

HCV RNA 病毒载量和肝功能及白蛋白的相关性研究

邵林楠¹ 张树婷¹ 段莹¹ 肖南¹ 于卫建¹ 刘铭² 周世航¹

[摘要] 目的:研究血液中丙型肝炎病毒核糖核酸(HCV RNA)载量与肝功能及白蛋白(ALB)等指标间的相关性,探讨病毒含量和肝组织损伤之间的关系。方法:选取 193 例大连地区汉族人群 HCV 感染患者为研究对象,检测血液中 HCV RNA 病毒载量,同时测定谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、AST/ALT 及 ALB 等指标。用豆形图展示 HCV RNA 病毒载量数据,分析 HCV RNA 载量与各指标间的相关性。结果:不同性别组 HCV RNA 载量分布差异无统计学意义($P>0.05$);HCV RNA 载量与年龄不存在显著的相关性($P>0.05$)。HCV RNA 载量与 ALT、AST、AST/ALT 及 ALB 均不相关($P>0.05$)。根据受试者 HCV RNA 载量数量级将其分为 4 组,ALT、AST、AST/ALT 及 ALB 在各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:大连地区汉族人群 HCV 患者血液中 HCV RNA 载量与 ALT、AST、AST/ALT 及 ALB 等指标不相关,HCV RNA 病毒载量不能反映肝脏损伤程度。

[关键词] 丙型肝炎病毒;谷丙转氨酶;谷草转氨酶;白蛋白

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2018.08.007

[中图分类号] R512.6 **[文献标志码]** A

Study on correlation between HCV RNA viral load and liver function and ALB

SHAO Linnan¹ ZHANG Shuting¹ DUAN Ying¹ XIAO Nan¹
YU Weijian¹ LIU Ming² ZHOU Shihang¹

(¹Dalian Blood Center, Dalian, 116001, China; ²Department of Cell Biology, Dalian Medical University)

Corresponding author: LIU Ming, E-mail: liuminglinxi@163.com; ZHOU Shihang, E-mail: zsh-sail@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between HCV RNA load and liver function and ALB in HCV infected patients. **Method:** The HCV RNA viral load and ALT, AST, AST/ALT and ALB were measured in 193 Dalian Han HCV infected patients. The HCV RNA viral load data were presented by beanplots, and the correlations between HCV RNA load and each index were analyzed. **Result:** Gender and age could not affect HCV RNA viral load in HCV infected patients. HCV RNA viral load was not correlated with ALT, AST, AST/ALT and ALB. In addition, we divided the patients into four groups according to HCV RNA viral load, and ALT, AST, AST/ALT and ALB were not significantly different among the groups. **Conclusion:** Our results showed that HCV RNA load in Dalian Han HCV infected patients was not related to ALT, AST, AST/ALT and ALB, that is, the HCV RNA load could not reflect the degree of liver injury.

Key words hepatitis C virus; ALT; AST; ALB

作为全球慢性肝病的主要感染病因之一,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是黄病毒科肝炎病毒属成员,呈球形,在其核衣壳外包绕的是含脂质的囊膜,囊膜上面有刺突。其直径小于 80 nm,在肝细胞中和血液中直径有差别,肝细胞中 36~40 nm,血液中 36~62 nm。丙型肝炎是由 HCV 引起的病毒性传染病,是一种主要经血液传播的疾病。由于 HCV 感染后极易慢性化,约 75%

以上的感染者将演变为慢性感染^[1],并造成肝脏细胞的不断炎症反应、坏死及纤维化,最终导致肝硬化甚至原发性肝细胞癌,目前尚无有效的疫苗预防 HCV 感染及特效的治疗药物。但不同患者的病情进展有所不同,有些患者进展缓慢,有些患者则可在几年之内发展成为肝硬化、甚至肝癌。已有研究表明,HCV 的病情进程与年龄、过度饮酒、脂肪变性、合并其他感染、免疫抑制剂的使用等有关。

HCV 的核糖核酸(HCV RNA),全长约 9.6 kb,它是 HCV 的遗传物质,是表示体内 HCV 含量的直接指标。HCV RNA 载量可提示体内病毒复制的能力,在 HCV 感染和致病机制中有重要

¹大连市血液中心血型室(辽宁大连,116001)

²大连医科大学细胞生物学教研室

通信作者:刘铭, E-mail: liuminglinxi@163.com; 周世航, E-mail: zshsail@163.com

的地位。而谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、AST/ALT及白蛋白(又称清蛋白,albumin,ALB)等指标是用来探查肝细胞是否受到损害最经济、实用的检测手段。许多学者试图通过研究HCV RNA载量与上述血清学指标间的关系来阐述病毒载量与肝损伤之间的联系,但研究结果一直存在争议。Puoti等^[2]认为病毒载量不能预测HCV慢性感染的自然史或预后,肝损害及严重程度不取决于病毒载量的存在。而Sabin等^[3]的研究表明,HCV RNA含量和ALT、AST的水平呈正相关。本研究以大连地区汉族HCV患者为对象,研究血液中HCV RNA载量与ALT、AST、AST/ALT及ALB等指标间的相关性,进一步探讨病毒含量和肝组织损伤之间的关系,报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取193例大连地区汉族且无其他肝脏及重大疾病的HCV感染患者,其中男101例,女92例;平均年龄 54.0 ± 13.8 岁。所有患者符合HCV诊断标准(WS 213-2008)。每例患者取2 mL外周全血,分离血浆,其余放入EDTA抗凝管中保存。

1.2 试剂和仪器

Roche公司全自动核酸分离纯化及检测系统COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan及其配套试剂;ADVIA 2400全自动生化分析仪,试剂由北京利德曼生化股份有限公司提供。

1.3 实验方法

ALT、AST及ALB检测操作按试剂说明书严格进行。HCV RNA病毒载量结果由仪器配套软件自动计算得到。豆形图作为一种新颖的数据表

现形式,具有能可视化比较组别间的单变量数据,并且可以展示密度曲线、重复观测和多峰形态分布等优点^[4]。因此,我们用豆形图展示HCV RNA病毒载量数据,用以10为底的对数形式表示HCV RNA病毒载量结果。

1.4 统计学方法

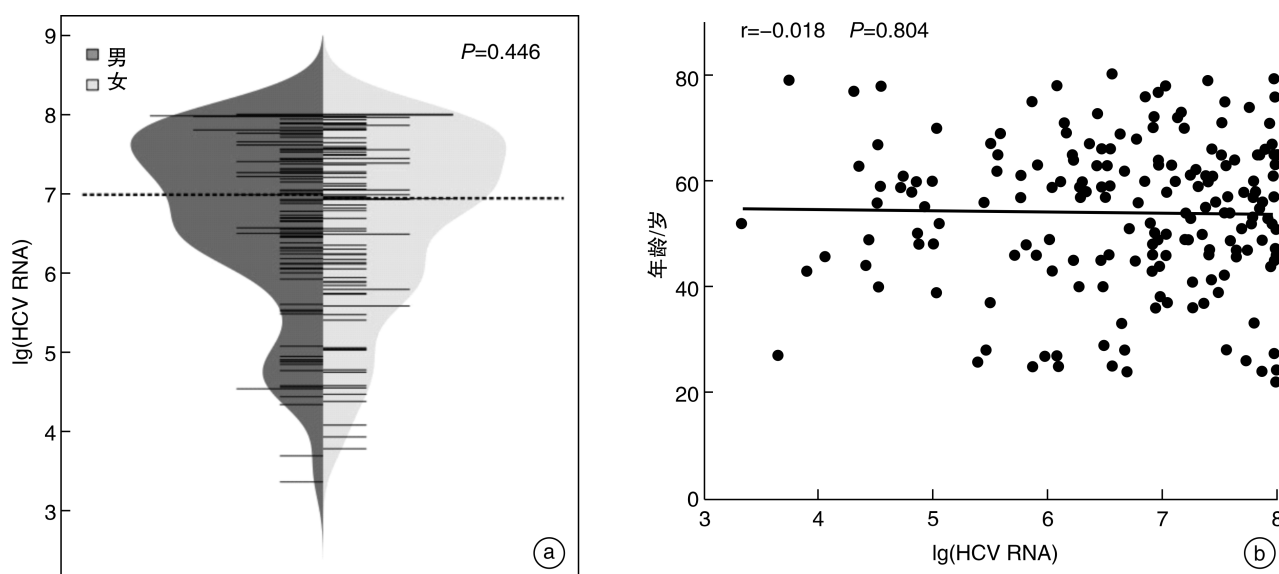
使用SPSS 21.0统计软件,通过Kolmogorov-Smirnov检验进行正态分布验证,数据为非正态分布。对2组间差异采用Mann-Whitney U 秩和检验进行比较,Kruskal-Wallis H 检验分析多组间变量差异,两参数相关性分析采用Spearman's correlation coefficients分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

193例受试者根据性别不同分为2组,其HCV RNA载量分布差异无统计学意义($P = 0.446$),见图1a;通过相关性分析,发现HCV RNA载量与年龄不存在显著的相关性($P = 0.804$),见图1b,说明HCV患者HCV RNA载量与年龄和性别无关。

HCV RNA载量与生化指标间的相关性分析结果见图2,HCV RNA载量与ALT、AST、AST/ALT及ALB均不相关(P 均 > 0.05)。

将受试者按照HCV RNA载量的数量级进行分组,结果见表1。对于ALT、AST、AST/ALT及ALB进行多组间变量差异分析,得到 P 值分别为0.648、0.685、0.947及0.981,证实HCV RNA病毒载量与ALT、AST、AST/ALT、ALB等指标均不相关。



注:短线表示数据,虚线表示均数,阴影表示数据分布密度。

图1 不同性别组HCV RNA载量分布豆形图(a);HCV RNA载量与年龄间相关性分析(b)

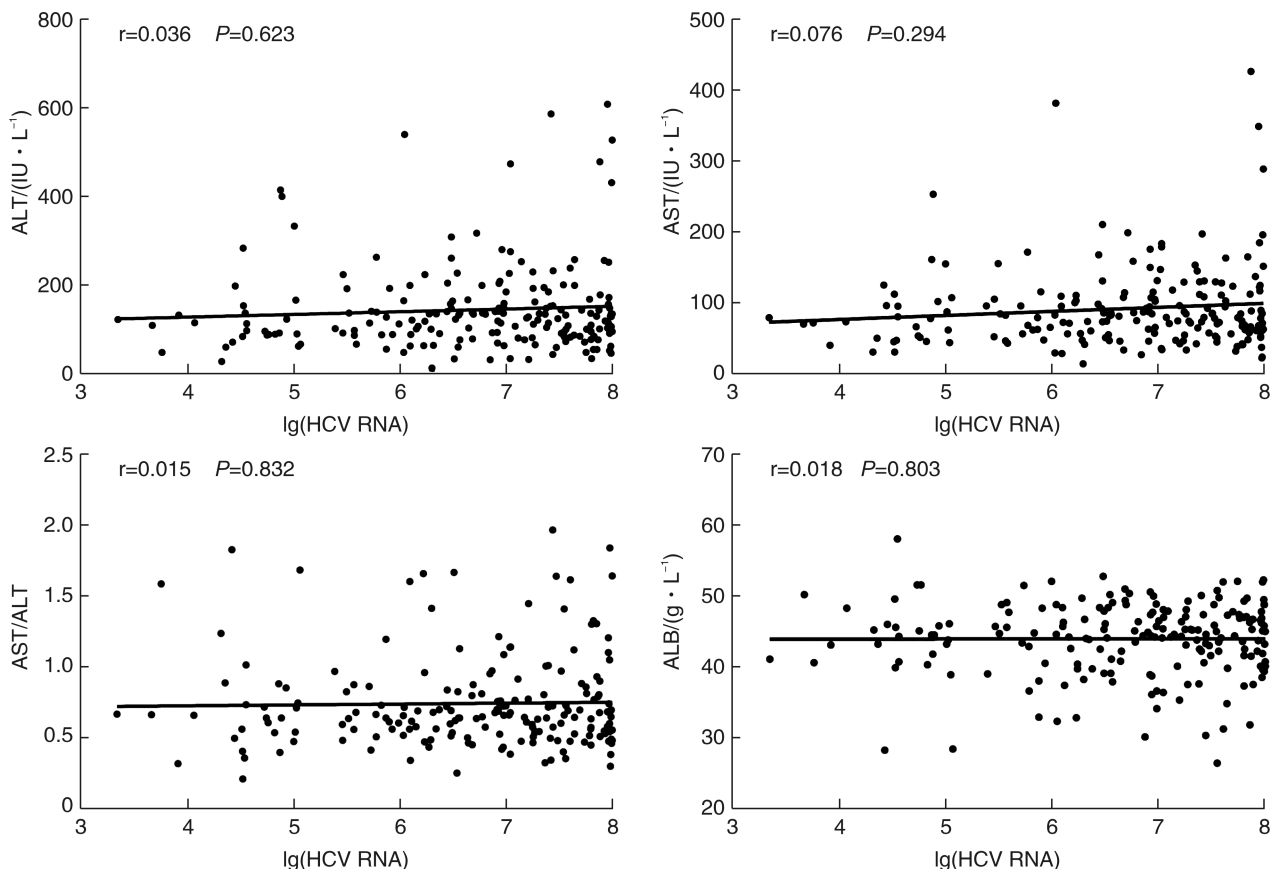


图 2 HCV RNA 载量与 ALT、AST、AST/ALT、ALB 等指标间相关性分析

表 1 193 例 HCV 感染患者一般资料及各指标检测结果

 $\bar{x} \pm s$

HCV RNA/Ig	年龄/岁	性别 (男/女)	例数	ALT /(IU · L ⁻¹)	AST /(IU · L ⁻¹)	AST/ALT	白蛋白 /(g · L ⁻¹)
≤5	56.0 ± 12.2	14/10	24	142.78 ± 106.14	84.54 ± 50.73	0.72 ± 0.38	44.49 ± 5.60
5 < ~ ≤6	50.6 ± 15.4	7/14	22	120.83 ± 55.33	82.01 ± 34.52	0.73 ± 0.28	43.20 ± 5.90
6 < ~ <7	54.2 ± 14.7	32/26	58	140.98 ± 84.32	93.17 ± 56.53	0.73 ± 0.30	43.67 ± 5.20
≥7	54.1 ± 13.4	48/41	89	148.90 ± 116.66	96.85 ± 65.45	0.76 ± 0.35	43.79 ± 4.98
合计	54.0 ± 13.8	101/92	193	142.23 ± 100.51	92.52 ± 58.14	0.74 ± 0.33	43.77 ± 5.21

3 讨论

丙型肝炎是由 HCV 引起的病毒性传染病,是一种主要经血液传播的感染性疾病^[5],最常见的感染途径是接触少量血液。注射吸毒、不安全注射做法、不安全的卫生保健以及输入未经筛查的血液和血液制品都可造成感染。2017 年 7 月,世界卫生组织公布数据显示,全球预计有 7 100 万人受到慢性 HCV 感染,而每年约有 39.9 万人死于 HCV 相关疾病,主要是肝硬化和肝癌。HCV 可引起急性或慢性感染,急性 HCV 感染通常没有症状,且仅在十分罕见情况下才会导致危及生命的疾病。有 15%~45% 的感染者不经任何治疗即可在感染 6 个月之内自行清除病毒。其余 55%~85% 的感染者会发生慢性 HCV 感染。我国 HCV 感染率仅次于乙型病毒性肝炎,感染 HCV 对人们的健康造成很大的危害。由于尚无有效的疫苗预防 HCV 感

染,所以早期发现和诊断对丙肝患者非常重要。

ALT 和 AST 是反映肝实质细胞损害的酶类,主要存在于肝细胞的胞质和线粒体中,正常人血清内 ALT 和 AST 含量较低,当 HCV 损伤肝细胞时肝细胞膜的通透性亢进,ALT 和 AST 通过细胞膜释放入血中,血清中此 2 种酶的活性迅速增加^[6]。临床上常同时检测 ALT 与 AST,并计算 AST/ALT 比值,AST/ALT 比值在判断慢性肝病进展及预后方面被认为是一个非创伤性的能够判断肝病进展和反映肝病预后的较好指标。ALB 属于球蛋白,主要存在于人体血浆中,由肝实质细胞合成。ALB 降低常见于肝硬化合并腹水及其他肝功能严重损害,如急性肝坏死、中毒性肝炎等。肝损伤时 ALB 合成、运输和释放发生障碍,导致血清中 ALB 减少。

一些学者认为,血清中 HCV RNA 病毒载量

越高的HCV患者ALT等指标越高,肝损伤程度越大,另一些学者则持反对态度^[7-9],我们的结果与其一致。本文通过对193例大连地区汉族HCV感染患者HCV RNA病毒载量和ALT、AST、AST/ALT、ALB等血清学指标测量分析,来探讨HCV RNA病毒载量与ALT、AST、AST/ALT、ALB的相关性。结果显示,HCV患者HCV RNA载量与年龄和性别无关。而且HCV RNA病毒载量与ALT、AST、AST/ALT、ALB等指标均不相关,即HCV RNA病毒载量不能反映肝脏损伤程度。原因或许可以解释为血清中HCV RNA载量是波动的,而不是一个稳定的参数;HCV也可以在肝外部位复制,因此,大量的循环HCV并不总是意味着在肝脏中病毒复制更活跃的状态;HCV特异性的细胞免疫可造成肝细胞的损伤,但更主要的是干扰细胞的代谢^[10]。然而值得注意的是,约30%的慢性HCV感染患者持续正常的ALT水平,另外40%的慢性HCV感染患者ALT水平仅轻微升高^[11]。虽然曾经称持续正常的ALT水平患者为“健康”或“无症状”HCV携带者,因此被排除在抗病毒治疗之外,现在已经清楚,大多数这些患者也具有一定程度的组织学肝损伤^[2]。因此,ALT不能精确地预测肝脏损伤程度,尽管它是反映肝脏组织损伤最敏感的指标之一。对于肝脏进行组织学评估才是判断肝损伤程度最可靠的方法。

综上所述,本研究通过对大连地区汉族HCV患者血液中HCV RNA载量与ALT、AST、AST/ALT及ALB等指标间的相关性进行研究,发现HCV RNA病毒载量与上述指标均不相关,即HCV RNA病毒载量不能反映肝脏损伤程度。

参考文献

- [1] 周世航,夏悦昕,陈玫,等. 丙型肝炎患者HPA多态性与血小板计数的关系[J]. 临床血液学杂志(输血与检验),2017,30(8):605—608.
- [2] Puoti C. HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels: normal does not always mean healthy[J]. J Hepatol,2003,38:529—532.
- [3] Sabin CA, Emery V, Devereux HL, et al. Long-term patterns of hepatitis C virus RNA concentrations in a cohort of HIV seronegative men with bleeding disorders[J]. J Med Virol,2002,68:68—75.
- [4] 苏咪咪. 大数据的“豆形”可视化及其在资本市场中的应用[J]. 科学与管理,2014,34(6):3—7.
- [5] 庄小狮,潘菲. 抗-HCV的ELISA阳性结果与RIBA确证结果比较[J]. 临床血液学杂志(输血与检验),2015,28(2):151—153.
- [6] Zechini B, Pasquazzi C, Aceti A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patients with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2004,16:891—896.
- [7] Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C[J]. Hepatology,2004,39,1147—1171.
- [8] 赵辉,谢尧,李明慧,等. 慢性丙型肝炎患者的血清HCV基因型和RNA含量与ALT和AST水平不相关[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(6):631—634.
- [9] 方伟,吴虹. 慢性丙型肝炎患者HCV-RNA载量与抗-HCV及肝功指标的相关性研究[J]. 中国继续医学教育,2015,7(31),40—42.
- [10] Domitrovich AM, Felmlee DJ, Siddiqui A. Hepatitis C virus nonstructural proteins inhibit apolipoprotein B100 secretion[J]. J Biol Chem,2005,280:39802—39808.
- [11] Bacon BR. Treatment of patients with Hepatitis C and normal serum aminotransferase levels[J]. Hepatology,2002,36:S179—184.

(收稿日期:2018-03-09)