

丙型肝炎病毒RNA与核心抗原的相关性及其临床意义

张怡青 王洁 常静霞 汪茂荣

【摘要】目的 探讨丙型肝炎患者丙型肝炎病毒(HCV) RNA与HCV核心抗原(HCV cAg)的相关性及其临床意义。**方法** 收集南京中医药大学附属八一医院全军肝病中心就诊的652例丙型肝炎患者血清,分别检测其HCV RNA和HCV cAg,分析二者间以及与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)以及 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)各项生化指标的相关性。**结果** 丙型肝炎患者HCV RNA和HCV cAg阳性率分别为30.2%和39.4%,HCV cAg阳性和阴性患者HCV RNA阳性率差异有统计学意义($\chi^2 = 370.907$, $P < 0.001$),HCV RNA与HCV cAg的阳性符合率(即HCV RNA阳性患者中HCV cAg阳性的比率)为95.4%,阴性符合率为84.8%,总符合率(即HCV RNA与HCV cAg同时阳性或同时阴性的患者占比)为88.0%。若以HCV RNA水平为金标准作ROC曲线,HCV cAg的曲线下面积(AUC)为0.968,95%置信区间(CI)为0.948~0.988。HCV RNA与HCV cAg检测值显著相关($r = 0.629$, $P < 0.001$)。肝功能正常和异常丙型肝炎患者HCV RNA和HCV cAg阳性率差异均有统计学意义($\chi^2 = 140.435$, 89.507 , $P < 0.001$)。HCV RNA和HCV cAg阳性时,ALT、AST、TBil、DBil和GGT与HCV RNA和HCV cAg检测值均不相关。77例患者在接受干扰素加利巴韦林抗病毒治疗前HCV RNA与HCV cAg均为阳性,抗病毒治疗过程中HCV RNA与HCV cAg阴转时机不完全同步,大多数患者[88.7% (68/77)]治疗过程中HCV RNA阴转早于HCV cAg,少数患者[11.3% (9/77)]HCV cAg阴转早于HCV RNA。**结论** HCV RNA与HCV核心抗原检测对丙型肝炎的诊断和疗效判定具有重要价值;HCV cAg检测方法简单、快速、成本较低,在经济条件相对不发达的国家和地区更有应用价值。

【关键词】 肝炎, 丙型; 肝炎病毒核心抗原, 丙型; 肝炎病毒RNA, 丙型; 丙氨酸氨基转移酶

Correlation and the clinical significance of hepatitis C virus RNA and hepatitis C core antigen

Zhang Yiqing, Wang Jie, Chang Jingxia, Wang Maorong. Liver Diseases Center of PLA, the 81st Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Wang Maorong, Email: maorongwang@126.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation between hepatitis C virus RNA and hepatitis C core antigen (HCV cAg) and to evaluate the clinical significance. **Methods** Serum was collected from 652 patients with hepatitis C. HCV RNA and HCV cAg were quantitatively detected to evaluate the correlation and their correlations with the liver functions of the patients, such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil) and gamma-glutamyltransferase (GGT). **Results** The positive rates of HCV RNA and HCV cAg of patients with hepatitis C were 30.2% and 39.4%, respectively, with significant correlation ($\chi^2 = 370.907$, $P < 0.001$). The positive coincidence rate of HCV RNA and HCV cAg (the ratio of HCV cAg positive among patients with HCV RNA positive) was 95.4%, the negative coincidence rate was 84.8%, the total coincidence rate (the proportion of patients with HCV RNA and HCV cAg positive or negative at the same time) was 88.0%. Taken the results of HCV RNA as the golden standard, the ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of HCV cAg was 0.968, 95% confidence interval (CI) was 0.948-0.988. HCV RNA load was significantly positively related to HCV cAg content ($r = 0.629$, $P < 0.001$). The positive rates of HCV RNA and HCV cAg in patients with

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.03.003

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项(子课题: 难治性丙肝转归预测预警的研究) (No. 2012ZX10002007-003)

作者单位: 210002 南京市, 南京中医药大学附属八一医院全军肝病中心

通信作者: 汪茂荣, Email: maorongwang@126.com

normal and abnormal liver function were both with significant differences ($\chi^2 = 140.435, 89.507$; both $P < 0.001$). When HCV RNA and HCV cAg were positive, ALT, AST, TBil, DBil and GGT were not related with the results of HCV RNA and HCV cAg. There were 77 patients with HCV RNA and HCV cAg positive before receiving antiviral therapy. The time points of HCV RNA and HCV cAg negative conversion were not fully synchronized. The time point of HCV RNA negative conversion was earlier than that of HCV cAg negative conversion in most patients [88.7% (68/77)]. For the other patients, the time point of HCV cAg negative conversion was earlier than that of HCV RNA negative conversion [11.3% (9/77)]. **Conclusions** HCV RNA and HCV cAg detection have great valuable in the diagnosis and curative effect determination of hepatitis C; HCV cAg detection is simple, rapid and cheap, which has more application value in relatively undeveloped countries and regions.

【Key words】 Hepatitis C; Hepatitis C core antigen; Hepatitis C RNA; Alanine aminotransferase

丙型肝炎是由丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染引起的慢性传染病^[1-2]。据世界卫生组织统计, 全球HCV感染率约为2.8%, 并呈逐年上升趋势^[3]。HCV RNA是HCV复制的标志, 是监测病毒复制的“金标准”^[4], HCV核心抗原 (hepatitis C virus core antigen, HCV cAg) 是近年来发展起来的用于快速鉴定HCV感染的指标, 并作为HCV RNA检测的补充, 对HCV感染的早期诊断有重要意义^[5-6]。本文对652例抗-HCV阳性患者的血清分别进行HCV RNA和HCV cAg检测并行相关性分析, 进一步探讨二者的临床应用价值, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集2016年11月~2018年6月于南京中医药大学附属八一医院全军肝病中心就诊的抗-HCV阳性的652例患者血清, 检测患者HCV RNA和HCV cAg并进行分析。患者年龄在14至85岁之间, 其中男性310例, 女性342例。血清常规分离后置-20℃冰箱保存备用。

二、试剂和仪器

全自动化学发光免疫分析仪及HCV cAg定量检测试剂为美国雅培公司产品, 使用化学发光微粒子免疫检测法 (chemiluminescence microparticle immunoassays, CMIA) 定量检测, 检测范围为0~20 000 fmol/L, 样本浓度 ≥ 3.00 fmol/L为阳性; HCV RNA定量采用美国ABI公司的7500 Real time PCR仪, 使用苏州天隆生物科技有限公司的HCV核酸扩增荧光定量检测试剂盒, 用磁珠提取法检测, 检测灵敏度为50 IU/ml, 定量检测线性范围: 50 IU/ml~ 1.0×10^8 IU/ml; 用日立公司的7600全

自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBil) 和 γ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT) 含量。

三、HCV RNA与HCVcAg检测结果符合率的计算方法

1. HCV RNA与HCVcAg的阳性符合率: HCV RNA与HCV cAg同时阳性的患者例数占HCV RNA阳性的患者例数的百分比。

2. HCV RNA与HCVcAg的阴性符合率: HCV RNA与HCV cAg同时阴性的患者例数占HCV RNA阴性的患者例数的百分比。

3. 总符合率: HCV RNA与HCV cAg同时阴性或阳性的患者例数占总例数的百分比。

四、统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。HCV RNA和HCV cAg阳性或阴性患者比例为计数资料以百分比来表示, 统计分析采用 χ^2 独立性检验, HCV RNA与HCV cAg检测值相关性、ALT水平与HCV RNA和HCV cAg阳性率的相关性分析采用Pearson相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、HCV RNA与HCV cAg检测符合率

652例丙型肝炎患者中HCV RNA阳性者197例, 阴性455例, 阳性率为30.2%; HCV cAg阳性者257例, 阴性者395例, 阳性率为39.4%。其中HCV RNA和HCV cAg均阳性者188例, 均阴性者386例, 仅1项指标阳性者78例。HCV RNA与HCV

cAg检测的交叉比对详见表1。HCV cAg阳性和阴性患者HCV RNA阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 370.907$ 、 $P < 0.001$)，HCV RNA与HCV cAg的阳性符合率为95.4%，阴性符合率为84.8%，总符合率为88.0%。若以HCV RNA结果为金标准作ROC曲线分析，见图1。HCV cAg的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为0.968，95%置信区间 (CI) 为0.948~0.988。

二、HCV RNA与HCV cAg检测值的相关性
HCV RNA和HCV cAg同时阳性患者共188例，

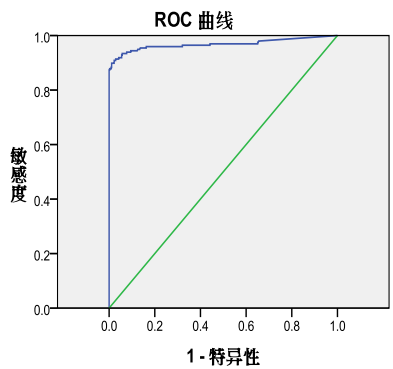


图1 以HCV RNA为标准作ROC曲线分析HCV cAg检测值

HCV RNA检测值为 $54.93 \sim 4.99 \times 10^7$ IU/ml；HCV cAg检测值为 $3.18 \sim 20\,000$ fmol/L。经Pearson相关分析，HCV RNA和HCV cAg水平呈显著正相关 ($r = 0.629$ 、 $P < 0.001$)。

三、HCV RNA和HCV cAg阳性与肝功能异常的相关性

丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBil)、直接胆红素 (DBil) 以及 γ -谷氨酰转氨酶 (GGT) 异常分布见表2。

肝功能指标中有1项异常即判断为肝功能异常，分别统计肝功能正常和异常丙型肝炎患者HCV RNA和HCV cAg阳性率。

经 χ^2 独立检验，肝功能正常和异常丙型肝炎患者HCV RNA和HCV cAg的阳性率差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 140.435$ 、 89.507 ， $P < 0.001$)，见表3。进一步采用Pearson相关分析肝功能指标与HCV RNA和HCV cAg阳性值的相关性，结果表明HCV RNA和HCV cAg阳性时，ALT、AST、TBil、DBil和GGT与HCV RNA和HCV cAg检测值并不相关，见表2。

表 1 652 例丙型肝炎患者 HCV RNA 和 HCV cAg 检测结果

HCV cAg	例数	HCV RNA	
		阴性 (455例)	阳性 (197例)
阴性	395	386 (59.2)	9 (1.4)
阳性	257	69 (10.6)	188 (28.8)
χ^2 值		370.907	
P值		< 0.001	

注：HCV RNA ≥ 50 IU/ml 为阳性，HCV cAg ≥ 3.00 fmol/L 为阳性

表 2 652 例患者肝功能指标异常分布 [例 (%)]

指标	ALT	AST	TBil	DBil	GGT
指标异常例数	228 (35.0)	166 (25.5)	239 (36.7)	249 (38.2)	117 (17.9)
HCV RNA					
阳性	139 (21.3)	92 (14.1)	143 (21.9)	147 (22.5)	65 (10.0)
阴性	89 (13.7)	74 (11.3)	96 (14.7)	102 (15.6)	52 (8.0)
r值	0.151	0.228	0.285	0.192	0.074
P值	0.034 ^a	0.333	0.224	0.418	0.758
HCV cAg					
阳性	146 (22.4)	96 (14.7)	150 (23.0)	154 (23.6)	71 (10.9)
阴性	82 (12.6)	70 (10.7)	89 (13.7)	95 (14.6)	46 (7.1)
r值	0.125	0.306	0.275	0.172	0.049
P值	0.044 ^a	0.190	0.240	0.469	0.839

注：虽然 $P < 0.05$ ，但因 r 值为 0.1 左右，表示极小的效应值，故还是判断为不相关关系

表3 肝功能正常和异常丙型肝炎患者 HCV RNA 和 HCV cAg 检测 [例 (%)]

组别	例数	HCV RNA阳性 (197例)	HCV RNA阴性 (455例)	HCV cAg阳性 (257例)	HCV cAg阴性 (395例)
肝功能正常	381	46 (23.4)	335 (73.6)	92 (35.8)	289 (73.2)
肝功能异常	271	151 (76.6)	120 (26.4)	165 (64.2)	106 (26.8)
χ^2 值		140.435		89.507	
P值		< 0.001		< 0.001	

注:采用卡方独立性检验分析数据

四、HCV RNA与HCV cAg在抗病毒治疗过程中的阴转

本研究中共77例患者在接受干扰素 + 利巴韦林抗病毒治疗前HCV RNA与HCV cAg均阳性,而HCV RNA与HCV cAg阴转不同步,其中HCV RNA阳性、HCV cAg阴性患者9例(11.3%),HCV RNA水平为 $79.20 \sim 1.340 \times 10^3$ IU/ml,处于低载量水平,随访1周至3个月内,HCV RNA均低于检测下限。HCV RNA低于检测下限且HCV cAg阳性患者共68例(88.7%),HCV cAg水平为 $3.02 \sim 23.84$ fmol/L,随访13 d至6个月HCV cAg出现阴转。

讨 论

血源性传播是HCV传染的主要途径^[7]。因HCV自身特性,慢性丙型肝炎患者少有自限性痊愈,75%以上HCV感染者迁延发展为慢性丙型肝炎,10~20年后可能进展为肝硬化和肝细胞肝癌^[8-10]。

HCV RNA为判断HCV复制活跃的一项可靠指标,感染后2周内即可检出^[11],故目前HCV RNA主要用于临床丙型肝炎确诊以及患者疗效评估^[12-13]。外周血中HCV cAg为HCV病毒颗粒的结构蛋白,在各亚型HCV中高度保守,为理想的HCV感染标志物^[14]。近年来根据HCV cAg全序列制备出抗HCV核心抗体,进一步建立了化学发光微粒子免疫检测法,可快速检测患者血清中HCV cAg,为临床应用提供了极大的便利^[15-16]。HCV cAg为早期HCV感染标志,研究证实血清中HCV cAg几乎与HCV RNA同时出现^[17-19],且HCV cAg非常稳定,可在室温下稳定存在7 d^[20]。

本研究共纳入652例抗-HCV阳性者的检测指标,以HCV RNA为金标准作ROC曲线分析,HCV RNA与HCV cAg检测值显著相关,进一步分析肝功能异常与HCV RNA和HCV cAg的阳性结果显著相关。本研究入组的77例HCV RNA或HCV cAg单一阳性者均为HCV RNA和HCV cAg检测双阳性患

者接受干扰素 + 利巴韦林抗病毒治疗后逐步转阴者。HCV RNA低于检测下限与HCV cAg阴转与抗病毒治疗有关,但二者阴转时机不完全同步,88.3%患者治疗过程中HCV RNA低于检测下限早于HCV cAg;另有1例患者在HCV RNA持续阴性期间出现了1次HCV cAg检测阳性,半年后再次检测为阴性,可能与检测误差有关,亦或患者出现HCV RNA反弹。HCV RNA和HCV cAg阴转时机并不完全相同,在临床工作中进行疗效判定时应加以注意。

随着抗HCV药物的进展,目前丙型肝炎的治疗已进入直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAAs)时代^[21-23]。针对不同靶点药物的组合应用,抗病毒疗效可达90%以上^[24-26]。在DAAs抗病毒治疗中,HCV RNA和(或)HCV cAg均可作为评判疗效的有效指标。HCV RNA为检测HCV感染的金标准,但因RNA稳定性较差,提取操作过程中极易降解,而HCV cAg可作为补充指标应用于联合检测,有利于丙型肝炎的早期诊断以及对疗效的全面评估。因HCV cAg检测相对简单、快速、成本较低,在经济条件不发达的国家和地区更有应用价值。这也是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)丙型肝炎防治指南推荐HCV cAg检测的主要原因。但目前丙型肝炎的诊断和疗效判定还应以HCV RNA为主。

参 考 文 献

- [1] 季芳,潘婷,颜学兵.《2017年世界卫生组织乙型和丙型肝炎检测指南》编译[J].临床肝胆病杂志,2017,33(6):1040-1045.
- [2] 谢磊,李庆超,钟劲.丙型肝炎病毒直接抗病毒药物的耐药性研究进展[J].中华传染病杂志,2018,36(4):254-256.
- [3] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2015年最新版)[J].临床肝胆病杂志,2015,31(12):1961-1979.
- [4] 汪峻岭,李照丹,徐兴伟,等.核心抗原与HCV RNA检查在慢性丙型肝炎诊断中的价值探讨[J].中国卫生标准管理,2016,7(8):147-149.
- [5] 杜利国,杨志清,许喜喜,等.丙型肝炎病毒核心抗原检测的临床应用价值[J].中华传染病杂志,2016,34(12):747-748.

- [6] 孙宏. 慢性丙型肝炎患者HCV核心抗原和HCV RNA检测价值研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(4): 556-558.
- [7] 李威, 吴亚男, 奚琳琳, 等. 基于医院大数据评估丙型肝炎病毒感染率[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(6): 426-428.
- [8] Bostan N, Mahmood T. An overview about hepatitis C: a devastating virus[J]. Crit Rev Microbiol, 2010, 36(2): 91-133.
- [9] AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus[J]. Hepatology, 2015, 62(3): 932-954.
- [10] European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015[J]. J Hepatol, 2015, 63(1): 199-236.
- [11] Peters L, Mocroft A, Soriano V, et al. High rate of hepatitis C virus (HCV) recurrence in HIV-infected individuals with spontaneous HCV RNA clearance[J]. HIV Med, 2014, 15(10): 615-620.
- [12] 李华, 龙润乡, 杨蓉, 等. HCV不同标志物检测结果比较分析[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(6): 17-20.
- [13] 李乃哲, 尹文娇, 周文亨, 等. 并联检测抗-HCV和HCV-RNA可提高HCV感染检出率[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017, 31(2): 131-133.
- [14] Chakravarti A, Chauhan MS, Dogra G, et al. Hepatitis C virus core antigen assay: can we think beyond convention in resource limited settings?[J]. Braz J Infect Dis, 2013, 17(3): 369-374.
- [15] 曹军皓, 黄前川. 丙肝病毒核心总抗原定量检测的临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(2): 108-109, 114.
- [16] 全鑫. 探讨丙肝病毒核心抗原检测诊断丙肝的临床价值[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2018, 6(14): 62.
- [17] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(2): 107-115.
- [18] Gu S, Liu J, Zhang H, et al. Core antigen tests for hepatitis C virus: a meta-analysis[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(8): 8197-8208.
- [19] 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.
- [20] 李晓敏, 邹先琼. 丙型肝炎病毒抗体与核心抗原检测的比较研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志, 2010, 4(4): 434-437.
- [21] 杨思思, 张继明. 丙型肝炎病毒性肝炎抗病毒治疗现状[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4): 474-479.
- [22] 汪梦兰, 唐红. 慢性丙型肝炎直接抗病毒药物的相互作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(2): 229-232.
- [23] 李俊利, 尚佳, 宁会彬. 直接抗病毒时代特殊人群HCV感染的管理和治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(2): 242-245.
- [24] Nehra V, Rizza SA, Temesgen Z, et al. Sofosbuvir/velpatasvir fixed-dose combination for the treatment of chronic hepatitis C virus infection[J]. Drugs Today (Barc), 2017, 53(3): 177-189.
- [25] Lee R, Kottitil S, Wilson E. Sofosbuvir/velpatasvir: a pangenotypic drug to simplify HCV therapy[J]. Hepatol Int, 2017, 11(2): 161-170.
- [26] Ji F, Wei B, Yeo YH, et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(5): 550-562.

(收稿日期: 2018-11-14)

(本文编辑: 孙荣华)

张怡青, 王洁, 常静霞, 等. 丙型肝炎病毒RNA与核心抗原的相关性及其临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019, 13(3): 185-189.