

# 血清 HBV pgRNA 指标在慢性乙肝患者诊断与预后的临床价值

刘志成

(汕头潮南民生医院 消化内科, 广东 汕头 515100)

**摘要: 目的** 探讨血清HBV pgRNA指标在慢性乙肝患者诊断与预后的临床价值。**方法** 选取我院于2021年5月至2022年5月进行治疗的63例慢性乙肝患者作为研究对象, 将患者的样本值/临界值(S/CO)作为HBeAg的检测结果, 1<S/CO≤5患者为低浓度组, 5<S/CO≤10患者为中浓度组, S/CO>10的患者为高浓度组, 每组各21例患者, 将三组患者的HBV pgRNA、HBV DNA、HBsAg以及HBeAg水平进行检测, 分析三组患者HBV pgRNA、HBV DNA、HBsAg以及HBeAg水平的相关性。**结果** 三组患者的HBV pgRNA为(5.73±0.76)log<sub>10</sub>/mL、(7.11±0.31)log<sub>10</sub>/mL、(7.89±0.61)log<sub>10</sub>/mL; HBVDNA的水平分别为(5.42±0.51)IU/mL、(7.06±0.56)IU/mL、(9.37±0.64)IU/mL; HBsAg水平分别为(1309.38±324.71)IU/mL、(1749.49±284.93)IU/mL、(2153.74±290.75)IU/mL, 三组患者的HBV pgRNA、HBV DNA、HbsAg以及HBeAg水平经过对比。低浓度组的各项水平均偏低, 而高浓度组偏高, 数据差异有统计学意义(P<0.05); 相关性分析表明, HBV pgRNA、HBV DNA、HbsAg水平均与HBeAg呈正相关(P<0.05)。**结论** 血清HBV pgRNA指标在慢性乙肝患者诊断与预后的临床价值较高, 值得在临床上推广。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 诊断; 乙型肝炎病毒前基因组RNA

**中图分类号:** R512.6<sup>+</sup>2

**文献标识码:** B

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.042.018

**本文引用格式:** 刘志成.血清HBV pgRNA指标在慢性乙肝患者诊断与预后的临床价值[J].世界最新医学信息文摘,2023,23(042):79-82.

## Clinical Value of Serum HBV pgRNA Index in Diagnosis and Prognosis of Patients with Chronic Hepatitis B

LIU Zhi-cheng

(Department of Gastroenterology, Shantou Chaonan Minsheng Hospital, Shantou Guangdong 515100)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the clinical value of serum HBV pgRNA index in the diagnosis and prognosis of patients with chronic hepatitis B. **Methods** 63 patients with chronic hepatitis B treated in our hospital from May 2021 to May 2022 were selected as the research object. The sample value/cut-off value (S/CO) of patients was used as the detection result of HBeAg. Patients with 1<S/CO≤5 were considered as the low concentration group, patients with 5<S/CO≤10 were considered as the medium concentration group, patients with S/CO>10 were considered as the high concentration group. The levels of HBV pgRNA, HBV DNA, HBsAg and HBeAg in the three groups were detected, and the correlation between the levels of HBV pgRNA, HBV DNA, HBsAg and HBeAg in the three groups was analyzed. **Results** The HBV pgRNA of the three groups were (5.73±0.76)log<sub>10</sub>/mL, (7.11±0.31)log<sub>10</sub>/mL, (7.89±0.61)log<sub>10</sub>/mL. The levels of HBVDNA were (5.42±0.51)IU/mL, (7.06±0.56)IU/mL and (9.37±0.64)IU/mL, respectively. The levels of HBsAg were (1309.38±324.71)IU/mL, (1749.49±284.93)IU/mL and (2153.74±290.75)IU/mL, respectively. The levels of HBV pgRNA, HBV DNA, HBsAg and HBeAg in the three groups were compared. The levels in the low concentration group were lower than those in the high concentration group (P<0.05). Correlation analysis showed that the levels of HBV pgRNA, HBV DNA and HbsAg were positively correlated with HBeAg (P<0.05). **Conclusion** Serum HBV pgRNA index has high clinical value in the diagnosis and prognosis of chronic hepatitis B patients, and it is worthy of clinical promotion.

**KEY WORDS:** chronic hepatitis B; diagnosis; hepatitis B virus progenomic RNA

## 0 引言

慢性乙型肝炎（CHB）是由乙型肝炎病毒引起的，比较严重的一种流行性传染病，现在医疗行业认为CHB是引起患者发生慢性肝病的一个主要病因<sup>[1]</sup>。乙型肝炎病毒在我国是高发地区，我国大约有80%的病毒性肝炎患者都为CHB<sup>[2]</sup>。全球仍旧有20多亿人感染了乙型肝炎病毒，其中大约有2.57亿人为慢性的乙型肝炎患者，现在临床上的研究进展证实了肝组织中能够进行共价闭合的环状DNA（cccDNA）是能够反映出乙型肝炎病毒的复制以及感染状态形成的一个关键因素，所以是否能够完全的消除乙型肝炎病毒的cccDNA是用于判断CHB患者是否康复的一个标准<sup>[3]</sup>。而HBV前基因组RNA（pgRNA）是在HBV进行复制的过程中的一个中间产物。之前临床上多用聚合酶链式反应进行检测，但是其只能限于103以上的样本，所以对于低浓度样本的检测不够准确，导致了临床上对患者无法进行准确的诊断。随着科技的不断发展以及医疗行业的先进，使用基因进行定量检测的敏感度已经得到了比较明显的提高。本次研究选取63例在我院进行治疗的慢性乙肝患者为研究对象，研究血清HBVpgRNA指标在慢性乙肝患者诊断以及预后的临床价值，结果如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究选取我院于2021年5月至2022年5月

治疗3个月且采取同一方案治疗的63例慢性乙肝患者作为研究对象，按照患者体内HBeAg的不同水平其分为低浓度组，中浓度组以及高浓度组，每组各21例患者，1<样本值/临界值（S/CO）≤5为低浓度组，5<样本值/临界值（S/CO）≤10为中浓度组，>10的患者为高浓度组，三组患者体内的丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）经过对比，随着HbeAg水平的降低，ALT以及AST水平也会随之降低（ $P<0.05$ ），见表1。本次研究已经获得医院的伦理委员会批准。

纳入标准：①患者在经过诊断之后确诊为慢性乙肝患者<sup>[4]</sup>；②患者的年龄>18岁；③患者均知情本次研究。

排除标准：①排除患有恶性肿瘤或者是患有其他肝脏疾病的患者；②排除妊娠期或者是哺乳期的妇女；③排除患有心脏、脑部或者其他严重功能障碍的患者。

### 1.2 方法

（1）HBVpgRNA定量检测：需要在清晨患者空腹时采取其外周的静脉血5mL，使用离心机3000r/min离心10min，分离患者的血清。之后再使用实时荧光定量聚合酶链反应（qRT-PCR）法检测患者的血清HBVpgRNA，之后再取离心出的血清250μL，采用磁珠法提取血清之中的HBVRNA，检测患者体内RNA中的质量以及浓度。使用荧光定量PCR仪对其进行反转录以及扩增。将反转录的RNAs为cDNA，使用HBVRNA以及内参β-actin序列：HBVRNA的上游引物为：5'-TTAACG

表 1 患者的一般资料对比（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	性别（男/女）	年龄（岁）	Alb（g/L）	AST（IU/L）	ALT（IU/L）
低浓度组	11/10	47.94 ± 11.03	40.04 ± 4.09	42.09 ± 5.91	37.69 ± 7.53
中浓度组	9/12	49.04 ± 10.42	33.87 ± 4.17	60.42 ± 7.84	65.38 ± 5.93
高浓度组	10/11	49.96 ± 10.64	27.76 ± 3.75	79.64 ± 8.02	85.96 ± 9.84
F 值		0.485	41.042	93.524	142.583
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

ACCAGGATAGTCTGAC-3', HBVRNA 的下游引物为: 5'-CTTAGCCTAGGCTT TGACATGA-3';  $\beta$ -actin 的上游引物为: 5'-GTATGACGAGTACTGTCTAGGCT-3'; 下游引物为: 5'-CTAGAGTACGATCCATGGGG ATC-3'。

(2) HBVDNA 的检测: 需要使用核酸释放剂以及 5  $\mu$  L 的血清, 将其进行充分的混合, 这样才能够将血样之中的 HBVDNA 进行快速的裂解以及释放, 使用 PCR 分析仪对样本进行定量的检测。

(3) HBeAg、HBsAg 的检测: 需要使用酶联免疫吸附法来对 HBeAg、HBsAg 进行检测, HBeAg 的计算方法为 CO=阴性对照组均值 (OD)  $\times$  2.1, 将 S/CO 的值当做 HBeAg 进行定量检测的结果, 如果 S/CO > 1 被判断为阳性。

### 1.3 观察指标

比较不同水平的 HBeAg 中, HBVpgRNA、HBVDNA、HBsAg 的水平; 分析在患者研究结束后, HBeAg 水平与 HBVpgRNA、HBVDNA、HBsAg 的相关性。

### 1.4 统计学方法

本次试验 SPSS 22.0 统计分析软件。正态分布的计量资料表示为 ( $\bar{x} \pm s$ ) 组间行  $t$  检验; 计数资料表示为率, 组间行  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  则表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同病情患者的血清对比

表 2 感染乙型肝炎后患者的临床特征对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	HBV pgRNA ( $\log_{10}/\text{mL}$ )	HBV DNA(IU/mL)	HBsAg(IU/mL)
低浓度组	21	5.73 $\pm$ 0.76	3.42 $\pm$ 0.51	1309.38 $\pm$ 324.71
中浓度组	21	7.11 $\pm$ 0.31	7.06 $\pm$ 0.56	1749.49 $\pm$ 284.93
高浓度组	21	7.89 $\pm$ 0.61	9.37 $\pm$ 0.64	2153.74 $\pm$ 290.75
F 值		67.424	85.213	153.536
$P$ 值		<0.05	<0.05	<0.05

三组患者的 HBVpgRNA、HBVDNA、HBsAg 经过比较, 低浓度组的 HBVpgRNA、HBsAg 以及 HBVDNA 最低, 高浓度组的最高, 数据差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.2 三组患者血清水平的相关性

患者血清中的 HBVpgRNA 与 HBeAg 呈正相关 ( $r=0.648$ ,  $P=0.003$ ), HBV DNA 与 HBeAg 呈正相关 ( $r=0.495$ ,  $P=0.007$ ), HBsAg 与 HBeAg 呈正相关 ( $r=0.840$ ,  $P=0.015$ ), 数据差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

HBV pgRNA 在 1996 年被发现, 逐渐的成为了国内外对慢性乙肝患者进行研究的一个热点, HBV pgRNA 能够反映出 HBV cccDNA 的水平, 在临床上比较有重要的价值<sup>[5]</sup>。本次研究的结果显示, 三组患者的 HBV pgRNA 水平经过比较, HBeAg 低浓度组的患者 HBV pgRNA 的水平最低, 而高浓度组患者中 HBV pgRNA 的水平最高。有研究将 CHB、肝癌患者以及乙肝肝硬化患者作为研究对象, 探讨了 CHB 在不同的阶段之中, 患者体内的多项血清指标之间的相关性, 结果表明了随着患者体内 HBeAg 水平的不断降低, HBeAg 阳性检出率明显降低, 这和本文之中的结果相同<sup>[6]</sup>。HBV cccDNA 的转录以及合成与 HBV pgRNA 有一定的关系, 而且 HBV pgRNA 也是 HBeAg 进行翻译的模板, 所以也是 HBeAg 与 HBV pgRNA 有一定的关系<sup>[7]</sup>。HBV cccDNA 是 HBV

pgRNA在进行转录过程中形成的产物,能够比较明显的反映出HBV的活跃程度以及其在肝细胞中HBV cccDNA的水平,在患者停止服药之后CHB产生复发风险的中有比较重要的意义。HBV pgRNA是HBV DNA进行反转录的模板,所以HBV pgRNA会对HBV DNA的水平受到一定的影响,核苷类药物对乙型肝炎病毒进行治疗主要是在乙型肝炎病毒的反转录过程中起作用,是在对HBV pgRNA进行反转录进行阻断,这样才能够达到抑制HBV DNA水平的效果。

已经有研究报道,血清中的HBV pgRNA不仅能够在蛋白质的合成过程中以及病毒DNA在复制的过程中作为模板,而且能够在患者发生肝炎的时候起到比较重要的生物学功能,而且HBV pgRNA可能会诱导肝脏发生疾病<sup>[8]</sup>。有研究证实了CHB患者血清之中的HBV RNA以及HBV DNA水平呈现出正相关的关系<sup>[9]</sup>,本次研究中也证实了血清HBV pgRNA水平与HBV DNA的水平有一定的相关性。这些结果都向大家证实了,乙型病毒肝炎的感染者血清中存在的HBV pgRNA与其他传统指标相当。但是更令我们需要注意的是,尽管患者体内的各种乙型肝炎病毒血清以及分子标志物间呈现出正相关的关系,但是其的相关程度不是很高,我们需要研究是否是因为患者体内病毒变异的积累以及在临床研究中不同宿主的多样性等原因造成的<sup>[10]</sup>。本次研究结果表明:三组患者体内的HBV DNA水平经过比较,低浓度组的HBV DNA水平最低,中浓度组第二,高浓度组的HBV DNA水平最高,C基因能够与前C基因共同作用产生一条p25的前体多肽链,这条多肽链可以在自身产生的消化作用以及在转膜的作用之下,最终形成血清HBeAg。若在对CHB患者进行外周血检的过程中检测出了HBeAg,就提示我们患者存在乙肝。

综上所述,慢性乙肝患者体内的血清指标HBV pgRNA水平、HBV DNA水平、HBsAg水平与HBeAg水平呈现出正相关,这提示了血清HBV pgRNA指标在慢性乙肝患者诊断与预后的临床价值较高,值得在临床上推广。

#### 参考文献

- [1] 唐平阳,王洁冰,张晓兰,等.血清HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者APRI,FIB-4和血清TGF- $\beta$ 1水平变化[J].实用肝脏病杂志2020,23(6):801-804.
- [2] 王颖,赵奎,秦建忠.HBVeceDNA,HBsAg,HBVpgRNA联合检测对恩替卡韦治疗HBeAg阳性慢性乙型肝炎效果的预测价值[J].临床肝胆病杂志,2020,36(5):57-62.
- [3] 田原,任锋.乙型肝炎病毒共价闭合环状DNA(cccDNA)检测和清除的研究进展[J].中华微生物学和免疫学杂志,2019,39(11):875-879.
- [4] 成军.《慢性乙型肝炎防治指南》解读:诊断[J].临床消化病杂志,2006(04):198-200.
- [5] 谢知兵,周建亮,于红缨,等.乙型肝炎病毒前基因组RNA检测在乙型肝炎治疗中的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2020,30(5):693-697.
- [6] 蔡兴龙.乙肝患者血清HBeAg与HBVDNA定量的相关性分析[J].河北医学,2019,25(5):820-823.
- [7] 董博,胡海石,王德景,等.慢性乙型肝炎病毒感染患者血清HBV-LP水平与HBV-DNA及HBeAg的关系及临床意义[J].实用预防医学,2019,26(4):490-492.
- [8] El-Maadawy EA, Talaat RM, Ahmed MM, et al. Interleukin - 6 promotor gene polymorphisms and susceptibility to chronic hepatitis B virus in Egyptians[J]. Hum Immunol,2019,80(3):208-214.
- [9] 何龙芳,龙云升.探究在慢性乙肝的临床治疗中肝脂肪变对抗病毒治疗效果的影响情况[J].智慧健康,2021,7(06):64-66.
- [10] Choi YM, Kim H, Lee SA, et al. A telomerase-derived peptide exerts an anti-hepatitis b virus effect via mitochondrial DNA stress-dependent type i interferon production[J]. Front Immunol,2020,11(8):652.