

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.07.003

慢性乙型肝炎患者血清 α_1 微球蛋白水平与 HBV-DNA 载量的相关性研究^{*}

耿 辉,魏雁虹,杨广民[△]

吉林省人民医院医学检验中心,吉林长春 130021

摘 要:目的 探讨慢性乙型肝炎(CHB)患者血清 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)与乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)载量的相关性。方法 收集 233 例 CHB 患者血清。将 CHB 患者根据乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)分为 HBsAg 阳性患者(190 例)和 HBeAg 阳性患者(43 例)。分别测定其 α_1 -MG 和 HBV-DNA 载量,采用免疫比浊法检测血清 α_1 -MG;采用荧光定量 PCR 法检测血清 HBV-DNA 载量,分析血清 α_1 -MG 水平与血清 HBV-DNA 载量的相关性。结果 HBsAg 阳性患者中 HBV-DNA 高载量患者 88 例(高载量 A 组),HBV-DNA 低载量患者 102 例(低载量 A 组)。高载量 A 组 α_1 -MG 水平为 (26.5 ± 8.5) mg/L,低载量 A 组 α_1 -MG 水平为 (20.5 ± 5.5) mg/L,两组比较,差异无统计学意义($t=1.1057, P>0.05$)。HBeAg 阳性患者 HBV-DNA 载量分析结果显示,HBV-DNA 高载量患者 15 例(高载量 B 组),HBV-DNA 低载量患者 28 例(低载量 B 组)。高载量 B 组 α_1 -MG 水平为 (19.2 ± 7.2) mg/L,低载量 B 组 α_1 -MG 水平为 (18.5 ± 6.3) mg/L,差异无统计学意义($t=1.3251, P>0.05$)。结论 血清 α_1 -MG 水平与 HBV-DNA 载量无明显的相关性,不能用于判断 CHB 患者病毒复制情况,对病变的严重程度、观察疗效及评估预后无指导作用。

关键词:乙型肝炎; α_1 微球蛋白; 乙型肝炎病毒; DNA 载量

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)07-0873-03

Correlation of HBV-DNA load and level of α_1 microglobulin in patients with chronic hepatitis B^{*}

GENG Hui, WEI Yanhong, YANG Guangmin[△]

Center of Clinical Laboratory, People's Hospital of Jilin, Changchun, Jilin 130021, China

Abstract: Objective To discuss the correlation of HBV-DNA load and level of α_1 microglobulin (α_1 -MG) in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 233 CHB patients' serum were collected. According to results of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and hepatitis B virus e antigen (HBeAg), patients were divided into HBsAg positive patients ($n=190$) and HBeAg positive patients ($n=43$). HBV-DNA load and level of α_1 -MG were detected by immunoturbidimetry and fluorescence quantitative PCR. In addition, correlation of HBV-DNA load and level of α_1 -MG was analyzed. **Results** In HBsAg positive patients, higher HBV-DNA load (higher load group A) had 88 cases and lower HBV-DNA load (lower load group A) had 102 cases. The level of α_1 -MG of higher load group A and lower load group A were (26.5 ± 8.5) mg/L and (20.5 ± 5.5) mg/L, the difference had no statistically significance ($t=1.1057, P>0.05$). In HBeAg positive patients, higher HBV-DNA load (higher load group B) had 15 cases and lower HBV-DNA load (lower load group B) had 28 cases. The levels of α_1 -MG of higher load group and lower load group B were (19.2 ± 7.2) mg/L and (18.5 ± 6.3) mg/L, the difference had no statistically significance ($t=1.3251, P>0.05$). **Conclusion** There is no correlation of level of α_1 -MG and HBV-DNA load, which could not be used in estimating the viral replication. The degree of disease, curative effect and evaluation of prognosis would not rely on the two indicators.

Key words: hepatitis B; α_1 microglobulin; hepatitis B virus; DNA load

慢性乙型肝炎(CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV) 感染导致的一种传染性肝脏疾病,若不及时治疗,较

^{*} 基金项目:吉林省科技发展计划项目(20130102085JC)。

作者简介:耿辉,男,副主任技师,主要从事实验诊断医学、急诊检验医学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: jlygm@163.com。

易发展为肝硬化与肝癌。据统计,全球约有 4 亿人为 HBV 携带者,近 30% 的世界人口感染或曾经感染过 HBV^[1]。2006 年全国乙型肝炎流行病学调查表明,我国 1~59 岁人群 HBV 携带率为 7.18%,5 岁以下儿童为 0.96%,现有 HBV 感染者约 9 300 万人,其中 CHB 患者约 2 000 万人^[2]。因此早期发现病毒性肝炎患者的肝脏损伤程度十分重要,目前临床中用于检测肝脏功能的指标较多,但准确客观地反映肝脏的实际功能情况的指标较少。CHB 患者的血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)水平随分期不同而存在一定变化,在临床中可作为判断患者病毒感染程度的重要指标^[3]。同时,HBsAg 水平和病毒载量密切相关,可用于评价 CHB 的治疗效果。乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)载量升高被认为是反映 HBV 复制最灵敏的检测指标。研究显示,血清 HBV-DNA 载量不仅与肝脏损伤相关,同时也是选择临床治疗药物的重要依据^[4]。有研究表明,血清 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)可作为评价肝脏损伤有效指标,临床价值较高^[5-6]。本研究旨在探讨 CHB 患者血清 α_1 -MG 水平与 HBV-DNA 载量的相关性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 5 月至 2018 年 9 月收治的 300 例 CHB 患者为研究对象。患者均符合文献^[5]的诊断标准。排除合并甲型、丙型、戊型肝炎,长期嗜酒,特殊用药者 27 例,以及肾功能异常患者 40 例,最终纳入研究的 CHB 患者共 233 例。患者中 HBsAg 阳性患者 190 例(HBsAg 阳性组),乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)阳性患者 43 例(HBeAg 阳性组)。同时,根据 HBV-DNA 复制情况将 233 例 CHB 患者分为 HBV-DNA 低载量患者(HBV-DNA 载量 $<10^3$ copy/mL)及 HBV-DNA 高载量患者(HBV-DNA 载量 $>10^3$ copy/mL)。

1.2 仪器与试剂 ABI-7500 型 PCR 检测仪(检测下限为 5×10^2 copy/mL),贝克曼 AU2700 型全自动生化分析仪,Heraeus Biofuge stratos 低温台式离心机,DYY-III 垂直电泳槽,GILSON 加样器。肝功能、肾功能检测试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司),血清 α_1 -MG、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)检测试剂盒[英科新创(厦门)科技有限公司],Trizol,氯仿,异丙醇,无水乙醇、DEPC 处理水(美国伯乐生命医学产品有限公司)。

1.3 方法 所有患者于入院后 6 h 内采用带分离胶采血管采集静脉血 5 mL,离心后吸取上层血清,分装备检。所有患者均未进行过抗病毒治疗。取出备检血清室温融化,采用免疫比浊法检测血清 α_1 -MG。采

用紫外-乳酸脱氢酶法检测丙氨酸氨基转移酶(ALT),采用紫外-苹果酸脱氢酶法检测天门冬氨酸氨基转移酶(AST),采用散射比浊法检测前清蛋白(PA),采用 AMP 缓冲液法检测碱性磷酸酶(ALP),采用肌氨酸氧化酶法检测肌酐(CRE),采用紫外-谷氨酸脱氢酶法检测血尿素氮(BUN)。采用免疫比浊法检测血清 β_2 -MG、 α_1 -MG 水平。检测的仪器均为全自动生化分析仪。各指标参考范围如下:ALT >60 IU/L;BUN ≤ 7.2 mmol/L;CRE 水平,男性 ≤ 106 μ mol/L,女性 ≤ 97 μ mol/L。采用荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA 载量。取混匀的血清 20 μ L 加入 20 μ L 裂解液,混匀后 100 $^{\circ}$ C 沸水浴 10 min,最后以 15 000 r/min 离心 3 min,取 4 μ L 上清液待检。检测时,加入 4 μ L 待检上清液于底层反应液中,混匀后高速离心片刻,然后放入 PCR 仪进行检测,设置程序 94 $^{\circ}$ C 预变性 2 min,再按 94 $^{\circ}$ C 30 s,55 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 60 s 扩增 35 个循环。以上所有操作均严格按照操作说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。HBV-DNA 载量为指数资料,取对数后进行分析。采用 Pearson 相关对相关性进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBsAg 阳性患者中不同 HBV-DNA 载量水平患者血清 α_1 -MG 水平的比较 190 例 HBsAg 阳性患者 HBV-DNA 载量分析结果显示,HBV-DNA 高载量患者 88 例(高载量 A 组),HBV-DNA 低载量患者 102 例(低载量 A 组)。高载量 A 组 α_1 -MG 水平为 (26.5 ± 8.5) mg/L,低载量 A 组 α_1 -MG 水平为 (20.5 ± 5.5) mg/L,两组比较,差异无统计学意义($t = 1.1057, P > 0.05$)。

2.2 HBeAg 阳性患者中不同 HBV-DNA 载量水平患者血清 α_1 -MG 水平的比较 43 例 HBeAg 阳性患者 HBV-DNA 载量分析结果显示,HBV-DNA 高载量患者 15 例(高载量 B 组),HBV-DNA 低载量患者 28 例(低载量 B 组)。高载量 B 组 α_1 -MG 水平为 (19.2 ± 7.2) mg/L,低载量 B 组 α_1 -MG 水平为 (18.5 ± 6.3) mg/L,差异无统计学意义($t = 1.3251, P > 0.05$)。

3 讨论

目前,血清 α_1 -MG 已用于评价肾功能,且应用于临床相关疾病的诊断、治疗、判定预后。梁旭霞等^[7]研究发现, α_1 -MG 预测子痫前期的灵敏度、特异度均较高,并对疾病的发展及预后评估有一定价值。谢庆

平等^[8]发现 α_1 -MG 及血清胱抑素 C 联合检测可以作为诊断早期糖尿肾病的重要依据。耿辉^[9]研究显示, α_1 -MG 在肝功能异常患者中与肝功能指标 ALT 及 AST 呈显著负相关, 且其水平随着肝损伤程度的加重而降低。莫明发^[10]研究表明, 肝炎、肝硬化等肝病及艾滋病患者中 α_1 -MG 水平降低。徐美等^[11]研究发现, 在 HBV 慢性感染的不同阶段, 患者血清中 HBsAg 水平存在明显差异, 从免疫耐受期到 HBeAg 阴性期, 患者血清中 HBsAg 水平呈不断升高的趋势, 而 HBV-DNA 载量则呈下降趋势。以上结果说明 HBsAg 阳性患者 HBV-DNA 载量与 HBsAg 水平呈负相关。此外, 周锐峰等^[12]研究发现, 在病程早期, HBV-DNA 载量和 HBeAg 水平与原发肝癌 (PHC) 分期及进程有一定相关性。王志剑等^[13]发现, HBeAg 转阴前, CHB 患者总 HBV-DNA 水平和 cccDNA 水平呈正相关, HBV 与丙型肝炎病毒感染和 PHC 的发病进程存在相关性^[14]。本研究共检测了 233 例 CHB 患者血清中 α_1 -MG 水平, 根据 HBsAg、HBeAg 阳性情况对患者进行分组, 结果表明, HBsAg 阳性患者中, HBV-DNA 高载量 A 组 α_1 -MG 水平为 (26.5 ± 8.5) mg/L, 低载量 A 组 α_1 -MG 水平为 (20.5 ± 5.5) mg/L, 差异无统计学意义 ($t = 1.1057$, $P > 0.05$); HBeAg 阳性患者中 HBV-DNA 高载量 B 组 α_1 -MG 水平为 (19.2 ± 7.2) mg/L, 低载量 B 组 α_1 -MG 水平为 (18.5 ± 6.3) mg/L, 差异无统计学意义 ($t = 1.3251$, $P > 0.05$)。说明患者在不同 HBV-DNA 复制水平情况下 CHB 患者血清 α_1 -MG 的水平差异较小, α_1 -MG 水平变化并非病毒导致, 患者血清 α_1 -MG 水平与 HBV 感染无关。

综上所述, 血清 α_1 -MG 与 HBV-DNA 载量无明显相关性, 不能用于判断 CHB 患者病毒复制情况, 对病变的严重程度、观察疗效及评估预后无指导作用。

参考文献

[1] TREPO C, CHAN H L, LOK A. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2014, 384(9959): 2053-2063.

[2] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2012 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

[3] 曾庆朗. 慢性乙型肝炎病毒感染患者表面抗原定量检测与病毒载量的相关性[J]. 医学信息, 2015, 28, (4): 197-198.

[4] 杨力, 陆伦根. 2012 年 EASL 临床实践指南: 慢性乙型肝炎病毒感染的诊治简介[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(6): 11-15.

[5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 3(12): 881-891.

[6] 汪东剑, 余维涛, 张晓云, 等. 高载量标本 HBV-DNA 定量检测时稀释液的选择与评价[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2016, 4(30): 223-227.

[7] 梁旭霞, 李静, 张春, 等. 母血清学指标 α_1 微球蛋白、胎儿血红蛋白对于预测子痫前期的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3): 497-498.

[8] 谢庆平, 刘聪玲, 张洪艳, 等. 同型半胱氨酸、 β_2 微球蛋白、 α_1 微球蛋白及血清胱抑素 C 检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(3): 283-284.

[9] 耿辉. 慢性乙型肝炎患者血清 α_1 微球蛋白检测的临床意义[D]. 长春: 吉林大学, 2017.

[10] 莫明发. α_1 -微球蛋白的研究进展[J]. 华夏医学, 2016, 3(29): 203-206.

[11] 徐美, 吴金明, 傅蓓蓓, 等. 乙型肝炎病毒慢性感染自然病程中 HBsAg 变化规律[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(12): 40-45.

[12] 周锐峰, 何盛华, 蔡琳, 等. 乙肝病毒 DNA 和 e 抗原载量与原发肝癌病程的相关性观察[J]. 四川医学, 2016, 2(37): 178-180.

[13] 王志剑, 郭振华. HBeAg 转阴前后慢性乙肝患者 HBVcccDNA 荧光定量检测的意义[J]. 国际检验医学志, 2015, 36(6): 806-807.

[14] AN C, CHOI A H, CHOI D, et al. Growth rate of early-stage hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease[J]. Clin Mol Hepatol, 2015, 21(3): 279-286.

(收稿日期: 2019-10-15 修回日期: 2019-12-28)