

慢性乙肝患者 HBeAg、PreS1-Ag 与 HBV-DNA 的相关性

习浩¹, 刘荣静¹, 刘志伟²

摘要 目的 分析慢性乙型肝炎患者 HBeAg、PreS1-Ag 与 HBV-DNA 的相关性, 探讨 PreS1-Ag 检测在监测慢性乙型肝炎患者病毒复制中的临床意义。方法 170 例慢性乙型肝炎患者均采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 HBV-M 及 PreS1-Ag, 实时荧光定量聚合酶链反应 (FQ-PCR) 检测 HBV-DNA。结果 170 例慢性乙型肝炎患者中 HBeAg 阳性率为 24.1% (41/170), PreS1-Ag 阳性率为 61.7% (105/170), 两者阳性率具有显著的统计学差异 ($\chi^2=39.38$, $P<0.005$), 110 例“小三阳”患者中 PreS1-Ag 阳性率达 58.2% (64/110)。结论 PreS1-Ag 与 HBV-DNA 的相关性明显优于 HBeAg, 是慢性乙肝患者病毒复制的良好监测指标。

关键词 慢性乙型肝炎; HBV-DNA; PreS1-Ag

中图分类号 R512.6² **文献标识码** B **文章编号** 1009-9727(2011)10-1281-02

The correlation of HBeAg, PreS1-Ag with HBV-DNA in chronic hepatitis B patients. XI Hao, LIU Rong-jing, LIU Zhi-wei. (The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong P. R. China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance and correlation of HBV PreS1-Ag, HBeAg, PreS1-Ag with HBV-DNA in the chronic hepatitis B patients. **Methods** HBV-M, PreS1-Ag of the 170 chronic hepatitis B patients were detected by ELISA and HBV-DNA by fluorescence quantitation polymerase chain reaction (FQ-PCR). **Results** In the 170 chronic hepatitis B patients, the PreS1-Ag positive rate was 61.7% (105/170) and the HBeAg positive rate was 24.1% (41/170). There was significantly different between PreS1-Ag and HBeAg ($\chi^2=39.38$, $P<0.005$). In the 110 patients with HBsAg (+), anti-HBe (+) and anti-HBc (+), the PreS1-Ag positive rate was 58.2% (64/110). **Conclusions** PreS1-Ag was a good marker superior to HBeAg in reflecting the replication of HBV, it might be very important for treatment of the chronic hepatitis B patients.

Key words: Chronic hepatitis B; HBV-DNA; PreS1-Ag

慢性乙型肝炎是指既往有乙型肝炎病史或 HBV 携带史, 或急性乙型肝炎病程超过半年, 而因同一病原再次出现肝炎症状、体征及肝功能异常^[1]。在慢乙肝治疗的过程中, 除症状体征外, HBV-DNA 和 HBeAg 常作为临床上监测乙肝病毒复制的主要指标, 其中最常用的是 HBeAg。然而, 由于 HBV 前 C 区基因的变异, 可导致 HBV 分泌 HBeAg 不足或不产生 HBeAg, 患者外周血中可检测不到 HBeAg, 但 HBV 仍有可能处于复制阶段。本实验对 170 例 HBV-DNA 阳性的慢乙肝患者 HBeAg、PreS1-Ag 检测结果进行比较, 旨在探讨 PreS1-Ag 检测的临床意义。

1 材料与方法

1.1 标本来源 2007 年 7 月~2009 年 12 月住院患者, 男 91 例, 女 79 例, 共计 170 例, 年龄 14~73 岁。随机采血, 分离血清。所有病例均为慢性乙型肝炎患者。诊断按 2000 年 9 月 (西安) 全国会议修订的《病毒性肝炎防治方案》标准^[2]且 HBV-DNA 阳性。含有 HBeAg 血清标志物为 HBeAg 阳性、含有 PreS1-Ag 血清标志物为 PreS1-Ag 阳性、HBV-DNA 定量值 $\geq 1 \times 10^3$ 拷贝/ml 定为 HBV-DNA 阳性。

1.2 试剂 HBV 的 PreS1-Ag 试剂盒由中国科学院生物化学与细胞生物学研究所/上海阿尔法生物技术有限公司生产, HBV“两对半”试剂盒由中山生物工程有限公司生产, HBV-DNA 实时荧光定量聚合酶链反应试剂盒由中山大学达安

基因股份有限公司生产。

1.3 仪器 美国 IDA7000 型荧光定量聚合酶链反应扩增仪。

1.4 统计学方法 根据要求采用两样本率比较的 χ^2 检验及 u 检验。

2 结果

2.1 170 例 HBV-DNA 阳性慢乙肝患者 PreS1-Ag 阳性率达 61.7% (105/170), HBeAg 阳性率为 24.1% (41/170), PreS1-Ag 阳性率较 HBeAg 阳性率明显为高, 两者阳性率具有显著的统计学差异 ($\chi^2=39.38$, $P<0.005$), 见表 1。

表 1 170 例慢乙肝患者 PreS1-Ag 与 HBeAg 检测结果阳性率的比较

PreS1-Ag	HBeAg		合计
	阳性	阴性	
阳性	21	84	105
阴性	20	45	65
合计	41	129	170

2.2 170 例慢乙肝患者 HBV-DNA 载量与 PreS1-Ag 及 HBeAg 检测结果显示 (表 2); HBV-DNA 在 $10^3 \sim 10^6$ copies/ml 时, PreS1-Ag、HBeAg 的阳性率分别为 56.7%、14.9%, 差异有统计学意义 ($u=7.09$, $P<0.005$); HBV-DNA 在 $>10^6$ copies/ml 时, PreS1-Ag、HBeAg 的阳性率分别为 61.1%、33.3%, 差异有统计学意义 ($u=2.14$, $0.02<P<0.05$); 随着 HBV-DNA 载量增加, 两者

的差异有缩小的趋势。

表 2 170 例慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 载量与 PreS1-Ag 及 HBeAg 检测结果比较

HBV-DNA (copies/ml)	例数	PreS1-Ag 阳性	HBeAg 阳性
10 ³ ~	134	76 (56.7%)	20 (14.9%)
10 ⁶ ~	36	22 (61.1%)	12 (33.3%)
合计	170	98 (57.6%)	32 (18.8%)

2.3 170 例慢乙肝患者 HBV 模式与 PreS1-Ag 及 HBV-DNA 载量检测结果(表 3):在“大三阳”模式中,HBV-DNA 载量 > 10⁶copies/ml 有 12 例,达 37.5%(12/32);“小三阳”及“1、5”模式共 138 例,以 HBV-DNA 载量 < 10⁶copies/ml 为主,达 82.6% (114/138),HBV-DNA 载量 > 10⁶copies/ml 者占 17.4%(24/138);HBV-M 为“小三阳”的患者有 110 例,其中 64 例出现 PreS1-Ag 阳性,阳性率达 58.2%(64/110)。

表 3 170 例慢乙肝患者 HBV 模式与 PreS1-Ag 及 HBV-DNA 载量检测结果比较

HBV-M	例数	PreS1		HBV-DNA (copies/ml)	
		阳性	阴性	10 ³ ~10 ⁵	>10 ⁵
HBsAg、HBeAg、HBcAb	32	14	18	20	12
HBsAg、HBeAb、HBcAb	110	64	46	94	16
HBsAg、HBcAb	28	20	8	20	8
合计	170	98	72	134	36

3 讨论

HBV-DNA 是临床上公认的反映乙型肝炎病毒复制的金标准,然而其操作技术及实验室条件要求较高,且仪器、试剂昂贵,同时,HBV-DNA 检测的费用较高,难以满足大部分患者需求。本实验对 170 例 HBV-DNA 阳性的慢乙肝患者 PreS1-Ag 与 HBeAg 的阳性率作了比较(结果见表 1),发现 PreS1-Ag 阳性率达 61.7%,HBeAg 阳性率为 24.1%,两者阳性率具有显著的统计学差异($\chi^2=39.38, P<0.005$),由此可见 PreS1-Ag 相较于 HBeAg,与 HBV-DNA 有着更高的符合率。进一步通过对 HBV-DNA 载量与 PreS1-Ag 及 HBeAg 检测结果分析(如表 2 所示),HBV-DNA 在 10³~10⁶copies/ml 时,PreS1-Ag、HBeAg 的阳性率分别为 56.7%、14.9%,差异有统计学意义($u=7.09, P<0.005$),PreS1-Ag 的阳性率明显高于 HBeAg。当 HBV-DNA > 10⁶copies/ml 时,PreS1-Ag、HBeAg 的阳性率分别为 61.1%、33.3%,差异有统计学意义($u=2.14, 0.02<P<0.05$),但可发现,随着 HBV-DNA 载量增加,两者的差异有缩小的趋势。

通常认为病人出现“小三阳”,表示病毒复制由高向低转换,病情应趋于稳定。但本实验发现:110 例“小三阳”患者中 94 例的 HBV-DNA 载量为 10³~10⁶copies/ml,16 例载量为 > 10⁶copies/ml,有 64 例出现 PreS1-Ag 阳性,阳性率达 58.2%

(64/110)。因而可认为,HBeAg 阴性并不能代表 HBV-DNA 停止复制,而 PreS1-Ag 与 HBV-DNA 的相关性明显优于 HBeAg。因此 HBeAg 阴性时,HBV-DNA、前 S1 抗原能较准确地反映病毒复制状况,从而了解是否携带 HBV 变异毒株,弥补因 HBeAg 的缺失而造成的误诊^[3]。

出现上述结果可能与产生 HBeAg 的前 C 区基因是免疫攻击的靶位所在^[4]易发生变异有关,有研究显示亚洲平均 50%的 HBeAg 阴性的慢乙肝患者存在前 C 区与 C 区基因的突变^[5],可导致乙肝病毒分泌 HBeAg 不足或不产生 HBeAg,使 HBeAg 作为乙型肝炎病毒复制指标的意义下降。而 PreS1-Ag 是由 S 区基因前 S1 区编码产生的血清标志物,位于病毒颗粒的表面,在病毒附着并侵入肝细胞的过程中起着重要的作用^[3]。该抗原与病毒的活动性复制有关,且含量的变化与血液中 HBV-DNA 的含量成正比,因此可作为病毒复制的指标;同时因其所处前 S1 区为保守编码区,不易发生突变,故具有高度的稳定性。

在本次实验中还发现 4 例 HBV-M 为“大三阳”,但 HBV-DNA 检测结果为临界值的标本。采用两种不同 HBV-DNA 试剂盒进行检测后发现其结果相当,差异无统计学意义。究其原因可能与患者使用了药物治疗或同时感染了其他病毒产生干扰现象有关,亦或与乙型肝炎病毒基因发生变异所致。

由于乙型肝炎病毒基因前 C 区变异,HBeAg 作为乙型肝炎病毒复制指标的可靠性大为下降,若仍单独采用该指标作为乙型肝炎病毒复制的监测指标,会导致一定数量 HBV-DNA 阳性的慢性乙型肝炎患者漏检,而延误了对患者的治疗。本实验结果显示,PreS1-Ag 在反映乙型肝炎病毒复制的符合率上远优于 HBeAg,若同时检测 PreS1-Ag 以补充 HBeAg 的不足,可提高对体内存在乙肝病毒复制的慢性乙型肝炎患者的检出率,对控制患者病情的发展将会有很大的帮助。

参考文献:

[1] 彭文伟. 传染病学 [M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2006

[2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 传染病信息,2000,13(4):141-150.

[3] 周晖,江楚文,石蕴珍,等. 前 S1 抗原和 HBV-DNA 与 HBV 血清标志物之间的相关性探讨 [J]. 南方医科大学学报,2008,28(7):1184-1186.

[4] 周正任,李凡. 医学微生物学 [M]. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社,2006.

[5] Funk ML,Rosenberg DM,Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants [J]. J Viral Hepat,2002,9(1):52-61.

收稿日期 2011-03-03 编辑 吴中菲