

HBV 25(OH)D₃ HBV DNA

文 静

(空军军医大学西京医院检验科,陕西 西安 710032)

摘要:目的 研究乙型肝炎病毒(HBV)感染患者血清 25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]含量与 HBV DNA 载量的相关性。方法 选取 2020 年 6 月-2021 年 6 月我院诊治的 92 例 HBV 感染患者为观察组,并选取同期在我院体检健康者 90 例为对照组,均进行血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量检测,比较两组血清 25(OH)D₃ 含量、不同临床期患者血清 25(OH)D₃ 含量和 HBV DNA 载量、不同血清 25(OH)D₃ 含量患者 HBV DNA 载量表达阴性率和不同水平 HBV DNA 载量阳性率比例,并采用血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量的相关性。结果 观察组血清 25(OH)D₃ 水平低于对照组($P<0.05$)。慢性乙型肝炎患者血清 25(OH)D₃ 含量均高于无症状携带、原发性肝细胞性肝癌、肝炎肝硬化患者($P<0.05$);原发性肝细胞性肝癌患者 HBV DNA 载量高于无症状携带、慢性乙型肝炎、肝炎肝硬化患者($P<0.05$)。血清 25(OH)D₃ 含量 ≥ 30 ng/ml 患者 HBV DNA 载量阴性率高于血清 25(OH)D₃ 含量 20~29.90 ng/ml、 ≤ 19.9 ng/ml 患者,且 HBV DNA 载量 $<10^3$ IU/ml 阳性率占比高于 20~29.90 ng/ml 和 ≤ 19.9 ng/ml 组($P<0.05$);HBV DNA 载量 $10^3\sim 10^5$ IU/ml 阳性率占比小于 20~29.90 ng/ml 和 ≤ 19.9 ng/ml 患者,但 20~29.90 ng/ml 和 ≤ 19.9 ng/ml 患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$);HBV DNA 载量 $>10^5$ IU/ml 阳性率占比低于 20~29.90 ng/ml 和 ≤ 19.9 ng/ml 患者,且 20~29.90 ng/ml 患者低于 ≤ 19.9 ng/ml 患者($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,HBV 感染患者血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量呈负相关($r=-0.429$, $P=0.015$)。结论 HBV 感染患者血清 25(OH)D₃ 含量较低,而不同临床分期患者血清 25(OH)D₃ 含量和 HBV DNA 载量存在差异,其中 HBV DNA 载量随病情发展逐渐升高,且血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量呈负相关。

关键词:乙型肝炎病毒;血清 25(OH)D₃;HBV DNA 载量

中图分类号:R446.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.21.018

文章编号:1006-1959(2022)21-0081-04

Correlation Between Serum 25(OH)D₃ Content and HBV DNA Load in Patients with HBV Infection

WEN Jing

(Department of Clinical Laboratory,Xijing Hospital of Air Force Medical University,Xi'an 710032,Shaanxi,China)

Abstract: Objective To study the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃] content and HBV DNA load in patients with hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** A total of 92 patients with HBV infection diagnosed and treated in our hospital from June 2020 to June 2021 were selected as the observation group, and 90 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Serum 25(OH)D₃ content and HBV DNA load were detected. The serum 25(OH)D₃ content, serum 25(OH)D₃ content and HBV DNA load in patients with different clinical stages, the negative rate of HBV DNA load expression in patients with different serum 25(OH)D₃ content and the positive rate of HBV DNA load at different levels were compared between the two groups. The correlation between serum 25(OH)D₃ content and HBV DNA load was analyzed. **Results** The serum 25(OH)D₃ level in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The level of serum 25(OH)D₃ in patients with chronic hepatitis B was higher than that in asymptomatic carriers, primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis ($P<0.05$). The HBV DNA load in patients with primary hepatocellular carcinoma was higher than that in patients with asymptomatic carrier, chronic hepatitis B and hepatitis cirrhosis ($P<0.05$). The negative rate of HBV DNA load in patients with serum 25(OH)D₃ content ≥ 30 ng/ml was higher than that in patients with serum 25(OH)D₃ content 20~29.90 ng/ml and ≤ 19.9 ng/ml, and the positive rate of HBV DNA load $<10^3$ IU/ml was higher than that in 20~29.90 ng/ml and ≤ 19.9 ng/ml groups ($P<0.05$); the positive rate of HBV DNA load $10^3\sim 10^5$ IU/ml was less than 20~29.90 ng/ml and ≤ 19.9 ng/ml, but there was no significant difference between 20~29.90 ng/ml and ≤ 19.9 ng/ml ($P>0.05$). The positive rate of HBV DNA load $>10^5$ IU/ml was lower than that of patients with 20~29.90 ng/ml and ≤ 19.9 ng/ml, and that of patients with 20~29.90 ng/ml was lower than that of patients with ≤ 19.9 ng/ml ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum 25(OH)D₃ content was negatively correlated with HBV DNA load in patients with HBV infection ($r=-0.429$, $P=0.015$). **Conclusion** The serum 25(OH)D₃ content in patients with HBV infection is low, and there are differences in serum 25(OH)D₃ content and HBV DNA load in patients with different clinical stages. The HBV DNA load gradually increases with the development of the disease, and the serum 25(OH)D₃ content is negatively correlated with HBV DNA load.

Key words: Hepatitis B virus; Serum 25(OH)D₃; HBV DNA load

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus,HBV)是一种经血液传播的主要病原体,临床将慢性 HBV 主要分为慢性乙型肝炎、无症状携带者、原发性肝细胞性肝癌、肝炎肝硬化^[1]。HBV DNA 载量是临床评价慢性

HBV 治疗和预后的重要指标^[2]。但是 HBV DNA 载量检测是基于分子的,其费用昂贵,临床难以推广应用^[3,4]。常规 HBV 血清标志物定性检测可提供非量化指标,不利于对病情的判断^[5]。而定量测定可得到量化指标,尤其是联合 HBV DNA 载量判断,利于评估病毒感染,进一步实现对病情更为直接和敏感度的判断^[6]。而维生素 D 是一种神经内分泌激素,其中 25(OH)D₃ 可反映体内维生素 D 水平,且肝细胞

作者简介:文静(1980.5-),女,陕西西安人,本科,主管技师,主要从事 DNA、RNA、PCR、核酸检测等工作

受损后血清 25(OH)D₃ 含量也会下降^[7]。因此,本研究结合 2020 年 6 月-2021 年 6 月在我院诊治的 92 例 HBV 感染患者临床资料,分析 HBV 感染患者血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量的相关性,以期为临床 HBV 感染患者的诊断、治疗提供一定参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 6 月-2021 年 6 月空军军医大学西京医院诊治的 92 例 HBV 感染患者为观察组,并选取同期在我院体检健康者 90 例为对照组。观察组男 50 例,女 42 例;年龄 24~62 岁,平均年龄(37.29±2.98)岁。对照组男 47 例,女 43 例;年龄 23~60 岁,平均年龄(37.56±2.05)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,研究对象均自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①观察组均符合《乙型肝炎防治指南》中 HBV 相关诊断标准^[8];②依从性良好,能配合者。排除标准:①合并肝、肾、心脑血管系统等严重疾病者;②合并其他恶性肿瘤;③合并 HBV 感染以外因素所致的肝损伤,如酒精性或 HCV 感染;④随访资料不完善者。

1.3 方法 所有研究对象均取晨起空腹静脉血 3 ml,置于干燥管内静置 20 min,以 3500 r/min 离心率下离心 5 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法测定血清 25(OH)D₃ 含量,试剂盒为上海桥杜生物科技有限公司生产,所有操作严格按照说明书进行,最后加入底物液与终止液。采用实时荧光定量聚合酶反应法,应用美国 ABI-7300 型基因荧光定量分析仪测定 HBV DNA 载量,所有操作严格按照说明书和相关仪器标准进行。

1.4 观察指标 比较两组血清 25(OH)D₃ 含量、不同临床期(慢性乙型肝炎、无症状携带者、原发性肝细胞性肝癌、肝炎肝硬化)患者血清 25(OH)D₃ 含量和 HBV DNA 载量、不同血清 25(OH)D₃ 含量[≥30 ng/ml(正常)、20~29.90 ng/ml(缺乏)、≤19.9 ng/ml(不足)^[9]患者 HBV DNA 载量表达阴性率和不同水平 HBV

DNA 载量(<10³ IU/ml(低载量)、10³~10⁵ IU/ml(中载量)、>10⁵ IU/ml(高载量)^[10]阳性率比例,并分析血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量的相关性。

1.5 统计学方法 采用统计软件包 SPSS 21.0 版本对本研究数据进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关性分析血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量的关系,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 25(OH)D₃ 水平比较 观察组血清 25(OH)D₃ 水平为(29.34±2.09)ng/ml,低于对照组的(32.45±3.11)ng/ml($t=5.493$, $P=0.011$)。

2.2 HBV 感染不同临床期患者血清 25(OH)D₃ 含量、HBV DNA 载量比较 慢性乙型肝炎患者血清 25(OH)D₃ 含量均高于无症状携带、原发性肝细胞性肝癌、肝炎肝硬化患者($P<0.05$),且肝炎肝硬化、原发性肝细胞性肝癌患者高于无症状携带患者($P<0.05$),但肝炎肝硬化、原发性肝细胞性肝癌患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$);原发性肝细胞性肝癌患者 HBV DNA 载量高于无症状携带、慢性乙型肝炎、肝炎肝硬化患者,且肝炎肝硬化患者高于无症状携带、慢性乙型肝炎患者,慢性乙型肝炎患者高于无症状携带患者($P<0.05$),见表 1。

2.3 不同血清 25(OH)D₃ 含量患者 HBV DNA 载量比较 血清 25(OH)D₃ 含量≥30 ng/ml 患者 HBV DNA 载量阴性率高于血清 25(OH)D₃ 含量 20~29.90 ng/ml、≤19.9 ng/ml 患者,HBV DNA 载量<10³ IU/ml 阳性率占比高于 20~29.90 ng/ml 和 ≤19.9 ng/ml 组,且 20~29.90 ng/ml 患者高于 ≤19.9 ng/ml 患者($P<0.05$);HBV DNA 载量 10³~10⁵ IU/ml 阳性率占比小于 20~29.90 ng/ml 和 ≤19.9 ng/ml 患者,但 20~29.90 ng/ml 和 ≤19.9 ng/ml 患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$);HBV DNA 载量>10⁵ IU/ml 阳性率占比低于 20~29.90 ng/ml 和 ≤19.9 ng/ml 患者,且 20~29.90 ng/ml 患者低于 ≤19.9 ng/ml 患者($P<0.05$),见表 2。

表 1 HBV 感染不同临床期患者血清 25(OH)D₃ 含量、HBV DNA 载量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	25(OH)D ₃ (ng/ml)	HBV DNA(×10 ⁴ IU/ml)
无症状携带	22	26.40±2.61	0.86±0.07
慢性乙型肝炎	29	31.53±3.19*	2.74±0.33*
肝炎肝硬化	26	28.71±2.89* [△]	6.89±0.71* [△]
原发性肝细胞性肝癌	15	29.23±2.98* ^{△b}	10.45±1.02* ^{△a}
<i>F</i>		29.944	30.568
<i>P</i>		0.001	0.000

注:与无症状携带比较,* $P<0.05$;与慢性乙型肝炎比较,* $P<0.05$;与肝炎肝硬化比较,* $P<0.05$,^b $P>0.05$

表 2 不同血清 25(OH)D₃ 含量患者 HBV DNA 载量比较[n(%)]

血清 25(OH)D ₃ 含量	n	HBV DNA 载量阴性率	HBV DNA 载量阳性率		
			<10 ³ IU/ml	10 ³ ~10 ⁵ IU/ml	>10 ⁵ IU/ml
≥30 ng/ml	42	16(38.09)	18(42.86)	5(11.90)	3(7.14)
20~29.90 ng/ml	40	11(27.50)	12(30.00)	10(25.00)	7(17.50)
≤19.9 ng/ml	10	1(10.00)	1(10.00)	3(30.00)	5(50.00)
F		33.021	22.304	19.834	21.033
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 HBV 感染患者血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量相关性 Spearman 相关性分析显示,HBV 感染患者血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量呈负相关($r=-0.429$, $P=0.015$)。

3 讨论

维生素 D 是具有生物活性的脂溶性类固醇衍生物,是机体必需的营养素^[11]。相关研究显示^[12],维生素 D 具有多种生物效应,可调节钙磷代谢,并参与骨骼的变化。维生素 D 在肝脏疾病中会经 2 次羟化后形成 25(OH)D₃,并调节钙磷动态稳定^[13]。而血液循环中 25(OH)D₃ 含量相对较为稳定,故是评估机体维生素 D 水平最可靠的指标^[14,15]。研究表明^[16],25(OH)D₃ 与肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群具有密切相关性。因此,探究 HBV 感染患者血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量的相关性可准确评估 HBV 感染患者病情,为临床治疗提供可靠参考依据。

本研究结果显示,观察组血清 25(OH)D₃ 水平低于对照组($P<0.05$),HBV 感染患者 25(OH)D₃ 水平会降低,分析认为可能是由于 HBV 患者肝细胞受损,影响合成维生素 D 结合蛋白的能力下降,进而导致维生素 D 含量下降^[17-19]。同时研究结果显示慢性乙型肝炎患者血清 25(OH)D₃ 含量均高于无症状携带、原发性肝细胞性肝癌、肝炎肝硬化患者($P<0.05$),且肝炎肝硬化、原发性肝细胞性肝癌患者高于无症状携带患者($P<0.05$),但肝炎肝硬化、原发性肝细胞性肝癌患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示肝炎肝硬化、原发性肝细胞性肝癌血清 25(OH)D₃ 含量无显著变化,其余 HBV 感染患者 25(OH)D₃ 含量均存在差异,提示慢性乙型肝炎-肝硬化-肝细胞性肝癌患者 25(OH)D₃ 含量逐渐下降,进一步提示肝炎可能随病情的进展呈逐渐下降趋势。而 HBV DNA 载量方面,无症状携带-慢性乙型肝炎-肝炎肝硬化-原发性肝细胞性肝癌依次逐渐升高,即血清 25(OH)D₃ 含量下降,HBV 感染患者 HBV DNA 载量有增加趋势。同时研究显示,血清 25(OH)D₃ 含量 ≥30 ng/ml 患者 HBV DNA 载量阴性率高于血清 25(OH)D₃ 含量 20~29.90 ng/ml、

≤19.9 ng/ml 患者,且 HBV DNA 载量 <10³ IU/ml 阳性率占比高于 20~29.90 ng/ml 和 ≤19.9 ng/ml 组,且 20~29.90 ng/ml 患者高于 ≤19.9 ng/ml 患者($P<0.05$);HBV DNA 载量 10³~10⁵ IU/ml 阳性率占比小于 20~29.90 ng/ml 和 ≤19.9 ng/ml 患者,但 20~29.90 ng/ml 和 ≤19.9 ng/ml 患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$);HBV DNA 载量 >10⁵ IU/ml 阳性率占比低于 20~29.90 ng/ml 和 ≤19.9 ng/ml 患者,且 20~29.90 ng/ml 患者低于 ≤19.9 ng/ml 患者($P<0.05$),提示不同血清 25(OH)D₃ 含量患者 HBV DNA 载量阴性率和阳性率存在差异,即 25(OH)D₃ 含量正常者以低 HBV DNA 载量为主,含量缺乏者以高 HBV DNA 载量为主。随着血清 25(OH)D₃ 含量下降,可引起慢性乙型肝炎患者不能获得持续病毒学应答,从而使 HBV DNA 载量呈现增加趋势^[20]。此外,Spearman 相关性分析显示,HBV 感染患者血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量呈负相关($r=-0.429$, $P=0.015$),表明 HBV 感染患者随血清 25(OH)D₃ 含量升高,HBV DNA 载量降低,进一步提示持续有效地抑制病毒复制,可促进血清 25(OH)D₃ 含量升高。因此,临床使机体血清 25(OH)D₃ 含量维持一定程度,利于肝炎抗病毒的治疗。

总之,HBV 感染患者血清 25(OH)D₃ 含量与 HBV DNA 载量密切相关,临床补充维生素 D,以提高机体血清 25(OH)D₃ 含量,可进一步促进 HBV 感染患者的治疗,或延缓病情的进展,从而可将其作为临床判断 HBV 感染治疗和预后重要指标。

参考文献:

- [1]姚明解,陈华楠,钱相君,等.乙型肝炎病毒感染相关肝癌患者术前异常凝血酶原和甲胎蛋白水平对其预后影响的研究[J].中国实用内科杂志,2019,39(7):640-643.
- [2]袁媛,陈骥,王亚莉.HBeAg 阴性慢性乙型肝炎肝硬化患者血清 HBV-DNA 水平与肝功能的关系[J].山东医药,2017,57(1):81-83.
- [3]De Crignis E,Hossain T,Romal S,et al.Application of human liver organoids as a patient-derived primary model for HBV infection and related hepatocellular carcinoma[J].Elife,2021,10:e60747.

(下转第 91 页)

(上接第 83 页)

[4]沈敏,林明强,冯奇桃,等.HBV 相关慢加亚急性肝衰竭患者中 Th17 细胞、Treg 细胞的变化及其与肝功能和 HBV-DNA 载量间的研究[J].海南医学,2016,27(5):692-696.

[5]Li MH,Zhang L,Zhang D,et al.Plasmacytoid Dendritic Cell Function and Cytokine Network Profiles in Patients with Acute or Chronic Hepatitis B Virus Infection [J].Chin Med J (Engl), 2018,131(1):43-49.

[6]鲍腾,胡庆刚,叶珺,等.HBsAg 水平在慢性 HBV 感染者疾病进展中的动态监测价值[J].临床肝胆病杂志,2017,33(8):1475-1478.

[7]马建和,徐飞,王雅杰.HBV 前 S 基因突变与 HBV 感染者慢加急性肝衰竭的相关研究 [J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(10):1460-1463.

[8]应盛,董飞波,孙毅,等.COBAS TaqMan 系统检测血清 HBV-DNA 的临床价值探讨 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017,27(2):305-308.

[9]中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].临床肝胆病杂志,2019,35(12): 1620-1623.

[10]Li Q,Lu C,Li W,et al.Globulin-platelet model predicts significant fibrosis and cirrhosis in CHB patients with high HBV DNA and mildly elevated alanine transaminase levels[J].Clin Exp Med,2018,18(1):71-78.

[11]刘蕾,赵鹏,邢雪梅,等.乙型肝炎后肝硬化患者血清 AFP-L3、GP-73、CEA 与 HBV-DNA 载量的关系及在肝硬化分级诊断中的价值[J].检验医学与临床,2018,15(3):320-322.

[12]陈琼,陈蓉,曾艺馨,等.乙型肝炎病毒感染患者 HBV-DNA 载量与血清及肝纤维化标志物的关系[J].中华医院感染学杂

志,2017,27(15):3487-3489.

[13]王玲,蔚梅芳,武希润,等.乙肝肝硬化患者外周血 25-(OH)D₃、Th17 细胞、CD4⁺Treg 细胞的变化及意义[J].山西医科大学学报,2017,48(12):1233-1235.

[13]欧阳福,杨丽莎,庞爱萍,等.25-羟维生素 D₃ 与乙型肝炎肝硬化患者外周血 T 淋巴细胞亚群的关系 [J]. 广东医学, 2018,39(2):261-264.

[14]巩灿灿.血清 25-羟维生素 D₃ 与慢性 HBV 感染者的相关性研究[D].济南:山东大学,2017.

[15]白娜,杜萍萍.血清 25(OH)维生素 D 水平与原发肝癌的相关性分析[J].山西医药杂志,2020,11(15):42-45.

[16]刘诗芳,王国慧.婴幼儿血清 25-羟维生素 D₃ 影响因素分析及药物联合行为干预的效果[J].中国妇幼保健,2019,34(1): 105-109.

[17]周连卉.老年非酒精性脂肪性肝病患者血 25-羟维生素 D 水平与肝纤维化的相关性[J].吉林医学,2018,39(11):2146-2149.

[18]张利娟,童巧霞.慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清 25 羟维生素 D₃ 水平临床研究 [J]. 中华疾病控制杂志,2018,22(10): 1016-1019,1045.

[19]王霖霞,苏娜,张云娜,等.25 羟维生素 D₃、hs-CRP 与糖尿病视网膜病变相关性研究[J].河北医科大学学报,2018,39(10): 1149-1152,1184.

[20]吴刚,吴锦瑜.HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者血清 25-羟基维生素 D₃ 的检测及临床意义[J].医学信息,2018,31(19):96-98.

收稿日期:2022-01-25;修回日期:2022-02-10

编辑/杜帆