

丙型肝炎病毒核心抗原在 HBV/HCV 合并感染者血清中的检测状况及影响因素分析

曹 红, 张 卡, 许 镇, 舒 欣, 陈禄彪, 李 刚*
(中山大学附属第三医院感染科 广东 广州 510630)

摘 要:【目的】探讨丙型肝炎病毒核心抗原(HCVcAg)在乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)合并感染者血清中的检出状况,并分析其影响因素。【方法】检测 88 例慢性丙型肝炎和 62 例 HBV/HCV 合并感染患者血清 HCVcAg 和 HCV RNA,对后者血清进行 HBV DNA、HBeAg 检测,分析 HCVcAg 检出率与 HBeAg、HBV DNA 定量检测关系。【结果】88 例慢性丙型肝炎和 62 例 HBV/HCV 合并感染者血清 HCVcAg 的检出率分别是 72.7%(64/88) 和 38.7%(24/62), $\chi^2 = 17.358, P < 0.001$, HCV RNA 检出率分别是 81.8%(72/88) 和 53.2%(33/62), $\chi^2 = 20.11, P < 0.001$; 62 例 HBV/HCV 合并感染者血清中, HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性感染者 HCVcAg 检出率分别为 28.6%(12/42) 和 60%(12/20), $\chi^2 = 5.641, P = 0.011$, HCV RNA 阳性率分别为 42.9%(18/42) 和 80%(16/20), $\chi^2 = 15.452, P < 0.001$; HBV DNA 阳性和阴性时 HCVcAg 检出率分别为 39.1%(18/46) 和 37.5%(6/16), $\chi^2 = 0.013, P = 0.908$; 与单纯 HCV 感染者血清 HCVcAg 检出率 72.7%(64/88), 相比较 HBeAg 阴性合并感染者为 60%(12/20), $\chi^2 = 1.266, P = 0.261$, HBV DNA 阴性合并感染者 37.5%(6/16), $\chi^2 = 7.635, P < 0.01$ 。【结论】HBV/HCV 合并感染时 HCVcAg 检出率较低,可能是由于 HBeAg 抑制 HCV 的复制,从而减少 HCVcAg 的表达所致。

关键词: 肝炎病毒,乙型; 肝炎病毒,丙型; 合并感染; 核心抗原

中图分类号: R734

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2011)05-0679-04

Detection of Hepatitis C Virus Core Antigen in Patients with HBV/HCV Co-infection and Influencing Factors Analysis

CAO Hong, ZHANG Ka, XU Zhen, SHU Xin, CHEN Lu-biao, LI Gang*

(Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract:【Objectives】 To investigate the detection rate of HCVcAg in patients co-infected with HBV and HCV, and then to analyze the influence factors.【Methods】 HCVcAg and HCV RNA in sera were detected in 88 patients with chronic hepatitis C and 62 patients who were co-infected with HCV and HBV. At the same time, HBV DNA and HBeAg in sera were detected in 62 patients infected with HCV and HBV. Then we analyzed the correlation between HCVcAg and HBeAg / HBV DNA.【Results】 The detection rates of HCVcAg in 88 patients with chronic hepatitis C and 62 patients co-infected with HCV and HBV were 72.7% (64/88) and 38.7% (24/62), respectively ($\chi^2 = 17.358, P < 0.001$). The detection rates of HCV RNA in 88 patients with chronic hepatitis C and 62 patients co-infected with HCV and HBV were 81.8% (72/88) and 53.2% (33/62), respectively ($\chi^2 = 20.11, P < 0.001$). In 62 patients infected with HCV and HBV, the detection rates of HCVcAg in HBeAg positive patients and HBeAg negative patients were 28.6% (12/42) and 60% (12/20), respectively ($\chi^2 = 5.641, P = 0.011$). Moreover, the positive rates of HBV DNA in HBeAg positive patients and HBeAg negative patients were 42.9% (18/42) and 80% (16/20), respectively ($\chi^2 = 15.452, P < 0.001$). The detection rates of HCVcAg in HBV DNA positive patients and HBV DNA negative patients were 39.1% (18/46) and 37.5% (6/16), respectively ($\chi^2 = 0.013, P = 0.908$). Compared with the detection rate of HCVcAg in patients only infected with HCV, the detection

收稿日期: 2011-03-12

作者简介: 曹红, 主治医师, 临床医学博士, 研究方向: 病毒性肝炎诊治, E-mail: billcaohong11@163.com; * 通信作者: 李刚, 医学博士, 教授, 博士生导师, E-mail: ligang131@hotmail.com

rates of HCVcAg in HBeAg or HBV DNA negative patients infected with HCV and HBV were 60% (12/20) ($\chi^2 = 1.266$, $P = 0.261$) and 37.5% (6/16) ($\chi^2 = 7.635$, $P < 0.01$), respectively. 【Conclusions】 The detection rate of HCVcAg in patients infected with HCV and HBV is relatively low. The reason is possibly that HBeAg inhibits duplication of HCV and decreases the expression of HCVcAg.

Key words: hepatitis B virus; hepatitis C virus; co-infection; core antigen

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(5): 679-682]

丙型肝炎是病毒性肝炎中一种重要的类型,全球感染率约 3%,由于感染 HCV 后 50%到 85%的患者会慢性化,丙型肝炎大多数表现为慢性肝炎,可进一步发展为肝硬化,甚至肝癌,其危害性大^[1-2]。对丙型肝炎病毒感染的检测,目前主要是血清学和病毒核酸的检测。酶免疫法检测 HCVcAg 简便,灵敏度和特异性 HCV RNA 定性试验相似,有利于早期诊断和抗病毒治疗疗效的评价^[3-7],但我们在研究静脉吸毒者血清中 HCVcAg 检出状况时发现合并 HBV 感染时 HCVcAg 检出率明显下降。本研究通过比较合并感染患者血清中 HCVcAg 检出率与 HBeAg、HBV DNA 定量检测关系,进一步探讨合并 HBV 感染对 HCVcAg 检出率影响的机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象

88 例慢性丙型肝炎和 62 例 HBV/HCV 合并感染患者均来自中山大学附属第三医院门诊和住院病人,均符合《病毒性肝炎防治方案》和《丙型肝炎防治指南》诊断标准^[8-9],所有病例均排除合并 HIV、HAV、HDV 感染。

1.2 研究方法

检测 88 例慢性丙型肝炎和 62 例 HBV/HCV 合并感染患者血清 HCVcAg,对 62 例合并感染患者血清再进行 HCV RNA 定量、HBV DNA 定量、HBeAg 检测,其中 HCV RNA 定量和 HBV DNA 定量检测采用深圳达安生物工程有限公司的 PCR 荧光定量检测系统,HCV 核心抗原酶联免疫检测试剂盒由美国强生公司提供,HBeAg 检测采用沈阳惠民生物工程有限公司提供的 ELISA 试剂盒。

1.3 统计方法

结果采用独立两组多分类的 χ^2 检验,利用

SPSS 软件进行 crosstabs 分析,选择 chi-square,以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCVcAg 和 HCV RNA 的检出状况

88 例慢性丙型肝炎和 62 例 HBV/HCV 合并感染患者血清 HCVcAg 的检出率分别是 72.7% (64/88) 和 38.7% (24/62), $\chi^2 = 17.358$, $P < 0.01$,两者差异有统计学意义;HCV RNA 检出率分别是 81.8% (72/88) 和 53.2% (33/62), $\chi^2 = 20.11$, $P < 0.01$ (表 1),两者差异具有统计学意义。结果提示 HBV/HCV 合并感染时 HCVcAg 和 HCV RNA 检出率较低。

表 1 HCV 和 HBV/HCV 合并感染患者血清 HCVcAg 和 HCV RNA 的检出率

Table 1 The detection rate of HCVcAg and HCV RNA in patients with HCV infection and HBV/HCV co-infection

	HCV infection	HBV/HCV co-infection	χ^2	P
HCVcAg	72.7% (64/88)	38.7% (24/62)	17.358	< 0.01
HCV RNA	81.8% (72/88)	53.2% (33/62)	20.11	< 0.01

2.2 HBeAg 对 HCVcAg 检出率的影响

62 例 HBV/HCV 合并感染者血清中,HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性感染者 HCVcAg 检出率分别为 28.6% (12/42) 和 60% (12/20), $\chi^2 = 5.641$, $P = 0.01$ (表 2),两者差异有统计学意义,提示 HBeAg 阳性时,HCVcAg 检出率降低。而 HBeAg 阴性合并感染者与单纯 HCV 感染者血清 HCVcAg 检出率分别为 60% (12/20) 和 72.7% (64/88) 和, $\chi^2 = 1.266$, $P = 0.261$,两者差异无统计学意义。

2.3 HBeAg 对 HCV 复制的影响

62 例 HBV/HCV 合并感染者血清中,HBeAg

表 2 HBeAg 阳性和阴性患者血清中 HCVcAg 检测结果
Table 2 Results of detection of HCVcAg in patients with HBeAg positive and negative

HCVcAg	HBeAg		Total
	Positive	Negative	
Positive	12	12	24
Negative	30	8	38
Total	42	20	62

$\chi^2 = 5.641, P = 0.01$

阳性和阴性感染者 HCV RNA 阳性率分别为42.9% (18/42) 和 80% (16/20), $\chi^2 = 7.547, P < 0.001$ (表 3), 两者差异有统计学意义, 提示 HBeAg 可能影响 HCV 复制。

表 3 HBeAg 阳性和阴性患者血清中 HCV RNA 检测结果
Table 3 Results of detection of HCV RNA in patients with HBeAg positive and negative

HCV RNA	HBeAg		Total
	Positive	Negative	
Positive	18	16	34
Negative	24	4	28
Total	42	20	62

$\chi^2 = 7.547, P < 0.001$

2.4 HBV 复制对 HCVcAg 检出率的影响

62 例 HBV/HCV 合并感染者血清中, HBV DNA 阳性和 HBV DNA 阴性感染者 HCVcAg 检出率分别为 39.1% (18/46) 和 37.5% (6/16), $\chi^2 = 0.013, P = 0.908$ (表 4), 差异无统计学意义, 提示 HBV 复制与 HCVcAg 检出率无明显关系。HBV DNA 阴性合并感染者与单纯 HCV 感染者血清 HCVcAg 检出率分别为 37.5% (6/16) 和 72.7% (64/88), $\chi^2 = 7.635, P < 0.01$, 两者差异具有统计学意义。

表 4 HBV DNA 阳性和阴性患者血清中 HCVcAg 检测结果
Table 4 Results of detection of HCVcAg in patients with HBV DNA positive and negative

HCVcAg	HBV DNA		Total
	Positive	Negative	
Positive	18	6	24
Negative	28	10	38
Total	46	16	62

$\chi^2 = 0.013, P = 0.908$

3 讨 论

HCV 感染的临床检测包括血清学和病毒核酸的检测, 其中抗-HCV 在 HCV 感染后的窗口期 (约 70 d) 内不能检出, 有不少因输入 HCV 抗体阴性的血液而感染丙型肝炎的病例报道^[10], 同时抗体的检测无法鉴别现症感染或是恢复状态, 不是理想的监测抗病毒疗效的指标, 病毒 RNA 检测成本高, 同时对设备及操作熟练程度要求较高, 较难广泛使用。近年来酶免疫法检测 HCVcAg 被证实为一种简便且灵敏度和特异性都较好的方法, 可用于早期诊断和抗病毒治疗疗效的评价, 可作为 HCV RNA 检测的补充, 但我们在研究静脉吸毒者血清中 HCVcAg 检出状况时发现合并 HBV 感染时 HCVcAg 检出率明显下降, 提示合并 HBV 感染通过一定的方式影响 HCVcAg 的表达。本研究通过分析 HCVcAg 检出率与 HBeAg、HBV DNA 定量检测关系进一步探讨合并 HBV 感染对 HCVcAg 检出率影响的机制。

HBV 和 HCV 合并感染时, 病毒之间互相干扰, 其机制非常复杂, 直接影响诊断和抗病毒治疗的效果^[11-12]。本研究结果显示, 本进口试剂检测 HCVcAg 与 HCV RNA 检测的符合率为 84.1%, 有较高的稳定性。HCV 感染和 HBV/HCV 合并感染患者血清 HCVcAg 的检出率分别是 72.7% 和 38.7%, $P < 0.001$, 显示合并 HBV 感染明显降低 HCVcAg 的检出率, HCV RNA 检出率分别是 81.8% 和 53.2%, $P < 0.01$, 提示 HBV/HCV 合并感染时 HCV RNA 检出率较低, 结合以上结果可以推测 HCVcAg 的检出率降低可能是 HCV 复制受到抑制所致; 在 HBV/HCV 合并感染患者血清 HCVcAg 的检出率在 HBeAg 阳性和阴性时分别是 28.6% 和 60%, $P = 0.01$, 而 HBeAg 阴性合并感染者与单纯 HCV 感染者血清 HCVcAg 检出率分别为 60% 和 72.7%, $P = 0.261$, 提示 HBV/HCV 合并感染时血清 HCVcAg 的检出率降低与 HBeAg 有密切关系。进一步比较发现, 在 HBeAg 阳性和阴性的感染者 HCV RNA 阳性率分别为 42.9% 和 80%, $P < 0.001$, 说明 HBeAg 阳性时 HCV 的复制

受到抑制。结合以上结果,我们推测 HBeAg 影响 HCVcAg 的检出率降低的原因可能有两种情况:一种是 HBV 复制表达 HBeAg 的同时干扰了 HCV 的复制,从而降低了 HCVcAg 的表达,导致其检出率下降;另一种可能是 HBeAg 本身作为一种蛋白分子,通过某种途径直接抑制了 HCV 的复制,导致 HCVcAg 的表达下降和检出率下降。为了进一步明确,我们比较了 HBV DNA 与 HCVcAg 的检出率的关系:HBV DNA 阳性和阴性时 HCVcAg 检出率分别为 39.1%和 37.5%, $P = 0.908$;HBV DNA 阴性合并感染者与单纯 HCV 感染者血清 HCVcAg 检出率分别为 37.5%和 72.7%, $P < 0.01$, 进一步提示 HBV 复制与 HCVcAg 检出率高低关系不大。因此,通过以上分析,我们可以认为 HBV/HCV 合并感染时 HCVcAg 检出率较低,可能是由于 HBeAg 抑制 HCV 的复制,从而减少 HCVcAg 的表达,而与 HBV 复制的关系不大。HBeAg 通过何种途径抑制了 HCV 的复制,我们可能还需从细胞分子水平继续阐述其具体机制。

参考文献:

- [1] Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C [J]. *Lancet*, 2001, 358(9286): 958-965.
- [2] Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112(2): 463-472.
- [3] Park Y, Lee JH, Kim BS, et al. New automated hepatitis C virus (HCV) core antigen assay as an alternative to real-time PCR for HCV RNA quantification [J]. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(6): 2253-2256.
- [4] Pawlotsky JM. More sensitive hepatitis C virus RNA detection: what for? [J]. *J Hepatol*, 2010, 52(6): 783-785.
- [5] Morota K, Fujinami R, Kinukawa H, et al. A new sensitive and automated chemiluminescent microparticle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen [J]. *J Virol Methods*, 2009, 157(1): 8-14.
- [6] Yokosuka O, Kawai S, Suzuki Y, et al. Evaluation of clinical usefulness of second-generation HCV core antigen assay: comparison with COBAS AMPLICOR HCV MONITOR assay version 2.0 [J]. *Liver Int*, 2005, 25(6): 1136-1141.
- [7] 李蒙, 李玲, 余鹏春, 等. 量子点技术快速检测 HCV 核心抗原的研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(5): 430-432, 436.
- [8] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病和寄生虫病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(6): 324-328.
- [9] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病和寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12(4): 194-198.
- [10] Busch MP, Korelitz JJ, Kleinman SH, et al. Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection: The Retrovirus Epidemiology Donor Study [J]. *Transfusion*, 1995, 35(11): 903-910.
- [11] Rodriguez-Ifligo E, Bartolome J, Ortiz-Movilla N, et al. Hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) can coinfect the same hepatocyte in the liver of patients with chronic HCV and occult HBV infection [J]. *J Virol*, 2005, 79(24): 15578-15581.
- [12] 于建武, 孙丽杰, 赵勇华, 等. 乙型和丙型肝炎病毒合并感染患者的临床特征及抗病毒治疗的应答 [J]. *中华传染病杂志*, 2010, 28(3): 150-154.

(编辑 王晓鹰)