

• 临床研究 •

# 血清学标志物及核酸检测结果在乙型肝炎病毒复制中的相关性研究\*

王庆保<sup>1</sup>, 姚 玮<sup>1</sup>, 邢 昕<sup>1</sup>, 朱 俊<sup>1</sup>, 余金芸<sup>1</sup>, 卜 素<sup>1</sup>, 陈 影<sup>1</sup>, 杨 晔<sup>2△</sup>

(1. 安徽中医药大学第一附属医院检验中心, 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学药学院, 合肥 230031)

**摘要:**目的 分析乙型肝炎血清学标志物乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBeAg) 定量值与乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 拷贝数之间的关系, 探讨两者的相关性。方法 收集安徽中医药大学第一附属医院确诊为乙型肝炎的 173 例患者的血清标本, HBeAg 定量采用微粒子化学发光免疫分析系统检测, HBV-DNA 载量利用实时荧光聚合酶链式反应技术测定, 统计学分析 HBV-DNA 病毒载量和 HBeAg 定量值之间的相关性。结果 173 例乙型肝炎患者中 HBeAg 阳性 90 例, HBeAg 阴性 83 例; HBV-DNA 阳性 70 例, HBV-DNA 阴性 103 例; HBeAg 阴性组 HBV-DNA 载量小于  $1.0 \times 10^3$  copies/mL 构成比为 77.1%; HBeAg 阳性组 S/CO  $1 \sim < 10$ 、 $10 \sim < 100$  的标本中, HBV-DNA 载量小于  $1.0 \times 10^3$  copies/mL 构成比为 83.9% 和 52.4%; HBeAg 阳性组 S/CO  $100 \sim 1\ 000$ 、 $> 1\ 000$  的标本中, HBV-DNA 载量大于  $1.0 \times 10^6$  copies/mL 构成比为 36.8% 和 63.2%; HBeAg 阳性组中, 随着 HBeAg 定量值的升高, HBV-DNA 病毒载量呈增长趋势, 两者呈显著正相关 ( $r = 0.716$ )。结论 乙型肝炎患者 HBeAg 定量值与 HBV-DNA 病毒载量有较好的一致性, 但不能完全根据 HBeAg 阴性与否判断 HBV 的复制状态, 需结合 HBV-DNA 检测结果。

**关键词:** 乙型肝炎; HBV-DNA; 乙型肝炎病毒 e 抗原

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.026

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2017)14-1945-03

我国是乙型肝炎病毒 (HBV) 感染的高发区, 临床上主要采用血清学标志物检测来分析和判断患者的病情及传染性<sup>[1]</sup>, 其中乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBeAg) 阳性是 HBV 复制活跃的标志。血清中 HBV 脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 的存在也表明 HBV 处于病毒活动复制期<sup>[1]</sup>。有研究表明乙型肝炎患者体内血清 HBeAg 水平与 HBV-DNA 病毒载量有显著相关性<sup>[2]</sup>, 但临床上也存在部分乙型肝炎患者在 HBeAg 转阴后血清中仍可以检测到 HBV-DNA<sup>[3]</sup>。本文选择了 173 例乙型肝炎患者作为研究对象, 检测血清中 HBeAg 定量值与 HBV-DNA 病毒载量, 探讨两者在病毒复制中的相关性, 具体报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取于安徽中医药大学第一附属医院确诊为乙型肝炎的患者 173 例, 其中男 125 例, 女 48 例, 年龄为 19~73 岁; 诊断符合中华医学会感染学分会、中华医学会肝病学会 2015 年联合制定的《中国慢性乙型肝炎防治指南》更新版。

**1.2 检测方法** 研究对象晨起空腹抽取静脉血 3 mL, 离心分离血清进行 HBeAg 及 HBV-DNA 定量检测。

**1.2.1 HBeAg 定量检测** 采用美国雅培公司 ARCHITECT I4000SRP 全自动免疫分析仪及其原装配套试剂盒测定, 严格按照标准操作程序进行检测。血清 HBeAg S/CO 值小于 1.000 视为阴性; S/CO 值大于或等于 1.000 的标本视为阳性。

**1.2.2 HBV-DNA 定量检测** 采用实时荧光聚合酶链反应 (Real-Time PCR) 检测, 仪器为 SLAN-96P 荧光定量 PCR 仪, 试剂为国产 HBV 核酸定量检测试剂盒 (PCR-荧光探针法), 实验过程中严格按照标准操作程序进行操作。HBV-DNA  $\geq 1 \times 10^3$  copies/mL 判断为阳性, HBV-DNA  $< 1 \times 10^3$  copies/mL 判断为阴性。

**1.3 统计学处理** 采用统计学软件 SPSS19.0 进行数据处理及统计学分析。计数资料以例数或百分率 (构成比) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 相关分析进行各变量间的

相关性分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清 HBeAg 与 HBV-DNA 的检测结果** 173 例患者中 HBeAg 阳性 90 例, 阳性率为 52.1%; HBV-DNA 阳性 70 例, 阳性率为 40.5%, HBeAg 与 HBV-DNA 的阳性符合率为 29.5%, 阴性符合率 36.9%。血清 HBeAg 与 HBV-DNA 检测阳性率比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 6.90, P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 血清 HBeAg 与 HBV-DNA 的检测结果 (n)

HBeAg	n	HBV-DNA	
		阳性	阴性
阳性	90	51	39
阴性	83	19	64
合计	173	70	103

**2.2 血清 HBeAg 定量值与 HBV-DNA 病毒载量的关系** 83 例 HBeAg 阴性标本中, HBV-DNA 载量小于  $1.0 \times 10^3$  copies/mL 构成比为 77.1%; HBeAg 阳性组 S/CO 值  $1 \sim < 10$  标本中, HBV-DNA 载量小于  $1.0 \times 10^3$  copies/mL 构成比为 83.9%; S/CO 值  $10 \sim < 100$  标本中 HBV-DNA 载量小于  $1.0 \times 10^3$  copies/mL 构成比为 52.4%; S/CO 值  $100 \sim 1\ 000$  标本中, HBV-DNA 载量  $HBV-DNA > 1.0 \times 10^6$  copies/mL 构成比为 36.8%; S/CO  $> 1\ 000$  标本中, HBV-DNA 载量大于  $1.0 \times 10^6$  copies/mL 构成比为 63.2%。见表 2。

**2.3 HBeAg 阳性组血清 HBeAg 定量值与 HBV-DNA 病毒载量的相关性分析** 对 HBeAg 阳性标本血清 HBeAg 定量值、HBV-DNA 病毒载量进行相关性分析, Spearman 相关系数

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金委员会资助项目 (81303239)。

△ 通信作者, E-mail: gnayye@126.com。

(*r*)为 0.716,说明两者为正相关。

表 2 血清 HBeAg 定量值与 HBV-DNA 病毒载量的关系[n(%)]

HBeAg 定量值 (S/CO)	n	HBV-DNA 病毒载量(copies/mL)				
		<1×10 <sup>3</sup>	1×10 <sup>3</sup> ~<10 <sup>4</sup>	1×10 <sup>4</sup> ~<10 <sup>5</sup>	1×10 <sup>5</sup> ~10 <sup>6</sup>	>1×10 <sup>6</sup>
0~<1(阴性组)	83	64(77.1)	5(6.1)	6(7.2)	5(6.1)	3(3.5)
1~<10	31	26(83.9)	1(3.2)	2(6.5)	1(3.2)	1(3.2)
10~<100	21	11(52.4)	4(19.0)	3(14.3)	0(0.0)	3(14.3)
100~1 000	19	2(10.5)	3(15.8)	3(15.8)	4(21.1)	7(36.8)
>1 000	19	0(0.0)	2(10.5)	3(15.8)	2(10.5)	12(63.2)
合计	173	103(59.5)	15(8.7)	17(9.8)	12(6.9)	26(15.1)

### 3 讨 论

乙型肝炎是一种严重的世界范围内的传染病,我国是慢性乙型肝炎的高发区<sup>[4]</sup>,临床上无论确诊或是治疗乙型肝炎都要掌握病毒复制情况。HBeAg 是构成 HBV 的核心部分,其检测结果呈阳性反映 HBV 病毒复制活跃<sup>[5]</sup>。HBV-DNA 是反映 HBV 活动性复制和传染性的直接指标<sup>[6]</sup>。HBeAg 与 HBV-DNA 都能反映病毒复制情况,临床上需要不断检测上述指标,才能够对抗病毒治疗的效果进行预估。

本研究分析了 173 例乙型肝炎患者血清学标志物 HBeAg 与 HBV-DNA 的关系,发现:(1)HBeAg 与 HBV-DNA 的阴性符合率为 36.9%,HBeAg 阴性标本中 HBV-DNA 阳性率为 22.9%,此现象是因为 HBV 为了能够躲避宿主形成的免疫反应而出现变异,使 HBeAg 呈现阴性,但并非说明 HBV 已清除或复制能力降低,HBV-DNA 检测能够防止由于 HBeAg 变异而出现阴性误导<sup>[7]</sup>。(2)HBeAg 与 HBV-DNA 的阳性符合率为 29.5%,HBeAg 阳性标本中 HBV-DNA 阴性率为 43.3%。文献<sup>[8]</sup>分析了相关原因,首先 HBV-DNA 的复制与 HBeAg 的表达方式是不一致的,后者为一种蛋白质,前者是 DNA,即 HBeAg 的表达与 HBV-DNA 复制不是同一个途径,二者含量高低不呈固定比例;其次慢性 HBV 感染可分为 4 期,包括免疫耐受期、免疫清除期、非活动携带期和再活动期,免疫清除期多见于 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者,其 HBV-DNA 水平呈波动状态,有时低于检测下限呈现阴性结果<sup>[9]</sup>。另外本研究发现 HBeAg 阳性标本中 HBeAg 定量检测值在灰区范围的标本有 16 份(根据试剂说明书灰区的确定按此公式计算:cutoff 值×0.8≤样品测定值<cutoff 值×2),HBV-DNA 的阴性率为 100%,说明检测方法的局限性可能导致 HBeAg 与 HBV-DNA 结果的不一致。(3)当 HBeAg 定量大于 1.0,即阳性时,S/CO 值 100~1 000 的标本中,HBV-DNA>1.0×10<sup>6</sup> copies/mL 构成比为 36.8%;S/CO>1 000 的标本中,HBV-DNA>1.0×10<sup>6</sup> copies/mL 构成比为 63.2%,即 HBV-DNA 载量大部分为高次方值,少部分为低次方值;而 HBeAg 定量小于 1.0,即阴性时,HBV-DNA>1.0×10<sup>6</sup> copies/mL 构成比为 3.5%,即小部分为高次方值,与陈德林等<sup>[10]</sup>研究一致。(4)HBeAg 阳性组中 HBeAg 的 S/CO 值与 HBV-DNA 病毒载量呈正相关(*r*=0.716)。

本研究检测发现 HBeAg S/CO<1.0(阴性)时,患者体内 HBV 活动性复制和传染性仍然较强,只是 HBV-DNA 拷贝数比 HBeAg S/CO>1.0(阳性)的标本稍低,但仍存在少部分标

本 HBV-DNA 拷贝数较高,因此临床诊疗中不能认为 HBeAg S/CO<1.0 时病毒活性弱和传染性低<sup>[11]</sup>。

HBeAg 与 HBV-DNA 都是病毒活动性复制和传染性的参考指标,HBeAg 定量值高低一定程度上可以为判断 HBV-DNA 复制水平高低提供参考<sup>[12]</sup>,同时也方便没有条件设立 PCR 实验室的医院作为疗效观察的辅助指标,但仅凭血清学标志物难以准确判断病毒的复制、治疗预后及疾病的转归,且检测的准确性、敏感性及可重复性都存在不足,应引起医务人员和患者的高度重视。

### 参考文献

- [1] 高春芳,吴孟超.乙型肝炎病毒感染标志物的检测现状和思考[J].中华检验医学杂志,2015,38(3):145-147.
- [2] Song GJ,Rao HY,Feng B,et al. Prediction of spontaneous HBeAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients during the immune clearance phase [J]. J Med Virol,2014,86(11):1838-1844.
- [3] 严颖,麦丽,郑立宝,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.
- [4] 罗慧琴,王志刚,李玲,等.乙型肝炎患者血清学标志物与前 S1 抗原及 HBV-DNA 的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(24):3337-3338.
- [5] 毛远丽. HBV 血清标志物实验室检测的临床意义[J].中华检验医学杂志,2010,33(4):382-384.
- [6] 蔡兰兰,祝玲玲.乙型肝炎 HBV-DNA 荧光定量检测与乙型肝炎五项及 PreS1 相关性分析[J].实用预防医学,2014,21(10):1171-1172.
- [7] Alexopoulou A,Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection [J]. World J Gastroenter, 2014, 20 (24): 7644-7652.
- [8] Gu JS,Sun RR,Shen S,et al. The curative effect of adefovir dipivoxil treating HBeAg negative chronic hepatitis B and treating HBeAg positive chronic hepatitis B combining interferon  $\alpha$ -2b[J]. Pak J Pharm Sci,2015,28(4 Suppl):1493-1497.
- [9] 甄拴平.乙型肝炎病毒外膜大蛋白与乙型肝炎病毒标志物定量及 HBV-DNA 检测的关系研究[J].国际检验医学

杂志, 2013, 34(10): 492-493.

[10] 陈德林, 杨丽, 杨宇. 乙型肝炎定量 HBsAg > 250 的患者 HBV-DNA 拷贝数与 HBeAg 定量值统计分析[J]. 当代医学, 2013, 15(19): 37-39.

[11] 李宁, 曹雷, 张建东, 等. 慢性乙型肝炎患者病毒 DNA 载量与血清 HBeAg 的关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(14): 3170-3173.

[12] 郭燕华, 王新建. HBV-LP 与 HBV-DNA 的相关性及对乙型肝炎患者的临床诊断意义[J]. 中国实用医药, 2016, 11(13): 39-40.

(收稿日期: 2017-02-08 修回日期: 2017-04-12)

• 临床研究 •

## Hcy、PCT 及 WBC 在脑梗死辅助诊断及预后评估中的价值研究\*

毛万成<sup>1</sup>, 田 敏<sup>1</sup>, 帅奉飞<sup>1</sup>, 李 丽<sup>1</sup>, 郑天顺<sup>1</sup>, 汪开华<sup>2△</sup>

(1. 贵州省铜仁市思南县人民医院检验科 565100; 2. 重庆市大足区第二人民医院检验科 402163)

**摘要:**目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、降钙素原(PCT)及白细胞(WBC)在脑梗死诊断及预后评估中的临床价值。方法 筛选 2015 年 1 月至 2016 年 3 月思南县人民医院收治的脑梗死患者 130 例作为研究组, 选取同期体检者 130 例纳入对照组, 检测研究组及对照组 Hcy、PCT、WBC 水平。根据美国国立卫生研究院卒中量表标准把研究组分为预后良好组( $n=89$ )和预后不良组( $n=41$ ), 比较各组 Hcy、PCT 和 WBC 差异。同时对 Hcy、PCT、WBC 水平与脑梗死预后进行回归分析。结果 研究组 Hcy、PCT 及 WBC 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。预后良好组 Hcy、PCT 及 WBC 水平明显低于预后不良组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Hcy、PCT 及 WBC 是脑梗死预后不良的独立危险因素。结论 Hcy、PCT 及 WBC 在脑梗死临床诊断、预后评估中具有一定的临床价值, 可作为辅助诊断及预后评估指标。

**关键词:** 脑梗死; 同型半胱氨酸; 降钙素原; 白细胞; 预后

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.027

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2017)14-1947-02

脑梗死是在各种因素作用下脑动脉狭窄、闭塞引起的脑组织急性血液循环障碍, 并导致一过性或永久性脑功能损伤。该疾病在老年人群中发生率较高, 患者发病后如果得不到及时有效的治疗, 将会诱发其他疾病, 严重者将威胁患者生命<sup>[1]</sup>。近年来有文献报道, 血清同型半胱氨酸(Hcy)属于脑梗死独立的危险因素。脑梗死患者 Hcy 水平明显升高, 并且血清降钙素原(PCT)、白细胞(WBC)等炎性因子均直接参与其中<sup>[2-3]</sup>。动脉粥样硬化斑块形成、发展的过程中, 炎症反应贯穿其中, 直接参与斑块的形成。但关于血清 Hcy、PCT、WBC 在脑梗死发病期间的水平变化及对脑梗死预后的影响却鲜有报道。为了探讨脑梗死患者 Hcy、PCT 及 WBC 的变化特点及与预后的关系, 本研究选取 2015 年 1 月至 2016 年 3 月思南县人民医院收治的脑梗死患者 130 例进行研究, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 3 月思南县人民医院收治的脑梗死患者 130 例纳入研究组, 其中男 74 例, 女 56 例, 年龄 46~79 岁, 平均(61.0±2.0)岁。纳入标准: 符合脑梗死临床诊断标准, 经 CT 或 MRI 检查得到确诊。排除标准: (1) 不符合临床诊断标准者; (2) 合并严重心、肝、肾功能异常者; (3) 存在可影响检测指标的检测或结果判断的其他特殊生理或病理情况者。根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIH-SS)对研究组每例患者进行治疗后预后评分, 0~21 分为预后良好, 22~25 分为预后不良。预后良好组 89 例, 预后不良组 41 例。选择同期体检健康者 130 例纳入对照组, 其中男 67 例, 女 63 例, 年龄 30~78 岁, 平均(60.0±2.0)岁。本研究经医院伦理委员会审核批准, 所有研究对象知晓本研究内容并自愿参与本研究, 各组研究对象性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 仪器与试剂** 美国贝克曼公司 AU680 生化分析仪, 罗氏公司 e411 化学发光仪及日本 Sysmex 公司 XS-500i 血液分析仪。北京九强生物科技有限公司生产的 Hcy 检测试剂, 罗氏公司生产的 PCT 检测试剂及 Sysmex 公司生产的血细胞检测试剂。

**1.3 检测方法** 抽取研究组及对照组研究对象清晨空腹静脉血进行 Hcy、PCT、WBC 检测, 测量过程严格按照试剂说明书进行。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件进行数据分析及统计学处理。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。以预后不良为因变量, Hcy、PCT、WBC 为自变量, 进行多元回归分析, 分析 3 项指标中引起脑梗死预后不良的独立危险因素。

### 2 结 果

**2.1 对照组与研究组 Hcy、PCT 及 WBC 检测结果** 研究组患者入院时 Hcy、PCT 及 WBC 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 对照组及研究组入院时 Hcy、PCT 及 WBC 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	PCT( $\text{ng/mL}$ )	WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )
研究组	130	27.92±6.95	3.51±1.04	13.6±2.5
对照组	130	11.21±4.32	0.03±0.01	5.2±2.4
<i>t</i>		21.51	18.25	22.01
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

\* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)(2014AA022304)。

△ 通信作者, E-mail: 1228477026@qq.com。