

137 例慢性乙型肝炎患者肝功能与乙型肝炎病毒 DNA 及乙型肝炎 e 抗原相关性分析

高继兵¹, 潘晓龙¹, 翁伟¹, 宋有良², 金正胜², 黄义泽² (安徽省铜陵市人民医院: 1. 临床检验中心; 2. 感染科 244000)

【摘要】 目的 探讨慢性乙型肝炎患者治疗过程中血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平变化与乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)和慢性乙型肝炎病毒(HBV)DNA 的相关性。**方法** 137 例血清 ALT、AST 水平正常的慢性乙型肝炎患者中 HBeAg 和 HBV DNA 同时阳性 46 例, 同时阴性 48 例, 单项 HBV DNA 阳性 35 例, 单项 HBeAg 阳性 8 例。3~6 个月后分别对各组患者复发前后血清 HBV DNA、ALT、AST 水平及 ALT、AST 异常水平的例数进行比较。**结果** 复发前 HBeAg 和 HBV DNA 同时阳性组、HBV DNA 阳性组、HBeAg 阳性组的 ALT、AST 水平分别为 (22.93 ± 18.45) U/L 和 (24.12 ± 15.67) U/L、 (21.74 ± 16.48) U/L 和 (17.87 ± 18.05) U/L、 (20.55 ± 17.33) U/L 和 (19.72 ± 16.91) U/L, 复发后分别为 (529.65 ± 252.42) U/L 和 (434.18 ± 218.53) U/L、 (419.06 ± 204.26) U/L 和 (476.63 ± 189.43) U/L、 (326.48 ± 187.95) U/L 和 (347.27 ± 198.15) U/L, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。HBeAg 和 HBV DNA 同时阴性组 ALT、AST 水平复发前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 血清 HBeAg 和 HBV DNA 的检测对慢性乙型肝炎患者诊断、治疗、预后判断有重要的作用, 提示慢性乙型肝炎治疗 HBeAg 的阴转和 HBV DNA 不能检出能维持较低的复发率。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶; 乙型肝炎 e 抗原

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.07.010 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)07-0791-02

Analysis on correlation of liver function in chronic hepatitis B with HBeAg and HBV DNA GAO Ji-bing¹, PAN Xiao-long¹, WEN Wei¹, SONG You-liang², JIN Zheng-sheng², HUANG Yi-ze² (Tongling Municipal People's Hospital: 1. Clinic Laboratory Center; 2. Department of Infection, Tongling, Anhui 244000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of changes of serum ALT and AST level with HBeAg and HBV DNA in the patients with chronic hepatitis during treatment process. **Methods** 137 patients with chronic hepatitis and normal serum ALT and AST were divided into four groups, HBeAg and HBV DNA simultaneously positive group (46 cases), HBeAg and HBV DNA simultaneously negative group (48 cases), HBV DNA positive group (35 cases) and HBeAg positive group (8 cases). The level of HBV DNA, ALT and AST, and number of abnormal ALT and AST cases after 3—6 months before and after relapse were compared among groups. **Results** The levels of ALT and AST before relapse were (22.93 ± 18.45) U/L and (24.12 ± 15.67) U/L in the HBeAg and HBV DNA simultaneously positive group, (21.74 ± 16.48) U/L and (17.87 ± 18.05) U/L in the HBV DNA positive group, and (20.55 ± 17.33) U/L and (19.72 ± 16.91) U/L in the HBeAg positive group, which after relapse were (529.65 ± 252.42) U/L and (434.18 ± 218.53) U/L, (419.06 ± 204.26) U/L and (476.63 ± 189.43) U/L, and (326.48 ± 187.95) U/L and (347.27 ± 198.15) U/L respectively, showing statistical difference among them ($P < 0.05$). The levels of ALT and AST before and after relapse in HBV DNA simultaneously negative group had no statistical difference. **Conclusion** The serum HBeAg and HBV DNA detection has important role in diagnosis, treatment and prognosis of chronic hepatitis B. It is suggested that HBeAg negative converting and HBV DNA undetectable during treatment can maintain low recurrence rate.

【Key words】 chronic hepatitis; ALT; AST; HBeAg

世界上大约 20 亿人已经感染乙型肝炎病毒(HBV), 其中的 3.5 亿转变成慢性感染, 慢性乙型肝炎(简称慢乙肝)患者有发展成为肝硬化、肝脏功能失代偿和肝细胞癌的风险, 这些个体的 15%~40% 在他们生命中可能并发严重的后遗症^[1]。因此, 乙型肝炎诊断、治疗、预后判断是许多人关注的问题。慢乙肝患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平与乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)和 HBV DNA 的临床相关性多见报道^[2-3], 但慢乙肝患者治疗过程中的 ALT、AST 水平变化与 HBeAg 和 HBV DNA 的临床相关性鲜见报道。作者选取 137 例慢乙肝患者治疗后血清 ALT、AST 转化

为正常水平, 在 3~6 个月后根据 HBeAg 及 HBV DNA 的阳性和阴性进行分组比较其水平的变化, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 3 月至 2010 年 8 月安徽省铜陵市人民医院感染病科门诊和住院的慢乙肝患者 137 例, 其中男 76 例, 女 61 例, 年龄 22~63 岁, 平均 38.3 岁。临床诊断为慢乙肝轻度 47 例, 中度 61 例, 重度 21 例, 早期肝硬化 8 例。临床和病理诊断按照 2000 年西安第十次全国传染病与寄生虫病和肝病学术会议修订的诊断标准, 排除甲、丙、丁、戊型肝炎病毒重叠感染。所有患者经临床治疗后血清 ALT、AST 水平正常,

根据其血清 HBV DNA、HBeAg 阳性和阴性分组。3~6 个月复查血清 ALT、AST 水平以及 HBeAg 和 HBV DNA。

1.2 试剂及仪器 血清 HBV DNA 试剂由上海科华生物技术有限公司提供,采用瑞士罗氏公司全自动荧光定量聚合酶链反应分析系统,行荧光定量聚合酶链反应检测 HBV DNA。HBeAg 临床检测采用酶联免疫吸附法检测 HBV 标志物,试剂购自北京万泰生物药业股份有限公司,血清 ALT、AST 采用日本日立 7600 型全自动生化分析仪检测血生化指标,试剂由德赛诊断系统(上海)有限公司提供。

1.3 统计学处理 将 HBV DNA(copy/mL)转化为对数,以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用 SPSS12.0 统计学软件进行数据分析。

表 1 HBeAg 阳性慢乙肝患者治疗复发前后 HBV DNA、ALT、AST 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	HBV DNA(+)			HBV DNA(-)		
	HBV DNA	ALT(U/L)	AST(U/L)	HBV DNA	ALT(U/L)	AST(U/L)
复发前	5.22±2.25	22.93±18.45	24.12±15.67	2.66±1.87	20.55±17.33	19.72±16.91
复发后	6.36±2.63 ^a	529.65±252.42 ^a	434.18±218.53 ^a	4.17±1.75 ^b	326.48±187.95 ^b	347.27±198.15 ^b

注:与复发前比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$ 。

表 2 HBeAg 阴性慢乙肝患者治疗复发前后 HBV DNA、ALT、AST 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	HBV DNA(+)			HBV DNA(-)		
	HBV DNA	ALT(U/L)	AST(U/L)	HBV DNA	ALT(U/L)	AST(U/L)
复发前	4.22±1.93	21.74±16.48	17.87±18.05	1.93±1.85	20.17±15.33	18.12±14.67
复发后	5.67±2.48 ^b	419.06±204.26 ^a	476.63±189.43 ^a	3.08±2.56	29.93±22.45	27.95±16.55

注:与复发前比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$ 。

表 3 慢乙肝患者治疗复发前、后例数比较(n)

组别	同时阳性	HBV DNA(+)	HBeAg(+)	同时阴性
复发前	46	35	8	48
复发后	35	22	5	10

注:复发前、后比较, $\chi^2=30.8546$, $P<0.05$ 。

3 讨 论

乙型肝炎是最常见的传染病之一,大多数 HBV 感染者是需要抗病毒治疗的慢性进展性肝病患者。乙型肝炎病程迁延,进一步发展为肝功能衰竭或肝硬化,甚至肝癌,它严重威胁着人们的健康。Lian^[4]将慢乙肝患者分三个状态,一种是无活性的 HBsAg 携带状态,是以 HBsAg、抗-HBe 阳性,正常的 ALT 水平以及 HBV DNA 低水平或检测不到为特征,HBeAg 可能为阳性和阴性的慢乙肝,显示 HBV 复制在携带者中被抑制;另两种情况一种是 HBeAg 阳性和 HBV DNA 更高水平,另外一种 HBeAg 阴性和 HBV DNA 阳性。因此,HBeAg 阳性和 HBV DNA 更高水平通常建议进行抗病毒治疗直到 HBeAg 和 HBV DNA 水平降低(小于 10^5 copy/mL)。此外,ALT 水平在治疗中也建议作为参考。然而,HBeAg 阴性、抗-HBe 阳性、较高水平 HBV DNA(大于 $10^4\sim 10^5$ copy/mL)的慢乙肝患者例数越来越多,尤其是亚洲和欧洲,许多患者复发并导致肝硬化和肝癌。根据适当的预测指标而需要改变治疗组合。目前 HBV 标志物模式复杂多样,HBeAg 是反映病毒复制的重要指标,但其不能量化,实时荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)的应用,使 HBV DNA 检测得到准确量化,慢乙肝患者血清 HBV DNA 含量能直接反映患者病毒血症水平,是病毒

2 结 果

2.1 HBeAg 阳性慢乙肝患者治疗复发前后 HBV DNA、ALT、AST 水平比较见表 1。

2.2 HBeAg 阴性慢乙肝患者治疗复发前后 HBV DNA、ALT、AST 水平比较见表 2。46 例 HBeAg、HBV DNA 同时阳性患者有 35 例均出现 ALT、AST 升高,复发率为 76.09%。35 例单项 HBV DNA 阳性患者有 22 例均出现 ALT、AST 升高,复发率为 62.86%。48 例患者仅有 10 例出现 ALT、AST 升高,复发率为 20.83%。

2.3 慢乙肝患者治疗复发前后例数比较见表 3。

复制和传染性的可靠指标。其检测为临床医生对乙型肝炎的诊断、治疗和预后判断提供重要依据。

本研究是根据患者血清 HBeAg 和 HBV DNA 的阳性和阴性,将 137 例 ALT、AST 水平正常的慢乙肝患者分成 HBeAg 和 HBV DNA 同时阳性组、同时阴性组,HBV DNA 阳性组和 HBeAg 阳性组,3~6 个月后分别对各组患者血清 HBV DNA、ALT、AST 水平及 ALT、AST 异常水平的例数进行比较。由表 1 可以看出,HBeAg、HBV DNA 同时阳性组,ALT、AST 复发后与复发前差异有统计学意义($P<0.01$)。8 例单项 HBeAg 阳性患者有 5 例 3 个月后出现 ALT、AST、HBV DNA 升高,前后差异有统计学意义,同时说明 HBeAg 阳性而 HBV DNA 阴性的患者临床较少见。这也表明病毒复制未被有效抑制,虽然肝功能得到短暂的控制,因为病毒的不断复制,而引起肝细胞的破坏,ALT、AST 亦随之升高。所以,Sarin 和 Kumar^[5]认为高水平 HBV DNA 和正常的 ALT 的患者,应该接受治疗,按传统的观念不需要治疗越来越受到质疑,尽管 ALT 正常,HBV DNA 高水平 and 病理肝损害认为应该治疗。游绍莉等^[6]对 135 例既往未出现过肝功能异常的 HBV 慢性感染患者进行分析,HBV DNA、HBeAg 阳性、既往肝功能一直正常的患者,一般病理损害轻微,但尚有部分患者肝脏损害较明显,说明这部分人群不是都处于免疫耐受期,监测肝功能及 HBV DNA 水平有助于免疫耐受的判断,特别是肝组织活检穿刺是指导诊治的有效办法。由表 2 可以看出,单项 HBV DNA 阳性组,ALT、AST 复发后与复发前差异有统计学意义($P<0.05$)。而 HBeAg、HBV DNA 同时阴性组,ALT、AST 复发后与复发前差异无统计学意义($P>0.05$)。HBeAg、HBV DNA 同时阴性组复发率与其(下转第 794 页)

2.2 不同季节孕妇 TORCH-IgM 检测结果 阳性率有差异,其中 TOX 和 HSV 第一、第二季度阳性率较第三、第四季度高,差异有统计学意义($P<0.05$),RUB 第二、第三季度阳性率较第一、第四季度高,差异有统计学意义($P<0.05$),CMV 阳性率各季节间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

3 讨 论

3.1 TOX 病是一种呈世界分布的人畜共患的疾病。人类主要感染途径是经口感染和先天感染,妊娠妇女感染主要与接触猫科动物有关。国内报道的孕妇 TOX 血清抗体阳性率,北京为 2.3%,上海为 3.7%,兰州为 7.8%^[2],汕头为 3.4%^[3],而本文在 8 283 例孕妇中,TOX-IgM 阳性率为 3.0%,与汕头接近,由此可说明,不同地区弓形虫的感染率存在差异,这可能与当地居民饲养宠物的习惯,以及食用生食物的习惯有关。从不同季节 TOX-IgM 检测结果看,TOX 第一、二季度的阳性率较第三、四季度高,提示春、夏季较易感染 TOX。

3.2 RUB是通过呼吸道传播,以夏、秋季多发。风疹病毒感染对胎儿的损害与感染的妊娠时间密切相关,孕早期感染后胎儿致畸率显著大于妊娠 24 周后^[4]。本文资料显示 RV-IgM 阳性率在各年度内变化不大,但从不同季节的阳性率看,第二、三季度明显高于第一、四季度,与许晓红和马树风^[1]的报道一致。这可能与夏季气候炎热,使用空调等因素易引起呼吸道感染有关。

3.3 人类对 CMV 普遍易感,阳性率随地区、经济状况的不同而呈现差异,多为潜伏感染,是围产期感染最常见的病原体,并可持续排放病毒,通过唾液、泪液、尿液、乳汁等排毒达数十年之久,一旦孕妇感染或潜伏感染因妊娠而被激活,可对胎儿造成严重后果。本研究结果显示,CMV-IgM 阳性率在各年度内变化不大,并且季节间也不存在差异,在预防中应引起重视。

3.4 HSV是一种 DNA 病毒,分为 I、II 两种类型。HSV 是通过性传播的病原体,主要传染源是生殖器疱疹患者和无症状的病毒携带者^[5]。孕妇 HSV 传播给胎儿以经产道感染最为常见,占 80%以上。经产道感染的新生儿病死率高达 70%以

上,幸存者多数遗留中枢神经系统后遗症^[6]。本研究结果显示,HSV-IgM 阳性率在各年度内变化不大,但从不同季节的阳性率看,第一、二季度明显高于第三、四季度,提示春、夏季要加强预防感染。

综上所述,番禺地区 TORCH 感染率与国内报道不一,且在不同季节中感染率也有部分不一致。相信 TORCH 感染率存在地区间差异,并且在不同季节中感染率也有不同。由于目前对 TORCH 病原体感染的治疗还没有统一的方法,因而提倡以预防为主^[7]。因此,孕妇 TORCH 感染的筛查对优生优育意义重大,建议在妇女妊娠前进行 TORCH 感染筛查,重视高发病原体感染的预防,计划受孕,以提高生育质量。

参考文献

[1] 许晓红,马树风. 合肥地区孕妇 TORCH 感染检测分析[J]. 疾病控制杂志,2005,9(4):355.
[2] 许慧,倪安平,崔京涛,等. 我国 12 个城市和地区孕妇弓形虫感染血清流行病学调查[J]. 中华检验医学杂志,2009,32(8):934-936.
[3] 林楚怀,陈惜贞,吴文丹,等. 汕尾地区妊娠妇女 TORCH 感染调查分析[J]. 中国初级卫生保健,2009,23(5):46-47.
[4] 晓小敏,范炜,汤小湄. TORCH 感染的产前诊断与处理[J]. 新医学,2009,40(3):153.
[5] Gerber S,Hohlfeld P. Screening for infection diseases[J]. Child Nerv Syst,2003,(8):429-432.
[6] 崔满华. 妇产科感染性疾病规范诊疗手册[M]. 北京:人民军医出版社,2007:164-165.
[7] 张秀贞,刘学亮,刘洋. 正常育龄妇女 TORCH 感染的检测分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(8):768.

(收稿日期:2011-09-15)

(上接第 792 页)

他各组差异有统计学意义($P<0.05$)。所以,HBV DNA 很好抑制、ALT 正常和 HBeAg 阳性患者血清学阴转将更可能有病理学的改善。同样,HBeAg 阴性同时有 HBV DNA 很好抑制、ALT 正常显示更高的病理学改善^[1]。这也进一步说明,检测 HBV DNA 水平已经变成鉴别高水平病毒复制患者的重要工具,这有助于抗病毒治疗中监测患者的治疗效果和对抗病毒治疗成功与否的预测^[7]。

因此,血清 HBeAg 和 HBV DNA 的检测对慢乙肝患者诊断、治疗、预后判断有重要的作用,提示慢乙肝患者治疗过程中 HBeAg 阴转和 HBV DNA 不能检出,其复发率较低。

参考文献

[1] Lai L,Hui C,Leung N,et al. Pegylated interferon alpha-2a(40 kDa)in the treatment of chronic hepatitis B[J]. Int J Nanomedicine,2006,1(3):255-262.
[2] 姚维敏,谢春生. 90 例慢性乙肝患者 ALT、HBVDNA 水平与肝脏病理的关系[J]. 中国民族民间医药,2010,19

(11):143-144.
[3] 程渝,郭运芬. 乙肝病毒不同血清标志物 ALT 中与 HBV-DNA 载量临床意义[J]. 西部医学,2010,8(5):911-912.
[4] Lian M,Zhou X,Wei L,et al. Serum levels of preS antigen (HBpreSAg) in chronic hepatitis B virus infected patients[J]. Virol J,2007,4(1):93.
[5] Sarin SK,Kumar M. Should chronic HBV infected patients with normal ALT treated;debate[J]. Hepatol Int,2008,2(2):179-184.
[6] 游绍莉,邢汉前,刘鸿凌,等. HBV 慢性感染者免疫耐受相关临床与病理探讨[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2007,21(4):374-376.
[7] Kaleli I,Demir M,Cevahir N,et al. Serum neopterin levels in patients with replicative and nonreplicative HBV carriers[J]. BMC Infect Dis,2006,6(2):157.

(收稿日期:2011-09-27)