

VAI TRÒ CỦA KHÁNG NGUYÊN LIÊN QUAN ĐẾN LỖI VI RÚT VIÊM GAN B - HBcrAg

Vũ Thị Thu Hương¹.

Vi rút viêm gan B (HBV) không thể được loại bỏ hoàn toàn khỏi các tế bào gan bị nhiễm bệnh do sự tồn tại của liên kết đồng hóa trị khép kín DNA (cccDNA). Các dấu ấn sinh học huyết thanh phản ánh hoạt động nhân lên của vi rút trong cơ thể được sử dụng để thay thế sinh thiết gan. Kháng nguyên liên quan đến lỗi của vi rút viêm gan B (HBcrAg) là một dấu ấn sinh học mới có vai trò quan trọng trong bệnh viêm gan B mạn tính (CHB), bởi vì nó tương quan với nồng độ DNA - HBV huyết thanh và cccDNA trong huyết thanh. Trong một số bệnh nhân có nồng độ HBV DNA huyết thanh không phát hiện được hoặc mất HBsAg, HBcrAg vẫn có thể được phát hiện và việc giảm nồng độ HBcrAg có liên quan đáng kể đến kết quả đầy hứa hẹn cho bệnh nhân CHB. HBcrAg có thể dự đoán kết quả điều trị, khả năng chuyển đảo huyết thanh HBeAg, sự đáp ứng kéo dài trước và sau khi ngừng điều trị các thuốc đồng đẳng nucleos(t)ide, khả năng tái hoạt động của HBV, khả năng tái nhiễm HBV sau ghép gan, khả năng tiến triển và tái phát của ung thư tế bào gan (HCC).

Từ khóa: Kháng nguyên liên quan đến lỗi của vi rút viêm gan B (HBcrAg); liên kết đồng hóa trị khép kín (cccDNA); vi rút viêm gan B (HBV); viêm gan B mạn tính (CHB).

GIỚI THIỆU

Nhiễm vi rút viêm gan B (HBV) dẫn đến viêm gan B mạn tính (CHB) của khoảng 260 triệu người trên toàn thế giới. Trong đó, có khoảng 15 - 40% tiến triển thành bệnh xơ gan và, hoặc ung thư tế bào gan (HCC).

HBV không thể dễ dàng được loại bỏ khỏi gan, bởi vì DNA liên tục được sinh ra từ DNA vòng đồng hóa trị khép kín (cccDNA) tích hợp tại nhân tế bào. Do đó, mục tiêu hiện tại của kiểm soát nhiễm HBV mạn là đạt được mức độ ức chế vi rút, tốt nhất là mất kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg) trong huyết thanh, dẫn đến cải thiện các dấu hiệu sinh hóa, mô học và giảm nguy cơ biến chứng. Mặc dù sinh thiết gan là kỹ thuật chính xác nhất để định lượng cccDNA và HBV - DNA, nhưng nó bị hạn chế do các thủ thuật lấy mẫu có xâm lấn. Vì vậy, dấu ấn sinh học cho HBV từ huyết thanh, không xâm lấn được sử

dụng như một biện pháp thay thế có ý nghĩa quan trọng để theo dõi hoạt động sao chép vi rút trong tế bào gan.

HBcrAg được báo cáo đầu tiên năm 2002, bao gồm ba protein được mã hóa bởi vùng tiền nhân, nhân bao gồm HBeAg, kháng nguyên lõi HBV (HBcAg) và một protein tiền nhân 22 kDa (p22cr). HBcrAg (HBeAg, HBcAg và p22cr) đều có thể định lượng được bằng các xét nghiệm huyết thanh học và mỗi tương quan với các dấu ấn sinh học khác như HBV - DNA, HBsAg và theo dõi tái phát sau ngừng thuốc điều trị.

Nghiên cứu về mối tương quan giữa HBcrAg với các dấu ấn sinh học khác của HBV

HBcrAg phản ánh trực tiếp nồng độ HBV - DNA trong huyết thanh, bất kể tình trạng HBeAg cũng như ở bệnh nhân có điều trị và không điều trị. Nồng độ HBcrAg trong huyết thanh có liên quan chặt chẽ với nồng độ cccDNA trong tế bào gan. Mô tả mối quan hệ giữa nồng độ HBcrAg và cccDNA được tóm tắt trong Bảng 1.

HBV - DNA huyết thanh cũng tương quan có ý nghĩa thống kê với cccDNA trong tế bào gan (hệ số tương quan 0,7, $p < 0,001$). Khi bệnh nhân điều trị bằng thuốc kháng

¹Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 10/3/2020.

Ngày phản biện xong: 25/3/2020.

Ngày duyệt đăng: 16/6/2020.

Sưu tầm, biên dịch và biên tập: Vũ Thị Thu Hương, Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.

Điện thoại: 0989056106. E-mail: huongvu13@gmail.com

vi rút thường có HBV - DNA huyết thanh không phát hiện được, nhưng 78% trong số những bệnh nhân này vẫn có HBcrAg huyết thanh phát hiện được. Do đó, trong bối cảnh HBV - DNA huyết thanh không phát hiện được, HBcrAg sẽ là chất đánh dấu huyết thanh được ưa thích để ước tính số lượng cccDNA trong tế bào gan.

Bảng 1. Tương quan giữa HBcrAg và các dấu ấn sinh học khác của vi rút viêm gan B

N	(a) BV DNA huyết thanh		(b) HBV DNA toàn phần trong tế bào gan		(c) cccDNA trong tế bào gan		Năm	Quốc gia
	Hệ số tương quan	p	Hệ số tương quan	p	Hệ số tương quan	p		
82	Tổng: 0,807	<0,001					2003	Japan
	HBeAg (+) 0,847	<0,001						
	HBeAg (-) 0,632	<0,001						
190	HBV typ B 0,79	<0,001					2005	Japan
	HBV typ C 0,87	<0,001						
93	0,82	<0,001	0,7	<0,001	0,664	<0,001	2007	Japan
31				0,482	<0,006		2009	Japan
138	Tổng 0,69	<0,0001			0,7	<0,0001	2017	Hong Kong
	HbeAg (+) 0,66	<0,0001						
	HbeAg (-) 0,59	<0,0001						
305			0,67	<0,001			2017	Hong Kong
79					0,323	0,004	2019	China

Trong một nghiên cứu năm 2014, với cỡ mẫu 404 bệnh nhân, tương quan chặt chẽ và có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ HBcrAg với HBsAg - HQ, HBV - DNA và HBsAg ($r = 0,762, 0,804$ và $0,818$, tương ứng với $p < 0,001$). Nồng độ HBcrAg trong huyết thanh cũng tương quan chặt chẽ với nồng độ HBV - DNA và HBsAg ($r = 0,854$ và $0,703$ tương ứng với $p < 0,001$).

Các nghiên cứu về HBcrAg trong diễn biến tự nhiên của viêm gan B

Bảng 2. Môi tương quan giữa HBcrAg với các dấu ấn khác của vi rút viêm gan B trong diễn biến tự nhiên

Giai đoạn	HBeAg	HBV - DNA huyết thanh		HBsAg huyết thanh		HBsAg - HQ huyết thanh		n	Năm	Quốc gia
		Hệ số	p	Hệ số	p	Hệ số	p			
Dung nạp miễn dịch	(+)	0,45	0,013	0,47	0,0095			30	2015	Đức
		0,369	0,007	0,286	0,04	0,401	0,003	52	2014	Hong Kong
Thải trừ miễn dịch	(+)	0,66	<0,0001	0,53	<0,0001			60	2015	Đức
		0,484	<0,0001	0,406	0,017	0,596	0,401	105	2014	Hong Kong
Viêm gan	(-)	0,74	<0,0001	0,4	0,0045			50	2015	Đức
		0,537	0,001	0,245	<0,001	0,401	<0,001	97	2014	Hong Kong
Không hoạt động	(-)	0,18	0,054	0,47	<0,0001			109	2015	Đức
		0,472	<0,001	0,388	<0,001	0,605	<0,001	95	2014	Hong Kong

Huang và cộng sự đã nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ HBV - RNA huyết thanh và nồng độ cccDNA trong tế bào gan và thấy rằng HBV - RNA huyết thanh phản ánh nồng độ cccDNA ở bệnh nhân CHB dương tính với HBeAg và tổng số axit nucleic huyết thanh (HBV - DNA cộng với RNA) phản ánh nồng độ cccDNA trong tế bào gan tốt hơn so với nồng độ HBV - RNA hoặc HBV - DNA huyết thanh đơn lẻ.

Chen và cộng sự đã đánh giá mối tương quan giữa HBcrAg huyết thanh với HBV - RNA và HBsAg và nghiên cứu xem HBcrAg huyết thanh có vượt trội hơn so với HBV - RNA huyết thanh và HBsAg trong việc phản ánh cccDNA trong tế bào gan ở bệnh nhân CHB. Họ cho thấy rằng HBcrAg huyết thanh có tương quan với cccDNA trong tế bào gan chặt chẽ hơn so với HBV - RNA và HBsAg huyết thanh, không phân biệt tình trạng HBeAg.

Nghiên cứu ở những bệnh nhân đang điều trị thuốc kháng vi rút

Thay đổi HBcrAg và các dấu ấn HBV khác theo liệu pháp NA

Trong một nghiên cứu trên 43 bệnh nhân được điều trị bằng NA (trung vị: 126 tháng), 98% có HBV - DNA huyết thanh không phát hiện được, mặc dù 51% vẫn có thể phát hiện được cccDNA trong tế bào gan. Việc giảm HBcrAg đã chứng minh mối tương quan tốt với mức độ thay đổi về nồng độ cccDNA trong tế bào gan. Trái ngược với HBV - DNA huyết thanh, việc giảm HBcrAg chậm hơn trong quá trình điều trị NA, với sự gia tăng tỷ lệ HBcrAg: HBV - DNA huyết thanh sau ba tháng điều trị LAM. Sự khác biệt giữa HBcrAg và HBV - DNA huyết thanh có thể được giải thích do tác động của NA đối với sự ngăn chặn quá trình sao chép ngược của HBV - DNA, trong khi sản xuất HBcrAg vẫn được duy trì. Do đó, ở những bệnh nhân được điều trị bằng NA HBV - DNA huyết thanh không phát hiện được nhưng 78% có HBcrAg dai dẳng. Ngay cả ở những bệnh nhân có đào thải HBsAg huyết thanh, 21% có HBcrAg huyết thanh có thể phát hiện được. Tanaka và cộng sự đã so sánh ý nghĩa lâm sàng của HBcrAg với nồng độ HBV - DNA huyết thanh trong việc dự đoán sự xuất hiện kháng LAM ở 81 bệnh nhân CHB. Hai mươi lăm bệnh nhân (31%) bị kháng LAM trong thời gian theo dõi trung bình 19,3 tháng. Nồng độ HBcrAg và HBV - DNA giảm sau khi bắt đầu điều trị LAM, mặc dù mức độ HBcrAg giảm có ý nghĩa hơn so với mức độ HBV - DNA. Sau 6 tháng điều trị có 19 bệnh nhân nồng độ HbcrAg < 4,6 logU/mL sẽ không xuất hiện tình trạng kháng LAM. Còn lại 62 bệnh nhân có nồng độ HbcrAg > 4,6 logU/mL thì 50% bệnh nhân có xuất hiện kháng LAM trong vòng hai năm.

Wang và cộng sự xác định các yếu tố dự đoán chuyển đào thải huyết thanh dựa vào định lượng HBsAg và HBcrAg huyết thanh ở bệnh nhân HBeAg(+). Dữ liệu và mẫu được lấy từ 118 người trưởng thành có HBeAg(+) kiểu gen HBV từ A - G được điều trị bằng NA. Khoảng 36,4% bệnh nhân đạt được chuyển đổi huyết thanh HBeAg sau khi điều trị NA (trung vị theo dõi là 39 tháng). Nồng độ HBsAg và HBcrAg khác nhau giữa bệnh nhân có và không có chuyển đổi huyết thanh HBeAg.

Mức HBcrAg ban đầu là một yếu tố dự đoán độc lập về đáp ứng HBcrAg ở mức dưới ngưỡng khi theo dõi lâu dài. Wang và cộng sự đã nghiên cứu động lực học dài hạn của HBcrAg huyết thanh và mối tương quan của nó với

HBsAg huyết thanh ở bệnh nhân CHB điều trị NA trong hơn 8 năm. Trong số 94 bệnh nhân, HBcrAg huyết thanh giảm dần từ lúc điều trị đến năm thứ 8 ở cả bệnh nhân HBeAg(+) và HBeAg(-). Sau tám năm kể từ khi bắt đầu điều trị NA, 21,3% bệnh nhân đạt được mức HBcrAg huyết thanh < 3 log10U/mL và chỉ HBcrAg ban đầu là yếu tố tiên lượng độc lập.

Các nghiên cứu về HBcrAg với điểm dừng NA

Mặc dù hầu hết bệnh nhân được điều trị bằng NA sẽ tiếp tục điều trị, một số người có thể chọn ngừng điều trị. Theo truyền thống, quyết định ngừng NA được dựa trên các dấu ấn huyết thanh học vi rút, HBV - DNA huyết thanh và alanine transaminase (ALT) và gần đây hơn là về nồng độ HBsAg trong huyết thanh. Sự giảm HBcrAg đã được đánh giá khi bệnh nhân viêm gan được điều trị bằng NA và việc giảm này có thể dự đoán về nguy cơ tái kích hoạt HBV sau điều trị.

Một mức độ HBcrAg huyết thanh > 3,7 logIU/mL tại thời điểm ngừng NA dự đoán tái phát vi rút trong vòng một năm sau khi ngừng NA.

Một báo cáo tương tự đã mô tả kết quả cho 34 bệnh nhân CHB được điều trị bằng LAM, trong đó nồng độ HBcrAg cao (trung bình; 4,9 logU/mL) khi ngừng NA dự đoán tái phát bất kể HBV - DNA không phát hiện được trong ít nhất sáu tháng. Do đó, HBcrAg huyết thanh như một dấu ấn thay thế có thể dùng để lên kế hoạch ngừng NA. Đối với các NA khác như entecavir (ETV) hoặc TDF, mức độ HBcrAg khi ngừng NA là một yếu tố dự báo tái phát độc lập, cũng như sử dụng kết hợp với HBsAg, tuổi, ALT khi điều trị TDF. Hsu và cộng sự nghiên cứu trên 135 bệnh nhân CHB đã ngừng ETV hoặc TDF sau khi điều trị trung bình 25,2 tháng. Tất cả các bệnh nhân đã ngừng NA với HBeAg âm tính và HBV - DNA không phát hiện được. Trong thời gian theo dõi trung bình 25,9 tháng, tái phát lâm sàng và mất HBsAg xảy ra ở 66 và 8 bệnh nhân, với tỷ lệ tích lũy năm năm lần lượt là 56,1% và 8,8%.

HBcrAg và HBV - RNA liên quan đến điều trị NA

Là một kỹ thuật không xâm lấn, đo nồng độ HBV - RNA huyết thanh có thể đóng vai trò là dấu ấn sinh học huyết thanh mới trong điều trị nhiễm HBV, điều trị và tiên lượng. Theo dõi nồng độ HBV - RNA và HBcrAg trong huyết thanh có ý nghĩa với bệnh nhân có HBV - DNA không phát hiện được khi điều trị NA. Liao và cộng sự đã đánh giá ý nghĩa lâm sàng của nồng độ HBV - RNA, HBcrAg và kháng thể lõi viêm gan B (anti - Hbc) ở bệnh

nhân CHB với HBV - DNA không phát hiện được trong quá trình điều trị NA. Họ kết luận rằng các yếu tố này giảm dần theo thời gian điều trị NA. Năm mươi bảy bệnh nhân được điều trị NA tiếp tục trong trung bình 5,83 năm được nghiên cứu. Mức độ HBV - RNA tương quan đáng kể với HBcrAg ($r = 0,629$; $p < 0,001$), chứ không phải là mức HBsAg ($p = 0,1460$). Tuy nhiên, mức độ HBcrAg tương quan đáng kể với mức độ HBsAg ($r = 0,469$; $p < 0,001$) và ở bệnh nhân HBeAg(+) có nồng độ HBV - RNA, HBcrAg và HBsAg cao hơn so với bệnh nhân có HBeAg(-) ($p < 0,05$).

HBcrAg và sự phát triển HCC

Xuất hiện HCC

Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy nồng độ HBcrAg trong huyết thanh có liên quan đến sự phát triển của HCC ở bệnh nhân. Đối với những bệnh nhân chưa từng điều trị, HBcrAg vượt trội so với HBV - DNA về khả năng dự đoán cho sự phát triển HCC trong một nghiên cứu đoàn hệ lớn. Trong thời gian theo dõi (trung bình; 10,7 năm), 78 trong số 1031 bệnh nhân CHB (7,6%) không điều trị NA đã phát triển HCC. Mô hình nguy cơ theo tỷ lệ Cox sử dụng các biến số của trạng thái kiểu gen HBV, mức độ HBV - DNA, mức độ HBcrAg, trạng thái HBeAg chỉ ra rằng HbcrAg $> 2,9 \log\text{IU/mL}$ (chỉ số nguy cơ [HR], 5,05; 95 % khoảng tin cậy [CI], 2,40 - 10,63) có liên quan độc lập với tỷ lệ mắc HCC.

Đối với bệnh nhân có điều trị NA có thể làm giảm nhưng không thể loại bỏ nguy cơ HCC và HBcrAg dương tính sau NA trong ít nhất hai năm là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với HCC. Trong 76 bệnh nhân CHB điều trị NA có HBV - DNA huyết thanh không phát hiện được, nồng độ HBcrAg trước điều trị cao hơn đáng kể ở nhóm HCC so với nhóm đối chứng phù hợp (lần lượt 5,45 $\log\text{U/mL}$ so với 4,55 $\log\text{U/mL}$; $p = 0,005$) và điểm cut - off trước điều trị 4,67 $\log\text{U/mL}$ dự đoán độc lập HCC. Hơn nữa, HBcrAg sau điều trị $> 3,89 \log\text{U/mL}$ dự đoán HCC với tỷ lệ chênh lệch là 3,27. Khi chỉ xem xét các bệnh nhân không bị xơ gan, điểm cut - off $> 3,90 \log\text{U/mL}$ dự đoán HCC với tỷ lệ chênh lệch là 5,95. Tương tự, những bệnh nhân có nồng độ HBcrAg cao kéo dài bất kể điều trị NA có nhiều khả năng phát triển HCC hơn mặc dù ức chế virus kéo dài liên quan đến điều trị NA tiếp tục.

Một báo cáo gần đây của Suzuki và cộng sự cho thấy rằng sự kết hợp của các giá trị HBsAg và HBcrAg là một dấu ấn sinh học tuyệt vời để đánh giá nguy cơ HCC ở bệnh

nhân CHB. 449 bệnh nhân mắc CHB được đưa vào nghiên cứu, sự liên kết của HBsAg và HBcrAg với nguy cơ xuất hiện HCC đã được điều tra cắt ngang, cũng như theo dõi dọc: khi HBsAg và HBcrAg được kết hợp, tiền sử HCC thường gặp nhất ở bệnh nhân có mức thấp HBsAg và HBcrAg cao trong số những bệnh nhân âm tính với HBeAg bất kể điều trị NA hay không.

Tái phát HCC

Các dấu ấn huyết thanh cũng đã được sử dụng để dự đoán tái phát HCC sau khi cắt bỏ hoặc đốt sóng cao tần. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát HCC sau phẫu thuật vẫn ở mức cao bất kể việc sử dụng NA, với tỷ lệ tái phát được báo cáo lên tới 41,8% trong hai năm theo dõi của tác giả Lee và cộng sự. Một số yếu tố có liên quan đến tái phát như trước phẫu thuật có HBsAg 1000 IU/ml, HBeAg dương tính, xơ gan, kích thước khối u, số lượng khối u, sự xâm lấn mạch máu vĩ mô và việc sử dụng các NA khác mà không phải ETV hoặc TDF cũng đã được Huang và Zhou báo cáo.

Gần đây, nghiên cứu của Hosaka cũng đã xác nhận giá trị tiên đoán của HBcrAg trong tái phát HCC sau phẫu thuật chữa bệnh. Trong một nghiên cứu trên 55 bệnh nhân, nồng độ HBcrAg huyết thanh $> 4,8 \log\text{U/mL}$ tại thời điểm chẩn đoán HCC có HR 8,96 cho tái phát HCC tiếp theo trong vòng hai năm. Trong một báo cáo khác của Urabe khi 21 bệnh nhân HCC đã trải qua ghép gan, 5 bệnh nhân đã tái phát HCC sau ghép gan (2/14 bệnh nhân dương tính với HBcrAg và 3/7 bệnh nhân âm tính với HBcrAg). Tuy nhiên, kết quả dương tính với HBcrAg huyết thanh sau ghép gan không cho thấy mối tương quan đáng kể với nguy cơ tái phát HCC. Do đó, nồng độ HBcrAg trong huyết thanh trước khi phẫu thuật có thể là một dấu hiệu tiềm năng để phân tầng các phương pháp giám sát sau phẫu thuật và xác định bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.

Cuối cùng, tỷ lệ sống sót không tái phát HCC thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân HCC có nồng độ cccDNA và HBcrAg huyết thanh cao so với những người có nồng độ cccDNA/HBcrAg thấp ($p = 0,035$, $p = 0,003$ tương ứng), theo báo cáo của Chen và cộng sự.

Kích hoạt lại HBV

Mối liên quan giữa tái kích hoạt HBcrAg và HBV ở 124 bệnh nhân HBsAg âm tính và anti - HBe dương tính cần điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch có nguy cơ cao (rituximab, $n = 62$; ghép tế bào gốc tạo máu allogeneic, $n = 62$) đã được Seto nghiên cứu. Tái kích hoạt HBV xảy ra ở 31 bệnh nhân, với tỷ lệ kích hoạt lại tích lũy trong hai năm

là 40,4%. HBcrAg huyết thanh được phát hiện ở 43 bệnh nhân (34,7%). HBcrAg(+) ban đầu có liên quan đáng kể đến việc kích hoạt lại HBV ($p = 0,004$). Bệnh nhân HBcrAg dương tính có tỷ lệ tái hoạt động HBV hai năm cao hơn đáng kể so với bệnh nhân âm tính với HBcrAg (71,8% so với 31%, $p = 0,002$). Do đó, nếu HBcrAg(+) trong huyết thanh thì việc điều trị NA dự phòng có nhiều ý nghĩa cho bệnh nhân.

Tái nhiễm HBV sau ghép gan

Tác giả Yasunaka và cộng sự nghiên cứu tình trạng tái nhiễm HBV trong tế bào gan cho kết quả như sau: không

thấy bệnh nhân nào có sự tái xuất hiện HBsAg và HBV - DNA trong huyết thanh. Tuy nhiên, vẫn có đến 57% và 48% bệnh nhân có cccDNA và HBcrAg sau ghép gan. Nồng độ HBV - DNA cao trong huyết thanh ($> 3 \log_{10}$ copies/ml) và HBcrAg ($> 4 \log_{10}$ IU/ml) có liên quan nồng độ cao cccDNA sau ghép gan. Những bệnh nhân có nồng độ HBV - DNA và HBcrAg cao trong huyết thanh cần có sự quan tâm đặc biệt đến việc tái xuất hiện HBV. Một nghiên cứu khác của Matsuzaki cho thấy rằng nếu bệnh nhân duy trì được HBcrAg và cccDNA âm tính sau ghép gan thì có thể góp phần kéo dài sự sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Vũ Thị Thu Hương sưu tầm và biên dịch theo "Genes 2019, 10, 357: doi: 10.3390/genes10050357. www.mdpi.com/journal/genes".

THE ROLE OF HEPATITIS B CORE - RELATED ANTIGEN

Summary

Hepatitis B virus (HBV) cannot be completely eliminated from infected hepatocytes due to the existence of intrahepatic covalently closed circular DNA (cccDNA). Serological biomarkers reflect intrahepatic viral replicative activity as non-invasive alternatives to liver biopsy. Hepatitis B core - related antigen (HBcrAg) is a novel biomarker that has an important role in chronic hepatitis B (CHB), because it correlates with serum HBV - DNA and intrahepatic cccDNA. In clinical cases with undetectable serum HBV - DNA or loss of HBsAg, HBcrAg still can be detected and the decrease in HBcrAg levels is significantly associated with promising outcomes for CHB patients. HBcrAg can predict spontaneous or treatment-induced hepatitis B

envelope antigen (HBeAg) seroconversion, persistent responses before and after cessation of nucleos(t)ide analogues, potential HBV reactivation, HBV reinfection after liver transplantation, and risk of hepatocellular carcinoma progression or recurrence. In this review, the clinical applications of HBcrAg in CHB patients based on its virological features are described. Furthermore, new potential therapeutic anti - HBV agents that affect intrahepatic cccDNA are under development, and the monitoring of HBcrAg might be useful to judge therapeutic effects. In conclusion, HBcrAg might be a suitable surrogate marker beyond other HBV markers to predict the disease progression and treatment responses of CHB patients.

Key words: hepatitis B core - related antigen (HBcrAg); covalently closed circular DNA (cccDNA); hepatitis B virus (HBV); chronic hepatitis B (CHB).