

## • 临床检验研究论著 •

## HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者肝组织学与血清学指标改变相关性研究

仇红霞<sup>1</sup>, 袁中行<sup>2</sup>, 刘亚琴<sup>1</sup>, 郭乃刚<sup>1</sup>

(1. 江苏省盐城市盐都区潘黄街道社区卫生服务中心, 江苏盐城 224055;

2. 江苏省盐城市盐都区疾病预防控制中心, 江苏盐城 224002)

**摘要:**目的 探讨 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎(CHB)患者肝组织学与血清学指标改变相关性。方法 对 135 例确诊的 HBeAg 阴性 CHB 患者分别进行肝活检和 HBV-DNA 拷贝、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBiL)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清清蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)检测,并分析组织学检查结果和血清学检查结果相关性。结果 血清 HBV-DNA 拷贝水平和各级肝组织炎症分级之间的差异具有统计学意义( $\chi^2=23.64, P<0.05$ );高炎症等级血清 ALT、TBiL、AST、ALB、PTA 和 HA 浓度高于低炎症等级,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );其中 ALT、TBiL、AST 和 HA 与炎症等级成正相关( $P<0.05$ );ALB 和 PTA 和 HA 与炎症等级成负相关( $P<0.05$ )。结论 HBeAg 阴性 CHB 患者 HBV-DNA 拷贝水平、血清 TBiL、ALT、AST、ALB、PTA 浓度和患者的肝组织炎症分级相关,血清 HA 水平和肝组织纤维化水平相关。上述指标能够为 HBeAg 阴性 CHB 患者病情和预后判断提供参考价值。

**关键词:**慢性乙型肝炎; 乙型肝炎 e 抗原; 组织学; 血清学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.24.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)24-3352-03

## Correlation between histology and serological index changes in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B

Qiu Hongxia<sup>1</sup>, Yuan Zhongxing<sup>2</sup>, Liu Yaqin<sup>1</sup>, Guo Naigang<sup>1</sup>

(1. Panhuang Street Community Healthy Service Center, Yandou District, Yancheng, Jiansu 224055, China;

2. Yandou District Center for Disease Control and Prevention, Yancheng, Jiangsu 224002, China)

**Abstract:** **Objective** To study the correlation between histology and serological index changes in the patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B(CHB). **Methods** 135 cases of HBeAg-negative CHB underwent the liver biopsy, HBV-DNA copy and detection of serum alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBiL), aspartate aminotransferase (AST), albumin (ALB), prothrombin activity (PTA), hyaluronic acid (HA) and laminin (LN). The relationship between the histopathological findings and the serological examination results were analyzed. **Results** There were statistically significant differences between serum HBV-DNA copy levels and the liver tissue inflammation grades ( $\chi^2=23.64, P<0.05$ ); serum ALT, TBiL, AST, ALB, PTA and HA concentrations in the high grade of inflammation were higher than those in the low grade of inflammation, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); in which the concentrations of serum ALT, TBiL, AST and HA were positively correlated with the inflammation grades ( $P<0.05$ ); while ALB and PTA and HA were negatively correlated with the inflammation grades ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum level of HBV-DNA copy, TBiL, ALT, AST, ALB and PTA concentrations are related with the inflammatory grade of liver tissue in the patients with HBeAg negative CHB, the serum HA level is related with the fibrosis level of liver tissue. These indicators could provide the reference value for judging the disease condition and prognosis of HBeAg negative CHB patients.

**Key words:** chronic hepatitis B; hepatitis B e antigen; histology; serology

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)分为 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性两类<sup>[1-2]</sup>。研究表明 HBeAg 阴性患者发病率有升高的趋势,并且抗病毒治疗疗效相对较差,更容易复发,并且患者病情进展成为肝硬化、肝癌的机会较大<sup>[3]</sup>。研究表明,一些血清学指标如谷丙转氨酶(ALT)接近正常的 HBV 感染的患者肝组织已经有病理学改变,甚至部分患者已有肝硬化发生<sup>[4-5]</sup>。因此,临床学家建议对于主要血清学指标正常或者轻度异常的患者进行肝脏活检以明确患者的病情,以便更好地进行有针对性的治疗<sup>[6]</sup>。本次研究通过对 HBeAg 阴性 CHB 患者进行肝组织学检查和 CHB 相应的血清学指标进行检测并且对两者之间的相互关系进行比较,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2006 年 1 月至 2012 年 12 月在本院就诊并且经过血生化等检查确诊的 HBeAg 阴性 CHB 患者 135 例,其中男 107 例,女 28 例。年龄 21~73 岁,平均年龄

(41.23±17.46)岁。全部患者接受肝脏穿刺检查和血生化检查之前均未接受抗病毒治疗,所有患者的抗丙型肝炎抗体、抗丁型肝炎抗体等检测结果均为阴性,所有患者均排除重症肝炎和肝硬化,无严重的循环系统、呼吸系统、内分泌系统、血液系统、消化系统严重系统病史。

**1.2 HBV-DNA 拷贝检测** 使用 FQ-PCR 法检测 HBV-DNA 拷贝数量,使用乙型肝炎病毒定量 PCR 检测试剂盒,使用 5700 荧光定量检测系统(美国应用生物系统公司)进行检测。

**1.3 血清学检查** 血清 ALT、总胆红素(TBiL)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清清蛋白(ALB)、凝血酶原活动度(PTA)、采用日立公司 7060 型全自动生化分析仪检测。透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)等纤维化指标采用化学发光法进行检测。

**1.4 肝组织学检查** 肝组织学检查使用肝穿刺活检术测定,常规消毒铺巾,局部麻醉,在 B 超定位和引导下经皮肤穿刺,

使用 16 号穿刺针进行穿刺。穿刺获取肝脏标本保证穿刺得到组织标本长度大于 1.5 cm,至少镜下包括 3 个以上完整汇管区。病理标本 4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,切片,切片厚度为 5 m,苏木精-伊红(HE)及网状纤维染色。肝组织病理学诊断按照炎症活动度进行分级,按照纤维化程度进行分期。炎症活动度分为 G0~G4;纤维化程度分期为 S0~S4。

1.5 统计学处理 所有统计数据输入 SPSS18.0 统计学软件进行统计分析,计数资料 *t* 检验;用 Spearman 法进行相关性分析,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HBeAg 阴性患者 G 分级、S 分期频数分布 HBeAg 阴性患者 G 分级、S 分期频数分布见表 1。

表 1 HBeAg 阴性患者 G 分级、S 分期频数分布[n(%)]					
炎症分级	G0	G1	G2	G3	G4
	0(0)	23(17.03)	58(42.96)	28(20.74)	26(19.26)
纤维化分期	S0	S1	S2	S3	S4
	21(15.56)	35(25.93)	44(32.59)	21(12.59)	14(10.37)

表 3 HBeAg 阴性患者 G 分级和血清生化指标之间关系

G 分级	<i>n</i>	TBiL(mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	PTA(%)
G1	23	15.56±3.26	65.45±19.34	58.34±13.45	51.23±13.21	81.45±17.67
G2	58	21.34±4.25	102.24±20.48	69.53±19.67	43.24±10.76	74.33±14.32
G3	28	29.13±6.23	185.38±45.23	97.34±21.34	40.21±8.98	65.76±12.89
G4	26	40.78±9.23	298.67±76.43	167.69±43.21	32.72±6.71	56.79±10.97
F/R		95.168/0.62	169.34/0.64	105.33/0.55	13.91/−0.24	15.29/−0.25
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 HBeAg 阴性患者 S 分期和血清纤维化指标之间关系 HBeAg 阴性患者不同 S 分期的血清纤维化指标和相关性比较见表 4。

表 4 HBeAg 阴性患者 S 分期和血清纤维化指标关系			
S 分级	<i>n</i>	HA(g/L)	LN(g/L)
S0	21	46.78±13.45	68.13±20.54
S1	35	72.34±14.56	69.54±21.13
S2	44	89.39±24.59	74.13±22.54
S3	21	97.37±27.34	73.89±23.14
S4	14	114.56±29.45	79.76±40.12
F/R		26.55/0.407 5	0.67/0.017 5
<i>P</i>		<0.05	>0.05

3 讨 论

流行病学调查发现 HBsAg 阴性 CHB 患者的比例在逐年升高,尤其是在东亚国家<sup>[7-8]</sup>。目前研究认为 HBeAg 阴性 CHB 患者的 HBV 基因前 C 区发生终止变异,终止密码导致前 C 区启动子的编码终止,因此 HBV 不再表达 HBeAg。但是由于 HBeAg 为 HBV 非结构蛋白,因此,HBeAg 阴性不影响 HBV 在肝组织内复制和传播<sup>[9]</sup>。

2.2 HBeAg 阴性患者 G 分级和 S 分期和血清 HBV-DNA 拷贝量关系 HBeAg 阴性患者 G 分级和 S 分期血清 HBV-DNA 拷贝量关系比较和相关性比较见表 2。

表 2 HBeAg 阴性患者 G 分级和 S 分期和血清 HBV-DNA 拷贝量关系( <i>n</i> )										
HBV-DNA (copy/mL)	<i>n</i>	G 分级				S 分期				
		G1	G2	G3	G4	S0	S1	S2	S3	S4
≤10 <sup>3</sup>	19	6	8	3	2	3	5	7	3	1
10 <sup>4</sup> ~10 <sup>5</sup>	65	9	38	11	7	10	16	20	8	11
10 <sup>6</sup> ~10 <sup>7</sup>	50	8	11	14	17	8	14	17	9	2
≥10 <sup>8</sup>	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
χ <sup>2</sup>		23.64				11.53				
<i>P</i>		<0.05				>0.05				

2.3 HBeAg 阴性乙肝患者 G 分级和血清生化指标之间关系 HBeAg 阴性乙肝患者不同 G 分级血清生化指标和相关性比较见表 3。

本次研究结果发现,HBeAg 阴性的 CHB 患者炎症病理分级和血清 HBV-DNA 拷贝水平之间差异具有统计学意义(χ<sup>2</sup>=23.64,*P*<0.05);而纤维化程度和血清 HBV-DNA 拷贝水平之间的差异无统计学意义(χ<sup>2</sup>=11.53,*P*>0.05)。此外,我们的研究还发现,血清 HBV-DNA 拷贝水平大于或等于 10<sup>8</sup>/mL 仅有 1 例,占 0.74%;而血清 HBV-DNA 拷贝水平小于或等于 10<sup>5</sup>/mL 有 84 例,占总数的 62.22%,其中 G2~G4 期 69 例,在拷贝水平小于或等于 10<sup>5</sup>/mL 患者中占 82.14%。上述研究结果说明,部分慢性乙肝患者 HBV 变异后,尽管 HBV 的复制水平有所降低,但是由于 HBeAg 不再表达,导致了机体免疫耐受性降低,仍然引发了对机体肝组织的损害<sup>[10]</sup>。因此,血清 HBV-DNA 拷贝水平可以作为判断 HBeAg 阴性 CHB 炎症水平的指标<sup>[11]</sup>。

此外,本研究还发现,HBeAg 阴性 CHB 患者的血清 TBiL、ALT、AST、GGT 等浓度随其炎症等级增高而增加,其差异均具有统计学意义,并且上述指标的浓度和其炎症等级成正相关。ALT 主要分布于肝细胞胞浆中,其浓度为血浆浓度的 1 000 倍以上,其主要的功能是催化谷氨酸与草酰乙酸之间的转氨作用<sup>[12]</sup>,而 AST 大部分肝细胞线粒体中。当肝细胞受损或者发生坏死,就会有大量的 ALT、AST 被释放进入血浆,导致血清的 ALT 浓度明显升高<sup>[13]</sup>,本研究同样说明,HBeAg 阴性 CHB 患者炎症分级越高,肝细胞受到的损伤也越大,有更多的 ALT 和 AST 被释放进入血液,血清 ALT 和 AST 浓度

也越高。因此,血清 ALT 和 AST 水平亦可评价 HBeAg 阴性 CHB 炎症水平的指标<sup>[14]</sup>。肝细胞是合成凝血因子和 ALB 的主要场所,当肝细胞受损或者遭到破坏时,凝血因子合成减少,PTA 延长,ALB 合成同样减少,本研究结果同样也说明了这一点。

本研究结果还表明,血清 HA 的浓度和 HBeAg 阴性 CHB 患者纤维化的程度也呈正相关。HA 目前被认为是反映肝纤维化较为敏感的指标<sup>[15]</sup>,HBeAg 阴性 CHB 患者肝脏发生纤维化时,一方面肝细胞因为受损,导致血清 HA 清除率降低,另外一方面,肝脏成纤维细胞增生,合成 HA 增加,导致了肝脏纤维化的发生<sup>[16]</sup>。

本研究结果表明,HBeAg 阴性 CHB 患者 HBV-DNA 拷贝水平、血清 TBiL、ALT、AST、ALB、PTA 浓度和患者的肝组织炎症分级相关,血清 HA 水平和肝组织纤维化水平相关,上述指标能够为 HBeAg 阴性 CHB 患者病情和预后判断提供参考。

参考文献

[1] Liang J, Jiang MJ, Deng X, et al. Efficacy and safety of telbivudine compared to entecavir among HBeAg + chronic hepatitis B patients: a meta-analysis study[J]. Hepat Mon, 2013, 13(6): e7862.

[2] Khedive A, Norouzi M, Ramezani F, et al. Hepatitis B virus surface protein mutations clustered mainly in CTL immune epitopes in chronic carriers: results of an Iranian nationwide study[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(7): 494-501.

[3] Cheng PN, Tsai HW, Chiu YC, et al. Clinical significance of serum HBsAg levels and association with liver histology in HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. J Clin Virol, 2013, 57(4): 323-30.

[4] Li W, Chen G, Yu X, et al. Accumulation of the mutations in basal core promoter of hepatitis B virus subgenotype C1 increase the risk of hepatocellular carcinoma in Southern China[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(10): 1076-1085.

[5] Chen LP, Zhao J, Du Y, et al. Antiviral treatment to prevent chronic hepatitis B or C-related hepatocellular carcinoma[J]. World J Virol, 2012, 6(1): 174-183.

[6] 汤雄, 袁涛, 汪梦, 等. 171 例 HBeAg 阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织学对比分析[J]. 实用临床医学, 2011, 12(1): 8-9.

[7] Wu D, Li H, Xiang G, et al. Adiponectin and its receptors in chronic hepatitis B patients with steatosis in china [J]. Hepat Mon, 2013, 13(4): e6065.

[8] Nagakawa O, Miyatomi Y, Shigeta Y, et al. Occult hepatitis B virus infection in Japanese chronic hemodialysis patients[J]. Ther Apher Dial, 2013, 17(3): 289-292.

[9] 李璐, 李曼, 朱晓骏, 等. HBeAg 阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织学与血清学关系的比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(12): 919-922.

[10] Loggi E, Bihl FK, Cursaro C, et al. Virus-specific immune response in HBeAg-negative chronic hepatitis B: relationship with clinical profile and HBsAg serum levels[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65327.

[11] Cui MF, Gao YF, Zhang WS, et al. Correlation between the spontaneous clearance of HBV DNA and the levels of alanine aminotransferase in chronic hepatitis B[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2010, 18(11): 814-817.

[12] Kim SU, Kim DY, Park JY, et al. How can we enhance the performance of liver stiffness measurement using FibroScan in diagnosing liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B[J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(1): 66-71.

[13] Lim SG, Cho SW, Lee YC, et al. Changes in liver stiffness measurement during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(5): 539-545.

[14] Guzelbulut F, Sezikli M, Akkan-Cetinkaya Z, et al. AST-platelet ratio index in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B [J]. Turk J Gastroenterol, 2012, 23(4): 353-358.

[15] Li F, Zhu CL, Zhang H, et al. Role of hyaluronic acid and laminin as serum markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. Braz J Infect Dis, 2012, 16(1): 9-14.

[16] Xia F, Lai EC, Lau WY, et al. High serum hyaluronic acid and HBV viral load are main prognostic factors of local recurrence after complete radiofrequency ablation of hepatitis B-related small hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(12): 1284-1291.

(收稿日期: 2014-04-19)

(上接第 3351 页)

Diseases, 2014, 56(4): 448-456.

[6] Anne FK, Kristy M, David C, et al. Midregional proadrenomedullin and its change predicts recurrent major coronary events and heart failure in stable coronary heart disease patients; The LIPID study[J]. Int J Cardiol, 2014, 172(2): 411-418.

[7] 郑红云, 李艳, 岳永奇, 等. 脂蛋白、载脂蛋白与超敏 C 反应蛋白联合检测在冠心病诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(15): 1884-1886.

[8] 张峰, 王丽娜, 肖润平. 纤维蛋白原、载脂蛋白 A、脂蛋白(a)和冠心病的关系[J]. 长治医学院学报, 2011, 25(2): 110-112.

[9] 刘浩, 王晶堂, 高申, 等. 冠心病患者血脂、纤维蛋白原和血清脂蛋白(a)的检测及临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(3): 503-504.

[10] 张全福, 肖永红, 骆广玲, 等. hs-CRP、D-二聚体及心肌酶谱与脑

梗死并发冠心病的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(16): 2034-2036.

[11] 朱旭, 郑利平. 冠心病患者血清超敏 C 反应蛋白、肌钙蛋白、血脂水平变化及临床意义[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 258-260.

[12] 王升, 韩清华. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸与凝血指标的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(3): 297-298.

[13] 刘超, 吴月平, 倪杰. C-反应蛋白、纤维蛋白原和脂蛋白(a)联合检测在冠心病诊断中的应用[J]. 南通大学学报: 医学版, 2012, 32(2): 134-136.

[14] 徐志云. 冠心病患者 B-型尿钠肽与超敏 C 反应蛋白、肌红蛋白的检测及其临床价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(20): 2683-2685.

(收稿日期: 2014-03-30)