

[11] 洪 浩,俞光荣.跟骨关节内骨折的手术治疗进展及思考[J].中国骨伤,2021,34(9):791-793.

[12] Li M, Lian X, Yang W, et al. Percutaneous reduction and hollow screw fixation versus open reduction and internal fixation for treating displaced intra-articular calcaneal fractures[J]. Med Sci Monit, 2020, 26:e926833.

[13] 李景光,章平治,徐名洪,等.经跗骨窦小切口与经皮撬拨治疗 Sanders II、Ⅲ型骨折的比较[J].中国微创外科杂志,2020,20(12):1100-1105.

[14] Rammelt S,Swords MP. Calcaneal fractures—which approach for which fracture? [J]. Orthop Clin North Am, 2021,52(4):433-450.

[15] Shi F, Wu S, Cai W, et al. Comparison of 5 treatment approaches for displaced intra-articular calcaneal fractures: a systematic review and bayesian network meta-analysis[J].J Foot Ankle Surg, 2020,59(6):1254-1264.

[16] Liu GT, Vanpelt MD, Lalli T, et al. Surgical management of displaced intra-articular calcaneal fractures: what matters most? [J]. Clin Podiatr Med Surg, 2019,36(2):173-184.

[17] Park CH. Role of subtalar arthroscopy for displaced intra-articular cal-

canal fractures[J]. Clin Podiatr Med Surg,2019,36(2):233-249.

[18] 冯仕明,赵家举,马 超,等.三通道全内距下关节镜排钉技术在 Sanders II、Ⅲ型跟骨骨折治疗中的应用[J].中华外科杂志,2022,60(6):546-551.

[19] 任晋可,肖庭辉,贾兆锋,等.下胫腓螺钉固定技术治疗 Maisonneuve 骨折的疗效分析[J].中国临床新医学,2020,13(12):1213-1217.

[20] 王 冰,史 册,杨 春,等.载距突轴位和正位 X 线成像技术在跟骨关节内骨折手术中的应用价值[J].中华解剖与临床杂志,2021,26(2):125-131.

[21] De Boer AS, Van Lieshout EMM, Van Moolenbroek G, et al. The effect of time to post-operative weightbearing on functional and clinical outcomes in adults with a displaced intra-articular calcaneal fracture; A systematic review and pooled analysis[J]. Injury, 2018,49(4):743-752.

[收稿日期 2022-07-09][本文编辑 余 军 韦 颖]

本文引用格式

房 冰,刘建全,李志帅.经皮撬拨复位螺钉固定治疗跟骨关节内移位骨折的疗效观察[J].中国临床新医学,2022,15(12):1167-1171.

论 著

HCV 核心抗原检测在丙型肝炎感染早期诊断中的应用研究

江 灵, 李 晟, 王芝瑶, 燕德敏, 黄远帅, 王雨涵

基金项目: 西南医科大学校级大创项目(编号:2021488)

作者单位: 646000 泸州,西南医科大学附属医院输血科(江 灵,黄远帅); 646000 泸州,西南医科大学医学检验系(李 晟,王芝瑶,燕德敏); 625099 四川,雅安市人民医院输血科(王雨涵)

作者简介: 江 灵,医学硕士,主管技师,研究方向:临床输血安全。E-mail:740644310@qq.com

通信作者: 王雨涵,医学硕士,主管技师,研究方向:临床输血安全。E-mail:516165159@qq.com

[摘要] 目的 探讨 HCV 核心抗原(HCV-cAg)检测在丙型肝炎感染早期诊断中的应用价值。方法 选择 2020 年 1 月至 2021 年 7 月西南医科大学附属医院接治的 HCV-cAg 阳性患者 90 例和丙型肝炎抗体(HCV-Ab)阳性患者 164 例作为研究对象,测定其血清谷丙转氨酶(ALT)和丙型肝炎病毒核酸(HCV-RNA)水平。以核酸检测结果为金标准,分析 HCV-cAg 检测在丙肝感染早期诊断中的有效性。结果 90 例 HCV-cAg 阳性患者中,HCV-RNA 阳性 76 例(84.44%),肝功能异常 54 例(60.00%)。164 例 HCV-Ab 阳性患者中,HCV-RNA 阳性 114 例(69.51%),肝功能异常 75 例(45.73%)。HCV-cAg 阳性组的 HCV-RNA 阳性率和肝功能异常率都显著高于 HCV-Ab 阳性组($P<0.05$),并且 HCV-cAg 的 S/CO 值与肝功能异常率存在关联性($P<0.05$)。结论 HCV-cAg 检测结果能反映肝功能状态,可用于丙型肝炎的早期筛查及疗效评估。

[关键词] 丙型肝炎; 核心抗原; 丙型肝炎抗体; 谷丙转氨酶; 早期诊断

[中图分类号] R 512.6+3 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2022)12-1171-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.12.14

A study on the application of HCV-cAg detection in early diagnosis of hepatitis C infection JIANG Ling, LI Sheng, WANG Zhi-yao, et al. Department of Blood Transfusion, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the application value of hepatitis C virus core antigen(HCV-cAg) detection in early diagnosis of hepatitis C infection. **Methods** Ninety patients with HCV-cAg positive and 164 patients with hepatitis C virus antibody(HCV-Ab) positive who received treatment in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January 2020 to July 2021 were selected as the research subjects. The levels of glutamic-pyruvic transaminase(ALT) and hepatitis C virus ribonucleic acid(HCV-RNA) in the patients' serum were detected, and nucleic acid test results were used as the gold standard to analyze the effectiveness of HCV-cAg detection in the early diagnosis of hepatitis C infection. **Results** Among the 90 cases of HCV-cAg positive specimens, 76 cases were positive for HCV-RNA, with the positive rate being 84.44%, and 54 cases were abnormal liver function, with the abnormal rate being 60.00%. Among the 164 cases of HCV-Ab positive, 114 cases(69.51%) were HCV-RNA positive, and 75 cases(45.73%) had abnormal live function. The rate of positive HCV-RNA and abnormal liver function in the HCV-cAg positive group were significantly higher than those in the HCV-Ab positive group($P < 0.05$), and the sample's optical density/cut-off(S/CO) value of HCV-cAg was associated with abnormal liver function($P < 0.05$). **Conclusion** The detection results of HCV-cAg can reflect the liver function status, and can be used for early screening and efficacy evaluation of hepatitis C.

[Key words] Hepatitis C; Hepatitis C virus core antigen(HCV-cAg); Hepatitis C virus antibody(HCV-Ab); Glutamic-pyruvic transaminase(ALT); Early diagnose

丙型肝炎(简称丙肝)是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)导致的一种呈全球流行的病毒性肝炎,也是输血传播的感染性疾病之一。HCV 属黄病毒科黄病毒属,为单股正链核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)病毒,主要攻击人体肝细胞,变异性极强,不同年龄、性别和种族人群均对 HCV 易感。据统计,全球有 1.15 亿~1.85 亿人感染 HCV,有 39.9 万人死于 HCV 感染导致的肝硬化或原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。在病毒性肝炎中,丙肝的发病率高,仅次于乙肝,我国 HCV 感染率年均增长 14.4%,严重威胁人们的健康^[2]。目前尚无有效的预防性丙肝疫苗可用^[3],且本病发病隐蔽,早期症状不明显,不易被发觉^[4-5]。临床实验室检查是丙肝早期诊断的主要依据,在本病的早期诊断和治疗中起着重要作用。本研究旨在探讨丙肝病毒核心抗原(hepatitis C virus core antigen, HCV-cAg)与丙型肝炎病毒核酸(hepatitis C virus ribonucleic acid, HCV-RNA)及谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)的关系及其在丙肝感染早期诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2021 年 7 月西南医科大学附属第一医院接治的血清 HCV-cAg 阳性患者 90 例,其中男 48 例,女 42 例,年龄 33~77(48.68±14.25)岁;血清丙型肝炎抗体(hepatitis C virus antibody, HCV-Ab)阳性患者 164 例,其中男 88 例,女 76 例,年龄 33~72(46.45±16.76)岁。两组性别和年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。排除有甲、乙、

戊型肝炎患者;有血液透析史者;合并自身免疫性肝炎、脂肪肝、酒精性肝炎等其他类型非特异性免疫原性肝病患者;有肝脏肿瘤者;合并有人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染并且未进行抗病毒治疗者。

1.2 研究方法 留取两组研究对象的空腹外周静脉血 8 ml, 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清,进行相关实验指标检测。

1.2.1 HCV-cAg 检测 采用山东莱博生物科技有限公司生产的丙肝核心抗原检测试剂盒,按照试剂说明书和实验室操作规程进行实验。应用化学发光法免疫分析仪测定光密度(optical density, OD)值, S/CO (sample's optical density/cut-off)值[S/CO 中的 CO 为 cut-off, S/CO 是样本 OD 值与临界质控(阳性对照)OD 值之比] > 1 判定为阳性。

1.2.2 HCV-Ab 测定 采用安图生物技术有限公司生产的丙型肝炎病毒 IgG 抗体检测试剂盒,按照试剂说明书和实验室操作规程进行实验。应用全自动化学发光法测定仪测定 OD 值, S/CO 值 > 1 判定为阳性。

1.2.3 HCV-RNA 检测 严格按照罗氏丙型肝炎病毒核酸检测试剂盒说明书操作,采用罗氏 COBAS AmpliPrep 对丙肝病毒进行提取,以 COBAS Tasman 进行核酸的扩增检测。HCV-RNA 含量 > 500 IU/ml 为阳性。

1.2.4 ALT 检测 采用迈瑞 BS-2000M 生化分析仪检测, ALT > 40 IU/L 判定为肝功能结果异常。

1.3 统计学方法 应用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差

($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCV-cAg、HCV-Ab 与 HCV-RNA、ALT 的关联性分析结果 90 例 HCV-cAg 阳性患者中,HCV-RNA 阳性 76 例(84.44%),肝功能异常 54 例(60.00%)。164 例 HCV-Ab 阳性患者中,HCV-RNA 阳性 114 例(69.51%),肝功能异常 75 例(45.73%)。HCV-cAg 阳性组的 HCV-RNA 阳性率以及肝功能异常率均显著高于 HCV-Ab 阳性组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 HCV-cAg、HCV-Ab 与 HCV-RNA、ALT 的
关联性分析结果[$n(\%)$]

组 别	例数	HCV-RNA 阳性	肝功能异常
HCV-cAg 阳性组	90	76(84.44)	54(60.00)
HCV-Ab 阳性组	164	114(69.51)	75(45.73)
χ^2	-	6.874	4.733
P	-	0.009	0.030

2.2 HCV-cAg 检测的 S/CO 值与 HCV-RNA 阳性及肝功能异常的关联性分析结果 以 HCV-cAg 检测的 S/CO 值不同分为 1.01~5.00、5.01~10.00、10.01~15.00 和 > 15.00 四个组。结果显示,HCV-cAg 检测的 S/CO 值与肝功能异常率存在关联性($P < 0.05$),与 HCV-RNA 阳性率关联性不显著($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 HCV-cAg 检测的 S/CO 值与 HCV-RNA 阳性及
肝功能异常的关联性分析结果[$n(\%)$]

HCV-cAg 阳性 S/CO 值	例数	HCV-RNA 阳性	肝功能异常
1.01~5.00	20	14(70.00)	6(30.00)
5.01~10.00	30	26(86.67)	18(60.00)
10.01~15.00	28	25(89.28)	20(71.43)
> 15.00	12	11(91.67)	10(83.33)
χ^2	-	4.266	11.746
P	-	0.234	0.008

3 讨论

3.1 丙肝是 HCV 感染所致的传染病,主要经由母婴传播、输血或血制品传播、性传播^[6]。丙肝感染初期一般都是急性丙肝期,这个时期是治疗丙肝的最佳时期,经过有效的抗病毒治疗,HCV 可以从体内彻底清除,完全治愈。但是丙肝起病隐匿^[7],没有明显的临床症状,最初患者并不知晓,因而错失最佳治疗时间,严重者发展为肝硬化和肝癌。目前,丙肝感染的发病机制仍不完全清楚,而且 HCV 的变异性较高,迄今没

有针对丙肝的预防性疫苗。因此,实验室检查对本病的早期诊断及控制有重要的意义。目前,实验室用于丙肝的检测方法主要是 HCV-Ab 检测和 HCV-RNA 检测。其中 HCV-RNA 可反映患者血清中 HCV 的病毒载量,是病毒分裂增殖的标志,也可间接反映患者病情的变化,是临床进行抗病毒治疗的指征。一般当患者感染 HCV 7~14 d 时,血清中即可检测到 HCV-RNA,并且特异度和灵敏度均较高,因此将 HCV-RNA 检测结果作为金标准^[8-9]。但 HCV-RNA 检查对标本以及实验室环境和设备的要求都比较高,如果实验标本采集保存不当,会导致病毒核酸降解,导致假阴性。同时,病毒核酸检测对实验室的要求比较严苛,检测价格昂贵,耗时较长,对检测人员要求高,很难在基层医院开展,不适于早期丙肝感染筛选^[10-11]。

3.2 HCV-Ab 检测是目前诊断丙肝的常规筛查方法,因为其操作简便,灵敏度高,不易被污染,已经广泛应用在临床检验中。但是,HCV-Ab 不是中和性抗体,没有保护机体的作用,仅能反映患者的既往感染或者现症感染,有一定的窗口期,平均为 70 d^[12-13],长的可至 6~9 个月或更长。对于个别因免疫缺陷或免疫系统发育不完全者,HCV-Ab 可持续阴性,因此 HCV-Ab 检测存在假阴性问题。另外,HCV 抗体可终身携带,HCV-Ab 阳性不代表体内一定有 HCV 复制。本研究 164 例 HCV-Ab 阳性患者中,HCV-RNA 阳性 114 例(69.51%)。HCV-Ab 不能用于监测抗病毒疗效,不能区别既往感染,不能说明患者是否携带 HCV,不能及时对病毒感染进行诊断^[14],不适于丙肝感染的早期诊断与治疗。ALT 水平是临床常规检测的指标,是肝脏的特异性酶,正常情况下 ALT 主要存在于肝细胞质中,血清中的活性较低,而当肝细胞受到损害时,ALT 会大量释放入血液中,是肝细胞损伤或死亡的敏感指标^[15-16]。在 HCV 感染中,病毒核心蛋白等刺激机体的免疫应答,造成肝细胞坏死及功能破坏,ALT 水平明显升高,是 HCV 感染患者癌变的一个有效预测因子,提示肝内炎症在疾病进展中起着关键作用,故而将 ALT 用于疾病辅助诊断^[17-18]。本文 90 例 HCV-cAg 阳性患者中,肝功能异常 54 例(60.00%);164 例 HCV-Ab 阳性患者中,肝功能异常 75 例(45.73%),并且,随着 HCV-cAg 检测的 S/CO 值的增高,肝功能异常率也在不断升高。以上提示 HCV-cAg 阳性能更好反映肝功能状态,对临床诊疗效果评价有更重要的意义。

3.3 目前,HCV-cAg 检测越来越受到研究者的青睐。研究发现 HCV-cAg 可在感染后 2~3 周内检测到,几

乎与 HCV-RNA 相同^[19], 并与 HCV-RNA 检测结果高度相关^[20], 因此, Chang 等^[21]认为 HCV-cAg 是丙肝检测的重要指标, 这与本文的研究结果一致。本研究中, 90 例 HCV-cAg 与 HCV-RNA 检测的符合率为 84.44%, 显著高于 HCV-Ab 的符合率 69.51%。HCV-cAg 可以区分既往感染的 HCV 或现症感染的 HCV, 可作为 HCV 感染的早期检测指标。同时 HCV-cAg 还可用于监测抗病毒疗效和预测持续病毒学应答 (continuous virological response, SVR)^[22-23]。本文 90 例 HCV-cAg 阳性患者的肝功能异常率为 60.00%, 显著高于 HCV-Ab 阳性组 (45.73%)。

综上所述, HCV-cAg 检测与核酸检测的符合率高, 并且方法简单, 价格便宜, 对实验环境和设备要求以及操作人员的资历要求不高, 适合各层次医院开展普查, 便于在基层医院推广, 对丙肝的早期筛查和疗效的评估具有重要意义。

参考文献

[1] Wang Y, Jie W, Ling J, et al. HCV core antigen plays an important role in the fight against HCV as an alternative to HCV-RNA detection [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(6): e23755.

[2] Benito R, Arribas J, Algarate S, et al. Hepatitis C virus core antigen for screening organ donors and recipients[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 91(2): 126–129.

[3] 刘英超, 张秋月, 刘琳, 等. 丙肝病毒核心抗原检测的临床价值及其与 HCV-RNA、ALT、AST 的关系研究[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(3): 316–318.

[4] 邵芳. HCV 抗原、HCV 抗体及 HCV-RNA 联合检测与 ALT 的相关性及其临床意义[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(2): 80–82.

[5] Hu KQ, Cui W. A highly specific and sensitive hepatitis C virus antigen enzyme immunoassay for one-step diagnosis of viremic hepatitis C virus infection[J]. Hepatology, 2016, 64(2): 415–424.

[6] 庄海珍, 苏光扬, 林秉滔, 等. 慢性丙型肝炎患者血清抗-HCV 和 HCV-RNA 与肝功能指标变化的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(19): 2886–2889.

[7] 刘清银, 刘小庆, 李华信. 丙型肝炎病毒核心抗原检测在丙型肝炎筛查中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(4): 468–469, 472.

[8] Khan H, Hill A, Main J, et al. Can hepatitis C virus antigen testing replace ribonucleic acid polymerase chain reaction analysis for detecting hepatitis C virus? A systematic review[J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(2): ofw252.

[9] 刘文俊, 杨霞芳, 钟秋连, 等. 丙型肝炎患者 RNA 载量和肝功能指标及血细胞参数的相关性分析[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(12): 1168–1171.

[10] 明媚. 丙肝病毒核心抗原与丙肝抗体联合检测在丙型肝炎诊断中的应用[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(8): 46.

[11] Wang L, Lv H, Zhang G. Hepatitis C virus core antigen assay: an alternative method for hepatitis C diagnosis[J]. Ann Clin Biochem, 2017, 54(2): 279–285.

[12] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 461–511.

[13] De Paschale M, Manco MT, Arpino O, et al. Threshold value of LIAISON XL anti-HCV screening assay predicting positive immunoblotting results[J]. J Med Virol, 2017, 89(10): 1817–1822.

[14] Galli C, Julicher P, Plebani M. HCV core antigen comes of age: a new opportunity for the diagnosis of hepatitis C virus infection[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(6): 880–888.

[15] 刘文俊, 张敏, 陆小旭, 等. 肝功能指标与丙型肝炎的相关性研究进展[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(9): 957–959.

[16] Liu PC, Chan C, Huang YH, et al. Genetic variants associated with serum alanine aminotransferase levels among patients with hepatitis C virus infection: a genome-wide association study[J]. J Viral Hepat, 2021, 28(9): 1265–1273.

[17] Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(30): 4587–4593.

[18] 朱晓峰. 肝癌肝移植的研究进展与挑战[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(12): 1190–1193.

[19] Laperche S, Nübling CM, Stramer SL, et al. Sensitivity of hepatitis C virus core antigen and antibody combination assays in a global panel of window period samples[J]. Transfusion, 2015, 55(10): 2489–2498.

[20] Wasitthanasem R, Vichaiwattana P, Auphimai C, et al. HCV core antigen is an alternative marker to HCV RNA for evaluating active HCV infection: implications for improved diagnostic option in an era of affordable DAAs[J]. PeerJ, 2017, 5: e4008.

[21] Chang C, Hung CH, Wang JH, et al. Hepatitis C core antigen highly correlated to HCV RNA[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2018, 34(12): 684–688.

[22] 卢庆文, 董娅, 刘红霞. 联合检测血清 HCV-RNA、HCV-cAg 与 HCV-Ab 对丙型肝炎的诊断价值分析[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(5): 752–754.

[23] Farci P, Wollenberg K, Diaz G, et al. Profibrogenic chemokines and viral evolution predict rapid progression of hepatitis C to cirrhosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(36): 14562–14567.

[收稿日期 2022-07-15][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

江灵, 李晨, 王芝瑶, 等. HCV 核心抗原检测在丙型肝炎感染早期诊断中的应用研究[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(12): 1171–1174.