

回顾性分析慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg 与 HBV DNA 水平的关联性

覃彦平 柯柳华 蒋义生 马兴璇

作者单位: 545000 柳州市, 柳州市红十字会医院检验科(覃彦平), 内科(蒋义生)

545001 柳州市, 柳州市中医院检验科(柯柳华 马兴璇)

【摘要】 目的 回顾性分析慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)定量与 HBV DNA 水平的相关性, 并确定最佳的用于确定高 HBV DNA 水平的 HBsAg 定量值的诊断临界点。**方法** 收集 2013 年 7 月至 2014 年 5 月期间柳州市中医院确诊为 CHB 的患者 239 例, 检测受试者 HBV DNA、HBsAg、HBeAg 及 ALT 水平, 对检测结果进行统计学分析。**结果** HBeAg 阳性组 CHB 患者 HBsAg 定量和 HBV DNA 检测水平均高于 HBeAg 阴性组, 且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。所有 CHB 患者中 HBsAg 定量与 HBV DNA 水平之间呈正相关性 ($r = 0.603, P < 0.01$)。HBeAg 阳性组 HBsAg 定量与 HBV DNA 水平之间呈正相关性 ($r = 0.555, P = 0.000$), HBeAg 阴性组 HBsAg 定量与 HBV DNA 水平之间无相关性 ($r = 0.076, P = 0.426$)。在抗病毒治疗前组和治疗后组中, HBsAg 定量与 HBV DNA 水平均有较好的正相关性 ($r = 0.622, r = 0.603, P$ 均 $= 0.000$)。在 ALT 高水平组与 ALT 低水平组中, HBsAg 定量和 HBV DNA 水平之间都存在正相关性 ($r = 0.586, r = 0.578, P$ 均 $= 0.000$)。高 DNA 组 (> 2000 copies/L) 患者的 HBsAg 定量和 HBV DNA 水平之间呈正相关性 ($r = 0.637, P = 0.000$), 低 DNA 组 (< 2000 copies/L) 患者的 HBsAg 定量和 HBV DNA 水平之间无相关性 ($r = 0.226, P = 0.057$)。当 HBsAg 定量以 5.03×10^3 IU/mL 为临界点时, 判定 HBV DNA 高水平的受试者工作特征曲线下面积最大, 为 0.727。**结论** CHB 患者血清 HBsAg 定量值与 HBV DNA 水平呈正相关。血清 HBsAg 定量值可以较好地预测高 HBV DNA 水平。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 乙肝表面抗原; 乙型肝炎病毒 DNA; 乙型肝炎核心抗原; 丙氨酸转氨酶
doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.009

Retrospective analysis the relevance of serum HBsAg and HBV DNA levels in patients with chronic hepatitis B

QIN Yan-ping¹, KE Liu-hua², JIANG Yi-sheng³, et al. ¹Department of Clinical Laboratory, the Liuzhou Red Cross Hospital, Liuzhou 545000, China ²Department of Clinical Laboratory, Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Liuzhou 545001, China ³Department of Internal Medicine, the Liuzhou Red Cross Hospital, Liuzhou 545000, China

【Abstract】 Objective To analysis the relevance of the serum HBsAg and HBV DNA levels in patients with chronic hepatitis B (CHB), and to detect the HBsAg critical point levels used to determine the best high HBV DNA. **Methods** 239 cases CHB patients in Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital from July 2013 to May 2014 were collected. The levels of HBV DNA, HBsAg, HBeAg and ALT were detected. The results were analyzed statistically. **Results** The levels of HBsAg and HBV DNA in HBeAg positive group were all higher than that of HBeAg negative group, and the differences all had statistical significance (P all < 0.05). The levels of HBsAg and HBV DNA were positive correlated in all the CHB patients ($r = 0.603, P < 0.01$). The levels of HBsAg and HBV DNA were positive correlated in HBeAg positive group ($r = 0.555, P = 0.000$), but there was no correlation in HBeAg negative group ($r = 0.076, P = 0.426$). The levels of HBsAg and HBV DNA were all positive correlated in before antiviral therapy group and after antiviral therapy group ($r = 0.622, r = 0.603, P$ all $= 0.000$). The levels of HBsAg and HBV DNA were all positive correlated in high ALT group and low ALT group ($r = 0.586, r = 0.578, P$ all $= 0.000$). The levels of HBsAg and HBV DNA were positive correlated in high HBV DNA (> 2000 copies/L) group ($r = 0.637, P = 0.000$), but there was no correlation in low HBV DNA (< 2000 copies/L) group ($r = 0.226, P = 0.057$). HBsAg levels used to determine the best high HBV DNA critical point was 5.03×10^3 IU/mL, and the area under receiver operating characteristic curve was 0.727. **Conclusion** There are positive correlation between serum HBsAg and HBV DNA levels in CHB patients. HBsAg levels can be used for speculated the high levels of serum HBV DNA levels.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Hepatitis B surface antigen; Hepatitis B virus DNA; Hepatitis B core antigen; Alanine aminotransferase

目前全球慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染人数日益增多, 已成为严重的公共卫生问题^[1]。由于慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者需进行长期抑制 HBV 复制的抗病毒治疗, 从而需进行多次治疗监测以发现是否出现抗病毒药物耐药^[2]。当前治疗监测方法主要有化学发光法或免疫荧光法定量检测 HBsAg 和 PCR 法检测 HBV DNA。本文研究回顾性分析 239 例 CHB 患者血清 HBsAg 及 HBV DNA 水平, 根据 CHB 患者的不同 HBV 感染状况对血清 HBsAg 与 HBV DNA 水平之间的相关性进行分层分析, 探讨 HBsAg 定量能否配合 HBV DNA 水平对 CHB 患者病情进行评估或监控。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 7 月至 2014 年 5 月间柳州市中医院确诊为 CHB 的患者为研究对象。CHB 患者的纳入标准参照 2010 年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》的诊断原则。有乙型肝炎或 HBsAg 携带史, 组织学改变和生化检测异常持续 6 个月以上, 本次因同一病原再次出现肝炎的临床症状、体征, 且肝功能检查异常者可诊断为 CHB。肝炎发病日期不明或无肝炎病史, 但临床症状、体征、病原学及肝功能或肝穿刺病理等检查符合 CHB 表现也可作出诊断。研究对象共 239 例, 其中男性 135 例, 女性 104 例, 年龄 0.8~71 岁, 中位年龄 34 岁。根据 HBeAg、ALT、HBV DNA 检测结果以及是否接受抗病毒治疗将 CHB 患者分为 HBeAg 阳性组 128 例, HBeAg 阴性组 111 例, 低 ALT (≤ 80 IU/mL) 组 198 例, 高 ALT (≥ 80 IU/mL) 组 41 例, 低 DNA 水平 (< 2000 copies/L) 组 72 例, 高 DNA 水平 (> 2000 copies/L) 组 167 例, 抗病毒治疗前组 89 例, 抗病毒治疗后组 150 例。

1.2 方法 HBV DNA 荧光定量 PCR 检测试剂由达安基因科技有限公司提供, 仪器为美国 ABI 公司 ABI7000 型荧光定量 PCR 仪。HBsAg 检测采用 Abbott Architect i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂。HBeAg、ALT 检测试剂均为科华生物技术有限公司产品。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示, 两组样本间中位数比较采用 Mann-Whitney 检验; HBV DNA 水平与 HBsAg 水平相关性分析采用 Spearman 秩相

关分析; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线确定最佳高 HBV DNA 水平的 HBsAg 临界点。

2 结果

2.1 HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组间 HBsAg 及 HBV DNA 检测结果的比较 HBeAg 阳性组 CHB 患者 HBsAg 定量和 HBV DNA 检测水平均高于 HBeAg 阴性组, 且差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 详见表 1。

表 1 HBeAg 阳性组和 HBeAg 阴性组间 HBsAg 及 HBV DNA 检测结果比较

分组	例数	HBsAg (IU/mL)	HBV DNA (copies/mL)
HBeAg 阳性组	128	2.22×10^4 ($5.69 \times 10^2 \sim 6.51 \times 10^4$)	1.54×10^7 ($1.37 \times 10^5 \sim 4.75 \times 10^7$)
HBeAg 阴性组	111	1.50×10^3 ($4.25 \times 10^2 \sim 3.41 \times 10^3$)	1.31×10^5 ($1.00 \times 10^2 \sim 1.70 \times 10^6$)
Z 值	-	-9.61	-9.85
P 值	-	< 0.05	< 0.05

2.2 HBsAg 和 HBV DNA 水平相关性分析 HBV DNA 和 HBsAg 总体水平之间呈正相关性 ($r = 0.603$, $P < 0.01$)。HBeAg 阳性组 HBsAg 定量与 HBV DNA 水平之间呈正相关性 ($r = 0.555$, $P = 0.000$), HBeAg 阴性组 HBsAg 定量与 HBV DNA 水平之间无相关性 ($r = 0.076$, $P = 0.426$)。在抗病毒治疗前组和抗病毒治疗后组中, HBsAg 定量与 HBV DNA 水平均有较好的正相关性 ($r = 0.622$, $r = 0.603$, P 均 $= 0.000$)。在 ALT 高水平组与 ALT 低水平组中, HBsAg 定量和 HBV DNA 水平之间均存在正相关性 ($r = 0.586$, $r = 0.578$, P 均 $= 0.000$)。高 DNA 组患者的 HBsAg 定量和 HBV DNA 水平之间呈正相关性 ($r = 0.637$, $P = 0.000$), 低 DNA 组患者的 HBsAg 定量和 HBV DNA 水平之间无相关性 ($r = 0.226$, $P = 0.057$), 详见表 2。

2.3 最佳 HBV DNA 高水平患者 HBsAg 定量检测值临界点的确定 绘制 HBV DNA 高水平患者 (> 2000 copies/mL) HBsAg 定量检测值的 ROC 曲线。当以 5.03×10^3 IU/mL 为临界点时, 曲线下面积最大, 为 0.727 (95%CI: $0.662 \sim 0.791$), 见图 1。

3 讨论

目前, 许多研究^[3-6]均报道 CHB 患者血清 HBsAg 水平和 HBV DNA 水平有相关性, 但也有研究者发现这二者之间并无相关性或相关性较差^[7-9]。造成

表 2 各组 HBsAg 定量与 HBV DNA 水平相关性分析

分组	例数	相关系数 r	P 值
HBeAg 阳性组	128	0.555	0.000
HBeAg 阴性组	111	0.076	0.426
抗病毒治疗前组	89	0.622	0.000
抗病毒治疗后组	150	0.603	0.000
低 ALT 水平组	198	0.586	0.000
高 ALT 水平组	41	0.578	0.000
低 DNA 水平组	72	0.226	0.057
高 DNA 水平组	167	0.637	0.000

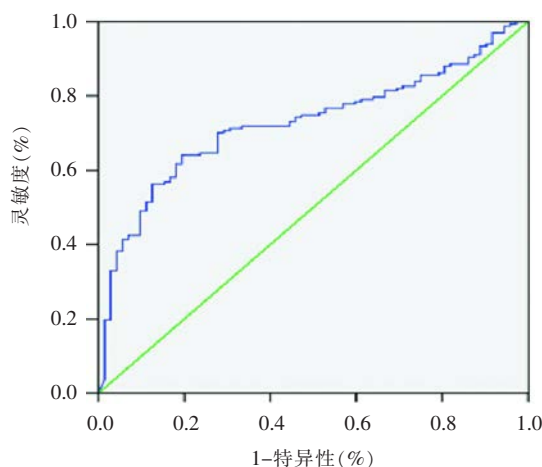


图 1 HBV DNA 高水平

CHB 患者 HBsAg 定量检测值的 ROC 曲线

研究结果差异较大的原因可能有三方面：一是有些研究者未重视不同 CHB 患者的 HBV 临床感染状况对 HBsAg 与 HBV DNA 水平之间相关性的影响，未对 HBV 临床感染状况进行综合分析，因此未能全面分析患者的检测数据^[5-6]。二是由于 HBV 存在各种基因型且基因型分布呈地域性，不同地域的不同 HBV 基因型的 CHB 患者具有不同临床、病理特点，导致研究结果的差异^[10,11]。三是由于各种检测仪器、试剂灵敏度不同，检测方法存在不足或质量控制不合格引起结果不同。Zeng 等^[12]的研究已证实，仅 HBV DNA 指标不能全面监测疾病疗效。肝内共价闭合环状 DNA 水平能更好反应治疗效果，但其检测较困难，不过血清 HBV DNA 及 HBsAg 水平均与肝内共价闭合环状 DNA 水平相关^[13,14]。故判断 HBsAg 定量能否配合 HBV DNA 水平对 CHB 患者病情进行评估或监控尤其重要。我国广西地区是 CHB 高发区，因此，本文研究针对本地区人群在做好质量控制的基础上根据不同 CHB 患者的 HBV 临床感染状况进行血清 HBsAg 与 HBV DNA 水平关联性研究。

相关研究^[15]已表明，HBV 感染阶段可分为早期

复制期及非复制期两个阶段，早期复制期的特征是血清 HBeAg 阳性和 HBV DNA 水平升高，非复制期的特征是血清 HBeAg 阴性和 HBV DNA 水平显著减少。Zeng 等^[12]的研究同样发现 HBeAg 阳性患者比 HBeAg 阴性患者血清 HBsAg 水平显著增高。本文研究结果显示，HBeAg 阳性 CHB 患者 HBsAg 定量和 HBV DNA 检测值均高于 HBeAg 阴性患者，与上述研究结果一致。本文相关性研究结果显示，在所有 CHB 患者中 HBsAg 和 HBV DNA 水平呈正相关性。在 HBeAg 阳性、未或已接受抗病毒治疗、高 ALT 或低 ALT 及高 HBV DNA 水平的 CHB 患者中 HBsAg 和 HBV DNA 水平均呈正相关，而在低 HBV DNA 水平及 HBeAg 阴性患者中二者无相关性。Zeng 等^[12]的研究还发现乙肝免疫耐受期、HBeAg 阳性的慢性肝炎期、非活动性携带期、HBeAg 阴性的慢性肝炎期患者 HBsAg 水平与 HBV DNA 拷贝数均呈正相关性，但相关性逐步减弱，而本文研究中低 HBV DNA 水平及 HBeAg 阴性 CHB 患者血清中二者却无相关性，推测研究结果的差异主要与病例分组标准不同有关。Gupta 等^[3]的研究表明：高 HBV DNA 水平、HBeAg 阳性及未接受抗病毒治疗 CHB 患者 HBsAg 定量和 HBV DNA 检测值显著相关，这与本文研究结果相似。不同之处是 Gupta 等^[3]发现，低 ALT 组和高 ALT 组中 HBsAg 定量和 HBV DNA 检测值之间均无相关性，抗病毒治疗后组较治疗前组及低 HBV DNA 水平组较高 HBV DNA 水平组二者的相关性减弱，与本文研究结果存在一定差异，这可能与研究样本采集的地域、治疗方法以及样本比例不同有关。另外，本文研究发现最佳的 HBV DNA 高水平患者 HBsAg 定量检测值的临界点为 5.03×10^3 IU/mL，超过诊断临界点的患者更需要加强治疗监测，防止病毒激活。本文研究不足之处是未根据患者使用不同类型抗病毒药物进行分组，也未随访监测结果，有待于进一步比较研究。

综上所述，CHB 患者血清 HBsAg 定量与 HBV DNA 水平有相关性，血清 HBsAg 定量值可以用来预测 HBV DNA 水平。

4 参考文献

- 1 Lu FM, Zhuang H. Prevention of hepatitis B in China: achievements and challenges. Chin Med J (Engl), 2009, 122: 2925-2927.
- 2 van Bommel F, Berg T. Antiviral therapy of chronic hepatitis B. Intervirology. 2014, 57: 171-180.
- 3 Gupta E, Kumar A, Choudhary A, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels correlate with high serum HBV DNA levels in patients

- with chronic hepatitis B: a cross-sectional study. *J Med Microbiol*, 2012, 30: 150–154.
- 4 Teriaky A1, Al-Judaibi B. Correlation between HBsAg quantitation and HBV DNA in HBeAg-negative HBV/D patients. *Saudi J Gastroenterol*, 2013, 19: 243–244.
- 5 陆向东, 孙翔, 翟祥军, 等. HBsAg 阳性孕妇 HBsAg、HBeAg 和 HBV-DNA 关系探讨. *江苏预防医学*, 2012, 23: 1–3.
- 6 李筠竹, 张振华, 张亚飞, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 HBV DNA 水平与 HBsAg 和 HBeAg 水平的相关性分析. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15: 220–222.
- 7 Lee JH, Kim SJ, Ahn SH, et al. Correlation between quantitative serum HBsAg and HBV DNA test in Korean patients who showed high level of HBsAg. *J Clin Pathol*, 2010, 63: 1027–1031.
- 8 Ganji A, Esmaeilzadeh A, Ghafarzadegan K, et al. Correlation between HBsAg quantitative assay results and HBV DNA levels in chronic HBV. *Hepat*, 2011, 11: 342–345.
- 9 Li MH, Xie Y, Qiu GH, et al. The relationship of serum HBsAg, HBeAg concentration and HBV-DNA load in chronic hepatitis B during IFN treatment. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2011, 25: 26–28.
- 10 Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, et al. Hepatitis B surface Antigen levels during then atural history of chronic hepatitis B: a Perspective on Asia. *J Hepatol*, 2010, 52: 508–513.
- 11 Tuailon E, Mondain AM, Nagot N, et al. Comparison of serum HBsAg quantitation by four immunoassays, and relationships of HBsAg level with HBV replication and HBV genotypes. *PLoS One*, 2012, 7: e32143.
- 12 Zeng L, Ding A, Jiang L, et al. Analysis of hepatitis B surface antigen levels in patients with chronic hepatitis B in Guangzhou. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014, 34: 974–977.
- 13 赵婷婷, 李小松, 殷丈伟, 等. 体内转导 HBV cccDNA 法建立 HBV 慢性感染的小鼠模型. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22: 260–265.
- 14 李华东, 江建宁, 陆晖, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者肝细胞 HBV cccDNA 含量与血清 HBV DNA、HBsAg、HBeAg 的关系研究. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2012, 26: 499.
- 15 Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*, 2009, 29: 100–107.

(收稿日期: 2014-07-17)

(本文编辑: 张志成)

(上接第 188 页)

板增多症后, 间断应用化疗药物治疗, 6 年后转变为急性髓系白血病伴骨髓纤维化, 比较少见, 此种转变是疾病自然发展过程还是间断药物治疗引发有待临床进一步研究。

5 小结

原发性血小板增多症发病较隐匿, 也比较缓慢, 男女发病比例无明显差异, 该病中位生存期为 10–15 年, 疾病终末期约 5% 患者可转化为急性髓系白血病或骨髓增生异常综合征^[8], 少数转为骨髓纤维化^[9]。近年来报道的此类病例较少, 对于化疗药物对此类病例转归的影响尚无明确结论。

6 参考文献

- 1 宋军, 胡蕊, 李刚, 等. 原发性血小板增多症转变为急性髓系白血病临床分析. *河北医药*, 2013, 35: 3761–3762.
- 2 陈况, 黄细莲, 钱申贤. 原发性血小板增多症转变为急性髓系白血病一例. *中华内科杂志*, 2006, 45: 700.
- 3 Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia a

single institutional study of 605 patients. *Leukemia*, 2007, 21: 1270–1276.

- 4 张富兰, 王继红. 原发性血小板增多症转化为嗜碱性粒细胞白血病 I 例报告. *山东医药*, 2000, 40: 4.
- 5 李汉贵. 原发性血小板增多症以急淋告终 1 例. *临床血液学杂志*, 1999, 12: 82.
- 6 米丰年. 原发性血小板增多症、真性红细胞增多症转变白血病二例. *白血病·淋巴瘤*, 2006, 15: 156.
- 7 张冬霞, 云雁. 原发性血小板增多症治疗研究进展. *血栓与止血学*, 2011, 17: 133–134, 137.
- 8 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *IARC*, Lyon, 2008: 48–50.
- 9 Georgii A, Buesche G, Kreft A. The histopathology of chronic myeloproliferative diseases. *Baillieres Clin Haematol*, 1998, 11: 721–749.

(收稿日期: 2014-06-19)

(本文编辑: 陈淑莲)