

• 经验交流 •

# 兰州地区慢性 HBV 感染者 HBV DNA 载量与 ALT、HBV-M 的相关性研究\*

李彩东, 吴 斌, 田鹏飞, 段正军, 李惠军

(兰州市第二人民医院肝病研究所, 甘肃兰州 730046)

**摘要:**目的 探讨兰州地区慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者血清 HBV DNA 载量与 HBV 血清学标志物(HBV-M)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)的关系。方法 收集兰州地区 724 例慢性 HBV 感染者,均于清晨空腹抽取 10 mL 静脉血,采用荧光定量 PCR 技术检测 HBV DNA 载量;采用化学发光免疫分析(CLIA)技术检测 HBV 表面抗原(HBsAg)、抗 HBV 表面抗体(HBsAb)、HBV e 抗原(HBeAg)、抗 HBV e 抗体(HBeAb)、抗 HBV 核心抗体(HBcAb);采用 AU680 全自动生化分析仪检测 ALT 浓度。结果 724 例慢性 HBV 感染者 HBeAg 阳性 238 例(32.87%),HBeAg 阴性 486 例(67.13%),HBV DNA 阳性 469 例(64.78%),HBV DNA 阴性 255 例(35.22%)。慢性乙型肝炎患者中,HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA 载量、HBeAg、HBcAg 及 ALT 水平最高,而其 HBeAb 水平最低。慢性乙型肝炎患者血清 HBeAg 水平与 HBV DNA 载量呈明显正相关( $r=0.463, P=0.000$ ),HBeAb 与 HBV DNA 载量呈明显负相关( $r=-0.227, P=0.001$ ),HBcAb 水平变化与 HBV DNA 载量变化无相关性( $r=-0.062, P=0.366$ ),HBV DNA 载量与 ALT 呈明显正相关( $r=0.138, P=0.028$ ),ALT 水平与 HBeAg 水平呈明显正相关( $r=0.200, P<0.01$ ),ALT 水平与 HBeAb 水平呈明显负相关( $r=-0.156, P=0.001$ ),ALT 水平与 HBcAb 水平无明显相关性( $r=-0.017, P=0.715$ )。结论 兰州地区慢性 HBV 感染者 HBV DNA 载量、HBeAg 和 ALT 三者呈明显正相关,HBeAb 与 HBV DNA 载量、ALT 水平呈负相关。

**关键词:**肝炎病毒,乙型; 生物学标记; 病毒载量; 丙氨酸氨基转移酶

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.052

**文献标识码:**B

**文章编号:**1673-4130(2014)10-1347-03

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)可引起多种急、慢性肝病,从无症状 HBV 表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)携带者到重型肝炎,最终形成肝硬化和肝细胞癌。HBV 血清学标志物(HBV markers, HBV-M)是诊断乙型肝炎常用指标。实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术可直接、敏感、特异地反映患者体内 HBV 的复制状态及传染性,利于临床 HBV 感染的诊断和疗效判定,HBV e 抗原(HBV e antigen, HBeAg)也是反映 HBV 感染者体内病毒复制的良好指标<sup>[1]</sup>,抗 HBV 核心抗体(anti-HBV core antibody, HBcAb)是 HBV 感染后血清中最早出现 HBV 标志性抗体。血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)是最早反映肝损伤的敏感指标,与肝细胞受损有直接关系。本研究就兰州地区 724 例慢性 HBV 感染者血清 ALT、HBV-M 及 HBV DNA 载量之间的关系进行探讨,为慢性乙型肝炎的诊断、病情监测及治疗提供依据。

## 1 材料与与方法

**1.1 一般资料** 研究对象为兰州地区 2011 年 1~12 月于本院就诊的 724 例慢性 HBV 感染者,其中,男 539 例,女 185 例,男女比例 2.91:1.00;年龄 10~75 岁;门诊 424 例,住院 300 例;所有患者的诊断符合 2010 年中华医学会肝病学会与中华医学会感染病学分会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断标准。

**1.2 主要试剂和仪器** 主要仪器:ABI Prism 7300 型荧光定量 PCR 系统(美国 ABI 公司)、CHEMCLIN 600 全自动化学发光免疫分析仪(北京科美生物技术有限公司)、BECKMAN COULTER AU680 全自动生化分析仪(美国 BECKMAN COULTER 公司)。主要试剂:HBV 核酸荧光检测试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司),试剂盒组成:(1)样品处理液

A 和 B,(2)PCR 扩增反应试剂(PCR 反应液 A、B 和 C),(3)对照试剂(阴性对照、工作标准品);化学发光免疫分析 HBV 血清标志物定量试剂盒(北京科美生物技术有限公司),试剂盒组成:(1)包被板,(2)酶标记物,(3)校准品,(4)化学发光底物液 A、B,(5)浓缩洗涤液、封板膜等;血清生化指标检测试剂盒(北京九强生物技术股份有限公司)。

**1.3 检测方法** 所有研究对象均于清晨空腹抽取 10 mL 静脉血,自然凝固后 3 000 r/min,离心 5 min,取血清备用。采用荧光定量 PCR 技术检测 HBV DNA 载量;采用化学发光免疫分析(chemiluminescence immunoassay, CLIA)技术检测 HBsAg、抗 HBV 表面抗体(anti-HBV surface antibody, HBsAb)、HBeAg、抗 HBV e 抗体(anti-HBV e antibody, HBeAb)、HBcAb;采用 AU680 全自动生化分析仪检测 ALT 浓度,上述操作均严格按仪器及试剂盒说明书进行。HBV DNA > 500 IU/mL 为阳性;HBsAg > 0.5 ng/mL,HBsAb > 10 mIU/mL, HBeAg > 0.05 NCU/mL, HBeAb > 5 NCU/mL, HBcAb > 1.5 NCU/mL 为阳性;ALT > 50 U/L 为阳性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  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,组内相关分析应用 Pearson 相关系数法,以  $\alpha=0.05$  为检验水准,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者 HBV 感染情况** 724 例慢性 HBV 感染者 HBeAg 阳性 238 例(32.87%),HBeAg 阴性 486 例(67.13%),HBV DNA 阳性 469 例(64.78%),HBV DNA 阴性 255 例(35.22%)。

**2.2 慢性乙型肝炎患者 HBV-M、ALT 及 HBV DNA 在临床**

\* 基金项目:兰州市科技发展计划项目(2011-ZD-08)。

分型中的特点 慢性乙型肝炎患者中, HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA 载量、HBeAg、HBcAg 及 ALT 水平

最高, 而其 HBeAb 水平最低, 见表 1。

表 1 慢性乙型肝炎患者 HBV-M、ALT 及 HBV DNA 在临床分型中的特点( $\bar{x} \pm s$ )

临床分型	n	HBV DNA (lg IU/mL)	HBV-M			ALT(U/L)
			HBeAg(NCU/mL)	HBeAb(NCU/mL)	HBcAb(NCU/mL)	
HBeAg 阳性慢性乙型肝炎	91	6.02±1.56	11.89±3.68	0.86±1.26	12.52±2.13	258.31±329.33
HBeAg 阴性慢性乙型肝炎	101	4.93±1.14*	0.03±0.12*	8.42±9.66	12.08±0.98	163.15±220.47
慢性 HBV 携带者	52	5.57±1.98*	4.90±4.41*	7.08±10.32	10.94±4.22	31.24±12.75
非活动性 HBsAg 携带者	316	0.00±0.00*	0.01±0.06*	11.98±11.15	11.85±2.54	44.28±26.95
乙型肝炎肝硬化	164	5.15±1.29*	1.49±2.96*	4.89±8.08	11.89±1.55	104.96±163.51

\*:  $P < 0.05$ , 与 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎组相应指标比较。

**2.3 慢性乙型肝炎患者 HBV-M、ALT 及 HBV DNA 之间的相关性** 慢性乙型肝炎患者血清 HBeAg 水平与 HBV DNA 载量呈明显正相关( $r = 0.463, P = 0.000$ ), HBeAb 与 HBV DNA 载量呈明显负相关( $r = -0.227, P = 0.001$ ), HBcAb 水平变化与 HBV DNA 载量变化无相关性( $r = -0.062, P = 0.366$ ), HBV DNA 载量与 ALT 呈明显正相关( $r = 0.138, P = 0.028$ ), ALT 水平与 HBeAg 水平呈明显正相关( $r = 0.200, P < 0.01$ ), ALT 水平与 HBeAb 水平呈明显负相关( $r = -0.156, P = 0.001$ ), ALT 水平与 HBcAb 水平无明显相关性( $r = -0.017, P = 0.715$ )。

**3 讨 论**

HBV 感染人体后由于机体免疫功能低下, 病毒在体内持续复制, 导致慢性乙型肝炎, 部分发展为肝硬化, 甚至肝癌<sup>[2]</sup>。目前, HBV 感染的诊断是以 HBV 血清标志物检测作为依据, 血清 HBV DNA 阳性通常作为 HBV 复制、感染和具有传染性的可靠直接证据<sup>[3]</sup>。既往 HBeAg 被认为是乙型肝炎患者具有传染性的标志物, 是评价慢性乙型肝炎重要的免疫耐受因子及病毒复制的主要指标<sup>[4]</sup>。血清 HBeAg 和 HBV DNA 分别从蛋白水平和分子水平反映了机体内的病毒复制情况。ALT 是肝细胞受损时最早反映肝损伤的敏感指标。HBeAg、HBeAb、HBcAb、HBV-DNA 及 ALT 定量检测是动态观察 HBV 的特异性指标, 是观察抗病毒药物临床疗效的主要依据。

相关报道显示, HBeAg 是 HBV 复制具有传染性的重要指标, HBeAg 定量结果不仅能较好地反映乙型肝炎患者体内 HBV DNA 载量, 而且在治疗期间能观察抗病毒药物的疗效, 两者的变化一致<sup>[5]</sup>。另有报道认为, 在治疗期间 HBeAg 水平的连续定量检测有助于预后的预测<sup>[6]</sup>。既往研究显示, HBeAg 水平与 HBV DNA 水平呈正相关<sup>[7]</sup>, 这与本研究的结果一致, 本研究发现, HBeAg 与 HBV DNA 水平呈正相关, 这可能与两者的复制途径有关。

一般认为, HBeAg“转阴”提示体内 HBV 复制水平降低, 意味着病情的好转。而一些 HBeAg 阴性标本的 HBV DNA 仍是阳性, 并不意味着病毒停止了复制。大多数学者认为出现这种现象的原因是前 C 区基因变异, 常见的是 C 区第 83 位核苷酸发生 G-A 点变异, 导致 HBV 在复制过程中无法合成 HBeAg<sup>[8]</sup>。由于前 C 基因变异, 而临床使用的是非变异株的试剂, 故检测不到已变异的 C 基因表达产物, 由此会出现 HBeAg、HBeAb 的阴性结果<sup>[9]</sup>。本研究显示, 兰州地区慢性乙型肝炎患者 HBeAg 水平与 HBV DNA 载量呈正相关, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 与以往研究结果一致。另外, HBe-

Ab 与 HBV DNA 定量之间存在明显的负相关, 差异也具有统计学意义( $P < 0.05$ )。HBeAg 消失而 HBeAb 产生的血清转换过程意味着机体由免疫耐受转为免疫激活, HBeAb 水平不断升高, 表明病情逐渐缓解。HBcAb 是 HBV 感染后血清中最早出现的抗体。有报道指出, HBcAb 与 HBV DNA 呈负相关( $P < 0.01$ ), 这与本研究结果不一致。本研究中 HBcAb 水平与 HBV DNA 载量无明显相关, 与陈素玲等<sup>[9]</sup>的研究结果一致。

本研究结果显示, HBV DNA 与 ALT 呈正相关, 与李军<sup>[10]</sup>的研究结果不一致, 户小均<sup>[11]</sup>认为, HBV DNA 与 ALT 之间存在一定程度的相关性, HBV DNA 载量在一定范围内与 ALT 水平呈正相关, 超过这一范围, ALT 水平下降。ALT 水平与 HBeAg 水平呈明显正相关, 与 HBeAb 水平呈明显负相关, 与 HBcAb 水平无明显相关性, 提示 ALT 可以在一定程度上反映慢性乙型肝炎患者肝损伤情况和病毒复制情况。

综上所述, HBV DNA 载量、HBeAg 和 ALT 三者有明显的正相关关系, HBeAb 与 HBV DNA 载量、ALT 水平均呈负相关, HBcAb 水平与 HBV DNA 载量、ALT 水平均无相关性, 对三者相关性的分析有助于慢性乙型肝炎的诊断、治疗及病情监测, 其联合检测成为临床准确、科学判断的依据。

**参考文献**

- [1] 杨育青, 梅序桥, 高海闽. 乙型肝炎血清两对半与 HBV-DNA 检测相关性探讨[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(3): 164-165.
- [2] 曾钢, 吴斌, 李彩东, 等. 308 例慢性乙肝患者血清 HBV DNA 载量与肝功能及 HBV-M 检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(14): 1908-1910.
- [3] Hui CK, Leung N, Shek TW, et al. Sustained disease remission after spontaneous HBeAg seroconversion is associated with reduction in fibrosis progression in chronic hepatitis B Chinese patients [J]. Hepatology, 2007, 46(3): 690-698.
- [4] Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49(5 Suppl): S166-173.
- [5] 唐长华. 乙型肝炎肝硬化患者 HBeAg 与血清 HBV DNA 定量分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12(4): 277-278.
- [6] 胥明勇, 吴茜, 向礼贤, 等. 乙型肝炎病毒 DNA 定量与血清学标志物的关系[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(17): 1037-1038.
- [7] 李云, 夏正武, 瞿良. 乙型肝炎血清学标志物与 HBV DNA 的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(4): 442-443.
- [8] 胡慧梅, 赵克斌. HBV-M 量化指标 HBV DNA 及 PreS<sub>1</sub> 抗原相

- 关性分析及临床意义[J]. 中国药物与临床, 2005, 11(11): 37-39.
- [9] 陈素玲, 胡国龄, 谭德明. 381 例 HBV 感染者 HBV DNA 前 C 区基因突变的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11(8): 48-50.
- [10] 李军. 中老年乙型肝炎病毒感染患者 HBV 前 S1 抗原、ALT 与 HBV-DNA 病毒载量的关系[J]. 中国老年学杂志, 2013, 4(9):

2166-2167.

- [11] 户小均. HBV-DNA 定量与 HBV 模式及肝功损害指标定量关系研究[J]. 健康必读: 下旬刊, 2013, 3(3): 480-480.

(收稿日期: 2014-01-06)

## • 经验交流 •

## B 型利钠肽、全血乳酸检测在急性呼吸困难鉴别诊断中的临床价值\*

刘燕婕<sup>1</sup>, 谢玲<sup>1</sup>, 杜鹏<sup>2△</sup>

(长江航运总医院/武汉脑科医院: 1. 检验科; 2. 呼吸内科, 湖北武汉 430010)

**摘要:**目的 探讨血浆 B 型利钠肽(BNP)及全血乳酸检测在急性呼吸困难鉴别诊断中的临床价值。方法 收集该院收治的急性呼吸困难患者 213 例, 将其中 138 例心源性呼吸困难作为心源组, 72 例肺源性呼吸困难作为肺源组, 另选择同期健康的体格者 35 例作为对照组。采用直接免疫化学发光法(全自动双抗体夹心法)检测血浆 BNP 浓度, 采用电极法检测全血乳酸浓度。结果 心源组患者血浆 BNP 浓度[(415.3±93.7) pg/mL]显著高于肺源组[(58.4±37.5) pg/mL]和对照组[(37.1±20.4) pg/mL]( $P<0.05$ ); 心源组与肺源组患者全血乳酸浓度[分别为(1.8±1.3)、(2.7±1.9) mmol/L]明显高于对照组[(0.3±0.2) mmol/L]( $P<0.05$ )。以血浆 BNP 98 pg/mL 为鉴别呼吸困难原因的临界值, BNP 诊断急性心源性呼吸困难的敏感性为 82.5%, 特异性为 77.7%。结论 血浆 BNP 及全血乳酸联合检测, 结合临床表现, 有助于急性呼吸困难的鉴别、治疗以及患者预后的正确评估。

**关键词:** 呼吸困难, 心源性; 呼吸困难, 肺源性; 利钠肽, 脑; 乳酸; 诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.10.053

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2014)10-1349-02

急性呼吸困难是一种常见的临床内科急症, 其病因多见于心源性和肺源性疾病<sup>[1]</sup>。心力衰竭的症状和体征既不敏感, 也不特异; 很大程度上与肺源性疾病的临床表现混淆, 且心源性呼吸困难患者发病快、预后差, 两者仅凭临床表现有时很难鉴别, 若不及时作出临床诊断, 及时治疗, 可能导致患者病情恶化, 甚至死亡。快速而准确鉴别呼吸困难是否由心力衰竭所致仍然是一个临床挑战<sup>[2]</sup>。研究表明, 血浆 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)是心脏的神经内分泌激素, 可特异性地在心室容积扩张、压力负荷及室壁张力增加的情况下自行分泌。因此, 检测血浆 BNP 水平可对急性心源性呼吸困难患者做出早期诊断<sup>[3]</sup>。乳酸是糖酵解途径的终产物。组织缺氧以及因呼吸、循环功能障碍而供氧不足时, 糖酵解作用加强, 在肌肉中蓄积的乳酸释放入血液循环中, 最终经肝脏代谢<sup>[4]</sup>。因此, 全血乳酸测定对呼吸、循环功能障碍所致供氧不足时的组织缺氧具有一定的诊断价值。目前, 全血乳酸监测已广泛运用于急诊患者的现场血浆检测。本研究通过对 213 例急性呼吸困难患者进行血浆 BNP 和全血乳酸检测, 分析血浆 BNP、乳酸与急性呼吸困难的相关性, 为急性呼吸困难的鉴别诊断提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2012 年 1 月至 2013 年 6 月本院收治的急性呼吸困难患者 213 例, 将其中 138 例心源性呼吸困难患者作为心源组, 男 87 例, 女 51 例; 年龄 40~81 岁; 主要为左心室功能不全者。将其余 72 例肺源性呼吸困难患者作为肺源组, 男 49 例, 女 23 例; 年龄 42~85 岁; 主要为呼吸系统器质性病变者。入选标准: 患者呼吸费力、张口呼吸、辅助呼吸机辅助呼吸、重者端坐呼吸甚至发绀; 呼吸频率超过 20 次/min。另选择本院同期健康的体格者 35 例作为对照组, 其中, 男 20 例, 女

15 例; 年龄 45~75 岁; 经心电图、胸部 X 线、超声心电图、实验室检查, 排除器质性疾病。

**1.2 主要仪器与试剂** 采用德国西门子 SIEMENS Advia Centaur CP 全自动化学发光免疫分析仪及其原装 BNP 试剂盒、美国 IL GEM Premier 3000 血气分析仪及其原装试剂盒检测。

**1.3 方法** 采集受检者静脉血 2 mL, 置于乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝管中, 采用直接免疫化学发光法(全自动双抗体夹心法)检测血浆 BNP 浓度。同时抽取动脉血 1.5 mL 置于肝素钠抗凝管中, 采用电极法检测全血乳酸浓度。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 以  $\alpha=0.05$  为检验水准, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血浆 BNP 和全血乳酸浓度的比较** 心源组患者血浆 BNP 浓度[(415.3±93.7) pg/mL]显著高于肺源组[(58.4±37.5) pg/mL]和对照组[(37.1±20.4) pg/mL]( $P<0.05$ ); 心源组与肺源组患者全血乳酸浓度[分别为(1.8±1.3)、(2.7±1.9) mmol/L]明显高于对照组[(0.3±0.2) mmol/L]( $P<0.05$ ), 而心源组与肺源组患者全血乳酸浓度的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 血浆 BNP 诊断急性心源性呼吸困难的敏感性与特异性** 以血浆 BNP 98 pg/mL 为鉴别呼吸困难原因的临界(cut off, CO)值, BNP 诊断急性心源性呼吸困难的敏感性为 82.5%, 特异性为 77.7%。

## 3 讨论

急性呼吸困难在临床上十分常见, 多由心源性和肺源性疾

\* 基金项目: 武汉市卫生计生委医疗卫生科研基金资助项目(WX13C44); 交通运输部长江航务局重点科技基金资助项目(201330011)。

△ 通讯作者, E-mail: dddp1963@163.com。