

乙型肝炎患者血清乙型肝炎病毒 DNA 检测与肝功能酶学指标的相关性

刘少芳

作者单位: 515431 广东揭阳, 揭西县中医医院检验科

通信作者: 刘少芳, Email: 1205568683@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.04.020

【摘要】 目的 探讨乙型肝炎(乙肝)患者血清乙型肝炎病毒(HBV)DNA 检测与肝功能酶学指标的相关性。**方法** 选择 2022 年 4 月—2023 年 5 月揭西县中医医院收治的 85 例乙肝患者作为研究对象, 纳入观察组; 另外选择同期该院 85 例健康体检者作为对照组。应用荧光聚合酶链反应(PCR)检测血清 HBV-DNA 载量; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测丙氨酸转氨酶(ALT)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、天冬氨酸转氨酶(AST)、凝血酶原时间(PT)、乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝 e 抗体(HBeAb)、乙肝表面抗体(HBsAb)、乙肝 e 抗原(HBeAg)、乙肝核心抗体(HBcAb)。根据 HBV 病毒载量不同将患者分成阴性组(HBV-DNA $< 5.0 \times 10^2$ U/mL; 45 例)、低拷贝组(HBV-DNA 为 $5.0 \times 10^2 \sim < 1.0 \times 10^4$ U/mL; 17 例)、中拷贝组(HBV-DNA 为 $1.0 \times 10^4 \sim < 1.0 \times 10^6$ U/mL; 13 例)、高拷贝组(HBV-DNA 为 $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ U/mL; 10 例)。比较不同血清学模式下 HBV-DNA 的定量检测结果和阳性检出率, 以及 HBV-DNA 与 HBeAg 的阳性率; 比较各组肝功能指标水平差异。**结果** 56 例小三阳患者中检出 19 例 HBV-DNA 阳性, 检出率为 33.93%, HBV-DNA 含量为 $(4.27 \pm 0.13) \times 10^6$ U/mL; 15 例大三阳患者中检出 11 例 HBV-DNA 阳性, 检出率为 73.33%, HBV-DNA 含量为 $(2.34 \pm 0.11) \times 10^8$ U/mL; 10 例 HBsAg、HBeAg、HBeAb、HBcAb 均阳性患者中检出 7 例 HBV-DNA 阳性, 检出率为 70.00%, HBV-DNA 含量为 $(1.55 \pm 0.09) \times 10^7$ U/mL; 4 例 HBsAg、HBcAb 均阳性患者中检出 1 例 HBV-DNA 阳性, 检出率为 25.00%, HBV-DNA 含量为 $(9.41 \pm 0.52) \times 10^5$ U/mL。85 例乙肝患者的 HBV-DNA 阳性率明显高于 HBeAg 阳性率(44.71% 比 29.41%, $P < 0.05$)。乙肝患者中阴性组、低拷贝组、中拷贝组、高拷贝组的 ALT、AFU、AST、PT 水平均明显高于对照组[ALT(U/L): 29.48 ± 5.14 , 34.16 ± 5.22 , 35.21 ± 4.69 , 35.79 ± 5.61 比 19.52 ± 3.02 , AFU(U/L): 33.27 ± 4.16 , 40.66 ± 7.03 , 66.54 ± 6.57 , 92.57 ± 12.49 比 21.48 ± 3.27 , AST(U/L): 35.29 ± 5.44 , 50.37 ± 6.29 , 75.39 ± 8.36 , 90.25 ± 10.32 比 19.54 ± 5.03 , PT(s): 12.46 ± 1.36 , 13.29 ± 1.02 , 16.54 ± 1.88 , 20.43 ± 2.19 比 11.24 ± 0.16 , 均 $P < 0.05$], 且随着 HBV 复制量增多, AFU、ALT、AST、PT 水平均不断升高(均 $P < 0.05$)。**结论** 临床上对乙肝患者需定期检测 HBV-DNA 水平, 并及时了解病毒复制情况和肝功能指标变化。

【关键词】 乙型肝炎; 乙型肝炎病毒 DNA; 肝功能指标

Correlations of serum hepatitis B virus-DNA detection with liver function enzymological indicators in patients with hepatitis B

Liu Shaofang. Department of Clinical Laboratory, Jiexi County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jieyang 515431, Guangdong, China

Corresponding author: Liu Shaofang, Email: 1205568683@qq.com

【Abstract】 Objective To discuss the correlation of serum hepatitis B virus (HBV)-DNA with liver function enzymological indicators in patients with hepatitis B. **Methods** The 85 patients with hepatitis B admitted to Jiexi County Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2022 to May 2023 were selected as observation group, and over the same time period, 85 healthy checkups were included as control group. Using fluorescence polymerase chain reaction (PCR), the serum HBV-DNA load was detected. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect alanine aminotransferase (ALT), α -L-fucosidase (AFU), aspartate aminotransferase (AST), prothrombin time (PT), hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B e antibody (HBeAb), hepatitis B surface antibody (HBsAb), hepatitis B e antigen (HBeAg) and hepatitis B core antibody (HBcAb). According to the different viral loads, hepatitis B patients were assigned to negative group (HBV-DNA $< 5.0 \times 10^2$ U/mL; 45 cases), low copy group (HBV-DNA was 5.0×10^2 to $< 1.0 \times 10^4$ U/mL; 17 cases), mediate copy group (HBV-DNA was 1.0×10^4 to $< 1.0 \times 10^6$ U/mL; 13 cases) and high copy group (HBV-DNA

was 1.0×10^6 to 1.0×10^8 U/mL; 10 cases). The quantitative detection results and positive detectable rates of HBV-DNA under different serological modes were compared, as well as the positive rates of HBV-DNA and HBeAg. The differences in liver function indicators among different groups were compared. **Results** Among 56 patients with HBsAg, HBeAb and HBcAb positive, 19 cases with positive HBV-DNA were detected [positive rate of 33.93%, HBV-DNA of $(4.27 \pm 0.13) \times 10^6$ U/mL]. Among 15 patients with HBsAg, HBeAg and HBcAg positive, 11 cases with positive HBV-DNA were detected [positive rate of 73.33%, HBV-DNA of $(2.34 \pm 0.11) \times 10^8$ U/mL]. Among 10 patients with HBsAg, HBeAg, HBeAb and HBcAb positive, 7 cases with positive HBV-DNA were detected [positive rate of 70.00%, HBV-DNA of $(1.55 \pm 0.09) \times 10^7$ U/mL]. Among 4 patients with HBsAg and HBcAb positive, one case with positive HBV-DNA was detected [positive rate of 25.00%, HBV-DNA of $(9.41 \pm 0.52) \times 10^5$ U/mL]. Among 85 patients with hepatitis B, the positive rate of HBV-DNA was significantly higher than that of HBeAg (44.71% vs. 29.41%, $P < 0.05$). The levels of ALT, AFU, AST and PT in negative group, low copy group, mediate copy group and high copy group of patients with hepatitis B were significantly higher than those in control group [ALT (U/L): 29.48 ± 5.14 , 34.16 ± 5.22 , 35.21 ± 4.69 , 35.79 ± 5.61 vs. 19.52 ± 3.02 ; AFU (U/L): 33.27 ± 4.16 , 40.66 ± 7.03 , 66.54 ± 6.57 , 92.57 ± 12.49 vs. 21.48 ± 3.27 ; AST (U/L): 35.29 ± 5.44 , 50.37 ± 6.29 , 75.39 ± 8.36 , 90.25 ± 10.32 vs. 19.54 ± 5.03 ; PT (s): 12.46 ± 1.36 , 13.29 ± 1.02 , 16.54 ± 1.88 , 20.43 ± 2.19 vs. 11.24 ± 0.16 ; all $P < 0.05$]. With the higher viral loads, AFU, ALT, AST and PT were gradually increased (all $P < 0.05$). **Conclusion** Clinically, it is necessary to regularly detect the level of HBV-DNA in patients with hepatitis B, and timely understand the viral replication and changes in liver function indicators.

【Key words】 Hepatitis B; Hepatitis B virus-DNA; Liver function indicator

乙型肝炎(乙肝)是一种慢性肝病,主要由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染而致病。据相关统计,在我国约有 1.2 亿例 HBV 隐性感染者,且每年约有 30 万例患者死于乙肝相关疾病^[1]。乙肝患者不会出现肝脾肿大、肝区疼痛等症状,肝功能指标也可能随着病情进展而发生变化,表明患者肝功能受损。检测乙肝标志物能反映机体感染 HBV 后免疫系统出现的症状,HBV-DNA 能反映体内 HBV 的复制水平,肝功能指标能反映 HBV 损伤肝细胞的程度^[2-3]。本研究探讨乙肝患者血清 HBV-DNA 定量检测与肝功能指标及乙肝标志物的关系,旨在为临床治疗方案的选择和预后的判断提供参考,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与一般资料 选择 2022 年 4 月—2023 年 5 月本院收治的 85 例乙肝患者作为研究对象,纳入观察组;另外选择同期入院进行健康体检的 85 例健康体检者纳入对照组。

1.1.1 纳入标准 ① 观察组患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[4]的诊断标准;② 临床资料完整;③ 对照组体检者各项检查指标均正常。

1.1.2 排除标准 ① 因其他原因发生肝功能损伤;② 合并其他慢性肝病;③ 心肺功能严重障碍;④ 存在精神障碍。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并得

到揭西县中医医院医学伦理委员会批准(审批号:20231101),所有检测均已获得过受检者或家属的知情同意。

1.2 仪器与试剂 DA7600 实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仪及配套试剂均由中山大学达安基因股份有限公司提供;日立 7600 全自动生化仪及酶学法试剂均由上海科华公司提供;罗氏 Cobas E601 电化学发光仪购自德国罗氏公司;STAGO R MAX 全自动血凝分析仪购自北京思塔高诊断产品贸易有限责任公司。

1.3 研究方法 采集所有研究对象的清晨空腹静脉血 5 mL,在室温下静置,以 3 500 r/min(离心半径为 10 cm)离心 10 min,置于 2~8 °C 冰箱中保存,在 24 h 内完成检测。

1.3.1 肝功能指标检测 检测丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 α -L-岩藻糖苷酶(α -L-fucosidase, AFU)。应用荧光 PCR 法对血清 HBV-DNA 进行检测,设置 5 种 HBV-DNA 标准品,浓度分别为 3.0×10^3 、 3.0×10^4 、 3.0×10^5 、 3.0×10^6 、 3.0×10^7 U/mL,同时设置阳性和阴性对照,定量最低为 1.0×10^2 U/mL,阳性对照为 5.0×10^2 U/mL。

1.3.2 凝血指标检测 应用全自动血凝分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT)。

1.3.3 乙肝标志物检测 采用酶联免疫吸附试验

(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测乙肝血清学标志物〔乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙肝 e 抗体 (hepatitis B e antibody, HBeAb)、乙肝表面抗体 (hepatitis B surface antibody, HBsAb)、乙肝 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 及乙肝核心抗体 (hepatitis B core antibody, HBcAb)〕, 所有操作均严格按照说明书要求进行。

1.4 观察指标 ① 比较不同血清学模式下患者的 HBV-DNA 定量检测结果。② 比较 HBV-DNA 与 HBeAg 的阳性检出率。③ 比较对照组与不同病毒载量乙肝患者的肝功能指标, 阴性组 (45 例): HBV-DNA < 5.0 × 10² U/mL; 低拷贝组 (17 例): HBV-DNA 为 5.0 × 10² ~ < 1.0 × 10⁴ U/mL; 中拷贝组 (13 例): HBV-DNA 为 1.0 × 10⁴ ~ < 1.0 × 10⁶ U/mL; 高拷贝组 (10 例): HBV-DNA 为 1.0 × 10⁶ ~ 1.0 × 10⁸ U/mL。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析。以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示符合正态分布的计量资料, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 观察组与对照组的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义 (均 P > 0.05), 有可比性。见表 1。

表 1 观察组和对照组的一般资料比较

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	85	39	46	29 ~ 66	46.37 ± 3.22
观察组	85	45	40	28 ~ 66	46.52 ± 3.16

2.2 不同血清学模式下患者的 HBV-DNA 检测结果比较 56 例小三阳患者中检出 19 例 HBV-DNA 阳性, 检出率为 33.93%; HBV-DNA 含量为 (4.27 ± 0.13) × 10⁶ U/mL; 15 例大三阳患者中检出 11 例 HBV-DNA 阳性, 检出率为 73.33%; HBV-DNA 含量为 (2.34 ± 0.11) × 10⁸ U/mL; 10 例 HBsAg、HBeAg、HBeAb、HBcAb 均阳性患者中检出 7 例 HBV-DNA 阳性, 检出率为 70.00%; HBV-DNA 含量为 (1.55 ± 0.09) × 10⁷ U/mL; 4 例 HBsAg、HBcAb 均阳性患者中检出 1 例 HBV-DNA 阳性, 检出率为 25.00%; HBV-DNA 含量为 (9.41 ± 0.52) × 10⁵ U/mL。见表 2。

2.3 HBV-DNA 与 HBeAg 检测结果及阳性率比较 HBV-DNA 与 HBeAg 检测结果见表 3。85 例乙肝患

者的 HBV-DNA 阳性率为 44.71% (38/85), 明显高于 HBeAg [29.41% (25/85)], 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.262, P = 0.039$)。

表 2 不同血清学模式患者的 HBV-DNA 阳性率与定量检测结果比较

血清学模式	例数 (例)	HBV-DNA 阳性 [例 (%)]	HBV-DNA 含量 (U/mL)
小三阳	56	19 (33.93)	(4.27 ± 0.13) × 10 ⁶
大三阳	15	11 (73.33)	(2.34 ± 0.11) × 10 ⁸
HBsAg、HBeAg、HBeAb、HBcAb 均阳性	10	7 (70.00)	(1.55 ± 0.09) × 10 ⁷
HBsAg、HBcAb 均阳性	4	1 (25.00)	(9.41 ± 0.52) × 10 ⁵

注: HBV 为乙型肝炎病毒, HBsAg 为乙肝表面抗原, HBeAb 为乙肝 e 抗体, HBsAb 为乙肝表面抗体, HBeAg 为乙肝 e 抗原, HBcAb 为乙肝核心抗体

表 3 HBV-DNA 与 HBeAg 检测结果比较

HBV-DNA	例数 (例)	HBeAg (例)	
		阳性	阴性
阳性	38	19	19
阴性	47	6	41
合计	85	25	60

注: HBV 为乙型肝炎病毒, HBeAg 为乙肝 e 抗原

2.4 对照组以及不同病毒载量各组乙肝患者的肝功能指标水平比较 不同病毒载量各组乙肝患者的 AFU、ALT、AST、PT 水平均明显高于对照组, 且随着 HBV 复制量的增多, AFU、ALT、AST、PT 水平不断升高, 差异均有统计学意义 (均 P < 0.05)。见表 4。

表 4 对照组以及不同病毒载量乙肝患者的肝功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	不同病毒载量	例数 (例)	AFU (U/L)	ALT (U/L)
对照组		85	19.52 ± 3.02	21.48 ± 3.27
乙肝组	阴性组	45	29.48 ± 5.14	33.27 ± 4.16
	低拷贝组	17	34.16 ± 5.22	40.66 ± 7.03
	中拷贝组	13	35.21 ± 4.69	66.54 ± 6.57
	高拷贝组	10	35.79 ± 5.61	92.57 ± 12.49
<i>F</i> 值			103.400	586.510
<i>P</i> 值			0.001	0.001

组别	不同病毒载量	例数 (例)	AST (U/L)	PT (s)
对照组		85	19.54 ± 5.03	11.24 ± 0.16
乙肝组	阴性组	45	35.29 ± 5.44	12.46 ± 1.36
	低拷贝组	17	50.37 ± 6.29	13.29 ± 1.02
	中拷贝组	13	75.39 ± 8.36	16.54 ± 1.88
	高拷贝组	10	90.25 ± 10.32	20.43 ± 2.19
<i>F</i> 值			535.630	217.380
<i>P</i> 值			0.001	0.001

注: AFU 为 α-L-岩藻糖苷酶, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, PT 为凝血酶原时间

3 讨论

乙肝患者的临床症状与表现多样,肝功能指标、HBV-DNA 等虽能反映机体感染 HBV 不同时期与免疫系统反应结果,但是有一定片面性,肝脏受损严重程度、血清中是否有 HBV 复制等难以体现^[5]。

一旦感染 HBV,患者体内就会表现出不同的血清学模式,其中 HBsAg 是最重要的疾病管理指标。HBV-DNA 主要反映患者体内 HBV 复制水平的准确指标。HBV-DNA 和 HBsAg 有不同的合成途径,且在血清中呈现不平行表达。本研究结果显示,大三阳患者 HBV-DNA 含量为 2.3×10^8 U/mL,表明病毒复制水平较高;而小三阳患者 HBV-DNA 含量为 4.2×10^6 U/mL,表明有些 HBeAg 转阴的患者体内病毒复制水平仍然较高。HBsAg、HBeAb、HBeAg、HBcAb 均阳性患者的 HBV-DNA 含量为 1.5×10^7 U/mL; HBsAg、HBcAb 均阳性患者的 HBV-DNA 含量为 9.4×10^5 U/mL。临床上 HBsAg 阳性是 HBV 复制活跃的重要体现,本研究中 HBsAg、HBeAg 均阳性及小三阳患者的检测结果并不能表明 HBV 已经停止复制。还有些大三阳患者反而未检出 HBV-DNA,可能与 HBV 和肝细胞整合、HBV 突变或检测方法不同有关^[6-7]。本研究中部分小三阳患者的 HBV-DNA 为阳性,可见即使患者的 HBeAg 转阴,体内病毒可能仍在复制。因此判断体内病毒复制时用 HBV-DNA 作为检测指标敏感性更高,HBV-DNA 和血清学指标检测联合应用有助于更好地反映乙肝患者体内病毒复制水平。AST 和 ALT 主要反映乙肝患者肝内炎症的活动程度,同时也是判断肝细胞受损的关键指标^[8-9]。PT 是反映外源性凝血系统功能的因子,其延长主要与先天性凝血因子减少和纤维蛋白原以及获得性凝血因子缺乏有关^[10-11]。AFU 和 HBV 感染有密切联系,病毒复制越活跃,肝内炎症反应就越剧烈,进而导致肝组织纤维增生、肝细胞变性等,最终损伤肝功能,使乙肝标志物和肝功能指标水平均上升^[12-13]。本研究结果显示,随着 HBV 复制量的增多,AFU、ALT、AST、PT 水平也不断增高。由于肝脏受到严重损伤,各种凝血因子未及时合成,检测肝功能和血清指标能帮助临床判断疾病的进展程度,进而参考制定治疗方案^[14-15]。

综上所述,临床需定期检测乙肝患者的 HBV-DNA 水平,同时还应及时了解患者病毒复制情况和肝功能指标变化。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 张玲,郑荣,何三军,等.慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 载量、肝功能指标与免疫学标志物的相关性研究[J].检验医学与临床,2020,17(22):3348-3350. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.22.039.
- 邹卓林,谢新生. HBV-DNA 定量与乙肝血清标志物联合检测在乙肝中的应用价值分析[J].中国地方病防治杂志,2019,34(6):696-697. DOI: CNKI:SUN:DYBF.0.2019-06-044.
- 陈松林,何晓炜,丁国荣,等.慢性乙型肝炎病毒感染患者不同感染状态血清 PDCD4 mRNA 表达及与肝功能、HBV-DNA 载量的相关性分析[J].中国卫生检验杂志,2022,32(11):1339-1342.
- 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].中华传染病杂志,2023,41(1):3-28. DOI: 10.3760/ema.j.cn311365-20230220-00050.
- 苗静,郭丽颖,王丽,等. MELD-Na、CLIF-C OFs、COSSH-ACLFs、NLR 评分体系在乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者中的应用价值研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(12):1496-1501. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20200720-00536.
- 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.
- 李艳芳,杨雪梅,罗萍,等.乙型肝炎病毒患者血清 HBV-LP 与 HBV-DNA 水平表达的相关性及临床意义[J].现代生物医学进展,2020,20(2):353-356,369. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.032.
- 杨传信. PreS1 抗原和 HBV 血清学标志物与 HBV DNA 的相关性及临床意义[J].临床输血与检验,2019,21(1):53-55. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2019.01.018.
- 张燕,肖湘,韩昌全,等.慢性乙肝患者 HBV-DNA、肝功能指标与肝纤维化的关系[J].临床消化病杂志,2021,33(1):36-40. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2021.01.08.
- 吴丹,张锡坚,陈伟.乙肝肝硬化患者血清 HBV-DNA 水平与肝功能、CEA 及 AFP 水平的相关性[J].海南医学,2022,33(21):2815-2817. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2022.21.025.
- 徐静,张凤岐,王聪,等.血清 miR-223、HMGB1 与乙肝患者 HBV-DNA 载量和肝功能的关系研究[J].国际病毒学杂志,2021,28(4):332-335. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4092.2021.04.017.
- 郭强,赵科孝. HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化患者血清 HBV-DNA 水平与肝功能的相关性[J].海南医学,2019,30(8):973-976. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.08.007.
- 唐建华,陈富强,孙晓军,等.乙肝患者血清 lncRNA NEAT1 表达与 HBV-DNA 载量、肝功及 T 淋巴细胞亚群的相关性[J].中国病原生物学杂志,2021,16(5):582-585,589. DOI: 10.13350/j.cjpb.210517.
- 翁艳,刘晓川,贾志伟,等. HBeAg 阴性与阳性慢性乙肝合并肝硬化患者血清 HBV DNA 载量与肝脏生化指标的相关性[J].海南医学,2019,30(4):420-423. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.04.004.
- 喻雪琴,戴敏,陈星,等.不同 HBV DNA 载量 CHB 患者肝功能酶学指标、T 淋巴细胞亚群、细胞因子变化及相关性[J].山东医药,2019,59(3):26-29. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.03.007.

(收稿日期:2023-10-25)

(本文编辑:邵文)