

• 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2-3]</sup>。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<sup>[4]</sup>。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-HBe)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  $1 \times 10^3$  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	n	Pre-S1Ag(n)		
			(+)	(-)	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  $\chi^2$  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  $\chi^2$  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	n	HBeAg(n,%)		HBV DNA(n,%)	
		+	-	+	-
+	620	485(78.23)	135(21.77)	496(80.00) <sup>a</sup>	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)

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,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	n	ALT>50(μ/L)		AST>50(μ/L)	
		例数(n)	%	例数(n)	%
Pre-S1 Ag(+)	620	330	53.22	318 <sup>a</sup>	51.29
Pre-S1 Ag(-)	285	74	25.96	94	32.98
合计	905	404	44.64	412	45.52

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,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<sup>[5]</sup>。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<sup>[6]</sup>。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<sup>[7]</sup>。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<sup>[8]</sup>,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<sup>[9]</sup>。闵福援等<sup>[10]</sup>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

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(一)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 之间的相关性以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)

(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<sup>[12]</sup>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] 孟玫,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-

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 intra-vascular 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 concentrarion 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)