

高灵敏度 HBV DNA 检测在乙肝肝硬化患者临床管理中的应用研究

田鹏飞

兰州市第二人民医院 甘肃 兰州 730000

【摘要】目的：探讨高灵敏 HBV DNA 检测技术对低病毒载量 ($<10^3$ IU/mL) 乙肝肝硬化患者的诊疗价值。方法：纳入 431 例乙肝肝硬化患者，对比普敏 PCR 与高灵敏 PCR 检测系统检测结果，分析 HBV DNA 水平与血清标志物、肝功能指标的相关性。结果：高灵敏技术显著提高低病毒载量检出率 (32.7% vs 12.1%, $P<0.01$)，“小三阳”患者中高敏检测阳性率较普敏法高 18.3%。结论：高灵敏 HBV DNA 检测可优化肝硬化患者抗病毒治疗决策，改善预后。

【关键词】高灵敏 HBV DNA 检测技术；检测方法；肝硬化

DOI:10.12417/2811-051X.26.07.042

1 引言

全球范围内，慢性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染者数量高达 2.96 亿，其中因肝硬化或肝癌导致的死亡病例，占据了所有 HBV 相关死亡总数的 83%，这一数据凸显了疾病进展所带来的严重健康负担。在我国，约有 2000 万慢性乙肝患者长期面临着疾病向肝硬化、肝癌发展的潜在风险。然而，传统的聚合酶链反应 (PCR) 检测技术，其检测下限通常为 100 IU/mL，对于病毒载量较低的患者往往难以实现准确监测，导致部分患者无法及时识别病毒活动迹象。为此，本研究首次系统地评估了高灵敏 HBV DNA 检测技术 (检测下限为 20 IU/mL) 在肝硬化人群中的实际应用价值及其临床意义。

2 材料与方法

2.1 研究对象

2020-2023 年收治的 431 例乙肝肝硬化患者 (Child-Pugh A/B 级)，均经肝活检或瞬时弹性成像确诊。

所有患者均符合中华医学会肝病学会制定的乙肝肝硬化诊断标准^[1]，且在入组前未接受抗病毒治疗或已停药超过 6 个月。排除合并其他类型肝炎病毒感染、自身免疫性肝病、药物性肝损伤及严重肾功能不全者。患者的平均年龄为 47.8 岁，其中男性占 63.1%，女性占 36.9%。基线数据显示，HBsAg 阳性率为 100%，HBeAg 阴性患者占比达到 68.2%。此外，研究对象的 Child-Pugh 评分分布均匀，A 级患者占 53.4%，B 级占 46.6%，确保了样本的代表性与数据的可靠性。

2.2 检测方法

普敏 PCR：采用普通 A 检测系统 (下限 100 IU/mL)

高敏检测：采用高灵敏 R 检测系统 (下限 20 IU/mL)

血清标志物：化学发光法检测 HBsAg、HBeAg 等

2.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 进行 t 检验、 χ^2 检验及多因素 logistic 回归。

3 结果

3.1 病毒载量检出率比较

检测方法	阳性例数(%)	<100 IU/mL 检出数
普敏 PCR	52(12.1)	0
高敏检测	141(32.7)	89

(** $P<0.01$ vs 普敏组)

3.2 血清学模式关联分析

“小三阳”患者中高敏阳性率显著高于普敏法 (41.2% vs 22.9%, $P=0.003$)。HBV DNA 水平与 ALT 异常 (>40 U/L) 呈正相关 ($r=0.36, P=0.012$)。

4 讨论

乙肝肝硬化作为慢性乙型肝炎病毒感染后一种严重的临床不良结局，其病程的持续演进与体内长期存在的低水平病毒复制状态紧密关联。本研究通过全面、系统地评估高灵敏 HBV DNA 检测技术 (其检测下限可达 20 IU/mL) 在肝硬化患者群体中的实际应用价值，深入揭示了该技术在优化患者临床管理策略方面所发挥的关键性作用^[2]。该项高灵敏检测技术不仅显著提升了那些病毒载量处于低水平状态患者的阳性检出率，而且为临床医师提供了更为精确、细致的病毒活动性信息，从而有力支持了治疗决策。在以往依赖的传统检测方法中，由于灵敏度有限，相当一部分低病毒载量患者可能被错误地判定为检测阴性，导致治疗时机被不必要地延误。而高灵敏检测技术的推广应用，使得即便病毒载量极低的患者也能获得及时、准确的识别，这为后续制定并实施个体化、精准化的治疗方案奠定

作者简介：田鹏飞，出生年月：1984 年 4 月，性别：男，民族：汉，学历：本科，单位：兰州市第二人民医院，籍贯：甘肃敦煌，职称：副主任检验师，研究专业方向：分子诊断。

项目来源：高敏 HBV DNA 技术在乙肝相关性肝硬化中的临床应用研究，兰州市科技发展指导性计划项目 (2022-ZD-20)。

了重要基础。此外,本研究的分析结果进一步显示,患者体内的HBV DNA水平与多项肝功能关键指标及血清学标志物之间均存在显著的统计学相关性,从而更加突出了在肝硬化全程管理中实施精准、动态病毒监测的重要性。这一重要发现提示我们,通过对患者病毒载量变化进行持续、动态的监测,临床医生能够更准确地评估其疾病进展的潜在风险,并据此及时调整和优化治疗策略,最终达到改善患者长期预后的根本目标。

4.1 技术优势与低病毒载量检出的临床意义

在低病毒载量($<10^3$ IU/mL)的慢性乙型肝炎患者中,传统的聚合酶链反应(PCR)技术(其检测下限为100 IU/mL)的病毒检出率表现不佳,仅为12.1%。相比之下,采用高灵敏度核酸检测技术后,检出率得到显著提升,达到32.7%,这一差异具有统计学意义($P<0.01$)。具体而言,在研究中,有89例(占总患者数的20.6%)患者的病毒载量低于100 IU/mL,这一水平低于传统方法的检测下限,因此被传统PCR技术所漏诊。这一研究结果在临床实践上具有重要意义,主要体现在以下两个方面:

首先,关于治疗时机的选择需要重新考量。根据世界卫生组织(WHO)的现行指南,建议对HBV DNA水平达到或超过100 IU/mL的肝硬化患者启动抗病毒治疗。然而,本研究发现,在38例丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平正常但通过高灵敏度检测发现HBV DNA水平高于200 IU/mL的患者中^[3],经肝脏穿刺活检证实,他们均存在显著的肝脏炎症(依据METAVIR评分系统,炎症活动度等级 $\geq A2$)。这一发现提示,当前基于传统检测方法设定的治疗阈值(100 IU/mL)可能不够敏感,可能导致一部分实际上已存在明显肝损伤的患者未能被及时识别,从而延误了必要的治疗干预。

其次,高灵敏度检测有助于识别隐匿性的疾病进展风险。在乙型肝炎e抗原(HBeAg)阴性(即通常所说的“小三阳”)患者群体中,高灵敏度检测方法的病毒阳性检出率(41.2%)比普通灵敏度方法(22.9%)高出18.3个百分点。这类患者由于病毒复制水平通常较低,在常规监测中容易被忽视。然而,研究数据显示,高灵敏度检测结果为阳性的“小三阳”患者,其发生肝细胞癌的风险依然较高:在为期一年的随访期内,高敏阳性组患者发生肝癌的风险是高敏阴性组患者的2.3倍。这凸显了采用更灵敏的检测手段对于准确评估此类患者远期风险、实现早期预警和干预的必要性。

4.2 病毒载量与疾病活动的相关性

HBV DNA水平与血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)异常(>40 U/L)之间存在显著的正相关性($r=0.36, P=0.012$),这一统计学结果进一步支持了乙型肝炎病毒复制直接驱动肝细胞损伤的病理生理理论。然而,临床观察揭示了一个值得注意的现象:部分慢性乙型肝炎患者虽然表现出正常的ALT水平,但其高灵

敏度HBV DNA检测结果却呈现阳性。这种情况可能反映了机体处于免疫耐受状态,此时免疫系统对病毒抗原的反应较弱,未能引发显著的肝细胞炎症和ALT升高;另一种可能性是常规ALT检测方法的灵敏度不足,未能捕捉到轻微的、亚临床的肝损伤,从而导致ALT呈现“假性正常化”。因此,在评估此类患者的真实肝脏状况时,不能仅依赖于血清ALT和病毒DNA载量,必须结合肝脏组织病理学检查(如肝活检)进行综合判断,以更准确地揭示肝内的炎症活动与纤维化程度,从而为临床决策提供更可靠的依据。

4.3 对临床实践的启示

监测策略优化:高敏检测可作为肝硬化患者的常规监测手段,尤其对“小三阳”、非活动携带状态等易漏诊人群。建议将监测频率调整为每3个月一次,以便及时捕捉病毒活动的细微变化。对于长期接受抗病毒治疗的患者,即使HBV DNA低于传统检测下限,仍需持续监测以评估治疗效果和耐药风险。此外,高敏检测结果可作为调整治疗方案的重要依据,特别是对于那些处于疾病早期或病情波动阶段的患者。在临床实践中,应结合患者的血清学特征、肝功能指标及组织学检查结果,制定更为精准的个体化管理方案。这一策略不仅有助于提高治疗依从性,还能有效降低疾病进展风险,最终改善患者的生活质量和远期预后。

个体化治疗决策:对于高敏检测阳性但不符合传统治疗标准的患者,需综合肝组织学、弹性成像等评估是否需早期干预。

预后评估价值:高敏阳性组更高的肝癌风险提示病毒低水平复制仍是疾病进展的独立危险因素。

在临床实践中,医生应充分认识到高灵敏HBV DNA检测的重要性,并将其作为评估患者病情的关键工具之一。对于那些传统检测方法可能遗漏的低病毒载量患者,高敏技术的应用能够显著提升诊疗的精准性。特别是在“小三阳”患者中,由于其病毒复制水平较低且病情隐匿,常规监测手段往往难以发现潜在风险。因此,结合高敏检测结果,可以更全面地掌握患者的病毒活动状态,避免因漏诊而导致的治疗延误。

此外,针对长期接受抗病毒治疗的患者,即使其HBV DNA水平已降至传统检测下限以下,仍需通过高敏检测动态观察病毒载量的变化趋势。这种持续监测不仅有助于评估药物疗效,还能及时发现耐药现象,从而为调整治疗方案提供科学依据。值得注意的是,在制定个体化治疗策略时,除了依赖高敏检测数据外,还需综合考虑患者的血清学特征、肝功能指标以及影像学检查结果,以确保治疗方案的全面性和针对性。

从长远来看,将高灵敏HBV DNA检测纳入临床路径,不仅能够优化患者的全程管理,还能够一定程度上减轻医疗负担。通过早期识别和干预,可有效延缓疾病进展,降低肝癌等严重并发症的发生率,最终实现改善患者生活质量和延长生存

期的目标。这一理念的推广和实践,将为慢性乙肝及相关肝病的管理带来新的突破。

5 结论

本研究证实,高灵敏 HBV DNA 检测技术可显著提升肝硬化患者的病毒学评估精度,使 32.7%的低病毒载量患者获得明确诊断,较传统方法多检出 20.6%的需干预病例。其核心价值体现在:

早期风险识别:突破传统阈值限制,更早发现疾病进展高风险人群;

优化治疗决策:为临床医生提供更精确的病毒活动信息,有助于制定个性化治疗方案,特别是对那些传统方法可能遗漏的患者。

改善预后管理:通过动态监测病毒载量变化^[4],能够更准确地评估患者的疾病进展风险,并及时调整干预策略,从而降

低肝癌及其他并发症的发生率。

推动精准医疗:高灵敏检测技术的应用不仅提升了乙肝肝硬化患者的管理水平,还为慢性乙肝的长期管理提供了新的科学依据,为"小三阳"、ALT 正常但存在组织学损伤的患者提供治疗依据^[5-6];进一步体现了精准医疗在慢性病防控中的重要性。

预后分层优化:高敏阳性患者需加强肝癌监测。

临床建议:将高灵敏 HBV DNA 检测纳入肝硬化患者常规随访体系,尤其针对非活动期或血清学不典型患者。未来需开展多中心前瞻性研究,进一步验证其对肝硬化失代偿、肝癌发生率等硬终点的改善作用。

总之,高灵敏 HBV DNA 检测技术在乙肝肝硬化患者中的应用具有重要的临床意义,其推广将有助于优化诊疗流程^[7-8],提高患者生存质量,并为未来相关研究奠定基础。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》.中华肝脏病杂志,2022,30(12):1309-1331.
- [2] 鲁凤民,王杰,庄辉.高灵敏度 HBV DNA 检测的临床意义及应用.中华肝脏病杂志,2021,29(1):5-9
- [3] 张欣欣,谢青,任红等.高灵敏度 HBV DNA 定量检测在慢性乙型肝炎患者管理中的专家共识.临床肝胆病杂志,2020,36(10):2183-2188.
- [4] 李杰,段钟平,陈煜等.高灵敏 HBV DNA 检测对乙型肝炎肝硬化患者病毒学应答评估的价值.中华传染病杂志,2021,39(7):421-425.
- [5] 王丽旻,徐小元,丁惠国等.低水平 HBV DNA 阳性慢性乙型肝炎患者的临床特征及肝组织学分析.中华肝脏病杂志,2020,28(4):307-311.