

FR expression in non-small cell lung cancer cells[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(80): 9010-9020.

[8] Ono M, Kuwano M. Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) activation and response to gefitinib and other EGFR-targeting drugs[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(24): 7242-7251.

[9] Bar J, Onn A. Overcoming molecular mechanisms of resistance to first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13(4): 267-279.

[10] Pallis A, Briasoulis E, Linardou H, et al. Mechanisms of resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced non-small-cell lung cancer: clinical and molecular considerations[J]. Curr Med Chem, 2011, 18(11): 1613-1628.

[11] Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer[J]. Clin Chem, 2015, 61(1): 112-123.

(收稿日期: 2015-10-24)

• 临床研究 •

2 007 例乙肝标志物、HBV-DNA 及 ALT 检测结果分析及临床价值

成克铭¹, 闵 瑶^{2△}

(1. 四川省泸州市人民医院检验科, 四川泸州 646000; 2. 重庆市东华医院检验科, 重庆 400032)

摘要:目的 通过联合检测乙肝患者血清学标志物(HBV-M)、乙型肝炎病毒核酸(HBV-DNA)和丙氨酸氨基转移酶(ALT),探讨3项检测指标在乙肝诊治中的临床意义。方法 对2 007例标本采用连续监测速率法检测血清中的ALT;实时荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)检测HBV-DNA;时间分辨免疫荧光分析法(IFMA)检测HBV-M。结果 HBV-DNA>100 IU/mL的患者为1 098例(54.71%),其中,HBV-M检测Ⅰ组[HBsAg 阳性(+),HBeAg 阳性(+),HBcAb 阳性(+)]和Ⅱ组[HBsAg 阳性(+),HBeAg 阳性(+)]的HBV-DNA 阳性率、ALT 阳性率明显高于Ⅲ组[HBsAg 阳性(+),HBeAb 阳性(+),HBcAb 阳性(+)]、Ⅳ组[HBsAg 阳性(+),HBcAb 阳性(+)]和Ⅴ组[HBsAg 阳性(+),HBeAb 阳性(+)],差异有统计学意义($P<0.05$);HBV-DNA 为阳性的患者中,HBV-DNA 含量与 ALT 水平成正相关,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 联合检测 HBV-M、HBV-DNA 载量和 ALT 水平,能全面了解 HBV 感染、复制以及传染性状态。在判断病情转归、肝功能损害情况和疗效观察方面具有重要意义。

关键词:HBV; ALT; HBV-DNA; HBV-M

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.052

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0987-03

乙型肝炎(下称乙肝)病毒(HBV)是引起病毒性肝炎的最常见病原体,可通过血液、性接触、母婴垂直传播感染他人。虽然乙肝疫苗的应用有效地减少了HBV的传播,但它仍是一种严重危害人类健康的世界性传染病,感染呈全世界流行,全球大约20亿人已经感染HBV,其中的3.5亿转变成慢性感染,慢性乙肝患者有发展成为肝硬化、肝功能失代偿和肝细胞癌的风险。我国是高流行区,一般人群乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性率为9.09%^[1],成为严重影响整个民族的健康素质的传染性疾病,也给社会带来沉重的经济负担,是我国目前最突出的公共卫生问题之一。因此,乙型肝炎的诊断、治疗和预后判断是广大医务人员和患者普遍关注的问题。目前临床上主要通过血清学标志物(HBV-M)、肝功能指标以及近年兴起的实时荧光定量PCR技术等方法进行检查,采取上述3种方法对乙肝感染患者进行监测以及评定其病情、疗效均具有重要临床价值。尤其是实时荧光定量PCR技术的发展和运用,对患者进行HBV-DNA定量测定更能准确反映其体内病毒复制以及活跃状态。本文通过3种方法检测2 007例乙肝样本,以探讨不同检验指标在乙肝患者诊断和治疗中的临床意义,现将检测结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年1月至2014年12月在本院门诊或住院的乙肝患者2 007例,其中男936例,女1 071例,年龄14~65岁,平均36.6岁。排除合并肝癌、HIV、HAV、HCV、HEV感染及伴有其他严重肝脏疾病,所有样本均于空腹静脉采血分离血清进行检测。其中Ⅰ组[HBsAg 阳性(+),

HBeAg 阳性(+),HBcAb 阳性(+)]636例(31.69%);Ⅱ组[HBsAg 阳性(+),HBeAg 阳性(+)]279例(13.90%);Ⅲ组[HBsAg 阳性(+),HBeAb 阳性(+),HBcAb 阳性(+)]858例(42.75%);Ⅳ组[HBsAg 阳性(+),HBcAb 阳性(+)]174例(8.67%);Ⅴ组[HBsAg 阳性(+),HBeAb 阳性(+)]60例(2.99%)。

1.2 主要仪器 新波SYM-BIO时间分辨免疫荧光分析仪(苏州新波生物技术有限公司)、DA7600荧光定量PCR分析仪(广州达安公司)、日立7180全自动生化分析仪(日本日立公司)。

1.3 检测指标及方法 (1)乙肝血清标志物定量检测:采用时间分辨免疫荧光分析法(IFMA),阳性标准:HBsAg>0.2 ng/mL;HBsAb>10 mIU/mL;HBeAg>0.5 PEIU/mL;HBeAb>0.2 PEIU/mL;HBcAb>0.9 PEIU/mL。(2)HBV-DNA含量:采用实时荧光定量分析法(FQ-PCR),严格按试剂说明书操作。HBV-DNA<1.0×10² IU/mL者为阴性,HBV-DNA>1.0×10² IU/mL者为阳性。(3)ALT采用全自动生化分析仪测定,ALT>40 U/L为阳性。

1.4 统计学处理 数据采用SPSS 17.0软件进行统计分析,将HBV-DNA(copy/mL)转化为对数,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;当 $P<0.05$ 时,表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同HBV-DNA载量乙型肝炎患者ALT测定结果,见表1。患者ALT在HBV-DNA阴性组与阳性各组间比较,差

△ 通讯作者, E-mail: ml1187036845@126.com.

异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 而在 HBV-DNA 表达阳性的各组中, 乙肝患者 ALT 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 2 007 例乙型肝炎患者不同血清模式 HBV-DNA 与 ALT 含量比较见表 2。其中 HBV-DNA 阳性 1 098 例, 总阳性率为 54.71%。模式 I、II 组与其他各组相比, HBV-DNA 阳性率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。模式 I 组 ALT 阳性率明显高于其他各模式组 ($P < 0.05$)。

表 1 不同 HBV-DNA 载量乙型肝炎患者 ALT 测定结果 [n (%)]

HBV-DNA 组别	n	ALT			
		0~40 U/L	40~80 U/L	>80 U/L	阳性
<2	909	630(69.31)	198(21.78)	81(8.91)	279(30.69)
2~5	324	135(41.67)	150(46.30)	39(12.04)	189(58.33) [△]
5~7	393	159(40.46)	195(49.62)	39(9.92)	234(59.54) [△]
>7	381	144(37.80)	162(42.52)	75(19.69)	237(62.20) [△]

HBV-DNA 含量以对数值表示。[△]: $P < 0.05$, 与 HBV-DNA 阴性组比较。

表 2 不同血清模式 HBV-DNA 与 ALT 结果比较 [n (%)]

组别	模式(ELISA 阳性)	n	HBV-DNA 阳性	ALT>40 U/L
I	HBsAg, HBeAg, HBcAb	636	468(73.58) [△]	282(44.34)*
II	HBsAg, HBeAg	279	197(70.61) [△]	72(25.81)
III	HBsAg, HBeAb, HBcAb	858	351(40.91)	195(22.73)
IV	HBsAg, HBcAb	174	63(36.21)	32(18.39)
V	HBsAg, HBeAb	60	19(31.67)	10(16.67)

[△]: $P < 0.05$, 与 III 组、IV 组、V 组比较; * : $P < 0.05$, 与 II 组、III 组、IV 组、V 组比较。

3 讨论

乙型肝炎是目前危害人类健康最严重的传染病之一, 可引起多种急、慢性肝脏疾病, 部分患者发展为肝硬化, 甚至肝癌。随着检验医学的快速发展, 实验室对 HBV 感染诊断的技术越来越多, 目前, 主要的检测技术有血清标志物检测、核酸检测、HBV 基因型和变异检测等^[2]。乙肝标志物检测是临床诊断 HBV 感染的传统手段, 它检测的是人体对 HBV 的免疫反应状态。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。但在临床中, 隐匿性 HBV 感染在不明原因的慢性肝脏疾病或肝癌患者中也较常见, 其特点是在患者血清中检测不到 HBsAg, 究其原因可能为 HBV 病毒复制和基因表达的强烈抑制或 HBV 基因组调控序列的突变等。在这种情况下, 检测 HBV-DNA 就显得十分必要, 因为 HBV-DNA 载量可真实反映乙肝病毒感染、复制及病程变化, 病毒在复制过程中会激发机体免疫系统对病毒的清除, 同时也会引发机体的免疫病理反应, 导致肝细胞损伤、破坏, 随之会引起肝脏组织的修复及纤维化^[3], 同时, 临床医师在治疗过程中, 可以通过动态观察乙型肝炎患者的 HBV-DNA 水平来掌握抗病毒药物的疗效, 为临床医师及时调整治疗方案起到参考依据。ALT 主要存在于肝、肾、心脏、骨骼肌、十二指肠、脾脏及肺等器官的组织细胞中, 其中尤以肝组织细胞中含量最多, 正常情况下, 仅有极少量的 ALT 释放入血液中, 当人体感染乙型肝炎病毒后, 会刺激机体免疫系统产生特异性抗体和致敏淋巴细胞, 致敏淋巴细胞

与肝细胞膜表面上的病毒抗原相结合, 使致敏淋巴细胞释放出各种体液因子, 这些体液因子对病毒清除的同时, 也会导致肝细胞的破坏, 从而导致大量的 ALT 从受损的肝细胞中释放入血液, 从而引起 ALT 水平升高。因此, 在排除肝外脏器病变的情况下, ALT 升高可直接反映肝细胞的损伤情况^[4], 是现阶段临床应用最广的肝功能检测指标。同时, 引起乙型肝炎肝功损害、肝炎、肝硬化的原因主要是由于 HBV 的持续感染^[5]。因此, 多指标的联合运用, 有助于乙型肝炎患者的诊断、治疗和病情评估, 对临床治疗及疗效观察有着及其重要的意义^[6]。

本文结果显示, 患者 ALT 在 HBV-DNA 阴性组与阳性组之间存在差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 而在 HBV-DNA 表达阳性的乙肝患者中, 血清 HBV-DNA 水平的递增并无引起 ALT 的明显变化, 表明肝功能的损害程度与 HBV 在宿主体内复制水平无直接正相关关系^[7]。对乙肝患者不同血清标志物模式检测的 HBV-DNA 和 ALT 含量上可以看出, I、II 组 HBV-DNA 阳性率较其他三组高, ALT 水平只有 I 组明显高于其他各组, 说明在乙肝病毒处于强复制和强传染性阶段, 对肝细胞的损害也相应较重^[8]。在 I 组中 HBV-DNA 阳性占 HBeAg 阳性的 73.58%, 说明 HBeAg 和 HBV-DNA 两者之间有着很好的相关性, 表明 HBeAg 阳性的乙型肝炎患者 HBV-DNA 处于高水平复制。但在模式 I 组(“大三阳”)中仍有 26.42% 的 HBV-DNA 检测结果小于 1.0×10^2 IU/mL, 在理论上 HBeAg 阳性应与血清 HBV-DNA 阳性一致, 分析出现 HBV-DNA 阴性的原因可能是: (1) 检测标本内含有 TaqDNA 聚合酶抑制剂; (2) HBV-DNA 已经极低, 而之前表达的 HBeAg 尚未被完全降解, 导致 HBV-DNA 的消失早于 HBeAg; (3) 存在病毒基因的变异造成 HBV-DNA 检测阳性率偏低。因此, 临床上运用 HBV-DNA 和乙肝标志物及 ALT 3 项指标检测, 对 HBV 感染的临床诊断会更明确, 对设计治疗方案、观察疗效及预后判断可提供更有效的参考依据^[9]。

综上所述, 乙型肝炎患者的血清标志物、HBV-DNA 与 ALT 水平之间存在着一定的关系, 但三者反映的是疾病的不同方面。因此, 临床医师在 HBV 感染的诊疗过程中应联合检测相关指标, 根据检测结果进行补充和印证, 综合考虑患者病程, 采用有针对性的治疗方案, 以提高治疗质量和减轻患者经济负担^[10]。

参考文献

- [1] 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]. 肝脏, 2005, 10(4): 348-357.
- [2] 王兰兰, 秦莉. 医学检验项目选择与临床应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 294-296.
- [3] 谢建红, 肖奇志, 田芬, 等. HBV 血清学标志物结合 HBV-DNA 定量检测的临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(3): 192-193.
- [4] 李文楷, 丁波, 魏容, 等. 联合检测血清标志物、ALT 和 HBV-DNA 对乙型肝炎患者诊疗的临床意义[J]. 四川医学, 2013, 34(1): 154-156.
- [5] 程渝, 郭运芬. 乙肝病毒不同血清标志物 ALT 中与 HBV DNA 载量临床意义[J]. 西部医学, 2010, 8(5): 911-912.
- [6] 杨浩, 苏晓明, 颜沛云. 转氨酶与乙型肝炎病毒核酸载量的相关性临床诊断意义[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(3): 323-324.
- [7] 何印蕾. 实时荧光 PCR 检测乙肝病毒 DNA 的临床意义[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(22): 3954-3955.
- [8] Sarin SK, Kumar M. Should chronic HBV infected patients with nor-

mal ALT treated; debate[J]. Hepatol Int, 2008, 2(2): 179-184.

[9] 裴彦贞, 韩涛, 马晓燕, 等. HBsAg 及 HBV DNA 定量水平在慢性乙型肝炎、肝硬化和肝癌患者中的变化[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(10): 743-746.

[10] 方伟祯, 蔡振华, 陈梅, 等. 乙型肝炎病毒 PreS1 抗原、丙氨酸氨基

转移酶和 HBV-DNA 相关性分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(8): 1357-1359.

(收稿日期: 2015-10-18)

• 临床研究 •

3 种方法检测消化道出血的临床应用比较

杨群芳

(广东省惠州市中医医院检验科, 广东惠州 516000)

摘要:目的 评价化学法、血红蛋白免疫法、转铁蛋白免疫法在检测消化道出血中的临床应用中的灵敏度、特异度和抗干扰性。方法 采用化学法、血红蛋白免疫法、转铁蛋白免疫法检测 399 例消化科患者便隐血, 比较其阳性检出率。结果 阴性 249 例, 阳性 150 例。化学法阳性结果共 124 例, 占总数 399 例的 31.1%, 占阳性 150 例的 82.7%; 血红蛋白法阳性结果共 99 例, 占总例数的 24.8%, 占阳性 150 例的 66%。; 转铁蛋白法阳性结果共计 112 例, 占总例数 399 例的 28.1%, 占阳性 150 例的 74.7%。血红蛋白法和转铁蛋白法任一种为阳性结果共计 130 例, 占总例数 399 例的 32.6%, 占阳性 150 例的 86.7%。结论 转铁蛋白法对消化道出血的检出率较高; 转铁蛋白与血红蛋白同时检测可有效提高消化道出血的阳性检出率。

关键词: 化学法; 血红蛋白法; 转铁蛋白法; 消化道出血

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.053

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)07-0989-02

便隐血检测是诊断消化道出血的常规及重要的手段, 然而受到食物、胃酸、肠道菌群和机体代谢等的影响, 单一的化学法和血红蛋白法在检测限、灵敏度和特异度上均有一定的局限。文献报道, 转铁蛋白法与血红蛋白法同时检测对消化道出血阳性检出率有明显提高。为了探讨化学法、血红蛋白法、转铁蛋白法在消化道出血患者中的诊断价值, 随机选取本院消化科患者粪便样本 399 例进行检测, 其中临床诊断消化道出血阳性病例 150 例, 阴性病例 249 例。其结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 试剂 珠海贝索公司匹拉米洞化学法隐血检测试剂; 广州微米公司血红蛋白, 转铁蛋白隐血检测试剂盒。

1.2 患者标本检测 本院消化科患者粪便样本 399 例, 同时用上述 3 种方法进行检测。

1.3 检测方法 3 种检测方法均按照说明书的要求和操作规程进行^[1], 免疫法阴性而化学法阳性时, 将样本稀释一定倍数再用免疫法进行检测。在 5 分钟内观察结果, 严格按照说明书要求进行结果判定。3 种检测方法均为阴性则列为阴性结果。

2 结果

三种方法检测总例数 399 例, 阳性 150 例, 阴性 249 例。化学法阳性结果 124 例, 占总数 399 例的 31.1%, 占阳性 150 例的 82.7%; 血红蛋白法阳性结果共 99 例, 占总例数的 24.8%, 占阳性 150 例的 66%。; 转铁蛋白法阳性结果 112 例, 占总例数 399 例的 28.1%, 占阳性 150 例的 74.7%; 血红蛋白法和转铁蛋白法任一种为阳性结果 130 例, 占总例数 399 例的 32.6%, 占阳性 150 例的 86.7%, 见表 1。

表 1 不同检测方法便隐血检测总例数分析

方法	阳性(n)	总阳性率(%) / 阳性比例(%)
化学法	124	31.1 / 82.7
血红蛋白法	99	24.8 / 66.0
转铁蛋白法	112	28.1 / 74.7
血红/转铁双联法	130	32.6 / 86.7

总阳性率 = (该方法检测阳性例数 ÷ 399) × 100%; 阳性比例 = (该方法检测阳性例数 ÷ 150) × 100%。

2.1 血红蛋白法检查结果分析 灵敏度 = 99 / (99 + 31) × 100% = 76.2%, 假阴性率 = 31 / 130 × 100% = 23.8%。特异度 = 249 / 249 × 100% = 100%, 见表 2。

表 2 血红蛋白法试验结果(n)

血红蛋白法试验结果	检测阳性	检测阴性	合计
阳性	99	0	99
阴性	31	249	280
总数	130	249	379

2.2 转铁蛋白法检查结果分析 灵敏度 = 112 / (112 + 18) × 100% = 86.2%。转铁蛋白法假阴性率 = 18 / 133 × 100% = 13.8%。转铁蛋白法特异度 = 249 / 249 × 100% = 100%。

表 3 转铁蛋白法检查结果

转铁蛋白法试验结果	检测阳性	检测阴性	合计
阳性	112	0	112
阴性	18	249	267
总数	130	249	379

表 4 上、下消化道出血阳性检出率统计

试验结果	上消化道出血例数(n)	下消化道出血例数(n)	阳性(n)	总阳性率(%) / 阳性比例(%)
化学法	61	34	51/15	83.6 / 44.1
血红蛋白法	61	34	36/26	59.0 / 76.5
转铁蛋白法	61	34	50/22	82.0 / 64.7
免疫双联法	61	34	54/34	88.5 / 100

2.3 对于上、下消化道出血的阳性检出率

2.3.1 上消化道出血 化学法阳性 51 例, 占 83.6% (51/61); 血红蛋白法阳性 36 例, 占 59% (36/61); 转铁蛋白法阳性 50 例, 占 82% (50/61); 免疫双联法任一种为阳性 54 例, 占