

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.006
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.006>

乙型肝炎血清标志物模式及前 S1 抗原与乙型肝炎病毒 DNA 定量检测的关系

王蕾¹, 李世宝^{1,2}, 金玉²

(徐州医科大学 1. 医学技术学院, 江苏 徐州 221004; 2. 附属医院检验科, 江苏 徐州 221002)

[摘要] 目的: 探讨乙型肝炎病毒血清标志物(hepatitis B virus serum markers, HBV-M)及前S1抗原(pre-S1Ag)与HBV-DNA含量的相关性及其临床意义。方法: 收集2016年12月至2018年1月于徐州医科大学附属医院就诊的556例乙型病毒肝炎患者的外周血。分别采用电化学发光法、磁微粒化学发光技术检测乙型肝炎病毒血清标志物和乙型肝炎病毒前S1抗原(HBV pre-S1Ag); 运用荧光定量聚合酶链反应(fluorescence quantitative PCR, qRT-PCR)测定血清HBV-DNA含量。结果: HBV不同血清模式下, HBV-DNA与Pre-S1Ag检测结果比较差异有统计学意义($P<0.05$)。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎e抗原(HBeAg)、乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)阳性组(1, 3, 5模式)HBV-DNA检出率92.70%, pre-S1Ag检出率97.08%; HBsAg, 乙型肝炎e抗体(HBeAb), 抗-HBc阳性组(1, 4, 5模式)HBV-DNA检出率54.62%, pre-S1Ag检出率86.92%; HBsAg, HBeAg, HBeAb, 抗-HBc阳性组(1, 3, 4, 5模式)HBV-DNA检出率95.83%, pre-S1Ag检出率100%; HBsAg, 乙型肝炎表面抗体(HBsAb), HBeAb, 抗-HBc阳性组(1, 2, 4, 5模式)HBV-DNA检出率41.67%, pre-S1Ag检出率79.17%。HBsAb, HBeAb, 抗-HBc阳性组(2, 4, 5模式)均未检出HBV-DNA与pre-S1Ag。HBeAg阳性患者外周血中HBV-DNA和HBV pre-S1Ag检出率依次为92.74%和94.97%。结论: HBV血清标志物检测可辅助诊断是否感染HBV。Pre-S1Ag可作为一个较好的指标来判断乙型肝炎病毒的感染、复制以及活动性状况, 但尚不能取代HBV-DNA定量。HBV-DNA定量与HBV血清标志物的联合应用可提高乙型肝炎的诊断效率。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎前S1抗原; 乙型肝炎病毒DNA; 血清标志物

Relationship between hepatitis B serum markers and pre-S1 antigen with hepatitis B virus DNA quantitative detection

WANG Lei¹, LI Shibao^{1,2}, JIN Yu²

(School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002, China)

收稿日期 (Date of reception): 2018-08-05

通信作者 (Corresponding author): 金玉, Email: xzjsjyxz@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省青年医学重点人才培养项目 (QNRC2016781)。This work was supported by the Young Medical Key Talents Training Project from Jiangsu Province, China (QNRC2016781)。

Abstract **Objective:** To explore the relationship between hepatitis B virus DNA (HBV-DNA) and HBV serum markers (HBV-M) as well as HBV pre-S1Ag. **Methods:** In all, 556 peripheral blood samples were prospectively collected from patients who are suffering from HBV at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University between December 2016 and January 2018. HBV-M and pre-S1Ag were respectively detected with electrochemiluminescence and magnetic particles chemiluminescence method. The content of HBV-DNA was analyzed by fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR). **Results:** The positive rates between HBV pre-S1Ag and HBV-DNA were significantly different among the different HBV-M mode group ($P<0.05$). In HBsAg, HBeAg, anti-HBc positive group (1, 3, 5 modes), the positive rate of HBV-DNA and HBV pre-S1Ag were 92.70% and 97.08% respectively. These quantitative indicators respectively reached 54.62% and 86.92% in HBsAg, HBeAb, anti-HBc positive group (1, 4, 5 modes). In the model of HBsAg (+)/HBeAg (+)/HBeAb (+)/anti-HBc (+) group, the positive rate of HBV-DNA and HBV pre-S1Ag were 95.83% and 100% respectively. In the model of HBsAg (+)/HBsAb/HBeAb (+)/anti-HBc (+), HBV-DNA detection rate was 41.67% and pre-S1Ag account for 79.17%. However, HBV-DNA and HBV pre-S1Ag were not detected in HBsAb, HBeAb, anti-HBc positive group (2, 4, 5 modes). Overall, the positive rate of HBV-DNA and HBV pre-S1Ag were respectively 92.74% and 94.97% in patients with HBeAg (+). **Conclusion:** The detection of HBV serum marker can help to diagnose HBV infection. HBV pre-S1Ag is a better index, which can determine the infection, reproduction and activity of HBV, however, it still can't substitute HBV-DNA. HBV pre-S1Ag, a good parameter in judgment the infection, replication and activity of HBV, can't replace the HBV-DNA quantification. The combination of the HBV-DNA quantification and the HBV serum markers detection can improve the diagnostic efficiency of hepatitis B.

Keywords hepatitis B virus; hepatitis B virus pre-S1Ag; hepatitis B virus DNA; serum markers

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是目前已知感染人类最小的、有薄膜的、不完全双联DNA病毒。据报道^[1-2], 我国60%的人感染过HBV, 其中乙型肝炎表面抗体(HBsAg)阳性率占10%~15%; 约5%乙型肝炎病毒携带者可转为慢性乙型肝炎而迁延不愈, 进而进展为肝硬化, 甚至肝癌, 这已成为严重危害人类生命健康的传染性疾病。因此, 对HBV的防治依然是我国社会公共卫生与传染病控制中的重要问题之一。以往临床医师多依据HBV血清标志物(HBV serum markers, HBV-M)检测结果来判断乙型肝炎患者病情的转归, 但HBV-M检测结果却不能很好地反映患者是否具有传染性^[3]。随着检验医学的发展和检测HBV的方法日趋成熟, HBV前S1抗原(pre-S1Ag)与HBV-DNA含量检测已成为反映HBV复制和判断药物疗效的最直接与最可靠的指标^[4]。本研究对荧光定量聚合酶链反应(fluorescent quantitative real-time PCR, qRT-PCR)检测HBV-DNA, 与HBV血清标志物(HBsAg, 抗-HBs, HBeAg, 抗-HBe, 抗-HBc)不同模式及pre-S1Ag检测结果进行对比分析, 旨在为提高乙型肝炎的诊断效率提供一个较好的检测指标。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2016年12月至2018年1月于徐州医科大学附属医院就诊的556例乙型肝炎患者的资料(符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)》^[5]对乙型肝炎的诊断标准), 并排除近1年内接受过抗病毒治疗的患者; 其中男366例, 女190例, 平均年龄50.96岁。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会审核批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 HBV 血清标志物检测

采用电化学发光法检测HBV血清标志物, 检测仪器和试剂购自瑞士罗氏公司。操作严格按照操作规程和试剂说明书进行。在HBsAg, HBeAg检测中样本的Cutoff指数 ≥ 1.0 判断为有反应性; 在抗-HBs检测中样本浓度 $\geq 10 \text{ U/L}$ 判断为有反应性; 在抗-HBe和抗-HBc检测中样本的Cutoff指数 ≤ 1.0 判断为有反应性。

1.2.2 Pre-S1Ag 检测

采用磁微粒化学发光法, 试剂由郑州安图生

物工程有限公司提供, 操作严格按照试剂说明书进行。

1.2.3 HBV-DNA 定量检测

按照厦门安普利生物工程有限公司提供的HBV-DNA定量检测试剂盒说明书, 应用qRT-PCR仪(ABI 7500)测定HBV-DNA含量, $\leq 500 \text{ U/mL}$ 视为阴性, 其余判断为阳性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析。计数资料用率(%)表示, 组间采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV-M 模式和 HBV-DNA 定量检测结果

将HBsAg设定为1模式、抗-HBs为2模式、HBeAg为3模式、抗-HBe为4模式、抗-HBc为5模式, 556份血清标本检出17种模式(表1), 其中1, 4, 5模式检出率最高(46.76%), 其次为1, 3, 5模式(26.64%), 其他各模式的检出率不到6%。2, 4, 5模式、2, 5模式、4, 5模式、1, 2模式、1模式及全阴模式的血清中均未检测到HBV-DNA。

2.2 HBeAg 与 pre-S1Ag, HBV-DNA 的关系

HBeAg阳性患者中, 分别有94.97%的HBV pre-S1Ag与92.74%的HBV-DNA检出, pre-S1Ag与HBV-DNA检测结果比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

以HBV-DNA阳性作为HBV复制的金标准评价pre-S1Ag和HBeAg: pre-S1Ag检测灵敏度为93.60%、特异性为48.25%、阳性预测值为72.24%、阴性预测值为83.97%; HBeAg检测灵敏度为50.61%、特异性为94.30%、阳性预测值为92.74%、阴性预测值为57.03%(表3)。

2.3 Pre-S1Ag 与 HBV-DNA 载量之间的关系

将HBV-DNA载量分为3组: 将HBV-DNA载量 $<10^3$ 设为低载量组, $10^3\sim10^5 \text{ U/mL}$ 设为中载量组, $>10^5 \text{ U/mL}$ 设为高载量组。在HBV-DNA低、中、高载量组中pre-S1Ag的检出率分别是57.66%, 89.32%, 97.77%。卡方检验显示: 3组检出率之间差异有统计学意义($\chi^2=108.321$, $P<0.001$)。当乙型肝炎pre-S1Ag为阳性时, 41.17%血清HBV-DNA为高载量; 当pre-S1Ag为阴性时, 88.55%血清HBV-DNA为低载量(表4)。

表1 556份血清标本的HBV-M检出模式

Table 1 HBV-M detection mode of 556 peripheral blood samples

HBV-M检出模式	检出数(%)	HBV-DNA阳性/[例(%)]	Pre-S1Ag阳性/[例(%)]
1, 4, 5	260 (46.76)	142 (54.62)	226 (86.92)
1, 3, 5	137 (24.64)	127 (92.70)	133 (97.08)
2, 4, 5	31 (5.58)	0 (0.00)	0 (0.00)
1, 3, 4, 5	24 (4.32)	23 (95.83)	24 (100.00)
1, 2, 4, 5	24 (4.32)	10 (41.67)	19 (79.17)
2, 5	22 (3.96)	0 (0.00)	0 (0.00)
4, 5	13 (2.34)	0 (0.00)	0 (0.00)
1, 2, 3, 5	13 (2.34)	12 (92.31)	9 (69.23)
1, 5	11 (1.98)	7 (63.64)	9 (81.82)
1, 2, 3, 4, 5	4 (0.72)	3 (75.00)	3 (75.00)
5	4 (0.72)	1 (25.00)	0 (0.00)
1, 4	1 (0.18)	1 (100.00)	1 (100.00)
1, 3	1 (0.18)	1 (100.00)	1 (100.00)
1, 2	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)
1	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)
2	1 (0.18)	1 (100.00)	0 (0.00)
全阴	8 (1.44)	0 (0.00)	0 (0.00)
合计	556 (100.00)	328 (58.99)	425 (76.44)

表2 HBeAg与pre-S1Ag, HBV-DNA的关系**Table 2 Relationship among HBeAg, pre-S1Ag, and HBV-DNA**

HBeAg	例数(%)	Pre-S1Ag		HBV-DNA	
		阳性/[例(%)]	阴性/[例(%)]	阳性/[例(%)]	阴性/[例(%)]
阳性	179 (32.19)	170 (94.97)	9 (5.03)	166 (92.74)	13 (7.26)
阴性	377 (67.81)	255 (67.64)	122 (32.36)	162 (42.97)	215 (57.03)
合计	556 (100.0)	425 (76.44)	131 (23.56)	328 (58.99)	228 (41.01)

表3 Pre-S1Ag, HBeAg与HBV-DNA检出率的关系**Table 3 Relationship among the detection rate of pre-S1Ag, HBeAg, and HBV-DNA**

HBV-DNA	例数(%)	Pre-S1Ag		HBeAg	
		阳性/[例(%)]	阴性/[例(%)]	阳性/[例(%)]	阴性/[例(%)]
阳性	328 (58.99)	307 (93.60)	21 (6.40)	166 (50.61)	162 (49.39)
阴性	228 (41.01)	118 (51.75)	110 (48.25)	13 (5.70)	215 (94.30)
合计	556 (100.0)	425 (76.44)	131 (23.56)	179 (32.19)	377 (67.81)

表4 Pre-S1Ag与HBV-DNA载量的关系**Table 4 Relationship between pre-S1Ag and HBV-DNA quantification**

Pre-S1Ag	例数(%)	HBV-DNA载量/[例(%)]		
		<10 ³ U/mL	10 ³ ~10 ⁵ U/mL	>10 ⁵ U/mL
阳性	425 (76.44)	158 (37.18)	92 (21.65)	175 (41.17)
阴性	131 (23.56)	116 (88.55)	11 (8.40)	4 (3.05)
合计	556 (100.0)	274 (49.28)	103 (18.53)	179 (32.19)

3 讨论

乙型肝炎血清学标志物(抗-HBe, 抗-HBs, HBeAg, 抗-HBc, HBsAg)能较好地反映出机体受到HBV感染时的免疫功能状态^[6]。其检测方法简单快速, 被广泛应用于大批量的乙型肝炎病毒筛查, 但却无法反映HBV-DNA复制情况^[7]。HBV-DNA定量检测可以直接反映体内乙型肝炎病毒感染状态及病毒载量情况。乙型肝炎e抗原(HBeAg)是前C/C基因编码蛋白产物, 在乙型肝炎病毒增殖过程中位于肝细胞内^[8], 出现在急性乙型肝炎病毒感染者的血清中, 但维持在可检测水平上的时间较短。正常人的肝细胞膜上存在HBV pre-S1受体, 当血液循环中存在完整HBV颗粒时, HBV颗粒可通过其表面的pre-S1与肝细胞膜上存在的HBV pre-S1受体结合并附着在其表面, 而后侵入肝细

胞; 因此前S1抗原(pre-S1Ag)可作为病毒感染和复制的重要指标^[9-10]。据研究^[11-12]报道: pre-S2Ag的敏感性低于pre-S1Ag, 且pre-S2基因突变频率高于pre-S1。人体感染HBV后, 最先产生的免疫应答是针对pre-S1Ag产生的, 因此检测该指标可起到早期诊断的作用。

本研究结果显示: HBsAg, HBeAg, 抗-HBc阳性组(1, 3, 5模式)HBV-DNA检出率92.70%, pre-S1Ag检出率97.08%; HBsAg, HBeAb, 抗-HBc阳性组(1, 4, 5模式)HBV-DNA检出率54.62%, pre-S1Ag检出率86.92%; HBsAg, HBeAg, HBeAb, 抗-HBc阳性组(1, 3, 4, 5模式)HBV-DNA检出率95.83%, pre-S1Ag检出率100%; HBsAg, HBsAb, HBeAb, 抗-HBc阳性组(1, 2, 4, 5模式)HBV-DNA检出率41.67%, pre-S1Ag检出率79.17%; HBsAb, HBeAb, 抗-HBc阳性组(2, 4, 5模式)均

为检测到HBV-DNA及pre-S1Ag。1, 3, 5模式、1, 3, 4, 5模式和1, 2, 3, 5模式组HBV-DNA阳性检出率(除少量个例的模式组外)明显高于其他组, 均为90%以上, 提示HBeAg与HBV-DNA关系密切, HBeAg阳性者病毒复制活跃, 传染性强; HBeAg阴性者病毒复制水平低, 传染性弱。既往研究^[13]认为: HBeAg转阴意味着病毒复制趋于静止。然而在本研究中发现部分HBeAg阴性患者的(1, 4, 5模式、1, 2, 4, 5模式、1, 5模式、5模式、1, 4模式、2模式)血清中病毒仍处于高水平复制状态, 这可能是由于HBeAg前C区启动子发生变异, 导致变异病毒与原生病毒同时存在。若机体产生原病毒的抗体, 使原病毒被清除, 变异病毒成为优势株, 而大部分试剂无法检测变异病毒。因此, HBeAg阴性, 而HBV-DNA定量水平高的患者在临幊上更要引起重视。

本研究结果显示: 在乙型肝炎不同血清模式下, HBV-DNA与pre-S1Ag检测结果比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。HBV-DNA与pre-S1Ag的检出率不一致, 可能与HBV-DNA与pre-S1Ag检测所表达的意义不完全一致有关。以HBV-DNA阳性作为HBV复制的金标准来评价pre-S1Ag和HBeAg, 本研究发现pre-S1Ag作为病毒复制的一个新指标, 与传统的HBV复制指标HBeAg比较, HBeAg检测灵敏度为50.61%, 特异性为94.30%; pre-S1Ag检测灵敏度为93.60%, 特异性为48.25%, 可见pre-S1Ag具有更高的敏感性, 可以避免基因突变导致的HBeAg表达障碍, 尤其是在HBeAg阴性患者中显得极为重要^[14]。这与以往的报道^[15]相符。与金标准HBV-DNA比较, 特异性不及HBV-DNA。

综上所述, HBV的血清学标志、pre-S1Ag以及HBV-DNA载量的联合检测才可准确反映患者体内HBV的复制水平, 有助于指导医师选择最佳治疗方案, 监测病情变化及观察临床疗效。同时, 对于HBV相关检测结果的阐释需考虑方法学的问题。

参考文献

- 庄辉. 乙型肝炎流行病学研究进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2009, 1(2): 18-24.
ZHUANG Hui. Advances in epidemiology of hepatitis B[J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science. Electronic Version, 2009, 1(2): 18-24.
- 杨沛华. 非免疫清除期乙型肝炎患者行肾结石手术后HBV-LP、HBV-M及HBV-DNA变化研究[C]. 江西省第四次中西医结合肝病学术研讨会暨全国中西医结合肝病新进展学习班论文汇编, 2014.
YANG Peihua. Study on the changes of HBV-LP, HBV-M and HBV-DNA after renal calculus operation in patients with non-immune clearance of hepatitis B[C]. The Fourth Academic Symposium on Liver Disease Combined with Chinese and Western Medicine in Jiangxi and a Compilation of New Progress of Chinese and Western Medicine on Liver Disease, 2014.
- 陈仁, 廖金瑶, 罗晓丹, 等. 慢性乙型肝炎患者HBsAg水平与HBV-DNA相关性研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(8): 856-859.
CHEN Ren, LIAO Jinyao, LUO Xiaodan, et al. Study on the relationship of the HBsAg levels and HBV-DNA in the chronic hepatitis B patients[J]. Chinese Journal of Disease Control and Prevention, 2016, 20(8): 856-859.
- 吴小飞, 蒋道荣, 姚登福, 等. 乙型肝炎病毒感染者血清HBV-DNA载量测定的临床意义[J]. 中国交通医学杂志, 2005, 19(3): 218-220.
WU Xiaofei, JIANG Daoyong, YAO Dengfu, et al. Clinical significance of quantitative determination of serum HBV-DNA in patients with hepatitis B virus infection[J]. Chinese Medical Journal of Communications, 2005, 19(3): 218-220.
- 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015更新版)[J]. 肝脏, 2015, 33(12): 321-340.
Liver Disease Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2015 update)[J]. Chinese Hepatology, 2015, 33(12): 321-340.
- 朱珉之, 杭双熊, 申红玉. 乙型肝炎病毒携带产妇血清标志物模式与血清及乳汁HBV-DNA相关性研究[J]. 海南医学, 2014, 25(13): 1958-1960.
ZHU Minzhi, HANG Shuangxiong, SHEN Hongyu. Study on the hepatitis B serum markers and the correlation between serum and milk HBV-DNA in HBV-infectious pregnant women[J]. Hainan Medical Journal, 2014, 25(13): 1958-1960.
- 韩峰, 郑正茂. 乙型肝炎血清标志物联合HBV-DNA检测在HBV感染诊断中的应用研究[J]. 当代医学, 2017, 23(34): 56-57.
HAN Feng, ZHENG Zhengmao. Application of hepatitis B serum markers combined with HBV-DNA in diagnosis of HBV infection[J]. Contemporary Medicine, 2017, 23(34): 56-57.
- Bruss V, Gerlich WH. Formation of transmembrane hepatitis B e-antigen by cotranslational in vitro processing of the viral precore protein[J]. Virology, 1988, 163(2): 268-275.
- 方有兵, 沈际佳, 陆应玉, 等. 乙型肝炎病毒前S1抗原的临床应用评价[J]. 安徽医学, 2006, 27(3): 201-202.
FANG Youbing, SHEN Jijia, LU Yingyu, et al. Clinical evaluation with pre-S1 antigen of hepatitis B virus[J]. Anhui Medical Journal, 2006,

- 27(3): 201-202.
10. 侯晓菁, 梁艳, 何凤春, 等. 乙型肝炎病毒前S1抗原与e抗原、乙型肝炎病毒DNA的相关性分析[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(12): 1306-1308.
HOU Xiaojing, LIANG Yan, HE Fengchun, et al. Correlation analysis between HBV pre-S1 antigen with HBeAg and HBV DNA[J]. Academic Journal of Second Military Medical Universit, 2007, 28(12): 1306-1308.
11. 邓乐, 温志立, 何金秋, 等. 乙型肝炎患者联合检测血清前S1、前S2抗原、E抗原的临床意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(1): 147-150.
DENG Le, WEN Zhili, HE Jinqiu, et al. The clinical significance of combined detection of serum pre S1, pre S2 antigen and E antigen by hepatitis B patients[J]. Chinese Journal of Clinicians. Electronic Version, 2012, 6(1): 147-150.
12. Lee SA, Kim KJ, Kim DW, et al. Male-specific W4P/R mutation in the pre-S1 region of hepatitis B virus, increasing the risk of progression of liver diseases in chronic patients[J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(12): 3928-3936.
13. 王菲, 许爱玲, 辛霞霞, 等. 乙型肝炎患者血清HBeAg和抗-HBe与HBV DNA定量的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 534-536.
WANG Fei, XU Ailing, XIN Xiaoxia, et al. Relationship between a system of hepatitis B and HBV DNA quantification[J]. Chinese Journal of Clinical Hepatology, 2015, 31(4): 534-536.
14. 王凤敏, 李志. 乙型肝炎不同血清模式及乙型肝炎DNA定量与前S1抗原联合检测的临床意义[J]. 国际病毒学杂志, 2016, 23(2): 105-107.
WANG Fengmin, LI Zhi. Clinical values of combined analysis on serological patterns, virus DNA liter and pre-S1 antigen for hepatitis B[J]. International Journal of Virology, 2016, 23(2): 105-107.
15. 王斌, 彭静. 乙型肝炎病毒Pre-S1 Ag作为病毒复制指标的临床价值[J]. 中国保健营养, 2017, 27(25): 72-73.
WANG Bin, PENG Jing. The clinical value of Pre-S1 Ag as hepatitis B virus[J]. China Health Care & Nutrition, 2017, 27(25): 72-73.

本文引用: 王蕾, 李世宝, 金玉. 乙型肝炎血清标志物模式及前S1抗原与乙型肝炎病毒DNA定量检测的关系[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(10): 2088-2093. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.006

Cite this article as: WANG Lei, LI Shibao, JIN Yu. Relationship between hepatitis B serum markers and pre-S1 antigen with hepatitis B virus DNA quantitative detection[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(10): 2088-2093. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.006