

• 论 著 •

超敏系统检测低拷贝 HBV DNA 定量的临床意义^{*}张 玥, 鞠 瑛, 田文君, 刘义庆, 邱 旻, 张 庆, 渠 滕, 张炳昌, 刘春梅[△]

(山东省立医院检验科, 济南 250021)

摘要:目的 探讨超敏 HBV DNA 定量检测的低拷贝结果与 HBV 标志物和肝功能主要指标的相关性。方法 同时检测 283 例 HBV DNA $\leq 1\ 000$ IU/mL 低拷贝的乙型肝炎患者的 5 项肝功能指标, 并进行组间比较。结果 乙型肝炎病毒定量低拷贝的患者 HBV 标志物中 HBV e 抗原(HBeAg)差异有统计学意义($\chi^2=5.310, P=0.021$); HBV e 抗体(HBeAb)差异无统计学意义($\chi^2=1.266, P>0.05$); 126 例小三阳患者中, HBV DNA 定量结果在 20 及 $20\sim 10^3$ IU/mL 55.56%; 117 例大三阳患者中, HBV DNA 定量检测结果阴性 21.37%; 肝功能指标谷氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)异常率分别为 15.90%、8.13%、13.78%。结论 乙型肝炎 5 项定量结果低或经抗病毒治疗后的患者, 临床应采用超敏系统检测 HBV DNA 定量, 同时结合乙型肝炎 5 项定量与肝功能, 更好地了解病毒复制情况和肝细胞损害程度, 为治疗提供可靠的临床依据。

关键词:超敏系统; 病毒定量; 乙型肝炎; 肝功能; PCR

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.003 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)04-0461-03

To investigate the clinical significance of detection of low copy HBV-DNA with hypersensitive quantitative system^{*}

ZHANG Yue, JU Ying, TIAN Wenjun, LIU Yiqing, QIU Yang, ZHANG Qing, QU Teng, ZHANG Bingchang, LIU Chunmei[△]

(Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong

University, Jinan, Shandong 250021, China)

Abstract: **Objective** Analysis of the relationship of low copy HBV-DNA results using hypersensitive quantitative system and HBV markers or liver function indexes, and investigate the clinical application value. **Methods** Hepatitis B virus antigens and antibodies and liver function indexes were detected in the total of 283 chronic hepatitis B virus patients(CHB) with low HBV DNA copies(less than or equal to 1 000 IU/mL copies) and the data were compared and analyzed. **Results** HBeAg in patients with low quantitative hepatitis B virus copies showed significant difference by chi square test($\chi^2=5.310, P<0.021$). But HBeAb showed no statistical significance by chi square test($\chi^2=1.266, P>0.01$). HBV DNA quantitative results in 20 and $20\sim 10^3$ low copy range accounted for 55.56% in 126 cases of small patients without HBeAg(Small Sanyang patients), and HBV DNA negative results accounted for 21.37% in 117 cases of patients with HBeAg(Big Sanyang patients). Furthermore, abnormal rates of liver function in AST, ALT and ALP were 15.90%, 8.13% and 13.78% respectively. **Conclusion** Combination of hypersensitive detection of serum HBV DNA copies and quantitative liver function in low-copy patients or patients after antiviral therapy will be of better clinical value, contribute to better understand of viral replication and liver cell injury and provide a reliable basis for treatment.

Key words: allergic system; virus quatitative; hepatitis B virus; liver fuction; PCR

病毒性乙型肝炎是常见的传染病之一, 全球感染乙型肝炎病毒(HBV)者约 3.5 亿, 中国约为 1.2 亿, 是感染 HBV 者最多的国家^[1-3]。HBV 具有较强的抵抗性、传染性、变异性, 并且传播途径多样。乙型肝炎极易发展为慢性肝炎和肝硬化, 从而导致肝癌的发生^[4]。超敏 HBV DNA(hs-HBV DNA)定量检测基于罗氏 CAPCTM 检测系统平台, 不仅减少操作误差, 而且较低的检测下限也可准确反映乙型肝炎患者病毒复制情况。同时结合 HBV 5 项定量和肝功能检测, 更好地了解病情, 及时调整治疗方案, 为临床提供可靠的理论依据^[5]。现收集 333 例乙型肝炎患者血液标本, 采用平行检测并比较分析。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集该院 2015 年 3—12 月的就诊患者, 筛选同时检测 hs-HBV DNA 定量、HBV 5 项和肝功能检测的患者

283 例, 男 220 例, 女 63 例, 平均年龄 40.23 岁。hs-HBV DNA 定量为 EDTA-K₂ 抗凝血浆标本、HBV 5 项定量和肝功能检测为血清标本。

1.2 仪器与试剂 hs-HBV DNA 定量检测采用罗氏 COBAS AmpliPrep(CAP)提取仪和 COBAS Taqman48(CTM)扩增仪及其配套检测试剂; HBV 5 项定量检测的仪器采用美国雅培 i2000 化学发光分析仪和配套检测试剂; 肝功能检测使用奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪和配套检测试剂, 试剂由贝克曼库尔特实验系统(苏州)有限公司提供。所有试剂在有效期内, 仪器均已校准。

1.3 方法 同时检测患者 hs-HBV DNA、HBV 5 项定量和肝功能指标。其中 HBV 5 项定量的诊断标准为 HBV 表面抗原

^{*} **基金项目:**国家自然科学基金项目(81000731); 山东省自然科学基金资助项目(ZR2016HM52); 山东省优秀中青年科学家奖励基金项目(BS2010YY045); 山东省临床重点专科建设项目(鲁卫医字[2013]26 号)。

作者简介:张玥, 女, 技师, 主要从事肝病的分子诊断研究。 [△] **通信作者,** E-mail: lcm831011@163.com。

(HBsAg 或 1) > 0.05 IU/mL 为阳性; HBV 表面抗体 (HBsAb 或 2) ≥ 10 mIU/mL 为阳性; HBV e 抗原 (HBeAg 或 3) 和 HBV 核心抗体 (HBcAb 或 5) S/CO ≥ 1 为阳性; HBV e 抗体 (HBeAb 或 4) S/CO ≤ 1 为阳性。HBeAg、HBeAb、HBcAb 以 S/CO 值表示, S 为标本的吸光度值, CO 为 cut off 值。检测项目进行室内质量控制, hs-HBV DNA 定量采用 1 个浓度质控水平, HBV 5 项定量和肝功能指标均采用高、低值 2 个浓度质控水平, 再进行组间数据比较。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析, 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 hs-HBV DNA 定量与 HBeAg、HBeAb 的结果比较 HBeAg 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.310, P = 0.021$); HBeAb 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 1.266, P > 0.05$)。126 例小三阳 [HBsAg(+), HBeAb(+), HBcAb(+)] 或 145 患者中, hs-HBV DNA 定量结果在 20 及 20 ~ 10³ IU/mL 范围内占 55.56% (70/126); 在 117 例大三阳 [HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+)] 或 135 患者中, hs-HBV DNA 定量结果阴性者 21.37% (25/117), 大部分患者为 20 ~ 10² IU/mL, 占 47.86%。见表 1、2。

2.2 hs-HBV DNA 定量与肝功能指标检测结果比较 283 例 HBV 患者结果中谷氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP) 异常率分别为 15.90% (45/283)、8.13% (23/283)、13.78% (39/283), 且大部分异常结果

为 10² ~ 10³ IU/mL, 分别占 30.00%、21.95%、18.92%; AST、ALT 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.361$ 和 $\chi^2 = 16.543, P < 0.16$ 和 $P < 0.01$); ALP 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.063, P > 0.382$)。见表 3。

表 1 hs-HBV DNA 定量与 HBeAg、HBeAb 阳性检测率结果比较 (n)

hs-HBVDNA (IU/mL)	HBeAg		合计	HBeAb		合计
	+	-		+	-	
+	106	98	204	101	103	204
-	29	50	76	45	34	79
合计	132	148	283	146	137	283

表 2 hs-HBV DNA 定量与常规 HBV 5 项阳性率结果比较 [n(%)]

hs-HBV DNA(IU/mL)	例数 (n)	HBV 5 项模式	
		135	145
未检测	63	25(21.37)	38(30.16)
1~20	38	20(17.09)	18(14.29)
20~10 ²	109	56(47.86)	53(42.06)
10 ² ~10 ³	33	16(13.68)	17(13.49)
hs-HBV DNA 阳性数	142	72(61.54)	70(55.56)
合计	243	117	126

表 3 hs-HBV DNA 定量与肝功能 AST、ALT 和 ALP 指标结果比较

HBV DNA(IU/mL)	AST 异常率[n(%)]		ALT 异常率[n(%)]		ALP 异常率[n(%)]	
	<40 U/L	>40 U/L	<50 U/L	>50 U/L	<140 U/L	>140 U/L
未检测	73	7(8.75)	78	1(1.27)	74	8(9.76)
1~20	95	15(13.64)	102	7(6.42)	96	14(12.73)
20~10 ²	42	11(20.75)	48	6(11.11)	44	10(18.52)
10 ² ~10 ³	28	12(30.00)	32	9(21.95)	30	7(18.92)
合计	238	45(15.90)	260	23(8.13)	244	39(13.78)
χ^2	10.361		16.543		3.063	
P	<0.01		<0.01		>0.382	

3 讨 论

HBV DNA 定量可精准反映患者体内的病毒复制情况, 目前检测 HBV DNA 定量的方法和试剂种类繁多, 国际公认进口罗氏试剂为检测 HBV DNA 定量的参比试剂, 是检测 HBV 病毒定量的金标准。乙型肝炎治疗过程具有多阶段性和动态性, 与 HBV 5 项和肝功能联合检测, 能更好地反映乙型肝炎患者感染后不同阶段的病情。

目前, 实验室检测 HBV 5 项的方法多样, 常用化学发光免疫检测法, 因特异性和敏感性较高, 在临床实验室中广泛使用^[6]。根据患者不同阶段的病情, 检测结果可出现多种模式, 最常见的有 135、145、15 等。本实验结果表明, 126 例小三阳患者有 55.56% 的 hs-HBV DNA 定量结果为 20 ~ 10³ IU/mL, 提示仍存在 HBV 病毒低拷贝复制^[7-8]; 117 例大三阳患者有 21.37% HBeAg 阳性, 但 hs-HBV DNA 定量结果为阴性。

HBeAg 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.310, P < 0.021$); HBeAb 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.266, P > 0.05$)。患者感染乙肝病毒后会出现多种模式, 但 HBeAg 与 HBV 定量结果呈正相关, 可作为 HBV 复制和高传染性的指标之一; HBeAb 随病毒定量结果增高而降低, 与定量结果呈负相关, 可作为抗病毒治疗的疗效评估。近些年, 由于广泛使用抗病毒药物和免疫球蛋白等, 病毒变异情况也随之出现, 且大部分变异后的 HBeAg 表达量都较低, 造成假阴性, 从而漏检^[9]。因此, 临床需结合 hs-HBV DNA 定量和 HBV 5 项才能更好地判断患者现阶段病情。

本研究结果显示, 低拷贝患者的 AST、ALT、ALP 异常率分别为 15.90%、8.13%、13.78%, 且大部分异常结果为 10² ~ 10³ IU/mL, 分别占 30.00%、21.95%、18.92%。AST、ALT 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.361$ 和 $\chi^2 = 16.543, P < 0.16$ 和 $P < 0.01$); ALP 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.063$, (下转第 465 页))

水平,提示其静脉血栓的风险增加^[9]。由于高含量 D-二聚体也提示肿瘤细胞血行转移活跃和肿瘤快速生长。因此,监测肿瘤患者 D-二聚体含量已不仅局限于防止静脉血栓发生,且有助于提示是否需要到恶性肿瘤的病程发展进行干预。

本研究通过 1 400 例肿瘤患者及 1 400 例正常者之间的 D-二聚体检测差异,分析 D-二聚体含量在肿瘤发生发展过程的变化特征、是否能够对肿瘤患者的预后进行判断,以及是否能够诊断肿瘤伴发 DIC 进行评估,其结果对 D-二聚体检测在肿瘤患者的病情监测与判断方面具有一定的临床意义,有助于进一步扩大 D-二聚体在临床的应用范围。

参考文献

- [1] Fujit AH. Soluble thrombomodulin, a possible predicator of thrombotic crisis in thrombotic disease[J]. Dermat, 2000, 27(9):573.
- [2] 高玉芳,赵联营,王敏,等. D-二聚体检测在进展性脑梗死中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7):868-869.
- [3] 王书侠,张家明,姚孝明,等. 血流感染患者 D-二聚体测定的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(5):628-629.

(上接第 462 页)

$P>0.382$),说明低拷贝患者 AST 异常率最高。AST、ALT 是肝功能检测阳性率较高的指标,且与 HBV 复制密切相关,可作为临床用药指导和患者疗效观察的常规检测项目^[10]。大部分患者肝细胞损害程度与病毒复制量呈正相关,转氨酶指标结果越高,患者免疫功能越活跃,此时抗病毒的疗效也就越好,同时也是治疗的最佳时间^[11]。

综上所述,为全面了解患者病情,尤其是 HBV 5 项定量结果低表达或经抗病毒治疗后的患者,最好采用超敏系统检测 HBV DNA 定量,同时结合 HBV 5 项定量与肝功能,可更好地了解患者病毒复制情况和肝细胞损害程度,为治疗提供可靠依据。

参考文献

- [1] 朱妍. 137 例病毒性肝炎的病原学分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(9):612-613.
- [2] Tankivanich P, Sa-Nguanmoo P, Mahachai V, et al. A case-control study on sequence variations in the enhancer II /core promoter/precore and X genes of hepatitis B virus in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2010, 4(3):577-584.
- [3] 吴肖峰. PreS1Ag 与 HBV-DNA、乙肝病毒“两对半”的相关性分析[J]. 中国当代医药, 2011, 18(14):81-82.

- [4] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited; should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? [J]. Ann Intern Med, 2008, 149(5):323-333.
- [5] 胡文辉,阮丽仙,程海涛,等. hs-CRP、Lp-PLA2 和 D-D 在预测冠心病患者预后中的价值研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(15):2180-2181.
- [6] 颜小平,黄波,黄琳珊. 检测产后大出血患者 D-二聚体的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(17):2633-2634.
- [7] 施益挺,何立峰,华钢,等. 肺癌与肺部感染患者凝血指标及血清炎性因子的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(6):1306-1308.
- [8] 宫辉,高玲娟,苏亚娟. 血浆 D-二聚体及凝血指标在卵巢癌患者中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(24):3307-3308.
- [9] 刘冰. D-二聚体检测的临床意义及高 D-二聚体患者应用抗凝剂对预后的影响[J]. 中国医药导报, 2012, 9(34):9-10.

(收稿日期:2016-08-20 修回日期:2016-10-28)

- [4] 刘杨,彭道荣. 乙肝表面抗原实验室检测方法的进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(17):2546-2548.
- [5] 席宏丽,李敏然,鲍毅,等. 核苷(酸)类抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎患者 HBV DNA 与 HBeAg 定量的 5 年动态分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(11):821-824.
- [6] 杨奎真. 两种方法检测乙肝患者血清 HBVs、HBVe 系统抗原抗体同时阳性结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2):179-180.
- [7] 刁仁联. 乙肝病毒外膜大蛋白含量与 HBV-DNA 载量的相关性[J]. 江苏大学学报(医学版), 2010, 20(5):398-400.
- [8] 陈恺杰,钟琼,袁汉尧,等. 乙型肝炎病毒外膜大蛋白的检测及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(7):658-659.
- [9] 周玉宝,刘芳,武易. 慢性乙型肝炎患者血清学指标综合评价[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2):165-166.
- [10] 杨永兰,林云. 乙型肝炎患者 HBV 载量与氨基转移酶活性变化研究[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(1):85-86.
- [11] 杨志勇,杨茜,肖贵宝,等. HBeAg 与乙型肝炎相关性肝细胞癌关系的临床观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(4):270-272.

(收稿日期:2016-08-06 修回日期:2016-10-12)

欢迎投稿

欢迎订阅