

· 临床论著 ·

HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者的临床和病理对照

林国贤 黄庆华 郭伯棋 林玉英 吴智宏 邱荣仙 何雄志 叶向阳

【摘要】 目的 探讨 HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎(CHB)患者的临床和肝组织病理损伤特点。**方法** 经肝活检病理诊断为 CHB 患者 548 例,分为 HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性 2 组,分别统计患者年龄、肝组织炎症活动度(G 分级)、纤维化程度(S 分期)、肝活检前后 2 周肝功能(ALB、GLB、TBil、ALT、AST、GGT)峰值、血清 HBV DNA 载量、肝组织病理改变与临床之间的关系。**结果** 肝组织 G 分级、S 分期与肝功能改变有相关性(P 均 <0.01),肝功能明显异常者肝组织病理损伤亦重;S 分期与 G 分级有相关性($P < 0.01$),S 分期随 G 分级升高而加重。HBeAg 阳性者较 HBeAg 阴性者平均年龄小,ALT、AST 水平及 HBV DNA 载量高(P 均 <0.01)。HBeAg 阴性者肝组织 G 分级、S 分期与患者年龄有相关性(P 均 <0.05),与 HBV DNA 载量有显著相关性(P 均 <0.01);而 HBeAg 阳性者 G 分级、S 分期与患者年龄、HBV DNA 载量无相关性(P 均 >0.05)。**结论** CHB 肝功能改变可以反映肝脏病理损害程度,S 分期随 G 分级升高而加重。HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性 CHB 患者临床表现有所不同:HBeAg 阴性 CHB 患者年龄较大,ALT、AST 水平及 HBV DNA 载量较低。除肝功能改变外,患者年龄、血清 HBV DNA 载量可作为 HBeAg 阴性 CHB 患者肝脏病变程度的预测指标。

【关键词】 慢性乙型肝炎;肝脏病理学;HBV DNA;HBeAg

Clinicopathological comparison of HBeAg positive and HBeAg negative patients with chronic hepatitis B LIN Guo-xian, HUANG Qing-hua, GUO Bo-qi, LIN Yu-ying, WU Zhi-hong, QIU Rong-xian, HE Xiong-zhi, YE Xiang-yang. Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Putian Colloge (Teaching Hospital of Fujian Medical Universty), Putian 351100, China

Corresponding author: LIN Guo-xian, Email: lingx609@tom.com

【Abstract】 Objective To observe the characteristics of clinicopathological in HBeAg positive and HBeAg negative patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** All 548 patients with CHB diagnosed by liver biopsy pathology were divided into HBeAg positive and HBeAg negative groups in this study. Patients' ages, the

grades of liver inflammation (G), the stages of liver fibrosis (S), ALB, GLB, TBil, ALT, GGT peak values and serum HBV DNA load 2 weeks before and after liver biopsy were evaluated and the relationships between pathological and clinical changes were investigated. **Results** The grades of liver inflammation and stages of liver fibrosis were significantly correlated with liver function changes (all $P < 0.01$). Those with obviously abnormal liver function would suffer from a more serious hepatic pathological changes. The stages of liver fibrosis and grades of liver inflammation were positively correlated ($P < 0.01$), and the stages of liver fibrosis became more serious with the rising of grades of liver inflammation. Average age of HBeAg positive patients was younger than that of HBeAg negative; ALT, AST and HBV DNA were higher (all $P < 0.01$). The grades of liver inflammation and stages of liver fibrosis for HBeAg negative patients were related with ages (all $P < 0.05$) and HBV DNA load (all $P < 0.01$). While the liver tissue changes in patients with HBeAg positive were not correlated with ages and HBV DNA load (all $P > 0.05$). **Conclusions** The liver function of CHB patients were closely associated with the severity of hepatic pathological change, and the stages of liver fibrosis became more serious with the rising of grades of liver inflammation. But there were differences between HBeAg positive patients and HBeAg negative CHB patients. Patients with HBeAg negative were older than HBeAg positive patients, while ALT, AST and HBV DNA load were lower, which suggested that ages and HBV DNA load in serum are effective predicting factors for severity of hepatic pathological changes in CHB patients with HBeAg negative besides the changes of liver function.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Hepatic pathology; HBV DNA; HBeAg

我国是慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染高发国家之一, 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者众多, 临床表现多样, 从而给临床诊断、治疗及预后判断等带来诸多困难。为探讨 HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性 CHB 患者临床与肝组织病理学特点, 对 548 例经肝脏活检病理检查的 CHB 患者资料进行临床与病理对照分析, 现报告如下。

资料与方法

一、一般资料

548 例 CHB 患者为本科室 2005 年 11 月 1 日 ~ 2009 年 8 月 31 日经肝脏活检病理诊断病例, 其中男 451 例, 女 97 例, 患者年龄 12 ~ 68 岁, 平均 (36.6 ± 10.4) 岁。排除其他病毒性肝炎、酒精性肝炎、药物性肝炎、脂肪肝和自身免疫性肝炎。

二、诊断标准

符合 2000 年 8 月中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的病毒性肝炎防治方案诊断标准^[1]。肝组织病理根据肝小叶内、汇管区及周

围炎症程度(G 分级)将其分为 G0、G1、G2、G3 和 G4。肝组织纤维化程度(S 分期)分为 S0、S1、S2、S3 和 S4。

三、实验室检查

将肝脏活检前后 2 周实验室检测结果(峰值)纳入分析。应用意大利 Alisei 全自动酶标免疫分析仪测定血清乙型肝炎病毒标志物(HBV M),试剂盒购自上海荣盛生物技术有限公司;应用聚合酶链反应(PCR)(罗氏公司 Roche Light Cycler 荧光定量 PCR 分析仪)检测 HBV DNA,试剂盒购自深圳匹基生物工程股份有限公司,试剂灵敏度正常值为 $\leq 4.2 \times 10^2$ 拷贝/ml;采用全自动生化仪(罗氏公司 P 模块自动生化分析仪及配套试剂)检测肝功能。所有操作均严格按说明进行。

四、肝脏活检病理检查

肝脏活检前术者常规进行 B 超定位,了解患者肝脏有无胆囊、血管畸形、进针角度及深度。采用 16G Cook 活检针进行活检,活检肝组织长度 ≥ 1.0 cm 或含 3 个以上完整汇管区。标本应用常规病理固定盒固定,常规制片、HE 及网织纤维染色,病理医师阅片诊断。

五、统计学处理

计量资料采用 *t* 检验(双样本等方差假设),应用 SPSS 13.0 软件中 Spearman 相关系数进行相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、548 例 CHB 患者肝组织炎症活动度(G 分级)、纤维化程度(S 分期)分布情况(表 1)

表 1 CHB 患者肝组织 G 分级与 S 分期分布表(例)

	S0	S1	S2	S3	S4	合计
G0	20	4	0	1	0	25
G1	67	44	22	3	4	140
G2	19	52	61	18	15	165
G3	1	18	30	75	73	197
G4	0	0	1	4	16	21
合计	107	118	114	101	108	548

CHB 患者肝组织 G 分级、S 分期变化是一致的,S 分期随 G 分级升高而加重,G 分级无明显异常者,S 分期亦无明显异常。

二、548 例 CHB 临床资料与病理资料比较(表 2)

三、548 例 CHB 患者临床与病理关系(表 3)

CHB 患者肝组织病理改变与肝功损害程度有显著相关性,肝功能明显异常者其病理损伤程度亦重,S 分期与 G 分级呈显著正相关性(P 均 < 0.01),S 分期随 G 分级升高而加重。但 HBeAg 阳性与 HBeAg 阴性 CHB 患者有所不同,HBeAg

阴性者的肝组织病理改变与年龄、HBV DNA 载量呈正相关(P 均 < 0.05), 年龄大者, HBV DNA 载量高者, 病理损伤更明显; HBeAg 阳性者肝组织 S 分期与 G 分级与 GLB 有相关性(P 均 < 0.01), GLB 升高者肝脏病变亦明显, 但与患者年龄、血清 HBV DNA 载量无相关性(P 均 > 0.05)。

表2 CHB 临床与病理资料 t 检验(双样本等方差假设)

	HBeAg	平均值	方差	观测值	合并方差	t	P
年龄	阳性	33.0	91.91	279	94.31	-8.750	0.001
	阴性	40.4	96.82	269			
ALB	阳性	45.2	936.7	279	492	0.640	0.522
	阴性	44.0	28.96	269			
GLB	阳性	32.41	30.98	279	173.1	-1.826	0.069
	阴性	34.45	321	269			
TBil	阳性	34.12	2795	279	3408	0.462	0.645
	阴性	31.75	4047	269			
ALT	阳性	332.5	204655	279	163904	3.871	0.001
	阴性	198.2	121473	269			
AST	阳性	219.2	90191	279	100880	2.551	0.011
	阴性	75.3	112008	269			
GGT	阳性	88.47	13184	279	11164	1.442	0.150
	阴性	75.3	9053	269			
DNA ^a	阳性	6.76	1.16	279	2.030	19.16	0.001
	阴性	4.42	2.93	269			
G 分级	阳性	2.15	0.91	279	0.947	1.590	0.112
	阴性	2.02	0.98	269			
S 分期	阳性	1.89	1.997	279	1.986	-1.422	0.156
	阴性	2.06	1.996	269			

注:^aDNA 正常值为 $\leq 4.2 \times 10^2$ 拷贝/ml, 对数值为 2HBeAg 阳性 CHB 较 HBeAg 阴性者平均年龄小 7 岁多, ALT、AST 水平及 HBV DNA 载量较高($t = -8.750, 3.871, 2.551, 19.160; P$ 均 < 0.01), 但二组患者在 ALB、GLB、TBil、GGT、肝组织病理 G 分级及 S 分期方面无显著差异($t = 1.590, -1.422; P$ 均 > 0.05)。

表3 548 例 CHB 临床与病理资料相关性(Spearman)统计表

	病理	年龄	ALB	GLB	TBil	ALT	AST	GGT	DNA	G 分级
HBeAg 阳性	G 分级	0.016	-0.241 ^a	0.262 ^a	0.390 ^a	0.513 ^a	0.562 ^a	0.481 ^a	-0.091	1.000
	S 分期	0.124	-0.255 ^a	0.221 ^a	0.363 ^a	0.398 ^a	0.480 ^a	0.438 ^a	0.081	0.739 ^a
HBeAg 阴性	G 分级	0.130 ^b	-0.194 ^a	0.113	0.185 ^a	0.466 ^a	0.485 ^a	0.383 ^a	0.341 ^a	1.000
	S 分期	0.119 ^b	-0.257 ^a	0.113	0.158 ^a	0.331 ^a	0.385 ^a	0.313 ^a	0.263 ^a	0.702 ^a
总样本	G 分级	0.020	-0.207 ^a	0.166 ^a	0.245 ^a	0.391 ^a	0.429 ^a	0.372 ^a	0.082	1.000
	S 分期	0.108	-0.236 ^a	0.156 ^a	0.250 ^a	0.358 ^a	0.421 ^a	0.374 ^a	0.001	0.716 ^a

注:^a $P < 0.01$; ^b $P < 0.05$

讨 论

中国《慢性乙型肝炎防治指南》^[2]明确指出, 慢性乙型肝炎的治疗目标应该是最大限度地长期抑制或清除 HBV, 减轻肝细胞炎症坏死及其所导致的肝纤维化, 延缓疾病进展, 减少肝硬化、原发性肝癌及其并发症的发生, 从而延长患者的存活时间并改善其生活质量。CHB 患者临床表现多样, 部分病例难以确定病情的严重程度、是否进行抗病毒治疗或选择何种抗病毒药物。肝脏活检病理检查可直接客观反映肝组织炎症活动度、纤维化程度, 对判断病情轻重、抗病毒治疗时机

的选择、疗效及预后的评估具有重要的临床意义。

HBV 感染的自然史一般可分为免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低(非)复制期,各期 HBV 复制和肝组织的病理损伤存在一定差别,随着年龄增长,HBsAg 阴性患者比例增多,但 HBV DNA 复制水平降低^[3]。HBsAg 阴性 CHB 大多存在前-C 区或核心启动子区(BCP)在 1762 位和 1764 位的 A-T 和 G-A 突变,影响前-C 区 mRNA 转录,减少 HBsAg 合成而表现为 HBsAg 阴性。结果显示,HBsAg 阳性 CHB 较 HBsAg 阴性者平均年龄小、ALT、AST 水平及 HBV DNA 载量较高($t = -8.750/3.871/2.551/19.160$; P 均 <0.01),符合上述变化规律。肝功能明显异常者,肝组织病理损伤亦重,S 分期与 G 分级有相关性($r = 0.716$, $P < 0.01$),S 分期随 G 分级升高而加重。肝纤维化是肝脏对损伤的慢性修复过程中纤维沉积与降解动态失衡的结果,慢性乙型肝炎纤维化发展和炎症反复发作有密切关系,肝脏炎症越重,持续时间越长,肝纤维化程度越重。但 HBsAg 阳性或阴性 CHB 患者肝脏炎症分级及纤维化分期基本相同,差异无统计学意义($t = 1.590/-1.422$; P 均 > 0.05),与有关报道^[4,5]相同。

HBsAg 阳性、HBV DNA 阳性被认为是 HBV 复制的标志,当患者血清中 HBsAg 阳性转变为 HBsAg 阴性时,多认为是 HBV 病毒复制减少、传染性减弱或病变静止。对 CHB 患者血清 HBV DNA 载量水平与肝脏损害的关系的研究虽有报道,但结果不一,大多数研究未能考虑血清 HBsAg 的影响,将 HBsAg 阳性与 HBsAg 阴性 CHB 患者混同讨论,认为血清 HBV DNA 载量与肝脏损害无关^[6-9]。近年来研究表明^[10,11],HBsAg 阴性与 HBsAg 阳性 CHB 患者在机体免疫状态、HBV 致病力、肝脏损害等方面存在较大差异,认为血清 HBV DNA 载量与肝脏损害相关。一般认为,CHB 的发病机制主要为病毒复制通过免疫介导病理损伤,缺乏 HBV 直接致病作用。HBsAg 为免疫耐受因子,可阻断细胞毒性 T 淋巴细胞的细胞毒作用,产生免疫耐受,因而 HBsAg 阳性 CHB 患者血清 HBV DNA 载量水平与肝脏损害程度并不相关,进一步支持上述发病机制。近年重视对 HBsAg 阴性 CHB 的研究,HBsAg 阴性 CHB 患者多为机体感染 HBV 突变株所致,这种 HBV 前-C/C 基因突变,导致 HBsAg 合成受阻或不能分泌^[12,13]。本研究结果显示,HBsAg 阴性 CHB 患者肝脏病变程度与血清 HBV DNA 载量二者间则呈显著正相关($P < 0.01$),但 HBsAg 阳性的 CHB 患者肝脏病变程度与血清 HBV DNA 载量无相关性($P > 0.05$)。HBsAg 阴性 CHB 发病机制是否与 HBsAg 阳性不同,是否存在 HBV 的直接致病作用,有待于进一步探讨。慢性乙型肝炎肝组织纤维化程度与炎症活动度有关;肝功能异常明显者肝组织病理损伤程度较重;除肝功能改变外,患者年龄、血清 HBV DNA 载量可作为 HBsAg 阴性 CHB 患者肝脏病变程度的有效预测指标。HBsAg 阳性 CHB 患者应注意其 GLB 变化。

肝功能明显异常者,其肝组织病理损伤一般也较重,可根据肝功能程度初步判断其肝组织的炎症活动度和纤维化程度。但临床与病理诊断仍然存在一定差距,可能与慢性肝脏病变是弥漫性的有关,如活检组织太小或是不同部位活检、肝

功能改变与活检存在时间差、治疗药物应用等均可能影响临床与病理诊断的符合率;肝脏活检多为选择性,不随机配对,且样本量有限,不能完全反映不同状态 CHB 患者肝脏的病理改变及其与临床的关系,分析时应加以综合考虑。肝脏活检病理检查能提供肝细胞炎症活动度、纤维化程度最直观的形态学资料,根据肝脏病理损伤程度选择合理的抗病毒治疗方案可使更多的患者获益,如无禁忌证应尽量开展。

志谢:衷心感谢南京军区福州总医院病理科全体同仁的热情帮助。

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 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志,2005,13:881-891.
- 3 杨旭, 罗红雨, 张永红, 等. 乙型肝炎病毒载量与抗原抗体模式的关系. 中华肝脏病杂志,2002,10: 269-271.
- 4 许德军, 王晓伟, 张国柄. HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者肝组织病理对比分析. 临床内科杂志,2007,24: 828-829.
- 5 蒋永芳, 旷晖峰. 慢性乙型病毒性肝炎患者血清 HBV DNA 水平和谷丙转氨酶与肝组织病理的关系. 重庆医科大学学报,2005,30:578-580
- 6 Ghany MG, DOO EC. Management of chronic hepatitis B. Gastroenterol Clin North Am,2004,33:563-579.
- 7 欧晓娟, 王小明, 贾继东, 等. 慢性乙型肝炎肝穿病理与血清 HBV DNA 及肝功能的关系. 首都医科大学学报,2006,27: 435-437.
- 8 吴莉莉, 董玲, 沈锡中. 慢性乙型肝炎患者血清 HBeAg 表达和 HBV DNA 水平与肝脏病理变化的相关性研究. 中国临床医学,2005,12:1029-1030.
- 9 Jaxdi R, Rodriguez F, Buti M, et al. Mutations in the basic core promoter region of hepatitis B virus. Relationship with precore variants and HBV genotypes in a Spanish population of HBV carriers. J Hepatol,2004,40:507-514.
- 10 Kiln KH, Na IH, Cha JM, et al. Serum ALT and HBV DNA levels in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. Taehan Kan Hakhoe Chi,2003,9:284-292.
- 11 Yuen MF, Nq IO, Fan ST, et al. Significance of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol,2004,99:2032-2037.
- 12 Nakashima H, Fumyo N, Kubo N, et al. Double pointmutation in the core promoter region of hepatitis B virus (HBV) genotype C may be related to liver deterioration in patients with chronic HBV infection. J Gastroenterol Hepatol,2004,19:541-550.
- 13 Manes EK, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, et al. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. Am J Gastroenterol,2003,98:2261-2267.

(收稿日期:2008-05-26)

(本文编辑:孙荣华)

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[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2010,4(1): 27-32.