

乙型肝炎病毒表面抗原阳性患者前-S1抗原和前-S2抗原与HBV DNA和HBV-M相关性分析

马艳春(济宁市第一人民医院 检验科, 济宁市 272111)

摘要: 目的 检测乙型肝炎病毒患者乙型肝炎病毒前-S1抗原(HBV pre-S1-Ag)、前-S2抗原(HBV pre-S2-Ag)、乙型肝炎病毒DNA(HBV DNA)和乙型肝炎病毒E抗原(HBeAg), 探讨其相关性和临床应用价值。方法 应用酶联免疫测定法(ELISA)分别检测HBV pre-S1-Ag、HBV pre-S2-Ag和乙型肝炎病毒标志物(HBV-M), 荧光定量聚合酶链反应法(FQ-PCR)检测HBV DNA, 并对检测结果进行统计学分析。结果 HBsAg阳性者中, pre-S1-Ag、pre-S2-Ag、HBV DNA阳性者分别为594例、541例、629例, 其阳性率分别为66.29%、60.38%、70.20%。HBeAg阳性组pre-S1-Ag、pre-S2-Ag、HBV DNA的阳性率分别为90.21%、74.46%、93.32%, 显著高于HBeAg阴性组的45.28%、48.01%、49.89%, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。随着HBV DNA载量的增高, pre-S1-Ag、pre-S2-Ag、HBeAg阳性率随之增高。结论 pre-S1-Ag、pre-S2-Ag与HBV DNA和HBeAg阳性检出率具有显著相关性。联合检测pre-S1-Ag、pre-S2-Ag、HBV DNA及HBV-M, 有助于HBV早期诊断、疗效观察和预后判断。**关键词:** 肝炎表面抗原, 乙型; 前-S1抗原; 前-S2抗原; DNA, 肝炎病毒, 乙型; 肝炎核心抗原, 乙型

Analysis on correlation among pre-S1-Ag, pre-S2-Ag and HBV DNA, HBV-M in HBsAg seropositive patients

MA Yan-chun (Department of Clinical Laboratory, Jining First People's Hospital, Jining 272111, China)

Abstract: Objective To detect pre-S1 antigen (HBV pre-S1-Ag), pre-S2 antigen (HBV pre-S2-Ag), hepatitis B virus (HBV) DNA and hepatitis B e antigen (HBeAg) in hepatitis B patients and discuss the correlation among them and the clinical applications value. **Methods** Enzyme-linked immunosorbent adsorption method (ELISA) were applied to detect HBV pre-S1-Ag, HBV pre-S2-Ag and markers of hepatitis B virus (HBV-M). Fluorescence quantitative polymerase couplet reaction method (FQ-PCR) was applied to detect HBV DNA and the detection results were analyzed statistically. **Results** Among the HBsAg positive patients, the pre-S1 antigen, pre-S2 antigen, HBV DNA positive patients were 594 cases, 541 cases, 629 cases, respectively, with the rate of 66.29%, 60.38%, 70.20%. HBeAg positive patients' pre-S1 antigens, pre-S2 antigens, HBV DNA positive rates were 90.21%, 74.46%, 93.32%, significantly higher than that in HBeAg negative patients with 45.28%, 48.01% and 49.89%, respectively. The difference were statistically significant ($P < 0.01$). Pre-S1-Ag, pre-S2-Ag and HBeAg positive rates arised with HBV DNA arising. **Conclusions** Pre-S1-Ag, pre-S2-Ag and HBV DNA and HBeAg positive rate correlate significantly. United detection of pre-S1-Ag, pre-S2-Ag, HBV DNA and HBV-M may contribute to hepatitis B early diagnosis and clinical observation and prognosis.

Key words: Hepatitis B surface antigens; Pre-S1-Ag; Pre-S2-Ag; DNA, hepatitis B; Hepatitis B core antigens

乙型肝炎是严重危害我国人群健康的高发传染病, 其临床表现复杂, 快速诊断和治疗是临床研究的重要课题。乙型肝炎患者血清HBeAg与乙型肝炎病毒DNA(HBV DNA)存在表示HBV复制。近年研究证明HBV前-S1抗原(pre-S1-Ag)、前-S2抗原(pre-S2-Ag)可作为HBV复制的标志物^[1,2]。为进

一步探讨pre-S1-Ag、pre-S2-Ag、HBV-M及HBV DNA的关系, 本文对896例慢性乙型肝炎HBsAg阳性患者的上述指标进行了检测并分析如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料 随机选择2008年9月至2010年7月本院门诊及住院的896例慢性乙型肝炎患者, 其中男性491例, 女性405例, 年龄1~76岁。病例均为乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性者。

1.2 方法 抽取空腹肘静脉血3 ml, 即时分离血清, 置于-20℃保存。HBV pre-S1-Ag、HBV pre-S2-Ag及乙型肝炎病毒标志物(HBV-M)的检测采用酶联免疫测定法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA), HBV DNA定量检测采用荧光定量聚合酶链反应法(FQ-PCR), 严格按照试剂说明书进行。

含有HBeAg标志物模式组定为HBeAg阳性组; HBV DNA定量 $\geq 1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml的定为HBV DNA阳性组。ELISA法检测HBV-M均阴性的84例健康人为对照组。

1.3 仪器 美国5700型荧光定量聚合酶链反应扩增仪, 奥地利型全自动洗板机, 日本荧光PCR检测仪, 美国2100酶标仪。

1.4 统计学方法 采用配对计数资料的 χ^2 检验和相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBsAg阳性检测分析 896例患者中pre-S1-Ag、pre-S2-Ag、HBV DNA阳性率分别是66.29%、60.38%、70.20%。其中HBeAg阳性组419例, pre-S1-Ag、pre-S2-Ag、HBV DNA阳性者分别为378例、312例、391例, 相应阳性率均较高, 分别为90.21%、74.46%、93.32%。三者HBeAg阴性组的检出率分别为45.28%、48.01%、49.89%, 明显低于HBeAg阳性组的检出率, 差异有统计学意义($\chi^2 = 37.39$ 、10.21、46.78; $P < 0.01$)。在HBeAg阴性模

式组, pre-S2-Ag阳性率略高于pre-S1-Ag, 结果中出现交叉阳性和阴性, 说明两种方法检测有较好的互补性, 见表1。

2.2 前-S1抗原、前-S2抗原与HBV DNA检出情况比较 HBeAg阳性和pre-S1-Ag、pre-S2-Ag阳性患者, HBV DNA大部分在 10^4 拷贝/ml以上, 以 10^9 拷贝/ml以上居多, HBV DNA在 $10^4 \sim 10^9$ 拷贝/ml, pre-S1-Ag阳性率高于pre-S2-Ag和HBeAg阳性率, 不同组间pre-S1、pre-S2、HBeAg阳性率相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着HBV DNA拷贝数值增高, 三者阳性率也随之增高, 表明pre-S1-Ag、pre-S2-Ag、HBeAg与HBV DNA高度正相关。在HBV DNA $> 10^9$ 拷贝/ml时, pre-S1有较高的阳性率, 与pre-S2、HBeAg阳性率相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。在HBV DNA $< 10^3$ 拷贝/ml时, HBeAg全阴性, pre-S1、pre-S2阳性率为13.23%、10.05%。说明pre-S1-Ag、pre-S2-Ag出现在急性乙型肝炎感染的最早期, 见表2。

3 讨论

乙型肝炎病毒蛋白的编码区可分为S区、C区、P区、X区。其中S基因编码前-S抗原、pre-S1-Ag、pre-S2-Ag。前-S抗原可协助HBV附着和侵入肝细胞, 机体感染HBV后最早对前-S抗原发生免疫应答, pre-S1-Ag出现在急性HBV感染的最早期, 可以起到早期诊断作用^[3,4]。在急性肝炎的转归过程中, 如pre-S1-Ag低于检测下限越早, 预后越好,

表 1 HBeAg阳性组和HBeAg阴性组pre-S1-Ag、pre-S2-Ag、HBV DNA检出结果比较

	pre-S1-Ag		pre-S2-Ag		HBV DNA	
	阳性例数	检出率(%)	阳性例数	阳性率(%)	阳性例数	检出率(%)
HBeAg阳性组(n = 419)	378	90.21	312	74.46	391	93.32
HBeAg阴性组(n = 477)	216	45.28	229	48.01	238	49.90
合计(n = 896)	594	66.29	541	60.38	629	70.20

表 2 pre-S1-Ag、pre-S2-Ag与HBV DNA检出情况比较

HBV DNA(拷贝/ml)	例数	pre-S1-Ag		前-S抗原		HBeAg	
		阳性例数	阳性率(%)	阳性例数	阳性率(%)	阳性例数	阳性率(%)
$> 10^9$	145	143	98.62	126	86.90	109	75.17
$10^7 \sim 10^9$	156	137	87.82	128	82.05	112	71.79
$10^4 \sim 10^6$	168	128	76.19	117	69.64	98	58.33
$< 10^3$	189	25	13.23	19	10.05	0	0

注: 对照组血清pre-S1-Ag、pre-S2-Ag均阴性

是病毒消除的最早迹象,反之pre-S1-Ag持续阳性将发展至慢性肝炎,而pre-S2-Ag在血清中出现较早并在恢复期很快消失,有助于急性乙型肝炎的早期诊断和预后观察^[5]。

Pre-S1、pre-S2参与介导HBV颗粒黏附宿主肝细胞并直接反映HBeAg、HBV DNA的血清浓度,是反映HBV复制及传染性的又一可靠的血清学指标^[6]。在HBeAg阴性组,有49.89%HBV DNA为阳性,说明部分HBeAg阴性而抗-HBe阳性/阴性的患者仍存在病毒复制,而pre-S1、pre-S2检出率分别为45.28%、48.01%^[7],这主要是由于部分HBV为逃避宿主的免疫反应,在HBeAg血清转换过程中发生前-C区末端变异,导致HBeAg低于检测下限,并不意味着HBV的清除或复制水平的减低,提示病毒仍在复制,表明pre-S1、pre-S2可较好地反映HBV DNA存在或病毒活跃程度,在反映HBV复制方面较HBeAg更有意义,此与闵福援等报道一致^[8,9]。同时亦可避免某种因变异导致HBeAg阴性而对临床病情的误导,较为准确地反映HBV在体内是否继续复制及感染情况。在HBeAg阳性组,pre-S1、pre-S2、HBV DNA检出率非常高,说明pre-S1、pre-S2、HBeAg、HBV DNA检测结果具有高度一致性。作为HBV存在及复制的重要指标,此结果与文献报道一致^[10]。同时发现部分HBeAg阳性、HBV DNA阴性标本pre-S1、pre-S2呈阳性反应。高建国等发现95%的急性HBV感染者在早期可以检测到pre-S1、pre-S2,但只有28.6%的患者可检测到HBV DNA,pre-S1、pre-S2与HBeAg几乎同时消失,与高水平的丙氨酸氨基转移酶及抗-HBc-IgM有很好的相关性,提示可作为急性乙型肝炎的早期诊断指标^[11]。pre-S1、pre-S2可联合HBV-M同步检测,尤其在HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者中检测pre-S1、pre-S2临床意义更大。

HBV DNA复制水平很高,甚至在 10^9 拷贝/ml以上的患者可检测不到HBeAg,说明即使HBeAg消失,也不能完全表示病毒复制水平的降低。Hussain等认为HBV前-C区变异可能导致不能产生HBeAg,但这不影响HBV的复制和传播^[12]。因此单凭pre-S1-Ag、pre-S2-Ag或HBeAg是否阳性来

判断肝脏中HBV是否复制以及有无传染性是不够的。结果显示,当HBV DNA $< 10^3$ 拷贝/ml时,仍有13.23%和10.05%的pre-S1、pre-S2为阳性,可避免HBV变异导致的检测结果呈阴性,更真实地反映HBV在体内的复制及感染情况,弥补HBeAg检测的不足。用pre-S1、pre-S2或HBeAg来判断乙型肝炎病毒活动及复制的应用价值并不完全等同,pre-S1、pre-S2比HBeAg更能敏感地反映HBV复制,其在临床上检测乙型肝炎病毒活性的估算比HBeAg意义更大^[13]。

乙型肝炎病毒标志物全阴性的对照组血清pre-S1-Ag、pre-S2-Ag均为阴性,说明pre-S1、pre-S2假阳性率并不高。有报道血清中病毒检测不到而肝细胞内仍有病毒存在时,pre-S1-Ag、pre-S2-Ag结果仍为阳性^[14]。pre-S1、pre-S2检测结合HBV-M更全面地反映HBV感染后病毒的复制情况,是HBV存在和复制较为直接的指标,是对乙型肝炎病毒标志物尤其是HBeAg和HBV DNA测定的重要补充和加强,由于pre-S1-Ag、pre-S2-Ag出现在急性乙型肝炎感染的最早期,有助于乙型肝炎早期诊断,是乙型肝炎感染与复制十分重要的血清学指标^[15]。

参考文献

- [1] 袁青,徐瑞龙. HBsAg阳性血清中HBV前S1抗原与HBV-M和HBV-DNA相关性探讨[J]. 江西医学检验,2006,24:361,308.
- [2] 刘霞. 乙型肝炎血清标志物Pre-S1与HBV-DNA的相关性分析[J]. 白求恩医学院学报,2007,5:222-223.
- [3] Dai CY, YU ML, Chen SC, et al. Clinical evaluation of the COBAS Amplicor HBV monitor test for measuring serum HBV DNA and comparison with the Quantiplex branched DNA signal amplification assay in Taiwan[J]. J Clin Pathol,2004,57:141-145.
- [4] 侯晓菁,梁艳,何凤春,等. 乙型肝炎病毒前S1抗原与e抗原、乙型肝炎病毒DNA的相关性分析[J]. 第二军医大学学报,2007,28:1306-1308.
- [5] 马红松,沈忠海,蒋雁,等. 乙型肝炎病毒前S1抗原与HBV-DNA水平和HBV血清标志物的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19:766-768.
- [6] Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-Wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants[J]. J viral Hepat,2002,9:52-61.
- [7] 佟如,刘帆. 前S2抗原与HBV血清标志物及HBV DNA检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2009,30:813-814.
- [8] 闵福援,王健. 前S1抗原在诊断乙肝病毒复制时的临床价值[J]. 中华医学检验杂志,2005,28:584-586.
- [9] Peng XM, Huang GM, Li JG, et al. High level of hepatitis B

- virus DNA after HBeAg-to-anti-HBe seroconversion is related to coexistence of mutations in its precore and basal core promoter[J]. World J Gastroenterol,2005,11:3131-3134.
- [10] 任瑞庆, 陈寿云, 陈炳辉, 等. 乙型肝炎前S1抗原与HBV-DNA和HBeAg检测结果对比分析[J]. 国际检验医学杂志,2006,27:300-302.
- [11] 高建国, 周运恒, 姚雯颖, 等. 前S1蛋白在检测乙型肝炎的研究进展[J]. 医学综述,2003,9:361-362.
- [12] Hussain AB, karamat KA, Anwar M, et al. Correlation of HBV DNA PCR and HBeAg in hepatitis B carriers[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2004,14:18-20.
- [13] 谭太昌, 王智斌. 乙型肝炎病毒pre-S1-Ag、pre-S2-Ag、HBV-DNA、HBV-M的临床比较[J]. 淮海医药,2007,25:103-105.
- [14] 陈芳建, 胡雅国, 陆军, 等. 乙型肝炎患者血清HBV-DNA与病毒复制标志物相关性探讨[J]. 浙江预防医学,2005,17:20-21.
- [15] Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid[J]. Virus Res,2004,106:199-209.

收稿日期: 2010-10-13

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》为中华医学会主办的感染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感染病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大感染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感染病的病原学、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、基础研究、临床研究、继续教育园地、经验交流、病例报告、疑难病例分析、综述、临床病例荟萃、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

(1) 继续教育园地(视频);

(2) 临床病例荟萃(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,反映我国感染病临床和科研工作的重大进展,促进国内外感染病学学术交流。

目前,杂志的采编系统已经开通,网址为<http://www.j-ditan.com>,欢迎您点击。您只需简单登陆,即可免费下载期刊的PDF版文章和视频讲座。

本杂志为季刊,16开,64页,逢季中月15日出版。每期定价28元,全年定价112元。编辑部常年办理邮购,邮发代号:80-729,欢迎订阅。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编:100015

电话:010-84322058

传真:010-84322059

Email: editor.ditan@gmail.com网址: <http://www.j-ditan.com>