

· 论 著 ·

乙型肝炎病毒前 S1 抗原与 HBV DNA 和 HBV-M 及肝功能的相关性探讨

李彩东, 吴 斌, 陈锡莲, 段正军, 田鹏飞

(兰州市第二人民医院肝病研究所, 甘肃兰州 730046)

摘要: 目的 探讨兰州地区乙型肝炎病毒(HBV)感染者血清中前 S1 抗原(Pre-S1Ag)与 HBV DNA、HBV-M 及肝功能之间的相关性。方法 对 905 例 HBV 感染者(HBV 感染组)及 100 例健康体检者(健康对照组)进行 Pre-S1Ag、HBV-M、HBV DNA 和肝功能检测。结果 905 例标本中, Pre-S1Ag 和 HBV DNA 阳性率分别为 68.51%(620/905)和 67.96%(615/905), 差异均无统计学意义($\chi^2=30.064, P>0.05$); 570 例 HBeAg 阳性组中, HBV Pre-S1 阳性率为 85.08%(485/570), 显著高于 HBeAg 阴性组的 Pre-S1Ag 阳性率 40.30%(135/335), 差异有统计学意义($\chi^2=108.881, P<0.01$)。Pre-S1 Ag 阳性组与阴性组 ALT、AST 异常率分别为 53.22%、25.96% 和 51.29%、32.98%, 差异有统计学意义($\chi^2_{ALT}=53.148, P<0.001, \chi^2_{AST}=66.635, P<0.001$)。结论 Pre-S1Ag 是乙肝病毒感染与复制的可靠指标, 与 HBV-DNA 阳性相关度高, 是对 HBeAg 的重要补充和加强, 可为指导临床治疗提供更及时可靠的实验依据。

关键词: 乙型肝炎病毒; HBV 前 S1 抗原; HBV 血清标志物; HBV-DNA

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.07.031

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2015)07-0936-03

Study on correlation between HBV Pre-S1 antigen with HBV DNA, HBV M and liver function in patients with hepatitis B

Li Cadong, Wu Bin, Chen Xilian, Duan Zhengjun, Tian Pengfei

(Research Institute of Liver Disease, Lanzhou Municipal Second People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730046, China)

Abstract: Objective To investigate the correlations on hepatitis B virus (HBV) preS1-antigen (pre-S1Ag) with HBV-DNA, HBV markers (HBV M) and liver function in the patients with hepatitis B. **Methods** The markers, preS1-Ag, HBV-DNA and liver function were determined by CLIA and PCR in 905 patients with hepatitis B (HBV infection group) and 100 healthy persons (healthy control group). **Results** Among 905 samples, the positive rates of preS1-Ag and HBV DNA were 68.51% (620/905) and 67.96% (615/905), there was no statistically significant difference between them ($\chi^2=30.064, P>0.05$); the positive rates of pre-S1Ag in 570 patients with HBeAg positive were 85.08% (485/570), which was significantly higher than 40.30% (135/335) in 335 patients with HBeAg negative, the difference was statistically significant ($\chi^2=108.881, P<0.01$). The abnormal rates of ALT and AST in the Pre-S1 Ag positive and negative groups were 53.22%, 25.96% and 51.29%, 32.98%, respectively, the differences between them were statistically significant ($\chi^2_{ALT}=53.148, P<0.001, \chi^2_{AST}=66.635, P<0.001$). **Conclusion** Pre-S1Ag is a reliable index of the HBV infection and duplication and is highly correlated with HBV-DNA positive, which is important supplement and strengthening and can provide more timely and reliable experiment basis for guiding the clinical treatment.

Key words: hepatitis B virus; HBV preS1-antigen; HBV serum markers; HBV-DNA

完整的乙型肝炎病毒(HBV)颗粒即为 Dane 颗粒, 属带包膜的嗜肝 DNA 病毒。表面抗原(HBsAg)、前 S1 抗原(Pre-S1Ag)和前 S2 抗原共同构成了 Dane 颗粒表面的外膜大蛋白^[1]。Pre-S1Ag 只存在于具有传染性完整的乙肝病毒颗粒上, 所以可作为 HBV 传染性的标志。由于 HBV 前 C 基因和 C 基因突变, 病毒的复制情况已不能单纯靠检测 HBeAg 来满足临床需求。有研究报道 Pre-S1Ag 不仅能增强 HBsAg 免疫性, 还能刺激机体产生 S1 抗体, 在 HBV 感染, 病毒复制、肝损伤及病情转归中发挥重要作用, 是完善乙肝病毒检测的一个新的理想血清学指标, 特别是对 HBeAg 和 HBV-DNA 检测是很好的加强和补充^[2-3]。本研究选择甘肃兰州地区 905 例 HBV 感染者, 利用化学发光法检测 Pre-S1Ag 和 HBV-M, 利用荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)技术检测 HBV DNA, 探讨 Pre-S1Ag 与 HBV-M, HBV DNA 及肝功能之间的相互关系, 为尽早采取有效综合治疗方案、预防肝硬化和肝癌的发生提供诊断依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 905 例病例均为 2010 年 10 月至 2011 年 5 月兰州市第二人民医院慢性 HBV 感染者(包括肝病专家门诊和住院患者), 排除心、肾功能衰竭和长期服药可能致肝损伤者, 均符合 HBV 感染的临床诊断标准^[4]。其中男 646 例, 女 259 例, 年龄 2~74 岁, 平均年龄(35.95±12.72)岁。100 例健康对照组血清选自兰州市第二人民医院体检中心健康体检者, 排除心肺疾病和各型肝炎病毒感染等, 肝功能均正常。

1.2 仪器与试剂 主要乙肝血清标志物(HBsAg、抗-HBe、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc)试剂盒购自北京科美生物技术有限公司; HBV DNA 定量检测试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司, 试剂盒检测下限 1×10^3 copies/mL; HBV Pre-S1 测定试剂盒购自北京科美生物技术有限公司; 血清生化指标检测试剂盒购自北京九强生物技术有限公司。所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。主要仪器包括化学发光免疫分析仪(北京科美 GLORUNNER), 荧光定量 PCR 仪(美国 ABI-

7300),全自动生化分析仪(美国贝克曼 SYNCHRON CX5),低温离心机(湖南凯达 TGL16A)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐时采用 *t* 检验,方差不齐时采用校正 *t* 检验。组间比较运用单因素方差分析,组内相关性运用 Pearson 相关分析进行处理,相关系数用 *r* 表示。取 $\alpha=0.05$ 为显著性检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

表 1 HBV Pre-S1 在血清标志物各种模式中的分布情况

编号	HBV 阳性模式	<i>n</i>	Pre-S1Ag(<i>n</i>)		阳性率(%)
			(+)	(-)	
1	HBsAg (+) HBeAg (+) HBcAb (+)	500	401	99	80.20
2	HBsAg (+) HBeAb (+) HBcAb (+)	261	142	119	54.41
3	HBsAg (+) HBeAg (+)	27	17	10	62.96
4	HBsAg (+) HBcAb (+)	58	31	27	53.45
5	HBsAb (+) HBeAb (+)	5	2	3	40.00
6	HBsAg (+) HBsAb (+) HBeAb (+) HBcAb (+)	6	1	5	16.66
7	HBsAg (+) HBeAg (+) HBeAb (+) HBcAb (+)	39	25	14	64.10
8	HBsAg (+) HBsAb (+) HBeAg (+) HBcAb (+)	4	0	4	0.00
9	HBsAg (+) HBsAb (+)	2	0	2	0.00
10	HBsAg (+)	3	1	2	33.33
11	健康对照组	100	0	100	0.00
	合计	905	620	285	68.51

(+): 阳性; (-): 阴性; -: 无编号。

Pre-S1 抗原与 HBV DNA 和 HBeAg 相关性分析 905 例 HBV 感染者中, HBV DNA 阳性 496 例, 阳性率为 80.00% (496/620), 显著高于 Pre-S1 Ag 阴性组的 HBV DNA 阳性率 41.75% (119/285), 差异极显著 ($\chi^2=385.641, P<0.001$); 经 χ^2 检验分析显示, HBV Pre-S1Ag 阳性率与 HBV DNA 阳性率存在关联性 ($\chi^2=395.496, P<0.001$), 关联系数为 0.96; 且随 HBV DNA 水平的增加, Pre-S1Ag 阳性检出率也随之上升。提示 Pre-S1Ag 与 HBV DNA 阳性高度相关。HBeAg 与 HBV Pre-S1 均阳性者 485 例, 均阴性者 200 例, 经 χ^2 检验分析, Pre-S1Ag 与 HBeAg 亦存在关联性 ($\chi^2=108.881, P<0.01$), 关联系数为 0.93。提示 HBV Pre-S1 与 HBeAg 阳性高度相关, 且较 HBeAg 更灵敏的反映乙肝病毒的复制情况, 见表 2。

表 2 Pre-S1 抗原与 HBeAg 和 HBV DNA 相关性分析

Pre-S1 Ag	<i>n</i>	HBeAg(<i>n</i> , %)		HBV DNA(<i>n</i> , %)	
		+	-	+	-
+	620	485(78.23)	135(21.77)	496(80.00) ^a	124(20.00)
-	285	85(29.82)	200(70.18)	119(41.75)	166(58.24)
合计	905	570(62.98)	335(37.02)	615(67.96)	290(32.04)

^a: $P<0.01$, HBV DNA 阳性组与阴性组比较。

Pre-S1 Ag 与血清 ALT、AST 测定结果的关系 Pre-S1 Ag 阳性组与阴性组 ALT、AST 异常率分别为 53.22%、25.96% 和 51.29%、32.98%, 差异有统计学意义 ($\chi^2_{ALT}=53.148, P<$

2.1 健康对照组检测结果 100 例健康对照组 HBsAg、HBeAg、HBV DNA 和 Pre-S1Ag 均为阴性。

2.2 HBV 感染组检测结果 不同模式血清 HBV Pre-S1Ag 的检测结果 905 例 HBV 感染者中, Pre-S1Ag 阳性检出率为 68.51%。模式 1 组(“大三阳”组)和模式 2 组(“小三阳”组) Pre-S1Ag 阳性检出率分别为 80.20% 和 54.41%。模式 1 组与模式 2 组较其他模式组相比差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

0.001, $\chi^2_{AST}=66.635, P<0.001$; ALT>50 U/L, Pre-S1 Ag 阳性者 330 例, Pre-S1 Ag 阴性者 74 例; AST>50 U/L, Pre-S1 Ag 阳性者 318 例, Pre-S1 Ag 阴性者 94 例, 见表 3。

表 3 Pre-S1 Ag 与血清 ALT、AST 测定结果的关系

组别	<i>n</i>	ALT>50(μ/L)		AST>50(μ/L)	
		例数(<i>n</i>)	%	例数(<i>n</i>)	%
Pre-S1 Ag(+)	620	330	53.22	318 ^a	51.29
Pre-S1 Ag(-)	285	74	25.96	94	32.98
合计	905	404	44.64	412	45.52

^a: $P<0.01$, HBV Pre-S1 阳性组与阴性组比。

3 讨 论

S、前 S2 和前 S1 3 种蛋白构成了 HBV 的外膜成分, Pre-S1Ag 是由 108 或 109 个氨基酸组成的肽段, 肽段的 N 末端游离, C 末端与 S2 蛋白的 N 末端相连, 位于 Dane 颗粒表面。HBV 附着于肝细胞上时, Pre-S1Ag 的最重要介导部位是其 21~47 氨基酸片段, 病毒具有传染性就是因为这一片段完整。Pre-S1Ag 还具有强免疫原性, 机体感染 HBV 后最早对 Pre-S1 抗原有免疫应答作用, 机体的体液免疫状况也可通过它反映。通常在 HBV 感染早期可检测到 Pre-S1Ag, 如果长期持续存在证明乙型肝炎已转为慢性^[5]。因此, Pre-S1Ag 的测定具有重要意义, 在临床是可作为判断病毒复制的重要指标。

HBV DNA 和 HBeAg 被认为是临床判断 HBV 复制和传染性的“金标准”, HBeAg 转阴即提示病毒被清除^[6]。目前, 许

多研究人员发现 HBeAg 阴性乙肝患者其病毒仍在复制,故通过检测 Pre-S1Ag 可反应 HBV 复制情况。本研究结果显示,不同 HBV-M 阳性模式中,Pre-S1Ag 在模式 1 组(大三阳组)检出率最高,达 80.20%,相较模式 2 组(小三阳组)及其他模式,该差异有统计学意义($P < 0.05$)。620 例 Pre-S1Ag 阳性患者中,HBeAg 阳性检出率为 78.23%,HBV DNA 阳性检出率为 80%,说明 Pre-S1Ag 与 HBeAg 和 HBV DNA 都有很高的相关性,这一结果从基因水平上进一步证实了 Pre-S1Ag 确实是反映 HBV 复制及传染性的又一可靠血清学指标,同时 Pre-S1Ag 也可作为判断病毒在宿主体内活动的指标^[7]。335 例 HBeAg 阴性患者中,仍有 119 例 HBV DNA 检测呈阳性,阳性率达 35.52%,这表明 HBeAg 阴性的患者仍存在较高的病毒复制。这说明血清 HBeAg 在判断 HBV 存在和复制方面的局限性。所以 HBeAg 阴性并不表明 HBV 复制的完全终止或病毒血症的消失,原因可能是 HBV 为逃避宿主的免疫反应而发生的前 C 区变异导致 HBeAg 表达障碍,但这并不意味着 HBV 的消除或复制水平的减低^[8],如果这时 Pre-S1Ag 检测为阳性,也可以作为 HBV 活动性复制的指标。

本研究结果证实血清 HBV PreS1 阳性组 ALT、AST 水平显著高于 HBV PreS1 阴性组,提示乙型肝炎血清中 HBV PreS1 的存在与肝功能损害有关,与既往研究资料报道基本一致^[9]。闵福援等^[10]报道 PreS1 和 HBV DNA 阳性患者与病理肝组织炎症分级对比高度吻合,说明 PreS1 与 HBV DNA 在反应肝组织损伤方面的一致性。因此,PreS1 对肝功能损害的判断具有一定临床价值。

综上所述,血清前 S1 抗原与 HBeAg 及 HBV DNA 指标有较好的相关性,可与 HBeAg、HBV DNA 一样作为 HBV 存在的指标,同时 PreS1 的存在与肝功能的损害关系密切。但

(上接第 935 页)

性强的早期诊断细菌性感染的血清学指标。

本研究还发现,烧伤患者根据烧伤程度的不同,PCT 的浓度水平也有差别,这与陈粹等^[12]报道的结论一致。随着患者烧伤程度的增大,其 PCT 的浓度水平也同时增高,这说明 PCT 的浓度水平与烧伤程度有关。

参考文献

- [1] 郑启兵,张东军,李绪玲,等.烧伤感染患者的菌群分布及耐药性分析[J].中国热带医学,2013,13(2):217-219.
- [2] 彭伟波,付林.降钙素原在感染中的研究进展[J].医学临床研究,2012,29(4):748-751.
- [3] 孟孜,刘世方.采集血培养标本过程中无菌观念的培养[J].护理研究,2013,25(17):1744.
- [4] 李梦妮,邱萌,吴蓉,等.不同血标本采集法对病原菌检出率的影响研究[J].中华全科医学,2012,10(1):107-109.
- [5] 弋公伟,南民社.微生物培养阳性率低原因分析[J].现代诊断与治疗,2012,23(9):1426.
- [6] Heart Protection Study Collaborative Group, Emberson J, Bennett D, et al. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20 536 patients in the heart protection study[J]. Lancet, 2011, 377(4): 469-476.
- [7] Joo K, Park W, Lim MJ, et al. Serum procalcitonin for differentia-

PreS1 不能完全取代 HBeAg 和 HBV DNA,可作为辅助或补充指标,尤其是在 HBeAg(-)的慢性乙型肝炎中检测 PreS1 临床意义更大。

参考文献

- [1] 樊有龙,王外梅,李华.乙型肝炎病毒前 S1 抗原的检测及其临床意义[J].中华医院感染学杂志,2005,15(3):292-294.
- [2] Curley SA, Izzo F. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma[J]. Minerva Chir, 2002, 57(2): 165-176.
- [3] 胡志刚,刘洁,陈国千,等.时间分辨免疫荧光定量检测乙型肝炎病毒前 S1 抗原的研究[J].中华检验医学杂志,2006,29(5):407-410.
- [4] 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[J].中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- [5] 李新立,肖迪,杜文学.e 抗原阴性的慢性乙型肝炎患者病毒基因变异与临床转归[J].中华实验和临床感染病杂志,2009,3(4):391-395.
- [6] Cryer PE. Diverse of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(2): 272-274.
- [7] 窦亚玲,李永哲,刘志肖,等.乙型肝炎病毒前 S1 抗原检测的临床价值[J].中华检验医学杂志,2006,29(8):714-716.
- [8] 张晨辉,鲍俊峰,臧嘉.前 S1 抗原与 HBV-DNA 及血清标志物检测结果分析[J].检验医学与临床,2009,6(5):398-399.
- [9] 明利平. HBV-DNA 与 preS1Ag 之间的相关性及与肝病的相关意义[J].中国中医药,2010,8(1):95-97.
- [10] 闵福援,孙桂珍,王健,等.前 S1 蛋白在乙型肝炎诊断及判断预后中的作用[J].中华检验医学杂志,2004,27(4):224-226.

(收稿日期:2014-12-10)

- ting bacterial infection from disease flares in patients with autoimmune diseases[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(9):1147-1151.
- [8] 邓拥军,格兰.降钙素原在感染性疾病诊断及疗效观察的应用[J].国际检验医学杂志,2012,33(19):2430-2431.
- [9] Theodorou VP, Papaioannou VE, Tripsianis GA, et al. Procalcitonin and procalcitonin kinetics for diagnosis and prognosis of intravascular catheter-related bloodstream infections in selected critically ill patients:a prospective observational study[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12(2):247.
- [10] Kasamatsu Y, Yamaguchi T, Kawaguchi T, et al. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test and the A-DROP Japanese prognostic scale for predicting mortality among adults hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. Respirology, 2012, 17(2):330-336.
- [11] Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecasas S, Pablo R, et al. Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis[J]. J Intens Care Med, 2009, 24(1):63-71.
- [12] 陈粹,晋国营,李吉良,等.重度烧伤患者早期血清降钙素原检测的临床意义[J].Modern Practical Medicine, 2014, 26(3): 360-361.

(收稿日期:2014-11-10)