

# 慢性乙型肝炎患者血清中 HBeAg、HBsAg 与 HBV-DNA 的关系

徐敬轩<sup>1</sup>, 谢而付<sup>2</sup>, 黄珮珺<sup>2</sup>, 陈丹<sup>2</sup>, 戎国栋<sup>2</sup> (1. 江苏省丹阳市第二人民医院检验科 212300; 2. 南京医科大学第一附属医院检验科 210029)

**【摘要】** 目的 探讨慢性乙型肝炎患者血清中 HBeAg、HBsAg 与乙型肝炎病毒 HBV-DNA 之间的关系。方法 选取 655 例 HBsAg 阳性的慢性乙型肝炎患者血清标本, 用微粒子酶免疫分析法 (MEIA) 检测 HBeAg、HBsAg, 用荧光定量聚合酶链反应 (FQ-PCR) 检测 HBV-DNA。结果 在 HBeAg 阳性标本中, HBV-DNA 阳性率为 64.64%; HBeAg 阴性标本中, HBV-DNA 阳性率为 36.61%, 二者差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。不同浓度组 HBeAg 和 HBV-DNA 检测结果比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。不同载量 HBV-DNA 组, HBeAg 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 且随 HBV-DNA 含量增加而增加; HBsAg 差异也有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 但随 HBV-DNA 含量增加而降低。结论 同时检测 HBV-DNA 与 HBeAg 能更好地用于临床诊断与疗效观察, HBeAg 随着 HBV-DNA 拷贝数的增加而增加, 而 HBsAg 却呈下降趋势。

**【关键词】** 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒表面抗原; 乙型肝炎病毒 e 抗原; HBV-DNA

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2010.21.017

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)21-2337-02

**The relationship between serum HBeAg, HBsAg and HBV-DNA in the chronic hepatitis B patients** XU Jing-xuan<sup>1</sup>, XIE Er-fu<sup>2</sup>, HUANG Pei-jun<sup>2</sup>, CHEN Dan<sup>2</sup>, RONG Guo-dong<sup>2</sup>. 1. Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Danyang 212300; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu 210029, China

**【Abstract】** **Objective** To explore the relationship between serum HBeAg, HBsAg and HBV-DNA concentration. **Methods** The serum samples of 655 chronic hepatitis B patients who showed HBsAg positive were collected. The HBeAg and HBsAg were detected by micro particle enzyme immunoassays (MEIA) and HBV-DNA was tested by fluorescence quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR). **Results** In the HBeAg positive samples, the positive percentage of HBV-DNA was 66.64%, and in the HBeAg negative samples, the positive percentage of HBV-DNA was 36.61%, which showed a significant difference ( $P < 0.01$ ) between the two groups. The concentration of HBV-DNA was also of significant difference between the two groups ( $P < 0.01$ ). In the different concentration of HBV-DNA groups, both HBeAg and HBsAg show significant difference ( $P < 0.01$ ). With the increase of HBV-DNA, the HBeAg was increasing, but HBsAg was decreasing. **Conclusion** The joint test of HBeAg and HBV-DNA was a better way to detect the replication of HBV, which would be helpful for the HBV clinical therapy. With the increase of HBV-DNA, the HBeAg was increasing, but HBsAg was decreasing.

**【Key words】** chronic hepatitis B; HBsAg; HBeAg; HBV-DNA

HBV 是一种嗜肝病毒, 全长约 3.2 kb, 可引起乙型肝炎慢性化、肝硬化和肝癌。目前我国约 1.2 亿人为 HBV 携带者, 其传染性和病死率均居高不下, 严重危害人们的健康, 给家庭带来沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。如何进行诊断与疗效观察成为临床最关心的问题, 目前, 血清中 HBV-DNA 含量是衡量病毒活跃程度最直接、最可靠的指标, 但在没有开展 HBV-DNA 的定量检测之前, HBeAg 常作为乙型肝炎复制的血清学标志。本文用定量的方法检测 HBeAg、HBsAg 的浓度并与 HBV-DNA 的定量进行比较, 以探讨他们之间的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 标本来源** 2008 年 6 月至 2009 年 6 月南京医科大学第一附属医院门诊和住院乙型肝炎患者 655 例, 诊断符合 2000 年 9 月在西安中华医学会传染病学会与寄生虫病学会、肝病学会联合修订的病毒性肝炎防治方案中慢性乙型肝炎病毒性肝炎诊断标准<sup>[2]</sup>。其中男 511 例, 女 144 例, 年龄 12~83 岁, 中位

年龄 37 岁。

**1.2 试剂与仪器** 美国 Abbott 公司生产的 AXSYS-SYS-TEM 全自动免疫分析仪, 试剂由该公司配套提供, 荧光定量聚合酶链反应 (FQ-PCR) 采用美国 ABI 公司生产的 7500 型实时荧光 PCR 系统, 试剂由上海科华生物有限公司提供。

**1.3 检测方法** 严格按试剂说明书操作, 根据试剂盒提供的标准判断结果: HBsAg  $> 2.0$  S/N, HBeAg  $> 1.0$  S/CO 为阳性, HBV-DNA  $< 1\ 000$  copy 为阴性。

**1.4 统计学方法** 采用 STATA 6.0 软件进行统计学处理。两组样本间率的比较采用卡方检验, 两组样本间中位数比较采用 Mann-Whitney 检验, 多组样本间中位数比较采用 Kruskal-Wallis 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HBeAg 与 HBV-DNA 之间的关系** 对 HBeAg 阳性组和阴性组患者 HBV-DNA 阳性率及 HBV-DNA 含量 (取对数)

进行比较,结果差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组间血清 HBV-DNA 阳性率和含量的比较

组别	n	HBV-DNA		
		阳性	阳性率(%)	含量中位数(对数)
HBeAg 阳性组	543	351	64.64	6.04
HBeAg 阴性组	112	41	36.61	4.41

2.2 HBV-DNA 与 HBsAg、HBeAg 量之间的关系 将 HBV-DNA 含量取对数后分为 3 组:  $>6$  copy/mL 组、 $3 \sim 6$  copy/mL 组与阴性组,前一组与后两组的 HBsAg 的含量差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),后两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),HBeAg 的含量在 3 组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结果见表 2。

表 2 HBV-DNA 与 HBsAg、HBeAg 量之间的关系

HBV-DNA 含量(copy/mL)	n	HBsAg 中位数	HBeAg 中位数
$>6$	192	155.71	234.27
$3 \sim 6$	200	171.98	22.51
阴性组	263	178.65	3.66

2.3 不同浓度组 HBeAg 与 HBV-DNA 结果的关系 随着 HBeAg 含量的增加,HBV-DNA 的含量也随之增加,同时阳性率也随之增加,高浓度所占的比例也在增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结果见表 3,4。

表 3 不同 HBeAg 浓度组的 HBV-DNA 含量分布

HBeAg 含量(S/CO)	HBV-DNA 含量(copy/mL)[n(%)]			合计
	阴性	$3 \sim 6$	$>6$	
$<1$	71(63.4)	28(25.0)	13(11.6)	112
$1 \sim 10$	103(58.9)	51(29.1)	21(12.0)	175
$10 \sim 100$	59(41.6)	54(38.0)	29(20.4)	142
$>100$	30(13.3)	63(27.9)	133(58.8)	226

表 4 不同 HBeAg 浓度组的 HBV-DNA 阳性率以及含量

HBeAg 含量(S/CO)	n	HBV-DNA		
		阳性	阳性率(%)	含量中位数(对数)
$<1$	112	41	36.61	4.41
$1 \sim 10$	175	72	41.14	4.95
$10 \sim 100$	142	83	58.45	5.19
$>100$	226	196	86.73	7.03

### 3 讨论

本文中 HBeAg 阳性组 HBV-DNA 阳性率为 64.64%,其含量中位数为 6.04  $\log_{10}$ (copy/mL),分别高于 HBeAg 阴性组 HBV-DNA 阳性率 36.61% 和含量中位数 4.41  $\log_{10}$ (copy/mL),随 HBeAg 的浓度增加,HBV-DNA 的阳性率、含量也相应增加,提示 HBeAg 的含量与 HBV-DNA 的含量呈正相关,与潘晓微<sup>[3]</sup>的报道相符。然而在 HBeAg $<1$  组与  $1 < \text{HBeAg} < 10$  的低浓度组分别出现 11.6% 和 12.0% 的 HBV-DNA 阳性率,出现 HBeAg 低浓度而 HBV-DNA 高浓度的原因可能是:(1)前 C 区变异,特别是 G1896A 的点突变,使 AA28 的色氨酸转换为终止密码子,从而停止 HBeAg 的合

成<sup>[4]</sup>。(2)基本 C 启动子变异,BCP/ntA1762T+ntG1764A 的双变异可使 HBeAg 的表达减少甚至不表达,同时可能增加病毒的复制<sup>[5]</sup>。由于病毒变异导致慢性乙型肝炎患者体内缺乏可溶性 HBeAg 的干扰或抑制,致使致敏 Tc 细胞更容易识别肝细胞膜上的 HBcAg 靶位,产生较强的免疫攻击,从而引起较重的肝细胞损伤。吴丽萍等<sup>[6]</sup>发现 HBeAg 阴性其病毒水平越高其病变也越重,因此 HBeAg 阴性者更应引起临床医生的注意,定期检查若发现病毒量较高应及时治疗,以免耽误病情。

在 HBeAg 阳性组仍有 35.4% 的患者 HBV-DNA 低于检测下限,其原因可能是:(1)病毒的复制分成 2 个阶段。第 1 阶段,在肝细胞核内,以复制中间体 cccDNA 为模板转录 3.5 Kb 前基因组 RNA(pgRNA)和 mRNA,然后转运至胞质。第 2 阶段,在细胞质内,mRNA 转译病毒蛋白(如 HBcAg、HBeAg、HbsAg 等)。pgRNA 反转录生成双 rcDNA,部分 rcDNA 与病毒蛋白组装成 Dane 颗粒被转运出细胞,部分 rcDNA 进入细胞核成为 cccDNA 维持“cccDNA 池”<sup>[7]</sup>。药物(如核苷类)其作用机制是通过影响病毒 DNA 聚合酶的合成从而抑制 DNA 的合成,然而这些药物不能进入肝细胞核,因此病毒的第 1 阶段的转录不受影响,同时也不影响第 2 阶段的 mRNA 对蛋白的转译,因此出现 HBeAg 与 HBV-DNA 分离的现象。实际上肝细胞核内的病毒仍在不停地复制,一旦停药血清又可出现高浓度的 HBV-DNA。这是核苷类药物的一个缺点,不能从根本上抑制病毒复制,因此,HBeAg 更能从根本上反映 HBV 的转归。(2)病毒 DNA 与宿主肝细胞基因整合,整合后不仅分泌 HBsAg,也可能分泌 HBeAg。(3)病毒残留的早期仅有少部分病毒复制由于检测方法的差异血清中 HBV-DNA 检测不到,而 HBeAg 能检出呈弱阳性。

有报道指出,前 S1 抗原随着 HBV-DNA 拷贝数的增加而增加<sup>[8]</sup>,而同为衣壳蛋白的 HBsAg 本研究发现随 HBV-DNA 拷贝数的增加却反而降低,其原因可能是:(1)随着感染的持续 HBV 不断与肝细胞整合,整合型的病毒仅分泌 HBsAg 而不能合成 HBV-DNA,此时肝细胞内有复制型与整合型的病毒,而且由于整合型的病毒所占比例不断增加所致。(2)HBsAg 是病毒的衣壳蛋白,当 HBV-DNA 处于高度复制阶段时,其产生的 HBsAg 具有很强的免疫原性,适应性地产生大量抗-HBs,从而使 HBsAg 减少<sup>[9]</sup>。

综上所述,HBsAg 随着 HBV-DNA 含量增加而降低,临床上治疗上仅以 HBV-DNA 来判断慢性乙型肝炎的疗效是有缺陷的。对于 HBsAg 阳性者同时检测 HBeAg、HBV-DNA 对于治疗更有意义。

### 参考文献

- [1] 杨广辉,谭明德,谢玉桃,等.干扰素及拉米夫定抗乙型肝炎病毒的体外实验研究[J].疾病控制杂志,2004,8(3):209-211.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [3] 潘晓微.慢性乙肝患者血清 HBV-DNA 和 HBeAg 定量的相关性分析[J].放射免疫学杂志,2009,22(1):68-71.
- [4] Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis Beantigen in patients with chronic hepatitis B infection[J]. (下转第 2340 页)