

慢性乙肝患者 HBeAg 和 HBV-DNA 载量与 ALT 水平相关性探讨

方健源,高 慧,陈炳权,简梦华(广州市番禺区中心医院检验科 511400)

【摘要】 目的 探讨慢性乙肝患者血清中乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)和乙型肝炎病毒 DNA (HBV-DNA)载量与丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平之间的关系,为临床诊治提供参考。**方法** 收集 380 例慢性乙肝患者标本采用 ELISA 法进行 HBeAg 检测,血清 HBV-DNA 定量采用实时荧光定量 PCR 法,ALT 采用全自动生化法。**结果** I 组与 II 组 HBeAg 阳性率差异无统计学意义($P=0.052$)。I、II 组分别与 III 组比较,HBeAg 阳性率差异均有统计学意义($P<0.01$)。HBV-DNA 载量与 ALT 水平存在一定的关联($P=0.000$),等级相关系数为 0.398。**结论** 慢性乙肝患者不能单靠某项检验指标来判断是否进行抗病毒治疗,在决定是否需抗病毒治疗时,需联合、动态检测这些指标。

【关键词】 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒 DNA; 乙型肝炎 e 抗原; 丙氨酸氨基转移酶
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.05.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)05-0538-02

Correlation research between serum HBeAg and HBV-DNA with ALT level in patients with chronic type B hepatitis
FANG Jian-yuan,GAO Hui,CHEN Bing-quan,JIAN Meng-hua (Department of Laboratory,Panyu District Central Hospital,Guangzhou,Guangdong 511400,China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum HBeAg and HBV-DNA with the ALT level in order to provide reference for clinical diagnosis. **Methods** 380 cases of chronic type B hepatitis were collected. Serum HBeAg was detected by using ELISA method,HBV-DNA was quantitated by the real time discrimination assay and fluorescence quantitative PCR assay and ALT was detected by the fully automatic biochemistry assay. **Results** There was no statistical difference between the group I and II ($P=0.052$). Comparing the group III with the group I and II respectively,there was statistical difference in the HBeAg positive rate($P<0.01$). The HBV-DNA and the ALT level had certain relationship($P=0.000$),the Spearman correlation parameter was 0.398. **Conclusion** The patients with chronic type B hepatitis cannot be estimated by only one test index before antiviral treatment,these test indexes need to be jointly and dynamically detected in order to determine whether adopting antiviral therapy.

【Key words】 chronic type B hepatitis; HBV-DNA; type B hepatitis e antigen; ALT

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)感染所致。世界卫生组织(WHO)估计,本病每年造成 100 万人死亡^[1]。目前我国现状慢性乙肝患者多以血清感染标记物来判定。荧光定量 PCR 法的应用得以对 HBV 的复制进行相对的量化,有利于临床对 HBV 感染的诊断、治疗方案的选择及疗效的判断。ALT 是肝功能的主要观察指标,可以反映病毒感染对肝细胞的损害程度。为探讨慢性乙肝患者血清学标志物 HBeAg 与乙肝病毒复制、肝功能损害的关系,作者对番禺区中心医院 380 例慢性乙肝患者乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒-DNA (HBV-DNA)载量与丙氨酸氨基转移酶(ALT)结果进行分析比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集番禺区中心医院 2011 年 1~12 月 380 例慢性乙肝患者血清标本。慢性乙肝诊断符合 2005 年制定的《慢性乙型肝炎防治指南》,排除合并 HAV、HCV、HDV、HEV 感染。按照 HBV-DNA 载量的高低分组分为 3 个组,I 组: $<5\times 10^2$ copy/mL;II 组: $5\times 10^2\sim 5\times 10^5$ copy/mL;III 组: $>10^5$ copy/mL。按照 ALT 水平升高程度分为 A 组 ALT ≤ 120 U/L、B 组 $120<ALT<400$ U/L、C 组 ALT ≥ 400 U/L 3 个组。

1.2 仪器与方法

1.2.1 HBV-DNA 分析检测仪器是厦门安普利公司的 GENELIGHT 9800 型实时跟踪荧光 PCR 仪,试剂是选用深圳匹基公司生产的 HBV 核酸扩增(PCR)检测试剂盒。阳性判

断标准: $>5\times 10^2$ copy/mL。

1.2.2 ALT 检测仪器为 Olympus AU 5421 生化分析仪,试剂采用上海复星长征医学科学有限公司 ALT 试剂盒。

1.2.3 HBeAg 检测仪器为辉煌之星全自动酶免分析仪,试剂为上海科华生物股份有限公司 HBeAg 检测试剂盒。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件对数据进行分析,计数资料以百分率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 380 例慢性乙肝患者 HBV-DNA 载量与 HBeAg 关系见表 1。经 χ^2 检验,I 组与 II 组 HBeAg 阳性率差异无统计学意义($P=0.052$)。I、II 组分别与 III 组比较,HBeAg 阳性率差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 380 例慢性乙肝患者 HBV-DNA 载量与 HBeAg 关系[n(%)]

HBV-DNA 载量分组	HBeAg		合计
	阳性	阴性	
I 组	4(1.1)	40(10.5)	44(11.6)
II 组	34(8.9)	114(30.0)	148(38.9)
III 组	138(36.3)	50(13.2)	188(49.5)
合计	176(46.3)	204(53.7)	380(100)

2.2 380 例慢性乙肝患者 ALT 水平与 HBV-DNA 载量关系见表 2。经 χ^2 检验, $\chi^2=71.462, P=0.000$, 等级相关系数为 0.398, 表明 HBV-DNA 载量与 ALT 水平存在一定的关联。

表 2 380 例慢性乙肝患者 ALT 水平与 HBV-DNA 载量关系[n(%)]

ALT 水平 分组	HBV-DNA 载量分组			合计
	I 组	II 组	III 组	
A 组	40(10.5)	132(34.7)	96(25.3)	268(70.5)
B 组	3(0.8)	6(1.6)	65(17.1)	74(19.5)
C 组	1(0.3)	10(2.6)	27(7.1)	38(10.0)
合计	44(11.6)	148(38.9)	188(49.5)	380(100.0)

3 讨 论

HBeAg 是乙型肝炎病毒中含有的一种可溶性蛋白, 是乙型肝炎病毒在体内复制的标志之一。HBV-DNA 可真实反映体内乙型肝炎病毒感染情况、复制程度及病程变化。通过统计分析 380 例慢性乙肝患者在不同 HBV-DNA 载量分组中 HBeAg 阳性率情况, 作者发现 HBeAg 阳性多集中在高病毒复制组中, HBeAg 阴性多集中在低病毒复制组中。因此可以认为 HBeAg 抗原表达与 HBV-DNA 复制高低存在一定的关系。本研究中有 4 例 HBV-DNA 载量低于 5×10^2 copy/mL 同时 HBeAg 表达阳性的标本, 占 1.1%(4/380), 原因可能为 HBV 存在球形颗粒、管型颗粒和完整颗粒(Dane)3 种形式。Dane 颗粒中含 HBV-DNA, 而球形、管型颗粒不含 DNA, 无论何种形式的 HBV, 只要其达到一定浓度即可被 ELISA 检测出, 而只有当 Dane 颗粒存在时 HBV-DNA 才能出现阳性结果^[2]。另外不排除某些患者由于处在药物治疗中而呈阴性。

在 204 例 HBeAg 阴性患者中有 154 例 HBV-DNA 载量小于 10^5 copy/mL, 这部分患者 HBV 复制水平较低, 可能与患者体内 CD4⁺ T 淋巴细胞高表达, 具有较强免疫力有关^[3]。在 204 例 HBeAg 阴性标本中有 50 例 HBV-DNA 载量超过 10^5 copy/mL, 有研究指出 HBV 的前 C 基因区(BCP)双重突变与 HBeAg 转阴后的病毒复制有关, 而且其变异可以导致病毒复制的增加^[4-5], 这就解释了部分 HBeAg 阴性患者体内病毒仍存在 HBV-DNA 的高度复制。HBeAg 检测用来反映 HBV-DNA 复制水平存在一定的局限性, HBV-DNA 定量检测是反映 HBV 复制和判断抗病毒治疗效果的最直接、可靠的指标, 两种检测方法相结合更能够反映患者 HBV 感染情况, 二者具有互补性^[6]。

ALT 主要存在于肝细胞质中, 对肝损害极为敏感, 在肝实质细胞大量损伤时, 肝细胞膜通透性增加, ALT 可显著升高,

其水平可反映肝损伤程度。在 ALT 中、重度升高组 B 组和 C 组中, 随着 HBV-DNA 载量增加, 患者例数不断增加。经统计分析, 可认为 HBV-DNA 载量与 ALT 水平存在一定的关联。有资料报道, 血清 HBV-DNA 水平上升, ALT 活性增加, IgM 类抗-HBc 滴度增高^[7], 也有资料显示, HBV-DNA 水平与肝功能状态具有一定的内在联系^[8]。可能的原因为机体清除乙肝病毒的同时启动了宿主针对 HBV 的免疫应答, 造成肝细胞损伤。

综上所述, 慢性乙肝感染患者不能单靠某项检验指标来判断是否进行抗病毒治疗。单靠 HBeAg 阳性与否、HBV-DNA 是否复制、ALT 是否异常都不能客观说明患者病情的严重程度。临床医生在决定是否需抗病毒治疗时, 需联合、动态检测这些指标。

参考文献

[1] Davey S. State of the World's vaccines and immunization [M]. Geneva: World Health Organization, 1996:76.

[2] 张健, 李宇, 吕维红, 等. HBV-DNA 定量测定对乙肝五项的评价意义[J]. 中华医学杂志, 2001, 25(1):15-17.

[3] Vassilopoulos D, Rapti I, Nikolaou M, et al. Cellular immune responses in hepatitis B virus e antigen negative chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2008, 15(11):817-826.

[4] Pang A, Yuen MF, Yuan HJ, et al. Real-time quantification of hepatitis B virus core-promoter and pre-core mutants during hepatitis E antigen seroconversion [J]. J Hepatol, 2004, 40(6):1008-1017.

[5] Pan X, Huang H, Du W, et al. The association of HBV core promoter double mutations(A1762T and G1764A) with viral load differs between HBeAg positive and anti-HBe positive individuals: a longitudinal analysis [J]. J Hepatol, 2009, 51(2):411-412.

[6] 吴殿磊, 徐光华, 冯继红, 等. 二十岁以下慢性 HBV 感染者 HBV-DNA 与 HBeAg 的定量关系[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(8):909-912.

[7] 缪晓辉, 孔宪涛. HBV 基因定量分析技术的应用价值存在问题及展望[J]. 肝脏, 1999, 4(3):172-174.

[8] 雷建华, 杨旭, 贺兴鄂, 等. 乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 水平与肝功能关系分析[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 5(10):1583-1585.

(收稿日期:2012-08-13 修回日期:2012-12-05)

(上接第 537 页)

level of serum secretory IgA of patients with IgA nephropathy is elevated and associated with pathological phenotypes [J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(1): 207-212.

[8] Fayad A, Robaina SJ, Calvo Abeucci M, et al. Immunoglobulin A nephropathy: clinical practice guidelines[J]. Medicina(B Aires), 2011, 71(Suppl 2):1-26.

[9] 叶珍, 汪丽珍, 王昱, 等. 血清 IgA/C3 比值在 IgA 肾病诊断及预后的意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(4):329-330.

[10] 付沙, 徐安平, 李劲高. 血清 IgA 及 IgA/C3 比值用于 IgA 肾病的诊断价值[J]. 新医学, 2010, 41(10):658-661.

(收稿日期:2012-07-22 修回日期:2012-11-05)