

[5] 耿建祥,王旭波. 人乳头瘤病毒检测及其临床应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:144-230.

[6] Urban C, Mariano N, Rahal JJ, et al. In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(6):2732-2734.

[7] Wang HW, Wang XL, Zhang LL, et al. Aminolevulinic acid (ALA)-assisted photodynamic diagnosis of subclinical and latent HPV infection of external genital region[J]. *Photodiagn Photodyn Ther*, 2008, 5(4):251-255.

[8] 葛海英, 格日乐, 卢晓军. 肛周尖锐湿疣复发与 HPV 亚型的关系统分析[J]. 包头医学院学报, 2013, 29(4):40-42.

[9] Jaberipour M, Momtahan M, Najib F, et al. Detection of high-risk human papillomavirus types 16 and 18 but not 33 and 52 in exter-

nal genital warts from Iranian females[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(3):771-774.

[10] 罗杰, 谭一伟, 李纯, 等. 宫颈 HPV 亚临床感染的病理形态特点及其与 HPV 型别的相关性[J]. 中日友好医院学报, 2000, 14(5):263-266.

[11] 王力, 李振丰, 吴勇军, 等. HPV 感染在尖锐湿疣及外阴和宫颈上皮内瘤变病变中的分布[J]. 中国医学工程, 2012, 20(4):22-24.

[12] 王恂, 廖如燕, 许喜容, 等. 人乳头状瘤病毒感染与尖锐湿疣及宫颈癌的比较研究[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(21):3293-3295.

[13] 唐永发, 耿建祥, 张金浩, 等. 196 例肛门及肛管尖锐湿疣病变中 HPV 感染的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(11):1303-1305.

(收稿日期:2015-05-08)

• 临床研究 •

# 慢性乙型肝炎患者血清 HBV M 定性与 HBeAg 及 HBV DNA 定量检测的关系

梁玉全, 周远青, 梁瑞莲, 刘绮婷

(南方医科大学附属顺德第一人民医院检验科, 广东顺德 528300)

**摘要:**目的 探讨慢性乙型肝炎患者 5 项乙型肝炎病毒血清标志物(HBV M)定性检测、乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)及乙型肝炎病毒(HBV) DNA 定量检测的关系。方法 分别采用酶联免疫吸附试验(ELISA)、微粒子捕捉免疫发光分析法(MEIA)和荧光定量聚合酶链反应法(FQ-PCR)检测 258 例慢性乙型肝炎患者 HBV M、HBeAg 定量和 HBV DNA 定量,并进行对比。结果 MEIA 法定量检测 HBeAg 阳性检出率高于 ELISA 法,差异有统计学意义( $\chi^2 = 156.707, P = 0.000$ );慢性乙型肝炎患者 HBeAg 定量与 HBV DNA 定量呈正相关( $r = 0.589, P = 0.000$ )。结论 HBeAg 定量和 HBV DNA 定量是目前临床上评价 HBV 复制和肝脏损伤程度的灵敏、稳定、可靠的指标,在慢性乙型肝炎的诊断和治疗中有一定价值。

**关键词:**慢性乙型肝炎; 乙型肝炎 e 抗原; 乙型肝炎病毒 DNA; 乙型肝炎病毒血清标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.13.064

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)13-1944-02

近年来,随着免疫和分子生物学技术的发展和应,乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)定量和乙型肝炎病毒(HBV)DNA 检测已经成为临床诊断 HBV 感染的常用指标,HBeAg 是临床判断有无 HBV 复制和传染性的常用血清学标志,HBV DNA 主要用来判断病毒复制的活跃程度。本研究通过对 258 例慢性乙型肝炎患者的 5 项乙型肝炎病毒血清标志物(HBV M),包括乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb)、HBeAg、乙型肝炎病毒 e 抗体(HBeAb)、乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb)定性检测,以及对 HBV DNA、HBeAg 定量检测,以探讨它们与慢性乙型肝炎的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 8 月至 2014 年 11 月在本院感染科住院的慢性乙型肝炎患者 258 例,男 195 例,女 63 例,平均(36.5±7.8)岁。所有纳入病例均为 HBV 单纯感染,排除合并甲、丙、丁、戊型肝炎患者,入院前均未接受抗病毒治疗。临床诊断和病理分期均符合 2010 年《全国慢性乙型肝炎防治方案》中的慢性乙型肝炎诊断标准<sup>[1]</sup>。所有病例按照 HBV M 检测分为 3 组,Ⅰ组(159 例)为 HBsAg(+),HBeAg(+),HBcAb(+),HBeAb(-)或 HBsAg(+),HBeAg(+),HBcAb(+),HBeAb(+);Ⅱ组(26 例)为 HBsAg(+),HBeAb(+);Ⅲ组(73 例)为 HBsAg(+),HBeAb(+),HBcAb(+),HBeAb(-)。

**1.2 检测方法** HBV M 定性检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供。

HBeAg 定量采用美国 Abbott 公司的 AXSYM 全自动免疫分析系统和微粒子捕捉免疫发光分析(MEIA)试剂盒检测,检测线性范围 0~6 700 PEIU/mL, > 0.28 PEIU/mL 为阳性。HBV DNA 定量检测采用荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)法,试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司提供,灵敏度为 10<sup>2</sup> IU/mL。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Spearman 相关性分析;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组患者的外周血 HBV M 与 HBeAg 定量的关系** Ⅰ组中 HBeAg 定量阳性检出率及检测水平最高。Ⅱ、Ⅲ组中,尽管 HBeAg 定性为阴性,仍有部分患者 HBeAg 定量检测为阳性。经  $\chi^2$  检验,HBeAg 定性检测与定量检测总阳性率比较,差异有统计学意义( $\chi^2 = 156.707, P = 0.000$ )。见表 1。

表 1 3 组患者的外周血 HBV M 与 HBeAg 定量的关系

组别	<i>n</i>	HBeAg 阳性 [ <i>n</i> (%)]	HBeAg 阴性 [ <i>n</i> (%)]	HBeAg 定量 ( $\bar{x} \pm s$ , PEIU/mL)
Ⅰ组	159	156(98.11)	3(1.89)	2 918.26 ± 3 313.92
Ⅱ组	26	14(53.85)	12(46.15)	212.23 ± 750.21
Ⅲ组	73	14(19.18)	59(80.82)	1.01 ± 6.12
合计	258	184(71.32)	74(28.68)	1 792.41 ± 2 812.26

2.2 3 组患者的外周血 HBV M 与 HBV DNA 定量的关系

I 组 HBV DNA 定量阳性检出率及检测水平最高。3 组 HBV DNA 定性检测与定量检测总阳性检出率经  $\chi^2$  检验, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=41.149, P=0.000$ )。见表 2。

2.3 HBeAg 定量与 HBV DNA 定量的关系 血清 HBeAg 定量与 HBV DNA 定量检测水平有很好的一致性, 呈明显正相关 ( $r=0.589, P=0.000$ )。见表 3。

表 2 3 组患者的外周血 HBV M 与 HBV DNA 定量的关系

组别	n	HBV DNA 阳性	HBV DNA 阴性	HBV DNA 定量(对数值)
		[n(%)]	[n(%)]	
I 组	159	152(95.60)	7(4.40)	7.38±1.65
II 组	26	16(61.54)	10(38.46)	4.62±2.51
III 组	73	51(69.87)	22(30.13)	3.02±2.78
合计	258	219(84.88)	39(15.12)	6.21±2.48

表 3 HBeAg 定量检测和 HBV DNA 定量检测的关系 [n(%)]

HBeAg( PEIU/mL)	n	HBV DNA(IU/mL)				
		<10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup> ~10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup> ~10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup> ~10 <sup>7</sup>	10 <sup>8</sup> ~10 <sup>9</sup>
<0.28	74	33(44.6)	5(6.8)	15(20.2)	18(24.3)	3(4.1)
0.28~<29.00	39	6(15.4)	5(12.8)	11(28.3)	10(25.6)	7(17.9)
29.00~<100.00	11	0(0.0)	1(9.0)	5(45.5)	3(27.3)	2(18.2)
100.00~<1 000.00	32	0(0.0)	1(0.0)	18(56.2)	10(31.3)	3(9.4)
1 000.00~<6 700.00	58	0(0.0)	0(0.0)	7(12.1)	35(60.3)	16(27.6)
≥6 700.00	44	0(0.0)	0(0.0)	5(11.4)	19(43.2)	20(45.4)

3 讨 论

慢性乙型肝炎是 HBV 感染常见的状态之一, 感染者的临床表现为无症状的携带状态、慢性肝炎、肝硬化及肝癌。ELISA 是传统的 HBV 感染诊断方法, 主要从机体的免疫状态检测 HBV M, 传统认为大三阳是急性乙型肝炎的慢性活动期, 传染性较强; 而小三阳和 HBsAg(+)/抗 HBc(+) 是恢复期, 传染性较弱。近年来, 随着免疫和分子生物学的发展, 定量检测血清 HBeAg 和 HBV DNA 的技术越来越多, 渐渐突出传统 ELISA 检测乙型肝炎病毒标志物的缺陷和不足。本研究结果显示, 检测血清 HBeAg, MEIA 定量法灵敏度明显高于 ELISA 定性检测, 由于 MEIA 定量检测 HBeAg 的线性范围大, 还可精确到小数点后, 特别有利于动态评估 HBV 复制。

血清 HBV DNA 在一定程度上反映了肝内 HBV 复制的活跃程度, 临床上也因此将其作为抗病毒治疗适应证选择及疗效判断的依据<sup>[2]</sup>。但 HBV DNA 定量易受实验条件及核苷类药物的抑制, 以致有时不能真实反映肝细胞内 HBcAg 定量<sup>[3]</sup>。同时对慢性乙型肝炎患者进行 HBeAg 定量检测, 可以更好地判断病情。

HBeAg 阳性和 HBV DNA 升高被认为是反映 HBV 复制最敏感的指标<sup>[4-5]</sup>, 当血清中 HBeAg 阳性时, 病毒复制活跃, 血清 HBV DNA 水平高, 且常伴有明显的肝脏炎症、坏死和转氨酶升高。而 HBeAg 由阳转阴性, 多认为是 HBV 复制减少, 传染性减弱或病变静止。慢性乙型肝炎病毒感染后经过较长的自然病程, 每年有 10%~15% 的患者 HBeAg 自然消失, 并产生 HBeAb, 同时部分患者因病毒基因前 C 区或 C 区启动子区域发生变异而不产生 HBeAg, 但这种 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者的 HBV 复制仍活跃, 肝脏有明显的炎性改变, 其临床特点、自然史、治疗及预后不同于 HBeAg 阳性乙型肝炎<sup>[6]</sup>。本研究中 HBeAg 定量检测小于 0.28 PEIU/mL 的 74 例慢性乙型肝炎患者中, 有 21 例 HBV DNA 定量高于 10<sup>5</sup> IU/mL, 说明部分 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者其病毒复制仍活跃, 肝脏炎性改变明显。已有研究证明 HBeAg 阴性慢性乙

型肝炎的产生主要与 HBV 基因突变有关<sup>[7]</sup>。最常见的基因突变是前 C 区 1 896 位核苷酸由 G 突变为 A, 即使第 28 位密码子由原来的 TGG 突变为 TAG, 后者是翻译的终止密码子, 导致前 C 区的蛋白翻译停止, HBeAg 不能产生, 当前 C 区终止突变合并 C 区突变时导致病情加重和病毒 DNA 复制增加。

综上所述, 可以说明 MEIA 法 HBeAg 定量和 FQ-PCR 对 HBV DNA 水平的检测是目前临床上评价 HBV 复制和肝脏损伤程度的敏感、稳定且可靠的指标, 联合 ELISA 检测 HBV M 及对肝功能的检验等, 可以为慢性乙型肝炎的临床诊断、HBV 前 C 区变异的初筛、抗病毒疗效的预测及评估、肝炎的复发和预后提供有价值的参考。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(2): 81-89.
- [2] 盛慧萍, 杨岩, 赖雅芳, 等. 慢性乙型肝炎患者肝组织中 HBV cccDNA 定量与病情的相关性分析[J]. 山东医药, 2010, 50(7): 12-14.
- [3] 王功遂, 王曼曼, 明朗, 等. HBeAg 定量测定在慢性乙型肝炎诊断和治疗中的价值[J]. 中华传染病杂志, 2004, 22(4): 255-258.
- [4] Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers[J]. Expert Re Gastroenterol Hepatol, 2008, 2(4): 553-562.
- [5] Post A, Nagendm S. Reactivation of hepatitis B: pathogenesis and clinical implications[J]. Curt Infect Dis Rep, 2009, 11(2): 113-119.
- [6] 严颖, 麦丽, 郑玉宝, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA 载量与肝组织病理改变的分析[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2012, 33(4): 486-489.
- [7] 方益荣, 郝加虎, 叶冬青. HBV 前 C 区突变研究进展[J]. 国外医学: 流行病学传染病学分册, 2004, 31(4): 223-225.