

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.020

## 乙型肝炎病毒 PreS1 抗原及 e 抗原表达与血清 乙型肝炎病毒 DNA 表达载量的关系

戴 平

湖南省常德市澧县人民医院检验科,湖南常德 415500

**摘要:**目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)前 S1 抗原(PreS1-Ag)及 HBV e 抗原(HBeAg)的表达与产妇产血清 HBV-DNA 载量的关系。方法 选取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月于该院诊治的乙型肝炎(简称乙肝)产妇 132 例作为研究对象,均经临床诊断确诊为 HBV 感染。采用 ELISA 检测 HBeAg、PreS1-Ag;采用实时荧光定量 PCR 技术定量检测 HBV-DNA;根据 HBV-DNA 载量分组,比较各组 HBeAg、PreS1-Ag 检出率,计算 HBeAg、PreS1-Ag 检测的灵敏度及特异度。结果 132 例乙肝患者中,HBV-DNA 载量  $<10^3$  copy/mL 有 73 例,其中 PreS1-Ag 阳性 39 例(53.42%),HBeAg 阳性 5 例(6.85%);HBV-DNA 载量在  $10^3 \sim 10^5$  copy/mL 有 21 例,其中 PreS1-Ag 阳性 11 例(52.38%),HBeAg 阳性 8 例(38.10%);HBV-DNA 载量  $>10^5 \sim 10^8$  copy/mL 有 33 例,其中 PreS1-Ag 阳性 29 例(87.88%),HBeAg 阳性 21 例(63.64%);HBV-DNA 载量  $>10^8$  copy/mL 有 5 例,其中 PreS1-Ag 和 HBeAg 的检出率均为 100.00%。以 HBV-DNA 载量为  $10^3$  copy/mL 为切割值,PreS1-Ag 和 HBeAg 的特异度分别为 69.39%、72.34%,灵敏度分别为 53.01%、86.84%。结论 随着 HBV-DNA 载量的升高,PreS1-Ag 和 HBeAg 的检出率大幅提高,且 PreS1-Ag 的诊断灵敏度高于 HBeAg;而与 PreS1-Ag 相比,HBeAg 的诊断特异度更高。

**关键词:** 乙肝病毒; PreS1 抗原; 乙型肝炎病毒 e 抗原; HBV-DNA

中图分类号:R446.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)10-1384-03

### Relationship between expression of PreS1 antigen and e antigen with serum hepatitis B virus DNA expression load

DAI Ping

Department of Clinical Laboratory, Lixian County People's Hospital,  
Changde, Hunan 415500, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the expressions of PreS1 antigen (PreS1-Ag) and e antigen (HBeAg) with the load of serum hepatitis B virus DNA (HBV-DNA) in parturients. **Methods** One hundred and thirty-two parturients with hepatitis B diagnosed and treated in this hospital were selected as the study subjects. All cases were diagnosed as hepatitis B virus (HBV) infection by clinic. The levels of HBeAg and PreS1-Ag were detected by ELISA. The HBV-DNA load was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The grouping was performed according to the HBV-DNA load. The detection rates of HBeAg and PreS1-Ag were compared among the groups. The sensitivity and specificity of HBeAg and PreS1-Ag were calculated. **Results** Among 132 cases of hepatitis B, there were 73 cases of HBV-DNA load  $<10^3$  copy/mL, including 39 cases (53.42%) of PreS1-Ag positive and 5 cases (6.85%) of HBeAg positive; in 21 cases of HBV-DNA load  $10^3 - 10^5$  copy/mL, 11 cases (52.38%) were PreS1-Ag positive, 8 cases (38.10%) were HBeAg positive; in 33 cases of HBV-DNA load  $>10^5 - 10^8$  copy/mL, 29 cases (87.88%) were PreS1-Ag positive and 21 cases (63.64%) were HBeAg positive; in 5 cases of HBV-DNA load  $>10^8$  copy/mL, the detection rates of PreS1-Ag and HBeAg all were 100.00%. With the HBV-DNA load  $10^3$  copy/mL as the cut off value, the specificities of PreS1-Ag and HBeAg were 69.39% and 72.34% respectively, the sensitivities were 53.01% and 86.84% respectively. **Conclusion** With the increase of HBV-DNA load, the detection rates of PreS1-Ag and HBeAg are increased greatly, moreover the diagnostic sensitivity of PreS1-Ag is higher than that of HBeAg; but compared with PreS1-Ag, the diagnostic specificity of HBeAg is higher.

**Key words:** hepatitis B virus; PreS1 antigen; HBV e antigen; HBV-DNA

目前,我国乙型肝炎病毒(HBV)携带者超过 1.3 亿人,其中孕产妇 HBV 感染尤其值得临床关注<sup>[1]</sup>。

有资料显示,与非孕期女性相比,孕产妇的 HBV 感染率明显升高<sup>[2]</sup>。母婴传播是我国 HBV 感染的主要传播途径,而引起 HBV 感染率较高的原因则与缺乏有效的母婴诊疗手段有关。临床通常将 HBV e 抗原(HBeAg)阳性检出作为 HBV 感染和复制的金标准。随着医疗水平的提高,有研究指出,HBV 前 S1 抗原(PreS1-Ag)可与 HBV-DNA、HBV 血清标志物联合诊断 HBV 感染情况<sup>[3]</sup>。基于此,本研究探讨血清 PreS1-Ag 及 HBeAg 与 HBV-DNA 载量的关系,以期为临床控制 HBV 感染提供指导,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 3 月至 2019 年 3 月于本院诊治的乙型肝炎(以下简称乙肝)产妇 132 例,均经临床诊断确诊为乙肝,年龄 22~35 岁,平均(26.28±3.57)岁。本研究经医院医学伦理委员会批准。诊断标准:参考 2000 年全国病毒性肝炎学术会修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准。纳入标准:(1)符合病毒性肝炎诊断标准;(2)年龄 18~44 岁;(3)既往均未接受抗病毒治疗;(4)家属签署知情同意书。排除标准:(1)不符合病毒性肝炎诊断标准;(2)肝功能异常、肝硬化产妇;(3)合并心血管疾病史;(4)有甲状腺疾病史;(5)有精神疾病史。

**1.2 方法** 采用 ELISA 检测 HBeAg、PreS1-Ag;采用实时荧光定量 PCR 技术定量检测 HBV-DNA,HBV-DNA 载量 $<1.00 \times 10^3$  copy/mL 时判断为阴性,反之判断为阳性。MKs 酶标仪由广州达安生物试剂有限公司生产提供,采用 ELISA 检测乙肝血清学标志物,试剂由上海科华实业有限公司提供,HBV-

DNA 采用 ABI-7500 荧光定量 PCR 仪定量检测,由中山医科大学达安基因诊断中心提供技术支持及试剂盒。根据 HBV-DNA 载量分组,比较各组 HBeAg、PreS1-Ag 检出率,计算 HBeAg、PreS1-Ag 检测的灵敏度及特异度。

**1.3 统计学处理** 使用统计软件 SPSS22.0 处理数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;以 HBV-DNA 载量为金标准( $\geq 10^3$  copy/mL 为阳性),通过四格表法计算 PreS1-Ag 和 HBeAg 诊断的特异度及灵敏度;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 HBV-DNA 载量分布** 132 例患者中 HBV-DNA 载量 $<10^3$  copy/mL 有 73 例,占 55.30%;HBV-DNA 载量在  $10^3 \sim 10^5$  copy/mL 有 21 例,占 15.91%;HBV-DNA 载量 $>10^5 \sim 10^8$  copy/mL 有 33 例,占比 25.00%;HBV-DNA 载量 $>10^8$  copy/mL 有 5 例,占比 3.79%。

**2.2 PreS1-Ag 和 HBeAg 与血清 HBV-DNA 载量关系** 依据不同 HBV-DNA 载量将患者分成 $<10^3$  copy/mL、 $10^3 \sim 10^5$  copy/mL、 $>10^5 \sim 10^8$  copy/mL、 $>10^8$  copy/mL 4 个等级,各等级 PreS1-Ag 阳性率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );HBV-DNA 载量在 $>10^5 \sim 10^8$  copy/mL 时的 HBeAg 阳性率、PreS1-Ag 阳性率均高于 HBV-DNA 载量 $<10^3$  copy/mL、 $10^3 \sim 10^5$  copy/mL 时的阳性率,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。HBV-DNA 载量 $>10^8$  copy/mL 的 PreS1-Ag 和 HBeAg 的检出率均为 100.00%。见表 1。

表 1 PreS1-Ag 和 HBeAg 与血清 HBV-DNA 载量关系[n(%)]

HBV-DNA(copy/mL)	n	PreS1-Ag		HBeAg	
		阳性	阴性	阳性	阴性
$<10^3$	73	39(53.42)	34(46.58)	5(6.85)	68(93.15)
$10^3 \sim 10^5$	21	11(52.38)	10(47.62)	8(38.10)	13(61.90)
$>10^5 \sim 10^8$	33	29(87.88)	4(12.12)	21(63.64)	12(36.36)
$>10^8$	5	5(100.00)	0(0.00)	5(100.00)	0(0.00)

**2.3 PreS1-Ag 和 HBeAg 的诊断特异度及灵敏度** HBV-DNA 载量 $<10^3$  copy/mL 为阴性,共 73 例; $\geq 10^3$  copy/mL 为阳性,共 59 例,见表 2。PreS1-Ag 和 HBeAg 的特异度分别为 69.39%、72.34%;灵敏度分别为 53.01%、86.84%;阴性预测值分别为 46.58%、93.15%;阳性预测值为 74.48%、55.93%。

表 2 PreS1-Ag 和 HBeAg 阳性检出率[n(%)]

HBV-DNA	n	PreS1-Ag		HBeAg	
		阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	59	44(74.58)	15(25.42)	33(55.93)	26(44.07)
阴性	73	39(53.42)	34(46.58)	5(6.85)	68(93.15)

### 3 讨论

乙肝是由 HBV 引起的传染病,可通过血液、体液等传播<sup>[4]</sup>。相关文献显示,我国约 10%以上的人口感染 HBV,阳性率高达 9.09%,主要通过接种疫苗预防母婴传播<sup>[5]</sup>。HBeAg 阳性是能够判断 HBV 复制与传染强弱的指标<sup>[6-7]</sup>。有研究结果显示,患者体内的 HBeAg 阴性不能判断是否存在传染性,而 HBeAg 阴性患者体内仍可存在 HBV 复制,并可引发肝硬化<sup>[8-9]</sup>。

血液与母婴传播是 HBV 的主要传播途径,含有 HBV 的母乳喂养新生儿时,极易把 HBV 传染给新生儿<sup>[10]</sup>。若产妇血清 HBV-DNA 载量和乳汁 HBV-

DNA 载量均比较低,可进行母乳喂养,不会引起母乳喂养新生儿出现 HBV 传播的现象<sup>[11]</sup>。虽然 HBV 在消化道内不能传播,但当新生儿口腔内出现溃疡或消化道的黏膜破损时,HBV 则通过破损部位渗入新生儿体内从而导致感染<sup>[12]</sup>。因此,在母乳喂养新生儿期间,有出血或新生儿口腔黏膜破损时,应及时停止母乳再次喂养,以免 HBV 在母婴之间传播<sup>[13]</sup>。

HBV 衣壳蛋白包括 S 蛋白、PreS1 蛋白等,其中,PreS1 蛋白具有调节病毒在肝细胞膜受体附着和反映病毒感染复制的作用<sup>[14-15]</sup>。且 PreS1-Ag 可参与免疫识别病毒,在 HBV 感染时刺激相应抗体产生<sup>[16]</sup>。PreS1-Ag 作为 HBV 的包膜蛋白,多在 HBV 颗粒上表达,与 HBeAg 相比,更能反映肝细胞被病毒感染的情况,并可区分由病毒变异或者其他原因而造成的 HBeAg 假阴性<sup>[17]</sup>。有学者认为 PreS1 蛋白中去除 26~30 氨基酸,则会导致 HBV 无法感染肝细胞<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,在 132 例乙型肝炎患者血清的检测中,HBV-DNA 阳性 73 例,阴性 59 例,以此为金标准,计算出 PreS1-Ag 和 HBeAg 的特异度分别为 69.39%、72.34%;灵敏度分别为 53.01%、86.84%;阴性预测值分别为 46.58%、93.15%;阳性预测值为 74.48%、55.93%。而国内研究曾指出,PreS1-Ag 与 HBeAg 诊断 HBV 感染的符合率为 85.13%<sup>[14]</sup>。这与本研究结果存在差异的原因可能与检测方法及纳入的研究标本不同有关。PreS1-Ag 在 HBV 处于低水平复制时期的检出率不高;随着 HBV-DNA 载量的升高,PreS1-Ag、HBeAg 的检出率大幅提高。国内研究曾指出,PreS1-Ag、PreS2-Ag 阳性率可随着 HBV-DNA 拷贝数增加而升高,两者与 HBV-DNA 拷贝数呈正相关<sup>[18]</sup>。HBV-DNA 载量  $>10^8$  copy/mL 的 5 例中,PreS1-Ag 和 HBeAg 的检出率均为 100.00%,与  $<10^3$  copy/mL、 $10^3 \sim 10^5$  copy/mL 相比,病毒载量在  $>10^5 \sim 10^8$  copy/mL 时 HBeAg 检出率显著提高。由上述可见,随着 HBV-DNA 载量的升高,PreS1-Ag、HBeAg 的检出率均大幅提高。

综上所述,随着 HBV-DNA 载量的升高,PreS1-Ag 和 HBeAg 的检出率均有大幅提高,以 HBV-DNA 载量  $\geq 10^3$  copy/mL 为阳性标准,发现 PreS1-Ag 的诊断灵敏度较高,而 HBeAg 的诊断特异度较高,提示临床可通过联合检测 PreS1-Ag、HBeAg 等判断 HBV 感染情况。

## 参考文献

[1] MAK L Y, WONG D, CHEUNG K S, et al. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(1): 43-54.

[2] ATTARAN M S, HOSSEINI S M, FAKHARI J, et al.

Serological and molecular characterization of hepatitis B virus in asymptomatic blood donors in Iran[J]. *Iranian J Microbiol*, 2018, 6(5): 350-353.

- [3] 黄缘,董家鸿.乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒相关性肝细胞肝癌围手术期抗病毒治疗进展[J].*中华肝脏病杂志*, 2017, 25(1): 73-76.
- [4] 袁媛,陈骥,王亚莉. HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化患者血清 HBV-DNA 水平与肝功能的关系[J].*山东医药*, 2017, 57(1): 81-83.
- [5] 余占娟,王月霞,吕豪,等.乙型肝炎病毒核酸检测降低输血感染残余风险的初步评估[J].*中华实验和临床病毒学杂志*, 2017, 31(6): 534-536.
- [6] 于海滨,翟云,孙亚男. HBeAg 阴性及 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的临床特征比较[J].*中国临床医生杂志*, 2017, 45(2): 35-38.
- [7] 梁宁,郑青,张淑芳,等.海府地区慢性 HBV 感染者病毒基因型与 BCP/PC 区变异的研究[J].*中西医结合肝病杂志*, 2018, 28(1): 5-7.
- [8] 莫凡,龙尧,冯冰.替比夫定治疗 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎 104 周疗效分析[J].*中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(3): 245-248.
- [9] 刘沼清,张晓霞. HBV 母婴传播影响因素及乙肝高危儿免疫预防的效果观察[J].*实用预防医学*, 2017, 24(11): 1344-1346.
- [10] 丁德军,余小红.乙肝疫苗联合乙肝免疫球蛋白阻断乙肝病毒母婴传播的效果分析[J].*中国妇幼保健*, 2017, 32(10): 2146-2147.
- [11] 曾妮,叶兴,黄河浪.乙肝免疫球蛋白联合乙肝疫苗阻断乙型肝炎母婴传播的系统评价[J].*中华疾病控制杂志*, 2017, 21(1): 54-57.
- [12] 王前,姜颖颖,王潇滢,等. HBV 母婴传播影响因素及干预措施研究进展[J].*中华预防医学杂志*, 2017, 51(12): 1132-1136.
- [13] 张英,易为,李明慧,等.新生儿出生后两次乙肝免疫球蛋白注射不提高 HBV 母婴传播阻断效果[J].*中华实验和临床病毒学杂志*, 2017, 31(2): 142-147.
- [14] 杨传信. PreS1 抗原和 HBV 血清学标志物与 HBV DNA 的相关性及临床意义[J].*临床输血与检验*, 2019, 21(1): 58-60.
- [15] 王蕾,李世宝,金玉.乙型肝炎血清标志物模式及前 S1 抗原与乙型肝炎病毒 DNA 定量检测的关系[J].*临床与病理杂志*, 2018, 38(10): 43-48.
- [16] 何美林,许红梅.乙型肝炎病毒 preS1 蛋白研究进展[J].*儿科药理学杂志*, 2018, 24(2): 49-52.
- [17] 欧双余,叶辉,叶仁清.乙型肝炎病毒 PreS1Ag 抗 HBe-IgM 和 HBV-DNA 联合监测相关性及其临床意义[J].*河北医学*, 2017, 23(23): 2021.
- [18] 赵娅南,肖霞.乙型肝炎患者前 S1 及前 S2 抗原与 HBV-DNA 的检测结果的相关性分析[J].*检验医学与临床*, 2018, 15(14): 2142-2143.