

3 讨论

国外学者于1979年就已经完成HBV基因组的克隆化研究,并证实前S1抗原第21~47位氨基酸之间的区域可以作为HBV进入肝细胞内的受体^[6],只要该区域的片段完整,乙肝病毒就具有传染性。随着对前S1抗原的深入研究,发现其在乙肝发病机制、乙肝病毒感染及复制等方面也有很重要的作用,因此前S1抗原对乙型肝炎的临床辅助诊断具有越来越重要的临床意义^[7]。

从研究的248例乙肝患者血清学标志物之间的关系发现:(1)乙肝患者HBV-DNA阳性时,前S1抗原的阳性率(83.9%)高于HBeAg的阳性率(53.5%)。前S1抗原与HBV-DNA存在关联性(相关系数 $r=0.586$),HBV-DNA与HBeAg也存在关联性(相关系数 $r=0.459$),故前S1抗原较HBeAg与HBV-DNA有更好的相关性,与文献^[8-9]报道一致。(2)前S1抗原和HBeAg阳性检出率与HBV-DNA阳性高度符合,当HBV-DNA拷贝数小于 10^7 时,前S1抗原的检测阳性率比HBeAg阳性率高;当HBD-DNA拷贝数大于 10^7 时,HBeAg阳性率明显高于前S1抗原阳性率,可能与检测方法及仪器不同有关,如采用ELISA检测乙肝表面标志物,当样本中的标志物浓度过高时,会因为钩状效应(Hook)现象出现假阴性^[10]。(3)以HBV-DNA拷贝数的对数值大于3作为HBV复制的标准,Pre-S1-Ag的诊断灵敏度优于HBeAg,而Pre-S1-Ag的特异性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比与HBeAg相差不大,说明Pre-S1-Ag的诊断效能与HBeAg相仿;但Pre-S1-Ag的Youden指数明显比HBeAg大,Youden指数表示筛检指标发现真正的患者与非患者的总能力,指数越大说明筛检指标的效果越好,真实性越大,表明Pre-S1-Ag在反应HBV复制的诊断方面比HBeAg具有更好的临床价值。

本研究也显示在HBeAg阴性组中,有部分患者的HBV-DNA阳性,这说明HBeAg阴转时,HBV也存在复制。已有学者研究证实HBV前C区终止密码子第1896位氨基酸发生G-A突变或基础核心启动子区(Basal core promoter, BCP)第1762、1764位氨基酸分别发生A-T、G-A突变,会减少或停止HBeAg的分泌,但不影响病毒的复制;该突变也预示着血清学的HBeAg阳性转为抗-HBe阳性的开始,从而使病毒逃

避了机体的免疫清除,使患者病情进一步加重^[11-12]。据报道大多数患者都会出现前C区或BCP基因突变,HBeAg阴转而病毒大量复制的情况^[13]。进一步说明前S1抗原在HBV-DNA阳性而HBeAg阴性时,可以较准确反映病毒在体内的复制,可以作为HBV-DNA检测的有效补充。

综上所述,血清Pre-S1抗原与HBV-DNA、HBeAg存在着密切关系,能作为传统乙型肝炎血清学标志物的有益补充。由于HBV前C区或基础核心启动子区变异性强,联合检测Pre-S1抗原、HBV-DNA及HBeAg能更全面地反映患者体内HBV的感染和复制情况。

参考文献

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity [J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] Yang T, Wu MC. Discrimination against hepatitis B carriers in China [J]. *Lancet*, 2011, 378(9796): 1059-1059.
- [3] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009 [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661-662.
- [4] Park H, Lee JM, Seo JH, et al. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAg-negative carriers [J]. *Liver Int*, 2012, 32(5): 796-802.
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 2010年版《中国慢性乙型肝炎防治指南》[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(1): 1-16.
- [6] 窦亚玲, 李永哲, 刘志肖, 等. 乙型肝炎病毒前S1抗原检测的临床价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29(8): 714-716.
- [7] 郑闽林, 陈洁, 周维英, 等. 乙型肝炎病毒前S1蛋白的检测及临床意义[J]. *实用肝脏病杂志*, 2010, 13(2): 93-94.
- [8] 叶芳丽, 张平安, 祝成亮. 乙型肝炎患者Pre-S1、Pre-S2抗原与HBV-DNA的相关性分析[J]. *海南医学*, 2013, 24(3): 384-385.
- [9] 毛佳, 王锦绣, 王艳, 等. 检测乙型肝炎病毒前S1抗原的临床价值[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2014, 28(6): 455-457.
- [10] 毛远丽. HBV血清标志物实验室检测的临床意义[J]. *中华检验医学杂志*, 2010, 33(4): 382-384.
- [11] Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(24): 7644-7652.
- [12] Fujiko M, Chalid MT, Turyadi, et al. Chronic Hepatitis B in pregnant women: Is HBsAg quantification useful for viral load prediction? [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 9712(15): 262-263.
- [13] Tu H, Xiong SD, Trepo C, et al. Frequency of hepatitis B virus e-minus mutants varies among patients from different areas of China [J]. *J Med Virol*, 1997, 51(2): 85-89.

(收稿日期:2015-11-19)