

# 不同基因型 HCV 感染患者血清 Lp(a)水平检测分析\*

周晓艳,李 越,何 谦,姬 婧,刘佳丽,薛 丽,杨锐华

(西安交通大学第二附属医院检验科,西安 710004)

**摘要:**目的 探讨丙型肝炎病毒感染患者不同基因型与血清脂蛋白(a)水平的相关性。方法 收集2016年6月~2017年6月在西安交通大学医学院第二附属医院就诊的105例HCV感染患者(男性59例,女性46例,平均年龄 $43.4 \pm 19.8$ 岁)血清及同期健康对照患者30例血清标本和临床相关诊断资料,采用PCR-反向点杂交法检测HCV基因型分型,采用贝克曼AU5800全自动生化分析仪对其血清Lp(a)水平进行检测,两样本均数的比较采用 $t$ 检验,多样本均数比较采用单因素方差分析。结果 在105例HCV感染患者中共检出5种亚型,其中1b基因型31例,2a基因型30例,3a基因型19例,3b基因型12例,6a基因型13例;HCV感染组的血清Lp(a)水平( $10.87 \pm 6.21$  mg/L)低于对照组( $21.51 \pm 12.99$  mg/L),差异有统计学意义( $t=6.281, P<0.0001$ );3b,6a,2a,3a和1b五个基因型HCV感染患者的Lp(a)水平分别为 $12.51 \pm 6.11, 9.75 \pm 5.73, 12.28 \pm 7.63, 9.22 \pm 4.47$ 和 $10.37 \pm 5.75$  mg/L,均低于健康对照组,差异有统计学意义( $t=2.288 \sim 4.355$ , 均 $P<0.05$ );各个基因型之间Lp(a)水平差异无统计学意义( $F=1.091, P=0.3654$ )。结论 与健康对照组相比,HCV感染能降低Lp(a)血清水平,且其在血清中表达水平与丙型肝炎的基因型不相关。

**关键词:**脂蛋白a;丙型肝炎病毒;基因型

中图分类号:R512.63;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)01-049-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.01.012

## Analysis of Serum Lp(a) Levels in Patients with Different Genotypes of HCV Infection

ZHOU Xiao-yan, LI Yue, HE Qian, JI Jing, LIU Jia-li, XUE li, YANG Rui-hua

(Department of Clinical Laboratory,

the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate whether serum Lp(a) level was related to the different genotypes of hepatitis C virus. **Methods** The serum and corresponding clinical data of 105 patients (male: 59, female: 46; average age:  $43.4 \pm 19.8$ ) infected HCV and 30 healthy controls in the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from June 2016 to June 2017 were collected. HCV genotypes was detected by PCR-reverse point hybridization, all Lp(a) levels of serum were detected by using automatic biochemical analyzer AU5800 of Beckman. The comparison of the mean of the two samples was applied with  $t$ -test, analysis of variance was applied to compare among samples. **Results** There were 5 genotypes found in 105 patients, including 31 patients with genotype 1b of HCV infection, 30 patients with genotype 2a infection, 19 patients with genotype 3a infection, 12 patients with genotype 3b infection, 13 patients with genotype 6a infection. The serum levels of Lp(a) in patients infected with HCV ( $10.87 \pm 6.21$  mg/L) were significantly lower than that of healthy controls ( $21.51 \pm 12.99$  mg/L), the difference was statistically significant ( $t=6.281, P<0.0001$ ), meanwhile, the level of each genotype (3b, 6a, 2a, 3a and 1b was  $12.51 \pm 6.11, 9.75 \pm 5.73, 12.28 \pm 7.63, 9.22 \pm 4.47$  and  $10.37 \pm 5.75$  mg/L, respectively) was lower than that of healthy controls, respectively ( $t=4.355, 3.356, 3.965, 2.288$  and  $3.119$ , all  $P<0.05$ ), and the difference among genotypes was no statistically significant ( $F=1.091, P=0.3654$ ). **Conclusion** Compared with healthy controls, HCV could reduce the expression of serum Lp(a), but the serum Lp(a) levels were not associated with the genotypes of HCV.

**Keywords:** lipoprotein(a); HCV; genotypes

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)属人类黄病毒属,是单股正链RNA病毒。HCV感染使肝细胞持续性损伤,肝脏代偿功能紊乱,同时HCV感染与脂肪肝变性、肝硬化和肝癌等密切相关,在全球范围内严重危害人类的健康。肝脏损伤严重影响脂代谢<sup>[1]</sup>,大量研究表明脂代谢异常在心

血管疾病以及动脉粥样硬化斑块形成过程中起到了重要的作用,脂蛋白在HCV侵入人类肝细胞的过程中起到促进作用<sup>[2]</sup>,故HCV感染可以间接的促进心血管疾病。脂蛋白a[lipoprotein(a), Lp(a)]是脂蛋白家族中一种特殊而又独立的脂蛋白,同样与冠心病及动脉粥样硬化密切相关,具体作用

\* 作者简介:周晓艳(1990—),女,硕士研究生,从事临床生化和免疫学研究, E-mail: xiaoyanzhou10@163.com。

通讯作者:何 谦(1971—),女,博士,主任技师,从事临床生化和免疫学研究, E-mail: qianh0511@163.com。

机制报道较少。在近年来,有学者观察到急性慢性HBV感染患者血清Lp(a)水平均降低<sup>[3]</sup>,并且在急性肝炎恢复期又升高。目前对于HCV感染患者多采用干扰素治疗,但Lp(a)对药物作用的不敏感使其血清水平难以降低,并且不同基因型对其治疗效果迥异。故本研究以Lp(a)作为治疗HCV感染的靶点,首次研究各基因型HCV感染患者与血清Lp(a)水平的关系,拟对HCV不同基因型感染患者的治疗及预后进行评估。

## 1 材料与方法

1.1 临床资料 105例丙型肝炎患者(实验组)来源于2016年6月~2017年6月就诊于西安交通大学医学院第二附属医院的患者(根据2000年《病毒性肝炎防治方案》诊断标准<sup>[4]</sup>),男性59例,女性46例,平均年龄 $43.4 \pm 19.8$ 岁。对照组为同期体检健康正常者30例,男性17例,女性13例,平均年龄 $40.6 \pm 12.7$ 岁。实验组和对照组排除标准:无心、脑、肾等重要器官疾病。血清采集前所有病例均未接受干扰素等治疗,实验中所有对象均签订知情同意书。

## 1.2 方法

1.2.1 HCV基因分型:采用PCR-反向点杂交,对105例HCV感染患者进行基因分型检测,HCV基因分型检测试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司提供。

1.2.2 Lp(a)检测:真空采血管法抽取实验组和对照组患者清晨空腹静脉血3ml,离心后吸取上层血清,上机进行Lp(a)检测并记录检测值。分析仪器为贝克曼(美国贝克曼库尔特公司)AU5800全自动生化分析仪,脂蛋白a检测试剂盒由英国朗道公司(原理:免疫比浊法)提供。

1.3 统计学分析 所有实验数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用SPSS19.0软件进行数据统计学分析。两样本均数的比较采用 $t$ 检验,多样本均数比较采用单因素方差分析,以 $\alpha < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HCV感染患者基因分型 HCV感染患者基因分型:1b基因型31例,2a基因型30例,3a基因型19例,3b基因型12例,6a基因型13例。两组研究对象在性别构成比和年龄间的比较差异无统计学意义( $t=0.7317$ ,  $P=0.4657$ )。

2.2 HCV感染实验组与健康对照组血清中Lp(a)浓度比较 HCV感染实验组( $10.87 \pm 6.21$  mg/L)与健康对照组( $21.51 \pm 12.99$  mg/L)血清中Lp(a)浓度相比较显著降低,差异有统计学意义( $t=6.281$ ,  $P<0.0001$ )。

2.3 HCV各基因型血清中Lp(a)浓度与对照组比较及各基因型间Lp(a)浓度比较 见表1。各基因型HCV感染患者血清中Lp(a)浓度与健康对照组浓度均低于对照组,差异有统计学意义( $t=2.888 \sim 4.355$ , 均 $P<0.05$ ),5组基因型间Lp(a)浓度比较差异无统计学意义( $F=1.091$ ,  $P=0.3654$ )。

表1 各基因型HCV感染患者与正常对照组及各基因型间血清中Lp(a)浓度比较

组别	n	Lp(a)(mg/L)	t值	P值
基因型1b组	31	$10.37 \pm 5.75$	4.355	$<0.0001$
基因型2a组	30	$12.28 \pm 7.63$	3.356	0.0014
基因型3a组	19	$9.22 \pm 4.47$	3.965	0.0002
基因型3b组	12	$12.51 \pm 6.11$	2.288	0.0275
基因型6a组	13	$9.75 \pm 5.73$	3.119	0.0033
对照组	30	$21.51 \pm 12.99$		

3 讨论 丙型肝炎病毒可经输血、静脉注射毒品、母婴、性接触等多种途径传播,其基因组为单股正链RNA病毒且易变异,HCV基因型及亚型在世界不同地区存在很大差异。据世界卫生组织估计,全球有1.7亿人感染HCV,其中我国约占40%。HCV感染迁延原因复杂,包括病毒生物学复杂性和宿主免疫功能差异性等多个方面,病毒往往难以被机体免疫有效清除,对肝脏损伤严重且易慢性化。根据Simmonds分型<sup>[5]</sup>,将HCV基因型分为1a,1b,2a,2b,3a,3b,4a,5a,6a共9型。HCV不同基因型感染引起的临床过程和干扰素治疗反应表现不同,Simmonds 2a型感染临床症状较重,有引起严重肝病倾向,但干扰素治疗效果好,1b型感染对干扰素治疗不敏感效果差。肝硬化患者中每年有1%~4%发展成为肝细胞癌,因此丙型肝炎的预防与治疗正日益受到国内外学者的关注。

肝脏在人体能量代谢中发挥重要的作用,是脂类、脂蛋白(HDL, VLDL和LDL)以及载脂蛋白(ApoA, B, C, D和E)及相关酶类合成和代谢的中心,一切与脂类相关的活动包括合成、释放、转化和分解,均与肝脏功能密切相关,HCV感染对肝脏脂代谢影响极大。脂蛋白Lp(a)作为脂蛋白中一种独特的脂蛋白,其核心部分为中性脂质和Apo B-100分子,外围包绕着亲水性的Apo(a),二者以二硫键共价连接<sup>[2,6]</sup>。最初在肝脏合成,分泌入血完成运输功能后最终又在肝脏降解,故Lp(a)高低水平可以反映肝脏的合成功能。其浓度高低由遗传因素控制,不同个体间的Lp(a)水平可相差100倍以上。由于HCV与Lp(a)在形态学与生理学上的相似性,使得HCV感染与Lp(a)紧密联系起

来,并且已有相关研究指出,HCV是通过脂蛋白(LDL,VLDL,Lp(a))或者载脂蛋白感染肝细胞<sup>[2]</sup>。Lp(a)结构又与LDL相似,使得HCV感染通过影响脂类代谢进而与心血管疾病紧密联系在一起<sup>[7]</sup>。Lp(a)还是冠心病的独立危险因素,与高血压紧密相关。相关文献报道<sup>[8]</sup>,不同程度的肝脏损伤,将导致血清Lp(a)的浓度降低,在本研究中亦发现与健康对照组相比,HCV感染所致的肝脏损伤亦导致血清Lp(a)水平的降低( $t=6.281, P<0.0001$ ),与Orito等<sup>[3]</sup>人的研究结果一致,并且各基因型与对照组相比均降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。何树光等<sup>[9]</sup>通过不同基因型HBV感染患者血清Lp(a)检测及其临床意义分析发现,A,B,C,D四个基因型HBV感染患者的Lp(a)血清中表达水平与乙型肝炎的基因型相关,而且不同基因型HBV感染患者的最终治疗转归率和治愈率不同,在HCV感染中还未见不同基因型HCV感染患者Lp(a)的相关临床报道。并且不同的HCV基因分型感染对于干扰素的治疗效果不佳,我们期待以Lp(a)作为靶标,初步探索针对不同基因型HCV感染的个性化治疗方案,从而针对性地应用抗病毒药物,为临床制定合理的治疗方案,同时预测丙型肝炎的转归和治愈率。分析结果表明,五个基因型HCV感染患者的Lp(a)均低于健康对照组(均 $P<0.05$ ),HCV可以降低Lp(a)的血清水平,但是HCV不同基因型间Lp(a)水平无差异( $F=1.091, P=0.3654$ )。

综上所述,HCV感染可以导致患者血清Lp(a)水平的降低,与已有研究结果一致,但不同基因型HCV感染患者血清Lp(a)表达水平与丙型肝炎的基因分型不相关。分析原因也可能与检测样本数过少及不同型HCV在西安地区和人群分布特征有关,下一步我们将进一步扩大样本例数并结合西安地区HCV基因分型对此进行更深入地研究,进一步确定血清Lp(a)和不同HCV基因型的关系,进而为不同HCV基因型的个体化治疗提供强有力的依据。

#### 参考文献:

[1] Fukuhara T, Ono C, Puig-Basagoiti F, et al. Roles of

lipoproteins and apolipoproteins in particle formation of hepatitis C virus[J]. Trends Microbiol, 2015, 23(10):618-629.

[2] Yamamoto S, Fukuhara T, Ono C, et al. Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus[J]. PLoS Pathog, 2016, 12(5):e1005610.

[3] Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus( HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan[J]. Hepatology, 2001, 34(3):590-594.

[4] 中华医学会传染病与寄生虫病学会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.

Chinese Society of Infectious Diseases and Parasitic Diseases of Chinese Medical Association, Branch of liver disease. Prevention and control scheme for viral hepatitis[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2000, 8(6):324-329.

[5] Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes[J]. Hepatology, 2005, 42(4):962-973.

[6] Dubé JB, Boffa MB, Hegele RA, et al. Lipoprotein(a): more interesting than ever after 50 years[J]. Curr Opin Lipidol, 2012, 23(2):133-140.

[7] 何谦,杨锐华,王琪,等.非配套脂蛋白试剂的使用性能验证[J].现代检验医学杂志,2016,31(1):125-127.

He Q, Yang RH, Wang Q, et al. Performance verification of LP(a) reagents in clinical laboratory[J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(1):125-127.

[8] Geiss HC, Ritter MM, Richter WO, et al. Low lipoprotein(a) levels during acute viral hepatitis[J]. Hepatology, 1996, 24(6):1334-1337.

[9] 何树光,谭智,朱一喜,等.不同基因型HBV感染患者血清Lp(a)检测及其临床意义分析[J].标记免疫分析与临床,2015,22(12):1251-1252,1262.

He SG, Tan Z, Zhu YX, et al. Clinical significance of serum Lp(a) in patients with different genotypes of HBV infection[J]. Labeled Immunoassays & Clinical Medicine, 2015, 22(12):1251-1252,1262.

收稿日期:2017-09-23

修回日期:2018-01-09

(上接48页)

Qiao RJ, Wang P, Kang Q, et al. Epidemiological analysis of respiratory syncytial virus in pediatric patients under 5 years in hospital with pneumonia in Baiyin district[J]. Chinese J Exp Clin Virol, 2015, 29(6):510-514.

[11] Cui GL, Zhu RN, Qian Y, et al. Genetic variation in attachment glycoprotein genes of human respiratory syncytial virus subgroups A and B in children in re-

cent five consecutive years[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e75020.

[12] Agoti CN, Mayieka LM, Otieno JR, et al. Examining strain diversity and phylogeography in relation to an unusual epidemic pattern of respiratory syncytial virus(RSV) in a long-term refugee camp in Kenya[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(1):178.

收稿日期:2017-06-10

修回日期:2017-12-15