

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.020

HBsAg 与尿液中 HBV-DNA 的相关性及联合检测对 HBV-GN 患者诊断效果的研究

郭燕姝, 许海涛, 吴西丽

(广东省深圳市光明新区人民医院检验科 518106)

摘要:目的 探索乙型肝炎表面抗原(HBsAg)定量检测与尿液中乙型肝炎病毒(HBV)DNA(HBV-DNA)的相关性及联合检测对 HBV 相关肾性炎(HBV-GN)的诊断效果。方法 回顾性分析 2016 年 6 月至 2017 年 12 月就治于该院肾内科及感染科的肾炎患者 110 例,其中 HBV-GN 组 60 例,非 HBV 相关肾性炎(Non-HBV-GN)组 50 例。采用发光法检测患者 HBsAg 及 HBV e 抗原(HBeAg),采用荧光定量多聚酶链式反应(PCR)技术检测患者尿液中的 HBV-DNA 拷贝数,对比分析两组患者乙型肝炎标志物的差异;用 Spearman 相关系数分析 HBV-GN 组患者 HBsAg 水平与尿液 HBV-DNA 拷贝数的相关性;采用 SPSS22.0 作受试者工作特征曲线(ROC 曲线),评价 HBsAg 定量、尿液 HBV-DNA 检测及联合检测对 HBV-GN 的诊断效果。结果 HBV-GN 组以膜性肾病为主(51.7%);而 Non-HBV-GN 组以毛细血管内增生性肾炎为主(30.0%),两组的肾炎病理分型构成比差异有统计学意义($P<0.05$)。HBV-GN 组血清 HBsAg、HBeAg 及尿液 HBV-DNA 的定量和定性检测均高于 Non-HBV-GN 组(均 $P<0.05$),其中血清 HBsAg 定量、尿液 HBV-DNA 的定量和定性检测差异有统计学意义($P<0.05$)。HBeAg(+)患者的 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 拷贝水平有相关性($r=0.718, P<0.05$);HBeAg(-)患者亦有相关性($r=0.314, P<0.05$)。HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 拷贝水平联合检测的灵敏度为 0.79,特异度为 0.78,均优于单一检测,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 乙型肝炎患者 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 拷贝水平相关性强,二者联合检测对诊断 HBV-GN 具有重要价值。

关键词: HBsAg 定量; 尿液 HBV-DNA; HBV 相关肾炎; 诊断效果

中图法分类号: R446.12

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)22-3394-04

Diagnostic value of HBsAg quantitation and urine HBV-DNA combined detection on HBV-associated nephritis in patients with hepatitis B

GUO Yanni, XU Haitao, WU Xili

(Department of Clinical Laboratory, Guangming District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518106, China)

Abstract: **Objective** To explore the correlation between quantitative detection of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and HBV-DNA in urine and to explore the diagnostic value of combined testing of the two in the diagnosis of hepatitis B virus-related nephritis (HBV-GN). **Methods** A retrospective analysis of 110 patients with nephritis treated in our Department of Nephrology and Infectious Diseases between June 2016 and December 2017, 60 patients in the HBV-GN group and 50 patients in the non-HBV-related nephritis group example. HBsAg and hepatitis B e antigen (HBeAg) were detected by luminescent technique, and the HBV-DNA copy number in serum and urine of patients was detected by using fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR). The differences of HBV markers between the two groups were analyzed. Spearman's correlation coefficient was used to analyze the correlation between HBsAg level and HBV DNA copy number in HBV-GN group. Using SPSS19.0 as receiver operating characteristic curve (ROC curve). This evaluation of HBsAg quantitative detection, urine HBV-DNA and the combination of the two diagnosis of HBV-GN. **Results**

The majority of membranous nephritis was found in HBV-GN group, accounting for 51.7%, while the non-HBV-GN group was mainly capillary proliferative nephritis, accounting for 30.0%. There were significant differences in pathological types of nephritis between the two groups ($P<0.05$); the quantitative and qualitative detection of serum HBsAg, serum HBeAg and urinary HBV-DNA in patients with HBV-GN were higher

than those in patients with Non-HBV-GN (all $P<0.05$). Serum HBsAg, urinary HBV-DNA, HBeAg (+) patients; HBsAg quantitative and urine HBV-DNA copy level correlation ($r=0.718, P<0.05$); HBeAg (-) patients; ($r=0.314, P<0.05$); HBsAg quantitative and urine HBV-DNA copy level combined test sensitivity of 0.79, specificity of 0.78, were better than a single test, statistically significant differences (P all <0.05).

Conclusion HBsAg in patients with hepatitis B is highly correlated with urine HBV-DNA, and the combined test results are of great value in the diagnosis of HBV-GN and can be used as one of the diagnostic criteria for diagnosing HBV-GN.

Key words: HBsAg quantitation; urine HBV-DNA; HBV-associated nephritis; diagnostic efficacy

乙型肝炎病毒(HBV)感染率非常高,据报道目前全球有感染者近 20 亿,其中慢性乙型肝炎约 3.5 亿,我国 HBV 人群携带率达 15% 以上,现有乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性者约 9 300 万,每年新发感染者 10 万例^[1]。HBV 感染会导致肝脏病变及多种肝外病变,严重危害患者健康。HBV 相关性肾炎(HBV-GN)是最常见的肝外病变之一^[2-3]。尽管膜性肾病是 HBV-GN 最常见的病理分型,其进展缓慢,但有研究称近 30.0% 的患者最终会进展为末期肾病^[4]。因此,能够早期明确诊断 HBV-GN 对患者意义重大,能够为临床医生优化治疗方案提供参考并降低终末期肾病的发生率。传统的诊断标准是通过肾穿刺进行组织活检,尽管肾穿刺能够直观地发现肾小球变化,但是肾穿刺存在许多弊端^[5]。因此,临床上迫切需要一种新的 HBV-GN 诊断及指标。本文研究了 HBsAg 定量检测与尿液中 HBV-DNA 的相关性,并分析了二者联合检验对 HBV-GN 的诊断效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 6 月至 2017 年 12 月就治于本院肾内科及感染科的肾炎患者 110 例,其中男 72 例,女 38 例,年龄 26~57 岁,平均年龄(41.7 ± 4.5)岁。分为 HBV-GN 组 60 例,非 HBV 相关性肾炎(Non-HBV-GN)组 50 例。HBV-GN 的诊断标准^[6-7]:(1)血清 HBV 抗原阳性;(2)排除狼疮性肾炎、过敏性紫癜及糖尿病等疾病引发的肾小球肾炎;(3)肾切片上找到 HBV 抗原,本项为基本条件,若为阴性不能诊断 HBV-GN。排除标准:(1)存在穿刺的相对或者绝对禁忌证者;(2)病案缺失者。所有病例患者或其直系亲属签署知情同意书,并通过医院伦理委员会审批。两组患者的年龄、性别、病程及临床表现等基本资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 病理诊断 两组患者均在 B 超定位下行经皮肾穿刺,由两名本院病理科副主任医师协商做出病理诊断,若存在争议,则由 1 名病理科主任医师做出最

终诊断。标本处理:用生理盐水浸湿小块纱布,至手刚好拧不出水来为佳,标本放入纱布后,一并放入空小瓶中,放入冰盒中送检^[8]。

1.2.2 乙型肝炎标志物检测 采用发光法测定患者 HBsAg 及 HBeAg,发光试剂盒购自强生生物技术有限公司^[9-10]。所用仪器亦为强生 Vitros 5600 生化仪。

表 1 两组患者的一般资料				
项目	HBV-GN 组 ($n=60$)	Non-HBV-GN 组($n=50$)	χ^2/t	P
性别(男/女, n/n)	39/21	33/17	0.493	0.564
平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	42.2 $\pm$ 6.3	39.6 $\pm$ 5.8	2.234	0.028
病程($\bar{x}\pm s$,年)	4.1 $\pm$ 2.2	3.8 $\pm$ 1.8	0.772	0.442
临床表现[n (%)]				
肾炎综合征	28(46.7)	22(44.0)	0.961	0.811
肾病综合征	22(36.7)	17(34.0)		
单纯性血尿	6(10.0)	5(10.0)		
肾功能不全	4(6.7)	6(12.0)		

1.2.3 尿液 HBV-DNA 检测 收集患者中段晨尿 15 mL,3 000 r/min 离心 10 min,采用购自广州中山大学达安基因股份有限公司的 DNA 提取试剂盒提取患者尿液中的 HBV-DNA,用 PCR 技术定量检测患者尿液中的 HBV-DNA,采用美国 ABI7500 PCR 仪进行检测。PCR 反应条件:93 ℃ 下 2 min,93 ℃ 45 s→55 ℃ 60 s→10 个循环,93 ℃ 30 s→55 ℃ 45 s→30 个循环。阳性界定:尿液 HBV-DNA 载量 ≥ 100 copy/mL^[11]。

1.2.4 受试者工作特征曲线(ROC 曲线) ROC 曲线又称为感受性曲线,以灵敏度为纵坐标,(1-特异度)为横坐标。ROC 曲线越靠近左上角,该诊断方法的准确性就越高,比较各种诊断方法的 ROC 曲线下的面积(AUC),AUC 最大的即为最优的诊断方法^[12]。约登指数=灵敏度+特异度-1,是评价筛查试验真实性的方法,表示发现真正的患者与非患者的总能力。指数越大说明筛查实验的效果越好,真实性越大^[13]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分

析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$;相关性分析采用 Spearman 相关系数分析;ROC 曲线比较不同诊断方法的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者肾炎病理分型的比较 HBV-GN 组以膜性肾病为主(51.7%);而 Non-HBV-GN 组以毛细血管内增生性肾炎为主(30.0%),两组患者的肾炎病理分型差异有统计学意义($\chi^2=12.309, P<0.05$),见表 2。

2.2 两组患者的乙型肝炎标志物检测结果比较 HBV-GN 组患者的血清 HBsAg、血清 HBeAg 及尿液 HBV-DNA 的定量和定性检测均高于 Non-HBV-GN 组(均 $P<0.05$),其中血清 HBsAg 定量、尿液

HBV-DNA 的定量和定性差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 HBV-GN 组 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 的相关性分析 HBeAg 阳性患者的 HBsAg 定量及尿液 HBV-DNA 拷贝数均显著高于 HBeAg 阴性患者($P<0.05$);HBeAg 阳性、阴性患者 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 拷贝水平均有相关性($r=0.718, 0.314, P<0.05$),见表 4。

表 2 两组患者肾炎的病理分型结果[n(%)]

组别	<i>n</i>	膜性 肾病	膜增生 性肾炎	系膜增生 性肾炎	毛细血管内 增生性肾炎
HBV-GN 组	60	31(51.7)	12(20.0)	10(16.7)	8(13.3)
Non-HBV-GN 组	50	10(20.0)	12(24.0)	13(26.0)	15(30.0)

表 3 两组患者乙型肝炎标志物检测结果比较

标志物	HBV-GN 组(<i>n</i> =60)	Non-HBV-GN 组(<i>n</i> =50)	χ^2/t	<i>P</i>
血清 HBsAg(+)[<i>n</i> (%)]	35(58.3)	13(26.0)	11.593	0.001
血清 HBeAg(+)[<i>n</i> (%)]	13(21.7)	3(6.0)	5.064	0.030
HBsAg lg($\bar{x} \pm s$, IU/mL)	3.42 $\pm$ 0.48	2.53 $\pm$ 0.74	5.838	0.000
HBeAg lg($\bar{x} \pm s$, IU/mL)	1.26 $\pm$ 0.37	1.09 $\pm$ 0.41	2.284	0.024
尿液 HBV-DNA(+)[<i>n</i> (%)]	18(30.0)	0(0)	17.935	0.000
尿液 HBV-DNA lg($\bar{x} \pm s$, copy/mL)	3.89 $\pm$ 0.91	0	—	—

注:—表示无数据

表 4 HBV-GN 组 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 的相关性分析

HBeAg	<i>n</i>	HBsAg lg(IU/mL)	尿液 HBV-DNA lg(copy/mL)	<i>r</i>	<i>P</i>
阳性	35	3.94 $\pm$ 0.61	7.36 $\pm$ 1.41	0.718	0.002
阴性	25	2.57 $\pm$ 0.56	4.72 $\pm$ 0.98	0.314	0.026
<i>t</i>		8.870	8.064		
<i>P</i>		0.000	0.000		

2.4 HBsAg 定量、尿液 HBV-DNA 及二者联合检测诊断 HBV-GN 的 ROC 曲线分析 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 联合检测诊断的灵敏度和特异度最高的,其次是尿液 HBV-DNA 检验,最差的是 HBsAg 定量检测,见图 1 及表 4。

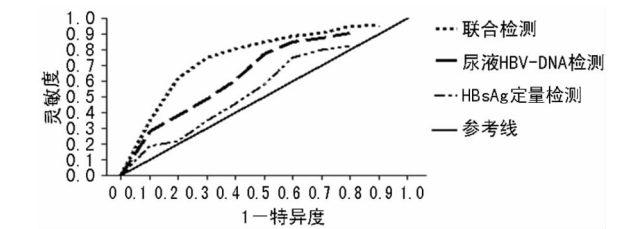


图 1 ROC 曲线

2.5 HBsAg 定量、尿液 HBV-DNA 及二者联合检测对 HBV-GN 的诊断效能 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 检测相比,灵敏度及特异度差异均无统计学意义($P>0.05$);联合检测的灵敏度及特异度均优于 HBsAg 定量和尿液 HBV-DNA 单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 对 HBV-GN 的诊断效能分析

检测方式	灵敏度	特异度	AUC	约登指数
HBsAg 定量	0.58 Δ	0.59 Δ	0.59	0.17
尿液 HBV-DNA	0.64 $\square$	0.63 $\square$	0.62	0.27
联合检测	0.79	0.78	0.84	0.57

注:与联合检测相比, $\Delta P<0.05, \square P<0.05$

3 讨 论

HBV 感染已经成为全球面临的严重公共卫生问题,据 GANEM 等^[14]报道,全球约有 20 亿人感染过 HBV,每年有近 100 万人死于感染 HBV 后导致的肝衰竭及肝硬化等相关疾病。然而 HBV 感染可累及患者多个器官,对肾脏等也会产生严重损害。早在 20 世纪 70 年代,COMBES 等就发现 HBV 感染和肾小球疾病的关系^[15]。膜性肾病是最常见的病理分型,本研究中膜性肾病占 51.7%,与潘楚瑛等^[16]研究报道

的 50.0% 接近。HBV-GN 患者可有血尿、水肿、高血压及低蛋白血症等肾炎表现或者是肾病综合征表现,但患者症状不典型,病情多变,肾炎表现与肾病表现可互相转变,无一定规律可循,再加上 HBV-GN 的发病机制目前仍不明确,使得 HBV-GN 的诊断变得复杂。

有研究表明,循环免疫复合物沉积或者肾组织与 HBV 相关抗体形成原位免疫复合物可能是 HBV-GN 的发病机制,而且有学者用 South blot 和 PCR 在肾脏组织中检测到了 HBV 环状 DNA 分子 (HBV CCCDNA)^[17]。HBV CCCDNA 是 HBV 基因组进入机体细胞核后以长链为模版,短链延长之后形成的;以 HBV CCCDNA 为转录模版,再翻译出包括 HBsAg 在内的各种病毒蛋白。本研究中,HBV-GN 组血清 HBsAg、血清 HBeAg 及尿液 HBV-DNA 的定量和定性检测高于 Non-HBV-GN 组,其中以血清 HBsAg 定量、尿液 HBV-DNA 的定量和定性检测差异最为显著,结果提示乙型肝炎血清标志物对 HBV-GN 的诊断仍具有重要作用。考虑到血清 HBV-DNA 阳性能精确、直接地衡量 HBV 的复制,因此,本研究推测患者尿液 HBV-DNA 阳性及 HBsAg 检测对诊断 HBV-GN 及进一步了解该疾病的发病机制有一定价值。

本研究评估了 HBeAg 阳性患者的 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 拷贝水平的相关性 ($r=0.718$, $P<0.05$),而 HBeAg 阴性患者的 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 拷贝水平的相关性检测 ($r=0.314$, $P<0.05$),尽管相关性不如 HBeAg 阳性患者显著,但仍能提示 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 拷贝水平具有很高的一致性。本研究结果与余雪平等^[18]的研究结果相似,但也有学者报道 HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 拷贝水平无明显相关性^[19]。原因可能是患者处于不同的 HBV 感染后的疾病分期,机体内 HBsAg 表达水平不尽相同,HBV-DNA 复制能力存在差异;也有可能是分组标准和所用试剂的灵敏度不同所致。

ROC 分析 3 种诊断方式的效能,结果显示 HBsAg 定量检测的灵敏度为 0.58,特异度为 0.59;尿液中 HBV-DNA 检验的灵敏度为 0.64,特异度为 0.63;联合检测灵敏度为 0.79,特异度为 0.78,联合检测显著优于单一检测,原因可能是 HBV-DNA 某些区段存在突变。本研究中仅检测了肾组织的 HBsAg,而 HBV 感染人体后形成的循环免疫复合物包括了 HBsAg、HBeAg 及 HBV 核心抗原 (HBcAg) 的抗原抗体复合物,相对分子质量较低的 HBeAg 免疫复合物能经肾小球滤过并沉积在内皮下,使得 HBsAg 定量诊断 HBV-GN 的假阴性增高;也有可能是病理诊断标

准是 1989 年我国学者制订的 HBV-GN 诊断标准,其中肾组织中检测到 HBV 抗原是基本条件,但是最近有研究称 HBV 沉积与病变并无直接关系,免疫复合物的沉积才是密切相关的,而 HBV 抗原沉积在肾小球后不一定引起异常免疫反应并产生大量免疫复合物沉积,因而参照此诊断标准会使阳性率升高^[17]。因此,研究结果尽管提示联合检测诊断 HBV-GN 的灵敏度和特异度均未达到 90.0%,但仍可以考虑将 HBsAg 定量联合尿液 HBV-DNA 检测作为 HBV-GN 的诊断的重要参考。而且笔者考虑为了有效降低诊断的假阴性及假阳性,可在后续的研究中分析尿液 HBV-DNA、HBsAg 定量、HBeAg 定量等多个指标的相关性并探索其联合检测的诊断效能。

综上所述,HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 拷贝水平有很好的 consistency,二者的检验信息可以互补,HBsAg 定量与尿液 HBV-DNA 联合检测的结果可作为 HBV-GN 诊断的重要参考。

参考文献

- [1] 张先梅. 慢性肝炎患者乙型肝炎病毒感染流行病学分析[J]. 河北医药, 2016, 38(11): 1717-1719.
- [2] 王春美. 乙型肝炎病毒相关性肾炎的研究进展[J]. 中国现代医生, 2013, 51(5): 26-27.
- [3] HOSSEIN K, SAEED T. Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis [M]. An Update on Glomerulopathies: Clinical and Treatment Aspects, 2017: 137-145.
- [4] 杜鹃, 丁国华. 乙肝病毒相关性肾炎的诊断与治疗[J]. 临床内科杂志, 2010, 27(9): 588-590.
- [5] 黄娟, 陈东风. 乙肝相关性肾小球肾炎研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(3): 267-269.
- [6] 丁晓凯, 黄朝兴. 乙型肝炎病毒相关性肾炎 38 例临床病理分析[J]. 浙江临床医学, 2002, 4(4): 247-249.
- [7] SUN Y H, LEI X Y, YUAN H. Clinical and pathological differences between children with various genotypes of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2015, 17(4): 371-374.
- [8] WANG W N, WU M Y, MA F Z, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of nucleotide/nucleoside analog monotherapy for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis[J]. Clin Nephrol, 2016, 85(1): 21-29.
- [9] 王宏杰, 张凤久. 乙肝病毒感染与乙肝病毒相关性肾炎的关系分析[J]. 国际病毒学杂志, 2016, 23(2): 121-123.
- [10] 安文军, 张席军. 拉米夫定对来氟米特联合甲泼尼龙治疗 HBV 阳性慢性肾小球肾炎患者的抗病毒效果及对血清 IFN- γ 水平的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(10): 1280-1283.
- [11] 矫淑媛, 张学平. HBsAg 定量与 HBV-DNA 联合检测在慢性乙型肝炎中的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(12): 1245-1247.

均明显高于对照组($P<0.05$),提示临床进行促排卵治疗时,应尤其注意体质量、BMI、舒张压及双卵巢窦卵泡数过高的患者是否存在克罗米芬抵抗。

黑棘皮症、痤疮及多毛症是 PCOS 患者常见的并发症,本研究结果显示,两组间的黑棘皮症的发病率差异无统计学意义($P>0.05$),但抵抗组患者痤疮、多毛症的发病率明显高于对照组($P<0.05$),证明出现痤疮、多毛症的 PCOS 患者很可能存在克罗米芬抵抗,因而在促排卵治疗时应慎重选择药物。本研究结果还发现,抵抗组患者的 CRP 及 FINS 水平明显高于对照组($P<0.05$),患者的 FINS 水平可以直接影响其 HOMA-IR,抵抗组患者的 HOMA-IR 明显高于对照组($P<0.05$)。CRP 是机体的免疫指标,其水平过高往往会促使机体产生炎症反应,但有关 CRP 与克罗米芬抵抗之间具体的作用机制,还不太清楚,仍需进行进一步的研究探讨^[13]。

综上所述,体质量、BMI、舒张压、双卵巢窦卵泡数、痤疮、多毛症、CRP 及 FINS 水平可能是 PCOS 患者克罗米芬抵抗的临床指标,促排卵治疗使用克罗米芬时应格外注意这些指标,避免对克罗米芬抵抗的患者无效用药。

参考文献

[1] 王仕丽,陈涛,刘跃辉,等. 克罗米芬联合尿促性素对多囊卵巢综合症患者促排卵效果及其对妊娠的影响研究[J]. 药学与临床研究,2015,22(4):383-387.

[2] 吴佳莹. 二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕的疗效评价[J]. 中国药业,2013,22(5):20-21.

[3] 王笑蓉,何文弘,达英-35、盐酸二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕 30 例[J]. 中国药业,2013,22(5):16-17.

[4] 邢平. 桂枝茯苓胶囊联合达英-35、克罗米芬治疗多囊卵

巢综合征临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(5):492-494.

[5] 伍立群,李波. 补肾化瘀方联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合症的疗效观察[J]. 中医药信息,2017,34(2):96-99.

[6] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovarysyndrome[J]. Fertil Steril,2004,81(1):19-25.

[7] LAYEGH P,MOUSAVI Z,FARROKH TEHRANI D,et al. Insulin resistance and endocrine? metabolic abnormalities in polycystic ovarian syndrome:Comparison between obese and nonobese PCOS patients[J]. Int J Reprod Biomed (Yazd),2016,14(4):263-270.

[8] 周园,邓蓉. 克罗米芬联合妈富隆和安体舒通治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床观察[J]. 中国医药导报,2013,10(4):81-83.

[9] 黄浓香,黄姣莲. 克罗米芬联合人绒毛膜促性腺激素治疗 PCOS 疗效观察[J]. 中华全科医学,2013,11(6):905,963.

[10] 褚志平,戴雪,陈沿东,等. 来曲唑与克罗米芬对多囊卵巢综合征患者促排卵效果观察[J]. 护理实践与研究,2014,11(1):41-43.

[11] 陈慧丽. 盐酸二甲双胍联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征的临床疗效[J]. 中国医刊,2013,48(1):77-79.

[12] ELLAKWA H E,SANAD Z F,GAMZA H A,et al. Predictors of patient responses to ovulation induction with clomiphene citrate in patients with polycystic ovarysyndrome experiencing infertility[J]. Int J Gynaecol Obstet,2016,133(1):59-63.

[13] 王彩菲,马友谊. 补肾活血方联合二甲双胍缓释片对多囊卵巢综合症患者血清 TNF- α 、IGF-1 及 CRP 的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,40(5):133-135.

(收稿日期:2018-02-27 修回日期:2018-05-28)

(上接第 3397 页)

[12] 陈仁,廖金瑶,罗晓丹,等. 慢性乙肝患者 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.

[13] LIU T,YANG S C,YUE Z H,et al. Clinical and pathological characteristics of 5 children with HBV surface antigen (HBsAg)-negative hepatitis B virus-associated glomerulonephritis[J]. J Clin Virol,2015(66):1-5.

[14] GANEM D,PRINCE A M. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical Consequences[J]. N Engl J Med,2004,350(11):1118-1129.

[15] 刘佩,赵旭鸿. 乙肝五项、HBV-DNA 定量及乙肝前 S1 抗原联合检测用于诊断乙肝的临床价值分析[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(11):1275-1278.

[16] 潘楚瑛,武伟,詹锋. 乙型肝炎病毒相关性肾炎临床及病理分析[J]. 现代预防医学,2011,38(18):3845-3847.

[17] XIANG K H,MICHAILIDIS E,DING H,et al. Effects of amino acid substitutions in hepatitis B virus surface protein on virion secretion, antigenicity, HBsAg and viral DNA[J]. J Hepatol,2017,66(2):288-296.

[18] 余雪平,郭如意,柯邵鹏,等. 慢性乙型肝炎及其肝硬化患者 HBsAg 与 HBV DNA 定量变化及其相关性[J]. 南方医科大学学报,2015,35(5):682-686.

[19] 周洪. 乙型肝炎病毒核酸 DNA 定量检测与标志物酶免检测的相关性分析[J]. 中国医药指南,2010,8(31):33-34.

(收稿日期:2018-03-12 修回日期:2018-06-13)