

- [3] 赵增喜,王晶,李霞,等.体外冲击波碎石术联合经皮输尿管镜钬激光碎石术治疗老年上尿路结石患者的疗效和安全性[J].中国老年学杂志,2015,35(7):1825~1826.
- [4] 朱英,马丽萍,李斌.老年糖尿病患者并发院内感染的危险因素分析及预防措施[J].华南国防医学杂志,2015,29(5):364~366.
- [5] Popejoy M W, Long J, Huntington J A. Analysis of patients with diabetes and complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection in phase 3 trials of ceftolozane/tazobactam[J]. Bmc Infectious Diseases, 2017, 17(1):316.
- [6] 施华娟,耿和,吴宗林,等.输尿管软镜下钬激光碎石术治疗直径 $\leq 20\text{mm}$ 和 $>20\text{mm}$ 上尿路结石的疗效比较[J].现代泌尿外科杂志,2017,22(2):123~127.
- [7] 杜洲舸,汤春波,祁洪刚,等.钬激光碎石术治疗上尿路结石的疗效及肾盂内压与术后感染的临床研究[J].中国现代医生,2016,54(11):56~59.

【文章编号】1006-6233(2019)05-0820-04

## 乙肝患者血清 HBeAg 与 HBV-DNA 定量的相关性分析

蔡兴龙

(南京中医药大学附属南京医院/南京市第二医院检验科, 江苏 南京 210003)

**【摘要】目的:**研究乙型肝炎患者血清 e 抗原(HBeAg)与乙肝病毒 DNA(HBV-DNA)定量的相关性。**方法:**选取 586 例 HBsAg 阳性乙肝患者血清样本,ELISA 法检测 HBeAg,实时荧光定量 PCR 检测 HBV-DNA。**结果:**586 例患者中 HBeAg 阳性组和阴性组中 HBV-DNA 检出率分别为 86.19%和 29.46%,两者差异有统计学意义( $\chi^2=194.46, P<0.05$ );HBeAg 阳性组 HBV-DNA 含量显著高于阴性组,且随着 HBeAg 含量的增加,血清中 HBV-DNA 的载量随之增加( $F=6.67, P<0.05$ )。**结论:**HBeAg 和 HBV-DNA 两者具有一定的相关性,临床上应结合两者,可对乙肝患者 HBV 感染、复制、诊断做出更加准确的判断。

**【关键词】** 乙型肝炎; HBV-DNA; 乙型肝炎病毒 e 抗原

**【文献标识码】** A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.05.27

## Analysis on Correlation between HBeAg and HBV-DNA Levels in Patients with Hepatitis B

CAI Xinglong

(The Second Hospital of Nanjing, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Nanjing 210003, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the correlation between HBeAg and HBV-DNA levels in patients with hepatitis B. **Methods:** A total of 586 HBsAg positive serum samples were selected. The levels of the HBeAg and HBV-DNA were measured by the ELISA and fluorometric PCR, respectively. The relationship between the markers were analyzed. **Results:** Among the 586 patients, the detection rate of HBV-DNA in HBeAg positive group and negative group was 86.19% and 29.46% respectively, which showed there was significant difference ( $\chi^2=194.46, P<0.05$ ) between the HBeAg positive group and negative group. The content of HBV-DNA in the HBeAg positive group was higher than in the HBeAg negative group. With the increase of the HBeAg content, the amount of HBV-DNA in the serum also increased( $F=6.67, P<0.05$ ). **Conclusion:** The HBeAg level is positive correlation with the HBV-DNA load. Simultaneous detection of HBeAg and HBV-DNA would be clinical most desirable.

**【Key words】** Hepatitis B; HBV-DNA; Hepatitis B E antigen

乙型肝炎病毒(HBV)感染全球性分布,可能半数以上世界人口曾受感染,每年约 5 千万新感染,至少 1

百万人死亡,全球约 5% 的人慢性携带。乙型肝炎在临床上主要表现为急性、亚慢性、慢性甚至肝癌等,也

有无症状携带者。目前,基层临床上多采用 HBeAg 来反映乙型肝炎感染和复制的活跃指标,HBV-DNA 被作为观察病毒复制和血清传染性的“金标准”<sup>[1]</sup>,但近年来有研究表明,HBeAg 阴性的乙肝患者体内乙肝病毒仍具有感染复制功能<sup>[2]</sup>,血清 HBeAg 与 HBV-DNA 含量会呈现不一致的情况。为研究血清 HBeAg 与 HBV-DNA 含量的相关性,本文采用 ELISA 和实时荧光定量 PCR 对 586 例乙肝患者血清 HBeAg 和 HBV-DNA 的检测,旨在进一步分析 HBeAg 与 HBV-DNA 之间的相关性,为临床诊断和治疗提供更加可靠的实验数据。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料:**随机选取 2017 年 2 月至 2017 年 7 月来我院检测乙型肝炎免疫标志物 586 例乙肝病毒感染者,男 346 例,女 240 例,年龄在 18~65 岁(37.89±9.45),所有患者均经临床和实验室检测排除了 HAV、HCV、HEV、HDV、HIV 重叠感染,并符合中华医学会肝病学会和中华医学会感染病分会联合制定的《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 版)中的诊断标准<sup>[3]</sup>。

**1.2 HBeAg 定量检测:**采用 ELISA 法测定 HBeAg,试剂盒由英科新创(厦门)科技公司提供,操作严格按照试剂盒说明书进行。HBeAg 临界值计算方式为 CO 值=OD(阴性对照组均值)×2.1。HBeAg 定量测定采用样本临界值的比值,即 S/CO;当 S/CO<1 时,判定为阴

性。

**1.3 HBV-DNA 定量检测:**采用美国 ABI 7500 实时荧光定量 PCR 检测仪对 HBV-DNA 进行定量检测,试剂盒由湖南圣湘生物科技公司提供,严格按照试剂盒上说明进行操作。HBV-DNA 的定量检测通过采用对数值,检测下限定为 500 copies/mL,当检测结果低于 500 copies/mL 时,判定为阴性。

**1.4 统计学处理:**采用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行处理分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用两个独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,计数资料,组间比较采用  $\chi^2$  检验,HBeAg 与 HBV-DNA 的相关性采用 Spearman 相关性分析。检验标准为  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义,所有 P 值均为双侧检验的 P 值。

### 2 结果

**2.1 血清中 HBeAg 与 HBV-DNA 检测关系:**362 例 HBeAg 阳性标本中,HBV-DNA 阳性为 312 例,阳性 86.19%;在 224 例 HBeAg 阴性标本中,HBV-DNA 阳性 66 例,阳性 29.46%。且在 378 例 HBV-DNA 阳性标本中,HBeAg 阳性为 312 例,阳性 82.54%;在 208 例 HBV-DNA 阴性标本中,HBeAg 阳性为 50 例,阳性 24.04%。HBeAg 与 HBV-DNA 检测结果之间差异有统计学意义( $\chi^2=194.46, P<0.05$ ),见表 1。

表 1 HBeAg 与 HBV-DNA 检测结果分析

HBeAg	HBV-DNA+	HBV-DNA-	合计	$\chi^2$	P
+	312	50	362	194.46	<0.05
-	66	158	224		
合计	378	208	586		

**2.2 血清中 HBeAg 与 HBV-DNA 之间的相关性:**Spearman 相关性分析中,HBeAg 与 HBV-DNA 二者间呈正相关,HBeAg 阳性下,与 HBV-DNA 相关性增高(见表 2, $r=0.742, P<0.05$ )。

表 2 血清中 HBeAg 与 HBV-DNA 的相关性

	HBeAg		HBeAg 阳性	
	r	P	r	P
HBV-DNA	0.512	<0.01	0.742	0.0000

**2.3 血清中 HBeAg 含量与 HBV-DNA 定量检测的关系:**HBeAg 阳性下 HBV-DNA 含量高于 HBeAg 阴性标本,差异具有统计学意义( $t=13.91, P<0.05$ ,见表 3);HBeAg 阳性乙肝患者血清中对 HBeAg 含量进行定量水平分组,各组中 HBV-DNA 载量(见表 4),发现随着 HBeAg 含量的升高,血清中 HBV-DNA 载量的对数值也呈升高趋势,组间差异具有统计学意义( $F=6.67, P<0.05$ )。

表3 HBV-DNA含量在HBeAg阳性阴性血清中比较

HBeAg	例数	HBV-DNA含量 (Log copies/mL)
阳性	312	5.79±2.02
阴性	66	2.85±1.67*

注: \* HBeAg 阴性 HBV-DNA 含量与阳性相比,  $t = 13.91$ ,  $P < 0.05$

表4 HBeAg阳性患者HBeAg和HBV-DNA含量的相关性

HBeAg(S/CO)	例数	HBV-DNA (Log copies/mL)
1~5	31	3.28±0.31
5~10	121	5.04±0.43
10~15	147	6.38±0.39
>15	63	6.87±0.53
F		6.67
P		0.006

### 3 讨论

目前,血清学指标作为近年来诊断乙型肝炎患者最常用指标,可反映患者体内病毒的转变过程,但不能直接反映HBV在患者体内的复制情况和作为判断患者是否具有传染性的直接证据<sup>[4,5]</sup>。HBV-DNA含量是判断病毒感染、复制和诊断的直接可靠依据,是因为HBV-DNA检测常采用实时荧光定量PCR方法,灵敏度高,特异性强,即使在极低乙型肝炎病毒含量也可检测其复制情况,是确定HBV感染不同复制状态的“金标准”。HBV-DNA阳性提示HBV复制和传染,且HBV-DNA含量越高,病毒复制越活跃,传染性越强。

HBV-DNA和HBeAg是临床HBV感染检测中较为实用的血清学指标。HBeAg是HBV核心基因的一部分,在乙型肝炎病毒复制过程中由前C基因与C基因一起产生一条P25前体多肽链,再经转膜和自身消化作用,最终形成HBeAg。乙型肝炎患者的病毒复制活跃标识是外周血液内检测出e抗原(HBeAg)含量,即HBeAg阳性,病毒复制活跃,传染性强。本研究发  
现,586例HBsAg阳性乙肝患者,HBeAg阳性中HBV-DNA阳性率(86.19%)明显高于HBeAg阴性中HBV-DNA阳性率(29.46%) ( $\chi^2 = 194.46$ ,  $P < 0.05$ ),佐证了这一论断;另一方面,Spearman相关性分析发现,在

HBeAg阳性下,与HBV-DNA之间相关性增高(见表2,  $r = 0.742$ ,  $P < 0.05$ ),表明HBeAg阳性与HBV-DNA之间具有较高的一致性。此外,HBeAg阳性中HBV-DNA载量高于HBeAg阴性患者,随着HBeAg含量的增加,血清中HBV-DNA载量随之增加,即HBeAg含量能反应HBV-DNA载量,与乙型肝炎病毒复制水平有关。顾青青等<sup>[6]</sup>研究发现,HBeAg阳性患者血清谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)水平随着HBV-DNA载量的增加而显著升高;曹莉等<sup>[7]</sup>研究显示,慢性乙型肝炎患者HBeAg阳性表达率、HBV-DNA载量与ALT、AST等水平呈正相关;高继兵等<sup>[8]</sup>研究结果显示,乙型肝炎患者HBeAg和HBV-DNA同时阳性,相较于单独HBV-DNA阳性或HBeAg阳性,ALT、AST的水平更高,提示肝损伤程度与HBeAg和HBV-DNA载量呈正相关。

但HBeAg阴性并不意味着HBV复制减轻和消失。在本文研究中发现HBeAg阴性中仍有66例患者HBV-DNA阳性,说明HBeAg阴性下乙肝病毒并未停止复制,仍具有传染性。可能与HBeAg组成结构、检测方法有关。结构组成方面,HBeAg作为HBV核心基因一部分,是pre C/C基因编码的非结构性蛋白,pre C/C基因区的突变,如位点nt1762或nt1764等突变引起HBeAg表达下降或停止,使HBeAg的分泌产生异常,但对HBeAg没有影响,HBV-DNA复制仍继续<sup>[9,10]</sup>。采用实时荧光定量PCR和化学发光法免疫分析法测定患者血清中HBV-DNA和HBeAg的含量,发现HBeAg阴性组中仍有23.8%的患者HBV-DNA阳性,其原因分析可能是C基因及CP基因的变异导致HBeAg出现低水平现象;张磊<sup>[11]</sup>在研究中指出491例HBV-DNA阳性患者中有160例HBeAg阴性患者,可能与病毒变异有关,HBV前C区及C区启动子基因突变和乙肝康复后HBV低复制状态下,可检出HBeAg阴性下高拷贝HBV-DNA。检测方法灵敏性方面,HBV-DNA采用PCR方法,能检测极低含量的乙型肝炎病毒的复制,HBV基因组中发生变异会导致HBeAg检测的敏感性降低,从而出现假阴性。本研究中,HBeAg与HBV-DNA的相关系数  $r = 0.512$ , HBeAg水平低不能反映HBV复制减轻和传染性消失。故并不能单纯依据HBeAg评价HBV的复制和传染性,对乙肝患者作出诊断。

HBeAg是疾病转归的重要指标,临床上HBeAg检测经济、方便、快捷,便于在各规模医院中开展,而HBV-DNA检测对实验室要求高、实验操作相对复杂,需专业技术人员操作,一般基层医院无法开展,且价格

相对较高。在基层医院, HBeAg 在判断乙肝进展和监测治疗过程中起重要作用, 但在 HBeAg 阳性时, 应结合检测 HBV-DNA, 判断患者是否具有传染性; HBeAg 阴性时, 有条件的情况下, 应结合检测 HBV-DNA, 排除患者是否出现假阴性情况。综合测定 HBeAg 和 HBV-DNA 的血清含量, 才能较全面反映乙肝病毒在患者体内的真实情况, 为临床治疗提供更加客观、可靠的实验数据。

#### 【参考文献】

[1] 蓝紫萍, 林兵英, 周克, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg 浓度与 HBV DNA 定量及 HBeAg 滴度的关系分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(36): 5475~5477.

[2] 叶远, 罗文沈, 黄华, 等. 乙型肝炎病毒 preS1 与乙肝两对半和 HBVDNA 联合检测的临床价值分析[J]. 中国医药科学, 2015, 5(17): 146~148.

[3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 1941~1960.

[4] 吴洪秋, 张永良, 黄坚尧, 等. 乙肝血清学标志物定量和 HBV DNA 定量联合检测在乙肝病毒感染诊断中的应用[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(4): 415~418.

[5] Ferreira S D, Chach S G, Souza F F, et al. The HLA-G 14

-base pair deletion allele and the deletion/deletion genotype are associated with persistent HBe antigenemia in chronic hepatitis B infection[J]. Hum Immunol, 2017, 78(2): 166~171.

[6] 顾青青, 吴东, 颜学兵. 乙型肝炎患者病毒复制指标与乙肝标志物及肝功能的相关性检验分析[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(6): 669~672.

[7] 曹莉, 王秋平, 赵水军, 等. 乙型肝炎患者病毒复制指标与乙肝标志物及肝功能的相关性检验分析[J]. 临床误诊误治, 2018, 31(2): 83~86.

[8] 高继兵, 潘晓龙, 翁伟, 等. 137例慢性乙型肝炎患者肝功能与乙型肝炎病毒 DNA 及乙型肝炎 e 抗原相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(7): 791~792, 794.

[9] 施海燕, 李丽雅, 何浩岚, 等. HBV 前 C/C 基因启动子区变异与 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎肝纤维化程度的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 1020~1024.

[10] 孙晓红, 李淑琴, 武宇州, 等. 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎与前 C 基因及 C 基因变异关联性临床研究[J]. 河北中医, 2011, 33(9): 1424~1425.

[11] 张磊. 慢性乙肝与携带者血清 HBV DNA 载量与血清 HBeAg 的相关性分析[J]. 临床输血与检验, 2015, 17(3): 260~263.

【文章编号】1006-6233(2019)05-0823-06

## 奥氮平片联合氯丙咪嗪治疗难治性强迫症的疗效及对安全性分析

刁维东, 王金柱, 李永红

(青海省第三人民医院药房, 青海 西宁 810007)

**【摘要】目的:**分析奥氮平片联合氯丙咪嗪治疗难治性强迫症的疗效及对安全性。**方法:**选择我院 2014 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 176 例难治性强迫症患者, 按简单随机法分为对照组(n=81)及观察组(n=95), 对照组采用氯丙咪嗪治疗, 观察组在对照组基础上联合奥氮平片治疗。比较两组临床疗效, 治疗前后不同时间点耶鲁-布朗强迫量表(YBOCS)、汉密顿焦虑量表(HAMA)及汉密顿抑郁量表(HAMD)评分, 生活质量评分, 血常规, 肝肾功能, 及不良反应发生情况。**结果:**观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。治疗前, 两组 YBOCS、HAMA 及 HAMD 评分, 生活质量评分, 血常规, 肝肾功能比较无统计学差异(P>0.05); 治疗后 4 周及 8 周, 两组 YBOCS、HAMA 及 HAMD 评分均下降, 生活质量评分均上升, 观察组变化更明显, 两组 YBOCS、HAMA、HAMD 及生活质量评分在不同治疗方法、治疗时间上比较差异有统计学意义(P<0.05), 两组血常规及肝肾功能均无明显改变, 比较无统计学差异(P>0.05)。两组不良反应发生情况比较无统计学差异(P>0.05)。**结论:**奥氮平联合氯丙咪嗪对难治性强迫症的治疗有增效作用, 能够有效改善患者症状, 提高生活质量, 副反应可耐受。

**【关键词】** 难治性强迫症; 奥氮平片; 氯丙咪嗪; 安全性

【文献标识码】A 【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.05.28

## Analysis of Curative Effect and Safety of Olanzapine Tablets combined with Chlorpromizide in the treatment of Refractory