

• 论 著 •

不同病期慢性 HBV 感染者肝功能、HBV-DNA 与 HBV-M 模式的关系*

曾雅莉, 马清峰, 熊 微, 熊 亮[△]

(华中科技大学同济医学院附属梨园医院检验科, 湖北武汉 430077)

摘要:目的 探讨慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者不同病期乙型肝炎五项指标(HBV-M)模式的分布及其与肝功能和 HBV-DNA 载量的关系。方法 采集 456 例慢性 HBV 感染者血清标本, 定量检测 HBV-M、肝功能及 HBV-DNA 载量; 根据病期不同将患者分为慢性乙型肝炎组(包括轻度、中度、重度亚组), 肝硬化组(包括代偿亚组、失代偿亚组)和肝癌组。结果 3 组间 HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性模式(135 模式)和 HBsAg、HBeAb、HBcAb 阳性模式(145 模式)所占比例比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。慢性乙型肝炎各亚组 135 模式的丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平高于另两种模式, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 肝硬化各亚组和肝癌组中, 3 种 HBV-M 模式的清蛋白(ALB)和总胆红素(TBIL)水平进行比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组 135 模式 HBV-DNA 载量均高于另两组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 随着慢性乙型肝炎病情的进展, 135 模式的比例呈现下降趋势, 145 模式的比例呈上升趋势; 在区分 HBV 慢性感染者病期的情况下, ALT、AST、ALB、TBIL 水平及 HBV-DNA 载量与 HBV-M 模式密切相关。

关键词: 乙型肝炎病毒; 肝炎; 肝硬化; 肝癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.04.001

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)04-0433-03

Relationships between HBV-M patterns and liver function, HBV-DNA in patients with chronic HBV infection of different stages*

Zeng Yali, Ma Qingfeng, Xiong Wei, Xiong Liang[△]

(Department of Clinical Laboratory, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430077, China)

Abstract: Objective To investigate the distribution of five indicators of hepatitis B(HBV-M) and its relationship with liver function parameters and HBV-DNA load in patients with chronic HBV infection in different stages. **Methods** The serum samples were collected from 456 patients infected with HBV. The HBV-M, liver functional parameters and HBV-DNA level were quantitatively detected. According to the stages of disease, the patients were divided into 3 groups including chronic hepatitis B group(including mild subgroup, moderate subgroup and severe subgroup), liver cirrhosis group(including compensatory subgroup, decompensated subgroup) and hepatocellular carcinoma group. **Results** The ratio of HBsAg, HBeAg, HBcAb positive pattern(135 pattern) and HBsAg, HBeAb, HBcAb positive pattern(145 pattern) in the three groups were statistically different($P < 0.05$). In each chronic hepatitis B subgroup, both ALT and AST levels of 135 pattern were significantly higher than the other two patterns($P < 0.05$). In each liver cirrhosis subgroup and hepatocellular carcinoma group, there were statistically significant differences in ALB and TBIL levels between the three patterns($P < 0.05$). In each group, the HBV-DNA level of 135 positive pattern were significantly higher than the other two patterns($P < 0.05$). **Conclusion** With the advancement of chronic hepatitis B, there is a downtrend in the ratio of 135 pattern and increasing trend in the ratio of 145 pattern. If the stage of hepatitis B is discriminated, ALT, AST, ALB TBIL and HBV-DNA level were closely related to HBV-M pattern.

Key words: hepatitis B virus; hepatitis; liver cirrhosis; hepatocellular carcinoma

乙型肝炎有着复杂的病理过程, 其血清学标志物与肝脏损伤的关系相关报道各不相同^[1-2], 究其原因可能与乙型肝炎患者感染类别及感染程度的差异有关。本研究检测了慢性 HBV 感染者乙型肝炎五项指标(HBV-M)、肝功能生化指标及 HBV-DNA 载量, 根据疾病阶段不同对患者进行分组后, 进一步探讨了不同 HBV-M 模式患者的肝功能及 HBV-DNA 载量的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 11 月至 2014 年 1 月于本院就诊的慢性 HBV 感染者共 456 例, 其中慢性乙型肝炎患者 193 例(慢性乙型肝炎组), 轻度 68 例, 中度 72 例, 重度 53 例; 肝硬化患者 168 例(肝硬化组), 其中代偿期 82 例, 失代偿期 86 例;

原发性肝癌患者 95 例(肝癌组), 男 315 例、女 141 例, 平均年龄 54.3 岁; 慢性乙型肝炎、肝硬化诊断依据中华医学会肝病学会、感染病学会 2010 年制定的《慢性乙型肝炎防治指南》, 原发性肝癌诊断依据《原发性肝癌诊断标准》。所有患者入选前均未接受过抗病毒、保肝、抗纤维化的治疗; 排除合并 HCV、HAV 等其他肝炎病毒感染者, 以及有自身免疫性肝病、脂肪肝及酒精性肝病者。

1.2 方法 抽取患者空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上层血清检测。采用索灵化学发光仪定量检测乙型肝炎血清学标志物, 试剂由索灵公司提供。HBsAg ≥ 1.1 PEIU/mL, HBsAb ≥ 11 mIU/mL, HBeAg ≥ 0.11 PEIU/mL, HBeAb < 0.9 PEIU/mL, HBcAb < 0.9 PEIU/mL 判定为阳性。为表述

* 基金项目: 中央高校基本科研业务费专项基金资助项目(2014QN077)。 作者简介: 曾雅莉, 女, 主管检验技师, 主要从事临床免疫学与检验的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: 43491602@qq.com。

方便, 设定 HBV-M 的序号如下, 1: HBsAg; 2: HBsAb; 3: HBeAg; 4: HBeAb; 5: HBcAb, 并以阳性项目的序号为该模式的代码。用连续监测法检测丙氨酸氨基转移酶(ALT), 天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平, 正常参考范围为 0~45 U/L; 用溴甲酚绿法检测清蛋白(ALB)水平, 正常参考范围为 35~52 g/L; 用钒酸氧化法检测总胆红素(TBIL)水平, 正常参考范围为 2.0~26.2 μmol/L; 检测仪器为贝克曼 AU5800 化学分析仪, 试剂由上海华臣生物技术有限公司提供。采用上海宏石 SLAN 实时荧光定量 PCR 仪检测 HBV-DNA 载量, 试剂由上海复星长征医学科学有限公司提供。

1.3 统计学处理 数据处理采用 SPSS19.0 统计软件完成。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用方差分析; 计数资料以率表示, 比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组不同 HBV-M 模式的分布 慢性乙型肝炎组以 135 模式为主, 占 47.1%, 而肝硬化组、肝癌组以 145 模式为主, 分别占 51.2% 和 67.4%。135 模式在慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌组的比例依次降低, 差异有统计学意义(P<0.05), 而 145 模式在以上三组的比例依次升高, 差异有统计学意义(P<0.05)。135 模式的比例从慢性乙型肝炎轻度、中度到重度亚组, 从肝硬化代偿到失代偿亚组均呈下降趋势, 但差异无统计学意义(P>0.05); 145 模式的比例从慢性乙型肝炎轻度、中度到重度亚组, 从肝硬化代偿到失代偿亚组均呈上升趋势, 但差异无统计学意义(P>0.05), 见表 1。

2.2 慢性乙型肝炎各亚组不同 HBV-M 模式肝功能及 HBV-DNA 载量的比较 慢性乙型肝炎各亚组 135 模式的 ALT、AST 水平及 HBV-DNA 载量高于 145 模式和 15 模式, 差异均有统计学意义(P<0.05), 中度和重度亚组 135 模式的 TBIL

水平高于 145 模式, 差异有统计学意义(P<0.05), 各亚组 ALB 水平在 3 种不同 HBV-M 模式之间的差异无统计学意义(P>0.05)。见表 2~4。

表 1 3 种 HBV-M 模式阳性率在各组间的比较[n(%)]

组别	135 模式	145 模式	15 模式
慢性乙型肝炎组	91(47.1)	72(37.2)	30(15.7)
轻度亚组	35(51.5)	24(35.3)	9(13.2)
中度亚组	33(45.8)	27(37.5)	12(16.7)
重度亚组	23(43.4)	21(39.6)	9(17.0)
肝硬化组	58(34.5)	86(51.2)	24(14.3)
代偿亚组	29(35.3)	39(47.6)	14(17.1)
失代偿亚组	29(33.7)	47(54.7)	10(11.6)
肝癌组	16(16.8)	64(67.4)	15(15.8)

2.3 肝硬化各亚组不同 HBV-M 模式肝功能及 HBV-DNA 载量的比较 肝硬化各亚组 3 种 HBV-M 模式之间 ALB、TBIL 水平比较, 差异有统计学意义(P<0.05), ALT 和 AST 水平比较, 差异无统计学意义(P>0.05); 各亚组 135 模式的 HBV-DNA 载量明显高于 145 模式和 15 模式, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 5、6。

2.4 肝癌组不同 HBV-M 模式肝功能及 HBV-DNA 载量的比较 肝癌组 3 种 HBV-M 模式之间 ALB 和 TBIL 水平比较, 差异均有统计学意义(P<0.05), ALT 和 AST 水平比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 135 模式的 HBV-DNA 载量高于其他两种模式, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 7。

表 2 慢性乙型肝炎轻度亚组不同 HBV-M 模式患者肝功能及 HBV-DNA 载量的比较($\bar{x} \pm s$)

HBV-M 模式	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μmol/L)	HBV-DNA 载量 (lg copies/mL)
135 模式	90.0±22.1	87.7±22.3	44.1±4.1	16.0±1.1	6.1±1.2
145 模式	60.2±29.4*	57.5±30.4*	46.2±3.5	16.4±1.6	4.2±1.5*
15 模式	71.1±28.7*	70.7±21.4*	43.7±2.7	15.2±1.3	5.1±1.4*

*: P<0.05, 与 135 模式比较。

表 3 慢性乙型肝炎中度亚组不同 HBV-M 模式肝功能及 HBV-DNA 载量的比较($\bar{x} \pm s$)

HBV-M 模式	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μmol/L)	HBV-DNA 载量 (lg copies/mL)
135 模式	103.2±30.2	127.6±50.7	42.5±3.7	16.3±1.0	6.7±1.4
145 模式	72.1±28.6*	76.1±33.8*	44.6±3.8	14.9±1.5*	4.8±1.2*
15 模式	82.2±27.9*	82.3±37.1*	42.1±2.6	15.9±1.6	5.3±1.1*

*: P<0.05, 与 135 模式比较。

表 4 慢性乙型肝炎重度亚组不同 HBV-M 模式肝功能及 HBV-DNA 载量的比较($\bar{x} \pm s$)

HBV-M 模式	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μmol/L)	HBV-DNA 载量 (lg copies/mL)
135 模式	150.4±35.7	162.1±49.8	40.8±4.4	17.2±1.4	7.4±1.5
145 模式	93.4±30.1*	133.4±39.7*	37.8±4.0	20.1±2.0*	5.9±1.6*
15 模式	121.4±31.4*#	117.9±38.2*	39.1±3.0	17.6±2.3#	6.1±1.4*

*: P<0.05, 与 135 模式比较; #: P<0.05, 与 145 模式比较。

表 5 肝硬化代偿亚组不同 HBV-M 模式肝功能及 HBV-DNA 载量的比较(̄x±s)

HBV-M 模式	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μmol/L)	HBV-DNA 载量 (lg copies/mL)
135 模式	81.3±25.7	79.5±31.4	34.7±2.1	48.2±11.2	6.9±2.1
145 模式	75.3±30.2	76.7±30.3	27.6±2.4*	79.3±11.7*	5.5±1.4*
15 模式	71.5±26.5	72.4±29.2	29.8±2.4*#	65.8±10.9*#	5.0±1.3*

*: P<0.05, 与 135 模式比较; #: P<0.05, 与 145 模式相比。

表 6 肝硬化失代偿亚组不同 HBV-M 模式肝功能及 HBV-DNA 载量的比较(̄x±s)

HBV-M 模式	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μmol/L)	HBV-DNA 载量 (lg copies/mL)
135 模式	63.1±30.8	56.1±27.2	33.3±2.5	69.2±13.4	5.6±1.7
145 模式	67.1±21.1	46.5±21.6	22.9±2.8*	100.4±12.6*	4.1±1.6*
15 模式	63.3±24.3	54.9±15.5	26.0±2.9*#	82.3±12.8*#	4.3±1.5*

*: P<0.05, 与 135 模式比较; #: P<0.05, 与 145 模式比较。

表 7 肝癌组不同 HBV-M 模式肝功能及 HBV-DNA 载量的比较(̄x±s)

HBV-M 模式	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	TBIL(μmol/L)	HBV-DNA 载量 (lg copies/mL)
135 模式	74.4±47.9	88.7±67.3	32.5±2.5	63.1±14.2	5.8±1.1
145 模式	68.0±34.5	79.0±56.9	23.2±3.4*	94.4±13.6*	4.6±0.9*
15 模式	70.6±32.4	66.3±36.1	27.3±2.9*#	78.7±12.9*#	4.8±1.5*

*: P<0.05, 与 135 模式比较; #: P<0.05, 与 145 模式比较。

3 讨 论

本研究显示慢性乙型肝炎各亚组以 135 模式为主,而肝硬化各亚组、肝癌组以 145 模式为主,与文献报道一致^[3-4]。135 模式在慢性乙型肝炎组、肝硬化组、肝癌组中所占的比例呈下降趋势,145 模式所占的比例呈上升趋势,提示慢性乙型肝炎发展到肝癌的过程中,HBV 存在血清学转换,135 模式转变为 145 模式,与文献^[3,5]的报道一致。所以应警惕 135 模式转变为 145 模式后,虽传染性下降,但病情已进展。

ALT、AST 是反映肝组织炎症较敏感的生化指标,ALB 反映的是肝脏的合成功能,TBIL 与肝细胞的坏死程度呈正相关。本研究显示慢性乙型肝炎各亚组 ALT、AST 水平高于正常值,ALB、TBIL 水平尚在正常范围内,135 模式 ALT、AST 水平高于 145 模式和 15 模式,差异有统计学意义(P<0.05),而 ALB 水平差异无统计学意义(P>0.05);中度及重度亚组 135 模式的 TBIL 水平明显高于 145 模式。提示慢性乙型肝炎轻度阶段 HBV-M 模式仅对 ALT、AST 水平有影响,肝功能损伤较轻,以炎症反应为主,肝脏的合成和代谢功能尚未受影响,到中度及重度阶段肝脏代谢功能已受影响。肝硬化各亚组及肝癌组患者 135 模式 ALT、AST 水平与 145 模式、15 模式比较,差异无统计学意义(P>0.05),而 ALB、TBIL 水平差异有统计学意义(P<0.05),而且 ALB、TBIL 水平均不在正常范围内。提示肝硬化、肝癌阶段 HBV-M 模式对 ALB、TBIL 均有影响,肝脏的合成和代谢功能已受损;ALT、AST 水平差异无统计学意义可能是由于肝硬化、肝癌阶段大量的肝细胞坏死,ALT、AST 水平的高低并不能准确反映肝脏病理情况^[6]。

肝硬化各亚组及肝癌组 145 模式和 15 模式与 135 模式比较,ALB 水平明显降低,TBIL 水平明显升高,说明 145 模式和 15 模式肝功能受损更为严重,这可能与 C 基因突变引起的肝功能损伤有关^[7],也可能由于 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者的病程总体上长于 HBeAg 阳性的患者,肝组织损伤的长期积累,其肝功能受损程度可能更为严重^[8]。

本研究显示从慢性乙型肝炎轻度阶段到肝癌的整个发展阶段中,各阶段 135 模式 HBV-DNA 载量明显高于其他 2 种

模式,提示 135 模式病毒复制水平高于后两者,间接证实 HBeAg 与病毒复制密切相关,这与文献^[9]的报道一致。

本课题组研究了未经抗病毒治疗的慢性 HBV 感染者不同病期 HBV-M 模式的变化,及其与肝功能和 HBV-DNA 载量的关系,结果显示在区分慢性 HBV 感染者病期的情况下,患者肝功能指标、HBV-DNA 载量与 HBV-M 模式密切相关,为监测、随访和治疗 HBV 感染者提供临床依据。

参考文献

- [1] 施志农,陈继梅.乙型肝炎感染者血清 e 抗原模式与 HBV DNA 及肝功能指标关系研究[J].中国实用医药,2012,7(12):62-63.
- [2] 吴廷芳,夏涌.656 例乙型肝炎病毒检测与肝损伤的相关性分析[J].中国卫生检验杂志,2011,21(1):135-136.
- [3] 梁志清,吴继周,吴健林,等.慢性肝病患者乙型肝炎病毒血清学标志物转换规律及其意义[J].山东医药,2010,50(36):31-32.
- [4] 于红缨,符政远,邓英,等.421 例乙肝病 e 抗原阴性及阳性慢性乙型肝炎及相关肝病临床和病毒学特点比较分析[J].临床医药实践,2012,21(9):648-651.
- [5] 全君,童师雯,王丹,等.HBV 感染者血清 AST/ALT 比值及 HBV 血清标志物联合检测的辅助诊断价值研究[J].标记免疫分析与临床,2011,18(1):7-11.
- [6] 王治兰,刘卫平,王贵强.慢性 HBV 感染肝脏病理变化和生化 ALT 及病毒学关系[J].中华实验和临床病毒学杂志,2008,22(5):388-390.
- [7] 曹洋,王名燕.乙型肝炎病毒标志物不同模式肝功能研究[J].检验医学与临床,2012,9(7):863-864.
- [8] 林爱娣,吴金明,何杰,等.HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性乙肝后肝硬化临床特征比较[J].胃肠病学和肝病学杂志,2009,18(12):1108-1110.
- [9] 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):1908-1910.

(收稿日期:2014-11-08)