

HBeAg(-)乙型肝炎后肝硬化的临床特征

焦以庆, 刘萍

焦以庆, 北京地坛医院肝炎一科 北京市 100011
刘萍, 北京地坛医院检验科 北京市 100011
通讯作者: 焦以庆, 100011, 北京市东城区地坛公园13号, 北京地坛医院肝炎一科. jyj1898@sina.com
电话: 010-64211031-2303
收稿日期: 2006-03-20 接受日期: 2006-04-06

Clinical characteristics of patients with hepatocirrhosis after HBeAg-negative hepatitis B

Yi-Qing Jiao, Ping Liu

Yi-Qing Jiao, the First Department of Hepatitis, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China
Ping Liu, Department of Laboratory, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China
Correspondence to: Yi-Qing Jiao, the First Department of Hepatitis, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China. jyj1898@sina.com
Received: 2006-03-20 Accepted: 2006-04-06

Abstract

AIM: To conclude the clinical characteristics of hepatocirrhosis after HBeAg-negative hepatitis B (HB).

METHODS: Three hundred and seventy-one patients with hepatocirrhosis after HB, from January to June in 2005, in Beijing Ditan Hospital, were classified into three groups: HBVDNA(+)HBeAg(+), HBVDNA(+)HBeAg(-), and HBVDNA(-)HBeAg(-), named group A, B, and C, respectively. The incidence rates of severe hepatitis and liver cancer, liver function and the level of blood lipid were observed.

RESULTS: The incidence rate of liver cancer was significantly higher in group B than that in group A or C (31.3% vs 19.2%, 18.2%, both $P < 0.05$). The incidence rate of severe hepatitis was not significantly different between all the groups. The levels of albumin (ALB), proalbumin (PAB), and cholinesterase (ChE) were reduced remarkably in group A ($P < 0.05$), while the level of blood lipid in group C was higher than that in group A or B ($P < 0.05$). The level

of total bile acid (TBA) was 96.89 ± 101.44 , 76.46 ± 83.80 , and $58.92 \pm 77.17 \mu\text{mol/L}$, respectively, in group A, B and C, and significant difference existed between each groups ($P < 0.01$). Mean virus load was markedly higher in group A than that in group B or C (2.5×10^7 vs 7.7×10^6 , 0, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Hepatocirrhosis after HBVDNA(+)HBeAg(-) HB has a high incidence rate of liver cancer, and liver injury is lighter than that after HBVDNA(+)HBeAg(+) HB, but more severe than that after HBVDNA(-)HBeAg(-) HB.

Key Words: Hepatitis B e antigen; Hepatocirrhosis; Hepatitis B; Clinical characteristics

Jiao YQ, Liu P. Clinical characteristics of patients with hepatocirrhosis after HBeAg-negative hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2006;14(15):1527-1529

摘要

目的: 探讨HBeAg(-)乙型肝炎后肝硬化患者临床特征。

方法: 我院2005-01/06, 肝硬化住院患者371例, 分为A, B, C三组, 分别为HBVDNA(+)HBeAg(+), HBVDNA(+)HBeAg(-), HBVDNA(-)HBeAg(-)3组进行分析。观察癌变发生率、重症肝炎发生率, 肝功能及血脂等指标。

结果: B组癌变率明显高于A, C组(31.3% vs 19.2%, 18.2%, 均 $P < 0.05$); 重症肝炎发生率三组间无显著差异($P > 0.05$); ALB、PAB、CHE在C, B, A三组间依次降低, A组降低最明显, 与其他B, C组差异呈高度显著性($P < 0.05$)。血脂4项检测在C组最高, 与A, B组之间的差异呈高度显著性($P < 0.05$)。TBA在A, B, C三组间依次降低(96.89 ± 101.44 , 76.46 ± 83.80 , $58.92 \pm 77.17 \mu\text{mol/L}$), 相互之间有显著性差异($P < 0.01$)。平均病毒载量A组明显高于B, C组, 有显著性差异(2.5×10^7 vs 7.7×10^6 , 0, $P < 0.05$)。

结论: HBVDNA(+)HBeAg(-)乙型肝炎后

■背景资料

既往认为, 慢性乙型肝炎患者HBeAg转阴、抗-HBe出现, 标志着病毒低复制, 病情较稳定。近年来发现, 部分HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者体内仍有大量病毒复制, 炎症活动明显。考虑这类患者存在前C区基因变异或基本核心启动子(BCP)基因突变。

■研发前沿

HBeAg阴性慢性乙型肝炎致重型肝炎和肝硬化、肝癌的比率较多, 治疗比较困难。已经在临床上受到重视。关于此类病人, 临床上如何更有效的治疗, 是亟待解决的问题。

■创新盘点

本文首次对HBeAg(-)乙型肝炎后肝硬化患者临床特征进行系统分析。

肝硬化患者癌变率高; 肝脏受损程度介于HBeAg(+)DNA(+)组和HBeAg(-)DNA(-)组之间。

关键词: 乙型肝炎病毒e抗原; 乙型肝炎; 肝硬化; 临床特征

焦以庆, 刘萍. HBeAg(-)乙型肝炎后肝硬化的临床特征. 世界华人消化杂志 2006;14(15):1527-1529

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1527.asp>

0 引言

近年来研究发现, HBeAg阴性慢性乙型肝炎致重型肝炎^[1-2]和肝硬化^[3]、肝癌的比率较多^[4], 治疗比较困难^[5-8]. 已经在临床上受到重视^[9]. 在HBeAg(-)乙型肝炎后肝硬化患者中是否存在类似的现象, 探讨如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2005-01-01/2005-06-30, 所有在我院住院的乙型肝炎后肝硬化患者, 诊断标准符合2000年修订的病毒性肝炎防治方案^[10]. 排除条件: 合并酒精性肝硬化, 合并其他病毒性感染(丙型肝炎、戊型肝炎病毒、HIV), 梗阻性黄疸, 自身免疫性肝炎. 符合入选条件者共371例, 男277例, 女94例, 年龄20-82(平均50.5)岁。

1.2 方法 回顾性统计, 根据患者检测结果, 分为HBVDNA(+)HBeAg(+), HBVDNA(+)HBeAg(-), HBVDNA(-)HBeAg(-)3组进行分析. 观察: 重症肝炎发生率; 癌变发生率; 化验: ALT、AST、胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLO)、胆汁酸(TBA)、凝血酶原活动度(PTA)、前白蛋白(PAB)、胆碱酯酶(CHE). 血脂4项: 胆固醇(CHO)、甘油三脂(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)。

统计学处理 应用SPSS11.0进行分析, 应用列联表卡方检验和单因素方差检验。

2 结果

2.1 癌变及重症肝炎发生率 HBeAg(-)DNA(+)组癌变率明显高于另外2组. 该组平均年龄最高, 但与其他2组比较无统计学意义. 重症肝炎发生率3组间无显著差异(表1)。

2.2 化验结果比较 ALB、PAB、CHE在HBeAg(-)DNA(-)、HBeAg(-)DNA(+), HBeAg(+)DNA(+)3组间依次降低, HBeAg(+)DNA(+)组降低最明显, 与其他2组

表 1 乙型肝炎后肝硬化癌变和重症肝炎发生率比较

观察指标	HBeAg(+)DNA(+)	HBeAg(-)DNA(+)	HBeAg(-)DNA(-)
n	172	166	33
平均年龄(岁)	49.6	51.6	50.5
癌变人数(91)	33 (19.2%)	52 (31.3%) ^a	6 (18.2%)
重肝人数(18)	9 (5.2%)	8 (4.8%)	1 (3.0%)

^aP<0.05 vs HBeAg(+)DNA(+)组和HBeAg(-)DNA(-)组。

表 2 乙型肝炎后肝硬化化验结果比较 (mean ± SD)

观察指标	HBeAg(+)DNA(+)	HBeAg(-)DNA(+)	HBeAg(-)DNA(-)
ALB (g/L)	30.34 ± 5.28 ^a	31.78 ± 5.80	31.78 ± 6.73
PAB (mg/L)	70.07 ± 32.22 ^a	76.62 ± 41.11	91.98 ± 53.07
CHE (μkat/L)	42.6 ± 29.5 ^a	42.3 ± 32.9	59.9 ± 45.5
CHO (mmol/L)	2.83 ± 1.24	2.78 ± 1.14	2.97 ± 1.28 ^b
TG (mmol/L)	0.82 ± 0.68	0.84 ± 0.74	0.91 ± 0.86 ^b
HDL (mmol/L)	0.82 ± 0.44	0.78 ± 0.42	0.92 ± 0.38 ^b
LDL (mmol/L)	1.00 ± 0.75	0.97 ± 0.61	1.11 ± 0.75 ^b
TBA (μmol/L)	96.89 ± 101.44	76.46 ± 83.80	58.92 ± 77.17 ^c
平均病毒载量 (copies/L)	2.5 × 10 ^{7d}	7.7 × 10 ⁶	0

^aP<0.01 vs HBeAg(-)DNA(+)组和HBeAg(-)DNA(-)组, ^bP<0.05 vs HBeAg(-)DNA(+)组和HBeAg(+)DNA(+)组, ^cP<0.01 vs HBeAg(-)DNA(+)组和HBeAg(+)DNA(+)组, ^dP<0.05 HBeAg(-)DNA(+)组和HBeAg(-)DNA(-)组。

差异呈高度显著性. 血脂4项检测在HBeAg(-)DNA(-)组最高, 与另外2组之间的差异呈高度显著性. TBA在HBeAg(+)DNA(+), HBeAg(-)DNA(+), HBeAg(-)DNA(-)3组间依次降低, 相互之间有显著性差异. 平均病毒载量HBeAg(+)DNA(+)组明显高于HBeAg(-)DNA(+)组, 有显著性差异(表2). 其他指标ALT, AST, TBIL, GLO, PTA, CHE等, 3组之间无显著性差异。

3 讨论

通过对371例患者的分析表明, HBeAg(-)乙型肝炎后肝硬化患者中, 由于HBVDNA状态的不同, 其临床表现有明显差异. 结果发现, HBVDNA(+)HBeAg(-)组病例癌变率高; 肝脏受损程度介于HBeAg(+)HBVDNA(+)组和HBeAg(-)HBVDNA(-)组之间. 乙型肝炎自然感染史^[11]中, HBeAg阴性反映了该患者已经过免疫耐受期、免疫清除期, 进入低复制期^[12], 但部分患者发生了前C区变异或基本核心启动子(BCP)变异, 使HBeAg不能产生或表达水平下降, 但HBVDNA(+), 病毒复制仍然活跃, 炎症活动明显^[4,9,13-14]. 目前认为此类慢性乙型肝炎患者病情重, 治疗困难, 预后差. 在乙型肝炎后肝硬化患

■应用要点

本组资料显示, 乙型肝炎后肝硬化癌变率与病毒变异相关, 肝脏损伤与病毒载量相关, 因此在临床上, 可以对不同的患者采取不同的治疗措施。

者中, 我们发现HBVDNA(+)HBeAg(-)组患者癌变率高, 这与既往柯伟民 *et al*^[15]报道相似。其原因可能与病毒变异有关^[16-18], 向光明 *et al*报道, 基本核心启动子(BCP)与HBxAg部分重叠, 该区域核苷酸发生变异, 可能导致原发性肝癌发生^[19-21]。

对化验指标的分析, 我们发现, 肝脏炎症活动的指标ALT、AST、TBIL各组之间无显著差异。在HBeAg(+)HBVDNA(+)组病例中成功能的指标ALB、PAB、CHE等最低, 血脂4项指标明显降低, 肝损伤指标TBA最高, 清楚地表明该组病例肝脏受损最严重。与之相反, HBeAg(-)HBVDNA(-)组病例肝脏功能比较稳定。HBeAg(-)HBVDNA(+)组介于二者之间。究其原因, 考虑和病毒载量有关^[22-23]。因此, 对于肝硬化患者, 在有条件的情况下, 积极适当的抗病毒治疗, 防止病毒变异, 对于稳定病情, 减轻肝脏损害有积极意义^[24-26]。

4 参考文献

- 1 张汉荣, 刘新钰, 孙梅, 钟备, 赵巍, 曹利, 李敏. 慢性重型乙型肝炎患者的乙型肝炎病毒C基因启动子和前C基因变异及与e抗原系统的关系. 江苏医药 2004; 30: 406-408
- 2 林裕龙, 侯金林, 王战套, 孙剑, 问丽, 骆抗先. e抗原阴性重症乙型肝炎患者HBV前C区热点变异研究. 第一军医大学学报 2001; 11: 852-854
- 3 Li JQ, Zhuang H, Du H, Wang XH, Duan XZ. Hepatitis B virus genotypes and alanine aminotransferase levels in HBeAg negative patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2005; 13: 491-493
- 4 贾继东. 乙型肝炎e抗原阴性慢性乙型肝炎的治疗. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 539
- 5 Consensus statements on the prevention and management of hepatitis B and hepatitis C in the Asia-Pacific region. Core Working Party for Asia-Pacific Consensus on Hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 825-841
- 6 Ibragimova MM, Krel' PE, Abdurakhmanov DT. HBeAg-negative chronic hepatitis. *Ter Arkh* 2004; 76: 87-91
- 7 Krastev Z, Jeleve D, Antonov K. Long-term supportive cyclical re-treatment in HBeAg-negative IFN responders. *J Hepatol* 2005; 42: 277-278
- 8 金生, 周卫平, 张大志. HBeAg阴性慢性乙型肝炎的治疗进展. 西部医学 2004; 16: 174-176
- 9 赵巍, 张汉荣, 刘新钰, 孙梅, 钟备. 乙型肝炎病毒C基因启动子和前C基因变异对HBeAg表达及病情的影响. 中国生化药物杂志 2004; 25: 165-166
- 10 中华医学会肝病学分会、传染病与寄生虫病学分会修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324
- 11 王豪. 乙型肝炎病毒感染的自然史. 中国计划免疫 2004; 10: 166-170
- 12 任慧琼, 傅青春. 乙型肝炎的自然史和预后 2003; 8: 36-37
- 13 陈成伟. 血清乙型肝炎病毒载量与肝细胞癌发生的关系. 中华内科杂志 2005; 44: 715-716
- 14 王豪. HBeAg阴性慢性乙型肝炎. 肝脏 2004; 9: 24-28
- 15 柯伟民, 邓洪, 李学俊, 李建国, 姚集鲁. 慢性乙型肝炎e系统状态与肝纤维化及癌变的关系. 中国癌症杂志 2000; 10: 531-533
- 16 高学松, 成军, 甄真, 郭江, 张黎颖. 乙型肝炎核心启动子的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 933-936
- 17 王中林. 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌的分子发病机制. 国外医学·流行病学传染病学分册 2004; 31: 283-285
- 18 方钟燎, 何并文, 庄辉, Ling Ring, Tim J Harrison. 广西肝癌患者乙型肝炎病毒前C区基因的突变. 中华预防医学杂志 2000; 34: 83-85
- 19 向光明, 钟森. 乙肝病毒基因组变异与肝细胞癌的关系研究进展. 国外医学病毒学分册 2005; 12: 65-67
- 20 丁海, 薛迪广, 刘伟. 乙肝X基因在原发性肝癌及转移中表达的临床研究. 临床消化病杂志 2002; 14: 243-244
- 21 刘亮文, 罗文, 刘晶美, 张吉翔. HBx在原发性肝癌发病中的作用及其生物治疗策略. 世界华人消化杂志 2005; 13: 432-439
- 22 黄毅, 伍严安, 马晓宁, 陈华. 乙型肝炎后肝硬化患者血清HBV DNA测定含量及其临床意义. 福建医药杂志 2004; 26: 97-98
- 23 李延军, 冯继红, 徐光华. 病毒载量在乙型肝炎肝硬化中的意义探讨. 临床肝胆病杂志 2005; 21: 114
- 24 巫贵成, 周卫平, 赵有蓉, 郭树华, 王志毅, 邹淑碧, 张全海, 任红, 黄爱龙, 张定凤. 慢性乙型肝炎自然史的研究. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 45-48
- 25 王守义. 慢性乙型肝炎并肝硬化的抗病毒治疗. 医师进修杂志 2005; 28: 3-4
- 26 张占卿, 周汉高. 慢性乙型肝炎相关的失代偿性肝硬化的抗病毒治疗. 世界感染杂志 2001; 1: 61-63

■名词解释

前C区变异或基本核心启动子(BCP)变异: HBeAg由前C/C基因表达, 并受到C基因启动子(core promoter, CP)调控. CP和前C基因变异均能造成HBeAg表达下降或停止.另有报道, 这两处基因变异还与乙型肝炎的病情程度有关。

■同行评价

本文探讨了HBV DNA和HBeAg的结果与肝癌发生的关系, 全文可信度高, 指导临床实践性强, 下一步应多中心协作调查, 为阻断肝硬化向肝癌发展提供更多的理论依据和临床依据。

电编 李琪 编辑 潘伯荣