

• 论 著 •

HCV-IgG、HCV-cAg 与 HCV-RNA 对丙型肝炎诊断的评价*

吴 红,徐 咏,朱锦宏,吴晓蔓,邓小燕[△]

(广州医科大学附属第二医院检验科 510260)

摘 要:目的 评价丙型肝炎病毒核心抗原(HCV-cAg)、丙型肝炎病毒抗体(HCV-IgG)及丙型肝炎病毒 RNA(HCV-RNA)3 种检测方法在丙型肝炎实验室诊断中的意义。方法 收集 84 例丙型肝炎疑似患者和 87 例健康对照者血清,采用 ELISA 法检测 HCV-cAg 和 HCV-IgG,实时荧光定量聚合酶链式反应法(RT-PCR)检测 HCV-RNA。结果 84 例丙型肝炎疑似患者中 HCV-IgG 阳性率为 84.5%,HCV-cAg 阳性率为 13.1%,HCV-RNA 阳性率为 52.4%;71 例 HCV-IgG 阳性患者中 HCV-RNA 阴性 35 例,假阳性率为 49.3%,11 例 HCV-cAg 阳性患者中 HCV-RNA 阴性 5 例,假阳性率为 45.5%;44 例 HCV-RNA 阳性的丙型肝炎确诊患者中 HCV-IgG 假阴性率为 18.2%,HCV-cAg 假阴性率为 86.4%;HCV-cAg 和 HCV-IgG 联合检测的假阴性率为 13.6%,真阳性率为 100.0%。结论 HCV-cAg 和 HCV-IgG 在丙型肝炎的实验室诊断中均存在一定的假阴性和假阳性,将二者联合检测或在必要时与 HCV-RNA 三者联合检测可降低漏诊率。

关键词:丙型肝炎病毒核心抗原; 丙型肝炎病毒抗体; 丙型肝炎病毒 RNA; 丙型肝炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)14-1890-03

Evaluation of HCV-IgG, HCV-cAg and HCV-RNA in the diagnosis of Hepatitis C*

WU Hong, XU Yong, ZHU Jinhong, WU Xiaoman, DENG Xiaoyan[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou

Medical University, Guangzhou, Guangdong 510260, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of hepatitis C virus core antigen(HCV-cAg), hepatitis C virus(HCV-IgG) and hepatitis C virus(HCV-RNA) in the laboratory diagnosis of Hepatitis C. **Methods** HCV-cAg and HCV-IgG were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), HCV-RNA was detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction(RT-PCR) in 84 suspected HCV patients and 87 healthy control subjects. **Results** In 84 suspected HCV patients, the HCV-IgG positive rate was 84.5%, HCV-cAg positive rate was 13.1%, HCV-RNA positive rate was 52.4%. Among 71 cases of HCV-IgG positive patients, there were 35 cases with negative HCV-RNA, the false positive rate was 49.3%. In 11 cases of HCV-cAg positive patients, there were 5 cases with negative HCV-RNA, the false positive rate was 45.5%. In 44 cases of HCV-RNA positive diagnosis of hepatitis C patients, HCV-IgG false negative rate was 18.2%, HCV-cAg false negative rate was 86.4%. The false negative rate of combined detection of HCV-cAg and HCV-IgG was 13.6%, and the true positive rate was 100.0%. **Conclusion** HCV-cAg and HCV-IgG have certain false negative and false positive in laboratory diagnosis of HCV, combine these two methods, or joint with HCV-RNA detection, could reduce the rate of missed diagnosis.

Key words: hepatitis C virus core antigen; hepatitis C virus; hepatitis C virus; hepatitis C

丙型肝炎病毒(HCV)是单股正链 RNA 病毒,主要经血和血制品传播。HCV 感染后一般症状较轻,但病情呈进行性发展,可导致肝硬化,甚至是肝癌的发生,严重危害人类健康。HCV 感染的病原学检测是确定诊断和治疗决策的重要依据^[1-2]。目前还没有预防 HCV 感染的疫苗问世,也缺乏特效的治疗药物,因此,早期诊断和及时治疗对 HCV 感染患者十分重要^[2-3]。本研究通过检测 84 例丙型肝炎疑似患者和 87 例健康体检者血清评价丙型肝炎病毒核心抗原(HCV-cAg)、丙型肝炎病毒抗体(HCV-IgG)及丙型肝炎病毒 RNA(HCV-RNA),探讨 3 种检测方法在丙型肝炎实验室诊断中的作用及意义,为临床早期诊断,监测 HCV 感染及抗病毒治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院门诊及住院的丙型肝炎疑似病例

84 例,其中男 53 例,女 31 例,平均(44.5±6.3)岁;87 例健康体检者纳入对照组,其中男 49 例,女 38 例,平均(40.4±5.9)岁。根据 2015 年中国肝炎防治基金会、中华医学会肝病学分会和感染病学分会制定的《丙型肝炎防治指南》,HCV-RNA 阳性为丙型肝炎确诊患者。

1.2 仪器与试剂 HCV-IgG 诊断试剂盒购自沈阳惠民生物工程有限公司,HCV-cAg 检测试剂盒购自湖南康润药业有限公司,HCV-RNA 定量检测购自上海科华生物工程股份有限公司。仪器包括罗氏 LC480 荧光定量 PCR 仪、BIO-TEX ELX800 酶标检测仪、PW-96 全自动酶标洗板机等。

1.3 检测方法 采用实时荧光定量聚合酶链式反应法(RT-PCR)定量检测血浆 HCV-RNA,ELISA 法检测血清 HCV-cAg 和 HCV-IgG,具体操作严格按照说明书进行。HCV-RNA 结果小于 10³ IU/mL 为 HCV-RNA 阴性,≥10³ IU/mL 为 HCV-

* 基金项目:广州市医药卫生科技项目(20171A011298)。

作者简介:吴红,女,主管技师,主要从事分子免疫学研究。△ 通信作者,E-mail:dxyzyg@163.com。

RNA 阳性; HCV-cAg 结果判断: 样品 OD 值大于或等于 Cut Off 值为阳性, 样品 OD 值小于 Cut Off 值为阴性。HCV-IgG 结果判断: 样品 OD 值 S/COV $\geq$ 1 为阳性, S/COV $<$ 1 为阴性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理及统计学分析, 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HCV-IgG 与 HCV-RNA 检测结果 84 例丙型肝炎疑似患者联合检测 HCV-IgG 与 HCV-RNA, 其中 HCV-IgG 阳性 71 例, 阳性率为 84.5%(71/84), HCV-RNA 阳性确诊患者 44 例, 阳性率为 52.4%(44/84), 差异有统计学意义($\chi^2=3.958$, $P<0.05$)。44 例 HCV-RNA 阳性患者中 HCV-IgG 阴性 8 例, 假阴性率为 18.2%(8/44); 71 例 HCV-IgG 阳性患者中 HCV-RNA 阴性 35 例, 假阳性率为 49.3%(35/71)。见表 1。

表 1 HCV-IgG 与 HCV-RNA 检测结果(n)

HCV-IgG	HCV-RNA 阳性	HCV-RNA 阴性	合计
阳性	36	35	71
阴性	8	5	13
合计	44	40	84

2.2 HCV-cAg 与 HCV-RNA 检测结果 84 例丙型肝炎疑似患者联合检测 HCV-cAg 与 HCV-RNA, 其中 HCV-cAg 阳性 11 例, 阳性率为 13.1%(11/84), HCV-RNA 阳性 44 例, 阳性率为 52.4%(44/84), 差异有统计学意义($\chi^2=4.152$, $P<0.05$)。44 例 HCV-RNA 阳性患者中 HCV-cAg 阴性 38 例, 假阴性率 86.4%(38/44); 11 例 HCV-cAg 阳性患者中 HCV-RNA 阴性 5 例, 假阳性率 45.5%(5/11)。见表 2。

表 2 HCV-cAg 与 HCV-RNA 检测结果(n)

HCV-cAg	HCV-RNA 阳性	HCV-RNA 阴性	合计
阳性	6	5	11
阴性	38	35	73
合计	44	40	84

2.3 HCV-IgG、HCV-cAg 与 HCV-RNA 检测结果 84 例丙型肝炎疑似患者行 HCV-IgG、HCV-cAg、HCV-RNA 联合检测, 44 例 HCV-RNA 阳性患者中 HCV-cAg 和 HCV-IgG 均显示为阴性患者有 6 例, 即二者联合检测的假阴性率为 13.6%(6/44), 4 例 HCV-cAg 和 HCV-IgG 均显示为阳性患者检测 HCV-RNA 也为阳性, 即二者联合检测的真阳性率达 100.0%。对照组中 87 例体检者 HCV-IgG、HCV-cAg 与 HCV-RNA 检测均为阴性。见表 3。

表 3 HCV-IgG、HCV-cAg 与 HCV-RNA 检测结果(n)

HCV-IgG	n	HCV-cAg 阳性		HCV-cAg 阴性	
		HCV-RNA 阳性	HCV-RNA 阴性	HCV-RNA 阳性	HCV-RNA 阴性
阳性	71	4	0	32	35
阴性	13	2	5	6	0
合计	84	6	5	38	35

3 讨 论

丙型肝炎是由 HCV 感染引起的一系列肝功能异常、损伤, 甚至肝癌的一类传染性疾病, 目前尚无特殊的根治方法。因此, 早期准确地检测 HCV 感染, 及时抗病毒治疗能很大程度上减轻肝脏的损伤, 延缓疾病的进展^[1-3]。目前, HCV 的实验室检查主要有 HCV-IgG、HCV-cAg 和 HCV-RNA 的检测, 其中 HCV-IgG 和 HCV-cAg 为临床一线常用检查方法, HCV-RNA 是 HCV 复制最直接可靠的指标, 定量准确率高可真实反映 HCV 的复制情况^[3-4], 但检查较繁琐且费用较昂贵。本研究 84 例丙型肝炎疑似患者中 HCV-IgG 检测阳性率为 84.5%, 而在 71 例 HCV-IgG 阳性患者中 HCV-RNA 检测为阴性的有 35 例, 即 HCV-IgG 检测的假阳性率达 49.3%, 分析其原因可能有^[3-7]: (1)HCV 抗体为非保护性抗体, 可在体内存在长达数年至十几年, 甚至是终身存在, 在 HCV 感染中期、后期和恢复期均可被检测出; (2)HCV 感染后其病毒血症有持续、一过和间隙 3 种时间模式, 从而使 HCV-RNA 测定结果出现间隙阴性而 HCV 抗体持续阳性; (3)HCV 感染早期或 HCV 抗体阳性患者经抗病毒治疗后病毒拷贝数低不易被检出, 再者 HCV-RNA 易被血细胞含有的 RNA 酶降解, 并且 HCV-RNA 易受进食的影响, 能与迅速增多的血中脂肪及脂蛋白结合, 从而降低检出率, 而此时 HCV-IgG 抗体持续存在。推测由于以上多种原因可导致 HCV-IgG 检测出现较高的假阳性率。本研究中 44 例确诊为 HCV-RNA 阳性标本中 HCV-IgG 检测的假阴性率为 18.2%, HCV-cAg 检测的假阴性率为 86.4%, 二者联合检测的假阴性率为 13.6%, 真阳性率为 100.0%。以上研究结果显示 HCV-cAg 和 HCV-IgG 在丙型肝炎的实验室诊断中存在一定的假阴性和假阳性, 二者联合检测可降低假阳性率和提高检测率。

在本研究中 7 例 HCV-IgG 阴性而 HCV-cAg 阳性患者有 2 例 HCV-RNA 阳性, 且 HCV-RNA 拷贝数大于 10⁷ IU/mL, 6 例 HCV-cAg 及 HCV-RNA 均为阳性的标本 HCV-RNA 拷贝数均大于 10⁶ IU/mL, 说明 HCV-cAg 检测确实能够缩短 HCV 检测的窗口期, 但高拷贝数 HCV-RNA 较易检出, 此观点与其他研究报道的一致^[5,8], 可见 HCV-cAg 的检测灵敏度有待提高。本研究中有 6 例 HCV-IgG 及 HCV-cAg 均为阴性的临床疑似病例, 检测其 HCV-RNA 拷贝数均大于 10⁵ IU/mL, 可能因为患者有某些免疫功能紊乱或免疫功能低下而不产生 HCV 抗体, 而 HCV 抗原阴性可能由于暂时浓度过低而无法被检测^[7-9]。

综上所述, HCV-IgG、HCV-cAg 和 HCV-RNA 在 HCV 感染的实验室诊断中各有其优点和局限性。HCV-IgG 是反映是否感染过 HCV 的指标, 对 HCV 普通筛查有重要意义, 但“窗口期”长且存在漏检现象; HCV-cAg 能缩短检测“窗口期”有利于 HCV 感染患者的早期发现, 亦可用于不产生抗体的病毒携带者作为 HCV-IgG 检测的补充, 但在 HCV-RNA 高拷贝数时才较易被检出; HCV-RNA 是 HCV 感染的直接证据, 为确诊丙型肝炎, 监测病毒水平, 确定治疗方案和抗病毒疗效观察等的依据^[10-12]。若单独采用 HCV-IgG、HCV-cAg 检测均存在较高的假阴性和假阳性结果。因此, 对于一般筛查可联合 HCV-IgG、HCV-cAg 检测, 阳性患者再行 HCV-RNA 检测确诊, 而对于临床疑似病例或术前筛查、献血员筛查等可采用 HCV-IgG、HCV-cAg 和 HCV-RNA 三者联合检测(下转第 1894 页)

本研究发现,H 型高血压患者血清 MPO 与 ABI 存在一定的相关性,与非 H 型高血压组比较,H 型高血压组 ABI 明显降低;与正常血压组比较,H 型高血压组 MPO、CRP 明显升高;H 型高血压组患者 ABI 与 CRP 和 MPO 呈负相关;以 ABI 为因变量,CRP、Hcy 年龄、性别、BMI、BP、血脂等因素为自变量,结果提示 Hcy、CRP 与 ABI 呈负相关。

综上所述,血清 Hcy、MPO 水平及 ABI 在动脉粥样硬化的发生、发展中起重要作用,因此对 H 型高血压患者血清 MPO 与 ABI 的相关性进行研究,有利于评估高血压病的危险性,在积极治疗高血压的同时对早期发现、减少心血管事件及改善预后,都有积极的临床意义。由于本研究在样本量上偏少,在研究方法上还存在种种不足和缺陷,今后还应继续做更深入的研究,已得到更好的研究成果。

参考文献

[1] 胡大一,徐希平.有效控制“H 型”高血压——预防卒中的新思路[J].中华内科杂志,2008,47(12):976-977.

[2] 金鑫,尹超,李拥军.高同型半胱氨酸血症与心血管事件[J].心血管病学进展,2010,31(1):109-110.

[3] Morrow DA,Sabatine MS,Brennan ML,et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome:myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI18[J].Eur Heart J,2008,53(29):1096-1102.

[4] 杨立,王红永,王旭开,等.踝臂指数在糖尿病患者群中对冠心病的预测价值[J].重庆医学,2010,39(2):183-185.

[5] Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries

into new therapies for atherosclerosis[J]. Nature, 2008, 451(7181):904-913.

[6] Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al. Myeloperoxidase a leukocyte-derived vascular no oxidase[J]. Science, 2002,296(5577):2391-2394.

[7] Tavora FR, Ripple M, Li L, et al. Monocytes and neutrophils expressing myeloperoxidase occur in fibrous caps and thrombi in unstable coronary plaques[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2009,9:27.

[8] Rudolph V, Steven D, Gehling UM, et al. Coronary plaque injury triggers neutrophil activation in patients with coronary artery disease[J]. Free Radic Biol Med, 2010,42(4):460-465.

[9] Au TB, Golledge J, Walker PJ, et al. Peripheral arterial disease-diagnosis and management in general practice[J]. Aust Fam Physician, 2013,42(6):397-400.

[10] 蓝运竞,杨成明.踝臂指数与心血管疾病[J].心血管病学进展,2007,28(1):119-121.

[11] 胡大一.贯彻循证医学的原则,做好我国心血管疾病的预防[A]//胡大一,马长生.心脏病学实践 2007——新进展与临床案例[M].北京:人民卫生出版社,2007:8-18.

[12] Westerhof N, Westerhof BE. A review of methods to determine the functional arterial parameters stiffness and resistance[J]. J Hypertens, 2013,31(9):1769-1775.

(收稿日期:2017-02-10 修回日期:2017-04-10)

(上接第 1891 页)
或直接检测 HCV-RNA 以提高检出率和减少漏诊。

参考文献

[1] Mohd HK, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection; new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence[J]. Hepatology, 2013 57(4):1333-1342.

[2] Ronik K, Samuel WF. Chaperones in hepatitis C virus infection[J]. World J Hepatol, 2016,8(1):9-35.

[3] Getchell JP, Wroblewski KE, Demaria A, et al. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2013, 62(18):362-365.

[4] Firdaus R, Saha K. Rapid immunoassay alone is insufficient for the detection of hepatitis C virus infection among high-risk population[J]. Viral Hepatitis, 2013, 20(4):290-293.

[5] 李妙羨,王香玲,吴晓康,等. HCV 抗原检测与 HCV-RNA 和 HCV 抗体检测的比较研究[J]. 现代检验医杂, 2012,27(4):55-57.

[6] 王瑞,陈瑜,张婧,等.抗-HCV 酶联免疫吸附试验灰区临

界值设置的探讨[J].中国输血杂志,2016,29(7):696-699.

[7] Pereira FM, Zarife MA, Reis EA, et al. Indeterminate RIBA results were associated with the absence of hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) in blood donors[J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2014,47(1):12-17.

[8] 李会平.丙型肝炎核心抗原与丙型肝炎抗体联合检测在丙型肝炎诊疗中的作用[J].检验医学与临床,2011,7(8):1575-1577.

[9] 陈冬.丙型肝炎患者血清抗-HCV 和 HCV-RNA 检测效果分析[J].临床输血与检验,2016,18(4):374-376.

[10] 邓伟航,梁淑兰,周建华.丙型肝炎抗体阳性者血清中 HCV-RNA 的检测与分析[J].国际医药卫生报,2012,17(4):449-451.

[11] 庞大志.抗 HCV 等联合检测在丙型肝炎诊断中的应用[J].亚太传统医药,2013,9(3):200-201.

[12] 刘广印,胥丽娜,孙峰,等. RT-PCR 检测 HCV-RNA 在丙型肝炎流行病学研究中的应用[J].国际检验医学杂志, 2012,33(8):1859-1860.

(收稿日期:2017-02-05 修回日期:2017-04-05)