

以改善心情、减轻心理负担、积极配合护理人员,从而提升护理效果^[11]。本次凝神圈的全体圈员常围绕降低本科患者口服药漏服这一主题相聚在一起,进行深入分析及充分探讨,圈员们对于如何发现问题、解决问题、措施落实后的反馈得到了一定的提高,全体成员收获最大的是在开展 QCC 的同时,不断整改、不断学习,最终 QCC 的结果圆满,让每一个成员自身素质提高、服务水平提高、口服药专业知识得以提升,提高了团队凝聚力,提高了护患之间、护护之间的沟通技巧。

参考文献

- [1] 易良英,陈燕华. 品管圈活动在降低湿包发生率中的应用研究[J]. 中国实用护理杂志, 2016, 32(s1): 171-172.
- [2] 张幸国. 医院品管圈辅导手册[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 2-3.
- [3] 何芳,胡素勤,张玲莉,等. 品管圈活动在安全服用口服药中的应用[J]. 当代护士, 2016(12): 186-188.
- [4] 刘洁,王斐. 品管圈在神经外科基础护理持续质量改进中

的应用效果评价[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(1): 166-167.

- [5] 武惠英. 品管圈在住院患者口服药管理中的应用[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(9): 1378-1380.
- [6] 邓俊,王晓月,程海丹,等. 品管圈培训者培训模式在品管圈活动培训中的应用效果[J]. 中华现代护理, 2016, 22(25): 3661-3663.
- [7] 艾薇,李翠琼,王永红. 品管圈活动在提高疑虑患者口服药物依从性中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2016, 22(19): 115-116.
- [8] 王文文,苏丽丹,陈海燕. 品管圈活动在口服药安全管理中的应用[J]. 护理管理杂志, 2014, 14(5): 358-360.
- [9] 赵庆华,肖明朝,刘捷,等. 品管圈在护理质量管理中的应用现状[J]. 护理学杂志, 2014, 29(6): 94-96.
- [10] 张丽华,顾志娥. 品管圈在降低神经内科患者跌倒例次中的应用[J]. 国际护理学杂志, 2017, 36(2): 248-250.
- [11] 沈冬梅. 品管圈在持续改进护理质量管理中的应用效果观察[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(1): 155-156.

(收稿日期:2017-11-26 修回日期:2018-02-23)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 14. 037

乙型肝炎患者前 S1 及前 S2 抗原与 HBV-DNA 的检测结果的相关性分析

赵娅南¹, 肖霞²

(1. 北京市大兴区中西医结合医院检验科 100076; 2. 吉林大学第二医院检验科, 长春 130041)

摘要:目的 探讨乙型肝炎病毒标志物前 S1 抗原(PreS1)、前 S2 抗原(PreS2)与乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)间相关性。方法 选择慢性乙型肝炎患者 436 例为研究对象,收集血清标本,使用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 PreS1、PreS2 和乙型肝炎 5 项定性指标,实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)法检测 HBV-DNA;分析 PreS1 及 PreS2 和患者 HBV-DNA 相关性及其检出率情况。结果 不同感染模式下 PreS1、PreS2 和 HBV-DNA 检测的结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。PreS1 及 PreS2 在 HBV-DNA 阳性患者中检出率均高于阴性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),PreS1、PreS2 和 HBV-DNA 存在正相关($r = 0.289, 0.330$);随着 HBV-DNA 拷贝数增加,PreS1 及 PreS1 阳性率随之升高。HBeAg 检测阳性患者中 HBV-DNA、PreS1 及 PreS2 检出率明显高于 HBeAg 检测阴性患者($P < 0.05$);PreS1、PreS2 联合检测均为阳性患者中的 HBV-DNA 检出率高于单独 PreS2 阳性患者中 HBV-DNA 检出率,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PreS1、PreS2 和 HBV-DNA 存在明显相关性,可作为判断 HBV 病毒复制与感染的重要指标。

关键词:乙型肝炎病毒; 前 S1 抗原; 前 S2 抗原; 基因检测

中图分类号:R512.6+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)14-2141-03

乙型肝炎常规的 5 项检测是目前临床对乙型肝炎的主要诊断手段,可从不同的角度反映乙型肝炎病毒(HBV)感染情况,但在评估患者治疗效果和病毒的复制情况等方面仍存在局限^[1]。HBV-DNA 为双链的 DNA,它可分成短正链(S)与长负链(L)两个股,S 区为 L 链其中的一个读码区,其又分成 S、S1 和 S2 共 3 个区域,其中前 S1 抗原(PreS1)为 S1 区域内 109~118 个氨基酸,前 S2 抗原(PreS2)为 S2 区域内 56 个氨基酸^[2]。PreS1 和 PreS2 作为血清标志物已在临床上被广泛使用,其检测一般使用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法。当前,关于 PreS1 与 PreS2 的

相关研究较多,但关于 HBV-DNA 和 PreS、PreS2 相关性报道却较少,其联合检测是否比单项检测更具临床意义,这一问题也尚无定论,故本研究对 PreS1 及 PreS2 进行单项和联合检测,并分别比较和 HBV-DNA 的关联情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以北京市大兴区中西医结合医院 2015 年 4 年至 2017 年 4 月收治的 436 例慢性乙型肝炎患者为研究对象,其中女 203 例,平均(45.2±10.8)岁;男 233 例,平均(46.8±9.2)岁。所有患者均符合《慢性乙型肝炎的防治指南》中慢性乙型肝炎

诊断标准^[3]。

1.2 仪器与试剂 PCR检测仪由厦门安普利公司生产,型号为 Genelight 9800 型。PreS1 试剂盒由上海科华生物公司生产,生产批号为 20150204-20160702; PreS2 试剂盒由北京贝尔生物公司生产,生产批号为 20150107-20160902。

1.3 方法 清晨收集所有研究对象空腹静脉血清标本,采用 ELISA 法检测 PreS1、PreS2,并进行乙型肝炎 5 项定性检测;荧光定量的 PCR 法检测 HBV-DNA。当 HBV-DNA < 500 copies/mL 判定为阴性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。HBV-DNA 与 PreS1、PreS2 的相关性使用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同感染模式下乙型肝炎感染情况 不同感染模式下 PreS1、PreS2 和 HBV-DNA 检测的结果差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同感染模式下乙型肝炎感染患者 PreS1 及 PreS2 和 HBV-DNA 检测情况比较[n(%)]

感染模式	n	HBV-DNA	PreS1	PreS2
表面抗原阳性	141	62(43.97)	74(52.48)	64(45.39)
小三阳	163	77(47.24)	88(53.99)	75(46.01)
大三阳	132	131(99.24)	129(98.47)	125(94.70)
χ^2		4.125	5.619	5.664
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05

注:大三阳为表面抗原、e 抗原、核心抗体阳性;小三阳为表面抗原、e 抗体、核心抗体阳性

2.2 HBV-DNA 与 PreS1、PreS2 的关系 436 例患者 HBV-DNA 阴性共 166 例,阳性 270 例,PreS1 及 PreS2 在 HBV-DNA 阳性患者中检出率均高于阴性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);PreS1、PreS2 和 HBV-DNA 呈正相关($r = 0.289, 0.330$);随着 HBV-DNA 拷贝数增加,PreS1 及 PreS1 阳性率随之升高。见表 2。

表 2 HBV-DNA 的载量与 PreS1、PreS2 关系[n(%)]

拷贝数量(copies/mL)	n	PreS1	PreS2
$10^6 \sim 10^9$	84	40(47.62)*	71(84.52)*
$10^3 \sim <10^6$	116	35(30.17)*	97(83.62)*
$500 \sim <10^3$	39	9(23.08)*	28(71.79)*
0~500	197	18(9.14)	132(67.01)*
χ^2		38.104	20.704
<i>P</i>		<0.05	<0.05

注:与 0~500 copies/mL 组比较,* $P < 0.05$

2.3 HBV-DNA、PreS1 及 PreS2 与乙型肝炎 e 抗原关系 436 例患者中乙型肝炎 e 抗原阴性 352 例,阳性 84 例,乙型肝炎 e 抗原阳性患者 HBV-DNA、

PreS1 及 PreS2 检出率均明显高于乙型肝炎 e 抗原阴性患者检出率,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 HBV-DNA、PreS1 及 PreS2 与乙型肝炎 e 抗原关系(n)

乙型肝炎 e 抗原	n	HBV-DNA		PreS1		PreS2	
		-	+	-	+	-	+
-	352	193	159	311	41	93	259
+	84	4	80	23	61	15	69
χ^2		94.051		23.584		81.053	
<i>P</i>		<0.05		<0.05		<0.05	

2.4 PreS1 及 PreS2 在患者中 HBV-DNA 检测情况 单独 PreS1 检测阳性 172 例,单独 PreS2 检测阳性 146 例,两者联合检测均为阳性 118 例。两者联合检测均为阳性的患者 HBV-DNA 阳性检出率 [83.90%(99/118)] 明显高于单独 PreS2 检测阳性的 HBV-DNA 阳性检出率,差异有统计学意义($P < 0.05$);略高于单独 PreS1 检测 [80.81%(139/172)],但差异无统计学意义($P > 0.05$);单独 PreS1 检测阳性中 HBV-DNA 阳性检出率高于单独 PreS2 检测 [58.22%(85/146)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

临床对乙型肝炎的诊断主要检测项目为 HBV 血清学标志物,它们在乙型肝炎诊断治疗、转化及预后的评估等方面有重要的影响。伴随着实验诊断学、生物学和免疫学等学科研究领域的不断深入,以及对 HBV 标志物研究的发展与完善,PreS1 与 PreS2 受到越来越多的关注^[4]。

HBV 的核心抗原中可溶性的成分为乙型肝炎 e 抗原,它和 HBV-DNA 与 DNA P 区的联系比较紧密,主要用来判别 HBV 的感染、传染性和复制情况。由 DNA 负链中 S 区域内前 S1、S2 基因与 S 抗原及 PreS1、PreS2 组成了乙型肝炎病毒衣壳的蛋白。HBV 主要通过黏附在 PreS1 内肝细胞膜的受体而进入到肝细胞,故后者在患者的免疫应答与肝细胞的感染等方面有着重要影响^[5]。在患者感染的周期内,直到病程转归,PreS1 均可以对宿主体液的免疫情况进行反映。PreS1 不但可以显示体内的病毒复制情况,还可以显示出病毒传染性强弱与复制繁殖的能力,反映出患者肝脏病理的进程。此外,检测 PreS1 还能够避免患者体内肝细胞基因与 HBV 结合后难以在血清中检测的局限^[6]。近年来,有研究显示 PreS2 对 HBV 吸附肝细胞有间接的介导作用,PreS2 是血清内清蛋白受体所处位置,HBV 要经过血清内聚合清蛋白的介导才能黏附到肝细胞的表层,所以提出了病毒增值和 PreS2 有联系^[7]。

本文研究显示,不同感染模式下 PreS1、PreS2 和

HBV-DNA 检测的结果差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但大三阳的检出率高于其他检测方式。436 例患者中,PreS1 及 PreS1 在 HBV-DNA 阳性患者中的检出率高于 HBV-DNA 阴性患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明判别病毒的复制方面 HBV-DNA 的检测要好于 PreS1 和 PreS1。HBV-DNA、PreS1 及 PreS2 在乙型肝炎 e 抗原阳性组中检出率高于阴性组,这和当前多数的研究一致^[8-10]。患者血清内乙型肝炎 e 抗原由阳性到阴性转变过程中,病毒复制情况逐步降低,PreS1 及 PreS2 表达量也对应降低,说明 PreS1 及 PreS2 可作为评判病毒复制与感染指标。在实际工作中,通常把乙型肝炎 e 抗原由阳性到阴性的转化当做检测患者疗效标准,而研究中发现乙型肝炎 e 抗原与 PreS1 和 PreS1 有伴随的关系,那么 PreS1 及 PreS2 由阳到阴,也有同样意义,在判断患者疗效和预后等方面有重要价值^[8-10]。KINKERT 等^[11]的研究显示,急性的感染患者当中乙型肝炎 e 抗原和 PreS1 同时出现与消失,所以 PreS1 有助于乙型肝炎患者前期的诊断,还可作为 HBV 传染性与复制的检测指标。很多相关研究显示,PreS2 可作为 HBV 病毒复制、感染严重性的检测指标。在乙型肝炎患者体内,若 PreS2 表现为持续性阳性则说明有慢性的肝炎活动,如果 PreS2 检测为较低的滴度,则说明乙型肝炎 e 抗原消失,体内有乙型肝炎 e 抗体的产生。另外,在乙型肝炎 e 抗原阳性患者中,仍有患者未检测出的 PreS1 和 PreS2,这可能是由于 PreS1 和 PreS2 前 S 区域内有较为复杂拓扑的结构,导致前 S 的试剂盒灵敏度降低^[12]。同样 HBV-DNA 也有未检测出现象,这可能是由于标本内有 TaqDNA 的聚合酶抑制剂存在,或者 HBV 发生了基因突变。同样,在乙型肝炎 e 抗原的阴性组内,HBV-DNA、PreS2 及 PreS1 也能够被检测出来,提示乙型肝炎 e 抗原为阴性也不能够把病毒的感染与复制情况排除,出现此类情况可能和乙型肝炎病毒的基因结合或突变有联系;部分急性的乙型肝炎患者乙型肝炎 e 抗原在治疗后的血清内发生了转变,但实际机体没有完全抑制病毒的复制;还有一个因素是检测乙型肝炎 e 抗原“窗口期”现象,乙型肝炎潜伏的末期一般会出现乙型肝炎 e 抗原,而急性感染发生时,乙型肝炎 e 抗原没有及时地进行表达,所以在检测中未能发现。有研究报道显示,患者在进行抗病毒的治疗以后,部分慢性乙型肝炎患者血清内发生了乙型肝炎 e 抗原的转变,e 抗体出现,但对患者 HBV-DNA 进行 PCR 的检测时仍能检测出阳性,说明患者体内的乙型肝炎病毒依然存在复制的活跃情况^[13]。

综上所述,PreS1、PreS2 和 HBV-DNA 存在明显相关性,可作为判断 HBV 病毒复制与感染的重要指标。在没有条件进行 HBV-DNA 的定量或定性检测

的基层医院,可以通过对 PreS1 和 PreS2 的检测来弥补。

参考文献

- [1] SHOUVAL D,ROGGENDORF H,ROGGENDORF M. Enhanced immune response to hepatitis B vaccination through immunization with a Pre-S1/Pre-S2/S vaccine [J]. *Med Microbiol Immun*,2015,204(1):57-59.
- [2] JIN H K,GRIPON P,BOUEZZEDINE F,et al. Enhanced humanization and affinity maturation of neutralizing anti-hepatitis B virus preS1 antibody based on antigen-antibody complex structure[J]. *FEBS Letters*,2015,589(2):193-200.
- [3] 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2016,19(3):1-19.
- [4] 秦雅群,李晓东,廖昊,等. 慢性 HBV 感染者不同病程阶段 HBV 前 S 基因缺失突变的比较分析[J]. *传染病信息*,2015,28(2):79-82.
- [5] COPPOLA N,ONORATO L,MINICHINI C,et al. Clinical significance of hepatitis B surface antigen mutants[J]. *World J Hepat*,2015,7(27):2729-2739.
- [6] 蔡群,张亚飞,李鸿宾,等. 慢性乙型肝炎患者肝组织内 HBcAg 表达的临床研究[J]. *安徽医学*,2016,37(12):1477-1479.
- [7] 周红波,周美英. 乙型肝炎 HBeAg 阴性患者前 S1 抗原与 HBV-DNA 定量检测的相关性探讨[J]. *实验与检验医学*,2012,30(3):312-314.
- [8] 李忠东. 抗结核方案联合抗病毒方案治疗肺结核合并 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎病毒携带患者的临床效果[J]. *中国全科医学*,2016,114(12):183-185.
- [9] 叶琳,胡波,张鹏艳,等. 含 PreS1、PreS2 和 S 抗原的重组乙型肝炎疫苗辅以不同佐剂在 HBV 转基因小鼠中的免疫原性[J]. *国际生物制品学杂志*,2017,40(3):45.
- [10] HU S,JIANG L B,ZOU X J,et al. Hepatitis B virus up-regulates host expression of α -1,2-mannosidases via the PPAR α pathway[J]. *World J Gastro*,2016,22(43):9534-9543.
- [11] KLINKERT M Q,THEILMANN L,PFSAFF E,et al. Pre-S1 antigens and antibodies early in the course of acute hepatitis B virus infection. [J]. *J Virology*,1986,58(2):522-525.
- [12] GERLICH W H. Prophylactic vaccination against hepatitis B: achievements, challenges and perspectives[J]. *Med Microb Immun*,2015,204(1):39-55.
- [13] NAFA S,AHMED S,TAVAN D,et al. Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2000,32(5):1078-1088.