

• 临床检验研究论著 •

慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的相关性分析

陈玉祯, 安宏亮

(佛山市中医院检验科, 广东佛山 528000)

摘要:目的 探讨慢性乙型肝炎患者乙型病毒性肝炎表面抗原(HBsAg)定量水平及常用实验室指标与肝纤维化病变程度之间的关系。**方法** 回顾性分析有肝病理活检和常用相关项目检查的 198 例慢性乙型肝炎患者,依据肝纤维化病变程度,分为无明显纤维化组(S0~S1 期)、明显纤维化组(S2~S3 期)、早期肝硬化组(S4 期)3 组。探讨纤维化病变程度与 HBsAg 定量水平,以及乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒(HBV)-DNA、甲胎蛋白(AFP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)和纤维蛋白原(Fbg)水平之间的相关性。**结果** 早期肝硬化组 HBsAg 水平高于明显肝纤维化组和无明显肝纤维化组($P < 0.05$);随肝纤维化病变程度的加重,GGT 明显升高,PLT 明显降低,PT 明显延长($P < 0.05$);而 AFP 水平在发生早期肝硬化病变后显著升高($P < 0.05$)。HBsAg 水平与 HBeAg($r = -0.482, P = 0.000$)和 HBV-DNA($r = -0.448, P = 0.000$)水平呈负相关。**结论** GGT、PLT 和 PT 可用于辅助诊断肝纤维化;HBsAg 与 AFP 可用于辅助诊断早期肝硬化。

关键词:慢性乙型肝炎; 乙型病毒性肝炎表面抗原; 肝纤维化病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.08.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)08-0989-03

Correlation analysis on the degree of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection

Chen Yuzhen, An Hongliang

(Department of Clinical Laboratory, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To evaluate the relationship between HBsAg level, common lab test items and liver fibrosis degree in patients with hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods** A retrospective analysis was done on 198 patients with HBV infection. The 198 patients were classified into three groups as followed: mild liver fibrosis level group (S0-S1 stage), obvious liver fibrosis level group (S2-S3 stage) and early cirrhosis group (S4 stage). The relationship between liver fibrosis and the levels of serum HBsAg, HBeAg, HBV-DNA, AFP, ALT, AST, GGT, ALB, GLO, PLT, APTT, PT, Fbg, AT-Ⅲ were discussed. **Results** The level of HBsAg in early cirrhosis group was higher than those in mild liver fibrosis level group and obvious liver fibrosis level group ($P < 0.05$). There were significant difference of GGT, PT and PLT levels among the three groups ($P < 0.05$). There was a significant negative correlation between the level of HBsAg and the levels of HBeAg ($r = -0.482, P = 0.000$) and HBV-DNA ($r = -0.448, P = 0.000$). **Conclusion** The levels of HBsAg and AFP can help early diagnosis of cirrhosis of the liver. The levels of GGT, PT, PLT can help to judgment the degree of liver fibrosis.

Key words: chronic hepatitis B; hepatitis B surface antigen; liver fibrosis

全世界目前约有 3.5 亿人感染乙型肝炎病毒 (HBV), 15%~40% 的乙型肝炎患者进展为肝硬化或肝癌^[1-2]。对肝纤维化病变程度的评估是判断病情和决定治疗策略的关键环节,肝纤维化程度的确诊依赖于肝组织病理学检查,但由于创伤性和取样误差使其应用受到一定限制^[3-4]。肝纤维化病变是机体清除 HBV 而引发对肝细胞的反复免疫性损伤,使肝细胞受到破坏发生炎症坏死病变,从而发生纤维化病变。近年来有研究认为乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 的定量水平可以预测对慢性乙型肝炎的免疫调节和抗病毒治疗效果,有助于制订治疗方案和管理策略^[5]。由此,为了进一步明确慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg、HBV-DNA 和常用肝功凝血项目对肝纤维化病变程度的诊疗意义,本研究对 198 例慢性乙型肝炎患者进行研究分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2009 年 5 月至 2012 年 7 月于广

东省佛山市中医院就诊的符合研究条件的 198 例慢性乙型肝炎患者,其中,男性 140 例,女 58 例,年龄 13~78 岁。依据肝病理活检病变程度 (Scheuer 系统标准分期^[1]) 分为无明显肝纤维化组 (S0~S1 期) 47 例 (24.74%), 明显纤维化组 (S2~S3 期) 84 例 (42.93%), 早期肝硬化组 (S4 期) 67 例 (33.33%)。

1.2 病例纳入标准 (1) 慢性乙型肝炎的诊断标准参照中华医学会制定的 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南》^[6]; (2) 均于 B 超引导下行肝脏活体穿刺病理组织检查证实为乙型肝炎患者; (3) 肝活检前后 1 周内进行 HBsAg、乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg)、HBV-DNA、甲胎蛋白 (AFP)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、清蛋白 (ALB)、球蛋白 (GLO)、活化部分凝血酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、抗凝血酶Ⅲ (AT-Ⅲ) 和纤维蛋白原 (Fbg) 等项目的检查; (4) 3 个月内未接受抗病毒或免疫调节治疗。

1.3 病例排除标准 人类免疫缺陷病毒或复合性病毒性肝炎

患者,饮酒量大于 30 g/d 者,以及代谢性或其他类型的肝损伤者。

1.4 方法 患者于肝活检前后 1 周内空腹采静脉血,在 2 d 内进行检测。HBsAg、HBeAg、AFP 的定量检测采用美国罗氏公司生产的 EleSYS E170 全自动电化学发光分析仪及其配套试剂盒和标准品。HBV-DNA 定量检测采用广州达安基因股份有限公司生产的 DA7600 基因扩增分析系统和配套试剂盒及标准品。肝功能项目检测(包括:ALT、AST、GGT、ALB、GLO)采用日本奥林巴斯公司生产的 AU5400 全自动生化分析仪和上海华臣生产的相关试剂盒和校准品。凝血功能项目检测(包括:APTT、PT、Fbg)采用日本东亚 CA-7000 全自动凝血分析仪和德国西门子公司生产的相关试剂。血小板(PLT)检测采用德国西门子公司生产 Bayer 2120 血球分析仪和配套试剂。

1.5 HBsAg 与 HBV-DNA 定量结果的处理 采用自然对数处理,以减少数据分布的离散度。HBV-DNA 检测的灵敏度为 500 IU/mL,低于 500 时取值为 500,处理方法为 \log_{10} HBsAg 和 \log_{10} (DNA/500)。

1.6 统计学处理 应用 Excel 2003 记录整理病例各项资料,采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,以 $\alpha=0.05$ 为统计阈值。验证各项目结果的频数分布规律,以单因素方差分析或

Mann-Whitney *U* 检验分析 3 组间结果的差异;组间两两比较采用 LSD 或 Mann-Whitney *U* 检验,并对 α 值进行校正,以 $\alpha'=\alpha/(C2n/3)=0.017$ 为统计阈值。HBsAg 与其他检查项目定量结果的线性相关性采用 Pearson 相关性分析。

2 结 果

2.1 14 个检测指标的统计学描述 经单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验, \log_{10} HBsAg、HBeAg、 \log_{10} (DNA/500)、AFP、ALT、AST、GGT、PT 结果为偏态分布,见表 1;ALB、GLO、PLT、APTT、Fbg、AT-III 结果为正态分布,见表 2。

2.2 3 组间各个指标两两比较 早期肝硬化组 HBsAg 水平高于明显纤维化组和无明显纤维化组($P<0.05$);随肝纤维化病变程度的加重,GGT 明显升高,PLT 明显降低,PT 明显延长($P<0.05$);而 AFP 水平在发生早期肝硬化病变后显著升高($P<0.05$)。

2.3 HBsAg 定量水平与各项目的线性相关性分析 HBsAg 水平与 HBeAg($r=-0.482, P=0.000$)和 HBV DNA($r=-0.448, P=0.000$)水平呈负相关;与 ALT($r=-0.023$)、AFP($r=0.012$)、AST($r=-0.069$)、GGT($r=-0.055$)、ALB($r=-0.001$)、GLO($r=0.091$)、PLT($r=-0.096$)、APTT($r=-0.019$)、Fbg($r=-0.090$)、PT($r=-0.051$)、AT-III($r=0.040$)无明显相关性($P>0.05$)。

表 1 各组 HBsAg、HBeAg、DNA、AFP、ALT、AST、GGT、PT 结果的分布(秩均值)

分组	<i>n</i>	\log_{10} HBsAg	HBeAg (COI 值)	\log_{10} (DNA/500)	AFP ($\mu\text{g/L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	PT (U/L)
无明显纤维化组	47	95.05	94.13	87.90	61.22	76.93	73.27	65.82	68.61
明显纤维化组	84	89.46	113.54	101.70	62.29	104.22	103.46	93.51	93.76
早期肝硬化组	67	115.20	85.67	82.19	94.77	92.77	96.35	114.64	114.39

表 2 各组 ALB、GLO、PLT、APTT、Fbg、AT-III 结果的分布($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	ALB(g/L)	GLO(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	APTT(s)	Fbg(g/L)	AT-III(%)
无明显纤维化组	47	44.36 \pm 3.28	30.27 \pm 4.30	247.05 \pm 51.85	30.33 \pm 4.25	2.22 \pm 0.46	88.90 \pm 10.48
明显纤维化组	84	42.69 \pm 3.82	30.84 \pm 4.59	202.20 \pm 49.86	31.59 \pm 5.56	2.11 \pm 0.43	85.21 \pm 17.57
早期肝硬化组	67	41.81 \pm 4.50	32.06 \pm 3.80	174.74 \pm 7.34	32.27 \pm 5.08	2.17 \pm 0.45	78.94 \pm 18.99

3 讨 论

对慢性乙型肝炎患者治疗的关键是防止和延缓肝纤维化及肝硬化的发生。肝纤维化病变程度的评估依赖于肝活体组织病理学检查^[7],但其创伤性不便于临床对患者进行动态观察,因此寻找便捷的动态实验室监测指标在诊疗方面意义重大。慢性乙型肝炎是感染 HBV 病毒所导致的免疫介导性疾病,一定水平的 HBsAg 会使机体产生免疫应答导致肝脏纤维化的发生。随着医学检验技术的发展,针对 HBV 病毒感染检测的免疫指标呈量化的趋势,但其在肝纤维化病变诊疗中的意义还有待研究。

本研究显示,慢性乙型肝炎患者 HBsAg、HBeAg 水平并不随着肝纤维化病变的加重而升高,与常用实验室指标的相关性也不高。这可能与肝脏的自我代偿功能、受检者 HBV 处于非活动期、HBsAg 和 HBeAg 出现低浓度状态等有关。HB-

sAg、HBeAg 在血清中可持续存在,但当感染者处于免疫耐受状态或 HBV 产生亚型时,HBsAg、HBeAg 呈低水平状态,此时即使纤维化程度较高,但 HBsAg、HBeAg 水平仍较低。处于早期肝硬化的患者,免疫能力低下,使 HBV 活动加剧,HBsAg 升高。而早期肝硬化组的 HBsAg 水平高于明显纤维化组,提示在鉴别肝纤维化与早期肝硬化病变时,HBsAg 水平有一定的应用价值。

HBV-DNA 作为反映 HBV 感染和复制程度的特异性指标,一直用于 HBV 抗病毒治疗疗效的直接监测以及慢性乙型肝炎感染情况的动态观察^[6]。由于 HBV 对肝脏的损害为免疫损害,通过抗病毒治疗体内 HBV 的水平会出现较大波动,因而不能直接反应患者肝纤维化程度。本次研究数据亦证实这一点,在不同肝纤维病变阶段患者 HBV-DNA 水平并无明显变化。

本研究发现早期肝硬化组患者 AFP 水平显著升高,提示患者肝细胞破坏程度加剧,具有发生肝癌的风险。在监测慢性乙型肝炎患者是否发生早期肝硬化及是否有癌变趋势时,定期监测 AFP 水平有一定的应用价值。

慢性乙型肝炎患者随着肝纤维化程度的加重,发生肝硬化和肝衰竭,患者血清 GGT、PT 水平也逐渐升高,而血小板水平则逐步降低,其水平与肝纤维化程度发展一致。肝脏是人体内多种凝血因子生成的主要场所,当乙型肝炎病情恶化,肝细胞产生血小板减少,凝血因子缺乏,造成凝血时间延长及发生出血倾向。这与国内一些研究结果相一致^[3,7]。

HBsAg 水平与 HBeAg($r = -0.482, P = 0.000$)和 HBV DNA($r = -0.448, P = 0.000$)水平呈负相关,与其他项目无明显相关性。这可能与 HBsAg 定量检测技术^[8-9]、患者自身免疫状态,感染的 HBV 病毒基因型别、基因变异等有关。

综上所述,在常用监测慢性乙型肝炎患者病情的项目中,对肝纤维化病变的诊疗价值有限。现今对肝纤维化非创性综合诊断体系建立有不少进展和新的成果,但有些指标或参数还不能在大多数医院推广和应用^[10]。GGT、PLT 和 PT 与肝纤维化分期具有显著性相关,其水平随肝纤维化病变的加重而变化,可用于临床预测和辅助诊断肝纤维化病程以提高临床疗效。而对早期肝硬化与明显肝纤维化病变的鉴别上,HBsAg 与 AFP 的应用具有进一步研究的价值。

参考文献

[1] Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis; a need for re-

assessment[J]. J Hepatol. 1991, 13(3): 372-374.
 [2] 梁晓峰,陈园生,王晓军,等. 中国 3 岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志. 2005, 26(9): 655-658.
 [3] 陆伦根,曾民德. 肝纤维化的非创性诊断和评估[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(3): 165-168.
 [4] Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2006, 44(4): 686-693.
 [5] 葛成龙,徐娜. 乙型肝炎表面抗原定量的临床研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(3): 190-192.
 [6] 阮福明,许立新. 定量检测 HBsAg 水平在评价拉米夫定治疗慢性乙型肝炎疗效中的应用[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(9): 693-694.
 [7] 中华医学会肝病学分会和感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 79-100.
 [8] 中华肝脏病学肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(5): 327-328.
 [9] 安宏亮,钟婉婷. 时间分辨免疫荧光法检测 HBsAg 在低浓度范围的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(1): 79-80.
 [10] 蒋忠胜,温小凤. 慢性肝病肝纤维化非创性诊断模型的研究进展[J]. 肝脏, 2008, 13(5): 431-433.

(收稿日期: 2013-11-18)

(上接第 988 页)

研究发现,远洋航行期间,由于多种原因导致机体抵抗力降低,口腔正常菌群的平衡被打破,使病原菌(如黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌)数量增加,栖居菌(如口腔链球菌)数量减少。机电组在任务中、后期病原菌种类增加,由于机电官兵工作长时间,劳动强度大,工作环境差,机舱内高温、高湿、噪音大、有害气体多,对机体影响大,口腔细菌变化明显。

王峰等^[9]报道,长期海上航行官兵龋齿、牙周疾病和口腔溃疡的发病率分别为 22.7%、80.9%和 25.2%。扈祚文等^[10]报道,长期海上航行官兵牙周疾病的发病率,出海前为 78.0%,出海后达到 90.9%。研究表明,长时间海上航行,由于环境恶劣、任务繁重、精神紧张、食物供应单调、缺少新鲜蔬菜水果,舰员饮食含脂肪和糖摄入比重偏重,无机盐和维生素摄入不足,易发生长期海上航行疲劳,可导致机体免疫功能下降,口腔菌群失调,引发口腔疾病^[11]。

参考文献

[1] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome[J]. Nature, 2012, 486(742): 207-214.

[2] The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research[J]. Nature, 2012, 486(2): 215-221.
 [3] 亓庆国. 口腔微生物学[M]. 济南: 山东大学出版社, 2011: 1-157.
 [4] 薛晶,肖丽英,周学东. 人体口腔微生物组研究最新进展[J]. 华西口腔医学杂志, 2010, 28(1): 5-8.
 [5] 耿雪,王岚,刘新,等. 牙周疾病对系统性疾病发展的影响[J]. 沈阳医学院学报, 2011, 13(1): 57-60.
 [6] 叶应妩,王毓三,中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 2 版. 南京: 东南大学出版社, 1997: 474-526.
 [7] 俞树荣. 微生物学和微生物学检验[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 143-294.
 [8] 鲁辛辛,袁梁. 新技术在微生物检验中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(5): 596-600.
 [9] 王峰,刘世森. 某舰护航官兵口腔健康状况调查分析[J]. 海军总医院学报, 2011, 24(1): 19-20.
 [10] 扈祚文,钟文,董振海. 长时间远航舰船官兵牙周病状况调查[J]. 海军医学杂志, 2011, 32(3): 145-146.
 [11] 曾葭,黄志强,宫峰,等. 长期海上航行舰艇人员常见病的防治[J]. 海军医学杂志, 2012, 33(1): 4-6.

(收稿日期: 2014-02-18)