

# HBsAg定量检测在慢性HBV感染患者肝脏储备功能评价中的作用

董爱爱, 赵洁, 贾建伟, 袁桂玉

董爱爱, 天津中医药大学 天津市 300193

赵洁, 贾建伟, 袁桂玉, 天津市传染病医院中西结合1科 天津市 300192

董爱爱, 在读硕士, 主要从事病毒性肝炎诊治研究。

作者贡献分布: 此课题由赵洁、贾建伟及董爱爱设计; 研究过程由董爱爱、赵洁、贾建伟及袁桂玉操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由赵洁与贾建伟提供; 数据分析由董爱爱完成; 本文写作由董爱爱、赵洁、贾建伟及袁桂玉完成。

通讯作者: 赵洁, 副主任医师, 300192, 天津市南开区, 天津市传染病医院中西结合肝病一科. jennifer.zhao@126.com

收稿日期: 2012-08-05 修回日期: 2012-10-26

接受日期: 2012-10-29 在线出版日期: 2012-11-08

## Quantitative detection of HBsAg for evaluation of liver function in patients with chronic hepatitis B

Ai-Ai Dong, Jie Zhao, Jian-Wei Jia, Gui-Yu Yuan

Ai-Ai Dong, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300192, China

Jie Zhao, Jian-Wei Jia, Gui-Yu Yuan, Department of Integrated Chinese and Western Medicine (Division I), Tianjin Infectious Disease Specialty Hospital, Tianjin 300192, China

Correspondence to: Jie Zhao, Associate Chief Physician, Tianjin Infectious Disease Specialty Hospital, Nankai District, Tianjin 300192, China. jennifer.zhao@126.com

Received: 2012-08-05 Revised: 2012-10-26

Accepted: 2012-10-29 Published online: 2012-11-08

## Abstract

**AIM:** To compare changes in hepatitis B surface antigen (HBsAg), cholinesterase (CHE), and indocyanine green retention rate at 15 min (ICG R15) among patients with chronic hepatitis B, compensated liver cirrhosis or decompensated cirrhosis, and to analyze their correlations.

**METHODS:** Ninety-five patients with chronic hepatitis B were divided into three groups: those with chronic hepatitis B, compensated liver cirrhosis, or decompensated liver cirrhosis. Serum levels of HBsAg, CHE, and ICG R15 were compared among the three groups.

**RESULTS:** Serum levels of HBsAg differed significantly among the three groups ( $3.44 \text{ lgIU/mL} \pm 0.55 \text{ lgIU/mL}$  vs  $3.14 \text{ lgIU/mL} \pm 0.39 \text{ lgIU/mL}$

vs  $2.76 \text{ lgIU/mL} \pm 0.55 \text{ lgIU/mL}$ ,  $P < 0.01$ ). CHE ( $6631.37 \text{ U/L} \pm 1907.18 \text{ U/L}$  vs  $4838.51 \text{ U/L} \pm 2134.35 \text{ U/L}$ ,  $P < 0.01$ ) and ICG R15 ( $9.77\% \pm 5.57\%$  vs  $27.69\% \pm 13.30\%$ ,  $P < 0.01$ ) differed significantly between the chronic hepatitis B group and decompensated cirrhosis group. CHE has a significant negative correlation with ICG R15 in each group ( $r = -0.401, -0.625, -0.444$ , all  $P < 0.05$ ). Serum HBsAg and CHE have a significant positive correlation in the compensated cirrhosis group and decompensated cirrhosis group ( $r = 0.449, 0.407$ , both  $P < 0.05$ ). Serum HBsAg and ICG R15 have a significant negative correlation in the compensated cirrhosis group and decompensated ( $r = -0.498, -0.757$ , both  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** In the progression of hepatitis B to cirrhosis, serum HBsAg and CHE decrease and ICG R15 rises. At liver cirrhosis stage, serum HBsAg is negatively correlated with ICG R15 but positively with CHE, suggesting that serum HBsAg may be positively related with residual effective liver cell mass. CHE is negatively related with ICG R15 at liver cirrhosis stage, and HBsAg and CHE can, to a certain extent, reflect ICG R15 level.

**Key Words:** Hepatitis B surface antigen; Cholinesterase; Indocyanine green retention rate at 15 min; Liver cirrhosis

Dong AA, Zhao J, Jia JW, Yuan GY. Quantitative detection of HBsAg for evaluation of liver function in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(31): 3033-3036

## 摘要

**目的:** 比较乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)和吲哚氰绿15 min滞留率(indocyanine green retention rate at 15 min, ICG R15)在慢性乙型肝炎组、肝硬化代偿组、肝硬化失代偿组的水平, 并研究三者之间的相关性。

**方法:** 观察95例慢性乙型肝炎病毒感染患

## ■背景资料

表面抗原水平(HBsAg)在慢性乙型肝炎进展的不同阶段, 随着病情的加重呈现逐渐下降趋势, 甚至肝癌阶段表面抗原可出现阴转; 胆碱酯酶(CHE)和吲哚氰绿15 min滞留率(ICG R15)对评价肝脏储备功能的研究较普遍, 3者在判断肝病进展阶段有相通之处。

## ■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

## ■研发前沿

随着HBsAg精确定量技术在国内推广,能更准确的反应血清HBsAg的含量。ICG R15判断肝脏储备功能较准确,已经从肝癌切除术后肝储备评估扩展到其他慢性肝病患者病情评估中。另外CHE与肝硬化、肝癌疾病阶段有很好的相关性。本文旨在研究3者在肝脏储备功能评价中的相关性。

者,按病情分为慢性乙型肝炎组、肝硬化失代偿组和肝硬化代偿组3组。分别检测血清HBsAg、CHE、ICG R15,评价3组间观察指标的差异及相关性。

**结果:** 3组间HBsAg水平 $3.44 \text{ lgIU/mL} \pm 0.55 \text{ lgIU/mL}$ 、 $3.14 \text{ lgIU/mL} \pm 0.39 \text{ lgIU/mL}$ 、 $2.76 \text{ lgIU/mL} \pm 0.55 \text{ lgIU/mL}$ 有显著差异( $P < 0.05$ );慢性乙型肝炎组与肝硬化失代偿组CHE( $6\ 631.37 \text{ U/L} \pm 1\ 907.18 \text{ U/L}$  vs  $4\ 838.51 \text{ U/L} \pm 2\ 134.35 \text{ U/L}$ ,  $P < 0.05$ )、ICG R15( $9.77\% \pm 5.57\%$  vs  $27.69\% \pm 13.30\%$ ,  $P < 0.05$ )有显著性差异。相关分析显示各组间CHE和ICG R15均呈负相关, $r$ 分别为 $-0.401$ 、 $-0.625$ 、 $-0.444$ ,  $P < 0.05$ ;肝硬化代偿组和失代偿组HBsAg与CHE呈正相关, $r$ 分别为 $0.449$ 、 $0.407$ ,  $P < 0.05$ ;肝硬化代偿组和失代偿组HBsAg与ICG R15呈负相关, $r$ 分别为 $-0.498$ 、 $-0.757$ ,  $P < 0.05$ 。

**结论:** 随着乙型肝炎向肝硬化进展,HBsAg、CHE水平逐渐降低,ICG R15水平逐渐升高。肝硬化阶段HBsAg与ICG R15呈负相关,与CHE呈正相关,提示HBsAg可能与肝脏残余有效肝细胞量呈正比。且肝硬化阶段CHE和ICG R15呈负相关,因此一定程度上可通过HBsAg、CHE来反映肝硬化患者ICG R15水平。

**关键词:** 乙型肝炎表面抗原;胆碱酯酶;吲哚氰绿15 min滞留率;肝硬化

董爱爱, 赵洁, 贾建伟, 袁桂玉. HBsAg定量检测在慢性HBV感染患者肝脏储备功能评价中的作用. 世界华人消化杂志 2012; 20(31): 3033-3036

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3033.asp>

## 0 引言

慢性乙型肝炎发展为肝硬化的过程中,肝纤维化进展,假小叶逐渐形成,有效肝细胞数目逐渐减少。吲哚氰绿15 min滞留率(indocyanine green retention rate at 15 min, ICG R15)可反映功能性的残余肝细胞数量<sup>[1,2]</sup>,通常用来计算肝癌患者可耐受切除瘤体的大小。胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)半衰期较长,在重型肝炎患者中水平偏低;临床中也观察到,许多乙型肝炎肝硬化患者获得了乙型肝炎表面e抗原(hepatitis B surface e antigen, HBeAg)血清学转换,HBsAg水平偏低,甚至HBsAg转阴者仍进展为肝癌,这类患者预后较差。本研究基于ICG R15、CHE可反映肝脏储备功能以及HBsAg和CHE相关研究<sup>[3]</sup>,研究HBsAg与ICG R15的相关性,以验证临床观察并

为判断乙型肝炎肝硬化患者预后提供新思路。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2008-11/2012-03天津市传染病医院门诊及住院95例慢性乙型肝炎病毒感染患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 入组标准:** (1)诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》的慢性乙型肝炎、肝硬化代偿期、肝硬化失代偿期临床诊断标准; (2)肝功能平稳时间 $\geq 6 \text{ mo}$ ; (3)病史 $\geq 3 \text{ 年}$ 。

**1.2.2 检测:** HBsAg采用Elecsys HbsAg II定量(IU/mL)检测,仪器及试剂由美国罗氏公司提供。CHE检测采用东芝120全自动生化分析仪及上海长征试剂盒检测,试剂由北京科美东雅生物技术有限公司提供。ICG排泄试验取空腹外周静脉血测血红蛋白,同时测量患者的身高及体质量,输入DDG分析仪;按 $0.5 \text{ mg/kg}$ 计算ICG给药量,用灭菌用水配制ICG溶液( $5 \text{ mg/dL}$ ),在安静状态下,患者空腹平卧于床上,将DDG检测仪的感光探头连接在患者的鼻翼处,将配制好的ICG溶液在5-10 s内从一侧肘正中静脉均匀快速注入,6 min后系统会测出ICG R15。所有受检对象均于清晨空腹采集静脉血,2 h内离心分离血清,当天完成所有指标的检测。

**统计学处理** HBsAg为精确定量值,取对数值后符合正态性及方差齐性,本文统计学检验均为HBsAg定量的lg值。采用SPSS17.0进行统计学分析,构成比采用 $\chi^2$ 检验;多个独立检验样本比较采用F检验,两两间相关性分析采用Pearson相关性检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 慢性乙型肝炎组32例,平均年龄 $41.06 \pm 9.88$ 岁,男18例,女14例;肝硬化代偿组38例,平均年龄 $45.26 \pm 8.87$ 岁,男23例,女15例;肝硬化失代偿组25例,平均年龄 $47.20 \pm 9.16$ 岁,男17例,女8例。比较各组在年龄、性别构成比上无显著差异( $P > 0.05$ )。

**2.2 慢性乙型肝炎、肝硬化代偿、肝硬化失代偿3组ICG R15、CHE、HBsAg比较** 慢性乙型肝炎、肝硬化代偿、肝硬化失代偿3组HBsAg均有显著性差异( $F = 13.19$ ,  $P < 0.01$ ),HBsAg水平逐渐减低;在慢性乙型肝炎组和肝硬化失代偿组中CHE、ICG R15有显著性差异( $F = 5.36$ 、 $26.40$ ,  $P < 0.01$ ),CHE水平呈升高趋势,ICG R15呈降低趋势。见表1。

**2.3 慢性乙型肝炎、肝硬化代偿、肝硬化失代**

## ■相关报道

韩涛等研究显示乙型肝炎进展为肝硬化过程中表面抗原逐渐下降,杨爱等人研究表明乙型肝炎病毒携带者状态HBsAg与CHE水平呈负相关。范作鹏等人研究认为ICG R15有定量评估肝功能的优势,可能更早的发现早期肝硬化肝储备功能的变化。

表 1 各组患者ICG R15、CHE、HBsAg值变化 (mean ± SD)

分组	n	CHE(U/L)	HBsAg(IgIU/mL)	ICG R15(%)
慢性乙型肝炎	32	6631.37 ± 1907.18	3.44 ± 0.55	9.77 ± 5.57
肝硬化代偿	38	5797.28 ± 2114.31	3.14 ± 0.39	17.54 ± 8.46
肝硬化失代偿	25	4838.51 ± 2134.35	2.76 ± 0.55	27.69 ± 13.30

HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; CHE: 胆碱酯酶; ICG R15: 吲哚菁绿15 min滞留率。

偿3组ICG R15、CHE、HBsAg相关性分析 3组间ICG R15、CHE、HBsAg变化值的两两间相关性分析, 3组间CHE和ICG R15均呈负相关( $r = -0.401$ 、 $-0.625$ 、 $-0.444$ ,  $P < 0.05$ ); 肝硬化代偿组和失代偿组HBsAg与CHE呈正相关( $r = 0.449$ 、 $0.407$ ,  $P < 0.05$ ); 肝硬化代偿组和失代偿组HBsAg与ICG R15呈负相关( $r = -0.498$ 、 $-0.757$ ,  $P < 0.05$ ).

### 3 讨论

HBsAg不仅存在于DANE病毒颗粒内, 而且还存在与球形颗粒、管形颗粒病毒颗粒内<sup>[4]</sup>, 而后者装配的病毒颗粒不产生HBV DNA; 肝细胞减少时, HBsAg减少的程度高于体内HBV DNA下降的程度, 这样HBsAg可以从另一个侧面反映肝细胞减少的程度. CHE反映肝脏的合成再生能力, 他和HBsAg受治疗的影响改变幅度较小, 水平值在慢性乙型肝炎病毒感染进程中较稳定. ICG R15是临床常用的评价肝脏储备功能的指标, 主要取决于有效肝细胞数<sup>[1]</sup>, 并有研究<sup>[5]</sup>表明其能及时发现早期肝硬化肝储备功能的变化. 本研究得出慢性乙型肝炎发展为肝硬化失代偿的过程中, CHE逐渐下降, 且ICG R15与CHE呈负相关, 提示CHE对肝脏储备功能和判断预后具有重要作用, 这与文献报道<sup>[2,6-8]</sup>相一致. 通常影响ICG清除率的因素主要是有效肝血流量、胆道通畅程度、有功能的肝细胞数, 因此本研究选择肝功能较稳定的慢性乙型肝炎患者, 线性相关分析采用partial correlation, 除外了胆红素对研究结果的影响, 从而得出此部分人群ICG R15与有效肝细胞数目相关.

本研究结果显示乙型肝炎进展为肝硬化过程中HBsAg逐渐下降, 这与裴彦祯等<sup>[8]</sup>的研究结果一致. 在自然史状态下Nguyen等<sup>[9]</sup>观察亚洲地区慢性乙型肝炎患者不同期(免疫耐受、免疫清除、非/低复制、HBeAg阴性肝炎)的HBsAg水平, 结果显示免疫耐受期HBsAg定量最高, 非/低复制期最低, 认为乙型肝炎发展的不同时期血

清HBsAg水平不同. 因此对于HBsAg在乙型肝炎不同阶段干预或非干预状态下的临床意义的研究很有价值. 本研究未对各组HBeAg进行区分, 而在肝硬化失代偿阶段HBeAg阴转率较高, 此阶段HBsAg与ICG R15又表现出较高的相关性, 是否在限制HBeAg阴、阳性条件下HBsAg与ICG R15的相关性更大还有待研究.

本研究还得出在肝硬化阶段, HBsAg与CHE呈正相关, 与ICG R15呈负相关, 这与相关研究<sup>[10]</sup>HBsAg与肝细胞相互作用, 在癌前病变期刺激肝细胞的增殖和功能修改等有关. HBsAg除能刺激机体产生保护性抗体, 还可以<sup>[11]</sup>诱导特异性CTL反应的细胞表位, 通过细胞毒性T淋巴细胞清除HBV. 随着免疫清除、肝细胞损伤、修复, 有效肝细胞逐渐减少, 产生CHE也减少, 肝储备功能逐渐失代偿, ICG R15升高, 此时我们发现HBsAg呈进行性下降. 然而本研究未纳入乙型肝炎病毒携带者, 关于此组人群的类似研究<sup>[3]</sup>显示HBsAg与CHE水平呈负相关; 而且临床中有乙型肝炎家族史的慢性乙型肝炎患者, 相当一部分在就诊时HBeAg为阴性, HBsAg水平偏低, CHE水平正常. 这可能与这部分人群在慢性肝病发展的前期阶段经历了乙型肝炎病毒携带状态, 未察觉的慢性乙型肝炎反复, 病毒变异等使HBsAg呈低水平有关. 肝硬化组中无论HBeAg阳性或阴性, 两者间HBsAg滴度无差异并呈水平低, 是否与肝硬化阶段纤维组织增生、HBsAg阳性的肝细胞凋亡或耗竭相关, 尚有待研究.

通常<sup>[12]</sup>HBsAg的产量高于产生病毒颗粒的需要量, HBsAg S基因增强子元件序列整合于HBVDNA基因组片段仍可产生出HBsAg. 有研究<sup>[13,14]</sup>表明血清HBsAg的下降和肝内HBVDNA的下降速度平行, 但Wiegand等<sup>[15]</sup>认为HBsAg下降水平与HBVDNA并不平行. 病毒复制过程中HBsAg合成的复杂性以及长期感染的积累变异<sup>[16]</sup>等某种程度上可以解释乙型肝炎HBVDNA和

### ■创新盘点

本文研究基于肝功能平稳6 mo以上的慢性乙型肝炎患者, 相关分析时排除胆红素对ICG R15值的影响, 另外HBsAg与CHE值一定时期较稳定. 通过研究HBsAg水平与较稳定反应肝脏储备功能的ICG R15和CHE变化的相关性, 以期说明HBsAg在慢性乙型肝炎病毒感染患者肝脏储备功能评价中的作用.

### ■应用要点

通过HBsAg定量值了解肝功能较稳定阶段的慢性乙型肝炎患者肝脏储备功能, 必要时结合其与ICG R15和CHE的变化关系推断.



### ■同行评价

本文通过HBsAg全定量值与ICG R15和CHE在乙型肝炎不同阶段的水平变化及相关性研究,得出一定程度反映肝硬化阶段患者的有效肝细胞残余量,对于指导临床和判断预后有一定意义。

HBsAg没有很好的相关性,然而Brunetto<sup>[17]</sup>推断血清HBsAg水平间接表达cccDNA转录活性。因此本研究未对HBVDNA基线水平进行研究和分层。在样本量充足的情况下可以考虑对HBVDNA等设置分层,研究HBsAg的相关因素及临床意义。

关于HBsAg的新意义有待去发现,有研究表明<sup>[18]</sup>在未来,基线HBsAg的定量分析可能提高干扰素和核苷类药物应用病毒学反应的预测,治疗后HBsAg水平在低复制阶段可能作为治疗的终点。据报道<sup>[19]</sup>目前抗病毒治疗后的HBsAg血清学转换率很低,与干扰素相比来讲核苷类药物没有明显影响HBsAg的血清清除率,特别是在HBeAg阴性的CHB患者中<sup>[20]</sup>。本研究为排除药物因素影响,纳入样本量较少,鉴于核苷类药物对HBsAg影响小,考虑设计大规模病例对照研究时,可以把基线HBeAg阴性并应用核苷类药物的患者纳入研究。

### 4 参考文献

- 1 杨洁,李建生. 术前肝储备功能评估的研究进展. 国际外科学杂志 2008; 35: 768-772
- 2 陈煜. 肝功能评价指标及预后评估. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 565-567
- 3 杨爱,刘登涛. 乙肝携带者乙肝表面抗原水平与胆碱酯酶活性关系. 中华医学会第七次全国检验医学学术会议资料汇编, 2008: 464
- 4 陈祥胜,廖雯君. 乙肝HBsAg定量检测的临床诊断意义. 湖北中医学院学报 2009; 11: 21-23
- 5 刘义荣,范作鹏,杨薇,高原,陈煜. 吡啶菁绿滞留测试对肝储备功能的评价. 中华肝胆病杂志 2010; 18: 476-477
- 6 彭雪莲,杨根妹,江石湖. 血清胆碱酯酶和补体C3在肝硬化诊断中的临床价值. 胃肠病学 2009; 14: 362-364
- 7 彭志平,王序. 血清前白蛋白和胆碱酯酶在肝硬化患者肝储备功能评估中的应用. 实用医学杂志 2011; 27: 1278-1279
- 8 裴彦祯,韩涛,马晓艳,李莹,邢晶,宋佐莉. HBsAg及HBV DNA定量水平在慢性乙型肝炎、肝硬化和肝癌患者中的变化. 中华肝胆病杂志 2011; 19: 743-746
- 9 Nguyen T, Thompson AJ, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond PV, Levy M, Locarnini SA. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: a perspective on Asia. *J Hepatol* 2010; 52: 508-513
- 10 Tian X, Li J, Ma ZM, Zhao C, Wan DF, Wen YM. Role of hepatitis B surface antigen in the development of hepatocellular carcinoma: regulation of lymphoid enhancer-binding factor 1. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 58
- 11 刘树人,施理,张宜俊,李灼亮,王添章. 乙型肝炎病毒表面抗原对T淋巴细胞增殖的刺激作用. 胃肠病学和肝病杂志 2003; 12: 62-64
- 12 王临旭,黄长形,李新红,王毕娟,尹晨. 慢性乙型肝炎病毒感染自然史中表面抗原水平的研究. 中华临床医师杂志(电子版) 2011; 5: 5122-5124
- 13 Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, Longerich T, Schirmacher P, Metzler F, Zankel M, Fischer C, Currie G, Brosgart C, Petersen J. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 675-684
- 14 Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, Treppe C, Marcellin P, Goodman Z, Delaney WE, Xiong S, Brosgart CL, Chen SS, Gibbs CS, Zoulim F. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126: 1750-1758
- 15 Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A, Heidrich B, Rosenau J, Michel G, Bock CT, Manns MP, Tillmann HL. A decline in hepatitis B virus surface antigen (hbsag) predicts clearance, but does not correlate with quantitative hbeag or HBV DNA levels. *Antivir Ther* 2008; 13: 547-554
- 16 Noguchi C, Ishino H, Tsuge M, Fujimoto Y, Imamura M, Takahashi S, Chayama K. G to A hypermutation of hepatitis B virus. *Hepatology* 2005; 41: 626-633
- 17 Brunetto MR. A new role for an old marker, HBsAg. *J Hepatol* 2010; 52: 475-477
- 18 Nguyen T, Desmond P, Locarnini S. The role of quantitative hepatitis B serology in the natural history and management of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3: 5-15
- 19 Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-1075
- 20 Moucari R, Marcellin P. [HBsAg seroclearance: prognostic value for the response to treatment and the long-term outcome]. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34 Suppl 2: S119-S125

编辑 李军亮 电编 鲁亚静