·调查报告·

HBeAg 阴性的乙型肝炎患者感染情况的分析研究

毛　源[1,3]，王　晶[1]，胡朝晖[2△]

（1. 南京金域医学检验所，江苏南京 210042；2. 广州金域医学检验中心，广东广州 510330；
3. 东南大学生物科学与医学工程学院，江苏南京 210018）

摘　要：目的　HBeAg 阴性的乙型肝炎患者感染情况的特点及其在性别之间差异和在年龄之间的差异。**方法**　对 3 846 份符合条件的患者检测结果进行统计分析。**结果**　HBeAg 阴性的乙肝患者 HBV-DNA 为阳性（病毒载量大于 500 copies/mL）占患者总数的 34.08%，男性、女性之间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。病毒载量处于（1×10^5～1×10^7）copies/mL 水平的人群中男性明显多于女性（$P<0.05$）。病毒载量大于 1×10^5 copies/mL 的 HBeAg 阴性男性患者大于活等于 45 岁年龄阶段的患者比例明显高于小于 45 岁阶段的患者（$P<0.05$）。病毒载量大于 1×10^5 copies/mL 的 HBeAg 阴性女性患者大于 60 岁年龄阶段的患者比例明显高于小于或等于 60 岁阶段患者（$P<0.05$）。**结论**　对于男性大于或等于 45 岁的阶段或女性大于 60 岁 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者需要特别关注，需要增加病毒载量、肝功能、肝纤维化、肝癌标志物的检测频率，并积极开展影像学、肝组织活检，严格关注疾病的进展。

关键词：肝炎 e 抗原，乙型；　肝炎，乙型；　肝炎病毒，乙型；　DNA，病毒；　江苏

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2013.10.021　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1673-4130（2013）10-1246-03

The analysis and study of Investigation of HbeAg-Negative patients with hepatitis B infection

Mao Yuan[1,3], *Wang Jing*[1], *Hu Zhaohui*[2△]

（1. *Nanjing kingmed Clinical Laboratory Co., Ltd. Nanjing, Jiangsu* 210042, *China*; 2. *Guangzhou kingmed Clinical Diagnostics Center, Guangzhou, Guangdong* 510330, *China*; 3. *School of Biological Science and Medical Engineering, Southeast University, Nnanjing, Jiangsu* 210018, *China*）

Abstract: Objective　To investigate the characteristics of HbeAg-Negative patients with hepatitis B infection, as well as differences between the sexes and between the different ages. **Methods**　Statistical analysis of screening out of 3846 patients with test result. **Results**　HBeAg negative chronic hepatitis HBV-DNA positive (viral load a copy of >500/mL) accounted for 34.08% of the total number of male and female patients, there is no difference between statistical difference ($P>0.05$). Viral load in ($1\times10^5-1\times10^7$) copies /mL level in male was more than female, there was statistically significant difference ($P<0.05$). Viral load of $>1\times10^5$ copies /m in HBeAg negative male patients aged >45 years phase proportion of patients was significantly higher than that of < 45 age, and there is significant difference ($P<0.05$). Viral load of $>1\times10^5$ copies /mL in HBeAg negative female patients aged > 60 years phase proportion of patients was significantly higher than that of less than or equal to 60 age, and there was significant difference ($P<0.05$). **Conclusion**　For males aged more than or equal to 45 phase of HBeAg negative chronic hepatitis and women more than 60 years old patients in need of special attention, the need to increase the viral load, liver function, liver fibrosis, liver cancer marker detection frequency, and actively carry out imaging, liver biopsy, strict attention to disease progress, this will in delaying the progression of chronic hepatitis B progress and play a positive role in the prevention of hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatitis B e antigens;　hepatitis B;　hepatitis B virus;　DNA, viral;　Jiangsu

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒（HBV）引起的以肝脏损坏为主要病变的传染病，全球均有分布，但我国是 HBV 感染率较高的国家[1]。既往认为 HBeAg 阴性是慢性乙型肝炎患者发生了血清学转换，是疾病转归的指标。但部分慢性乙型肝炎患者 HBeAg 阴性后仍保持 HBV 高水平复制，肝组织炎症继续进展，成为 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎[2]。这部分患者在《慢性乙型肝炎防治指南》（2010 年版）中抗病毒治疗适应症和药物治疗的疗程和预期预后均不同于 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者[3]。而且有文献[4]报道亚洲慢性乙型肝炎患者中，HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎在日本占 19%，中国大陆 21%～40%，中国台湾 20%，中国香港 11%，印度为 16%。所以这类患者在中国大陆是值得重点关注的，通过南京金域医学检验所收集整个江苏地区的乙型肝炎患者标本，进行检测，对结果进行统计分析，以期更好的了解这部分患者的特点和情况，以方便临床诊治。

1　资料与方法

1.1　一般资料　2011 年 11 月至 2012 年 8 月南京金域医学检验所收到的来自江苏全省 13 个地区的 500 多家客户医院的肝病科门诊就诊的乙型肝炎患者标本筛选出 HBsAg 阳性同时 HBeAg 阴性的标本 3 846 份，其中男 2 555 份，女 1 291 份。

1.2　方法　检测 HBV-DNA 采用上海科华公司生产的乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒，国家食品药品监督局注册证号：国食药监械（准）字 2012 第 3400803 号；检测 HBsAg、HBeAg 均采用上海科华公司生产的乙型肝炎病毒表面抗原诊断试剂盒和乙型肝炎病毒 e 抗原诊断试剂盒，国家食品药品监督局注册证号分别是：国药准字 S10910113 号，国食药监械（准）字 2012 第 3400740 号。严格按照厂家说明书操作。

1.3　主要设备　ABI7300 实时荧光 PCR 扩增仪，EPPendorf 高速冷冻离心机，ELX800 酶标仪。

1.4　统计学处理　采用 SPSS13.0 统计软件进行分析，计数

作者简介：毛源，男，主管检验师，主要从事分子生物学研究。　△　通讯作者，E-mail：huzh@kingmed.com.cn。

资料采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　HBeAg 阴性的乙型肝炎患者 HBV-DNA 为阳性（病毒载量大于 500 copies/mL）占患者总数的 34.08%，其中男性为 34.67%，女性为 32.89%。其中病毒载量 HBV-DNA 低于 1×10^5 copies/mL，为低病毒水平；HBV-DNA 高于 1×10^7 copies/mL，为高病毒水平；（1×10^5～1×10^7）copies/mL，为中病毒水平[5]。男性与女性不同病毒载量情况的比较见表 1。

2.2　不同年龄阶段 HBeAg 阴性 HBV-DNA 为阳性的乙型肝炎患者男性与女性之间比较差异无统计学意义（$P>0.05$），但不同年龄阶段比较差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2；男性 HBV-DNA 为阳性随年龄呈 U 型分布，女性呈 S 型分布，见图 1。

表 1　HBeAg 阴性乙型肝炎患者病毒载量男性与女性比较

病毒载量（copies/mL）	男性[n(%)]	女性[n(%)]	χ^2	P
<500	1 669(65.32)	866(67.08)	1.29	>0.05
500～<1×10^5	509(19.92)	273(21.15)	0.70	>0.05
1×10^5～1×10^7	262(10.25)	97(7.51)	7.33	<0.05
>1×10^7	115(4.50)	55(4.26)	0.07	>0.05

表 2　不同年龄阶段 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者病毒载量阳性男性与女性的比较

年龄（岁）	男性 n	男性 病毒载量>500 阳性[n(%)]	女性 n	女性 病毒载量>500 阳性[n(%)]	χ^2	P
<18	18	6(33.33)	11	4(36.36)	0.03	>0.05
18～<30	550	172(31.27)	391	115(29.41)	0.29	>0.05
30～<45	1 071	366(34.17)	451	143(31.71)	0.76	>0.05
45～<60	707	261(36.92)*	327	128(39.14)*	0.38	>0.05
>60	209	84(40.19)*	112	35(31.25)	2.13	>0.05

*：为与同性别 18～<30 岁比较，$P<0.05$。

表 3　不同年龄阶段 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者病毒载量>10^5 copies/mL 男性与女性的比较

年龄（岁）	男性 n	男性 病毒载量大于 10^5 阳性[n(%)]	女性 n	女性 病毒载量大于 10^5 阳性[n(%)]	χ^2	P
<18	6	6(100.0)*	4	2(50.00)	3.75	>0.05
18～<30	172	75(43.60)	115	44(38.26)	0.60	>0.05
30～<45	366	137(37.43)	143	47(32.87)	0.74	>0.05
45～<60	261	120(45.98)*	128	39(30.47)	7.92	<0.05
>60	84	42(50.00)*	35	20(57.14)#	0.50	>0.05

*：为与同性别 30～<45 岁比较，$P<0.05$；#：为与同性别 40～<45 岁比较，$P<0.05$。

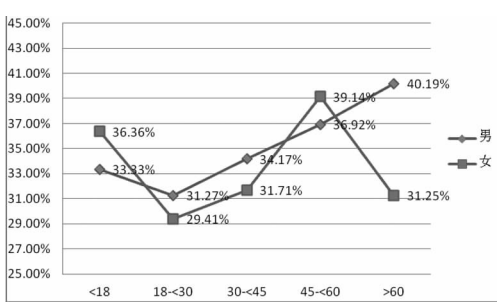


图 1　HBeAg 阴性的 HBV-DNA 病毒阳性患者不同年龄阶段比例

2.3　不同年龄阶段 HBeAg 阴性 HBV-DNA 病毒载量大于 1×10^5 copies/mL 的乙型肝炎患者男性与女性之间在 45～<60 岁年龄阶段比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 3。

2.4　男性和女性 HBV-DNA 为中高病毒载量随年龄都呈 U 型分布，但比例最低点所处的年龄阶段不同，见图 2。

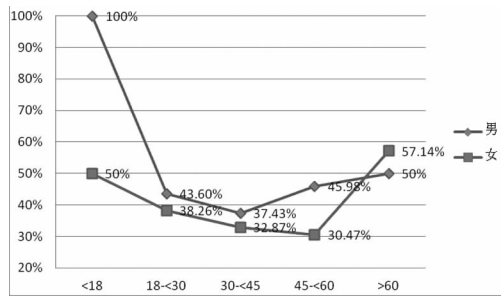


图 2　HBeAg 阴性的 HBV-DNA 病毒载量大于 10^5 copies/mL 患者不同年龄阶段的比例

3　讨　论

江苏地区 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者 HBV-DNA 为阳性（病毒载量大于 500 copies/mL）占患者总数的 34.08%，这与湖南衡阳地区 36.2%[6]，浙江宁波地区 29.38%[7] 都比较接近，也与文献报道中国大陆地区 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎占到 21%～40%一致[4]，但也同时低于广西地区 52.94%[8]，这提示 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者在乙型肝炎的患者中的比例有一定的地区差异且这部分患者有可能呈逐年上升趋势。其中男性为 34.67%，女性为 32.89%，二者之间比较差异无统计学意义（$P>0.05$），说明 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者数量没有性别差异。同时，这部分患者无论男女一半以上处于低病毒复制水平（<1×10^5 copies/mL），这说明约一半的患者病情的活动度不是很高，且男女差异无统计学意义（$P>0.05$）。但是病毒载量处于中病毒水平的人群中男性明显多于女性，差异有统计学意义（$P<0.05$）。HBV-DNA 作为 HBV 的基因组成和复制模板被认为是乙型肝炎病毒复制和传染的最直接的病原学依据[9]。所以病毒载量越高说明病毒复制越活跃，对机体肝细胞的破坏和影响的程度越大。这提示 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者中男女比例接近，但通常病情严重的男性会比女性多。

江苏地区 HBeAg 阴性的 HBV-DNA 为阳性（病毒载量大于 500 copies/mL）的乙型肝炎患者男性和女性在不同的年龄阶段的数量比较差异统计学意义（$P>0.05$），但 18～<30 岁阶段都是处于比例最低水平，之后随着年龄的增长 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者比例增高，男性 45～<60 岁阶段和>60 岁阶段的患者比例明显高于 18～<30 岁阶段，且差异有统计学意义（$P<0.05$）。女性 45～<60 岁阶段患者比例也明显高于 18～<30 岁阶段，且差异有统计学意义（$P<0.05$）。这提示 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者更多见于中老年人群。其产生的原因可能是随着人年龄增大，人机体的免疫能力的减低以及病毒在机体内存在的时间延长和长期接受抗病毒药物的治疗导致 HBV 前 C 区变异不能产生 HBeAg，但体内病毒仍处于复制活跃的情况[10]。

江苏地区 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者中，HBV-DNA 病毒载量处于中高水平（病毒载量大于 1×10^5 copies/mL）的 60 岁以上阶段的患者无论男女都明显多于其同性别比例最低阶段，且差异有统计学意义（$P<0.05$）。这也进一步说明了随着年龄的增长 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者中，高病毒载量的患者增多。男性高病毒载量比例最低的年龄阶段是 30～<45 岁

阶段，女性是 45～＜60 岁阶段，同时在 45～＜60 岁阶段高病毒载量比例男性明显多于女性，且差异有统计学意义（$P<0.05$）。这提示中年男性 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者通常较中年女性 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者病情严重。也就是说女性 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者在大于 60 岁阶段容易发生高病毒载量的复制，而男性 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者提前到大于 45 岁的阶段，这种差异可能是免疫功能在性别之间的差异造成的，具体机理有待进一步明确。

HBeAg 阴性慢性乙型肝炎往往容易复发、重症化，容易进展至肝硬化甚至肝癌，而临床表现不具特征性[6]。Bai 等[11]和 Liu 等[12]的研究也都认为患者的年龄是影响 HBV-DNA 水平与肝脏炎症和纤维化严重程度之间相关性的关键因素。因此对于男性大于 45 岁的阶段 HBeAg 阴性的乙型肝炎患者和女性大于 60 岁的患者需要特别关注，需要增加病毒载量、肝功能、肝纤维化、肝癌标志物的检测频率，并积极开展影像学、肝组织活检，严格关注疾病的进展，这将会对延缓慢性乙型肝炎的进展和肝癌的预防起到积极作用。

参考文献

[1] 中华预防医学会，中国疾病预防控制中心免疫规划中心. 中国成人乙型肝炎免疫预防技术指南[J]. 中国病毒病杂志，2012，2(1)：11-16.

[2] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med, 2004, 350(11): 1118-1129.

[3] 中华医学会肝病学分会，中华医学会感染学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中国预防医学杂志，2011，12(1)：1-11.

[4] Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants[J]. J viral Hepat, 2002, 9(1): 52-61.

[5] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop[J]. Hepatology, 2007, 45(4): 1056-1075.

[6] 李红梅，刘映霞，刘书香，等. e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者体内病毒复制与病情的临床关系[J]. 南华大学学报：医学版，2006，34(4)：592-593.

[7] 陆传统，周文红，胡爱荣. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者血清病毒载量与肝组织学改变的关系[J]. 中华试验和临床病毒学杂志，2010，24(3)：184-186.

[8] 张玲，潘虹. 慢性乙型肝炎患者血清乙型肝炎病毒 e 抗原及乙肝病毒载量和丙氨酸氨基转移酶的关系[J]. 临床医学，2012，32(2)：46-47.

[9] 吴晓瑛，喻剑华，施军平，等. 慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg 水平与 HBeAg、HBVDNA 载量的关系[J]. 中国医刊，2011，46(6)：47-49.

[10] 郑自华，张立伐，陈友鹏，等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病毒载量与肝损害的关系[J]. 暨南大学学报：医学版，2008，29 (2)：184-186.

[11] Bai H, Liu HB, Chen XK, et al. Influence of Age and HBeAg Status on the Correlation Between HBV DNA and Hepatic Inflammation and Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients[J]. Dig Dis Sci, 2012[Epubahead of print]

[12] Liu SQ, Zhu XJ, Sun XH, et al. Characteristic of liver pathology in HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with mildly elevated ALT[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2012, 20(5): 348-352.

（收稿日期：2013-01-18）

（上接第 1245 页）

尿路感染的革兰阴性杆菌中前 2 位是大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌。大肠埃希菌感染的经验治疗用药是氟喹诺酮类或复方磺胺甲噁唑，结果显示大肠埃希菌对这两种药的耐药率在 60％左右，与国内报道类似[6]，提示这两种药作为经验首选用药应该慎重。随着第 3 代头孢广泛应用于临床，头孢曲松、头孢噻肟对大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌的耐药率已大于 50％，临床应该慎用，而本资料显示第 3 代头孢中头孢他啶的耐药率在 20％～30％，临床可作为经验用药。含酶抑制剂的药（阿莫西林/克拉维酸，头孢哌酮/舒巴坦，哌拉西林/他唑巴坦）的耐药性都偏低（＜25％），由于该类药可对由耐药菌株产生的各种 β-内酰胺酶有不可逆性的抑制作用，可增强该药抗拒多种 β-内酰胺酶降解的能力，从而产生更加明显的杀菌作用。虽然未发现碳氢霉烯类药物耐药株，但由于该药的抗菌谱及其广泛，容易筛选出多重耐药的细菌，以及引起病毒感染，故临床也应当酌情考虑其使用。奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌的耐药率都较低，但对呋喃妥因的耐药率却高达 90％以上，应引起临床注意。

尿路感染的革兰阳性菌中主要为粪肠球菌和屎肠球菌。除四环素以外，屎肠球菌对其他抗菌药物的耐药率均高于粪肠球菌。粪肠球菌对青霉素类和呋喃妥因的耐药率较低，临床可作为经验用药。对红霉素和四环素的耐药率已大于 80％，故临床应慎用。屎肠球菌感染可考虑呋喃妥因和四环素。有报道发现了耐万古霉素的粪肠球菌和屎肠球菌[3]，本研究尚未发现，但应加强监测，做好院感防护。无乳链球菌感染，可考虑青霉素 G 和头孢类药物。

总之，目前由于广谱抗菌药物的长期应用，病原菌的种类和耐药性在不断变化。而且在不同地区、不同医院的细菌变迁也有所不同，临床医生应充分了解本地区感染疾病的常见病原菌分布情况和耐药情况的变化，合理应用抗菌药物，减少耐药性的产生，从而提高疗效。

参考文献

[1] Clinicaland Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. 2010, M100-S20.

[2] 周素兰，鲍亚萍，洪霞，等. 医院内尿路感染病原菌的监测及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志，2007，17(12)：1590-1593.

[3] 吴多荣，陈垂婉. 845 例尿路感染患者菌群分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志，2012，33(16)：1974-1977.

[4] 陈莉，吴财铭，贺松，等. 深圳地区泌尿系统感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志，2006，27(5)：403-404.

[5] 林花，才华，朱秀梅. 临床分离鲍曼不动杆菌的感染分布及耐药性分析[J]. 中国实验诊断学，2010，14(9)：1461-1462.

[6] 陈鸿波，李景云，马越，等. 中国 50 家医院 1994-2000 年环丙沙星耐药率变迁[J]. 中国抗感染化疗杂志，2002，2(1)：43-45.

（收稿日期：2012-12-18）