

HBV 相关性肝病患者 HBsAg 水平与 HCCR、AFP 的相关性 及其肝功能指标的变化情况

戴建刚, 陈燕, 李美

(东南大学附属中大医院江北院区/南京大厂医院检验科, 江苏南京 210044)

摘要:目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)相关性肝病患者乙肝病毒表面抗原(HBsAg)水平与人宫颈癌基因(HCCR)、甲胎蛋白(AFP)的相关性及其肝功能指标的变化情况。方法 选取 318 例 HBV 相关性肝病患者为病例组, 选取 60 例健康人群为对照组。比较两组 HCCR、AFP 检测结果, 并分析 HBsAg 水平与 HCCR、AFP 的相关性; 比较不同血清 HBsAg 水平患者以及不同 HBV 相关性肝病患者的 HCCR、AFP 检测阳性率; 比较两组的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酸转氨酶(GGT)以及碱性磷酸酶(ALP)检测结果。结果 病例组 HCCR 和 AFP 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 不同 HBsAg 水平患者的 HCCR 与 AFP 水平均呈正相关关系($P < 0.05$); 随着 HBsAg 水平的升高, HCCR、AFP 水平和阳性率均显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 乙型肝炎、肝硬化、原发性肝癌患者的 HCCR、AFP 阳性率依次显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 病例组 ALT、GGT、ALP 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 原发性肝癌患者 GGT 水平显著高于乙型肝炎、肝硬化患者, 而 ALT 水平则显著低于乙型肝炎、肝硬化患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 HCCR、AFP 水平与 HBsAg 水平呈正相关, 反映了 HBV 相关性肝病患者肝细胞病变的严重程度。对于 HBsAg 高水平患者, 应联合检测 HCCR、AFP 以及早明确肝脏病变情况, 提高肝癌的防治效果。

关键词:乙型肝炎病毒相关性疾病; 乙肝病毒表面抗原; 人宫颈癌基因; 甲胎蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.22.030 中图法分类号:R512.6+2

文章编号:1673-4130(2018)22-2842-04 文献标识码:A

Correlation of HBsAg level with HCCR, AFP and the changes of liver function in patients with HBV related liver disease

DAI Jiangan, CHEN Yan, LI Mei

(Department of Clinical Laboratory, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University/
Nanjing Dachang Hospital, Nanjing, Jiangsu 210044, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) level with human cervical cancer gene (HCCR) and alpha fetoprotein (AFP) and the changes of liver function in patients with hepatitis B virus (HBV) related liver disease. **Methods** 318 patients with HBV related liver disease were selected as the case group, and 60 healthy people were selected as the control group. The levels of HCCR and AFP between the two groups were compared. The correlation of HCCR and AFP in patients with different HBsAg levels were analyzed. The positive rates of HCCR and AFP in patients with different HBsAg levels and different HBV related liver diseases were compared. The levels of alanine aminotransferase (ALT), glutamate transpeptidase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) in the two groups were compared. **Results** The levels of HCCR and AFP in the case group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of HCCR and AFP were positively correlated in patients with different HBsAg levels ($P < 0.05$). With the HBsAg level increased, the levels and the positive rates of HCCR and AFP were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of HCCR and AFP in hepatitis B, cirrhosis and hepatocellular carcinoma were significantly increased in turn ($P < 0.05$). The levels of ALT, GGT and ALP in the case group were signifi-

作者简介:戴建刚,男,技师,主要从事医学检验方面研究。

本文引用格式:戴建刚,陈燕,李美. HBV 相关性肝病患者 HBsAg 水平与 HCCR、AFP 的相关性及其肝功能指标的变化情况[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(22): 2842-2845.

cantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of GGT of patients with hepatocellular carcinoma was significantly higher than that of patients with hepatitis B and liver cirrhosis, while the level of ALT was significantly lower than that of patients with hepatitis B and liver cirrhosis, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of HCCr and AFP are positively correlated with the level of HBsAg, which reflects the severity of liver cell lesions in patients with HBV related liver disease. For patients with high levels of HBsAg, the combined detection of HCCr and AFP is helpful to clarify the lesion of liver and improve the prevention effect of hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatitis B virus related diseases; hepatitis B virus surface antigen; human cervical cancer gene; alpha fetoprotein

人宫颈癌基因(HCCR)的异常表达与宫颈癌、肝癌等多种恶性肿瘤的发病有关^[1]。临床研究显示,肝癌患者的 HCCR 水平较健康人群和其他慢性肝病患者显著升高^[2]。由于早期肝癌缺乏特异性的临床症状和实验室指标,多数患者在肿瘤晚期才获得确诊,临床治疗难度大,患者预后差。乙型肝炎病毒(HBV)的感染是诱发肝癌的重要因素,同时 HBV 与机体的免疫反应也可引起肝炎、肝硬化^[3]。甲胎蛋白(AFP)是诊断肝癌最主要的实验室指标。但是,AFP 诊断肝癌的阳性率约 60%,有一定的局限性^[4]。近年来研究发现,AFP 和 HCCR 的联合检测有助于提高肝癌的阳性检出率^[5]。本研究探讨 HBV 相关性肝病患者 HBsAg 水平与 HCCR、AFP 的相关性及其肝功能指标的变化情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月到 2017 年 1 月收治的 318 例 HBV 相关性肝病患者为病例组。其中,男 178 例,女 140 例,患者年龄 18~75 岁,平均(44.91±17.83)岁;乙型肝炎 146 例,肝硬化 92 例,原发性肝癌 80 例。血清乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)检测结果,有 69 例 0.5 ng/mL < HBsAg ≤ 150 ng/mL, 78 例 150 ng/mL < HBsAg ≤ 300 ng/mL, 90 例 300 ng/mL < HBsAg ≤ 450 ng/mL, 81 例 HBsAg > 450 ng/mL。同时选取本院体检健康者 60 例为对照组,其中男 34 例,女 26 例,年龄 18~70 岁,平均(41.08±18.35)岁。两组受试者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 病例组所有患者均根据其临床症状、体征,结合 HBV 相关血清标志物检查、AFP、肝功能等相关实验室检查指标以及病理学检查结果,符合 HBV 相关性肝病(乙型肝炎、肝硬化、原发性肝癌)的临床诊断^[6-7]。对照组均为肝功能及 HBV 相关血清标志物正常的受试者。排除合并其他恶性肿瘤、心功能衰竭、重症胰腺炎等其他严重器质性疾病的患者;排除临床资料不完整,影响本研究统计学分析的患者。

1.3 研究方法 所有受试者均在清晨空腹状态下采用真空促凝管采集 5 mL 外周静脉血送至检验科行血清 HBsAg、HCCR、AFP、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酸转氨酶(GGT)以及碱性磷酸酶(ALP)的检测。所有标本均以 3 000 r/min 离心 5 min 后,吸取上层血清检测。HBsAg 和 HCCR 均采用酶联免疫吸附测定法进行测定,实验仪器采用美国 BIO-RAD MOD-EL680 多功能酶标仪,军事医学科学院微生物研究所抗小鼠 HCCR 多克隆抗体和鼠抗人 HCCR 单抗以及上海普飞生物技术有限公司羊抗小鼠 HRP-IgG 抗体。AFP 采用化学发光法进行测定。实验仪器采用罗氏公司 RocheE601 型全自动化学发光免疫分析仪,ALT、GGT 以及 ALP 的检测均采用美国贝克曼库尔特 AU5800 型全自动生化分析仪。以 HCCR > 15 mg/mL^[8]、AFP > 9 ng/mL^[9] 定义为阳性标准。比较两组受试者的 HCCR、AFP 检测结果;通过 Spearman 相关分析验证病例组不同血清 HBsAg 患者的 HCCR 和 AFP 水平的相关性;比较不同血清 HBsAg 水平、不同 HBV 相关性肝病的 HCCR、AFP 检测阳性率;比较两组受试者的 ALT、GGT 以及 ALP 检测结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 进行统计学分析,计量资料行 t 检验用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料行 χ^2 检验用例数或率表示,相关性分析采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组 HCCR、AFP 检测结果比较及其相关性分析 病例组 HCCR 和 AFP 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);HCCR、AFP 水平和其阳性率均随着 HBsAg 水平的升高而显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);Spearman 相关分析显示,病例组不同 HBsAg 水平患者的 HCCR 与 AFP 水平均呈正相关关系($P < 0.05$)。见表 1、2。

2.2 HBV 相关性肝病患者 HCCR、AFP 阳性率比较 原发性肝癌患者 HCCR 阳性率和 AFP 阳性率均显著高于乙型肝炎和肝硬化患者,差异有统计学意义

($P < 0.05$);原发性肝癌患者 HCCR 阳性率显著高于 AFP 阳性率,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 病例组与对照组 HCCR、AFP 检测结果比较及其相关性分析($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HCCR(mg/mL)	AFP(ng/mL)	r	P
对照组	60	6.19 ± 2.27	2.47 ± 0.89	—	—
病例组					
0.5 ng/mL < HBsAg ≤ 150 ng/mL	69	9.31 ± 2.18 ^a	6.40 ± 1.58 ^a	0.728	<0.05
150 ng/mL < HBsAg ≤ 300 ng/mL	78	13.27 ± 2.95 ^{ab}	7.91 ± 3.17 ^{ab}	0.508	<0.05
300 ng/mL < HBsAg ≤ 450 ng/mL	90	16.79 ± 4.32 ^{abc}	15.41 ± 8.82 ^{abc}	0.597	<0.05
HBsAg > 450 ng/mL	81	24.48 ± 7.93 ^{abcd}	37.39 ± 15.46 ^{abcd}	0.802	<0.05

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 0.5 ng/mL < HBsAg ≤ 150 ng/mL 比较,^b $P < 0.05$;与 150 ng/mL < HBsAg ≤ 300 ng/mL 比较,^c $P < 0.05$;与 300 ng/mL < HBsAg ≤ 450 ng/mL 比较,^d $P < 0.05$;—表示无数据

表 2 病例组不同 HBsAg 水平患者 HCCR、AFP 阳性率比较[n(%)]

组别	n	HCCR 阳性	AFP 阳性
0.5 ng/mL < HBsAg ≤ 150 ng/mL	69	1(1.45)	0(0.00)
150 ng/mL < HBsAg ≤ 300 ng/mL	78	13(16.67) ^a	8(10.26) ^a
300 ng/mL < HBsAg ≤ 450 ng/mL	90	52(57.78) ^{ab}	45(50.00) ^{ab}
HBsAg > 450 ng/mL	81	61(75.31) ^{abc}	53(65.43) ^{abc}

注:与 0.5 ng/mL < HBsAg ≤ 150 ng/mL 比较,^a $P < 0.05$;与 150 ng/mL < HBsAg ≤ 300 ng/mL 比较,^b $P < 0.05$;与 300 ng/mL < HBsAg ≤ 450 ng/mL 比较,^c $P < 0.05$

表 3 HBV 相关性肝病患者 HCCR、AFP 阳性率比较[n(%)]

组别	n	HCCR 阳性	AFP 阳性	χ^2	P
乙型肝炎	146	29(19.86) ^a	30(20.55) ^a	0.021	>0.05
肝硬化	92	25(27.17) ^a	23(25.00) ^a	0.113	>0.05
原发性肝癌	80	73(91.25)	53(66.25)	14.939	<0.05

注:与原发性肝癌比较,^a $P < 0.05$

2.3 不同 HBV 相关性肝病患者以及对照组 ALT、GGT 和 ALP 检测结果比较 病例组 ALT、GGT、ALP 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);原发性肝癌患者的 GGT 水平显著高于乙型肝炎、肝硬化患者,而 ALT 水平则显著低于乙型肝炎、肝硬化患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 病例组与对照组 ALT、GGT 以及 ALP 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)
对照组	60	23.69 ± 8.52	22.84 ± 6.38	50.96 ± 17.23
病例组				
乙型肝炎	146	139.17 ± 69.21 ^a	71.24 ± 27.68 ^a	102.11 ± 37.25 ^a
肝硬化	92	129.37 ± 44.19 ^a	74.01 ± 23.85 ^a	116.95 ± 38.52 ^a
原发性肝癌	80	76.39 ± 32.81 ^{abc}	106.18 ± 48.26 ^{abc}	108.17 ± 40.25 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与乙型肝炎比较,^b $P < 0.05$;与肝硬化比较,^c $P < 0.05$

3 讨论

HBsAg 是诊断 HBV 感染的主要实验室指标之一,同时也用于评价抗病毒治疗的效果。HBV 是嗜肝细胞病毒,感染后可刺激肝细胞增生,而患者多数无明显临床症状。在 HBV 的持续刺激下,肝细胞旺盛增生可增加肝癌发病的风险。临床调查显示,超过 80% 的肝癌患者合并 HBV 感染^[10]。孙燕等^[11]研究也证实,HBV-DNA 是启动肝癌重要的预警因子。因此,对 HBV 感染人群的干预成为了肝癌防治的关键。在本研究中,病例组中不同 HBsAg 水平的患者 HCCR、AFP 水平均显著高于对照组。这可能是由于肝细胞在感染 HBV 后,再生的肝细胞幼稚化,恢复了合成 HCCR、AFP 的功能,导致血清 HCCR、AFP 水平升高,且肝细胞炎症损伤后增生越活跃,HCCR、AFP 的水平越高^[12]。本研究结果也证实,HBsAg 水平越高的患者,HCCR、AFP 水平越高,且 HCCR 水平和 AFP 水平呈正相关。这说明,HCCR、AFP 水平变化均反映了肝细胞 HBV 感染后损伤的严重程度,对临床评估病情有一定的指导价值。

我国 HBV 的感染率较高,而 HBV 的持续复制可增加肝癌的发病风险。临床研究证实,乙型肝炎相关性肝癌术后,抗病毒治疗可显著延迟患者的复发时间和延长复发后累积生存时间,改善患者的预后^[13]。肝癌的早期诊断是提高临床疗效、改善患者预后的关键。AFP 虽然可提高肝癌早期诊断的成功率,但也存在阳性检出率较低的局限。部分高分化肝癌、肝细胞严重变性坏死等的患者,AFP 的阳性检出率较低,容易出现漏诊^[14]。本研究结果显示,随着 HBsAg 水平的升高,HCCR、AFP 的阳性率均显著升高,这说明了 HCCR、AFP 的阳性率对评估 HBV 感染的严重程度有一定帮助。同时,肝癌患者的 HCCR、AFP 阳性率显著高于肝硬化和乙型肝炎患者。这说明了 HCCR、AFP 的阳性率与肝细胞再生的质量以及肝脏损伤的严重程度有关,有助于 HBV 相关性肝病病情的评估。在原发性肝癌患者中,HCCR 的阳性率显著高于 AFP

的阳性率,这说明 HCCR 诊断原发性肝癌的敏感性高于 AFP。

临床研究显示,HCCR 在乳腺癌、肝癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤中均有异常表达^[15-16]。机体感染 HBV 后产生免疫应答,将发生 HBV 感染的肝细胞清除的同时,也对肝细胞造成损伤。ALT、GGT 均存在与肝细胞中,在肝细胞发生损伤,肝细胞膜通透性增加时,可进入血中,而出现其在血清中水平的升高^[17]。因此,ALT、GGT 等血清学指标可反映肝细胞损伤的严重程度。蔡木发等^[18]研究证实,ALT、GGT 等指标的联合检测有助于评估肝脏的损伤程度以及判断肝脏疾病的预后。本研究结果也证实,病例组患者 ALT、GGT、ALP 水平显著高于对照组。原发性肝癌患者的 GGT 水平显著高于乙型肝炎和肝硬化患者,这说明原发性肝癌患者的肝细胞损伤更严重。同时,原发性肝癌患者 ALT 水平显著低于乙型肝炎和肝硬化患者,这可能是由于肝细胞的广泛破坏导致合成 ALT 的能力下降及其大量消耗引起 ALT 的耗竭。相对于 ALT,GGT 升高的机制不仅仅来自于肝细胞受损,胆汁酸的刺激也可导致细胞表面的 GGT 进入血中,引起 GGT 水平的显著升高^[19]。

4 结 论

HCCR、AFP 水平与 HBsAg 水平呈正相关,反映了 HBV 相关性肝病肝细胞病变的严重程度。对于 HBsAg 高水平患者,应联合检测 HCCR、AFP 以及早明确肝脏病变情况,提高肝癌的防治效果。

参 考 文 献

- [1] ZHANG G X, HA S A, KIM H K, et al. Combined analysis of AFP and HCCR-1 as an useful serological marker for small hepatocellular carcinoma: A prospective cohort study[J]. *Dis Markers*, 2012, 32(4): 265-271.
- [2] 袁明生,刘振海. 人宫颈癌基因对原发性肝癌的诊断价值[J]. *现代预防医学*, 2013, 40(5): 914-915, 920.
- [3] 李延玲,张怀宏. HBsAg 对乙型肝炎病毒感染患者病情进展及癌变的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(19): 4717-4719.
- [4] 司元全,王秀芹,高华,等. 甲胎蛋白和甲胎蛋白异质体联合检测对肝癌的诊断价值及其与肝癌大小的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(11): 1523-1524, 1527.
- [5] 王欣,齐川,李满元,等. AFP 和 HCCR-1 联合检测在诊断小肝癌中的作用[J]. *中国民康医学*, 2014, 26(14): 37-38.
- [6] 中华医学会肝病学会,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.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(10): 929-946.
- [8] CHUNG Y J, KIM J W. Novel oncogene HCCR: its diagnostic and therapeutic implications for cancer[J]. *Histol Histopathol*, 2005, 20(3): 999-1003.
- [9] 段俊林,欧超伟,刘尧娟,等. 乙肝病毒表面抗原水平与 AFU 及 AFP 的相关性研究[J]. *中国热带医学*, 2009, 9(2): 271-272.
- [10] 李晓阳,王金英,李致远,等. 肿瘤患者肝炎病毒感染分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(11): 2342-2344.
- [11] 孙燕,陈陶阳,陆培新,等. 肝癌高发区乙肝病毒载量与肝癌发病风险的 14 年队列随访研究[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(27): 1874-1877.
- [12] PENG J R, ZHANG G X, HA S A, et al. HCCR-1 for detecting small hepatocellular carcinoma latent in a cirrhotic liver: a prospective cohort study[J]. *Gut*, 2012, 61(10): 1514-1515.
- [13] 倪俊,袁文斌,岑峰,等. 抗病毒治疗在乙肝相关性肝癌术后肝内复发中的作用[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(2): 91-95.
- [14] 戴亚新,张时良,裴豪. 肝癌和肝病患者血清甲胎蛋白异质体的检测及临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(2): 296-298.
- [15] HA S A, KIM H K, YOO J A, et al. HCCRB-3 induces tumorigenesis through direct interaction with HCCR-1 in human cancers[J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(1): 30-37.
- [16] 宋鑫,王爱民,贾树杰,等. 人宫颈癌基因在结直肠癌和结直肠腺瘤组织的表达及其意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(1): 55-57.
- [17] 陈思宇,鲁宏. 慢性乙型肝炎患者血清 25 羟维生素 D₃ 水平与肝功能及肝纤维化的关系[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(1): 10-13.
- [18] 蔡木发,高凤,符小芳,等. 肝脏疾病血清 AFU 与 ALT、AST、GGT 相关性分析[J]. *吉林医学*, 2015, 36(15): 3244-3245.
- [19] 陈国梁,项美姣,张家敏,等. 四种常见血清肝酶在乙型肝炎相关性肝癌中的表达及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(3): 525-527.

(收稿日期:2018-05-15 修回日期:2018-07-21)