

# 乙型肝炎病毒前-S1抗原及其血清标志物与HBV DNA联合检测的相关性分析

王晓娟, 易有峰 (山东省潍坊市寒亭区人民医院 检验科, 潍坊市 261100)

乙型肝炎在我国发病率较高, 是当前危害人类健康较为严重的传染病之一, 其流行不仅影响整个中华民族的健康素质, 也给社会带来沉重的经济负担, 已成为我国目前最为突出的公共卫生问题之一。ELISA法检测HBV血清学标志物只能反映人体对HBV的免疫反应状态, 不能直接反映HBV在体内的复制情况, 也不能判断患者是否具有传染性<sup>[1]</sup>。HBV DNA载量是HBV感染最直接、灵敏和特异的指标, 但其检测对实验室条件和人员等要求较高, 作为常规检测有一定困难。HBV前-S1抗原(pre-S1Ag)是HBV表面抗原(HBsAg)组成成分之一, 有研究表明pre-S1Ag的存在反映病毒复制活跃并存在肝损害, pre-S1Ag抗原抗体系统影响病情发展和HBV感染预后, 与HBV复制关系密切, 为进一步探讨HBV DNA和pre-S1Ag间的关系, 寻求快速、准确、敏感性和特异性强的检测手段, 本研究针对本院感染科住院及门诊患者进行HBV DNA、pre-S1Ag及血清标志物的联合检测。

## 1 材料与方法

1.1 一般资料 选择2008年1月至2009年5月在本院感染科住院及门诊的乙型肝炎患者500例, 男:女为324:176, 年龄2~70岁(平均40.1岁)。所有患者为HBsAg阳性。

1.2 试剂与方法 pre-S1Ag检测应用ELISA法, 试剂购自上海复星长征医学科学有限公司; HBV血清标志物检测应用ELISA法, 试剂购自广东中山生物工程有限公司, 酶标仪为北京普朗DNM-9606; HBV DNA检测试剂购自浙江省新昌夸克生物科技

有限公司, 检测仪为SLAN全自动扩增分析仪。3种方法使用的标本均为同一份血清, 严格按照说明书进行操作。

1.3 统计学方法 采用SPSS 10.0统计软件进行统计分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者血清pre-S1Ag及HBV DNA测定 500例患者中, 血清pre-S1Ag阳性者为338例, 阳性率68%; HBV DNA阳性者为352例, 阳性率70%, 血清pre-S1Ag与HBV DNA的阳性率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 表明pre-S1Ag与HBV DNA符合率较好, 在反映HBV复制情况方面, 均为比较敏感的指标。

2.2 4种HBV标记模式下pre-S1Ag和HBV DNA阳性率比较 500例乙型肝炎患者样本中, pre-S1Ag阳性率与HBV DNA阳性率相似, 高于HBeAg阳性率, 表明其作为HBV复制标志的意义, 见表1。

## 3 讨论

HBV外膜蛋白分为S蛋白、前-S1蛋白和前-S2蛋白3种, 前-S1蛋白主要存在于Dane颗粒和管型颗粒上, 含有细胞膜受体。在HBV感染、装配、复制、刺激机体产生免疫反应等方面发挥十分重要的作用<sup>[2,3]</sup>。可见, pre-S1Ag与HBV DNA在肝病诊断中具有重要的应用价值。

表1显示, 4种模式下pre-S1Ag阳性率分别为87%、58%、39%和43%。其中模式1的pre-S1Ag阳性率最高, 说明pre-S1Ag在HBeAg阳性组中检出率最高, 即HBV、pre-S1Ag与HBeAg间具有高度相关性, 与文献报道一致<sup>[4]</sup>。HBsAg阳性血清中, HBeAg阳性172例, 阳性率为34%(172/500); HBV pre-S1Ag阳性者338例, 阳性率为68%

(338/500)，可以看出HBeAg阳性率明显低于pre-S1Ag的阳性率，说明病毒变异可导致HBeAg阳性率降低。因此，认为pre-S1Ag作为新的HBV血清标志物较HBeAg能更敏感地反映HBV复制情况。

在模式1中，HBV DNA阳性率达到97%，这与文献报道的HBeAg阳性患者中HBV DNA阳性率高达90%~100%的结论基本一致<sup>[5,6]</sup>，说明HBeAg是反映HBV复制活跃指标之一，但该观点并不意味着HBeAg低于检测下限HBV复制就已停止。在模式2、3、4中，HBV DNA阳性率分别为61%、14%和14%，说明在HBeAg阴性感染者中，HBV也存在复制活性，证实了由于病毒变异导致HBeAg合成障碍，从而出现血清学检测障碍。但病毒本身复制不受影响，可能因为HBV基因组最重要的介导部位是pre-S1Ag的氨基酸21~47片段，并且pre-S1Ag只存在于完整的HBV颗粒上。在病毒入侵肝细胞过程中起重要作用，因此变异的病毒只要这一区段完好就有传染性，提示机体内只要HBV存在就存在pre-S1Ag，因此对于HBeAg阴性患者，并不能认为HBV完全停止复制。HBeAg阴性的原因，可能是肝病患者在药物作用或机体免疫系统调节下，HBV为逃避免疫应答，其前-C区基因发生变异而致，而C区基因变异区段基本均为B、T细胞识别的抗原性表达，影响机体清除体内HBV，HBV DNA水平居高不下，具有很强的传染性<sup>[7]</sup>。因而，pre-S1Ag检测可避免因HBV变异导致HBeAg阴性表达而产生的误导<sup>[8]</sup>。HBeAg阳性的乙型肝炎患者经拉米夫定等药物治疗后，即使HBeAg低于检测下限，pre-S1Ag检测仍为阳性，提示HBV

可能还处于复制状态，必须继续治疗。

pre-S1Ag只存在于HBsAg阳性患者的血清中，但pre-S1Ag与HBsAg阳性并不完全一致，可能与HBV表面蛋白中HBsAg和pre-S1Ag数量有关，也与人体血液内存在大量由HBsAg组成的HBV小球型颗粒有关。有报道前-S区具有复杂的拓扑结构，导致以前-S1多肽为免疫源的单抗检出率较低，不能很好地反映HBV复制状态。由于HBV基因变异频繁，含有HBV S基因编码的表面大蛋白（hepatitis B virus large surface protein, LHBs）的管状颗粒的数量是Dane颗粒的10 000倍，血液中消退时间也晚于HBV DNA，抗病毒药物只抑制HBV DNA再复制，并不抑制已形成的病毒表达蛋白，从而可能出现血液中HBV DNA是阴性，LHBs仍在一段时间内存在。使用包被针对构象型前-S区的单抗试剂检测LHBs可以反映HBeAg阴性乙型肝炎患者HBV复制程度，但由于LHBs具有反式激活作用，LHBs残留是否与病毒持续复制或HBV慢性持续性感染相关，需要进一步探讨。

有文献报道，血清pre-S1Ag可与HBeAg、HBV DNA几乎同时出现或消失。因此，pre-S1Ag阳性有助于乙型肝炎的诊断，同时可作为HBV复制标志<sup>[9]</sup>。而检测pre-S1Ag的ELISA法与HBV DNA PCR法检测相比，方法直接，操作简单，价格低廉，故可成为HBV感染及复制的另一种诊断方法<sup>[10]</sup>。

HBV感染的传统检测方法是其表面标志物，方法便捷、价格便宜，但缺点是不能反映病毒复制情况，而增加pre-S1Ag和HBV DNA测定，可弥补HBV标志物中HBeAg检测的不足，更加准确地反映体内HBV复制状况，对病情预后及疗效判断

表 1 不同乙型肝炎病毒表面标志物模式下pre-S1Ag与HBV DNA检测阳性率比较

	HBV-M	例数	pre-S1Ag		HBV DNA	
			阳性数 (例)	阳性率 (%)	阳性数 (例)	阳性率 (%)
模式1	HBsAg + HBeAg + HBcAb	198	172	87	192	97
模式2	HBsAg + HBeAb + HBcAb	252	146	58	153	61
模式3	HBsAg + HBcAb	36	14	39	5	14
模式4	HBsAg + HBeAb	14	6	43	2	14

具有指导意义。因此, pre-S1Ag与其他HBV标志物及HBV DNA在肝病诊断中具有同样重要的应用价值。Pre-S1Ag检测已成为HBV复制和乙型肝炎患者诊断、治疗和预后的一个重要指标<sup>[11]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 王镜泉, 郑能雄, 陈杨伟, 等. 乙肝病毒DNA和血清标志物的相关性[J]. 职业与健康, 2008, 24: 237-238.
- [2] 吕军, 董黎, 高远. 乙型肝炎病毒前S1蛋白的检测与临床应用价值[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 21: 767-768.
- [3] 卜国平, 开远胜. 乙型肝炎病毒前S1抗原的实验室检测及其在临床上的应用[J]. 实用肝脏病杂志, 2007, 10: 250-251.
- [4] 张悦, 王惠莹, 朱玉琨, 等. HBV-DNA-pre-C区(nt1896)变异的临床调查与分析[J]. 现代检验医学杂志, 2004, 19: 45-46.
- [5] 朱子犁, 古丽巴哈尔, 刘建军, 等. 乙肝HBV DNA荧光定量检测与血清标志物结果相关性分析[J]. 中国热带医学, 2006, 6: 1138-1139.
- [6] 钱宇, 潘钰卿, 高晴. 荧光定量PCR法检测乙肝病毒的临床意义[J]. 上海第二医科大学学报, 2001, 21: 372-373.
- [7] 李志斌, 李萍. HBV-DNA与乙肝免疫标志物的相关性研究[J]. 放射免疫学杂志, 2004, 17: 489-490.
- [8] 腾春燕, 刘爱中, 王春娥, 等. 前S1抗原与其他乙型肝炎表面标志物的相关性及其临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12: 894-896.
- [9] 李琴, 孙桂珍, 魏玉香, 等. 前S1蛋白与病毒DNA和核心抗原对乙型肝炎病毒复制诊断的对比[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12: 134-136.
- [10] 赵进良, 汤俊明, 张小莉. 乙型肝炎病毒前S1抗原检测的意义[J]. 临床检验杂志, 2005, 23: 111.
- [11] 胡志刚, 刘洁, 陈国千, 等. 时间分辨免疫荧光定量检测乙型肝炎病毒前S1抗原的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29: 407-410.

收稿日期: 2010-01-05

#### • 消息 •

### 《中国肝脏病杂志(电子版)》征稿启事

《中国肝脏病杂志(电子版)》为卫生部主管、人民卫生出版社主办、首都医科大学北京地坛医院承办的肝脏病学专业学术电子期刊, 是一本在载体形式上与纸媒体相互补充的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式, 运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等, 图文声像并茂, 是广大肝脏病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果, 以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

- (1) 继续医学教育(视频);
- (2) 临床病理讨论(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策, 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针, 紧跟国际医学发展趋势, 及时反映我国肝脏病临床和科研工作的重大进展, 促进国内外肝脏病学学术交流。

本杂志为季刊, 16开, 64页, 逢季末月20日出版。每期定价20元, 全年定价80元。本刊已纳入“中国核心期刊(遴选)数据库”中进行论文统计和引证查询。

通讯地址: 北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059

Email: editor.ditan@gmail.com