

乙肝肝硬化血清透明质酸与HBV DNA的相关性

金宏慧, 李仲平

金宏慧, 李仲平, 南华医院肝病科 上海市 201399

金宏慧, 主治医师, 主要从事各种肝病诊治的研究.

作者贡献分布: 本论文由金宏慧负责数据收集与论文写作; 李仲平负责指导和修改.

通讯作者: 金宏慧, 主治医师, 201399, 上海市浦东新区, 南华医院肝病科. jtz1975@163.com

收稿日期: 2011-10-23 修回日期: 2011-11-21

接受日期: 2012-01-19 在线出版日期: 2012-01-28

Correlation between serum hyaluronic acid and HBV DNA levels in patients with hepatitis B-associated cirrhosis

Hong-Hui Jin, Zhong-Ping Li

Hong-Hui Jin, Zhong-Ping Li, Department of Hepatology, Nanhua Hospital, Shanghai 201399, China

Correspondence to: Hong-Hui Jin, Attending Physician, Department of Hepatology, Nanhua Hospital, Pudong District, Shanghai 201399, China. jtz1975@163.com

Received: 2011-10-23 Revised: 2011-11-21

Accepted: 2012-01-19 Published online: 2012-01-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between serum hyaluronic acid (HA) and hepatitis B virus (HBV) DNA levels in patients with hepatitis B-associated cirrhosis.

METHODS: The clinical data for 144 patients diagnosed with hepatitis B-associated cirrhosis were analyzed. There were 42 females and 102 males, and their average age was 54.42 ± 11.53 years. These patients were divided into three groups based on Child-Pugh grade: A, B, and C. Serum HA was determined by radioimmunoassay and serum HBV DNA was determined by fluorescent quantitative PCR. The relationship between serum HA levels and HBV DNA levels was analyzed.

RESULTS: Serum levels of HA increased significantly in patients with hepatitis B-associated cirrhosis and positively correlated with the Child-Pugh grade ($174.10 \mu\text{g/L} \pm 127.98 \mu\text{g/L}$ vs $421.35 \mu\text{g/L} \pm 176.96 \mu\text{g/L}$ vs $903.58 \mu\text{g/L} \pm 212.02 \mu\text{g/L}$, all $P < 0.01$). There were no significant differences in serum HBV DNA levels

among the three groups of patients ($P > 0.05$). Serum HA levels had no significant correlation with serum HBV DNA levels in patients with hepatitis B-associated cirrhosis ($P > 0.05$).

CONCLUSION: HA is a promising marker for hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Serum HBV DNA levels had no significant correlation with liver cirrhosis grade or serum HA levels in patients with hepatitis B-associated cirrhosis. Anti-virus and anti-cirrhosis treatments are equally important for patients with hepatitis B-associated cirrhosis.

Key Words: Hepatitis B-associated cirrhosis; Serum hyaluronic acid; Hepatitis B virus DNA

Jin HH, Li ZP. Correlation between serum hyaluronic acid and HBV DNA levels in patients with hepatitis B-associated cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(3): 229-232

摘要

目的: 探讨乙肝肝硬化患者血清透明质酸与HBV DNA水平的相关性.

方法: 收集乙肝肝硬化患者144例, 其中女性42例, 男性102例, 平均年龄(54.42 ± 11.53)岁, Child pugh A级42例, Child pugh B级40例, Child pugh C级62例, 采用放射免疫法检测血清透明质酸, 荧光定量PCR检测血清HBV DNA水平, 对血清透明质酸、血清HBV DNA水平进行统计并分析两者之间的关系.

结果: 随着乙肝肝硬化Child分级的加重, 患者的血清透明质酸水平也增高, 不同分级之间的差异有统计学意义($174.10 \mu\text{g/L} \pm 127.98 \mu\text{g/L}$ vs $421.35 \mu\text{g/L} \pm 176.96 \mu\text{g/L}$ vs $903.58 \mu\text{g/L} \pm 212.02 \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$). 不同Child pugh分级患者的血清HBV DNA水平差异无统计学意义($P > 0.05$). 不同Child pugh分级患者的血清HBV DNA和透明质酸水平无显著相关性($P > 0.05$).

结论: 随着患者的Child pugh分级升高, HA水平显著增高, 说明HA是反映肝硬化程度的敏感指标; 乙肝肝硬化患者HBV DNA与肝硬化

■背景资料

HBV DNA不断复制诱导机体免疫反应导致肝脏炎症坏死, 进而发生肝纤维化和肝硬化. 透明质酸在肝纤维化及肝硬化患者血清中升高, 是反映肝纤维化最敏感的指标之一. 正确认识HBV DNA与透明质酸的关系对肝硬化治疗措施的采取非常重要.

■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

■研发前沿

近年HBV DNA与透明质酸在慢性乙型肝炎中的相关性研究较热门,但结果各异。乙型肝炎肝硬化不同Child pugh分级患者中血清HBV DNA水平意义与透明质酸的关系尚不十分明确,而两者在乙型肝炎肝硬化中相关性研究较少。

程度无显著相关,血清透明质酸与HBV DNA水平之间也无显著相关性,因此抗病毒和抗纤维化治疗对乙型肝炎肝硬化患者同等重要。

关键词: 乙型肝炎肝硬化;血清透明质酸;乙型肝炎病毒DNA

金宏慧, 李仲平. 乙型肝炎肝硬化血清透明质酸与HBV DNA的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20(3): 229-232
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/229.asp>

0 引言

HBV DNA在体内的持续复制是导致乙型肝炎慢性化的主要原因之一,肝纤维化是各种慢性肝病共同病理改变,且为肝硬化的前期表现,而乙型肝炎肝硬化是慢性乙型肝炎进展的主要结果。血清透明质酸作为肝纤维化或肝硬化的无创性指标有其临床应用价值,是反映肝纤维化最敏感的指标之一^[1]。透明质酸在肝纤维化及肝硬化患者血清中升高,其与血清HBV DNA水平在乙型肝炎肝硬化患者不同Child pugh分级中的关系如何,为此本研究对144例乙型肝炎肝硬化患者血清透明质酸与HBV DNA水平进行回顾性分析,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择本院2008-12/2009-12住院的乙型肝炎肝硬化患者144例,男性102例,女性42例,平均(54.42±11.53)岁;Child pugh A级42例,Child pugh B级40例,Child pugh C级62例,诊断均符合中华医学会肝病学会、感染病学分会2005年制定的“慢性乙型肝炎防治指南”,所有患者近6 mo内未服用抗病毒药,排除合并酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病等其他病因,无合并其他型病毒性肝炎、无合并糖尿病、冠心病、肾脏疾病、风湿病、肺纤维化等疾病。

1.2 方法 住院次日清晨空腹抽取静脉血,及时分离血清放置-70℃备检,HBV DNA定量检测采用荧光定量PCR,操作按试剂盒说明书进行。采用放射免疫法检测血清透明质酸,严格按说明书方法进行。

统计学处理 本研究数据属计量资料,用mean±SD表示。对患者的血清HBV DNA水平(拷贝/mL)取Log值后进行统计学分析,对所有患者血清HBV DNA水平和透明质酸的关系进行相关性分析,肝硬化不同Child pugh分级患者的

血清HBV DNA及透明质酸水平间比较采用单因素方差分析(两两比较采用SNK-q检验进行统计分析),数据处理后用Spss13.0统计软件完成, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

乙型肝炎肝硬化不同Child分级各组患者的年龄和男女性别比例差异无统计学意义($P>0.05$)。随着乙型肝炎肝硬化Child分级的加重,患者的血清透明质酸水平也增高,不同分级之间的差异有统计学意义($P<0.01$)。不同Child分级患者的血清HBV DNA水平差异无统计学意义($P>0.05$)。不同Child分级患者的血清HBV DNA和透明质酸水平无显著相关性($P>0.05$,表1)。

3 讨论

慢性乙型肝炎严重危害人类健康,HBV DNA在体内的持续复制是导致乙型肝炎慢性化及肝硬化主要原因之一,高水平的HBV DNA是随后发生肝硬化甚至肝癌的独立风险因素^[2],慢性乙型肝炎患者HBV DNA不断复制,诱导机体免疫反应导致肝脏炎症坏死,进而可以发生肝纤维化和肝硬化。最新研究表明肝纤维化的关键步骤为某些因素导致肝星状细胞活化及随之发生的肝脏细胞外间质合成增加和(或)降解减少从而导致细胞外间质过度沉积。就目前实验室诊断肝纤维化的血清指标(血清透明质酸、层粘蛋白、IV型胶原、III型前胶原)而言还是能够较好地反映肝纤维化的发生与发展的,刘杰等^[3]为此曾做过研究。Tran等^[4]发现,血清透明质酸是预测严重肝纤维化的最好标志物,诊断准确率达91.1%。透明质酸是由间质细胞合成,经淋巴循环入血,大多数由肝血窦内皮细胞摄取并降解^[5],慢性肝损害时透明质酸合成增加,降解减少,血中透明质酸升高,肝脏是摄取与降解透明质酸的主要场所,故血清透明质酸检测可用于早期诊断进行性肝损害^[6,7]。

目前关于慢性乙型肝炎血清HBV DNA水平与纤维化指标间关系的研究较多,但有不同结论:孙涌^[8]、陈然峰^[9]、骆子义^[10]等学者认为,慢性乙型肝炎血清HBV DNA水平与纤维化指标间曾显正相关;而张春兰^[11]、姜湘宁^[12]、曹碧红^[13]等学者则认为,慢性乙型肝炎血清HBV DNA水平与纤维化指标间无相关性。那么在肝炎肝硬化患者血清HBV DNA水平与纤维化指标间关系如何,本文为此进行了研究。

■相关报道

张静等研究显示,在S₀-S₃期,随着肝纤维化程度的加重,血清肝纤维化标志物水平依次递增,HBV DNA含量有升高趋势,而在S₄期,患者的HBV DNA含量则逐渐降低。

表 1 不同Child pugh分级患者的透明质酸和HBV DNA水平

分组	n	年龄	透明质酸($\mu\text{g/L}$) ^b	HBVDNA (Log)
Child pugh A级	42	51.52 \pm 10.48	174.10 \pm 127.98	5.53 \pm 2.06
Child pugh B级	40	54.12 \pm 10.41	421.35 \pm 176.96	5.35 \pm 2.08
Child pugh C级	62	56.56 \pm 12.58	903.58 \pm 212.02	5.68 \pm 1.87

组间两两比较, ^b $P < 0.01$.

本研究观察发现乙型肝炎肝硬化不同Child pugh分级各组患者的年龄和男女性别比例差异无统计学意义($P > 0.05$), 也就是说, 乙型肝炎肝硬化病情的严重程度与年龄、性别无关。

随着乙型肝炎肝硬化Child pugh分级的加重, 患者的血清透明质酸水平也呈增高趋势, 组间两两比较, 不同分级之间的差异有显著统计学意义($P < 0.01$), 也就是说, 肝硬化病情越重, 血清透明质酸水平就越高, 说明血清透明质酸水平升高可协助肝纤维化和肝硬化的诊断, 并可能有助于协助判断患者的肝硬化严重程度及预后, 这与李红艺等研究一致^[14]。

蔡文品等^[15]研究发现, HBV DNA与血清透明质酸结果显示无论HBV DNA水平高低, 其血清透明质酸的指标都高于正常值上限, 提示肝纤维化的发生、发展与病毒持续感染有关, 同时发现HBV DNA水平与肝纤维化指标间不存在直线相关性, 表明病毒持续存在及复制只是免疫病理损伤的启动因子。一项研究显示, 在S0-S3期, 随着肝纤维化程度的加重, 血清肝纤维化标志物水平依次递增, HBV DNA含量有升高趋势, 而在S₄期, 患者的HBV DNA含量则逐渐降低^[16]。唐振华等^[17]报道, 随着肝纤维化分期的上升, 慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA含量和HBeAg阳性率逐渐下降。本研究发现随着乙型肝炎肝硬化Child pugh分级的不断加重, 血清HBV DNA水平并无平行升高, 组间差异无统计学意义, 血清HBV DNA和透明质酸水平无显著相关性, 说明乙肝病毒复制程度与肝纤维化不是相一致的, 也就是说乙肝病毒复制程度越高肝脏的纤维化程度不一定也就越高, 病情不一定越重。可能原因如下: (1)肝硬化患者其肝细胞数量逐渐减少, 从而使HBV失去了部分复制场所; (2)血清中HBV DNA含量反映的是血清游离型HBV DNA, 不反映肝细胞中的整合状态; (3)与HBV前C区18961位点变异有关, HBeAg(-)/HBeAb(+)系统虽然HBV DNA水平较低, 病毒复制减弱, 但其变异发生率较高, 而导致临床病变的活动和加

重^[18]; (4)HBV变异使病情加重同时, 又可使病毒逃避机体免疫而持续感染^[19]; (5)慢性乙型肝炎肝脏损伤主要是HBV介导的免疫损伤, 而免疫反应在造成肝脏损伤的同时也不断清除体内的HBV, 使HBV的复制程度降低。

总之, 本研究证明血清透明质酸是反映肝硬化程度的敏感指标, 乙型肝炎肝硬化患者血清透明质酸与HBV DNA水平之间没有相关性, HBV的持续复制只是肝脏炎症、损伤、纤维化的启动因子, 因此慢性乙型肝炎患者在抗病毒治疗的过程中也应同时加强抗纤维化的治疗, 抗病毒治疗和抗纤维化治疗对其同等重要。

4 参考文献

- Halfon P, Bourlière M, Pénaranda G, Deydier R, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, Allemand I, Rosenthal-Allier A, Ouzan D. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005; 4: 6
- 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家委员会. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗专家共识. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)* 2010; 4: 36-43
- 刘杰, 王吉耀, 陆晔. 血清肝纤维化指标对肝纤维化诊断价值的研究. *中华内科杂志* 2006; 45: 475-477
- Tran A, Hastier P, Barjoan EM, Demuth N, Pradier C, Saint-Paul MC, Guzman-Granier E, Chevallier P, Tran C, Longo F, Schneider S, Piche T, Hebuterne X, Benzaken S, Rampal P. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 626-630
- Guécho J, Serfaty L, Bonnand AM, Chazouillères O, Poupon RE, Poupon R. Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32: 447-452
- Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, Hubscher S, Roskams T, Pinzani M, Arthur MJ. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-1713
- Murawaki Y, Ikuta Y, Okamoto K, Koda M, Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2001; 36: 399-406
- 孙涌, 张晓慧, 崔劲. 慢性肝炎中乙肝病毒复制与肝脏纤维化血清学标志物的相关性. *中原医刊* 2006; 33: 42-43
- 陈然峰, 陈国军, 黄晓文, 董长林, 朱贤. HBV DNA的表达与肝纤维化形成的相关性研究. *临床肝胆病杂志* 2002; 18: 354-355

■创新盘点

研究HBV DNA与血清透明质酸在肝硬化中的相关性为核苷(酸)类似物抗病毒治疗同时是否需要加强抗纤维化治疗提供实验室依据。

■应用要点

乙型肝炎肝硬化患者血清透明质酸与HBV DNA水平之间无相关性, 因此在抗乙肝病毒治疗的过程中也应同时加强抗纤维化的治疗, 抗病毒治疗和抗纤维化治疗对其同等重要。

■同行评价

论文设计结合临床, 统计分析合理, 结果对临床治疗肝硬化有一定指导作用.

- 10 骆子义, 袁静, 黄慧谦. 慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA载量与肝组织炎症活动度及纤维化的相关性研究. 医师进修杂志 2004; 27: 31-32
- 11 张春兰, 石亚玲. 肝纤维化指标与病毒含量及病理的关系. 临床肝胆病杂志 2000; 16: 220-221
- 12 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
- 13 曹碧红, 温帆渊, 叶彩丽. 慢性肝炎患者乙型肝炎病毒复制与肝纤维化标志物的关系. 临床医学与临床 2008; 5: 398-399
- 14 李红艺, 董忠, 马红. 乙型肝炎肝硬化患者血清HBV DNA与透明质酸的关系. 中华实验和临床病毒学杂志 2007; 21: 256-257
- 15 蔡文品, 赵春, 吴惠洁. 慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA水平与肝纤维化的相关性. 实用医学杂志 2009; 25: 72-73
- 16 张静, 王青, 张卓然. 乙肝患者血清肝纤维化标志物与HBV DNA含量分析. 中华微生态学杂志 2005; 17: 464-465
- 17 唐振华, 高勇, 张金良. 透明质酸、LN、CIV、PCⅢ与HBV DNA含量联合检测在肝纤维化诊断中的临床意义. 安徽医学 2002; 23: 38-40
- 18 李文清, 陈玉丽, 王承党, 林经安. 等位基因差异特异性PCR检测HBV DNA的前C区1896突变位点及临床意义. 临床肝胆病杂志 2002; 18: 23-24
- 19 马达, 王万相, 郭乃洲, 蒋玲, 王惠民, 张冬雷, 赵建龙, 孙悦. 引物标记与掺入标记在HBV基因多态性芯片检测中的应用研究. 中华实验和临床病毒学杂志 2002; 16: 166-167

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2011 年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2011-01-01/2011-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1576篇, 退稿932篇, 退稿率59.13%, 发表文章644篇, 所有文章均经过编委专家同行评议. 其中, 发表述评35篇(5.43%), 基础研究135篇(20.96%), 临床研究71篇(11.02%), 焦点论坛17篇(2.64%), 文献综述111篇(17.24%), 研究快报58篇(9.01%), 临床经验189篇(29.35%), 病例报告24篇(3.73%); 文章作者分布遍及全国各地, 绝大多数来自高等院校及附属医院. 在此, 特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家, 你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献; 也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章, 为科学知识的传播做出贡献! (编辑部主任: 李军亮 2012-01-01)