19] LIN X, SONG A, LU J, et al. Study on the retreatment, outcome, and potential predictors of recurrence in patients with recurrence of hepatitis B after functional cure[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:879835.
- [20] ZHANG X, AN X, SHI L, et al. Baseline quantitative HBcAb strongly predicts undetectable HBV DNA and RNA in chronic hepatitis B patients treated with entecavir for 10 years[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):13389.
- [21] WU Y, WANG X, LIN X, et al. Quantitative of serum hepatitis B core antibody is a potential predictor of recurrence after interferon-induced hepatitis B surface antigen clearance[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(2):238-244.
- [22] FANG Y Q, XU X Y, HOU F Q, et al. A baseline model including quantitative anti-HBc to predict response of peginterferon in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. *Antivir Ther*, 2021, 26(6-8):126-133.
- [23] 林潇, 王晓晓, 宋爱心, 等. 乙型肝炎核心抗体定量水平可作为HBsAg清除的预测指标[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(7):673-678.
- [24] FU X, LOU H, CHEN F, et al. Hepatitis B core antibody and liver stiffness measurements predict HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with minimally elevated alanine aminotransferase (ALT) levels[J]. *Clin Exp Med*, 2020, 20(2):241-248.
- [25] 闫涛涛, 李园园, 杨瑗, 等. 乙型肝炎核心抗体效价在干扰素治疗中的动力学特点及其预测价值[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(6):338-342.
- [26] CAI S, LI Z, YU T, et al. Serum hepatitis B core antibody levels predict hbeag seroconversion in chronic hepatitis B patients with high viral load treated with nucleos(t)ide analogs[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11:469-477.
- [27] XU J H, SONG L W, LI N, et al. Baseline hepatitis B core antibody predicts treatment response in chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(2):148-154.
- [28] GAO Y H, MENG Q H, ZHANG Z Q, et al. On-treatment quantitative hepatitis B e antigen predicted response to nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B[J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(34):1511-1520.
- [29] HOU F Q, SONG L W, YUAN Q, et al. Quantitative hepatitis B core antibody level is a new predictor for treatment response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving peginterferon[J]. *Theranostics*, 2015, 5(3):218-226.
- [30] CHI H, LI Z, HANSEN B E, et al. Serum level of antibodies against hepatitis B core protein is associated with clinical relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogue therapy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(1):182-191.
- [31] 廖金瑶, 陈学福, 陈小苹, 等. 基线 Anti-HBc联合HBsAg预测聚乙二醇干扰素-2a在恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的治疗应答[J]. 循证医学, 2017, 17(5):287-292.
- [32] WANG W X, JIA R, GAO Y Y, et al. Quantitative anti-HBc combined with quantitative HBsAg can predict HBsAg clearance in sequential combination therapy with PEG-IFN- $\alpha$  in NA-suppressed chronic hepatitis B patients[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:894410.
- [33] ZHAO X A, WANG J, LIU J, et al. Baseline serum hepatitis B core antibody level predicts HBeAg seroconversion in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B after antiviral treatment[J]. *Antiviral Res*, 2021, 193:105146.
- [34] SHEN S, WONG G L H, KUANG Z, et al. Development and validation of a model for hepatitis B e antigen seroconversion in entecavir-treated patients with chronic hepatitis B[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(8):1206-1213.
- [35] 王倩倩, 胡乾坤, 张毅, 等. 抗-HBc半定量水平联合早期病毒学应答预测干扰素治疗慢性乙型肝炎的疗效[J]. 肝脏, 2019, 24(9):1002-1006.
- [36] ZHU H, WANG C, ZHANG Y, et al. Prediction model for sustained hepatitis B e antigen seroconversion to peginterferon alfa-2a in chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(12):1963-1970.
- [37] FAN R, SUN J, YUAN Q, et al. Baseline quantitative hepatitis B core antibody titre alone strongly predicts HBeAg seroconversion across chronic hepatitis B patients treated with peginterferon or nucleos(t)ide analogues[J]. *Gut*, 2016, 65(2):313-320.
- [38] WANG C T, ZHANG Y F, SUN B H, et al. Models for predicting hepatitis B e antigen seroconversion in response to interferon- $\alpha$  in chronic hepatitis B patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(18):5668-5676.
- [39] 陈来印, 齐聪幸, 安伟娜, 等. HBeAg阳性CHB患者恩替卡韦治疗中HBcAg水平变化及其对疗效预测价值[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(2):50-56.
- [40] 杜合娟, 周学士, 戴亚萍, 等. 基线乙型肝炎核心抗体定量与慢急性肝衰竭患者预后的相关性[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(1):45-51.
- [41] ZHOU J Y, SONG L W, YUAN R, et al. Prediction of hepatic inflammation in chronic hepatitis B patients with a random forest-backward feature elimination algorithm[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(21):2910-2920.

收稿日期: 2023-02-09

张梦迪, 万美颢, 王雯, 等. 乙型肝炎病毒核心抗体水平与慢性乙型肝炎患者肝脏炎症、纤维化程度及抗病毒疗效关系的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(2): 33-41.