

• 论 著 •

中国北方地区 HBV 主要基因型和肝损伤相关性研究

郭姝君¹, 李娟², 曲沛², 赵苗苗², 宋淑静^{2△}

(1. 河南省平顶山市平煤神马医疗集团总医院 467000; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院 100015)

摘要:目的 探讨 HBV 基因型和 HBV DNA、肝纤维化指标、肝功能指标及 HBV e 抗原(HBeAg)的相关性。方法 对乙型肝炎患者进行 HBV 基因型、HBV DNA、肝纤维化四项指标、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)、HBeAg 检测。对检测结果进行统计学分析。结果 B、C 型 HBV 感染者间 HBV DNA、ALT、AST、TBIL、ALB、Ⅲ型前胶原肽、Ⅳ型胶原、透明质酸、层粘连蛋白水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。C 型 HBV 感染者 HBeAg 水平高于 B 型 HBV 感染者($P<0.05$)。结论 C 型和 B 型 HBV 感染者间 HBV DNA、肝功能指标、肝纤维化指标水平无差异,但 C 型 HBV 感染者 HBeAg 水平高于 B 型 HBV 感染者。

关键词:基因型; HBV DNA; 肝纤维化; 肝功能; 乙型肝炎病毒 e 抗原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.018

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)06-0763-02

Relationship between HBV genotype and liver damage in northern China

Guo Shujun¹, Li Juan², Qu Pei², Zhao Miaomiao², Song Shujing^{2△}

(1. the General Hospital of Pingmeishenma Medical Group, Pingdingshan, Henan 467000, China;

2. the Affiliated Beijing Ditan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To discuss the relationship between hepatitis B virus(HBV) genotype and HBV DNA, liver fibrosis, liver function and HBeAg. Methods HBV genotypes, HBV DNA, liver fibrosis indicators and alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), total bilirubin(TBIL), albumin(ALB) and HBV e antigen(HBeAg) were detected in patients with serum hepatitis. All data were statistically analyzed. Results There was no significant difference of HBV DNA, ALT, AST, TBIL, ALB, procollagen-Ⅲ-peptide, type Ⅳ collagen, hyaluronic acid and laminin between patients with B and C genotype infection($P>0.05$). However, HBeAg level in patients with C genotype infection was higher than that in patients with B genotype infection($P<0.05$). Conclusion There might be no significant difference of HBV DNA, liver function and liver fibrosis between patients with B and C genotype infection, but HBeAg level in patients with C genotype infection could be higher than patients with B genotype infection.

Key words: genotype; HBV DNA; liver fibrosis; liver function; hepatitis B virus e antigen

根据乙型肝炎(简称乙肝)病毒(HBV)全基因序列差异或 S 基因序差异,可将 HBV 分为 A~H8 个基因型,且不同基因型 HBV 感染可导致不同的疾病发展、转归特征^[1]。肝纤维化指标主要用于判断慢性肝病患者病情发展状况和治疗效果,是衡量炎症活动度、纤维化程度的重要依据。HBV DNA 定量检测对乙肝诊断有重要意义,是反映 HBV 复制程度的指标,也是抗病毒治疗疗效评价的重要指标。丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、清蛋白(ALB)等肝功能指标能反映肝细胞损伤程度及肝脏代谢、储备功能。HBV e 抗原(HBeAg)的出现与血清中 HBV 病毒数量增加有关,可监测 HBV 感染的进展情况。本研究分析了 HBV 基因型和 HBV DNA、肝纤维化、肝功能及 HBeAg 相关性。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 7 月至 2014 年 9 月于北京地坛医院就诊的乙肝患者 492 例,年龄 6~84 岁,男 345 例,女 147 例。

1.2 方法 采集患者晨起空腹静脉血,静置 30 min,3 500 r/min 离心 5 min,分离血清标本用于 HBV 基因型、HBV DNA、肝纤维化四项和 ALT、AST、TBIL、ALB、HBeAg 检测。HBV 基因型检测采用泰普生物科技有限公司试剂盒及美国 ABI 公司 7500 型聚合酶链反应(PCR)扩增仪。HBV DNA 检测采用湖

南圣湘公司试剂盒及美国 ABI 公司 7500 型 PCR 扩增仪。肝纤维化四项指标检测采用上海森雄公司试剂盒。ALT、AST、TBIL、ALB 检测采用日本日立公司 7180 型全自动生化分析仪及配套试剂。HBeAg 检测采用美国雅培公司 i2000 型全自动免疫分析仪及配套试剂。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV 基因型检测结果 492 例乙肝患者中,检出 C 型 HBV 感染 279 例, B 型 HBV 感染 99 例, B、C 混合型感染 48 例,未分型 66 例。因 C 型和 B 型为本地区最为常见的 HBV 基因型,故本研究仅对 C 型和 B 型 HBV 感染患者进行比较分析。279 例 C 型 HBV 感染者中,肝癌和肝硬化患者 95 例,占 34.1%; 99 例 B 型 HBV 感染者中,肝癌和肝硬化患者 29 例,占 29.2%。因部分研究数据缺失,故后续结果中的患者例数有所差异。

2.2 HBV DNA 检测结果比较 95 例 B 型和 268 例 C 型 HBV 感染者 HBV DNA 定量检测结果的对数值分别为 3.72 ± 1.26 、 2.94 ± 0.87 ,组间比较差异无统计学意义($P=0.509$)。

2.3 肝功能指标检测结果比较 B 型和 C 型 HBV 感染者 ALT、AST、TBIL、ALB 检测结果比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 不同基因型 HBV 感染者肝功能指标检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

HBV 基因型	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)
B	99	378.04 \pm 457.92	237.94 \pm 290.68	54.43 \pm 91.11	40.19 \pm 6.94
C	269	345.24 \pm 518.42	214.43 \pm 318.82	44.00 \pm 68.69	38.84 \pm 7.27
P		0.579	0.521	0.239	0.109

表 2 不同基因型 HBV 感染者肝纤维化四项指标检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

HBV 基因型	n	Ⅲ型前胶原肽	Ⅳ型胶原	透明质酸	层粘连蛋白
B	43	16.92 \pm 9.94	106.04 \pm 70.80	121.27 \pm 89.62	133.27 \pm 96.36
C	124	18.41 \pm 10.82	118.27 \pm 84.56	125.51 \pm 80.50	135.67 \pm 64.99
P		0.430	0.397	0.784	0.855

2.5 HBeAg 检测结果比较 95 例 B 型和 263 例 C 型 HBV 感染者 HBeAg 检测结果分别为 322.41 \pm 505.55、460.38 \pm 540.02, B 型 HBV 感染者 HBeAg 水平低于 C 型 HBV 感染者 ($P = 0.031$)。

3 讨论

国内流行的 HBV 基因型主要为 B 型和 C 型, 但各地区基因型分布情况不尽相同。大量文献报道, 国内北方地区, 如北京、黑龙江、广东、河南、山西等地区以 C 型为主, B 型次之^[2-6], 本研究也证实了这点。有研究显示, HBV 基因分型与乙肝患者病情预后有关, C 型感染者较易进展至肝癌和肝硬化^[7]。本研究中的数据也发现 C 型 HBV 感染者中肝癌和肝硬化患者比例高于 B 型 HBV 感染者。

ALT、AST、TBIL、ALB 均为反映肝细胞功能的指标。有文献报道, C 型 HBV 感染者 TBIL、AST、ALT 水平高于 B 型 HBV 感染者, 而 ALB 水平低于 B 型 HBV 感染者 ($P < 0.05$), 说明 C 型 HBV 感染者肝功能损伤程度较 B 型 HBV 感染者更为严重^[8]。而本研究发现 C 型和 B 型 HBV 感染者间 ALT、AST、TBIL、ALB 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

肝纤维化四项指标可反映肝脏纤维化程度。有文献报道, 肝纤维化四项指标水平与 ALT、AST、TBIL 呈正相关, 与 ALB 呈负相关; 随着肝炎患者病情严重程度的增加, 透明质酸水平明显升高 ($P < 0.05$), 而Ⅲ型前胶原肽、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白水平变化不明显^[9]。但 Zeng 等^[10]的研究结果显示, B、C 型 HBV 感染者肝功能、肝脏炎症及纤维化指标比较差异并无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同研究所得结论有所差异, 可能与地域性差异有关, 也可能与样本量不同、肝炎种类不同、受试对象处于不同病程阶段有关。

HBV DNA 是反映 HBV 复制程度的指标。有研究结果表明, C 型及 B 型 HBV 感染者 HBV DNA 基线载量相似^[11]。本研究也发现 C 型和 B 型 HBV 感染者间 HBV DNA 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HBeAg 水平升高与血清中传染性病毒颗粒 (Dane 颗粒) 数量增加有关。HBeAg 水平升高说明 HBV 在大量复制, 提示肝细胞的病理损伤较重。本研究结果显示, C 型 HBV 感染者 HBeAg 水平明显高于 B 型 HBV 感染者, 与类似研究报道一致^[12]。

综上所述, 国内北方地区 HBV 基因型以 C 型居多, B 型次之, 也有少量 B、C 混合型感染。B 型和 C 型 HBV 感染者

2.4 肝纤维化四项指标检测结果比较 B 型和 C 型 HBV 感染者肝纤维化四项指标检测结果比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

HBeAg 水平有差异 ($P < 0.05$), 但 HBV DNA、肝功能指标和肝纤维化指标水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。因此, 应当对各指标检测结果进行具体分析, 客观评价检测结果对疾病临床诊治的意义。本研究采用的是回顾性分析的方法, 仅对主要的基因型做了分析, 对其他基因型 HBV 感染者有待进一步分析研究。

参考文献

- [1] Murder H, Courou AM, Coumagnat P, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and subtypes[J]. Intervirology, 2004, 47(2): 289-309.
- [2] 王继荣, 周莉, 赵洪斌, 等. 北京地区乙肝病毒基因序列多态性及其分布[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(23): 2496-2502.
- [3] 许军, 王齐欣, 范春蕾, 等. 中国南北两城市乙型肝炎病毒基因型与血清型的构成差异[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2003, 4(17): 327-329.
- [4] 王福青, 黄小蕾, 李爱琴, 等. 河南省不同地区、不同肝病患者的 HBV 基因型分布[J]. 山东医药, 2008, 38(9): 81-82.
- [5] 郭瑜, 刘晓燕, 胡惠梅, 等. 山西省乙型肝炎病毒基因型的初步研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2006, 7(6): 361-363.
- [6] 宋淑静, 何忠平, 庄辉, 等. 中国北方 5 城市慢性乙型肝炎患者的基因分型[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(2): 166-167.
- [7] Ni YH, Chang MH, Wang KJ, et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic infection and hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2004, 127(14): 1733-1738.
- [8] 区映研. 乙肝病毒基因分型与 HBV-DNA 水平及临床表现的研究[J]. 中国热带医学, 2006, 6(5): 750-751.
- [9] 刘巧突, 江杨华. 慢乙肝患者血清肝纤维化指标与肝功能指标及 PLT 的相关研究[J]. 实用预防医学, 2010, 23(14): 1853-1854.
- [10] Zeng G, Wang Z, Wen S, et al. Geographic distribution, virologic and clinical characteristics of hepatitis B virus genotypes in China [J]. J Viral Hepat, 2005, 12(95): 609-617.
- [11] 徐严, 张永贵, 季尚玮, 等. 乙型肝炎病毒基因型检测的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(1): 61-63.
- [12] 付建军. 慢性乙型肝炎患者 196 例病毒基因分型与临床的关系[J]. 山西医科大学学报, 2011, 19(9): 710-713.