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

王飞马

作者单位: 511500 广东清远, 清远市中医院检验科

通信作者: 王飞马, Email: 1838640677@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.01.004

【摘要】 目的 探讨乙型肝炎病毒 DNA (HBV-DNA) 水平对肝功能指标及乙肝标志物的影响。方法 选择 2018 年 10 月—2021 年 5 月清远市中医院收治的 60 例乙肝患者作为观察组, 另外选择本院 60 名同期健康体检者作为对照组。检测两组患者血清 HBV-DNA 和乙肝标志物 [包括天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、 α -L-岩藻糖苷酶 (AFU)、凝血酶原时间 (PT)] 水平。根据病毒 DNA 载量不同, 将观察组患者分为观察 1 组 (38 例, $<5.0 \times 10^2$ kU/L)、观察 2 组 (11 例, $5.0 \times 10^2 \sim <1.0 \times 10^4$ kU/L)、观察 3 组 (7 例, $1.0 \times 10^4 \sim <1.0 \times 10^6$ kU/L) 和观察 4 组 (4 例, $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ kU/L)。比较不同血清学模式乙肝患者的 HBV-DNA 阳性检出率和平均 DNA 含量, 以及不同 HBV-DNA 水平乙肝患者的肝功能指标及乙肝标志物检测结果。结果 大三阳患者 HBV-DNA 阳性检出率和平均 DNA 含量均明显高于其他患者, 分别为 100.00% 和 $(4.52 \pm 0.36) \times 10^7$ kU/L, 组间比较差异有统计学意义。观察组中 HBV-DNA 的阳性检出率明显高于乙肝病毒 e 抗原 (HBeAg) [48.33% (29/60) 比 30.00% (18/60), $P < 0.05$]。观察组 AST、ALT、AFU 和 PT 水平均明显高于对照组 [AST (U/L): 61.39 ± 4.73 比 19.05 ± 3.68 , ALT (U/L): 45.48 ± 5.04 比 21.19 ± 4.69 , AFU (U/L): 35.95 ± 3.99 比 19.46 ± 4.30 , PT (s): 15.62 ± 2.54 比 11.56 ± 0.92 , 均 $P < 0.05$]; 观察组中, 随着 HBV-DNA 水平上升, AST、ALT、AFU、PT 水平均逐渐升高, 各组间比较差异均有统计学意义。结论 随着病毒 DNA 复制量的增加, 乙肝患者各项肝功能指标水平也在不断升高, 对 HBV-DNA 进行定量检测能及时有效地评估患者体内病毒复制情况, 同时辅以肝功能指标检测, 有助于及早发现患者肝功能损伤, 从而为治疗方案的确定提供可靠的依据。

【关键词】 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒 DNA; 肝功能指标; 乙肝标志物

Influence of serum hepatitis B virus DNA levels on hepatic function indicators and hepatitis B virus markers

Wang Feima. Department of Clinical Laboratory, Qingyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingyuan 511500, Guangdong, China

Corresponding author: Wang Feima, Email: 1838640677@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the influence of serum hepatitis B virus DNA (HBV-DNA) levels on the hepatic function indicators and hepatitis B markers. **Methods** The 60 chronic hepatitis B patients from October 2018 to May 2021 in Qingyuan Hospital of Traditional Chinese Medicine were included in the observation group, and other 60 healthy checkups during the same period were included in the control group. The levels of serum HBV-DNA and hepatitis B markers [including aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT), α -L-fucosidase (AFU) and prothrombin time (PT)] of two groups were detected. According to DNA loads, the patients in observation group were divided into observation group 1 (38 cases, $<5.0 \times 10^2$ kU/L), observation group 2 (11 cases, $5.0 \times 10^2 \sim <1.0 \times 10^4$ kU/L), observation group 3 (7 cases, $1.0 \times 10^4 \sim <1.0 \times 10^6$ kU/L) and observation group 4 (4 cases, $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ kU/L). The serum HBV-DNA positive detectable rates and average DNA contents of patients with different serum modes as well as the levels of hepatic function indicators and hepatitis B markers for patients with different HBV-DNA levels were compared. **Results** The HBV-DNA positive detectable rates and average DNA contents in hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B e antigen (HBeAg) and hepatitis B core antibody (HBeAb) positive patients were 100.00% and $(4.52 \pm 0.36) \times 10^7$ kU/L, which were higher than those of other patients, with significant differences. In the observation group, the positive detectable rate of HBV-DNA was significantly higher than that of HBeAg [48.33% (29/60) vs. 30.00% (18/60), $P < 0.05$].

AST, ALT, AFU and PT levels in the observation group were significantly higher than those in control group [AST (U/L): 61.39 ± 4.73 vs. 19.05 ± 3.68 , ALT (U/L): 45.48 ± 5.04 vs. 21.19 ± 4.69 , AFU (U/L): 35.95 ± 3.99 vs. 19.46 ± 4.30 , PT (s): 15.62 ± 2.54 vs. 11.56 ± 0.92 , all $P < 0.05$]. With the increasing of HBV-DNA levels, AST, ALT, AFU and PT levels were gradually increased, with statistically significant differences among different groups. **Conclusions** With the higher DNA replication loads, the hepatic function indicators are increased; serum HBV-DNA quantitative detection is applicable to evaluate the patients' virus replication conditions. The hepatic function indicators can help make early diagnosis of hepatic injury, providing reliable basis on the treatment schemes.

【Key words】 Hepatitis B virus; Hepatitis B virus DNA; Hepatic function indicators; Hepatitis B markers

乙型病毒性肝炎(乙肝)是一种在全球范围内广泛流行的传染性疾病,主要由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染所致。据统计,在目前乙肝疫苗和各种抗病毒药物广泛应用的背景下,HBV慢性感染者在全球范围内仍高达3.5亿,而我国更是慢性乙肝的高发地区^[1]。此外,随着病情加重,慢性乙肝会逐渐演变为肝硬化、肝癌等疾病,严重威胁患者的生命安全,因此,加强慢性乙肝的防治已刻不容缓^[2]。目前,临床普遍采用乙肝病毒e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)监测乙肝患者的抗病毒治疗效果。然而临床实践证实,单纯通过监测HBeAg不足以真实反映乙肝患者体内病毒的复制情况,因此无法准确掌握患者的真实病情,继而影响其预后^[3]。此外,鉴于临床尚未完全揭示乙肝发病的生理和病理机制,加之患者临床症状的复杂性,诸多肝功能指标和乙肝标志物虽可以反映患者的大致病情严重程度,但在疾病确诊方面仍存在较高的漏诊率和误诊率^[4]。随着生物监测技术的不断发展和水平的不断提升,采用实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)可以快速、准确地反映乙肝患者体内病毒的复制水平,进而为临床诊断提供更加可靠的依据^[5-6]。本研究选择2018年10月—2021年5月清远市中医院收治的60例乙肝患者和同期60名健康体检者为研究对象,旨在探讨不同HBV-DNA水平对肝功能指标及乙肝标志物的影响,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2018年10月—2021年5月本院收治的60例慢性乙肝患者作为观察组,另外选择同期在本院进行健康体检的60名健康体检者作为对照组。

1.1.1 纳入标准 观察组:①患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》诊断标准^[7];②经相关实验室检查确诊为乙肝;③精神状况正常,意识清楚;④临

床资料完整。对照组:①经血常规检测肝功能指标正常;②未感染肝炎病毒;③近6个月内未服用影响肝功能的药物。

1.1.2 排除标准 ①因其他因素导致的肝功能损伤患者;②合并其他类型病毒感染者;③酒精性肝炎和脂肪肝患者;④妊娠期和哺乳期女性。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理批准(审批号:20211210),对受检者进行的检测均已获得知情同意。

1.2 检测方法 所有受检者均于空腹状态下采集5 mL静脉血,以3 500 r/min(离心半径10 cm)离心10 min,分离血清后置于2~8℃环境中保存待检。于标本采集后28 h内,采用日立7600全自动生化分析仪检测血清学相关指标,包括天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、 α -L-岩藻糖苷酶(α -L-fucosidase, AFU)。采用德国STAGO R MAX全自动血凝分析仪检测受检者凝血酶原时间(prothrombin time, PT),所有检测试剂均由德国STAGO公司提供。采用罗氏Cobas E601电化学发光仪检测患者乙肝标志物水平,包括乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙肝表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)、乙肝e抗体(hepatitis B e antibody, HBeAb)、HBeAg、乙肝核心抗体(hepatitis B core antibody, HBeAb)。采用宏石SLAN-96P扩增仪检测观察组患者的血清HBV-DNA水平,检测时设置5种标准品,浓度依次为 3.0×10^7 kU/L、 3.0×10^6 kU/L、 3.0×10^5 kU/L、 3.0×10^4 kU/L、 3.0×10^3 kU/L,同时设置阴性对照和阳性对照,最低定量为 1.0×10^2 kU/L,阳性标准为 5.0×10^2 kU/L。

1.3 观察指标 ①根据乙肝标志物检测结果,比较不同血清学模式乙肝患者HBV-DNA的阳性检出率和平均DNA含量。②比较观察组HBV-DNA和HBeAg的阳性检出率。③根据血清HBV-DNA水平,将观

察组患者分为观察 1 组 (38 例, $<5.0 \times 10^2$ kU/L)、观察 2 组 (11 例, $5.0 \times 10^2 \sim <1.0 \times 10^4$ kU/L)、观察 3 组 (7 例, $1.0 \times 10^4 \sim <1.0 \times 10^6$ kU/L) 和观察 4 组 (4 例, $1.0 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^8$ kU/L), 比较各组 ALT、AST、AFU、PT 水平的差异。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件对所得数据进行分析处理。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 多组间比较行方差分析; 计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 观察组与对照组受检者性别、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 ($\bar{x} \pm s$)
观察组	60	39	21	30 ~ 65	49.58 $\pm$ 4.21
对照组	60	41	19	31 ~ 64	49.66 $\pm$ 4.50

2.2 观察组不同血清学模式乙肝患者 HBV-DNA 阳性检出率和平均 DNA 含量比较 不同血清学模式乙肝患者 HBV-DNA 阳性检出率和平均 DNA 含量比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组不同血清学模式乙肝患者 HBV-DNA 阳性检出率和平均 DNA 含量比较

血清学模式	例数 (例)	阳性率 [% (例)]	平均 DNA 含量 (kU/L)
大三阳	12	100.00 (12)	$(4.52 \pm 0.36) \times 10^7$
小三阳	30	46.67 (14)	$(3.39 \pm 0.54) \times 10^5$
HBsAg(+), HBeAb(+)	8	37.50 (3)	$(2.68 \pm 0.37) \times 10^6$
HBeAb(+), HBeAb(+)	6	16.67 (1)	$(1.62 \pm 0.23) \times 10^5$
HBsAg(+), HBeAb(+)	4	0.00 (0)	
χ^2 / F 值		15.091	59.343
P 值		0.002	0.001

注: HBsAg 为乙肝表面抗原, HBeAb 为乙肝核心抗体, HBeAb 为乙肝 e 抗体, + 为阳性; 空白代表无此项

2.3 观察组 HBV-DNA 与 HBeAg 阳性检出率比较 观察组中 HBV-DNA 的阳性检出率明显高于 HBeAg ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 观察组 HBV-DNA 与 HBeAg 阳性检出率比较

检测指标	例数 (例)	阳性例数 (例)	阴性例数 (例)	阳性检出率 (%)
HBV-DNA	60	29	31	48.33
HBeAg	60	18	42	30.00
χ^2 值				4.232
P 值				0.040

注: HBV-DNA 为乙肝病毒 DNA, HBeAg 为乙肝 e 抗原

2.4 观察组与对照组肝功能指标比较 观察组 AST、ALT、AFU 和 PT 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 观察组和对照组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	AST (U/L)	ALT (U/L)	AFU (U/L)	PT (s)
观察组	60	61.39 $\pm$ 4.73	45.48 $\pm$ 5.04	35.95 $\pm$ 3.99	15.62 $\pm$ 2.54
对照组	60	19.05 $\pm$ 3.68	21.19 $\pm$ 4.69	19.46 $\pm$ 4.30	11.56 $\pm$ 0.92
t 值		54.725	27.329	21.775	11.641
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001

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

2.5 不同 HBV-DNA 水平各组乙肝患者的肝功能指标比较 随着 HBV-DNA 水平升高, 乙肝患者的 AST、ALT、AFU、PT 水平也逐渐升高, 组间比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 5 不同 HBV-DNA 浓度各组乙肝患者的肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	AST (U/L)	ALT (U/L)	AFU (U/L)	PT (s)
观察 1 组	38	35.45 $\pm$ 4.82	34.61 $\pm$ 5.15	27.96 $\pm$ 3.85	12.67 $\pm$ 1.25
观察 2 组	11	50.48 $\pm$ 5.57	42.58 $\pm$ 5.20	35.64 $\pm$ 4.28	13.48 $\pm$ 1.21
观察 3 组	7	74.63 $\pm$ 5.93	65.89 $\pm$ 4.77	36.52 $\pm$ 4.25	16.66 $\pm$ 2.03
观察 4 组	4	90.36 $\pm$ 4.46	92.63 $\pm$ 3.79	36.99 $\pm$ 3.89	21.05 $\pm$ 2.41
F 值		520.558	328.963	71.548	82.710
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001

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

3 讨论

有研究表明, 采用实时荧光 PCR 测定乙肝患者血清 HBV-DNA 含量较传统的检测方式能更直接地反映出患者体内的病毒水平^[8]。而本研究中 60 例乙肝患者测定乙肝标志物结果显示, 大三阳患者血清中 HBV-DNA 的阳性率和平均病毒 DNA 含量均明显高于小三阳患者和 HBsAg、HBeAb 均为阳性的患者。表明大三阳患者体内 HBV 能够快速复制且具有较强的传染性。此外, 小三阳患者 HBV-DNA 的阳性率和平均病毒 DNA 含量虽低于大三阳患者, 但其体内仍存在 HBeAb, 足以证明 HBV 的复制并未完全停止, 可能出现缓解或发生基因变异, 但该类患者仍有较强的传染性^[9]。

此外, 本研究结果显示, 观察组 HBV-DNA 的阳性检出率为 48.33%, 明显高于 HBeAg 阳性检出率 (30.00%), 该研究结果与张雪丹和翁跃颂^[10]的研究结果一致, 由此表明, 检测 HBV-DNA 水平对判断乙肝患者病毒复制情况具有较高的应用价值。分

析原因可能为乙肝患者机体内 HBeAg 水平的高低与病毒的复制程度有密切关系,且 HBeAg 为阴性而 HBV-DNA 为阳性的患者发展为肝硬化的风险更高,因此将 HBV-DNA 作为判断乙肝患者体内病毒复制情况的指标也具有更高的敏感度,而在此基础上结合乙肝标志物检测可以更好地反映患者体内的 HBV 复制情况^[11]。另外本研究还表明,随着病毒 DNA 含量的增加,乙肝患者的肝功能指标(AST、ALT、AFU 和 PT)水平也会随之上升;而王斌和黄汉菊^[12]研究结果显示,HBV-DNA 载量的对数值与 ALT 和 AST 呈正相关,分析原因可能是 AST 和 ALT 均可用于反映乙肝患者肝脏内炎症反应的严重程度,是临床用于判断肝细胞损伤情况的重要指标。二者与 HBV-DNA 载量之间的关系主要有以下几个观点:① 当肝细胞表面 HBV 抗原载量增加时,会引起人体的细胞免疫和体液免疫应答反应,而这两项机制是造成肝细胞损伤的主要原因;② 大量病毒复制使中间产物在细胞内累积,进而引发肝细胞损伤;③ 部分乙肝患者在服药治疗期间,受药物影响导致 HBV 的复制活性降低,但鉴于患者病情和个体差异的影响,可能引发药物性肝损伤。

AFU 是一种催化含岩藻糖基的糖蛋白、糖脂等生物活性大分子水解酶的溶酶体酸性水解酶,被临床视为一种新的原发性肝癌肿瘤标志物,其水平高低与 HBV 感染有密切关系^[13]。有研究表明,HBV 在复制活跃的情况下会激发肝脏组织发生炎症反应,从而引发肝细胞变性、炎症细胞浸润,促使肝脏纤维组织增生,最终增加乙肝患者各项肝细胞和乙肝标志物的活性^[14-15]。PT 属于外源性凝血系统功能反应因子,PT 的延长与纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)缺失、获得性凝血因子缺乏有密切关系,推测其原因可能与肝脏功能损伤严重,从而导致由肝脏合成的各种凝血因子不足有关。因此对乙肝患者肝功能指标和相关血清标志物的检测,能够为判断患者的病情严重程度提供可靠的依据。

综上所述,随着 HBV 复制量的增加,患者各项肝功能指标水平也在不断升高,通过对 HBV-DNA 的定量检测可以及时有效地评估患者体内病毒复制情况,同时联合各项肝功能指标的检测,能及早发现患者肝功能损伤情况,从而为疾病治疗方案的确定提供可靠的依据。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 刘素华.乙型肝炎患者血清病毒复制指标(HBV DNA)与乙肝标志物及肝功能关系分析[J].医学检验与临床,2018,29(5):14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2018.05.001.
- 2 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.
- 3 李仁杰,徐灵,张宇亮,等.乙型肝炎患者病毒复制指标与乙肝标志物及肝功能关系分析[J].临床和实验医学杂志,2017,16(3):225-227. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.03.005.
- 4 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.
- 5 段梦夕,谷娅楠,于森琛,等.慢性乙型肝炎患者 HBeAg 与抗-HBe 双阳性的原因与临床意义[J].中华医院感染学杂志,2017,27(19):4332-4335. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-170714.
- 6 杨志,潘飞燕.乙型肝炎病毒核酸检测在抗病毒治疗中的应用价值[J].实用检验医师杂志,2021,13(1):62-64. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.020.
- 7 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中华传染病杂志,2019,37(12):711-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2019.12.003.
- 8 袁媛,陈骥,王亚莉.HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化患者血清 HBV-DNA 水平与肝功能的关系[J].山东医药,2017,57(1):81-83. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.01.029.
- 9 熊辉,孙彦,杨梅.乙型肝炎“大三阳”与“小三阳”患者血清中 HBV-DNA 定量、肝功能检测结果分析[J].检验医学与临床,2017,14(1):123-125. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.01.049.
- 10 张雪丹,翁跃颂.慢性乙型病毒性肝炎患者血清 HBV-DNA 定量检测水平与肝功能指标及乙肝标志物间的关系分析[J].中国基层医药,2017,24(22):3445-3448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.22.022.
- 11 赵洁,李力,李秀惠,等.乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后模型的建立及预测价值研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(8):988-993. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200102-00075.
- 12 王斌,黄汉菊.乙肝病毒血清标志物与 HBV DNA 载量及肝功能指标的关联性[J].华中科技大学学报(医学版),2017,46(2):214-219. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2017.02.020.
- 13 余晓川,毛怀凤,王婷,等.300例藏族慢性乙肝患者血清标本乙肝病毒 DNA 定量与免疫学标志物检测的对比分析[J].标记免疫分析与临床,2019,26(8):1334-1337. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.08.020.
- 14 邹红霞,王金环,崔海玲,等.乙型肝炎异常血清学诊断模式与 HBV-DNA 载量的相关性研究[J].国际病毒学杂志,2017,24(4):239-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2017.04.005.
- 15 苗静,袁晨翼,李秋伟,等.慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的表达与 HBsAg 定量的相关性分析[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(4):399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.015.

(收稿日期:2021-12-03)

(本文编辑:邵文)