

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 07. 014

乙型病毒性肝炎患者血清 HBV DNA 与 HBeAg、HBsAg 的相关性分析

侯 玲¹, 刘 韧¹, 龙训琴¹, 邓红艳², 管 雯²

(1. 四川省成都市西区医院检验科 610071; 2. 成都大学附属医院检验科, 成都 610000)

摘 要:目的 分析乙型病毒性肝炎患者血清乙型肝炎病毒核酸(HBV DNA)与乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)的相关性。方法 选取四川省成都市西区医院 98 例乙型病毒性肝炎患者作为研究对象,以不同水平的 HBV DNA 对 HBeAg、HBsAg 进行分组,通过荧光定量聚合酶链反应技术对其血清 HBV DNA 进行检测,并通过化学发光微粒子免疫法对其血清学标志物进行检测,分析 HBV DNA 与 HBeAg、HBsAg 的相关性。结果 HBV DNA 与 HBeAg 呈显著正相关($r=0.46, P<0.05$),各组间 HBeAg 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);HBV DNA 与 HBsAg 呈显著正相关($r=0.35, P<0.05$),各组间 HBsAg 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平高于 40 U/L 时,各组间 HBV DNA 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 高水平的 HBeAg 与 HBV DNA 存在密切关系,而因 HBsAg 检测线性范围较小,尚未能够说明其与 HBV DNA 的相关性,同时血清 HBV DNA 水平较高时,乙型病毒性肝炎患者 ALT 水平较高,提示患者肝损伤的可能较为严重。

关键词:乙型病毒性肝炎; 乙型肝炎病毒核酸; 乙型肝炎病毒 e 抗原; 乙型肝炎病毒表面抗原; 相关性
中图法分类号:R512.62 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)07-0936-04

Analysis of correlation between serum HBV DNA, HBeAg and HBsAg in patients infected with Hepatitis B virus

HOU Ling¹, LIU Ren¹, LONG Xunqin¹, DENG Hongyan², GUAN Wen²

(1. Department of Clinical Laboratory, Chengdu Western Hospital, Chengdu, Sichuan 610071, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610000, China)

Abstract:Objective To analyze the correlation between serum hepatitis B virus nucleic acid(HBV DNA) and hepatitis B virus e antigen(HBeAg), hepatitis B virus surface antigen(HBsAg) in patients infected with hepatitis B virus. **Methods** A total of 98 patients infected with hepatitis B virus were selected in Chengdu Western Hospital. The serum HBV DNA was detected by fluorescence quantitative PCR technique, the serological markers were detected by CMIA method, and the correlation between HBV DNA and HBeAg, HBsAg were analyzed. **Results** There were significant differences found in HBeAg among different HBV DNA levels ($P<0.05$), and the correlation between HBV DNA and HBeAg was statistically significant ($r=0.46, P<0.05$). No significant difference of HBsAg found among different HBV DNA levels ($P>0.05$), while the relationship between HBV DNA and HBsAg was statistically significant ($r=0.35, P<0.05$). There were significant differences of HBV DNA levels among the groups when glutamate transaminase(ALT) was higher than 40 U/L. **Conclusion** There is a close relationship between high concentration of HBeAg and HBV DNA. But it can't explain the association between HBsAg and HBV DNA on account of the small linear range of HBsAg detection. Furthermore, when the serum HBV DNA level is high, and the ALT level is high in patients infected with hepatitis B virus, which suggests that the liver injury may be serious.

Key words:hepatitis B virus; hepatitis B virus nucleic acid; hepatitis B virus e antigen; hepatitis B virus surface antigen; correlation

乙型病毒性肝炎属于嗜肝 DNA 病毒科,其基因组长约 3.3 kb,是局部双链环状 DNA^[1]。根据世界卫生组织报道指出,全球约 19.8 亿乙型病毒性肝炎患者,其中约 4 亿为慢性乙型病毒性肝炎患者,每年因乙型病毒性肝炎引起肝硬化、肝衰竭及原发性肝

细胞癌死亡人数约为 102 万^[2]。乙型病毒性肝炎对全球人类的生命安全造成极大威胁,其仍是目前国内临床研究的重点课题。荧光定量聚合酶链反应(PCR)法作为常规乙型病毒性肝炎血清学检测、影像学检查及生化学检查的辅助手段,其对乙型病毒性肝

作者简介:侯玲,女,主管技师,主要从事临床生化检验方面的研究。

炎患者血清乙型肝炎病毒核酸(HBV DNA)水平的检测显得尤为重要,有助于临床用药的指导^[3-5]。为此,本研究回顾性分析四川省成都市西区医院 98 例乙型病毒性肝炎患者,通过荧光定量 PCR 法对其血清 HBV DNA 水平进行检测,并通过化学发光微粒子免疫法对其血清学标志物进行检测,分析 HBV DNA 与乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)的相关性,为临床诊治提供一定的指导意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将四川省成都市西区医院 2015 年 3 月至 2017 年 3 月收治的 98 例乙型病毒性肝炎患者作为研究对象,其中男 59 例,女 39 例,年龄 25~78 岁,平均(43.97±12.97)岁。按照 HBeAg 水平分为 HBeAg 阴性组(70 例),HBeAg 阳性组(28 例);按照 HBsAg 水平分为 HBsAg 阴性组(3 例),HBsAg 阳性组(95 例)。

1.2 方法 (1)HBV DNA:通过实时荧光定量 PCR 技术对患者血清 HBV DNA 进行检测,检测仪器购自美国 ABI 公司,试剂购自 7500 型,最低检测下限为 40 U/mL;(2)HBeAg、HBsAg:通过化学发光微粒子

免疫法对其血清学标志物(HBeAg、HBsAg)进行检测,均在全自动免疫分析仪(购自美国雅培公司,型号为 i2000SR)及其配套试剂进行检测,其中 HBeAg 高于 1.0 S/CO,HBsAg 高于 0.05 U/mL 为阳性结果。

1.3 统计学处理 数据录入 SPSS 21.0 版统计学软件进行处理分析,计量资料统计描述用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两两比较行 Wilcoxon 秩和检验,多组组间比较行 Kruslal-Wallis 秩和检验;计数资料以例或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Spearman 秩分析 HBV DNA 与 HBeAg、HBsAg 的关系,检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV DNA 与 HBeAg 的关系比较 HBeAg 阴性、阳性两组中的 HBV DNA 阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.97, P<0.01$),见表 1;HBeAg 阴性组与阳性组中的 HBV DNA 水平(对数表示)比较,差异有统计学意义($Z=3.74, P<0.01$)。相关性分析结果显示,HBV DNA 与 HBeAg 呈显著正相关($r=0.46, P<0.01$),不同水平的 HBV DNA 各组间 HBeAg 水平比较,差异有统计学意义($H=7.07, P<0.01$),见表 2。

表 1 HBV DNA 与 HBeAg 的关系比较

组别	n	HBV DNA					
		阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)	P	$M(P_{25}, P_{75})(U/mL)$	P
HBeAg 阴性组	70	27	43	61.43	<0.05	4.39(2.49,4.72)	<0.05
HBeAg 阳性组	28	3	25	89.29		6.89(5.42,8.02)	

表 2 不同水平的 HBV DNA 与 HBeAg 的关系比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

HBV DNA(U/mL)	n	HBeAg(S/CO)
<3.0	61	0.26(0.23,0.31)
3.0~5.0	8	0.33(0.30,0.39)
>5.0~7.0	17	23.06(0.34,56.04)
>7.0	12	160.12(156.24,>180.00)

2.2 HBV DNA 与 HBsAg 的关系比较 HBsAg 阴

性、阳性两组中的 HBV DNA 阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.07, P>0.05$);HBsAg 阴性组与阳性组中的 HBV DNA 水平(对数比较)比较,差异有统计学意义($Z=3.98, P<0.05$),见表 3。相关性分析结果显示,HBV DNA 与 HBsAg 呈显著正相关($r=0.35, P<0.05$),不同水平的 HBV DNA 各组间 HBsAg 水平比较,差异无统计学意义($H=0.68, P>0.05$),见表 4。

表 3 HBV DNA 与 HBsAg 的关系比较

组别	n	HBV DNA					
		阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)	P	$M(P_{25}, P_{75})(U/mL)$	P
HBsAg 阴性组	3	1	2	66.67	>0.05	2.48(1.83,3.12)	<0.05
HBsAg 阳性组	95	24	71	74.74		4.47(2.79,6.35)	

表 4 不同水平的 HBV DNA 与 HBsAg 的关系比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

HBV DNA(U/mL)	n	HBsAg(U/mL)
<1.6	29	>240.00(22.75,>240.00)
1.6~2.0	5	>240.00(47.69,>240.00)
>2.0~4.0	25	>240.00(173.81,>240.00)

续表 4 不同水平的 HBV DNA 与 HBsAg 的关系比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

HBV DNA(U/mL)	n	HBsAg(U/mL)
>4.0~6.0	17	>240.00(>240.00,>240.00)
>6.0~8.0	15	>240.00(>240.00,>240.00)
>8.0	7	>240.00(>240.00,>240.00)

2.3 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 与 HBV DNA、HBeAg、HBsAg 的相关性 根据不同水平 ALT 水平结果分析显示,ALT 水平高于 40 U/L 时,各组间

HBV DNA 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 ALT 与 HBV DNA、HBeAg、HBsAg 的相关性[$M(P_{25}, P_{75})$]

ALT(U/L)	<i>n</i>	HBV DNA(U/mL)	HBeAg(S/CO)	HBsAg(U/mL)
<7	3	1.57(1.53,3.63)	0.29(0.27,0.33)	>240.00(120.57,>240.00)
7~20	9	1.93(1.76,3.91)	0.30(0.29,0.49)	>240.00(149.68,>240.00)
>20~40	52	2.34(1.77,4.28)	0.32(0.31,0.55)	>240.00(156.98,>240.00)
>40~60	12	3.02(1.79,4.05)	0.33(0.32,1.96)	>240.00(168.24,>240.00)
>60~80	8	3.96(1.82,4.25)	0.34(0.32,2.06)	>240.00(179.03,>240.00)
>80~100	10	4.45(1.92,6.09)	0.35(0.33,3.27)	>240.00(>240.00,>240.00)
>100	4	5.78(3.59,7.29)	2.19(0.36,183.96)	>240.00(>240.00,>240.00)

3 讨 论

目前,诊断与监测乙型病毒性肝炎患者的常用手段包括血清学检查、生化学检查、影像学诊断、基因型与变异检测、HBV DNA 检测及病理性诊断^[6-7]。其中,血清标志物检测作为近几年来诊断乙型病毒性肝炎患者最为常用的指标,其能够评估人体对乙型肝炎病毒的病程转化及免疫反应过程^[8]。

HBV DNA 与 HBeAg 阳性均是 HBV 传染性 & 复制程度较高的指标。本研究发现,HBeAg 阴性组与阳性组中的 HBV DNA 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);HBeAg 阴性组与阳性组中的 HBV DNA 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,相关性分析结果显示,HBV DNA 与 HBeAg 的相关性为 0.46。相关系数偏低的原因可能与 43 例 (43.88%)患者存在 HBV DNA 阳性而 HBeAg 阴性有关。其次,以不同水平的 HBV DNA 对 HBeAg 进行分组,结果显示,各组间 HBeAg 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果提示,高水平的 HBeAg 与 HBV DNA 存在密切关系。同时,研究结果亦反映出 HBeAg 阴性表达并不代表乙型病毒性肝炎患者体内无 HBV 复制。并且,当 HBeAg 滴度较高(>180.00 S/CO)时,其与 HBV DNA 水平才具有较高的一致性,同时其与 HBV DNA 联合检测更有助于反映病毒复制程度及患者免疫反应状态^[9-10]。

相比血清标志物检测,HBV DNA 检测能够反映患者抗病毒疗效与传染性的程度^[11-12]。其中,血清 HBsAg 作为 HBV 感染的主要标志物,其在筛查与诊断乙型病毒性肝炎患者中具有较高的评估价值。血清 HBsAg 是 HBV 病毒颗粒的表面抗原,其在人体中的滴度变化幅度较大,并且其在急性感染期的患者中水平可高于 1 000 U/mL^[13]。在抗病毒治疗期间,HBV DNA 与 HBsAg 水平均较低时,无法单纯根据 HBsAg 水平来评估 HBV DNA 的水平。本研究发现,3 例 HBsAg 阴性患者中存在 2 例患者 HBV DNA 阳性表达。分析其原因,可能与 HBV S 基因变异存

在密切联系。HBV S 基因变异可引起 HBsAg 抗原位点出现较大变化,使得传统酶联免疫吸附试验试剂无法与之结合,进而引起 HBsAg 阴性的隐匿性乙型肝炎病毒感染发生,此时其与 HBV DNA 联合检测则意义重大。既往研究对 HBV DNA 与血清 HBsAg 的关系报道尚存争议^[14]。本研究发现,HBsAg 阴性组与阳性组中的 HBV DNA 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);HBsAg 阴性组与阳性组中的 HBV DNA 水平的比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示,HBV DNA 与 HBsAg 呈显著正相关,以不同水平的 HBV DNA 对 HBsAg 进行分组,结果显示,各组间 HBsAg 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果表明,虽 HBV DNA 与 HBsAg 存在一定的相关性,但从不同水平 HBV DNA 的角度上看,各组间 HBsAg 水平差异无统计学意义($P>0.05$),但因本研究 HBsAg 检测线性范围较小(<240 U/mL),尚未能够说明其与 HBV DNA 的相关性,今后仍需进一步探讨。

ALT 作为临床中评估肝功能的常用指标,其水平明显上升通常发生于急性病毒性肝炎患者,水平重度上升通常发生于慢性肝炎患者,水平轻度上升可见于肝脓肿、肝硬化活动期、心肌梗死、肝癌、心力衰竭及心肌炎等患者^[15]。本研究以 ALT 不同水平对 HBV DNA 水平进行分层,结果显示,ALT 水平高于 40 U/L 时,各组间 HBV DNA 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果表明,血清 HBV DNA 水平较高时,乙型病毒性肝炎患者 ALT 水平较高,提示患者肝损伤的可能较为严重。

综上所述,高水平的 HBeAg 与 HBV DNA 存在密切关系,而因 HBsAg 检测线性范围较小(<240 U/mL),尚未能够说明其与 HBV DNA 的相关性,同时血清 HBV DNA 水平较高时,乙型病毒性肝炎患者 ALT 水平较高,提示患者肝损伤可能较为严重。

参考文献

[1] 李金明,张瑞.常用乙型病毒性肝炎血清学标志物检测结

果报告解释及临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(4): 296-300.

[2] YAN L B, ZHU X, BAI L, et al. Mutations in basal core promoter is associated with significant fibrosis in both HBeAg positive and negative treatment-naïve chronic hepatitis B[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2017, 41(3): 296-302.

[3] CHUAYPEN N, SRIPRAPUN M, PRAIANANTATHAVORN K, et al. Kinetics of serum HBsAg and intrahepatic cccDNA during pegylated interferon therapy in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 2017, 89(1): 130-138.

[4] 林琼花. 乙型肝炎病毒前 S1 抗原与乙型肝炎标志物联合测定临床意义探讨[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(13): 1668-1669.

[5] 闵筱辉, 刘婷, 张立伐. 胸腺肽治疗低病毒载量的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的随机对照研究[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(9): 1089-1091.

[6] FERREIRA S D, CHACHÁ S G, SOUZA F F, et al. The HLA-G 14-base pair deletion allele and the deletion/deletion genotype are associated with persistent HBe antigenemia in chronic hepatitis B infection[J]. Hum Immunol, 2017, 78(2): 166-171.

[7] 叶芳丽, 张平安, 杨相升, 等. HBV 感染者血清中 HBeAg, HBeAb 与 Pre-S1 抗原的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(5): 45-46.

[8] PARK Y M, LEE S G. Clinical features of HBsAg sero-clearance in hepatitis B virus carriers in South Korea: A retrospective longitudinal study[J]. World J Gastroen-

terol, 2016, 22(44): 9836-9843.

[9] 王娜, 张淑艳. 乙型病毒性肝炎 5 项检测结果与 HBV-DNA 的关系及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(2): 256-258.

[10] CHIEN T L, WANG J H, KEE K M, et al. Factors predicting HBsAg seroclearance and alanine transaminase elevation in HBeAg-Negative hepatitis B Virus-Infected patients with persistently normal liver function[J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0166543.

[11] 黄永珍. 乙型病毒性肝炎患者的血清标志物检验结果分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(11): 1374-1375.

[12] 韩建委, 刘海雄. HBsAg 阳性乙型病毒性肝炎患者 HBsAg, HBeAg 定量值和 HBV-DNA 分析[J]. 现代实用医学, 2014, 26(5): 591-592.

[13] 明翠玲, 李娅. 乙型肝炎 PreS1Ag 表达与 HBV-DNA、HBeAg 相关性研究[J]. 中外医学研究, 2016, 14(29): 56-57.

[14] SHEN T, WU W M, DU W H, et al. Positive association between serum apolipoprotein M levels and hepatitis B virus DNA load in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Lipids Health Dis, 2016, 15(1): 210.

[15] CHUAYPEN N, SRIPRAPUN M, PRAIANANTATHAVORN K, et al. Kinetics of serum HBsAg and intrahepatic cccDNA during pegylated interferon therapy in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 2017, 89(1): 130-138.

(收稿日期: 2017-09-14 修回日期: 2017-11-12)

(上接第 935 页)

参考文献

[1] 陈慧. 腹腔镜手术联合促性腺激素释放激素激动剂治疗卵巢巧克力囊肿的疗效及对卵巢功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 20(8): 2214-2216.

[2] 张萍, 薛秀华, 李锦行. 促性腺激素释放激素激动剂对宫颈癌术后辅助化疗患者卵巢功能的保护作用[J]. 山东医药, 2015, 34(12): 36-37.

[3] 余蓉, 赵军招, 肖仕全, 等. 早卵泡期促性腺激素释放激素激动剂降调节联合人绝经期促性腺激素在卵巢储备功能低下者促排卵中应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 9(23): 1033-1038.

[4] 彭萍, 杨冬梓, 郑澄宇, 等. 促性腺激素释放激素激动剂在化疗患者卵巢功能保护中应用的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 2(11): 139-141.

[5] 蒋凤艳, 张晴晴, 曾健. 促性腺激素释放激素激动剂对乳腺癌术后辅助化疗患者卵巢的保护作用[J]. 山东医药, 2013, 8(25): 16-18.

[6] MUNSTER P N, MOORE A P, ISMAIL-KHAN R, et al. Randomized trial using Gonadotropin-Releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (Neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer[J].

J Clin Oncol, 2012, 30(5): 533-538.

[7] 张晴晴, 蒋凤艳. 促性腺激素释放激素激动剂在女性患者中的临床应用进展[J]. 医学综述, 2013, 15(28): 2710-2712.

[8] FORREST J, PRESUTTI J, DAVIDSON M, et al. A dosimetric planning study comparing intensity-modulated radiotherapy with four-field conformal pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervical carcinoma[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24(4): e63-e70.

[9] KOH W J, GREER B E, ABU-RUSTUM N R, et al. Cervical cancer, version 2. 2015[J]. J Nat Compr Canc Netw, 2015, 13(4): 395-404.

[10] 罗珊, 李尚为, 马黔红, 等. 长方案中短效促性腺激素释放激素激动剂使用时间对临床结局的影响[J]. 华西医学, 2014, 6(32): 1082-1085.

[11] POTOLOG-NAHARI P C, FISHMAN A, COHEN I. Protection of ovarian function and fertility using a combination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist during cancer treatment in young females[J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 23(5): 290-294.

(收稿日期: 2017-09-08 修回日期: 2017-11-05)