

HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 大量输血后其血清标志物变化研究*

徐少华¹, 赵 静¹, 朱 琳¹, 杨 涛¹, 谢晓霞¹, 黄江华¹, 应 军¹, 郑崛村²

(1. 四川省三台县人民医院检验科, 四川绵阳 621100; 2. 成都医学院检验医学院, 成都 610083)

摘要:目的 研究 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者接受输血治疗后其血清标志物的变化情况。方法 收集 2015 年 1 月 1 日~2016 年 1 月 1 日在四川省川北医学院附属三台县人民医院曾在 24 h 内接受大量输血治疗的 CHB 患者 26 例, 分别测定治疗前后患者血清中 HBV 浓度和 HBV-DNA 载量, 对比治疗前后 HBV 和 HBV-DNA 的变化。结果 治疗后第 1 天患者 HBsAg, 抗-HBs 和抗-HBc 浓度相较治疗前差异有统计学意义($t=2.681, 4.753, 5.116$, 均 $P<0.01$); 治疗后第 3 天患者 HBsAg, 抗-HBs 和抗-HBc 浓度相较治疗前依旧存在差异($t=1.681, 2.209, 3.118$, 均 $P<0.05$); 治疗后第 7 天相较治疗前患者仅抗-HBc 浓度存在差异($t=2.463, P<0.05$); 患者 HBeAg 和 HBV-DNA 输血前后相比差异无统计学意义($t=0\sim1.132$, 均 $P>0.05$); 输血治疗后, HBsAg 浓度在第 5 天浓度为 0.17 ± 0.03 IU/ml, 达到最低值, 第 7 天浓度上升为 387.50 ± 31.89 IU/ml, 达到最高值; HBsAb 浓度逐渐下降, 第 7 天浓度为 1.51 ± 5.98 mIU/mmol 达到最低; HBeAg, HBeAb 和 HBcAb 的浓度没有明显的变化。结论 HBeAg 阳性 CHB 患者进行大量输血治疗后, 短期内 HBsAg, 抗-HBs 和抗-HBc 可出现改变, HBeAg 和 HBV-DNA 不受输血治疗的影响。

关键词:乙型肝炎病毒; 乙肝病毒血清标志物; 输血治疗

中图分类号: R512.62; R457.1 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)06-147-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.043

Changes of Serum Markers in Patients with HBeAg Positive Chronic Hepatitis B after Massive Blood Transfusion

XU Shao-hua¹, ZHAO Jing¹, ZHU Lin¹, YANG Tao¹, XIE Xiao-xia¹,

HUANG Jiang-hua¹, YING Jun¹, ZHENG Jue-cun² (1. Department of

Clinical Laboratory, the People's Hospital of Santai County, Sichuan Mianyang 621100,

China; 2. Department of Laboratory Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610083, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of HBV markers in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B(CHB) after a large number of blood transfusion treatment. **Methods** 26 patients with chronic HBV that were treated massive blood transfusion in 24h were collected from Jan 1, 2015 to Jan 1, 2016. The HBV serum markers and HBV-DNA were measured and compared before and after treatment. **Results** The HBsAg, anti-HBs and anti-HBc concentration in first day after treatment were different compared with before treatment ($t=2.681, 4.753$ and 5.116 , all $P<0.01$). The HBsAg, anti-HBs and anti-HBc concentration in third day after treatment exist differences compared with before treatment ($t=1.681, 2.209$ and 3.118 , all $P<0.05$). The difference still exist in the seventh day after treatment compared with before treatment with only anti-HBc concentration ($t=2.463, P<0.05$). There was not difference of HBeAg and HBV-DNA before and after blood transfusion in patients ($t=0\sim1.132, P>0.05$). After transfusion the concentration of HBsAg in the fifth day was the lowest concentration as 0.17 ± 0.03 IU/ml, the seventh day rose to 387.50 ± 31.89 IU/ml, reaching the highest value, and the concentration of HBsAb decreased gradually to minimum at the seventh day that was 1.51 ± 5.98 mIU/mmol, and the concentrations of HBeAg, HBeAb and HBcAb had no obvious change. **Conclusion** The HBsAg, anti-HBs and anti-HBc could be changed in patients with HBeAg positive CHB after massive transfusion therapy in short term. HBeAg and HBV-DNA were not affected by transfusion therapy.

Keywords: hepatitis B virus(HBV), HBV markers, transfusion

国家分级诊疗制度逐步实施, 旨在实现基层首诊和双向转诊。但目前由于检验结果共享、互认等标准和制度的缺少, 对需要进行输血、手术等特殊治疗的转诊患者仍将再次进行血清病毒标志物检查^[1]。本研究通过比较慢性乙型肝炎(chronic

hepatitis B, CHB)患者输血治疗前后血清病毒标志物浓度变化, 探索乙肝血清标志物的表达模式在输血前后短期内的变化规律, 提醒临床对输血患者乙肝标志物模式变化的重视。

1 材料和方法

* 作者简介: 徐少华(1982—), 男, 学士, 主管技师, 主要从事临床基础检验研究, E-mail: eessee@163.com。

通讯作者: 应 军, 副主任技师, E-mail: tab969@163.com。

郑崛村, 教授, 博士生导师, E-mail: eehhee@163.com。

1.1 研究对象 选择2015年1月1日~2016年1月1日在四川省川北医学院附属三台县人民医院就诊的HBsAg, HBeAg阳性的CHB患者26例,患者在24 h内进行过大量输血治疗,输入血浆量 $>1\ 600\text{ ml}$,其中男性19例,女性7例,年龄在38~56岁,平均年龄为 47 ± 8.1 岁,诊断标准均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010)》^[2]及《病毒性肝炎防治方案(2015)》标准^[3],输血治疗前均无血液系统疾病史及家族史。同时收集输血治疗用血样本共107份。

1.2 试剂和仪器 患者血清测定均采集患者静脉血3 ml,用肝素抗凝,标本无溶血或脂血,乙肝标志物检测采用Sysmex HISCL-5000全自动化学发光免疫分析仪进行检测,使用原装进口配套试剂^[4];HBV-DNA采用杭州博日科技有限公司生产的Line-Gene荧光定量PCR检测系统和上海安亭GL-20G-II高速冷冻离心机,HBV-DNA试剂为上海之江基因诊断试剂。严格按说明书操作,仪器均按规定校正,每次测试前采用原装配套质控品进行质控。

1.3 方法 检测26例HBeAg阳性的CHB患者输血治疗前血清标本和107份供血者血浆样本的乙肝血清标志物包括HBsAg,抗-HBs, HBeAg,抗-HBe,抗-HBc,并测定HBV-DNA;并在患者接受输血治疗后第1天、第3天、第5天和第7天,分别检测患者乙肝血清标志物和HBV-DNA。

1.4 统计学分析 采用SPSS13.0软件进行统计学分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,差异比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 输血前患者与供血样本乙肝标志物和HBV-DNA比较 见表1。输血治疗前,患者乙肝标志物HBsAg,抗-HBs, HBeAg,抗-HBe,抗-HBc和HBV-DNA均为乙型肝炎患者典型表现,供者血清各项指标均正常,且各项指标患者与供血者相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 输血后患者输血前后乙肝标志物和HBV-DNA比较 见表2。输血治疗结束后,第1天患者HBsAg,抗-HBs和抗-HBc浓度均值有所增加,与输血前相比差异均有统计学意义($t=2.681, 4.753$ 和 5.116 ,均 $P<0.01$);第3天HBsAg,抗-HBs和抗-HBc浓度均值均有所下降,与输血前相比差异均有统计学意义($t=1.681, 2.209$ 和 3.118 ,均 $P<0.05$);第7天患者HBsAg,抗-HBs均值基本恢复正常,与输血前相比,差异无统计学意义($t=1.231$ 和 0.921 ,均 $P>0.05$),抗-HBc浓度与输血前相比差异仍具有统计学意义($t=2.463, P<0.05$);HBeAg和HBV-DNA与输血前后相比差异无统计学意义($t=0\sim 1.132, P>0.05$)。

表1 输血前患者与供血样本乙肝标志物和HBV-DNA比较($\bar{x}\pm s$)

项目	单位	患者($n=26$)	供血者($n=107$)	P值
HBsAg	IU/ml	217.42 ± 45.82	<0.01	0.001
抗-HBs	mIU/ml	0.10 ± 0.02	328.32 ± 63.19	0.001
HBeAg	C.O.I	31.32 ± 6.12	0.81 ± 0.81	0.003
抗-HBe	Inh%	0.93 ± 0.15	2.44 ± 1.61	0.017
抗-HBc	C.O.I	51.06 ± 9.28	7.34 ± 2.68	0.001
HBV-DNA	copies/ml	$>10^6$	$<10^3$	0.001

表2

输血后患者输血前后乙肝标志物和HBV-DNA比较

项目	单位	输血前	第1天	第3天	第5天	第7天
HBsAg	IU/ml	217.42 ± 45.82	227.64 ± 31.40	49.14 ± 9.71	0.17 ± 0.03	287.50 ± 31.89
抗-HBs	mIU/ml	0.10 ± 0.02	445.78 ± 10.39	181.93 ± 7.06	143.48 ± 6.27	1.51 ± 5.98
HBeAg	C.O.I	31.32 ± 6.12	35.62 ± 4.83	39.47 ± 5.11	41.15 ± 4.98	37.24 ± 3.42
抗-HBe	Inh%	0.93 ± 0.15	9.44 ± 4.71	8.39 ± 2.83	9.89 ± 1.45	9.03 ± 0.90
抗-HBc	C.O.I	51.06 ± 9.28	66.83 ± 4.62	69.78 ± 7.94	60.89 ± 6.45	69.03 ± 1.89
HBV-DNA	copies/ml	$>10^6$	$>10^6$	$>10^6$	$>10^6$	$>10^6$

2.3 输血前后乙肝标志物各项值的变化趋势 对输血治疗前、输血治疗后第1天、第3天、第5天、第7天共5次检测结果整理分析后发现,随着输血治疗结束时间的延长,HBsAg浓度逐渐降低,在第5天浓度为 $0.17\pm 0.03\text{ IU/ml}$,达到最低值,而第7天浓度为 $287.50\pm 31.89\text{ IU/ml}$,浓度快速上升,达到最高值;抗-HBs浓度则随着治疗结束时间的延长,逐渐降低,第7天浓度为 $1.51\pm 5.98\text{ mIU/ml}$;HBeAg,抗-HBe和抗-HBc在检测过程中,浓

度没有明显的变化,具体变化趋势见图1。

3 讨论 目前国内HBeAg阳性患者占输血总人数的11.81%^[5],本次实验也得到了相似的结果。供血者血浆中的抗体,如抗-HBs,抗-HBe和抗-HBc在输血治疗时进入患者体内,使得患者乙肝标志物模式发生改变。同时外源的抗原抗体可能与患者自身的抗原抗体发生特异性反应^[6,7]不断地被消耗,随着抗原抗体浓度的消耗,患者乙肝标志物模式将可能发生第二次随之变化。但外源的抗

原抗体不会再次增长,患者体内自身的抗原抗体则可以不断补充,在一段时间后最终患者的乙肝标志物模式将趋近于输血治疗前的模式。

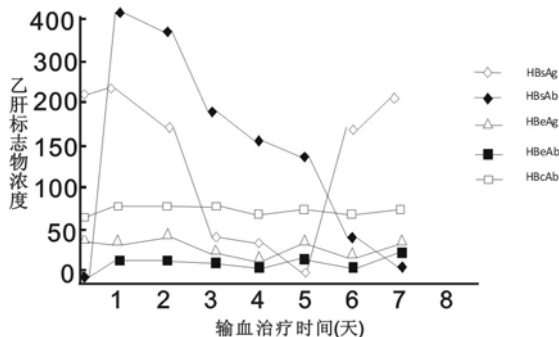


图1 输血前后乙肝标志物各项值的变化趋势

研究对输血前后乙肝标志物表达模式比较发现,患者从原来 HBsAg, HBeAg 和抗-HBc 阳性的“大三阳”,转变成为单项 HBeAg 阳性的罕见模式。HBsAg 浓度在输血后首先缓慢降低,第3天迅速降低,第5天达到最低值($0.17 \pm 0.03 \text{ IU/ml}$),第6天开始迅速升高,并在第7天恢复到输血前水平($387.50 \pm 31.89 \text{ IU/ml}$)。患者体内的 HBsAg 在肝细胞内合成并大量释放入血液,其浓度恒定^[8],外源的抗-HBs 通过输血在短时间内大量、快速进入血液循环,出现血液内抗-HBs 过量,抗原抗体结合物生成缓慢,即前带现象^[9]。随着血管内抗-HBs 不断消耗,而 HBsAg 可以通过体液循环补充到血液,在第3天抗原与抗体浓度达到最适比,在此阶段复合物形成快而多,形成抗原抗体反应等价带。输血后第6天 HBsAg 开始增加,抗-HBs 快速减低,是由于抗-HBs 几乎被完全消耗,而 HBsAg 在循环不断补充,最终 HBsAg 重新恢复输血前水平。可见 HBsAg 浓度变化是由于外源的抗-HBs 与患者体内的 HBsAg 反应消耗自身 HBsAg 造成。

HBeAg, 抗-HBe 浓度未出现类似 HBsAg 的明显变化。通过输血获得的抗-HBe 并未与患者自体产生的 HBeAg 发生特异性抗原抗体反应,俸家富等^[10]研究认为, HBeAg 是乙肝病毒内核的一种主要结构蛋白,它的一级结构与乙肝核心抗原(HBcAg)基本相同。不同人群体内病毒内核主要结构蛋白存在差异,造成抗原和抗体分别由不同的病毒编码合成,不相互匹配,故通过输血进入的抗-HBe 不能中和患者自身 HBeAg, 表明外源性 HBeAg, 抗-HBe 对患者体内 HBeAg, 抗-HBe 的浓度影响不明显,这与本次实验结果相符合。

乙肝病毒 DNA 在输血前后没有明显变化,戴小波等^[11]研究表明乙肝血清标志物不能反映和量

化乙肝病毒在体内复制。HBsAg 和抗-HBs 浓度的高低与 HBV-DNA 载量无相关性,与何紫琪等^[12]在乙型肝炎病毒逆转录与 HBsAg, HBeAg 的相关性研究结果相同,表明乙肝血清标志物非乙肝病毒的传染物质和致病物,其变化不能改变人体内病毒的复制和致病情况,本次实验得到了相同的结果。

综上所述,输血治疗可引起 HBeAg 阳性 CHB 患者的乙肝血清标志物模式发生变化。临床医生如果未对 CHB 患者输血前的乙肝血清标志物检测,则可能被输血后乙肝血清标志物模式短期内的改变所误导;转诊患者进行输血前后乙肝血清标志物检测,能帮助医生更好地了解患者病情避免误诊,对减少或避免医院感染和医疗纠纷发生至关重要。

参考文献:

- [1] 张慧林,成昌慧,马效恩. 分级诊疗制度的现状分析及对策思考[J]. 中国医院管理, 2015, 36(11): 8-9.
Zhang HL, Cheng CH, Ma XE. Status quo analysis and countermeasures thinking of health care grading system[J]. Chinese Hospital Management, 2015, 36(11): 8-9.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(2): 65-80.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version) [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2011, 29(2): 65-80.
- [3] 中华医学会肝病学分会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B in infectious diseases branch [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2015, 13(12): 881-891.
- [4] 谢思, 张卫云, 陈建芸, 等. HISCL-5000 高敏发光全自动免疫分析仪检测感染性指标的床性能评价研究进展[J]. 生物技术通讯, 2016, 27(1): 142-146.
Xie S, Zhang WY, Chen JY, et al. Advances in clinical performance evaluation of automated immunoassay system HISCL-5000 to detect infectious index [J]. Letters in Biotechnology, 2016, 27(1): 142-146.
- [5] 大量输血现状调研协作组. 大量输血指导方案[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(7): 617-621.
A Large Number of Transfusion Status Quo Investigation Collaboration Group. A large number of blood transfusion guidelines [J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2012, 25(7): 617-621.
- [6] Wu Y, Sato H, Suzuki T, et al. Involvement of c-Myc in the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells induced by bHLH transcription factor DEC2 [J]. Int J Mol Med, 2015, 35(3): 815-820.
- [7] 叶贤林, 李彤, 孙淑君, 等. 核心抗体阳性合格献血者隐匿性乙肝病毒感染分子生物学特性及追踪结果的研究[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(9): 890-894.

- Ye XL, Li T, Sun SJ, et al. Characterization and follow-up study of occult hepatitis B virus infection in anti-HBC positive blood donors [J]. Chin J Blood Transfusion, 2016, 29(9): 890-894.
- [8] 王 菲, 许爱玲, 辛霞霞, 等. 乙型肝炎患者血清 HBeAg 和抗-HBe 与 HBV DNA 定量的关系 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 534-536.
- Wang F, Xu AL, Xin XX, et al. Relationship between E system of hepatitis B and HBV DNA quantification [J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(4): 534-536.
- [9] 邓 兰. CHB 患者血清 HBeAg 水平与肝脏炎症活动度及纤维化分级的关系研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(17): 63-66.
- Deng L. Study on the relationship between serum HBeAg levels and liver inflammation activity and fibrosis grading in patients with CHB [J]. Journal of Clinical Medicine in Practical, 2016, 20(17): 63-66.
- [10] 俸家富, 黄文芳. 现代临床检验诊断大全 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2013: 326-332.
- Feng JF, Huang WF. Modern clinical laboratory diagnostic manual [M]. Chengdu: Sichuan Science and Technology Press, 2013: 326-332.
- [11] 戴小波, 唐文志. 慢性乙型肝炎患者 HBsAg, HBeAg 及 HBV-DNA 定量结果的临床意义与相关性分析 [J]. 中国输血杂志, 2015, 28(12): 1498-1502.
- Dai XB, Tang WZ. Correlation and clinical significance between the quantitative results of HBsAg, HBeAg, HBV-DNA in chronic hepatitis B patients [J]. Chinese Journal of Blood Transfusion, 2015, 28(12): 1498-1502.
- [12] 何紫琪, 李从荣, 尹 路. 乙型肝炎病毒逆转录酶基因突变的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 83-86.
- He ZQ, Li CR, Yin L. Clinical significance of reverse transcriptase gene mutation in the hepatitis B virus [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4): 83-86.

收稿日期: 2016-10-31

修回日期: 2017-10-30

(上接 146 页)是高龄妇女身体免疫功能开始降低, 女性激素水平下降, 对病毒的感染清除能力降低所致。

宫颈癌发生的最主要原因是高危型 HPV 的持续感染^[10,11], HPV 的筛查是预防宫颈癌的关键, 对不同地区 HPV 数据进行了整理和分析, 可为当地 HPV 感染的检测和预防提供参考。

参考文献:

- [1] 吴韶清, 廖 灿, 黄以宁, 等. 广州地区 6 493 例女性生殖道人乳头状瘤病毒检测结果分析 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(6): 453-456.
- Wu SQ, Liao C, Huang YN, et al. Analysis of detection of human papilloma virus in 6 493 cases in Guangzhou [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2011, 27(6): 453-456.
- [2] 庞小芬, 王佳丽, 石丹丽, 等. 人乳头瘤病毒不同亚型感染与宫颈病变程度关系研究 [J]. 广西医学杂志, 2016, 38(10): 1430-1433.
- Pang XF, Wang JL, Shi DL, et al. A study on the relationship between degree of cervical lesions and infection by different hypotypes of HPV [J]. Guangxi Medical Journal, 2016, 38(10): 1430-1433.
- [3] 洗海燕, 袁琰芹, 高慧芳, 等. 广州市番禺区 9 989 例适龄妇女宫颈癌人乳头瘤病毒筛查结果分析 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(30): 5148-5150.
- Xian HY, Yuan AQ, Gao HF, et al. Analysis on screening results of human papillomavirus in 9 989 cervical cancer women of the right age in Panyu district, Guangzhou [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2015, 30(30): 5148-5150.
- [4] 王 燕, 吴珍珍, 周庆云. 甘肃省妇女宫颈 HPV 感染的流行病学特征 [J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(36): 5371-5373.
- Wang Y, Wu ZZ, Zhou QY. Epidemiological characteristics of cervical human papillomavirus infection among women in Gansu [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2010, 25(36): 5371-5373.
- [5] 李 军, 王一羽, 田小飞, 等. 陕西省不同年龄段妇女人乳头状瘤病毒感染现状及亚型分布 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2015, 42(5): 297-300.
- Li J, Wang YY, Tian XF, et al. Analysis of human papillomavirus infection and subtypes in different age stages woman cases in Shaanxi province [J]. Inter J Epidemiol Infect Dis, 2015, 42(5): 297-300.
- [6] 原 荣, 李 军, 王一羽, 等. 陕西省榆林地区和商洛地区 HPV 感染及亚型分布对比研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(6): 48-50, 54.
- Yuan R, Li J, Wang YY, et al. Study on HPV infection rate and hypotype distribution between Yulin and Shangluo area in Shaanxi province [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(6): 48-50, 54.
- [7] 原 荣, 李 军, 南 星, 等. 陕西省安康和延安两地区妇女 HPV 感染及型别分布对比研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 64-66.
- Yuan R, Li J, Nan X, et al. Comparative study on HPV infection and hypotype distribution between Ankang and Yan'an area of Shaanxi province [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2): 64-66.
- [8] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis [J]. Br J Cancer, 2003, 88(1): 63-73.
- [9] 王 鹤, 于继云, 李 力, 等. 广西宫颈癌患者 HPV 感染情况的分子流行病学调查 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(24): 2070-2074.
- Wang H, Yu JY, Li L, et al. Molecular epidemiology investigation on Guangxi cervical cancer patients with human papillomavirus infection [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 39(24): 2070-2074.
- [10] Ho GY, Burk RD, Klein S, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia [J]. J Natl Cancer Inst, 1995, 87(18): 1365-1371.
- [11] 张敏鸽, 刘明晖. 高危 HPV 与宫颈癌发生的相关性 [J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(6): 670-672.
- Zhang MG, Liu MH. The co-relationship between high-risk HPV subtypes with cervical cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2012, 27(6): 670-672.

收稿日期: 2017-08-03

修回日期: 2017-10-14