

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.16.010
文章编号: 1005-8982(2018)16-0048-04

HBeAg 阳性与阴性乙型肝炎肝硬化患者 乙肝病毒载量及肝功能指标的研究

张国顺, 孟冬梅, 方正亚, 刘斌

(华北理工大学附属医院 消化内科, 河北 唐山 063000)

摘要: 目的 探讨乙肝 e 抗原 (HBeAg) 阳性与阴性乙型肝炎肝硬化患者病毒载量及肝功能指标的差异并分析其临床意义。**方法** 采用回顾性分析方法, 收集 2015 年 2 月-2016 年 2 月在该院住院的乙型肝炎肝硬化患者 270 例, 分析 HBeAg 阳性(124 例)和 HBeAg 阴性(146 例)乙型肝炎肝硬化患者的乙肝表面抗原 (HBsAg)、HBV DNA、肝功能指标 (ALT、AST、TBIL、ALB) 的差异及不同 HBV DNA 载量的构成比。**结果** HBeAg 阳性组 HBsAg、HBV DNA、ALT、AST 的含量与 HBeAg 阴性组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), HBeAg 阳性组均高于 HBeAg 阴性组的患者; 两组间 TBIL、ALB 的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HBeAg 阳性组 HBV DNA $< 10^3$ IU/ml 及 $10^3 \sim 10^5$ IU/ml 患者的比例均低于 HBeAg 阴性组; HBeAg 阳性组 HBV DNA $> 10^5$ IU/ml 患者的比例高于 HBeAg 阴性组, 两组间 HBV DNA 水平的构成比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 随着乙肝肝硬化患者体内 HBeAg 的血清学转换, 乙肝病毒复制水平降低, 肝脏炎症反应减弱, 但并不意味着病情得到控制, 有可能肝脏损害逐渐加重, 仍需积极抗病毒治疗。

关键词: 乙型肝炎肝硬化; 乙肝 e 抗原; 乙肝病毒 DNA; 肝功能

中图分类号: R575.2

文献标识码: A

Study on hepatitis B virus load and liver function indices in patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative hepatitis B cirrhosis

Guo-shun Zhang, Dong-mei Meng, Zheng-ya Fang, Bin Liu

(Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the differences of HBV load and liver function indexes between HBeAg-positive and HBeAg-negative hepatitis B cirrhosis patients and to analyze its clinical significance. **Methods** In this retrospective study, 270 cases of liver cirrhosis were collected from February 2015 to February 2016 in the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology. The differences of HBsAg, HBV DNA, liver function indexes (ALT, AST, TBIL and ALB) and the composition ratio of different HBV DNA loads between the HBeAg-positive (124 cases) and HBeAg-negative (146 cases) patients with hepatitis B cirrhosis were analyzed. **Results** The content of HBsAg, HBV DNA, ALT and AST in the HBeAg-positive group apparently exceeded that in the HBeAg-negative group ($P < 0.05$). There was no significant difference in TBIL or ALB between the two groups ($P > 0.05$). The proportions of the patients with HBV DNA below 10^3 IU/ml and between 10^3 and 10^5 IU/ml in the HBeAg-positive group were lower than those in the HBeAg-negative group. The proportion of the patients with HBV DNA over 10^5 IU/ml in the HBeAg-positive group was higher than that in the HBeAg-negative group, there was a significant difference in the ratio of HBV DNA between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** With seroconversion of HBeAg in the patients with hepatitis B cirrhosis, the level of hepatitis B virus replication decreases

and the liver inflammatory response is reduced, but it does not mean that the disease is under control. It is possible that the liver damage will aggravate gradually, and active antiviral therapy is still necessary.

Keywords: hepatitis B liver cirrhosis; HBeAg; HBV DNA; liver function

肝硬化是一种常见的肝脏病变。我国肝硬化形成的病因以慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染最多见。研究报道^[1], 全世界曾经感染过 HBV 的人大约有 20 亿, 其中慢性乙肝感染者约为 2.4 亿人, 每年大概有 65 万人死于 HBV 感染引起的肝硬化、原发性肝癌和肝衰竭^[2]。近年来, 乙肝 e 抗原 (HBeAg) 阴性的慢性乙型肝炎患者越来越多, 且有文献报道 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎进展为重型肝炎^[3]、肝硬化^[4]和肝癌的概率较高, 已经在临床上引起重视。但对于乙型肝炎肝硬化方面的相关研究较少。乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎向肝癌进展的过渡期, 在此阶段及时采取干预措施对于预防疾病进展至关重要, 故本研究对比分析了 HBeAg 阳性和阴性乙型肝炎肝硬化患者乙肝病毒载量及肝功能指标的差异, 以期为临床诊断及治疗提供指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015 年 2 月-2016 年 2 月在华北理工大学附属医院住院的乙型肝炎肝硬化患者共 270 例。其中男 201 例, 女 69 例; 年龄 30 ~ 80 岁, 平均 54.05 岁。肝硬化诊断均符合中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合修订的《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)》中的诊断标准^[5]。所有入选病例均为单纯的乙型肝炎肝硬化患者, 排除合并有甲型、丙型、丁型、戊型等肝炎病毒感染以及合并有酒精性肝病、自身免疫性肝病等其他肝病的患者。HBeAg 阳性乙型肝炎肝硬化患者 124 例, 其中男 92 例, 女 32 例; 平均年龄 (53.75 ± 11.35) 岁; HBeAg 阴性肝硬化患者 146 例, 其中男 109 例, 女 37 例; 平均年龄 (54.49 ± 10.76) 岁。两组患者的性别构成比及年龄均差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1), 具有可比性。

1.2 检测方法

1.2.1 仪器与试剂 HBsAg 定量检测系统为 SYM-810 时间分辨荧光分析仪及试剂, 由上海新波生物有限公司提供。HBV DNA 检测系统包含实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 仪、乙型肝炎病毒核酸定量检测

表 1 一般资料比较

组别	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)
HBeAg 阳性组 (n=124)	92/32	53.75 ± 11.35
HBeAg 阴性组 (n=146)	109/37	54.49 ± 10.76
χ^2/t 值	0.008	-0.547
P 值	0.931	0.585

试剂盒, 由上海科华生物工程股份有限公司提供。

1.2.2 方法 采用灭菌的一次性真空带盖塑料管, 抽取清晨空腹静脉血, 并分离血清, 用 TRFIA 方法对患者进行 HBsAg、HBeAg 定量检测。HBV DNA 标本采集清晨空腹静脉血 3 ~ 5 ml, 离心分离血清分装于 1.5 ml 灭菌 EP 管, 保存于 -20℃ 冰箱备用, 1 周内完成 qRT-PCR 检测。

1.3 研究方法

采用回顾性分析方法, 收集患者的一般资料及相关指标, 以 HBeAg 定量 1.0 COI 为界限将肝硬化患者分为 HBeAg 阳性组和阴性组, 分析两组之间年龄、性别、乙肝表面抗原 (HBsAg)、HBV DNA、谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、白蛋白 (ALB) 的差异, 然后按 HBV DNA 含量的多少分为低 ($< 10^3$ IU/ml)、中 ($10^3 \sim 10^5$ IU/ml)、高 ($> 10^5$ IU/ml) 等 3 个等级滴度水平, 统计 HBeAg 阳性和阴性肝硬化患者的不同 HBV DNA 滴度水平的构成比。HBV DNA 的检测值 $< 1\ 000$ IU/ml 时无法检测, 因此所有 HBV DNA 低于 1 000 IU/ml 的病例均记录为 500; HBsAg $> 2\ 500$ IU/ml 无法检测, 所以所有的 HBsAg 定量值在 2 500 IU/ml 以上的病例被记录为 2 500。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料满足正态分布的以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 个样本均数比较采用 t 检验, 非正态分布以中位数和四分位数间距 [$M (P_{25} \sim P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV 定量及肝功能指标比较

HBeAg 阳性组 HBsAg、HBV DNA、ALT、AST

含量与 HBeAg 阴性组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), HBeAg 阳性组高于 HBeAg 阴性组; 两组间 TBIL、ALB 的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 HBV 定量及肝功能指标比较 M ($P_{25} \sim P_{75}$)

组别	HBsAg/ (IU/ml)	HBV DNA/ (IU/ml)	ALT/ (u/L)	AST/ (u/L)	TBIL/ (μ mol/L)	ALB/ (g/L)
HBeAg 阳性组 (n=124)	1 123.40 (601.15~2 500)	9.4×10^4 ($500 \sim 2.23 \times 10^6$)	57.5 (36.00~95.25)	56.5 (37.00~88.5)	22.05 (15.70~36.30)	38.4 (31.58~43.65)
HBeAg 阴性组 (n=146)	512.82 (147.54~1 207.72)	500 ($500 \sim 4.67 \times 10^4$)	35.5 (25.75~69.25)	40.0 (27.00~76.25)	22.65 (16.10~37.00)	37.8 (32.38~46.20)
Z 值	-5.233	-5.008	-4.007	-3.275	-0.083	-0.959
P 值	0.000	0.000	0.000	0.001	0.934	0.337

2.2 不同 HBV DNA 载量的构成比比较

HBeAg 阳性组 HBV DNA $< 10^3$ IU/ml 的患者占 31.5% (39/124), HBV DNA 为 $10^3 \sim 10^5$ IU/ml 的患者占 19.4% (24/124), 均低于 HBeAg 阴性组的 53.4% (78/146) 和 26.7% (39/146); HBeAg 阳性组 HBV DNA $> 10^5$ IU/ml 的比例为 49.2% (61/124), 高于 HBeAg 阴性组的 19.9% (29/146), 两组间 HBV DNA 水平的构成比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同 HBV DNA 载量的构成比 例 (%)

组别	HBV DNA (IU/ml)		
	$< 10^3$	$10^3 \sim 10^5$	$> 10^5$
HBeAg 阳性组 (n=124)	39 (31.5)	24 (19.4)	61 (49.2)
HBeAg 阴性组 (n=146)	78 (53.4)	39 (26.7)	29 (19.9)
χ^2 值	26.331		
P 值	0.000		

3 讨论

肝硬化是我国目前常见的肝脏疾病, 由各种不同类型的慢性肝脏病变发展而来。在我国大多为肝炎相关性肝硬化, 尤其是乙肝肝硬化最常见。调查显示, 肝硬化的病变进展与 HBV 的持续反复感染有较大的相关性^[6]。一般认为反映 HBV 复制的最敏感的指标是 HBV DNA 水平升高和 HBeAg 持续阳性^[7-8], 即 HBeAg 和 HBV DNA 含量的多少代表着 HBV 复制水平的高低和传染性的大小。故当慢性乙型肝炎患者血清中的 HBeAg 转阴、HBV DNA 含量降低以及肝功能有所改善后, 可以判定患者病情趋于好转。但事实上并不是所有出现 HBeAg 血清学转换的乙肝感染者的

病情均好转, 而是有些人可能发展为肝硬化和原发性肝癌。有研究显示^[9-10], HBeAg 阴性的乙型肝炎患者比 HBeAg 阳性患者发生肝硬化的风险要高。故本研究探讨 HBeAg 阴性和阳性乙型肝炎肝硬化患者体内 HBV 载量及肝功能指标的差异, 从而预测其病情严重程度及预后。

近年来, HBeAg 阴性的慢性乙肝感染者逐渐增多, 一些患者发生血清学转换后体内的 HBV DNA 仍在持续复制, 肝组织损伤仍在加重。有研究显示^[11], HBeAg 阳性肝硬化患者机体的炎症程度较重, 但肝硬化的程度轻, 肝储备功能较好, 而 HBeAg 阴性肝硬化患者的肝脏病变程度则较重。在本研究中, HBeAg 阳性组乙型肝炎肝硬化患者的 HBsAg、HBV DNA、ALT、AST 等检测指标均高于 HBeAg 阴性组的患者。ALT 主要存在于肝脏细胞的胞浆中, 在肝脏发生炎症时, 肝细胞膜的通透性发生改变, ALT 则会从肝细胞释放到血液中, 从而在血清中检测到其升高, 故本结果提示 HBeAg 阳性肝硬化患者机体的炎症反应明显, 与赵蔚等^[11] 研究结果一致。HBsAg 是肝细胞核内共价闭环状 DNA (cccDNA) 转录翻译的产物, 它的测定能够反映体内病毒复制的水平, 而且它的变化贯穿整个慢乙肝病程。在慢性乙肝病情进展的不同阶段, 随着病情程度的加重, HBsAg 水平会逐渐降低^[12]; 同时, 还有研究指出^[13], HBsAg 定量水平随着慢性乙型肝炎向肝硬化、肝癌的进展而逐渐下降, 并且和同一患者体内检出的 HBV DNA 的含量水平呈正相关, 进一步证实了 HBeAg 阴性肝硬化患者病情程度较重。TBIL 反映肝脏的代谢功能, ALB 反映肝脏的合成功能, 两组间这 2 个指标差异均无统计学意义, 提示肝

脏的合成和代谢功能与 HBV 的复制水平无相关性。

HBeAg 的转阴往往伴随 HBV DNA 含量的下降, 但 HBV DNA 水平与病情严重程度并不一致, 随着肝脏病变程度的逐渐加重, 血清 HBV DNA 的复制能力减弱, 在 HBV DNA 持续阴性或保持低度复制的患者中, 肝内仍可有 HBV 复制^[14], 部分患者的肝组织损伤仍在进展。本研究结果显示, HBeAg 阴性组 HBV DNA 呈低、中水平复制, HBeAg 阳性组 HBV DNA 高度复制, 与杨志勇等^[15]的报道一致, 这也证实 HBV DNA 复制水平与血清 HBeAg 呈正相关^[16-18]。但 HBeAg 阴性组肝硬化患者 HBV DNA 为 $10^3 \sim 10^5$ IU/ml 的比例高于 HBeAg 阳性组患者, 且 HBV DNA > 10^5 IU/ml 的比例占 19.9%, 说明 HBeAg 虽然转阴, 但是 HBV 并没有停止复制, 仍需积极抗病毒治疗。

综上所述, HBeAg 阴性的乙肝肝硬化患者体内 HBsAg、HBV DNA、ALT、AST 的含量均低于 HBeAg 阳性患者, 机体炎症反应较轻, 但其体内病毒复制并未停止, 肝脏病变仍在进展, 肝硬化程度也逐渐加重, 仍需积极抗病毒治疗, 并注意监测体内乙肝病毒的含量。

参 考 文 献:

- [1] OTT J J, STEVENS G A, GROEGER J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [3] 林裕龙, 侯金林, 王战套, 等. e 抗原阴性重症乙型肝炎患者 HBV 前 C 区热点变异研究[J]. *第一军医大学学报*, 2001, 21(11): 852-854.
- [4] 李俊茜, 庄辉, 杜珩, 等. 乙型肝炎 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎和肝硬化患者病毒基因型及丙氨酸氨基转移酶水平分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(7): 491-493.
- [5] 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(2015 年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31: 1941-1960.
- [6] 胡恒贵, 秦淑国, 李林茹. 肝纤维化指标与 HBV-DNA 联合检测在肝纤维化诊断中的价值[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(24): 3072-3075.
- [7] KAO J H. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2008, 2(4): 553-562.
- [8] POST A, NAGENDRA S. Reactivation of hepatitis B: pathogenesis and clinical implications[J]. *Curt Infect Dis Rep*, 2009, 11(2): 113-119.
- [9] TSENG T C, LIU C J, YANG H C, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low HBV loads[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 441-450.
- [10] 夏国美, 李旭, 叶璐, 等. 慢性 HBV 感染者血清 HBsAg 定量水平 HBV DNA 与肝脏组织病理学分析[J]. *安徽医学*, 2013, 34(12): 1752-1755.
- [11] 赵蔚, 张英. HBeAg 阴性和阳性乙肝肝硬化患者血常规、肝功能、HBV DNA、Child-Pugh 分级对比分析[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(8): 736-739.
- [12] 董爱爱, 赵洁, 贾建伟, 等. HBsAg 定量检测在慢性 HBV 感染者肝脏储备功能评价中的作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(31): 3033-3036.
- [13] JAROSZEWICZ J, CALLE SERRANO B, WURTHORN K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV) infection: a European perspective[J]. *Hepatology*, 2010, 52(1): 514-522.
- [14] 吕卉, 马立宪, 徐皖苏, 等. 定量检测慢性乙型肝炎患者肝组织乙型肝炎病毒 DNA 的临床价值[J]. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11(3): 173-175.
- [15] 杨志勇, 杨茜, 肖贵宝, 等. HBeAg 与乙型肝炎相关性肝细胞癌关系的临床观察[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(4): 270-272.
- [16] 黄国珍. HBV 感染者 HBsAg 阳性的血清标志物少见模式与 HBV DNA、肝功能的相关性[J]. *中国医药导刊*, 2014, 16(4): 720-721.
- [17] 曾钢, 吴斌, 李彩东, 等. 308 例慢性乙肝患者血清 HBV DNA 载量与肝功能及 HBV-M 检测结果分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(14): 1908-1909.
- [18] LIU X, SUN N, DONG Y, et al. Anticancer effects of adenovirus mediated calreticulin and melanoma-associated antigen 3 expression on non-small cell lung cancer cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 416-424.

(张蕾 编辑)