

• 论 著 •

慢性乙型肝炎患者血清 e 抗原及病毒载量和肝损伤的相关性研究

陈梅莲, 邓任堂, 李柳燕, 付文金, 陈金花

(广东医学院附属厚街医院检验科, 广东东莞 523945)

摘要:目的 观察慢性乙型肝炎(CHB)患者不同乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)状态与 HBV-DNA 载量及肝脏损伤的关系。方法 分别采用实时荧光定量 PCR 法及速率法对 258 例慢性乙型肝炎进行血清 HBV-DNA 定量和丙氨酸氨基转移酶(ALT)检测。以 ALT 水平对肝脏损伤程度进行分型, 对不同 HBeAg 状态、病毒载量、肝损伤程度进行分析。结果 HBeAg 阴性组年龄大于 HBeAg 阳性组, 其血清 HBV-DNA 载量低于 HBeAg 阳性组($P < 0.01$), 肝损伤程度两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。HBeAg 阴性组随血清 HBV-DNA 载量增加, 肝损伤程度明显升高($P < 0.05$), HBeAg 阳性组则无相关性。结论 HBeAg 阳性是判断 HBV 复制的良好指标, HBeAg 阳性 CHB 患者体内 DNA 载量与肝内炎症损伤无关。而 HBeAg 阴性 CHB 患者体内 HBV-DNA 与肝脏损伤相关, 应重视对 HBeAg 阴性患者的随访和治疗。

关键词:慢性乙型肝炎; 乙型肝炎 e 抗原; 肝损伤程度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.12.047

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)12-1749-02

Association study of serum HBeAg status and HBV DNA level and hepatic injury in chronic hepatitis B patients

Chen Meilian, Deng Rentang, Li Liuyan, Fu Wenjin, Chen Jinhua

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Houjie Hospital of Guangdong Medical College, Dongguan, Guangdong 523945, China)

Abstract: Objective To explore the associations between different HBeAg status, serum HBV DNA level and hepatic injury in patients with chronic hepatitis B(CHB). **Methods** HBV DNA level and serum ALT were detected by quantitative Real-time PCR and velocity methods separately. The degree of hepatic injury was determined by the level of ALT, and the associations between HBV DNA level and hepatic injury both in HBeAg negative CHB and HBeAg positive CHB patients were analyzed accordingly. **Results** Elder age and lower HBV DNA level were found in HBeAg negative CHB patients than in HBeAg positive patients ($P < 0.01$), however, no difference of hepatic injury were found between the two groups ($P > 0.05$). Serum HBV DNA level was positively correlated with the degree of hepatic injury in HBeAg negative CHB patients ($P < 0.05$) but no similar correlation was found in HBeAg positive patients. **Conclusion** Positive serum HBeAg is an effective indicator of HBV replication and no correlation is presented between HBV DNA level and intrahepatic inflammation in HBeAg positive CHB patients. However, HBV DNA level is closely correlated with liver damages in HBeAg negative CHB patients, more attention should be paid to clinical treatment and follow-up monitoring of HBeAg negative CHB patients.

Key words: chronic hepatitis B; Hepatitis B e antigen; degree of hepatic injury

据统计,我国约有 1.3 亿乙型肝炎病毒(HBV)慢性感染者,严重影响整个民族的健康素质^[1]。慢性乙型肝炎(CHB)根据乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)状态不同可分为 HBeAg 阳性及 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎两种类型^[2]。HBV-DNA 被认为是乙肝病毒复制活动最直接和可靠的标志。此外,丙氨酸氨基转移酶(ALT)是常见反映乙肝病毒感染对肝细胞急性损伤程度的指标。本文选取在本院初诊的 258 例 CHB 患者,分析其不同 HBeAg 状态及病毒载量与急性肝损伤的关系,以期为临床诊断和治疗提供更多信息。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 3 月至 2013 年 2 月在本院门诊初步诊断慢性乙型肝炎患者 258 例,其中 HBeAg 阳性 173 例,男 141 例,女 32 例,年龄 8~71 岁;HBeAg 阴性 85 例,男 74 例,女 11 例,年龄 19~71 岁。所有病例诊断按《慢性乙型肝炎防治指南》^[2](简称《指南》)标准,排除药物、酒精及其他因素导致

的肝损伤患者。所有患者入组前无抗病毒药物治疗史,3 个月内无服用降酶药物史,ALT 大于正常上限值且持续升高;入组前 HBV-DNA 阳性。根据 CHB 患者 HBeAg 状态分为 HBeAg 阳性及 HBeAg 阴性两组。每一组再根据 DNA 病毒载量高低分为低拷贝组($< 10^5$ IU/mL)和高拷贝组($\geq 10^5$ IU/mL)。肝脏急性损伤程度按 ALT 异常水平分为轻度[$\leq 3 \times$ 正常值上限(ULN)],中度($3 \sim 10 \times$ ULN),重度($> 10 \times$ ULN)^[3]。

1.2 检测方法 采用 ELISA 法检测 HBV 血清学标志物,试剂购自中山生物工程有限公司。实时荧光定量聚合酶链反应定量检测 HBV-DNA 病毒载量,仪器为美国 ABI 7500 实时 PCR 荧光定量仪,试剂购自广州达安生物技术有限公司,以 HBV DNA > 500 IU/mL 为阳性结果。ALT 检测使用 BECKMAN DxC800 全自动生化分析仪,以 BECKMAN 原装试剂采用双试剂速率法,ULN:40 U/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计包进行数据统计处理,计量资料用 中位数(M)(四分位距,IQR)表示,两两比较采用 *t* 检验,两样本率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般资料比较 本组数据显示 HBeAg 阴性的 CHB 患者年龄大于 HBeAg 阳性组($P < 0.01$),血清 DNA 病毒载量低于 HBeAg 阳性组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 HBeAg 阳性和阴性 CHB 患者年龄及病毒载量结果比较

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	HBV-DNA(Ig,IU/mL)
HBeAg 阳性组	173	29.76±9.23	7.62(2.86~8.70)
HBeAg 阴性组	85	36.64±9.72	6.84(2.83~8.25)
<i>t</i>		-5.526	4.815
<i>P</i>		<0.01	<0.01

2.2 HBeAg 阳性和阴性患者肝脏急性损伤程度比较 258 例患者中,HBeAg 阳性者中重度肝损伤 65 例(37.6%);HBeAg 阴性者 22 例(25.9%)。两组患者肝损伤程度比较差异无统计学意义($\chi^2 = 3.485, P > 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 HBeAg 状态 CHB 患者肝损伤程度[n(%)]

组别	<i>n</i>	肝损伤程度		
		轻度	中度	重度
HBeAg 阳性组	173	108(62.4)	49(28.3)	16(9.3)
HBeAg 阴性组	85	63(74.1)	13(15.3)	9(10.6)

2.3 不同 HBeAg 状态低拷贝组与高拷贝组患者肝损伤比较

HBeAg 阴性低拷贝组出现轻度肝损伤者(88.1%)明显高于高拷贝组(60.5%),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.455, P < 0.01$)。见表 3。

表 3 不同 HBeAg 状态下 CHB 患者肝损伤程度比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	肝损伤程度		
		轻度	中度	重度
HBeAg 阳性低拷贝组	15	12(80.0)	2(13.3)	1(6.7)
HBeAg 阳性高拷贝组	158	96(60.8)	47(29.7)	15(9.5)
HBeAg 阴性低拷贝组	42	37(88.1)	4(9.5)	1(2.4)
HBeAg 阴性高拷贝组	43	26(60.5)	9(20.9)	8(18.6)

3 讨 论

慢性乙型肝炎病毒感染过程中,患者一般经历免疫耐受期(HBeAg 阳性、HBV-DNA 水平高、ALT 正常),免疫清除期(HBeAg 阳性、HBV-DNA 水平高、ALT 升高)后发生 HBeAg 血清转换而进入低复制期。本文研究发现 HBeAg 阴性的 CHB 患者年龄大于阳性者,两者比较差异有统计学意义($P < 0.01$),可以推断出阴性患者年龄普遍较阳性者年长,可能由前

者发展而来。HBeAg 阳性组中 HBV-DNA 病毒载量高于 HBeAg 阴性组($P < 0.01$),提示前者体内病毒复制水平显著高于后者,间接证实了 e 抗原 是反映病毒复制的良好指标,与血清 HBV-DNA 存在良好的一致性^[4]。

HBeAg 阳性、HBV-DNA 阳性被认为是 HBV 复制的标志,同时具有较强的传染性 及致病性。当 HBeAg 转阴时,多认为其 HBV 复制减少且传染性或病情相对稳定。本研究结果显示,HBeAg 阴性与阳性 CHB 患者相比,肝损伤程度并无明显差异。这一方面可能是由于 HBV 发生了前 C 区基因突变导致 HBeAg 不能产生,或基本核心启动子基因突变导致 HBeAg 表达水平下降,这种患者血清 HBeAg 阴性,但 HBV-DNA 仍有活动性复制,肝脏有不同程度的炎症损伤^[5]。

HBV-DNA 定量与肝脏损伤的关系,现有研究观点不一,有学者认为,血清 HBV-DNA 定量与肝脏炎症无关^[6],也有人认为,HBV-DNA 定量与肝脏炎症相关^[7]。本研究显示,HBeAg 阴性 CHB 组随着病毒载量的升高,其肝脏损伤程度显著增加,提示 HBeAg 阴性者血清病毒载量与肝内炎症活动相关;HBeAg 阳性组随病毒载量升高,其急性肝损伤差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 HBeAg 阳性患者体内病毒复制可能与肝内炎症活动无关。因此新版《指南》建议在治疗这两类肝炎时,将两者分开观察可能更有利于患者的诊治,本研究也证实此点。

目前对于 HBeAg 阳性 CHB 进行抗病毒治疗已达成共识,对于 HBeAg 阴转后病情及治疗则存在分歧,现有研究认为 HBeAg 阴性 CHB 患者比阳性者肝组织损伤更易于进展,血清 ALT 更容易波动^[8]。因此,对 HBeAg 阴性患者应密切监测血清 HBV-DNA 水平,及时准确的进行分类,才有利于制定合理的治疗方案。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J].中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [4] 施志农,陈继梅.1546 例乙型肝炎患者血清 HBV-M、HBVDNA、肝功能检测结果分析[J].中华全科医学,2011,9(6):966-968.
- [5] 王豪.HBeAg 阴性慢性乙型肝炎[J].肝脏,2004,9(1):24-28.
- [6] 吴素方,江河清,张倩,等.乙型肝炎病毒标志物定量检测与 HBV-DNA 载量相关性分析及临床意义[J].中国实用医刊,2009,36(8):64-65.
- [7] 吴丽萍,张建军,杜瑞清,等.e 抗原阴性和阳性慢性乙型肝炎患者血清 HBVDNA 定量与肝组织病理学关系[J].肝脏,2009,14(2):113-115.
- [8] 郭芳,马慧,魏来,等.HBeAg 阴性慢性乙型肝炎 9 年前瞻性研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2006,20(4):370-372.