

· 临床论著 ·

# HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者血清学指标及肝组织病理学比较

唐奇远 何清 艾书玲 唐蔚 敖飞健 李知玉 张斌 白冰

**【摘要】 目的** 回顾性分析 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎(CHB)患者血清学指标及肝组织病理指标的异同。**方法** 对 537 例 CHB 患者的临床资料进行统计,分析 HBeAg 阳性(321 例)和 HBeAg 阴性(216 例)CHB 患者 ALT、HBV DNA 定量、肝组织炎症水平、肝组织纤维化程度以及肝细胞 HBeAg 分布等指标的差异。**结果** 两组患者 ALT ( $Z = 1.391, P = 0.164$ ) 及肝组织炎症水平 ( $\chi^2 = 7.1189, P = 0.0682$ ) 差异无统计学意义;HBeAg 阳性组患者 HBV DNA 载量高于 HBeAg 阴性组 ( $Z = 12.893, P < 0.001$ ),而肝组织纤维化程度低于 HBeAg 阴性组 ( $\chi^2 = 42.871, P < 0.0001$ );两组患者肝细胞 HBeAg 分布不同,HBeAg 阳性组患者的 HBeAg 主要分布为核型和混合型,HBeAg 阴性组患者 HBeAg 则主要表现为阴性,差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 119.3522, P < 0.0001$ )。**结论** HBeAg 阴性与 HBeAg 阳性 CHB 患者的肝组织炎症水平相似,然而因 HBeAg 阴性组 HBV DNA 载量低、肝纤维化程度重,故存在更加广泛而急迫的抗病毒治疗指征。

**【关键词】** 肝炎,乙型,慢性;肝组织病理学;肝炎病毒 DNA, 乙型;肝炎病毒 e 抗原,乙型;丙氨酸氨基转移酶

**Comparison of serum indexes and liver pathology of 537 patients with HBeAg positive-and HBeAg negative-chronic hepatitis B** TANG Qi-yuan, HE Qing, AI Shu-ling, TANG Wei, AO Fei-jian, LI Zhi-yu, ZHANG Bin, BAI Bing. Shenzhen The Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China  
Corresponding author: HE Qing, Email: heqingjoe@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the serum indexes and liver pathology of HBeAg positive and negative patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Total of 537 patients with CHB were enrolled. The levels of ALT, HBV DNA loads, hepatic histological inflammation grades, fibrosis stages and HBeAg subcellular distribution of the two groups were compared, respectively. **Results** There were 321 cases with HBeAg positive and 216 cases with HBeAg negative. There was no significant difference of the levels of ALT ( $Z = 1.391, P = 0.164$ ) and hepatic histological inflammation grades ( $\chi^2 = 7.1189, P = 0.0682$ ) between the two groups. Compared with the HBeAg negative group, patients in HBeAg positive group had significantly higher serum HBV DNA levels ( $Z = 12.893, P < 0.001$ ). But the fibrosis stages of HBeAg negative was significantly advanced than that of HBeAg positive group ( $\chi^2 = 42.871, P < 0.0001$ ). The predominant forms of HBeAg subcellular distribution were nuclei type and mixed type in patients with HBeAg positive. However, HBeAg was negative in most HBeAg negative patients ( $\chi^2 = 119.3522, P < 0.0001$ ). **Conclusions** The hepatic histological inflammation was similar between HBeAg positive and negative patients. With lower HBV DNA levels and severer fibrosis, HBeAg negative CHB patients should accept antiviral therapy more urgently and reasonably.

**【Key words】** Chronic hepatitis B; Liver pathology; HBV DNA; HBeAg; Alanine transaminase

HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性慢性乙型病毒性肝炎均是慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染过程中病情活跃进展的阶段,由于分别处于免疫清除期与再活动期,其临床及组织病理学表现出各

自的特点。本研究选择 537 例慢性乙型肝炎患者的临床病理学资料进行比较分析,现将结果报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取本院 2000 年 1 月 ~ 2010 年 11 月临床确诊、具备完整病史资料并进行经皮肝组织活检的 HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎(chronic

hepatitis B, CHB) 患者共 537 例。HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的定义参照《慢性乙型肝炎诊疗指南 2010》的相关标准<sup>[1]</sup>。

入选标准: ① HBeAg 阳性史 6 个月以上, 现 HBeAg 仍为阳性; ② HBeAg 阳性或阴性; ③ HBV DNA 阳性; ④ 血清 ALT > 40 U/L。排除标准: ① 合并活动性甲、丙、丁、戊型肝炎病毒感染; ② 有其他导致慢性肝病的病史或证据(如酒精性肝病、脂肪肝和药物性肝炎等); ③ 肝细胞癌; ④ 肝组织活检前 3 个月内曾服用降酶药物, 半年内有抗病毒治疗史。

## 二、方法

1. 血清检查的方法和标准: 肝组织活检前 7 ~ 14 d 内检测的血清 ALT、HBV 血清学标志物及 HBV DNA 载量。血清 ALT 检测采用 Beckman 生化自动分析仪, ALT 正常值为 0 ~ 40 U/L(速率法); HBV 血清学标志物的检测采用爱康全自动酶免仪 ae-150 或雅培 AxSYM 免疫分析仪; HBV DNA 定量检测采用 ABI7500 荧光定量 PCR 仪, 试剂盒为深圳匹基(PG)公司产品。

2. 病理资料的获取方法和评估: 入组患者均进行血清血常规和凝血酶原时间的常规检测, 合格者(血小板计数  $\geq 60 \times 10^9/L$ , PT  $\leq 17$  s)在彩色超声引导下用 18G 一次性穿刺活检枪进行 1 s 肝组织活检, 要求穿刺出的肝组织至少 10 mm 长, 且包含 6 个以上完整汇管区肝组织。

3. 病理检查的方法和标准: 肝组织活检标本经 10% 中性甲醛溶液固定, 石蜡包埋切片, 常规 HE 染色及嗜银染色。肝组织炎症活动度分级(G)和纤维化程度分期(S)的诊断根据 2000 年中华医学会《病毒性肝炎的诊断标准》制定<sup>[2]</sup>。

全部病例标本肝组织采用 EnVision 免疫组织化学法检测肝组织中 HBV 核心抗原(HBcAg)的分布(试剂购于上海中达公司)。采用免疫组织化学法检测肝组织中 HBcAg 时, 观察整条肝组织, 镜下未见 HBcAg 阳性细胞则判断为 HBcAg 阴性; HBcAg 阳性分布的肝组织中, 在细胞核内分布的肝细胞超过 95%, 判断为核型分布; HBcAg 在细胞浆内分布的肝细胞超过 95%, 则判断为浆型分布; HBcAg 在胞核和胞浆中的比例均超过 5%, 则结果判断为混合型分布。所有肝组织标本都由两位病理科医生单独阅片得出结论, 两位医生得出的结论不同时, 将共同再次阅片, 经讨论得出一致的结论, 或由第三位病理科医生协助做出最终判断。

## 三、统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件对研究数据进行检验, 两组间比较采用 *t* 检验(计量资料)或卡方检验

(计数资料), 非正态分布的资料采用秩和检验, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、两组患者的性别比例、年龄、ALT 水平及 HBV DNA 载量

本研究中共 537 例慢性 HBV 感染者符合入选标准, 其中 HBeAg 阳性 CHB 患者 321 例, HBeAg 阴性 CHB 患者 216 例, 经卡方检验, 两组患者的性别比例差异具有统计学意义, HBeAg 阳性组患者女性比例更高( $\chi^2 = 23.416, P < 0.001$ )。经 *t* 检验结果显示, 两组患者的年龄差异具有统计学意义, HBeAg 阴性组患者年龄更大( $t = 7.7524, P < 0.001$ )。经 Wilcoxon 符号秩和检验, 两组患者的 ALT 水平无统计学差异( $Z = 1.391, P = 0.164$ )。两组患者的 HBV DNA 载量差异具有统计学意义, HBeAg 阳性患者 HBV DNA 载量更高( $Z = 12.893, P < 0.001$ ), 见表 1。

### 二、两组患者的肝组织炎症(G)水平

将 HBeAg 阳性和阴性 CHB 患者分别按照肝组织炎症(G)水平分为 G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub> 和 G<sub>3-4</sub> 四组, 两组患者肝组织炎症水平差异无统计学意义( $\chi^2 = 7.1189, P = 0.0682$ ), 见表 2。

### 三、两组的患者肝组织纤维化(S)水平

将 HBeAg 阳性和阴性 CHB 患者分别按照肝组织纤维化(G)水平分为 S<sub>0</sub>、S<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>、S<sub>3</sub> 和 S<sub>4</sub>, 经比较, HBeAg 阴性 CHB 患者纤维化水平更高( $\chi^2 = 42.871, P < 0.0001$ ), 差异具有统计学意义, 见表 3。

### 四、两组患者肝组织 HBcAg 的分布

将 HBeAg 阳性和阴性 CHB 患者分别按照肝组织 HBcAg 分布分为核型、混合型、浆型和阴性 4 组, 两组患者肝组织 HBcAg 的分布比较差异具有统计学意义( $\chi^2 = 119.3522, P < 0.0001$ )。HBeAg 阳性 CHB 患者肝组织 HBcAg 核型和混合型分布的比例更高, 而 HBeAg 阴性 CHB 患者肝组织 HBcAg 大多为阴性, 见表 4。

## 讨 论

HBeAg 阳性和阴性 CHB 是慢性 HBV 感染过程中机体免疫活动反复清除 HBV 的不同临床阶段。免疫耐受期患者因免疫耐受状态的打破而进展为 HBeAg 阳性 CHB, 此时肝细胞受到增强细胞毒性 T 淋巴细胞作用而发生炎症反应, HBeAg 与 HBV 逐渐被清除, 血清 HBV DNA 水平下降, 肝组织纤维化进展, 部分患者演变为肝硬化或肝功能衰竭<sup>[1]</sup>。

表 1 两组患者性别比例、年龄、ALT 水平及 HBV DNA 载量

组别	性别 [例(%)]		平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	ALT(U/L)	HBV DNA (log <sub>10</sub> 拷贝/ml)
	男	女			
HBeAg 阳性	255(79.4)	66(20.6)	32.07 $\pm$ 7.42	73	7.27
HBeAg 阴性	204(94.4)	12(5.6)	37.28 $\pm$ 7.93	68	5.31
统计量	$\chi^2 = 23.416$		$t = 7.7524$	$Z = 1.391$	$Z = 12.893$
P	< 0.001		< 0.001	0.164	< 0.001

表 2 两组患者的肝组织炎症水平 [例(%)]

组别	肝组织炎症				合计
	G <sub>0</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3-4</sub>	
HBeAg 阳性	8(2.5)	216(67.3)	85(26.5)	12(3.7)	321
HBeAg 阴性	5(2.3)	122(56.5)	76(35.2)	13(6.0)	216
合计	13	338	161	25	537

注:  $\chi^2 = 7.1189, P = 0.0682$ 

表 3 两组患者比较肝组织纤维化水平 [例(%)]

组别	肝组织纤维化水平					合计
	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>4</sub>	
HBeAg 阳性	16(5.0)	190(59.2)	66(20.6)	35(10.9)	14(4.3)	321
HBeAg 阴性	9(4.2)	69(31.9)	70(32.4)	47(21.8)	21(9.7)	216
合计	25	259	136	82	35	537

注:  $\chi^2 = 42.871, P < 0.0001$ 

表 4 两组患者肝组织 HBeAg 的分布 [例(%)]

组别	HBeAg 分布				合计
	核型	混合型	浆型	阴性	
HBeAg 阳性	47(14.6)	159(49.5)	73(22.7)	42(13.1)	321
HBeAg 阴性	13(6.0)	38(17.6)	47(21.8)	118(54.6)	216
合计	60	197	120	160	537

注:  $\chi^2 = 119.3522, P < 0.0001$ 

HBeAg 阴性 CHB 大多是由 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎发展而来,通常处于慢性 HBV 感染自然病程的晚期。由于 HBV 前-C 区发生突变而不能编译 HBeAg,机体免疫缺乏攻击的重要靶点而形成免疫逃逸,使得 HBV 重新复制进而导致疾病活动和迁延。

HBeAg 阳性和阴性 CHB 具有各自的临床特点。一般来说,HBeAg 阳性慢性乙型肝炎处于慢性 HBV 感染自然病程的免疫活跃期,此时期机体对感染 HBV 的肝细胞免疫攻击增强,部分 HBV 逐渐被清除,而 HBV 变异株在这种免疫压力下存活并复制,从而发展为 HBeAg 阴性 CHB。

本研究观察到,HBeAg 阴性 CHB 患者的平均年

龄超过 HBeAg 阳性 CHB 患者约 5 岁(37.3 岁 vs 32.1 岁),提示慢性乙型肝炎 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性可能的演变周期,符合上述有关 CHB 自然史各阶段的变化规律。

同时本研究发现 HBeAg 阳性 CHB 患者 HBV DNA 载量显著高于 HBeAg 阴性 CHB 者,与国内多项研究结果相符<sup>[3-5]</sup>。证实了血清 HBV DNA 定量与血清 HBeAg 具有良好的一致性<sup>[6]</sup>。符合 HBeAg 阴性 CHB 病程更长,由于长期的免疫清除作用,HBV DNA 载量较低的特点。

然而,对于 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者 CHB 的血清 ALT 以及肝组织炎症水平,目前国内研究的结果却不尽一致,Chu 等<sup>[3]</sup>认为 HBeAg 阳性 CHB 患

者 ALT 水平高于 HBeAg 阴性患者;林国贤等<sup>[7]</sup>在 548 例大样本研究中也发现, HBeAg 阳性患者 ALT 水平高于 HBeAg 阴性者,但二者的肝组织炎症分级无显著差异。吴丽萍等<sup>[5]</sup>研究也认为两组患者的肝组织炎症水平无显著差异,但 HBeAg 阴性组患者的 ALT 水平更高。于海滨等<sup>[8]</sup>则认为, HBeAg 阳性组患者肝组织炎症活动较 HBeAg 阴性组显著。此外,也有研究认为 HBeAg 阴性的 CHB 患者肝组织炎症程度更高<sup>[4,9]</sup>。

本研究结果显示,虽然 HBeAg 阳性组患者 ALT 水平较 HBeAg 阴性患者稍高,但是并无显著性差异( $P > 0.05$ )。HBeAg 阴性 CHB 患者的肝组织炎症水平 $\geq G_2$ 的比例较高,但与 HBeAg 阳性患者比较差异并无统计学意义。笔者认为,因 HBeAg 分泌缺失导致免疫逃逸而表现为 HBeAg 阴性的 CHB 患者,其肝组织炎症反应并未出现缓解的迹象,提示 HBV 其他抗原成分(如 HBsAg 和 HBcAg 等)可能仍然能够与机体在肝组织产生和维持足够活跃的免疫状态。

理论上推测, HBeAg 阴性 CHB 可能由 HBeAg 阳性 CHB 发展而来,故其病程更长,由于长期的免疫损伤,肝组织的纤维化程度也较高。本研究显示,两组患者的肝纤维化程度有显著性的差异, HBeAg 阴性 CHB 患者纤维化程度更高,与叶立红、王玉华等<sup>[4,10]</sup>的研究结果一致。但吴丽萍、许青田、林国贤等<sup>[5-7]</sup>报道中则认为二者的纤维化水平并无显著性差异。

HBV 核心抗原(HBcAg)是 HBV 的结构蛋白,具有高度免疫原性,虽然与 HBeAg 均由 HBV C 区基因编码合成,在 T 细胞和 B 细胞水平上, HBcAg 的抗原性较 HBeAg 强 100 倍<sup>[11]</sup>,乐晓华等、Ozer 等<sup>[12-13]</sup>发现肝组织中的 HBcAg 表达强度与 HBV 的复制水平呈正相关,本研究结果亦证实 HBV 复制活跃的 HBeAg 阳性 CHB 患者肝组织中 HBcAg 的阳性率更高。

根据 HBcAg 在肝细胞内的不同分布特点,可分为核型、混合型、浆型和阴性,与肝组织所处的免疫状态有关,本课题组之前研究发现,与核型及混合型分布的患者相比, HBcAg 浆型分布患者的肝组织炎症水平更高<sup>[14]</sup>,与核型及混合型分布相比, HBcAg 浆型分布时更易在肝细胞膜上作为靶抗原诱发免疫反应,打破之前的免疫耐受。HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者 HBV 载量较高,肝组织 HBcAg 更多为核型

及混合型分布,而 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者 HBV 载量较低,肝组织 HBcAg 更多为阴性,但两者的浆型分布比例却非常接近(22.7% vs 21.8%),这是否为 HBeAg 阳性与阴性 CHB 患者肝组织炎症状态未显示出差异的重要原因之一,尚待进一步研究。

## 参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年更新版. 中国肝脏病杂志:电子版,2011,3(1):40-56.
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病学会,肝病学分会. 病毒性肝炎的诊断标准. 中西医结合肝病杂志,2001,11(1):56-60.
- 3 Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. Hepatology, 2002,36(6):1408-1415.
- 4 叶立红,王翀奎,刘莲,等. HBeAg 阳性和阴性慢性乙型肝炎患者临床及血清病理学对比研究. 现代中西医结合杂志,2010,19(23):2893-2894.
- 5 吴丽萍,张建军,杜瑞清,等. HBeAg 阴性与阳性慢性乙型肝炎的临床病理对比研究. 临床肝胆病杂志,2009,25(3):175-177.
- 6 许青田,武艳霞,刘春礼,等. 不同类型慢性乙型肝炎血清 HBV DNA 基因含量与临床的关系. 临床肝胆病杂志,2004,20(6):343-344.
- 7 林国贤,黄庆华,郭伯棋,等. HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者的临床和病理对照. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(1):27-32.
- 8 于海滨,徐斌,郑俊福,等. HBeAg 阴性和 HBeAg 阳性的慢性乙肝临床特点分析. 中国误诊学杂志,2010,10(7):1557-1558.
- 9 唐艳萍,万红,周渐. HBeAg 阳性和阴性的慢性乙型肝炎患者组织病理学及免疫组化研究. 临床肝胆病杂志,2009,25(6):407-409.
- 10 王玉华,单彪,闫春伟,等. 慢性乙型肝炎 213 例临床与病理对照研究. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2007,1(1):44-49.
- 11 Bonino F, Brunetto MR. Hepatitis B virus heterogeneity, one of many factors influencing the severity of hepatitis B. J Hepatol,1993,18(1):5-8.
- 12 乐晓华,陈心春,林巧,等. 慢性乙型肝炎患者肝组织中 HBV 抗原表达特征及其临床意义. 中华实验和临床病毒学杂志,2007,21(1):41-43.
- 13 Ozer E, Helvacı M, Yapark I. Hepatic expression of viral antigens, hepatocytic proliferative activity and histologic changes in liver biopsies of children with chronic hepatitis B after interferon-alpha therapy. Liver,1999,19(5):369-374.
- 14 唐奇远,何清,乐晓华,等. 958 例慢性乙型肝炎患者肝细胞内 HBcAg 分布规律的研究. 中西医结合肝病杂志,2010,20(4):204-206.

(收稿日期:2012-03-08)

(本文编辑:孙荣华)

唐奇远,何清,艾书玲,等. HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者血清学指标及肝组织病理学比较[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(1):37-40.