

血清 HBV-DNA 及免疫球蛋白检测 对慢性乙型肝炎诊断的临床价值

李锦超

作者单位: 271100 山东济南, 济南市中西医结合医院检验科

通信作者: 李锦超, Email: lj_c_lw2022@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.04.006

【摘要】目的 探讨检测血清乙型肝炎病毒 (HBV)-DNA 与免疫球蛋白 (Ig) 在慢性乙肝诊断及病情评估中的应用。**方法** 选择 2021 年 1 月—2022 年 1 月济南市中西医结合医院收治的 200 例慢性乙肝患者作为乙肝组, 另外选择 200 名健康体检者作为对照组。在 400 名受检者中开展聚合酶链反应 (PCR) 检测, 测定血清 HBV-DNA, 并开展免疫散射比浊法检测用于 Ig 测定, 比较两组上述指标水平。根据患者实验室检查指标划分病情严重程度, 分为轻度组 (73 例)、中度组 (89 例)、重度组 (38 例), 比较不同病情严重程度慢性乙肝患者的血清 HBV-DNA 和 Ig 水平。应用 Spearman 相关性分析法, 对血清 Ig 与慢性乙肝患者病情严重程度、HBV-DNA 水平之间的相关性进行分析。对乙肝患者应用恩替卡韦治疗, 统计治疗后的 HBV-DNA 转阴率, 比较 HBV-DNA 转阴与未转阴患者治疗前后的 Ig 水平。**结果** 乙肝组患者的血清 HBV-DNA、IgA、IgG、IgM 水平均明显高于对照组 [HBV-DNA ($\times 10^3$ 拷贝/mL): 6.18 ± 2.04 比 3.27 ± 0.95 , IgA (g/L): 4.03 ± 1.21 比 2.65 ± 0.83 , IgG (g/L): 14.56 ± 3.08 比 11.37 ± 2.54 , IgM (g/L): 2.94 ± 0.90 比 1.93 ± 0.64 , 均 $P < 0.05$]。乙肝轻度组、中度组、重度组的血清 HBV-DNA、IgA、IgG、IgM 水平比较差异均有统计学意义, 且逐渐升高。患者血清 IgA、IgG、IgM 水平与病情严重程度和 HBV-DNA 均呈正相关。治疗后, HBV-DNA 转阴组的血清 IgA、IgG、IgM 水平均明显低于未转阴组 [IgA (g/L): 2.49 ± 0.65 比 3.21 ± 0.73 , IgG (g/L): 11.42 ± 1.17 比 12.86 ± 1.34 , IgM (g/L): 1.83 ± 0.42 比 2.31 ± 0.49 , 均 $P < 0.05$]。**结论** 慢性乙肝患者血清 HBV-DNA 和 Ig 水平均较健康人群升高, 且随病情加重升高越明显, Ig 水平与病情严重程度和血清 HBV-DNA 关系密切, 临床诊治慢性乙肝时可将 Ig 作为病情判断及疗效评估时的辅助手段。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 免疫球蛋白; 慢性乙型肝炎病毒-DNA; 病情评估

Clinical value of serum HBV-DNA and immunoglobulin detection in diagnosis of chronic hepatitis B

Li Jinchao. Department of Clinical Laboratory, Jinan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Jinan 271100, Shandong, China

Corresponding author: Li Jinchao, Email: lj_c_lw2022@126.com

【Abstract】Objective To explore the value of detecting serum hepatitis B virus (HBV)-DNA and immunoglobulin (Ig) in the diagnosis and disease assessment of chronic hepatitis B (CHB). **Methods** The 200 patients with CHB admitted to Jinan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from January 2021 to January 2022 were selected as CHB group, and other 200 health examinees were selected as control group. Polymerase chain reaction (PCR) detection was carried out in 400 subjects to determine serum HBV-DNA, and immune scattering turbidimetry was carried out to determine Ig. The levels of above indicators were compared between the two groups. According to the laboratory examination indicators of CHB, the patients were divided into mild group (73 cases), moderate group (89 cases) and severe group (38 cases), the serum HBV-DNA and Ig levels of CHB patients with different severities were compared, and Spearman correlation analysis method was used to analyze the correlation between serum Ig and the severity and the level of HBV-DNA in CHB patients. The patients in CHB group were treated with Entecavir, the HBV-DNA negative conversion rate after treatment was counted, and the Ig levels of HBV-DNA negative conversion and non-negative conversion patients before and after treatment were compared. **Results** The levels of serum HBV-DNA, IgA, IgG and IgM in CHB group were higher than those in control group [HBV-DNA ($\times 10^3$ copies/mL): 6.18 ± 2.04 vs. 3.27 ± 0.95 , IgA (g/L): 4.03 ± 1.21 vs. 2.65 ± 0.83 , IgG (g/L): 14.56 ± 3.08 vs. 11.37 ± 2.54 , IgM (g/L): 2.94 ± 0.90 vs. 1.93 ± 0.64 , all $P < 0.05$]. In CHB patients, the levels of serum HBV-DNA, IgA, IgG and IgM in mild group, moderate group and severe group were significantly different, and increased as the disease severity

increased. The levels of serum IgA, IgG and IgM in CHB patients were positively related to the disease severity and HBV-DNA. After treatment, the levels of serum IgA, IgG and IgM in HBV-DNA negative group were lower than those in HBV-DNA non-negative group [IgA (g/L): 2.49 ± 0.65 vs. 3.21 ± 0.73 , IgG (g/L): 11.42 ± 1.17 vs. 12.86 ± 1.34 , IgM (g/L): 2.94 ± 0.90 vs. 1.93 ± 0.64 , all $P < 0.05$]. **Conclusions** The levels of serum HBV-DNA and Ig in CHB patients are generally increased. With the aggravation of the disease, the increase of serum HBV-DNA and Ig is more obvious. In CHB patients, the expression of Ig is closely related to the severity of the disease and expression of serum HBV-DNA. In the clinical diagnosis and treatment of CHB, Ig could be used as an auxiliary means in the evaluation of the disease condition and efficacy.

[Key words] Chronic hepatitis B; Immunoglobulin; Chronic hepatitis B virus-DNA; Disease assessment

慢性乙型肝炎(乙肝)在临床上属于常见慢性病毒性感染病变,是由于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)侵入机体后感染所致,该疾病属于我国常见传染性疾病,且传染性较强^[1-2]。慢性乙肝为慢性病,患者病程漫长,在病情继续发展后,患者可能会出现乙肝肝硬化病变,甚至可能会引发肝癌,严重威胁患者生命安全。对于慢性乙肝患者,临床主张对其尽早进行诊断,以及及时采取有效的治疗措施。慢性乙肝在临床诊断时多依靠实验室生化检验(如血清 HBV-DNA 检测),而近年来越来越多的研究指出,免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)指标(如 IgA、IgG、IgM)在慢性乙肝患者中呈异常表达,推测对慢性乙肝患者可利用 Ig 进行辅助诊断^[3]。本研究选择 2021 年 1 月—2022 年 1 月济南市中西医结合医院收治的 200 例慢性乙肝患者与在该院参加体检的 200 名健康志愿者作为研究对象,对两组受检者开展血清 HBV-DNA 和 Ig 检测,比较检测结果,探讨血清 HBV-DNA 和 Ig 检测对慢性乙肝诊断的临床价值,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选择 2021 年 1 月—2022 年 1 月本院收治的 200 例慢性乙肝患者作为研究对象,纳入乙肝组;另外选择在本院参加体检的 200 名健康志愿者纳入对照组。根据慢性乙肝患者的实验室检查指标[丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)]划分病情严重程度,将患者分为轻度组(ALT 和 AST $\leq$ 正常值 3 倍, TBil $\leq$ 正常值 2 倍, ChE $>5\,400$ U/L)、中度组(ALT 和 AST 均 $>$ 正常值 3 倍,正常值 2 倍 $<$ TBil $\leq$ 正常值 5 倍, $4\,500$ U/L $<$ ChE $\leq 5\,400$ U/L)、重度组(ALT 和 AST $>$ 正常值 3 倍, TBil $>$ 正常值 5 倍, ChE $\leq 4\,500$ U/L)。

1.1.1 纳入标准 ① 乙肝组患者均经临床综合检查(包括症状观察、影像学检查、HBV-DNA 检测),

被确诊为慢性乙肝;② 对照组受检者经全身检查后未发现任何异常;③ 受检者在检查时始终保持意识清醒状态,对检查予以配合;④ 患者为成年人,年龄 ≥ 18 岁。

1.1.2 排除标准 ① 在就诊前存在肾功能损伤者;② 合并其他肝脏病变者;③ 处在妊娠期或哺乳期的女性患者;④ 存在精神或认知障碍者;⑤ 既往使用恩替卡韦出现过过敏反应者;⑥ 中途失访,脱落研究的患者。

1.1.3 伦理学 本研究符合赫尔辛基宣言中关于医学伦理学要求,并经本院伦理审批(审批号:20201025),且检测项目的方法及目的均已告知受检者及家属,同意参与并配合检测。

1.2 仪器与试剂 美国应用生物系统公司 StepOneTM 实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)分析仪及配套试剂;德国西门子公司 CH930 全自动生化分析仪及配套试剂。

1.3 研究方法 于检查当日清晨,在乙肝组患者与对照组体检者空腹状态下采集肘部静脉血液样本。血液经离心处理,离心速度为 $3\,000$ r/min,离心力为 $900g$,离心半径为 10 cm,持续离心 10 min 分离血清和血浆后,取血清样本,使用实时荧光定量 PCR 分析仪和全自动生化分析仪检测血清 HBV-DNA 和 Ig。其中,血清 HBV-DNA 检测方法为 PCR 法,血清 HBV-DNA 正常参考值范围为 $<1.0 \times 10^3$ 拷贝/mL;Ig 各项指标的检测方法均为免疫散射比浊法,IgA 的正常参考值范围为 $0.82 \sim 4.53$ g/L, IgG 的正常参考值范围为 $7.51 \sim 15.60$ g/L, IgM 的正常参考值范围为 $0.46 \sim 3.04$ g/L。

1.4 治疗方法 对乙肝组患者应用恩替卡韦治疗,该药物给药途径为口服,每日用药 1 次,单次剂量为 0.5 mg,持续给药 48 周。

1.5 观察指标 ① 比较乙肝组与对照组受检者的血清 HBV-DNA 和 Ig 水平;② 比较不同病情严重程度慢性乙肝患者的血清 HBV-DNA 和 Ig 水平;③ 分

析血清 Ig 水平与慢性乙肝患者病情严重程度和血清 HBV-DNA 的相关性;④统计慢性乙肝患者在治疗后的 HBV-DNA 转阴率,比较 HBV-DNA 转阴与未转阴患者治疗前后的 Ig 水平。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料均符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用 Spearman 相关性分析方法对数据间相关性进行分析,以 $P < 0.05$ 为检验水准, r 值为正数即呈正相关, r 值为负数即呈负相关。

2 结果

2.1 一般资料 两组受检者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),表明两组一般资料保持良好均衡状态,研究可比。见表 1。

表 1 对照组和乙肝组的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数($\bar{x} \pm s$)
对照组	200	123	77	19 ~ 77	38.64 $\pm$ 5.07
乙肝组	200	126	74	18 ~ 75	38.29 $\pm$ 5.16

2.2 乙肝组与对照组的血清 HBV-DNA 和 Ig 水平比较 与对照组比较,乙肝组的血清 HBV-DNA、IgA、IgG、IgM 水平均更高(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 乙肝组与对照组血清 HBV-DNA 和 Ig 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	HBV-DNA ($\times 10^3$ 拷贝/mL)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
对照组	200	3.27 $\pm$ 0.95	2.65 $\pm$ 0.83	11.37 $\pm$ 2.54	1.93 $\pm$ 0.64
乙肝组	200	6.18 $\pm$ 2.04	4.03 $\pm$ 1.21	14.56 $\pm$ 3.08	2.94 $\pm$ 0.90
<i>t</i> 值		18.288	13.301	11.300	12.934
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:HBV 为乙型肝炎病毒,Ig 为免疫球蛋白

2.3 不同病情严重程度慢性乙肝患者血清 HBV-DNA 和 Ig 水平比较 慢性乙肝轻度组、中度组、重度组的血清 HBV-DNA、IgA、IgG、IgM 水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且随病情加重,指标水平逐渐升高。见表 3。

表 3 不同病情严重程度慢性乙肝患者的血清 HBV-DNA 和 Ig 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	HBV-DNA ($\times 10^3$ 拷贝/mL)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
轻度组	73	4.60 $\pm$ 1.27	3.63 $\pm$ 0.42	13.24 $\pm$ 1.29	2.68 $\pm$ 0.24
中度组	89	6.15 $\pm$ 1.42	4.01 $\pm$ 0.39	14.50 $\pm$ 1.21	2.92 $\pm$ 0.25
重度组	38	7.59 $\pm$ 1.30	4.43 $\pm$ 0.41	16.75 $\pm$ 1.23	3.19 $\pm$ 0.28
<i>F</i> 值		8.034	6.387	6.459	6.612
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:HBV 为乙型肝炎病毒,Ig 为免疫球蛋白

2.4 血清 Ig 水平与慢性乙肝患者病情严重程度和 HBV-DNA 的相关性分析 Spearman 相关性分析表明,慢性乙肝患者血清 IgA、IgG、IgM 水平与病情严重程度和血清 HBV-DNA 水平均呈正相关(均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 血清 Ig 与慢性乙肝患者病情严重程度和血清 HBV-DNA 的相关性分析

指标	病情严重程度		血清 HBV-DNA	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
IgA	0.843	0.003	0.829	0.004
IgG	0.819	0.005	0.876	0.002
IgM	0.854	0.003	0.851	0.003

注:Ig 为免疫球蛋白,HBV 为乙型肝炎病毒

2.5 HBV-DNA 转阴与未转阴组的血清 Ig 水平比较 200 例慢性乙肝患者均接受恩替卡韦抗病毒治疗,治疗后有 163 例患者 HBV-DNA 转阴,转阴率为 81.50%,37 例患者 HBV-DNA 未转阴。治疗前,HBV-DNA 转阴组与未转阴组的血清 IgA、IgG、IgM 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后 HBV-DNA 转阴组与未转阴组的血清 IgA、IgG、IgM 水平均明显低于治疗前,且 HBV-DNA 转阴组的血清 IgA、IgG、IgM 水平均明显低于未转阴组(均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 5 HBV-DNA 转阴组与未转阴组的血清 Ig 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)
HBV-DNA 转阴组	治疗前	163	4.01 $\pm$ 0.92	14.49 $\pm$ 1.90	2.93 $\pm$ 0.67
	治疗后	163	2.49 $\pm$ 0.65	11.42 $\pm$ 1.17	1.83 $\pm$ 0.42
HBV-DNA 未转阴组	治疗前	37	4.06 $\pm$ 0.90	14.63 $\pm$ 1.87	2.96 $\pm$ 0.65
	治疗后	37	3.21 $\pm$ 0.73 ^a	12.86 $\pm$ 1.34 ^a	2.31 $\pm$ 0.49 ^a

注:HBV 为乙型肝炎病毒,Ig 为免疫球蛋白;与 HBV-DNA 转阴组同期比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

慢性乙肝在临床上病毒性肝炎中最常见的类型之一,该疾病主要是由于潜伏在人体内的 HBV 受到激活而引发的病毒性感染。在慢性乙肝发病后,患者会出现肝功能受损,如未及时接受治疗,肝功能损伤未得到控制,则会继续加重,容易引起肝脏纤维化病变,从而发展为乙肝肝硬化甚至肝癌等严重后果。慢性乙肝具有较强的传染性,因此,在慢性乙肝发病后,需尽早明确患者的病情严重程度并积极给予治疗措施,以严格控制病情,避免病情迅速进展为乙肝肝硬化^[4-5]。

由于慢性乙肝的发生发展均与 HBV 的复制有

关,因此,在临床诊断时,通常会参考血清 HBV-DNA 检测结果^[6]。本研究中,与对照组比较,乙肝组中血清 HBV-DNA 水平更高,且慢性乙肝轻度组、中度组、重度组患者的血清 HBV-DNA 水平比较差异均有统计学意义,随病情严重程度逐渐升高,表明血清 HBV-DNA 水平可反映慢性乙肝患者的发病和病情进展,在临床诊疗时可参考其数据进行辅助判断。

近年来,临床关于 Ig 在多种疾病中应用的研究报道增多, Ig 被应用于多种疾病的诊疗中。Ig 是一类抗体活性强的球蛋白物质,其分子结构与抗体均由链间二硫键将两条相同轻链和两条相同重链连接,形成四肽链分子。另外, Ig 是一种具有良好抗体活性的免疫活性分子,能与抗原结合,发挥细胞免疫效应,还可激活体液免疫应答,在正向和负向两个方向对免疫应答进行双向调节。关于 Ig 与慢性乙肝的临床研究报道逐渐增多,研究表明慢性乙肝的发生发展可能与 Ig 的表达异常有关,推测可在慢性乙肝诊疗中应用 Ig 作为辅助指标^[7-9]。

本研究对 Ig 在慢性乙肝患者中的表达及临床意义进行分析,结果表明,与对照组比较,乙肝组的血清 IgA、IgG、IgM 水平均更高;慢性乙肝轻度组、中度组、重度组患者的血清 HBV-DNA、IgA、IgG、IgM 水平比较差异均有统计学意义,从高至低依次为重度组、中度组、轻度组。慢性乙肝患者的血清 IgA、IgG、IgM 水平与病情严重程度和血清 HBV-DNA 水平均呈正相关。上述研究结果表明,血清 Ig(如 IgA、IgG、IgM)的水平在慢性乙肝患者中普遍出现异常增高,且随病情加重, Ig 表达上调的幅度增大,提示 Ig 表达上调可能参与慢性乙肝的发生发展,因此对 Ig 开展检测可辅助诊断慢性乙肝。

慢性乙肝发病后在对患者进行治疗时通常会采用抗病毒药物开展抗病毒治疗,常用的抗病毒药物(如核苷类似物)在慢性乙肝治疗中得到广泛应用。在临床应用时通常选择核苷类似物恩替卡韦,该药物可作用于 HBV 的 DNA 链合成过程,避免 HBV 的 DNA 链成功合成,从而阻断 HBV 的复制过程,抑制病毒增殖,从而发挥抗病毒作用,减轻病毒对患者肝脏功能造成的损伤^[10-12]。本研究比较慢性乙肝患者在恩替卡韦治疗前后及不同转归患者的血清 Ig 水平,结果显示,在治疗后, HBV-DNA 转阴组与未转阴组的血清 IgA、IgG、IgM 水平均较治疗前降低,而 HBV-DNA 转阴组的血清 IgA、IgG、IgM 水平均

明显低于未转阴组,表明应用恩替卡韦可改善慢性乙肝患者的 Ig 异常表达,因此 Ig 指标可辅助评估慢性乙肝患者的疗效及转归情况。

综上所述,慢性乙肝患者体内血清 HBV-DNA 和 Ig 水平均普遍增高,随病情加重,血清 HBV-DNA 和 Ig 水平升高越明显。Ig 水平与慢性乙肝的病情严重程度及血清 HBV-DNA 关系密切,临床诊断慢性乙肝时可将 Ig 检测作为病情及疗效评估时的辅助手段。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 王飞马.不同血清乙肝病毒 DNA 水平对乙肝患者肝功能指标及乙肝标志物的影响[J].实用检验医师杂志, 2022, 14 (1): 17-20. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.01.004.
- 2 张旭丽,胡晨.血清免疫球蛋白水平与慢性乙型肝炎患者病情控制情况的相关性分析[J].临床医学工程, 2021, 28 (9): 1233-1234. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2021.09.1233.
- 3 张云云,张琳,刘洁,等.免疫球蛋白检验在慢性乙型肝炎患者中的应用价值[J].临床医学研究与实践, 2020, 5 (19): 95-96, 99. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202019038.
- 4 郭建英,陈冷忻,杨蕊西,等.人工肝血浆胆红素吸附治疗重症乙型肝炎病毒性肝炎患者的临床疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (1): 62-64. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.01.016.
- 5 郭杰.慢性乙型肝炎患者免疫球蛋白检测的临床意义分析[J].实用检验医师杂志, 2020, 12 (4): 207-209. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.005.
- 6 赵阳,姜晓明,赵巨.血清 HBV-DNA、ALT、AST、TNF- α 和 IL-10 联合检测在慢性乙型肝炎诊断中的意义[J].中国实验诊断学, 2018, 22 (7): 1181-1182. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.07.029.
- 7 孟冬梅.乙型肝炎病毒标志物及 DNA 定量检测在慢性 HBV 感染进程中的临床意义[D].唐山:华北理工大学, 2018.
- 8 杨晓婷,赖广华,卓李圆,等.血清甲状腺激素、免疫球蛋白的表达与慢性乙型肝炎的相关性研究[J].中国病案, 2018, 19 (9): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2566.2018.09.035.
- 9 马莹,姜小建,赵佳.血清免疫球蛋白检测在慢性乙型肝炎和乙肝肝硬化中的临床意义[J].现代检验医学杂志, 2018, 33 (5): 123-125. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.034.
- 10 何建,姚云清,夏仁祥,等.恩替卡韦治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎病毒携带者 PD-1+CXCR5+CD4+T 淋巴细胞和 sPD-1 水平观察[J].中华肝脏病杂志, 2022, 30 (3): 316-322. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20191223-00476.
- 11 王春莹,屈耀宁,乔炜,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者血清 HBV cccDNA 和 HBV pgRNA 水平变化[J].实用肝脏病杂志, 2022, 25 (5): 641-644. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.05.009.
- 12 黄俊榕,吴昌儒,吴健林.恩替卡韦联合甘草酸二铵治疗慢性乙型肝炎患者效果研究[J].实用肝脏病杂志, 2022, 25 (3): 327-330. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.03.006.

(收稿日期: 2022-10-24)

(本文编辑: 邵文)