

# HBeAg阴性和阳性慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA水平与肝组织炎症的关系

李仕周, 蒋永芳

李仕周, 湖南省郴州市第一人民医院消化内科 湖南省郴州市 423000

蒋永芳, 中南大学湘雅二医院肝病研究中心 湖南省长沙市 410011

通讯作者: 李仕周, 423000, 湖南省郴州市, 湖南省郴州市第一人民医院消化内科. bill-jdf@263.net

收稿日期: 2006-09-11 接受日期: 2006-09-25

## Relationship between liver pathologic histology and levels of serum hepatitis B virus DNA in patients with HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B

Shi-Zhou Li, Yong-Fang Jiang

Shi-Zhou Li, Department of Internal Medicine, the First People's Hospital of Chenzhou City, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Yong-Fang Jiang, Center for Liver Disease, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan Province, China

Correspondence to: Shi-Zhou Li, Department of Internal Medicine, the First People's Hospital of Chenzhou City, Chenzhou 423000, Hunan Province, China. bill-jdf@263.net  
Received: 2006-09-11 Accepted: 2006-09-25

### Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between serum hepatitis B virus (HBV) DNA levels and the inflammatory degrees of liver tissues in patients with HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B.

**METHODS:** HBV DNA level was assayed by fluorescent quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR) in 331 patients (230 HBeAg positive and 101 HBeAg negative). Liver biopsy was performed and the grading and staging of liver tissues were routinely obtained.

**RESULTS:** There was not obvious correlation between serum HBV DNA level and the grading and staging of liver tissues in 331 patients with chronic hepatitis B. Of the 101 patients with negative HBeAg, 31 cases were with more than

$10^8$  copies/L HBV DNA, and there was significant correlation between HBV DNA level and the grading of tissues ( $r = 0.271, P < 0.005$ ). A significant inverse correlation was demonstrated between HBV DNA level and hepatitis activity in the 230 patients with positive HBeAg ( $r = -0.659, P < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** The serum level of HBV DNA can help to assess the degrees of hepatitis activity in patients with negative HBeAg. In HBeAg-positive patients, the serum level of HBV DNA is negatively correlate with hepatic activity index.

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Liver pathologic histology; HBV DNA

Li SZ, Jiang YF. Relationship between liver pathologic histology and levels of serum hepatitis B virus DNA in patients with HBeAg-positive and -negative chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(33):3241-3244

### 摘要

**目的:** 探讨HBeAg阴性和HBeAg阳性慢性乙型肝炎(CHB) HBV DNA水平和肝组织炎症损害的关系。

**方法:** 采用荧光定量聚合酶链反应分别对331例CHB(101例HBeAg阴性和230例HBeAg阳性)患者进行血清HBV DNA定量检测和肝组织活检病理炎症分级, 对比分析结果。

**结果:** 331例CHB患者血清HBV DNA水平与肝组织炎症活动度及肝纤维化程度之间无明显相关性; 101例HBeAg阴性CHB患者中31例(31%)血清HBV DNA $>10^8$  copies/L, 随着G1-G4肝组织炎症损害级别的增高其所占例数也相应增高。HBV DNA水平与肝组织炎症病理分级的相关性有显著意义( $r = 0.271, P < 0.005$ ); 在230例HBeAg阳性的患者中, 血清HBV DNA水平与肝组织炎症呈明显的负相关( $r = -0.659, P < 0.001$ )。

**结论:** 血清HBV DNA水平可作为判断HBeAg

### ■背景资料

诊断肝组织炎症活动度的金标准是肝组织病理学检查, 同时判断肝病治疗疗效高低的金标准也是肝组织学的改善。由于肝活检为有创性检查, 并有一定的并发症和禁忌症, 不便于反复进行, 使其推广与应用受到限制, 所以人们不断寻找无创性诊断方法来判断肝组织炎症活动度。

### ■应用要点

本文分析HBV DNA水平与肝组织炎症分级及纤维化分期的关系。在CHB患者血清HBV DNA水平与肝组织炎症及纤维化无明显相关性。但在HBeAg阳性的患者中,HBV DNA水平与肝组织炎症呈负相关;而在HBeAg阴性乙肝患者中肝细胞损伤程度与乙肝病毒复制程度具有正相关性。因此对HBeAg阴性而血清HBV DNA水平较高的CHB患者,应意识到其肝组织炎症可能处于活动状态,需做进一步检查,对症治疗,避免发生更严重的肝脏损害来判断肝组织炎症活动度。

阴性CHB患者肝组织炎症损害程度的指标,在HBeAg阳性的患者中,血清HBV DNA水平与肝组织炎症呈负相关。

**关键词:** 乙型肝炎, HBV DNA, 肝组织炎症

李仕周, 蒋永芳. HBeAg阴性和阳性慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA水平与肝组织炎症的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(33):3241-3244

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3241.asp>

## 0 引言

为了探讨HBeAg阴性和HBeAg阳性慢性乙型肝炎(HBV)血清HBV DNA水平与肝组织病理的关系,我们对331例慢性乙型肝炎(CHB)患者(其中101例HBeAg阴性和230例HBeAg阳性)进行了肝穿活检病理检查进行病理炎症分级,并进行HBV DNA检测,从而对比分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 2004-01/2006-02我院以及中南大学湘雅二医院肝病科门诊和住院的CHB患者331例,根据2000年西安全国传染病与寄生虫病和肝病学会学术会议修订的诊断标准<sup>[1]</sup>,慢性肝炎临床上分为:(1)轻度:临床症状、体征轻微或缺如,肝功能指标仅1或2项轻微异常;(2)中度:症状、体征、实验室检查居于轻度和重度之间;(3)重度:有明显或持续的肝炎症状,如乏力、纳差、腹胀、尿黄、便溏等,伴有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、脾大并排除其他原因,且无门静脉高压者。实验室检查血清谷丙转氨酶(ALT)和/或谷草转氨酶(AST)反复或持续升高,白蛋白降低或A/G比值异常,丙种球蛋白明显升高。除前述条件外,凡白蛋白32 g/L,胆红素>5倍正常值上限,凝血酶原活动度60%-40%,胆碱酯酶41 675 nkat,四项检查中有一项达上述程度者即可诊断为重度慢性肝炎。其中轻度107例,中度138例,重度86例。男289例,女42例,年龄12-59岁。全部病例均为HBV单纯感染,其中HBeAg阳性230例,HBeAg阴性101例,排除合并其他肝炎病毒感染,入院前均未接受过抗病毒治疗。

**1.2 方法** 所有患者均用Menghini法,以16 G肝穿针进行肝活检,标本用40 g/L的福尔马林固定,石蜡包埋,连续切片,分别做HE染色和嗜银网状纤维染色,由两位病理医师阅片进行肝组织病理学炎症分级、纤维化分期。肝活检当天采血用HBV核酸扩增PCR荧光定量检测试剂盒(中山

大学达安基因股份有限公司)在GeneAmp 5700 Sequence Detector仪上进行HBV DNA定量检测,HBV DNA定量(copies/L)≤10<sup>6</sup>为阴性,10<sup>7</sup>-10<sup>8</sup>为少量病毒复制,10<sup>9</sup>-10<sup>10</sup>为中量病毒复制,≥10<sup>11</sup>为大量病毒复制。

**统计学处理** 计量资料数据以mean±SD表示,显著性检验采用方差分析和相关检验及等级相关检验。以上均用SPSS 13.0统计学软件进行处理。

## 2 结果

**2.1 HBV DNA定量检测** 炎症活动度分为0-4 G,纤维化程度分为0-4 S,331例CHB患者血清HBV DNA定量与肝组织炎症活动度各分级之间经等级相关检验 $r_G = 0.372(P>0.05)$ ,纤维化各分期经等级相关检验 $r_S = 0.543(P>0.05)$ ,提示血清HBV DNA与肝组织炎症活动度及肝纤维化程度之间无明显相关性(表1)。

**2.2 HBeAg阴性** 101例HBeAg阴性CHB患者中31例(31%)血清HBV DNA>10<sup>8</sup> copies/L,G1-G4级肝组织炎症患者中分别有7%(2/29),24%(7/25),57%(17/30)和30%(5/11)的病例血清HBV DNA的定量>10<sup>8</sup> copies/L,肝组织炎症程度各级之间血清HBV DNA水平有显著差异( $\chi^2 = 23.27, P<0.01$ );而肝组织炎症程度各级之间经相关分析血清HBV DNA水平与肝组织炎症级别呈明显的正相关( $r = 0.271, P<0.005$ )。提示随肝组织炎症级别的增高,HBV DNA定量值逐渐升高(表2)。

**2.3 HBeAg阳性** 230例HBeAg阳性CHB患者血清HBV DNA定量水平与肝组织炎症程度各级之间经相关分析血清HBV DNA水平与肝组织炎症级别呈明显的负相关( $r = -0.659, P<0.001$ )。提示随肝组织炎症级别的增高,HBV DNA定量值逐渐下降(表3)。

## 3 讨论

CHB病毒感染治疗的关键是抗病毒治疗,而抗病毒治疗疗效与肝组织炎症活动度和病毒载量等有直接的关系。诊断肝组织炎症活动度的金标准是肝组织病理学检查,同时判断肝病治疗疗效高低的金标准也是肝组织学的改善。由于肝活检为有创性检查,并有一定的并发症和禁忌症,不便于反复进行,使其推广与应用受到限制,所以人们不断寻找无创性诊断方法来判断肝组织炎症活动度。血清HBV DNA是乙肝病毒

表 1 血清HBV DNA定量与肝组织炎症及肝纤维化程度关系

HBV DNA 定量(copies/L)	n	肝组织炎症活动度				肝组织纤维化程度			
		G0-1	G2	G3	G4	S0-1	S2	S3	S4
<10 <sup>6</sup>	13	8	1	3	1	6	5	1	1
10 <sup>6</sup> -10 <sup>8</sup>	83	23	29	17	14	30	21	18	14
10 <sup>9</sup> -10 <sup>10</sup>	197	34	59	68	36	48	78	44	27
10 <sup>11</sup>	38	19	11	7	1	21	10	6	1
合计	331	84	100	95	52	105	114	69	43

复制的最可靠指标, 其存在表示血液的传染性较强, 病毒复制活跃. HBV复制也可以刺激机体产生免疫反应, 使病变程度加重. 血清HBV DNA含量高, 常伴有明显的肝脏炎症坏死和转氨酶的升高<sup>[2-3]</sup>, 且经抗病毒治疗后, HBV DNA下降与肝脏炎症的恢复<sup>[4]</sup>及纤维化指标的恢复<sup>[5]</sup>均有相关性, 而HBeAg阴性则为病毒复制低下, HBV DNA含量低, 肝组织炎症趋于静止. 但近年来发现部分CHB患者表现为HBeAg阴性但病毒复制活跃, 肝脏炎症改变明显, 国内已有较多学者从不同的角度探讨过HBV DNA水平和CHB之间的关系<sup>[6]</sup>, 但HBV DNA定量水平不能反应肝组织病理学炎症分级, 我们对331例慢性乙肝患者HBV DNA定量与肝组织学检查进行对比分析, 证实血清HBV DNA水平与肝组织炎症及纤维化无明显相关性, 与前面的研究<sup>[7-8]</sup>相一致. 但侧重探讨HBeAg阴性和HBeAg阳性CHB血清HBV DNA水平与肝组织炎症之间关系的文章较少.

进一步分析结果显示, 101例HBeAg阴性的CHB患者中有31例(31%)血清HBV DNA>10<sup>8</sup> copies/L, 经统计学分析肝组织炎症损害程度和血清HBV DNA水平呈正相关, 血清HBV DNA水平愈高肝组织炎症损害愈重, 与唐跃华 *et al*<sup>[9]</sup>和Manesis *et al*<sup>[10]</sup>的研究一致. HBeAg阴性的慢性HBV感染者临床可以表现为无症状携带、无活动性肝病和HBV基因突变导致的肝组织病变不断进展最终发展到肝硬化和肝癌. 近年来肝病学者将病毒复制活跃, 肝脏有明显炎症改变的患者称为HBeAg阴性CHB, 已有的研究证明, HBeAg阴性CHB的产生主要与HBV基因突变有关, 最常见的基因突变是前C区1896位核苷酸由G突变为A, 即使第28位密码子由原来的TGG突变为TAG, 后者是翻译的终止密码子, 导致前C区的蛋白翻译停止, HBeAg不能产生, 当前C区终止突变合并C区突变时导致病情加重和病毒DNA复制增加. HBeAg阴性CHB表现为潜在严

表 2 HBeAg阴性CHB患者血清HBV DNA与肝组织炎症程度的关系

炎症 分级	n	HBV DNA (copies/L)			
		≤10 <sup>6</sup> (%)	10 <sup>7</sup> -10 <sup>8</sup> (%)	10 <sup>9</sup> -10 <sup>10</sup> (%)	≥10 <sup>11</sup> (%)
G1	29	16(55)	11(38)	2(7)	0(0)
G2	25	7(28)	11(44)	6(24)	1(4)
G3	30	6(20)	7(23)	17(57)	0(0)
G4	17	6(35)	6(35)	5(30)	0(0)

表 3 HBeAg阳性肝炎患者血清HBV DNA水平与肝组织炎症的关系(mean ± SD)

分级	n	HBV DNA定量(copies/L)
G1	54	1.07 ± 2.90 (× 10 <sup>12</sup> )
G2	68	3.30 ± 16.70 (× 10 <sup>11</sup> )
G3	69	8.06 ± 22.87 (× 10 <sup>10</sup> )
G4	39	4.31 ± 15.90 (× 10 <sup>10</sup> )

重而进展型肝病, 持续发展可形成肝硬化或发展为肝癌, 是抗HBV治疗所面对的真正挑战. 我们对230例HBeAg阳性的慢性乙肝患者分析发现, HBV DNA水平与肝组织炎症呈明显的负相关, 与唐跃华 *et al*<sup>[9]</sup>的报道不一致, 他们的研究发现, HBeAg阳性的CHB患者HBV DNA水平与肝组织炎症没有相关性; 而与Cho *et al*<sup>[11]</sup>和Heo *et al*<sup>[12]</sup>均报道一致, 在HBeAg阳性的CHB患者随肝组织炎症级别的增高, HBV DNA定量值逐渐下降. 在HBeAg阳性的CHB患者血清HBV DNA水平与肝组织炎症的确切相互关系有待以后积累更多的病例后进行进一步研究.

研究证实, CHB患者血清HBV DNA水平与肝组织炎症及纤维化无明显相关性. 但在HBeAg阳性的患者中, HBV DNA水平与肝组织炎症呈负相关, 提示较低病毒载量的HBeAg阳性CHB患者可能有较高的炎症级别, 用以指导临床治疗. 而在HBeAg阴性乙肝患者中肝细胞

损伤程度与乙肝病毒复制程度具有正相关性。因此对HBeAg阴性而血清HBV DNA水平较高的CHB患者,应意识到其肝组织炎症可能处于活动状态,需做进一步检查,对症治疗,避免发生更严重的肝脏损害。

#### 4 参考文献

- 1 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. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
- 2 Park JH, Park CK, Kim ES, Park SY, Jo CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YW. The diagnostic value of serum hyaluronic acid, 7S domain of type IV collagen and AST/ALT ratio as markers of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and cirrhosis patients. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003; 9: 79-88
- 3 韩学吉, 许顺姬, 崔鹤松. HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者血清HBV-DNA和ALT的关系. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2809-2810
- 4 Kurihara T, Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kawai S, Saisho H. Effect of lamivudine in HBeAg-positive chronic hepatitis B: discordant effect on HBeAg and HBV DNA according to pretreatment ALT level. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3346-50
- 5 韩群英, 刘正稳, 张妮, 朱凤群. 拉米夫定对慢性乙型肝炎患者血清透明质酸水平的影响. 世界华人消化杂志 2005; 13: 1045-1047
- 6 Tang RX, Gao FG, Zeng LY, Wang YW, Wang YL. Detection of HBV DNA and its existence status in liver tissues and peripheral blood lymphocytes from chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 359-361
- 7 姜湘宁, 王功遂, 尹建军. 慢性乙型肝炎患者血清HBeAg和HBV DNA水平与肝组织病理关系的探讨. 实用肝脏病杂志 2004; 7: 86-88
- 8 朱雄鹰, 湛翠蓉, 娄国强. 慢性乙型肝炎的临床、血清HBV-DNA与病理分度的关系. 浙江实用医学 2004; 9: 88-89
- 9 唐跃华, 谢健敏, 梁玉全, 刘建辉. 慢性乙型肝炎患者血清HBeAg、HBV DNA与肝组织炎症关系的探讨. 中华传染病杂志 2005; 23: 338-342
- 10 Manesis EK, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Serum HBV-DNA levels in inactive hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology* 2002; 122: 2092-2093
- 11 Cho SC, Lee SH, Shinn JJ, Han SH, Roh BJ, Sohn JH, Lee DH, Kee CS. HBV DNA levels, aminotransferase and histological activity in young male patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2002; 8: 44-51
- 12 Heo JH, Heo J, Kwon DS, Moon JH, Kim GH, Kang DH, Song GA, Cho M, Yang US. Relationship between serum HBV DNA levels and liver histology in chronic hepatitis B. *Korean J Gastroenterol* 2003; 42: 220-225

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 中国学术期刊综合引证报告(2006)

本刊讯 根据《中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)》2005年6182种统计刊源析出的214万条中国期刊引文数据库及CNKI“中国期刊网”中心网站2005-01/12全文下载记录(1.5亿篇次)的大样本数据统计分析得到:世界华人消化杂志[标准刊号: ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R; 类目名称: 医药科学\临床医学\呼吸及消化系统疾病(YK5.2.3)]总被引频次为2471, 影响因子为0.661, 5年影响因子为0.644, 即年指标为0.079, 他引总引比为0.73, 被引期刊数为491, 被引半衰期为4.6, 2005载文量为768, 基金论文比为0.44, Web即年下载率为0.6. [中国学术期刊(光盘版)电子杂志社; 中国科学文献计量评价研究中心].