

HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者血清学指标临床意义的探讨

陈云 王厚照 [厦门大学附属成功医院(解放军第 174 医院) 检验科 福建 厦门 361003]

【摘要】 目的 探讨乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、阴性慢性乙型肝炎患者血清学指标的临床意义。方法 检测 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎的 HBV DNA、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、铁蛋白、透明质酸酶(HA)和 IV 型胶原肽含量,并与对照组进行分析。结果 HBeAg 阳性组 HBV DNA 含量、ALT 明显高于 HBeAg 阴性组($P < 0.01$),而 HBeAg 阳性组的 AST、TBIL、ALB、SF、HA、IV 型胶原肽水平与 HBeAg 阴性组无明显差异($P > 0.05$)。结论 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者肝纤维化指标与 HBeAg 阳性的患者无明显差异,应定期加强监测。

【关键词】 慢性乙型肝炎 乙型肝炎 e 抗原 阴性 血清学指标

Study on clinical significance of serum indices in chronic HBV - infected patients with negative HBeAg. CHEN Yun , WANG Hou - zhao. Department of Clinical Laboratory , Cheng - gong Affiliated Hospital of Xiamen University(the 174th Hospital of PLA) , Xiamen Fujian 361003 , China.

【Abstract】 Objective To explore the clinical significance of serum indices in chronic HBV - infected patients with negative HBeAg. **Methods** HBV - DNA , ALT , AST , ALB , TBIL , sFe , HA and procollagen IV were detected , and their results were analyzed and compared with those of control group. **Results** The results of HBV - DNA and ALT in HBeAg positive group were higher than those of HBeAg negative group($P < 0.01$) , and there was no difference in results of AST , ALB , TBIL , sFe , HA and procollagen IV between positive group and negative group ($P > 0.05$) . **Conclusion** There was no difference in serum markers of liver fibrosis between HBeAg negative HBV - infected patients group and HBeAg positive HBV - infected patients group , hence monitoring on serum indices should be strengthened in patients with HBeAg negative HBV - infected patients.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Hepatitis B e antigen; Negative; Serum index

我国是乙型肝炎感染的大国,慢性乙型肝炎最大的危害就是肝硬化或是肝癌,加强监测,对症治疗是控制其发展最有效的手段。乙型肝炎感染的病史中,当乙型肝炎 E 抗体(HBeAb)产生或 E 抗原(HBeAg)转阴,乙型肝炎病毒(HBV)DNA 定量检测水平下降或消失就不能代表炎症缓解,传染性降低,这部分乙肝患者仍保持一定的病毒复制水平,并可能逐步发展成为肝硬化或肝癌^[1]。为了了解慢性乙型肝炎发展情况,我们对比观察 271 例 HBeAg 阴性与 204 例 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者,并结合临床特点对相关的血清学指标进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 血清标本 2009 年 1 月至 2010 年 1 月收集解放军 174 医院 475 例慢性乙型肝炎患者血清。并根据酶联免疫吸附试验(ELISA)检测结果分为两组,其中 HBeAg 阳性组 271 例,年龄 39.7 ± 12.3 岁, HBeAg 阴性组 204 例,年龄 37.7 ± 11.5 岁, HBV DNA 均 $> 2 \times 10^3$ 拷贝/ml。诊断参考 2000 年病毒性肝炎防治方案^[2]。同时排除其他肝炎病毒混合感染、药物性肝炎以及自身免疫性肝炎。

1.2 仪器 选用厦门安普利公司全自动荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪、东芝 TBA - 120 全自动生化分析仪以及雅培 - i 2 000 全自动化学发光仪。

1.3 方法 HBVE 抗原、抗体的检测:采用 ELISA 方法进行,试剂购自厦门英科新创有限公司,操作及结果判读按试剂说明书进行;HBV - DNA 荧光定量 PCR 检测:试剂购自厦门安普利公司,操作按照说明进行;相关血清生化指标检测:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)均在全自动生化分析仪上进行,检测试剂购自九强公司;肝纤维化指标检测:血清铁蛋白(SF)采用美国雅培试剂;血清透明质酸酶(HA)、IV 型胶原肽,试剂由北京北方生物研究所提供,在全自动酶免分析仪上进行检测分析。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件包,计量资料组间比较采用 t 检验,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各项生化指标及 HBV DNA 含量的比较 HBeAg 阳性组中 HBV DNA 含量对数值为 6.8 ± 1.9 拷贝/ml,阴性组为 5.1 ± 1.0 拷贝/ml,两组比较, HBeAg 阳性组明显高于 HBeAg 阴性组($t = 5.23, P < 0.05$)。HBeAg 阳性组血清 ALT 明显高于 HBeAg 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 AST、TBIL、ALB 两组差异无统计学意义($P > 0.05$),具体结果见表 1。

表 1 HBeAg 阴性组与 HBeAg 阳性组各项生化指标及 HBV DNA 含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	Alb(g/L)	HBV DNA 拷贝/ml
HBeAg 阴性组	204	371.2 \pm 340.3	284.2 \pm 233.5	33.7 \pm 26.5	38.6 \pm 4.1	5.1 \pm 1.0
HBeAg 阳性组	271	756.1 \pm 598.1	275.8 \pm 198.6	32.8 \pm 22.5	38.5 \pm 3.9	6.8 \pm 1.9
t 值		8.24	0.42	0.39	0.27	5.23
P 值		< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05

2.2 两组血清肝纤维化指标分析比较 HBeAg 阳性组与 HBeAg 阴性组间 SF、HA、IV 型胶原肽检测值水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) 具体见表 2。

表 2 HBeAg 阴性组与 HBeAg 阳性组血清肝纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SF(ng/ml)	HA(μ g/L)	IV 型胶原肽(μ g/L)
HBeAg 阴性组	204	784.53 \pm 301.21	389.60 \pm 87.90	369.23 \pm 93.98
HBeAg 阳性组	271	801.30 \pm 341.53	403.10 \pm 183.42	365.12 \pm 111.23
<i>t</i> 值		0.56	0.97	0.43
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

在一般人的观念中,小三阳[乙肝表面抗原(HBsAg)、HBeAb 和乙肝核心抗体(HBcAb)阳性]患者伴随 HBV DNA 水平的降低或消失,或者转氨酶正常时,表明乙肝病毒停止复制,传染性较小,恶性化发展较慢。但是,从专业角度来说,HBeAg 阴性并不能说明病毒水平的完全降低,因为 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者由不产生 HBeAg 的 HBV 病毒株引起,主要为 HBV 前 C 区或核心区启动子变异,是 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎发生的主要机制^[3]。

Chu 等^[4] 研究报道 HBeAg 阳性患者的 HBV DNA 水平高于 HBeAg 阴性患者,本研究结果也显示 HBeAg 阳性组 HBV DNA 含量对数值(6.8 ± 1.9 拷贝/ml)明显高于 HBeAg 阴性组(5.1 ± 1.0 拷贝/ml) ($t = 5.23, P < 0.05$),与文献报道一致。说明 HBeAg 阳性患者 HBV DNA 复制水平高于 HBeAg 阴性者。并且本研究还发现 HBeAg 阳性组血清 ALT 比 HBeAg 阴性高 ($P < 0.05$),ALT 主要存在于肝细胞浆内,其胞内浓度高于血清中 1 000 ~ 3 000 倍,只要有 1% 的肝细胞坏死,就可以使血清酶增高 1 倍,可作为敏感的肝功能检测指标,有文献报告 ALT 是肝脏炎症的可靠指标,但是 1 次测定值仅能反映肝脏在某一时间点的损伤情况,并不能完全反应肝组织的炎症程度,而且 ALT 影响因素较多,如:环境、气候、精神等因素,我们对其他生化指标 AST、Alb、TBIL 等的监测,两组患者相比无显著性差异 ($P > 0.05$)。

腹腔镜及肝活检是确诊肝硬化的金标准,但其具有创伤性,不利反复检查,并且患者不易接受。SF 主要合成并储存于肝脏,随着肝细胞损害的进展而不断升高,两者呈平行关系^[5];IV 型胶原肽为基底膜网状结构的主要成分,在细胞内合成后,以前胶原形式参与细胞外基质的构成,当肝纤维化时可见 IV 型胶原肽增高;HA 合成于肝内间质细胞,经肝窦内皮细胞降解,HA 的升高可反映肝内间质细胞的增生以及门体分流等,刘霖敏研究证实了 HA 是反映肝脏病变以及纤维化程度最敏感指标之一^[6]。本研究将血清 SF、IV 型胶原肽、HA 判断肝纤维化的观察指标,结果显示,HBeAg 阳性组与 HBeAg 阴性组间 SF、HA、IV 型胶原肽检测值水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

综上所述,HBeAg 阴性的患者 HBV 虽然处于低复制状态,ALT 水平低于 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者,但 HBeAg 阴性、阳性患者检测 SF、HA、IV 型胶原肽检测值水平、Alb、AST、TBIL 等差异无显著性。因此,应高度重视,应督促 HBeAg 检测阴性的患者定期检查血清指标,延缓慢性肝炎进展,降低肝硬化、肝癌的发病率。

参考文献

- [1] 欧晓娟,王小明,王宝恩,等. e 抗原阳性及阴性慢性乙型肝炎患者临床特点比较[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15(6):428-443.
- [2] 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]. 中华肝病杂志,2000,8(6):324-329.
- [3] Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants[J]. J Viral Hepat 2002,9(1):52-61.
- [4] Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection[J]. Hepatology 2002,36(6):1408-1415.
- [5] 裴豪,陆忠华,季瑞云,等. 慢性乙肝患者血清铁蛋白与肝组织病理学的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2006,22(3):182-183.
- [6] 刘霖敏. 血清 HA、PCⅢ、IV-C、LN 和内皮素在慢性肝病肝纤维化中的临床意义[J]. 江西医药,2007,54(9):832-834.

(收稿日期:2011-06-15)

(上接第 13 页)

- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,55(1):8-17.
- [3] 封启启. 足部反射区保健按摩[M]. 天津:天津科技翻译出版公司,2001:5.
- [4] 刘欣欣. 慢性阻塞性肺疾病呼吸困难分级的临床方法评价[D]. 首都医科大学,2007.
- [5] 谭焰,孙丽华. 慢性阻塞性肺疾病运动耐力下降的机制及治疗进展[J]. 国际呼吸杂志,2007,27(24):1879-1882.
- [6] 郭红霞,周晓云. 心理疗法辅助治疗严重 COPD 18 例报道[J]. 中

外医疗,2008,28(21):46.

- [7] 洪广祥. 慢性阻塞性肺疾病的辨证施治[J]. 中华中医药杂志,2007,22(7):454-459.
- [8] 吴学敏,孙启良,谢欲晓,等. 运动训练对缓解期老年重度 COPD 患者肺功能和运动耐力的影响及其相关性研究[J]. 中国康复医学杂志,2009,24(6):533-536.
- [9] Sivori M, Almeida M, Benzo R, et al. New argentine consensus of respiratory rehabilitation 2008[J]. Medicina (B Aires),2008,68(4):325-344.

(收稿日期:2011-06-13)