

回族地区慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 与 ALT 及血清标志物的关系*

孙 珍¹, 赵志军², 贾 伟², 师志云², 赵 玥², 赵 洁², 赵倩颖², 魏 军^{2△} (1. 宁夏医科大学, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学总医院医学实验中心, 银川 750004)

【摘要】 目的 探讨宁夏地区 283 例慢性乙型肝炎(CHB)患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、乙型肝炎病毒(HBV)-DNA 载量与血清学标志物浓度之间的关联性。**方法** 应用化学发光微粒子免疫分析法定量检测 HBV 血清学标志物和荧光定量聚合酶链反应检测 HBV-DNA 载量。**结果** 乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性患者较阴性患者的 HBV-DNA 载量较高、较乙型肝炎 e 抗体(抗-HBe)水平较低($P<0.01$);女性的 HBeAg 和抗-HBe 水平均较男性高($P<0.01$);30~50 岁组 CHB 患者的 HBV-DNA、HBeAg、抗-HBe 与小于 30 岁组、>50 岁组比较差异有统计学意义($P<0.01$);CHB 患者中 HBV-DNA 载量与 HBeAg 呈正相关($r=0.451, P<0.01$),与抗-HBe 呈正相关($r=0.434, P<0.01$);ALT 与 HBsAg 呈正相关($r=0.131, P<0.05$)。**结论** 宁夏地区 283 例 CHB 的 HBV-DNA 载量、ALT 与血清学标志物浓度有一定相关性,与国内外的研究结果相一致。

【关键词】 慢性乙型肝炎; HBV-DNA 载量; 丙氨酸氨基转移酶; 血清学标志物浓度
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.14.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)14-1777-02

The correlation analysis between HBV-DNA load, ALT and serum markers with chronic hepatitis B patients in the Hui autonomous region* SUN Zhen¹, ZHAO Zhi-jun², JIA Wei², SHI Zhi-yun², ZHAO Yue², ZHAO Jie², ZHAO Qian-ying², WEI Jun^{2△} (1. The NingXia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Medical Experimental Center, the General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between HBV-DNA load, alanine aminotransferase (ALT) and serum markers of 283 cases with chronic hepatitis B patients(CHB) in the Hui autonomous region. **Methods** Chemiluminescence microparticle immunoassay method for quantitative detection of HBV markers and fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR) detection of HBV-DNA load. **Results** Compared with HBeAg-negative patients, the HBeAg-positive patients' HBV-DNA load was higher, but Hepatitis B e antibody (HBeAb) level was low ($P<0.01, P<0.01$). The female HBeAg and HBeAb level was higher than the male ($P<0.05, P<0.01$); Comparison of HBV-DNA, HBeAg, HBeAb in the age group of 30-50 patients with CHB and less than 30 years old group, more than 50 years old group. The difference was statistically significant (all $P<0.01$); HBV-DNA load was positively correlated with HBeAg in patients with CHB ($r=0.451, P<0.001$), and positive correlation with HBeAb ($r=0.434, P<0.01$); ALT was positively correlated with HBsAg ($r=0.131, P=0.029$). **Conclusion** There is a correlation between HBV-DNA load, ALT and serological marker concentrations of 283 cases with CHB patients in Ningxia area, which is consistent with the of domestic and other countries.

【Key words】 chronic hepatitis B; HBV-DNA load; alanine aminotransferase; serological marker concentrations

目前全球约有 4 亿慢性乙型肝炎病毒(HBV)携带者,已成为严重的全球性公共卫生问题^[1]。我国属于 HBV 感染的高发国家,人群乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带率约 10%,慢性乙型肝炎(CHB)患者约 2 300 万^[2]。目前,血清 HBsAg、HBV-DNA、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)等 4 种生物标志物是公认的预测 CHB 临床疗效的重要指标。本文旨在探讨回族地区 CHB 患者外周血中 HBV-DNA 载量与 ALT、HBsAg、乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)、乙型肝炎核心抗原(HBcAg)、HBeAg、乙型肝炎 e 抗体(抗-HBe)浓度的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2011 年 11 月至 2012 年 7 月在本院就诊的 283 例(男 199 例,女 84 例)CHB 患者,年龄 1~82 岁,其中 HBeAg 阳性 144 例, HBeAg 阴性 139 例,所有患者符

合中华医学会 2010 年全国 CHB 的诊断标准,排除合并或重叠感染甲型肝炎病毒(HAV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、自身免疫性肝炎、其他病毒感染,如 EB 病毒和巨细胞病毒或其他原因所致活动性肝病及合并酒精性肝病、脂肪肝等。是否应用抗病毒药物不作为排除标准。留取清晨空腹静脉血 5 mL,分离血清,当天检测结果。

1.2 方法

1.2.1 HBsAg、抗-HBs、HBcAg、HBeAg、抗-HBe 均采用 Roche 公司生产的 Cobas E170 system 仪进行定量分析,使用 Roche 公司的配套试剂盒。

1.2.2 HBV-DNA 检测采用美国生物系统公司生产的 ABI-Prism7300 荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪进行定量分析,中山达安基因试剂公司提供荧光定量试剂盒,检测下限为 100

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30960176);宁夏自然科学基金(NZ1245)。△ 通讯作者, E-mail: lydiajunwei@hotmail.com.cn。

U/mL。

1.2.3 ALT 检测采用西门子公司 Dimension RxL Max2, 使用该仪器的配套试剂盒。

1.3 统计学处理 计量资料为非正态分布,以中位数(最小值~最大值)表示,HBV-DNA 取对数值后进行数据分析,组间比较采用秩和检验,指标间的关系判断采用 Spearman 相关分析,使用 SPSS17.0 软件进行统计处理, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 329 例 CHB 患者中,HBeAg 阳性 CHB 患者 144 例,男 104 例,女 40 例,年龄 2~75 岁,平均 (47.8 ± 14.4) 岁。HBeAg 阴性 CHB 患者 139 例,男 95 例,女 44 例,平均年

龄为 (41.8 ± 15.5) 岁,较 HBeAg 阳性患者组的年龄较小($P<0.05$)。HBeAg 阴性组的 HBV-DNA 水平与抗-HBe 分别为 $(5.5\pm1.8)\text{Lg}10\text{ U/mL}$ 和 $(3.4\pm4.6)\text{COI}$,均较 HBeAg 阳性组的这 2 项值水平高($P<0.01$)。两组间的 HBsAg、抗-HBs、乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)、ALT 等水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 不同性别的 CHB 患者之间的 ALT、HBV-DNA 及血清标志物检测结果分析,女性的抗-HBe 和 HBeAg 载量均较男性高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 不同年龄群体的 CHB 患者 HBV-DNA 载量、ALT 及血清标志物检测结果分析,发现各组间的 HBV-DNA 载量、抗-HBe 和 HBeAg 水平均差异有统计学意义,见表 3。

表 1 CHB 患者 HBV-DNA 载量、ALT 及血清学标志物检测结果比较

组别	<i>n</i>	ALT(U/L)	HBV-DNA(Lg10 U/mL)	HBsAg(COI)	抗-HBs(U/L)	抗-HBc(COI)	抗-HBe(COI)
HBeAg 阳性	144	41.25(8.9~381)	4.19(3.0~8.6)	9.5(0.46~250)	2.0(0.2~18.2)	0.005(0~12.9)	0.02(0~23)
HBeAg 阴性	139	34.6(3.3~504)	5.53(3.0~8.1)	53.6(0.3~250)	2.0(0.17~54.1)	0.005(0~14.2)	1.96(0~46)
<i>Z</i>	—	-1.879	-4.324	-1.205	-1.342	-0.957	-11.156
<i>P</i>	—	0.060	<0.01	0.228	0.180	0.338	<0.01

注:—表示无数据。

表 2 CHB 男女群体 HBV-DNA 载量、ALT 及血清学标志物检测结果比较

性别	<i>n</i>	ALT(U/L)	HBV-DNA(Lg10 U/mL)	HBsAg(COI)	抗-HBs(U/L)	抗-HBc(COI)	抗-HBe(COI)	HBeAg(COI)
女	84	39.6(3.3~504)	4.82(3.0~8.6)	57.0(0.3~250)	2.00(0.17~18.2)	0.005(0~14.2)	0.59(0~46.1)	1.87(0.03~68)
男	199	40.0(4.3~363.3)	4.61(3.0~8.6)	59.0(0.3~250)	2.00(0.17~18.2)	0.005(0~12.86)	0.45(0~46.1)	1.07(0.05~96.9)
<i>Z</i>	—	-1.398	-1.510	-0.416	-0.219	-1.314	-2.913	-2.220
<i>P</i>	—	0.162	0.131	0.66	0.87	0.189	<0.01	<0.05

注:—表示无数据。

表 3 CHB 不同年龄群体 HBV-DNA 载量、ALT 与血清标志物检测结果比较

年龄(岁)	<i>n</i>	ALT(U/L)	HBV-DNA(Lg10 U/mL)	HBsAg(COI)	抗-HBs(U/L)	抗-HBc(COI)	抗-HBe(COI)	HBeAg(COI)
<30	44	40.0(4.3~363.3)	5.77(3.0~8.56)	65.0(4.7~250)	2.00(1.15~118.2)	0.005(0~12.86)	2.59(0~23.0)	32.00(0.1~95.0)
30~50	137	36.85(3.3~504.3)	4.19(3.01~8.39)	56.0(0.3~250)	2.00(0.17~18.2)	0.005(0~11.27)	0.55(0~46.1)	1.10(0.05~68)
>50	102	40.7(9.3~381.8)	4.80(3.01~8.64)	52.0(0.55~250)	2.00(0.17~54.1)	0.005(0~14.2)	0.13(0~8.84)	0.57(0.03~96.9)
χ^2	—	0.872	10.798	5.116	0.155	0.030	28.516	24.729
<i>P</i>	—	0.647	<0.01	0.077	0.926	0.985	<0.01	<0.01

注:—表示无数据。

2.4 CHB 患者 HBV-DNA 载量与 ALT、血清学标志物水平相关性分析 对血清中 HBV-DNA 载量、ALT、血清学标志物水平之间进行相关性分析,结果显示,CHB 患者 HBV-DNA 载量与 HBeAg 呈正相关($r=0.451,P<0.01$),与抗-HBe 也呈正相关($r=0.434,P<0.01$),与其他血清学标志物水平差异无统计学意义。ALT 与 HBsAg 呈正相关($r=0.131,P<0.05$),与抗-HBe 呈负相关($r=-0.128,P<0.05$),与其他血清学标志物水平差异无统计学意义。抗-HBs 与抗-HBc 呈负相关($r=-0.293,P<0.01$)。

3 讨 论

本文研究了 HBeAg、ALT、HBV-DNA 载量与血清学标志物浓度的关系,结果显示,HBeAg 阳性 CHB 患者的 HBV-DNA 水平较高($P<0.01$),而抗-HBe 水平较低($P<0.01$),与秦雯和董慧珠^[3]的研究一致,表明 HBeAg 阳性与 HBV-DNA 载量有良好的一致性,可作为 HBV 复制极具有强传染性的一项指标。

本文中女性 CHB 患者的 HBeAg 浓度较男性高($P<0.05$),与郑专和董学军^[4]的报道一致。女性患者的抗-HBe 浓度与男性相比也较高,其机制有待进一步研究阐明。

本研究发现,CHB 以 30~50 岁年龄阶段的患者居多,且此组 CHB 患者的 HBV-DNA、HBeAg、抗-HBe 与其余组差异

有统计学意义,可能与此年龄段患者多嗜好烟酒,不注意保护肝脏,常不能及时入院诊断治疗等有关。

CHB 患者血清学标志物、ALT 与 HBV-DNA 载量水平的相关性分析结果表明,CHB 患者 HBV-DNA 载量与 HBeAg、抗-HBe 呈正相关;ALT 与 HBsAg 呈正相关,与抗-HBe 呈负相关;抗-HBs 与抗-HBc 呈负相关。可见,HBV-DNA 载量与 ALT(肝功能)的升高无明显相关性,与文献[5-6]报道一致,而国内关于 HBV-DNA 载量与肝功能关系的研究大多也显示 HBV-DNA 含量与 ALT 没有明显相关性。对比 HBeAg 与 HBV-DNA 载量的关系,一般认为二者水平常一致^[7],有人建议在治疗期间连续监测定量检测的 HBeAg 水平,有助于预测 CHB 预后^[8]。

本研究发现,宁夏地区 CHB 患者 HBV-DNA 载量与 HBsAg 并无密切相关性,与 Thompson 等^[9]、Van Bommel 等^[10]研究不一致,可能是部分 CHB 患者虽然有病毒复制,但由于 HBsAg 呈低表达或 S 区基因的变异而使常规检测试剂无法检出。另外,在免疫检测中由于抗原、抗体浓度比例不合适而致检测结果呈假阴性的现象叫钩状效应^[11]。

综上所述,宁夏地区 283 例 CHB 患者 HBV-DNA 载量、ALT 与血清学标志物浓度有一定相关性,除 HBV-DNA 载量与 HBsAg 并无密切相关性外,其他结果与国(下转第 1780 页)

续表 1 158 株鲍曼不动杆菌的耐药性(%)

抗菌药物	耐药	中介	敏感
哌拉西林/他唑巴坦	49.7	0.5	49.8
美罗培南	21.5	3.5	75.0
替卡西林/棒酸	51.4	1.5	47.1
亚胺培南	17.1	0.8	82.1
头孢呋辛	87.9	0.5	11.6
氨苄西林	91.0	3.4	5.6
头孢西丁	69.7	0.0	30.3
头孢他丁	69.7	3.3	27.0

3 讨 论

不动杆菌常成对排列,无特殊营养要求,在大多数培养基上生长良好^[3]。在本研究的痰液、脓液、血液、引流液等临床标本中都分离出了鲍曼不动杆菌,与文献^[4]报道一致。本次研究结果显示,鲍曼不动杆菌在痰液中检出率最高(62.0%),是呼吸系统感染的主要病原菌之一,多见于下呼吸道感染性疾病。除此之外,在神经内科病区也发现较高(23.4%)的细菌比例,可能是因为该病区的患者大多处于昏迷状态,某些患者自主呼吸困难,住院时间较长,侵入性操作较多,长期使用抗菌药物,从而导致鲍曼不动杆菌引起的医院感染率明显高于其他病房。

随着抗菌药物的大量使用,鲍曼不动杆菌的耐药问题日渐严重,鲍曼不动杆菌在不同地区、不同医院有不同的耐药率^[5],可能与环境因素的作用或是不同的抗菌药物使用密切相关。本院分离的 158 株鲍曼不动杆菌中,对亚胺培南的耐药率为 17.1%,对美罗培南的耐药率为 21.5%,对其他药物的耐药率都在 40.0%以上,可见,本院鲍曼不动杆菌的耐药现象已经十分严重。鲍曼不动杆菌的耐药机制非常复杂,主要通过产生 β-内酰胺酶、青霉素结合蛋白的改变而耐药^[6]。此外,鲍曼不动杆菌还可以产生氨基糖苷修饰酶,导致对氨基糖苷类药物耐药。对喹诺酮抗菌药物的耐药最常见于喹诺酮耐药决定区域 *gyrA* 和 *parC* 基因发生突变后编码 DNA 解旋酶结构改变而引起^[7]。本药敏试验结果中,对亚胺培南的敏感率为 82.1%,可作为治疗鲍曼不动杆菌药物的首选。阿米卡星和哌拉西林/他

唑巴坦的敏感率分别为 55.0%和 49.8%,所以对非 β 内酰胺酶抗菌药物过敏者可联合应用这两种药物。

总之,不动杆菌作为一种医院病原菌已经越来越引起人们的重视。该菌生存能力强,可在医院环境中长期存在,因此根据药敏试验结果针对性地选用有效药物,对有效控制感染并延缓耐药性的产生具有重要意义;同时,进一步研究细菌的耐药机制,从预防耐药性的角度出发,不断研制和开发新的抗菌药物,将是今后研究的主要方向。

参考文献

[1] Vila J, Marcos A, Marco F, et al. In vitro antimicrobial production of beta-lactamases, aminoglycoside-modifying enzymes, and chloramphenicol acetyltransferase by and susceptibility of clinical isolates of acinetobacter baumannii[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37(1): 138-141.

[2] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 2 版. 南京:东南大学出版社,1997:317-320.

[3] 张樱,陈亚岗,杨青. 不动杆菌感染及耐药机制的研究进展[J]. 国外医学:流行病学传染病学分册,2005,32(2): 109-112.

[4] 朱志斌,雷鸣. 鲍曼不动杆菌的医院感染分布及耐药性研究[J]. 实用预防医学,2008,15(1):219-221.

[5] 蒋冬香. 鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. 临床和实验医学杂志,2009,8(2):63-64.

[6] Clark RB. Imipenem resistance among acinetobacter baumannii; association with reduced expression of a 33-36 kd outer membrane protein[J]. J Antimicrob Chemother, 1996,38(2):245-251.

[7] 周华,皮博睿,俞云松. 多重耐药鲍曼不动杆菌的挑战[J]. 现代实用医学,2009,21(1):4.

(收稿日期:2012-09-26 修回日期:2013-02-12)

(上接第 1778 页)

内外报道大致相似,无明显差异。HBV-DNA 载量、ALT 和血清学标志物浓度中,HBV-DNA 载量因特异性较强、敏感性较高,仍是目前反映病毒存在和复制的最可靠指标,但其具有一定的局限性。开展上述指标的联合检测有助于判断 HBV 的传染性和观察其临床治疗效果,为患者提供更优质的个性化医疗。

参考文献

[1] 陈祥胜,廖雯君. 乙肝 HBsAg 定量检测的临床诊断意义[J]. 湖北中医学院学报,2009,11(2):21-24.

[2] Vallet S, Gouriou S, Nkontchou G, et al. Is hepatitis C virus NS3 protease quasispecies heterogeneity predictive of progression from cirrhosis to hepatocellular carcinoma[J]. J Viral Hepat, 2007, 14(2):96-106.

[3] 秦雯,董慧珠. 乙型肝炎两对半和 HBV-DNA 定量检测的临床应用[J]. 检验医学与临床,2008,5(22):1353-1355.

[4] 郑专,董学军. e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 与 HBsAg、HBeAg 的相关性分析[J]. 放射免疫学杂志,2012,25(3):284-286.

[5] 郭海波,李婪. 慢性乙型肝炎血清 HBV-DNA 含量与 HBeAg 及 ALT、AST 的关系[J]. 中国现代医学杂志,

2004,14(12):72-74.

[6] 白浩. 慢性乙型肝炎患者的血清 HBeAg 定量研究[J]. 肝脏,2002,7(1):69-70.

[7] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2001:350.

[8] Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49(Suppl 5):166-173.

[9] Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers; disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers[J]. Hepatology, 2010, 51(6):1933-1944.

[10] Van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues[J]. Hepatology, 2010, 51(1):73-80.

[11] 陈华根,刘冰. 规范使用“带现象”和“钩状效应”概念[J]. 中国输血杂志,2006,19(3):218.

(收稿日期:2012-10-17 修回日期:2013-02-18)