

HBV cccDNA的形成、扩增与 rcDNA分子的转换受到病毒基因组产物(包膜蛋白、核心蛋白)及肝细胞周期的精确调控<sup>[4]</sup>,自然感染状态下,肝细胞核中 cccDNA与胞浆中 rcDNA的转化始终处于相互竞争而动态平衡状态。外周血清、PBMC/白细胞中是否存在如此机制未见报道。

根据 HBV感染者外周血白细胞 HBV cccDNA检测过程中洗涤液中检测不到 HBV-DNA等乙型肝炎基因片段,3例非乙型肝炎患者外周血 HBV cccDNA均阴性,可判断白细胞中确实存在 HBV cccDNA。文献报道<sup>[1]</sup>,肝移植的患者 PBMC中 HBV存在可能意味着表面上已经从肝脏清除 HBV的肝炎病情的再活动,也有人认为 PBMC中所检出的 HBV-DNA、HBV cccDNA是血浆中病毒吸附于 PBMC上,并非是在 PBMC中复制。不管肝移植术后、HBV感染者白细胞中 cccDNA来自血清通过白细胞“吸收”存在还是在其中复制产生,但可避免免疫监视、产生免疫耐受。

105例 HBV感染者,41.9%(44/105)外周血白细胞中 HBV cccDNA阳性,说明 HBV感染者中有较高检出率,其中 57.1%(20/35)有乙肝家族史可检出 HBV cccDNA,而 34.3%(24/70)无乙肝家族史者可检出 HBV cccDNA,两者相比有显著性差异( $P < 0.05$ ),这是因为中国人绝大多数感染 HBV为垂直传播,HBV在病态或濒临死亡的 PBMC/白细胞中可能复制<sup>[5]</sup>。HBV-DNA  $10^5$  copy/ml HBV感染者中 HBV cccDNA 57.4%(35/61)阳性,显著高于 HBV-DNA  $< 10^5$  copy/ml者 20.5%(9/44), $P < 0.01$ ,HBeAg-/HBeAb-者 HBV cccDNA检测率与 HBeAg-/HBeAb+也有显著差异(29/51 13/43, $P < 0.01$ ),HBV cccDNA阳性率与肝功能无相关性( $P > 0.05$ ),此与马艳丽<sup>[6]</sup>等肝组织中 HBV cccDNA检测结果一致,说明外周血白细胞 HBV cccDNA与肝细胞 HBV cccDNA相关,在一定程度上可代替肝组织 HBV cccDNA检测、判断病毒复制,为临床抗病毒治疗提供依据。

嗜肝病毒体外实验<sup>[4]</sup>显示,在病毒产生前的感染早期,核内就能检测到 50~100个拷贝 cccDNA,在慢性 HBV持续感染中,甚至是无症状携带者肝组织的受染细胞核中也发现有大量 cccDNA分子存在,而在反应性肝炎,cccDNA可出核孔转变成 rcDNA。本文表 1显示,18.9% HBV-DNA  $< 10^3$  copy/ml HBV感染者 HBV cccDNA阳性;34例肝移植术后患者血清 HBV-DNA阴性,其中 14例 HBV cccDNA阳性,说明外周血白细胞中 HBV cccDNA早于血清 HBV-DNA出现晚于 HBV-DNA消失。此与吕其军<sup>[7]</sup>等报道 HBV感染者血清中 HBV cccDNA仅存在于 HBV-DNA阳性血清中不完全一致。可能原因:病毒进入体内先感染肝脏,然后扩散至肝外组织<sup>[8]</sup>。HBV相关终末期肝病患者肝移植后肝病被

摘除,供肝经严格筛选,患者外周循环血浆中残留的 HBV颗粒已降解消失,或低于检测水平,HBV再感染的病毒来源有以下可能:肝移植术后外周循环血中残留的 HBV颗粒,可以归于肝组织使供肝遭受再感染;肝外组织 HBV病毒库的存在,包括骨髓、淋巴结、脾、肾、结肠、胃及 PBMC等, PBMC为免疫细胞更引人关注。存在于肝细胞核内的 cccDNA分子在肝细胞变性、坏死时应该也可以释放到血液中,有学者在肝脏炎症活动时外周血中检测到 cccDNA,与 ALT升高具有明显相关性,且早于 ALT升高<sup>[9]</sup>。HBV相关性慢性肝病患者、肝移植患者血清 HBV-DNA、HBV cccDNA、白细胞中 HBV cccDNA并不完全呈平行关系,滴度时有变化。张继明<sup>[10]</sup>、Yuen<sup>[11]</sup>通过血清、肝组织病毒指标的对照研究也有类似结论。

### 参考文献

[1] Harrison T. Hepatitis B virus RNA in peripheral blood leukocytes: a brief review. *J Med Virol* 1990, 31: 33.

[2] 张蕾青,何丽芳,姚忻,等. 外周血单个核细胞中乙型肝炎病毒前 S/S基因变异的研究. *中华实验和临床病毒学杂志*. 1999, 13(2): 148.

[3] Torii N, Hasegawa K, Jon R, et al. Configuration and replication competence of hepatitis B virus DNA in peripheral blood mononuclear cells of hepatitis B patients and patients who have recovered from acute self-limited hepatitis. *Hepatol Res* 2003, 25: 234.

[4] 唐冀,综述. 嗜肝病毒双链闭环 DNA分子扩增的机理. *国外医学流行病学传染病学分册*. 1999, 26(2): 61.

[5] 刘茂昌,王贵强,朴文花,等. 乙型肝炎病人外周血单个核细胞共价闭合环状 DNA的检测. *中华肝脏病杂志*. 2004, 12(4): 249.

[6] 马艳丽,任有华,主余华,等. 定量检测乙型肝炎病毒 cccDNA的临床意义. *临床检验杂志*. 2006, 24(1): 48.

[7] 吕其军,魏秀桂,聂伟. HBV感染者血清中 HBV cccDNA、HBeAg及 HBV-DNA的关系. *临床肝胆病杂志*. 2005, 21(4): 202.

[8] Freiman JS, Jilbert A R, Dixon R J, et al. Experimental duck hepatitis B virus infection, pathology and evolution of hepatic and extrahepatic infection. *Hepatology*. 1988, 8: 507.

[9] Chen Y, Sze J, Henl. HBV cccDNA in patients sera as an indicator for HBV reactivation and early signal of liver damage. *World J Gastroenterol* 2004, 10(1): 82.

[10] 张继明,尹有宽,卢清,等. 隐匿性乙型肝炎:免疫组织化学和 s基因序列分析. *肝脏*. 2002, 7(4): 229.

[11] Yuen M F, Wang D K, Erwin S, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: Virological, histological and clinical aspects. *Hepatology* 2004, 39(6): 1694.

(2007-07-16收稿)

## 血浆 BNP在鉴别诊断呼吸困难中的价值

福建医科大学附属厦门第一医院(361003)

瞿跃进<sup>1</sup> 俞浩<sup>2\*</sup> 陈贵兵<sup>2</sup> 陈彼得<sup>2</sup> 黄劲雄<sup>2</sup> 何小江<sup>2</sup> 方亚<sup>3</sup>

脑利尿肽(BNP)主要是由心室分泌的具有 32个

氨基酸的多肽,是对心室容积扩张及压力负荷的反应。在有症状的左心功能不全患者的血浆中 BNP水平明显升高。呼吸困难是呼吸内科最常见的一种急症。早期准确诊断呼吸困难的病因,区分心源性呼吸困难或非心源性呼吸困难,

<sup>1</sup>呼吸内科; <sup>2</sup>核医学科; <sup>3</sup>厦门大学医学院预防医学系

\*通讯作者



对于及早、准确的治疗呼吸困难,提高生存率非常重要。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 2006年 1月~2006年 12月因呼吸困难在我院呼吸内科住院的患者 193例(男 136,女 57)。平均年龄 73岁(15~92)岁。最终诊断单纯肺疾病组 62例,肺疾病并发左心功能不全组 77例,肺疾病并发高血压病组 54例。主要症状和体征有:气喘、咳嗽、咳痰、端坐呼吸、颈静脉怒张、肺部罗音、心界扩大、下肢凹陷性水肿等。

**1.2 方法** 每位患者入院时采静脉血 2ml,用 EDTA - K<sub>2</sub> 混匀送检。

**1.3 仪器与试剂** 美国拜尔公司 CENTAUR 化学发光检测仪。

**1.4 统计学处理** 所有统计分析用 SPSS13.0 软件进行处理,采用的统计分析方法有:Kruskal - Wallis 秩和检验, Bonferroni 检验,  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

**2.1 单纯肺疾病、肺疾病并发高血压、肺疾病并发左心功能不全三组间血浆 BNP 浓度**采用 Kruskal - Wallis 检验,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 27.613, P < 0.01$ )。采用 Bonferroni 检验的两两比较:肺疾病并发左心功能不全组血浆 BNP 浓度明显高于单纯肺疾病组血浆 BNP 浓度,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );肺疾病并发左心功能不全组血浆 BNP 值高于肺疾病并发高血压病组血浆 BNP 值,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );肺疾病并发高血压病组血浆 BNP 值与单纯肺疾病组血浆 BNP 值差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),结果见表 1。

表 1 三组疾病间血浆 BNP 值 ( $\bar{x} \pm s$ ) 比较

组别	n	BNP (pg/ml)
单纯肺疾病组	62	87.43 ± 11.57
肺疾病并发高血压病组	54	114.00 ± 26.49
肺疾病并发左心功能不全组	77	367.80 ± 61.88

注:Kruskal - Wallis 检验的  $\chi^2 = 27.613, P < 0.01$

表 2 发生左心功能不全与 BNP 间的关系

BNP (pg/ml)	n	发生左心衰例数
< 100	111	30
100 ~	66	33
500 ~	16	14

注:三组间发生左心衰的比率比较,  $\chi^2 = 25.597, P < 0.01$

**2.2 血浆 BNP 浓度越高发生左心功能不全的比率越高**,以 BNP (pg/ml) < 100、100 和 500 ~ 分为三组,三组间发生左心

衰的比率进行比较,经过  $\chi^2$  检验,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 25.597, P < 0.01$ ),结果见表 2。

## 3 讨论

BNP 最先由日本学者 Sudoh 在 1988 年首先分离出这种物质,命名为脑钠素,或称脑利尿肽。BNP 广泛分布于脑、脊髓、心肺等组织中,其中以心脏含量最高<sup>[1]</sup>。

发生左心功能不全 (CHF) 时,血管舒张压力增高,心肌细胞释放 BNP,所以 BNP 已被临床用于 CHF 的诊断。Quyen<sup>[2]</sup>等在研究急诊监护情况下,BNP 对 CHF 诊断的有效性时发现,最终诊断为肺疾病而无 CHF 的病人平均 BNP 水平为 (86 ± 39) pg/ml,最终诊断为 CHF 的患者平均 BNP 水平为 (1076 ± 138) pg/ml ( $P < 0.01$ )。与其他变量相比,在 CHF 的患者中 BNP 是一个显著而独立的预测因素。本文中,单纯肺疾病患者组血浆 BNP 浓度 (87.43 ± 11.57) pg/ml,肺疾病并发左心功能不全组血浆 BNP 浓度 (367.80 ± 61.88) pg/ml,经过 Kruskal - Wallis 检验,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 27.613, P < 0.01$ )。

血浆 BNP 浓度越高发生左心功能不全的比率越高,本文中血浆 BNP (pg/ml) 浓度 < 100、100 ~ 和 500 ~ 组中分别有 27.03%、50.00%、87.50% 的患者中并发有左心功能不全,三组间进行比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。姚斌<sup>[3]</sup>等研究表明,BNP 浓度 > 500 pg/ml 的患者中 94.9% 发生左心功能不全,而 BNP 浓度 < 100 pg/ml 的患者中无一人发生左心功能不全,两组间进行比较,差异非常显著 ( $P < 0.01$ )。

因此,对于一个呼吸困难的患者入院后,除了了解病史、物理检查、X 线胸片、ECG 等必要的检查需要进行外,血浆 BNP 是一个重要的检测指标。根据 BNP 检测结果可以迅速有效地鉴别患者有无发生左心功能不全,及时作出正确的诊断心源性呼吸困难抑或非心源性呼吸困难,为及早给予准确的治疗赢得了时间。所以血浆 BNP 的检测在呼吸困难的鉴别诊断中是重要的检测项目。

## 参考文献

- [1] 陈淑芳,徐卓玉,张婷. 脑利尿肽的研究进展. 齐鲁医学杂志. 2005, 20(4): 367.
- [2] Quyen Dao, Padma Krishnaswamy, Radmila Kazanegra, et al. Utility of B - type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent - care setting. J Am Coll Cardiol. 2001, 37: 379.
- [3] 姚斌,齐立荣. 全血 BNP 在 CHF 患者诊断中的意义. 辽宁医学杂志. 2006, 20(3): 158.

(2007 - 10 - 12 收稿, 2007 - 10 - 31 修回)

## 喉癌患者手术前后血清 SCCA 检测的临床意义

齐齐哈尔医学院附属二院检验科 (161006) 贾翠英

目前,喉癌为耳鼻喉恶性肿瘤第三位,东北为高发区,近年来呈明显上升趋势。为尽早发现病情,我们对 35 例健康成人及 42 例已明确诊断为喉癌的住院患者,术前、术后血清鳞状上皮细胞癌抗原 (SCCA) 水平进行检测,现将结果报告

如下。

### 1 材料和方法

#### 1.1 对象