

· 论 著 ·

抗-HCV-IgG 抗体以及血清 HCV-RNA 在丙型肝炎诊断中的应用价值

徐红梅, 张有辉

(内江市第一人民医院检验科, 四川内江 641000)

摘要:目的 研究抗-HCV-IgG 抗体和血清 HCV-RNA 在丙型肝炎诊断中的应用价值。方法 抽选 2015 年 12 月至 2016 年 12 月 76 例丙型肝炎患者展开研究, 所有患者均进行血清抗-HCV-IgG 抗体检测和血清 HCV-RNA 检测, 对比分析两种方法单独检测及联合检测对丙型肝炎的阳性检出率。结果 76 份标本抗-HCV-IgG 抗体检测阳性率为 27.63%, 血清 HCV-RNA 检测阳性率为 25.00%, 两种联合检测阳性率为 22.37%, 3 种方法阳性率均较接近, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。按照 HCV-RNA 病毒不同载量区间划分, 抗-HCV-IgG 检测阳性率不断升高, 5 个区间分别为 60.00%、83.33%、100.00%、100.00%、100.00%。结论 单一检测抗-HCV-IgG 抗体、血清 HCV-RNA 诊断丙型肝炎均具有局限性, 联合检测能够有效降低漏诊率, 提高阳性率检出, 为临床诊断丙型肝炎提供可靠依据。

关键词: 抗-HCV-IgG 抗体; 血清 HCV-RNA; 丙型肝炎; 临床诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.18.018

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)18-2549-03

The value of Anti-HCV-IgG antibody and serum HCV-RNA in the diagnosis of hepatitis c

XU Hongmei, ZHANG Youhui

(Department of Clinical Laboratory, Neijiang First People's Hospital, Neijiang, Sichuan 64100, China)

Abstract: Objective To study the anti-HCV-IgG antibody and serum HCV-RNA value in the diagnosis of hepatitis c. Methods From December 2015 to December 2006, 76 patients with hepatitis C were enrolled in this study. All patients were tested for serum anti-HCV-IgG antibody and serum HCV-RNA, and the positive detection rate of hepatitis C was detected by two methods alone. Results 76 specimens of anti-HCV IgG antibody testing positive rate was 27.63%, the detection of serum HCV-RNA positive rate was 25.00%, the two kinds of joint detection positive rate was 22.37%, the three methods positive rate were relatively close, but there was no significant difference ($P>0.05$). According to different loads interval differentiate HCV-RNA virus detection rate of rising, anti-HCV-IgG five interval were 60.00%, 83.33%, 100.00%, 100.00%, 100.00%. Conclusion The detection of single anti-HCV IgG antibody or serum HCV RNA in the diagnosis of hepatitis c have limitations, the joint detection can effectively reduce the missed diagnosis and improve positive rate and provide a reliable basis for clinical diagnosis of hepatitis C.

Key words: anti-HCV-IgG antibody; serum HCV-RNA; hepatitis c; clinical diagnosis

丙型肝炎是一种因感染丙型肝炎病毒(HCV)而引起的肝细胞炎性疾病, 感染后多数患者无明显症状, 少数可导致急性肝炎, 但 50%~85% 感染者可发展为慢性肝炎, 若未及时接受合理治疗, 其中 10%~30% 患者易进展为肝硬化、肝癌, 严重威胁着人类的生命健康^[1-2]。丙型肝炎已逐渐成为一种世界性传染病, 据世界卫生组织统计, 全球感染 HCV 的人数已达到 1.7 亿, 而我国感染此病的人数就占 3% 左右, 有 3 800 余万人^[3]。相关研究报道中国丙型肝炎的感染率高达 3.2%, 发病率位居世界第一^[4]。HCV 病毒基因有不同的分型, 不同的基因又可划分为不同的亚型。临床治疗中因为病毒基因类型、治疗方案、患者机体素质、药物敏感性等的不同, 抗病毒治疗的临床效果和疾病的后期转归差异显著。群众对 HCV 的认识不够完善, 对疾病的传染途径、危害以及治疗方法等了解欠缺; 因此, 控制 HCV 病毒的传播迫在眉睫, 寻找一种快速有效、能缩短检测窗口期的方法是控制丙型肝炎病情发展和阻断 HCV 病毒感染的有效手段^[5]。故笔者针对 2014 年 12 月至 2016 年 12 月本院收治的 76 例丙型肝炎患者展开研究, 分别采用抗-HCV-IgG 抗体和血清 HCV-RNA 单独检测和联合检测的方法并比较检查结果, 旨在为临床诊断丙型肝炎提供可靠的理论支持。现对方法和结果具体作如下报道。

1 资料和方法

1.1 一般资料 抽选 2015 年 12 月至 2016 年 12 月 76 例丙型肝炎待测者展开研究, 全部研究对象均符合《丙型肝炎防治指南 2015》中相关诊断标准: 急性丙型肝炎入院前已经有 6 个月流行病学史; 存在全身乏力、恶心、食欲减退症状, 可伴低热、轻度肝肿大; 实验室检查 6 个月内明确抗-HCV、HCV-RNA 阳性, 在 ALT 恢复正常前 HCV-RNA 转阴。出现上述 3 条或出现后 2 条即可确诊。排除其他类型病毒性肝炎及可能导致肝功能异常的疾病, 在知情且自愿的前提下参与并完成整个研究。其中男 42 例, 女 34 例; 年龄 18~80 岁, 平均 (45.73 ± 13.58) 岁。

1.2 方法

1.2.1 标本处理 在入院次日清晨经肘正中静脉抽取患者清晨空腹静脉血 3 mL, 储存于真空采血管中, 置于室温 0.5~1.0 h 后, 进行 5 min 的离心处理, 离心速度为 1 500 r/min, 抽取上层清液转移至 1.5 mL 的灭菌离心管(无 DNA 酶、RNA 酶), 编号后完成 HCV-RNA 检测; 剩余上层清液用于抗-HCV-IgG 抗体检测。收集的标本可立刻检测或放置于 -20 °C 冰箱保存待测, 冻存的上层清液检测前需先在室温融化, 振荡混匀后再进行检测。

1.2.2 检测方法 抗-HCV-IgG 抗体检测:采用化学发光法检测,采用迈克 IS1200 全自动化学发光免疫分析仪(Centaur XP),配套试剂盒完成检测。HCV-RNA 检测:采用荧光定量 PCR 技术检测,仪器为 DA-7600 及配套试剂盒由中山大学达安基因股份公司提供,试剂盒最低检出量为 250.0 U/mL,线性范围在 $1.0\times10^3\sim1.0\times10^7$ U/mL。所有操作均严格按照说明书完成。根据病毒载量不同分为 5 个区间,分为 $1.0\times10^3\sim<1.0\times10^4$ U/mL、 $1.0\times10^4\sim<1.0\times10^5$ U/mL、 $1.0\times10^5\sim<1.0\times10^6$ U/mL、 $1.0\times10^6\sim<1.0\times10^7$ U/mL、 1.0×10^7 U/mL 及以上。

1.3 阳性率判断标准 抗-HCV-IgG 抗体检测阳性率判定标准为样本计算结果在 1.00 指数值及以上;HCV-RNA 检测阳性率判定标准为病毒载量在 1.0×10^3 U/mL 及以上^[6]。

1.4 统计学处理 研究所得数据采用统计学 SPSS18.0 软件处理,正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 种检测方法检测结果比较 研究结果显示,抗-HCV-IgG 抗体检测阳性率为 27.63%;HCV-RNA 检测阳性率为 25.00%;二者联合检测阳性率为 22.37%;3 组阳性率组间差异均无统计学意义(*P*>0.05);联合检测阳性率与临床诊断相符率高,假阳性和假阴性率低。见表 1。

表 1 3 种检测方法检测结果比较[n(%)]

HCV-RNA	抗-HCV-IgG		合计
	(+)	(-)	
HCV-RNA(+)	17(22.37)	2(2.63)	19(25.00)
HCV-RNA(-)	4(5.26)	53(69.74)	57(75.00)
合计	21(27.63)	55(72.37)	76(100.00)

2.2 HCV-RNA 病毒不同载量区间抗-HCV-IgG 检测结果比较 研究结果显示,随着 HCV-RNA 病毒载量上升,抗-HCV-IgG 阳性检出率也随着上升,5 个不同区间阳性率对应为 60.00%(3/5)、83.33%(5/6)、100.00%(3/3)、100.00%(4/4)、100.00%(1/1);但各区间阳性率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 HCV-RNA 病毒不同载量区间抗-HCV-IgG 检测结果比较[n(%)]

区间	<i>n</i>	抗-HCV-IgG(+)
$1.0\times10^3\sim<1.0\times10^4$ U/mL	5	3(60.00)
$1.0\times10^4\sim<1.0\times10^5$ U/mL	6	5(83.33)
$1.0\times10^5\sim<1.0\times10^6$ U/mL	3	3(100.00)
$1.0\times10^6\sim<1.0\times10^7$ U/mL	4	4(100.00)
1.0×10^7 U/mL 及以上	1	1(100.00)

3 讨 论

HCV 是丙型肝炎的病原体,属于 RNA 病毒,为球状病毒体,在肝细胞中大小为 36~40 nm,具有传染性,其主要传播途径包括:母婴传播、血液传播和性传播^[7]。因 HCV 具备较强变异能力,对环境适应力强,且在感染早期能将自身隐蔽,因此 HCV 具有顽强的生命力且感染后窗口期较长。由于 HCV 变异性强,目前尚无针对性疫苗,且缺乏统一标准治疗方

案,只有血清 HCV-RNA 阳性患者才需介入抗病毒治疗^[8]。因此,早期准确诊断丙型肝炎是控制其传播的主要方法。丙肝的检测方法主要包括:HCV 血清学抗体检测、HCV 核酸 RNA 检测以及 HCV 核心抗原检测。抗-HCV 检测作为主要的筛查手段,阳性结果受多种因素影响,而只有当 HCV-RNA 或抗-HCV 抗体阳性才可诊断为 HCV 病毒感染^[9]。本研究采用血清 HCV-RNA 检测和抗-HCV-IgG 单一检测和联合检测进行结果比较,结果显示单纯抗-HCV-IgG 检测阳性率为 27.63%,单纯血清 HCV-RNA 检测阳性率为 25.00%,联合检测阳性率为 22.37%,3 组阳性率比较差异无统计学意义(*P*>0.05),但可看出联合检测假阴性和假阳性率低,与临床实际诊断符合率更高,诊断更准确。

从表 2 结果可看出,HCV-RNA 病毒载量增加,抗-HCV-IgG 检测阳性率随之升高,当病毒载量达到 1.0×10^5 U/mL 时,抗-HCV-IgG 检测阳性率能够达到 100.00%,与 Tejada-Strop 等^[10]学者研究结果相似,提示抗-HCV-IgG 检测在血清 HCV-RNA 浓度较高时更容易检出。同时有 4 例患者 HCV-RNA 检测结果为(-),而抗-HCV-IgG 检测结果为(+),此结果提示患者曾经感染过 HCV,体内病毒现已经清除,患者处于恢复状态,因此检测时 HCV-RNA 为阴性,但是抗-HCV-IgG 却一直存在。另外一种可能是患者处于肝病晚期,体内 HCV-RNA 浓度较低,甚至无法检测出,病毒水平处于较低水平可能是因为肝脏细胞被消耗,或是因为肝脏细胞纤维化引起的,而不是病毒自身变化导致。也不排除实验操作造成的误差,如血液标本收集后未能及时对血清或血浆进行分离,引起血液蛋白酶、RNA 酶浓度升高,造成待测标本中 RNA 发生降解,导致 RNA 丢失,因此血清中 HCV-RNA 检测发生假阴性结果^[11]。故 HCV-RNA 检测结果为(-)而抗-HCV-IgG 检测结果为(+))仅作为参考,需对患者进行临床随访,以获取真实数据。另外有 2 例患者 HCV-RNA 检测结果为(+))而抗-HCV-IgG 检测结果为(-),导致这种结果的原因可能是病毒复制活跃度差或是患者免疫功能低下,无法生成足够的抗体,或是患者感染丙肝后处于窗口期,人体感染 HCV 后,血清需要在 6~12 周后才会产生抗-HCV 抗体^[12-13]。因此单一的抗-HCV-IgG 检测结果为(-))时,并不代表可以排除 HCV 感染的可能,可能是假阴性造成误诊。

综上所述,自中国对献血人员开展抗-HCV-IgG 筛查后,已经有效控制 HCV 经输血途径传播;但单纯进行抗-HCV-IgG 血清学检查只能间接提供 HCV 感染的依据,无法提供全面数据支持,对丙型肝炎的传播还需要更敏感的检测技术。联合检测能有效避免假阴性和假阳性结果的干扰,降低临床误诊漏诊率,值得在临床推广。

参考文献

[1] 何涛君,杨来智,吴润香,等. 102 例慢性丙型肝炎患者血清免疫球蛋白和补体水平变化[J]. 实用肝病杂志, 2015,22(5):538-539.

[2] 杨家红,张浩,陈学兵,等. 四川省德阳地区散发性戊型肝炎临床特点及病毒基因型[J]. 四川医学, 2015,14(3): 316-319.

[3] 臧桂珍,丁艳,李君,等. 丙型肝炎患者 HCV RNA 载量与 ALT、TBil 及抗 HCV IgG 的相关性[J]. 江苏医药, 2014, 40(17):2013-2015. (下转第 2553 页)

存活素 mRNA 是最新发现的一类凋亡抑制蛋白家族 (IAP) 成员,可以促进肿瘤细胞凋亡,抑制癌细胞过度生长。但与其他家族成员不同的是,存活素 mRNA 只包含一部分保守的轮状病毒 IAP 重复结构,而无羧基末端锌指结构^[13]。存活素 mRNA 主要分布于胚胎及未分化成熟的组织,多见于肿瘤组织内。多项研究也证实,存活素 mRNA 的过量表达与膀胱癌密切相关。本研究结果显示,存活素 mRNA 检测对于膀胱癌诊断的灵敏度和特异度分别高达 85.71% 和 90.91%。同时,存活素 mRNA 的表达与肿瘤临床分期密切相关,对 T1s~T1 亚组患者检测的灵敏度仅为 79.55%,明显低于 T2~T4 亚组患者检测的灵敏度 (100.00%),差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。说明存活素 mRNA 的表达水平随着膀胱癌分化程度的降低而逐渐增高,明显影响着肿瘤的恶性程度和发展趋势。而且,本研究结果显示,存活素 mRNA 的阳性预测值高达 93.10%,假阳性的概率明显低于 NMP22 和 CK20。存活素 mRNA 检测的阳性似然比为 9.43,说明存活素 mRNA 可作为膀胱癌诊断的辅助检测指标之一用于临床。

总而言之,NMP22、CK20 和存活素 mRNA 检测都具有较高的灵敏度和特异度,均可作为膀胱镜检查的辅助手段用于临床,有助于疾病的早期诊断。

参考文献

- [1] Oh JK, Weiderpass E. Infection and cancer: global distribution and burden of diseases[J]. Ann Glob Health, 2014, 80(5):384-392.
- [2] Krabbe LM, Woldu SL, Shariat SF, et al. Improving diagnostic molecular tests to monitor urothelial carcinoma recurrence[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2016, 16(11):1189-1199.
- [3] Al-Maghrebi M, Kehinde EO, Kapila K, et al. Urinary survivin mRNA expression and urinary nuclear matrix protein 22 Bladder Chek R and urine cytology in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder[J]. Med Princ Pract, 2012, 21(3):295-297.
- [4] Lee MH, Thomas JL, Chang YC, et al. Electrochemical

sensing of nuclear matrix protein 22 in urine with molecularly imprinted poly(ethylene-co-vinyl alcohol) coated Zinc oxide nanorod arrays for clinical studies of bladder cancer diagnosis[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 79(21):789-795.

- [5] Huber S, Schwentner C, Taeger D, et al. Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer, results from the UroScreen study[J]. BJU Int, 2012, 110(5):699-708.
- [6] Keese SK, Briggman JV, Thill G, et al. Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 1996, 6(2/3):189-214.
- [7] Ramos D, Navarro S, Villamón R, et al. Cytokeratin expression patterns in low-grade papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder[J]. Cancer, 2003, 97(8):1876-1883.
- [8] Chou R, Gore JL, Buckley D, et al. Urinary biomarkers for diagnosis of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2015, 163(12):922-931.
- [9] Dal Moro F, Valotto C, Guttilla A, et al. Urinary markers in the everyday diagnosis of bladder cancer[J]. Urologia, 2013, 80(4):265-275.
- [10] Proctor I, Stoeber K, Williams GH. Biomarkers in bladder cancer[J]. Histopathology, 2010, 57(1):1-13.
- [11] Nawroth R, Weckermann D, Retz M, et al. Prostate and bladder cancer: detection of disseminated tumor cells in bone marrow[J]. Urologe A, 2014, 53(4):514-518.
- [12] Lopez-Beltran A, Marques RC, Montironi R, et al. Dysplasia and carcinoma in situ of the urinary bladder[J]. Anal Quant Cytopathol Histopathol, 2015, 37(1):29-38.
- [13] Ku JH, Godoy G, Amiel GE, et al. Urine survivin as a diagnostic biomarker for bladder cancer: a systematic review[J]. BJU Int, 2012, 110(5):630-636.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-05-11)

(上接第 2550 页)

- [4] 马晓慧. 丙肝患者 HCV-RNA 阳性与自免肝抗体相关性研究[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(11):159-160.
- [5] 陆绍花, 李娅. 酶联免疫法测抗-HCV-IgG 的 S/CO 比值与 HCV-RNA 及肝功能的相关性研究[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(9):82-83.
- [6] 赵亚娟, 孙孟甜, 杨振丽. HCVAb-IgG 阳性与 HCV-RNA 载量的关系探讨[J]. 中国实用医药, 2014, 18(36):93-94.
- [7] 苏艳玉, 黄秀云. HCV-RNA-PCR 与抗-HCV-IgG 的相关性探讨[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2014, 31(5):554.
- [8] 任宪辉, 姚冬杰, 张洋. 丙型肝炎患者 HCV-RNA 感染与血清自身抗体的相关性分析[J]. 国外医学(医学地理分册), 2016, 37(2):131-133.
- [9] 王江南, 陈秀荣, 李健. ELISA 法检测抗-HCV-IgG 抗体以及 FQ-PCR 检测血清 HCV-RNA 在丙型肝炎诊断中的应用价值[J]. 广东医学, 2015, 36(24):3797-3801.
- [10] Tejada-Strop A, Drobeniuc J, Mixson-Hayden T, et al. Disparate detection outcomes for anti-HCV IgG and

HCV RNA in dried blood spots[J]. J Virol Methods, 2015, 212(8):66-70.

- [11] Maasoumy B, Cobb B, Bremer B, et al. Detection of low HCV viraemia by repeated HCV RNA testing predicts treatment failure to triple therapy with telaprevir[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(1):85-92.
- [12] Keys R, Leone A, Eron J, et al. Large scale screening of human sera for HCV RNA and GBV-C RNA[J]. J Med Virol, 2014, 86(3):473-477.
- [13] Galmozzi E, Aghemo A. Nonsynonymous variant Pro70Ser (rs117648444) in IFNL4 gene identifies carriers of the rs368234815 Δ G allele with higher HCV RNA decline during the first 4 weeks of pegylated interferon and ribavirin therapy in HCV-1 patients[J]. J Clin Virol, 2014, 59(4):274-275.

(收稿日期:2017-03-03 修回日期:2017-05-02)