

慢性乙肝患者血清 HBV DNA 与 HBeAg 定量及 ALT 水平的相关性分析及临床意义

黎 莉, 贺超奇, 刘 军 (浙江省杭州市萧山区第一人民医院 311200)

【摘要】 目的 研究慢性乙型肝炎(CHB)患者血清乙型肝炎病毒(HBV)DNA 含量与 HBeAg 定量及丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平的相关性及其对 CHB 患者诊断、预后的意义。方法 采用实时荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)、化学发光法(CLIA)及酶法分别测定 1 288 例 CHB 患者血清 HBV DNA、HBeAg 含量及 ALT 水平。结果 1 288 例 HBV 患者中 HBeAg 阳性组和阴性组 HBV DNA 检出率分别为 75.3% 和 24.8%; 不同载量 HBV DNA 组, HBeAg 量相差显著, HBV DNA 载量高, HBeAg 量也高; ALT 异常率在 HBeAg 阳性组的不同 HBV DNA 载量组中差异无统计学意义($P > 0.05$), 在 HBeAg 阴性组中随 HBV DNA 载量级增大而增大, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 HBV DNA 载量与 HBeAg 量之间有显著相关性, HBeAg 阳性组的 HBV DNA 阳性率及含量进一步证实了 HBeAg 确实是反映 HBV 复制活跃的一个可靠指标, HBeAg 阴性时大多病毒复制减弱, 但有少数 HBV DNA 载量为高拷贝时, 其肝损伤程度与 HBV DNA 呈正相关。同时检测 HBV DNA、HBeAg 量及 ALT 水平对乙肝患者 HBV 感染、复制、传染性的判断, 治疗方案的选择和疗效判断有一定的指导意义。

【关键词】 慢性乙型肝炎; DNA, 病毒; 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎病毒 e 抗原; 丙氨酸氨基转移酶

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.07.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)07-0779-02

Correlation analysis between hepatitis B virus DNA with HBeAg and ALT and its clinical significance LI Li, HE Chaoqi, LIU Jun (Xiaoshan District First People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 311200, China)

【Abstract】 Objective To study the correlation between serum HBV DNA with e antigen-related quantitation and ALT levels in the patients with chronic hepatitis B(CHB) and its influence on diagnosis and prognosis. **Methods**

The quantitative measurements of serum HBV DNA (with FQ-PCR) and HBeAg (with CLIA) were performed and ELISA was used for ALT detection in 1288 patients with CHB. **Results** Among the 1288 patients, the detection rates of HBV DNA in HBeAg positive and HBeAg negative patients were 75.3% and 24.8% respectively. The HBeAg quantity was significantly different in different HBV DNA loading groups; higher HBV DNA loading was associated with higher HBeAg quantity. The abnormal rate of ALT in HBeAg (+) group containing different HBV DNA had no difference in the magnitude ($P > 0.05$), in HBeAg (-) group with HBV DNA contained in the order of the increase ($P < 0.01$). **Conclusion** The high positive rate and contents of HBV DNA in HBeAg positive patients further confirm that HBeAg is a reliable indicator for active HBV replication. The level of hepatocellular damage of HBV with HBeAg positive patients in serum is not correlated to the activity of virus reproduction, but the level of hepatocellular damage of HBV with HBeAg negative patients is positively correlated to the load quantity of HBV. Combined detection of HBV DNA, ALT and HBeAg could be clinically most desirable.

【Key words】 chronic hepatitis B; DNA, virus; hepatitis B virus; HBeAg; ALT

乙型肝炎病毒(HBV)感染主要在非洲和亚洲国家流行, 我国属高地方性流行地^[1]。研究发现, HBV 感染者中约 10% 可导致慢性携带状态, 相当一部分 HBV 携带者可发展成慢性活动性肝炎, 往往对肝细胞造成损害, 使血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高, 需进行抗病毒治疗^[2]。临床上常用 HBV DNA 定量、HBeAg 及血清 ALT 检测结果对其进行诊断及评价^[3-4]。

本研究通过实时荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)、化学发光法(CLIA)分别检测 HBV DNA 和 HBeAg 含量, 同时检测肝功能标志物 ALT 水平, 探讨 HBV DNA 与 HBeAg、ALT 之间的相关性, 为乙肝的诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 8 月至 2010 年 8 月本院门诊慢性 HBV 感染者 1 288 例, 年龄(35.7 ± 12.2)岁, 所有患者无合并其他肝炎病毒感染, 诊断符合 2005 年 12 月北京公布的《乙型肝炎防治指南》中的诊断标准。

1.2 试剂与仪器 HBV DNA 定量检测采用美国 ABI 公司

ABI Prism 7000 荧光定量 PCR 仪, 试剂盒由浙江夸克生物科技有限公司提供; HBeAg 定量检测采用 ARChitect i2000SR 化学发光免疫分析系统, 试剂盒由美国雅培生物技术有限公司提供; ALT 测定采用 Beck-man LX20 全自动生化仪, 操作严格按试剂说明书进行。

1.3 方法 取患者空腹血, 分为 3 管, 分别作 HBV DNA 定量、HBeAg 定量及 ALT 水平检测。操作按试剂说明书, 根据试剂盒提供的标准来判断结果: HBV DNA 量小于 10^3 copy/mL 为阴性, HBeAg 量小于 1 S/CO 为阴性, ALT > 40 U/L 为异常。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件对数据进行分析, 组间比较采用 χ^2 检验和 t 检验, 相关分析采用直线相关分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBeAg 和 HBV DNA 定性结果之间的关系 经配对 χ^2 检验, 结果见表 1。

表 1 HBeAg 和 DNA 定性结果之间的关系(n)

HBeAg	HBV DNA		
	阳性	阴性	阳性率(%)
阳性	588	192	73.5
阴性	126	382	24.8

2.2 HBeAg 阳性患者不同 HBV DNA 含量和 HBeAg 含量的关系 见表 2。

2.3 HBeAg 阳性/阴性组中 ALT 与 HBV DNA 载量的关系

表 3 ALT 在 HBeAg(+)/(-)中不同 DNA 载量中的变化

DNA 载量 (copy/mL)	HBeAg 阳性			HBeAg 阴性		
	n	ALT 异常数	ALT 异常数($\times 10^{-2}$)	n	ALT 异常数	ALT 异常数($\times 10^{-2}$)
$<10^3$	192	89	46.0	382	74	19
$\geq 10^3 \sim 10^5$	201	96	48.0	78	38	49
$\geq 10^5 \sim 10^7$	306	152	50.0	30	27	90
$\geq 10^7$	81	41	51.0	18	17	94
合计	780	351	45.0	508	155	31

3 讨 论

乙肝 HBV DNA、HBeAg 定量及 ALT 水平均是反映患者肝功能的重要指标。HBV DNA 可真实反映体内乙肝病毒感染、复制程度及病程变化。HBeAg 是反映 HBV 复制活跃的一个可靠指标,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。

本研究结果表明,HBeAg 阳性患者 HBV DNA 的阳性率明显高于 HBeAg 阴性患者,而且在 HBeAg 阳性患者中 HBeAg 的含量与 HBV DNA 的定量结果呈显著的正相关,表明 HBeAg 阳性患者体内的病毒复制比 HBeAg 阴性患者的活跃,HBeAg 水平的高低可以在一定水平上反映 HBV 的复制程度。本资料也显示了 HBeAg 阳性时仍有 25% HBV DNA 载量小于 10^3 copy/mL,这个比例比国内报道要高得多,这可能与本地区经济发达 HBV DNA 抗病毒治疗更为普遍有关。本资料显示,HBeAg 阴性时,多数患者 HBV DNA 呈阴性,HBV DNA 阳性时其复制水平也大多减弱在 $10^3 \sim 10^4$,少数患者体内仍在继续进行不同程度的病毒复制,仍有 HBV DNA 载量大于 10^5 copy/mL。说明 HBeAg 转阴后抗-HBe 的出现并不表示乙肝患者体内病毒复制消失^[5]。有研究指出病毒前 C 基因区(basal core promoter,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^[6-7],这可以解释为什么 HBeAg 为阴性后病毒复制水平并没有降到一个低水平。

ALT 作为慢性乙肝患者肝功能评价的一项指标,有研究指出新的临界值的确定(男性大于 30 U/L,女性大于 19 U/L)结合 HBV DNA 的拷贝量对诊断慢性乙肝隐性携带者有重要意义^[8]。资料显示,HBeAg 阳性时,各 HBV DNA 载量中 ALT 异常率均高于正常,且与 HBV DNA 载量无关。表明当体内感染乙肝而出现 HBeAg 阳性时,均存在相同频度的肝损伤。它可能取决于宿主对受感染肝细胞膜上表达的 HBeAg 和自身抗原的免疫应答,是感染乙肝后机体首先清除病毒的

见表 3。

表 2 HBeAg 阳性患者不同 HBV DNA 含量和 HBeAg 量的关系

HBV DNA(copy/mL)	n	P ₅₀ (HBeAg)	P ₇₅ -P ₂₅ (HBeAg)
$<10^3$	192	33.6	89.6
$\geq 10^3 \sim 10^5$	201	228.3	542.3
$\geq 10^5 \sim 10^7$	306	860.8	780.6
$\geq 10^7$	81	1 112.3	672.9

HBeAg 的过程中而产生的一种免疫病理反应,在清除病毒的同时也造成了肝细胞的大量坏死,宿主对受感染肝细胞膜上表达的 HBeAg 和自身抗原的免疫应答,与宿主本身的免疫状态有关,而与病毒复制无直接关系^[9]。但与 HBeAg 阳性组有所不同,ALT 异常率随 HBV DNA 载量增高而增大。HBV DNA 水平与肝组织损伤、炎症坏死程度有一定关系^[9]。HBV DNA 转化是体内 HBV 迫于机体的免疫压力下发生突变,而产生免疫逃避,这使肝细胞 HBeAg 表达增强,易成为宿主细胞毒性 T 淋巴细胞的攻击靶;同时机体对 HBV 的免疫耐受解除,激发了细胞毒性 T 细胞对 HBV 的细胞免疫反应而引起病理损害致 ALT 升高^[10],因此,HBeAg 阴性时肝损伤与病毒突变、复制程度有关。HBV DNA 复制程度与慢性肝病的病情进展有关,结合 ALT、HBeAg 和 HBV DNA 对了解患者机体的免疫状态,以评估慢性乙肝病情的严重程度,对指导临床治疗有重要的意义。

参考文献

- [1] Liu J,Fan D. Hepatitis B in China[J]. Lancet,2007,369: 1582-1583.
- [2] Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst,2008,100 (16):1134-1143.
- [3] Candotti D, Temple J, Owusa-Ofori S, et al. Multiplex real-time quantitative RT-PCR assay, for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus type 1[J]. J Virol Methods,2004,118:39-47.
- [4] Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2007,5:1462-1468.
- [5] da Silva LC, Nova ML, Ono-Nita S, et al. (下转第 782 页)

不张及胸腔积液的有效措施之一^[3-4]。开胸手术患者术后立即进行呼吸机辅助呼吸视为早期呼吸支持。本组中 50 例术后立即进行呼吸支持 3~8 h,这部分患者不需要术后立即恢复清醒,因此,确保了整个手术过程的麻醉效果和患者能安静地回到病房;另外,充分的氧疗和迅速扩张肺组织,有利于胸腔内积血、积液的引流等,所以,治疗组 50 例病例无一例发生肺部感染、脓胸、呼吸衰竭、肺不张及胸腔积液。

3.2 呼吸机的正确使用是呼吸支持的关键 治疗组 50 例呼吸支持病例全部使用的是美国熊牌 1000 型成人呼吸机。呼吸模式选用 SIMV,常见参数设置:TV 400~500 mL,BB 15 次/分,FiO₂ 48%,呼气末压力(PEEP)5~10 cm H₂O,吸气峰压(PIP)30 cm H₂O。呼吸支持 3~8 h 后,患者神志恢复清楚,生命体征平稳正常;自主呼吸恢复,且增强有力,常与呼吸机对抗;四肢肌力恢复正常;暂时断开呼吸机,观察患者 30 min 后无明显呼吸困难,并能维持氧饱和度(SPO₂)≥95%,在 FiO₂<24 min 时,血气分析正常,可直接拔管脱机^[10-14]。

3.3 呼吸支持中的常见问题及处理 治疗组 50 例呼吸支持病例中有 20 例发生人机对抗;3 例并发低血压;1 例并发心律不齐;1 例发生肺不张。20 例人机对抗的病例中有 10 例通过给予镇静、止痛剂(可用咪唑安定、丙泊酚、镇痛泵)完成呼吸支持。机械通气胸内压力升高静脉回流减少、压迫心脏等心输出量减少引起血压下降,严重的可发生休克。如果患者的心血管功能正常,一般能自行代偿。但心血管功能减退,血容量不足,高龄及原有低血压患者更易发生。本组 3 例并发低血压的病例中 2 例通过调整气道压力,降低平均胸内压(缩短吸气时间、减少吸气阻力、吸/呼比在 1:2 以上、减少无效腔),补充血容量后血压恢复正常;1 例高龄低血压病例使用了血管活性药物多巴胺。在呼吸机用过程中,可发生多种心律不齐,其中以多源性房性心律不齐多见。发生原因多与酸中毒、缺氧、CO₂ 潴留、电解质紊乱等有关。若出现心律不齐,应积极寻找原因,对症处理,不要急于应用抗心律失常药物^[11]。本组 1 例并发心律不齐的病例为低钾引起,通过纠正低钾心律恢复正常。1 例发生肺不张的病例由于导管插入过深引起,通过调整导管的深度和吸痰而解决。有文献报道吸入纯氧可引起吸收性肺不张,所以,应避免长时间吸入纯氧^[15]。

参考文献

[1] 王化生. 当代胸部外科实用手术学[M]. 济南:山东科技

(上接第 780 页)

Simultaneous quantitation of serum HBV DNA and HBeAg can distinguish between slow and fast viral responds to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. Rev Inst Med Trop Sna Paulo, 2009, 51: 261-268.

[6] Pang A, Yuen MF, Yuna HJ, et al. Real-time quantitation of hepatitis B virus core-promoter and pre-core mutants during hepatitis E antigen seroconversion[J]. J Hepatol, 2004, 40: 1008-1017.
[7] Pna 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: alongitudinal analysis[J]. J Hep-

出版社, 2004: 132.

[2] Wright CD, Gaissert HA, Grab JD, et al. Predictors of prolonged length of stay after lobectomy for lung cancer [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 85(6): 1857-1860.
[3] 黄国胜, 李文献. 开胸术后并发急性呼吸窘迫综合征的治疗[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(18): 1693-1694.
[4] 许建, 高天华. 胸部手术后早期低氧血症的处理[J]. 中华胸心血管外科杂志, 1996, 12(2): 79-80.
[5] Berry MF, Hanna J, Tong BC, et al. Risk factors for morbidity after lobectomy for lung cancer in elderly patients [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 88(4): 1093-1099.
[6] 周建峰, 应彩萍. 开胸术后复张性肺水肿的治疗[J]. 南京军区医学院学报, 2001, 23(3): 164-166.
[7] 王保国. 实用呼吸机治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 185.
[8] 殷文. 机械通气治疗开胸术后急性呼吸衰竭[J]. 浙江临床医学, 2005, 7(12): 1251-1252.
[9] 姜杰. 机械通气在开胸术后的应用[J]. 新疆医学, 1995, 25(3): 176-177.
[10] 王体芬, 黄作富, 吴丰, 等. 呼吸过滤器在全麻患者中的临床应用[J]. 泸州医学院学报, 2007, 30(3): 198-199.
[11] 倪斌, 马海涛, 秦涌, 等. 开胸术后机械通气撤离困难的对策分析[J]. 中国急救医学, 2006, 26(12): 941-942.
[12] 梁丽芳. 115 例开胸术后心肺并发症的预防与护理[J]. 河南外科学杂志, 2008, 13(6): 142.
[13] 仲卫东, 沈中林, 张发. 老年患者开胸术后肺部并发症的防治体会[J]. 中国医药, 2006, 1(12): 738-739.
[14] Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, et al. Pulmonary complications after esophagectomy[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(3): 922-924.
[15] Laffey JG, O' Croinin D, McLoughlin P, et al. Permissive hypercapnia-role in protective lung ventilatory strategies [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(3): 347-380.

(收稿日期: 2010-12-20)

atol, 2009, 51: 411-412.

[8] Assy N, Beniashvili Z, Ojibre A, et al. Lower baseline ALT cut-off values and HBV DNA levels better differentiate HBeAg-chronic hepatitis B patients from inactive chronic carriers [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15: 3025-3031.
[9] 周文红, 唐锡尔, 马莉, 等. 慢性乙肝患者血清 HBV DNA 含量与肝组织损伤及肝纤维化程度的相关性研究[J]. 浙江临床医学, 2004, 6(2): 98-99.
[10] 刘映霞. 湖南乙型肝炎病毒基因型分布及临床意义[J]. 湖南医科大学学报, 2002, 27(1): 29-31.

(收稿日期: 2010-12-08)