

# HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织病理结果分析158例

马俊骥, 冯丽英, 冯志杰, 姜慧卿, 孙泽明, 赵丽梅

## ■背景资料

流行病学统计显示, 全球1/3的人群曾经感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 慢性HBV感染表现多样, 可以为携带者也可以为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), 还可以进展为肝硬化, 甚至肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。据估计我国现有CHB患者大约2000万例。

马俊骥, 冯丽英, 冯志杰, 姜慧卿, 孙泽明, 赵丽梅, 河北医科大学第二医院消化内科, 河北省消化病实验室, 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000

马俊骥, 主治医师, 主要从事慢性肝病和消化系统肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81200311, 81170411

作者贡献分布: 此课题由马俊骥与姜慧卿共同设计; 研究过程由马俊骥、冯丽英、冯志杰、姜慧卿及孙泽明共同操作完成; 数据分析由马俊骥、赵丽梅及姜慧卿完成; 本论文写作由马俊骥、冯丽英、冯志杰、姜慧卿及孙泽明共同完成。

通讯作者: 姜慧卿, 教授, 主任医师, 050000, 河北省石家庄市新华区和平西路215号, 河北医科大学第二医院消化内科。

huiqingjiang@yahoo.com.cn

电话: 0311-66002955

收稿日期: 2013-03-08 修回日期: 2013-05-20

接受日期: 2013-05-25 在线出版日期: 2013-06-28

## Pathological characteristics of chronic hepatitis B in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients: An analysis of 158 cases

Jun-Ji Ma, Li-Ying Feng, Zhi-Jie Feng, Hui-Qing Jiang, Ze-Ming Sun, Li-Mei Zhao

Jun-Ji Ma, Li-Ying Feng, Zhi-Jie Feng, Hui-Qing Jiang, Ze-Ming Sun, Li-Mei Zhao, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, Nos. 81200311 and 81170411

Correspondence to: Hui-Qing Jiang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology, Hebei Institute of Gastroenterology, 215 Heping West Road, Xinhua District, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. huiqingjiang@yahoo.com.cn

Received: 2013-03-08 Revised: 2013-05-20

Accepted: 2013-05-25 Published online: 2013-06-28

## Abstract

**AIM:** To find the differences in liver histopathology between HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (CHB), and to analyze their relationship with clinical data.

**METHODS:** CHB patients ( $n = 158$ ) who were admitted to the Second Hospital of Hebei Medical University for a liver biopsy from January

2005 to December 2012 were enrolled. They were divided into an HBeAg-positive ( $n = 86$ ) and an HBeAg-negative group ( $n = 72$ ) based on the presence of HBeAg or not. Gender, age, alanine aminotransferase (ALT) and HBV DNA viral load were recorded and statistically analyzed with SPSS 13.0.

**RESULTS:** The age differed significantly between the HBeAg-positive group and HBeAg-negative group ( $t = -7.50$ ,  $P < 0.01$ ), although there was no statistically significant difference in sex ratio between the two groups ( $\chi^2 = 0.10$ ,  $P > 0.05$ ). A significant difference was noted in the constituent ratio of liver fibrosis stages between the two groups ( $\chi^2 = 20.79$ ,  $P < 0.01$ ). The fibrosis stage score in HBeAg-positive women was lower than that in men ( $1.48 \pm 0.69$  vs  $2.09 \pm 1.29$ ,  $P < 0.05$ ). For HBeAg-positive patients, both inflammation grade and fibrosis stage scores were significantly higher in the  $> 40$  years age group than in the 30-40 years age group and  $< 30$  years age group ( $2.93 \pm 1.03$  vs  $2.09 \pm 1.27$ ,  $2.16 \pm 0.69$ ;  $2.67 \pm 1.23$  vs  $1.86 \pm 1.25$ ,  $1.65 \pm 0.99$ , all  $P < 0.05$ ). For HBeAg-negative patients, fibrosis stage score was significantly lower in the  $< 30$  years age group than in the 30-40 years age group and  $> 40$  years age group ( $1.57 \pm 0.98$  vs  $2.73 \pm 1.37$ ,  $3.03 \pm 1.06$ , both  $P < 0.05$ ). In the HBeAg-positive group, there was a positive correlation between age and inflammation grade or fibrosis stage score ( $r = 0.30$ ,  $0.34$ , both  $P < 0.01$ ). In the HBeAg-negative group, there was also a positive correlation between age and inflammation grade or fibrosis stage score ( $r = 0.26$ ,  $0.34$ , both  $P < 0.05$ ). In the HBeAg-positive group, ALT levels were positively correlated with inflammation grade or fibrosis stage score ( $r = 0.32$ ,  $0.24$ , both  $P < 0.05$ ). In the HBeAg-negative group, ALT levels were positively correlated inflammation grade score ( $r = 0.33$ ,  $P < 0.01$ ). There was a significant difference in the constituent ratio of viral load between the two groups of patients ( $\chi^2 = 38.63$ ,  $P < 0.01$ ). The positive rate of HBV DNA was significantly higher in the HBeAg-positive group (73/86) than in the HBeAg-

## ■同行评议者

陈建杰, 教授, 上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病科; 张明辉, 副主任医师, 河北医科大学第一医院肝病中心(传染病)

negative group (37/72). In the HBeAg-positive group, viral load was negatively correlated with inflammation grade score ( $r = -0.25, P < 0.05$ ). In the HBeAg-negative group, viral load was positively correlated with inflammation grade or fibrosis stage score ( $r = 0.40, 0.43$ , both  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** There is a certain correlation between gender, age, ALT and HBV DNA viral load and liver pathological changes in both HBeAg-positive and -negative CHB patients. Liver injury may sometimes be heavier in HBeAg-negative CHB patients than in HBeAg-positive CHB patients.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Hepatitis B virus; Hepatitis B e antigen; Liver histopathology; Alanine aminotransferase

Ma JJ, Feng LY, Feng ZJ, Jiang HQ, Sun ZM, Zhao LM. Pathological characteristics of chronic hepatitis B in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients: An analysis of 158 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(18): 1766-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1766.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1766>

## 摘要

**目的:** 评估乙型肝炎E抗原(hepatitis be e antigen, HBeAg)阳性和阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝组织病理存在的差异, 并分析其与临床基本资料的关系。

**方法:** 病例资料来自2005-01/2012-12在河北医科大学第二医院消化内科住院并做肝脏活组织检查的CHB患者。根据乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)血清标志物乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和HBeAg区分HBeAg阳性和HBeAg阴性CHB患者, 同时记录性别、年龄、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和HBV DNA病毒载量, 并进行统计分析。统计学处理采用SPSS13.0统计软件, 计量资料采用mean±SD表示, 两样本均数的比较, 如为正态分布用t检验, 偏态分布用Mann-Whitney检验, 多组计量资料的两两比较采用ANOVA检验。相关性分析采用Pearson检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

**结果:** 158例CHB患者根据血清标志物HBeAg分为HBeAg阳性组86例和HBeAg阴性组72例, 两组年龄差异有统计学意义( $t = -7.50, P < 0.01$ ), 性别比例差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.10, P > 0.05$ )。HBeAg阳性组与HBeAg阴性

组在肝脏纤维化分期构成比上存在统计学差异( $\chi^2 = 20.79, P < 0.01$ )。HBeAg阳性组女性纤维化分期积分比男性低( $1.48 \pm 0.69$  vs  $2.09 \pm 1.29, P < 0.05$ )。HBeAg阳性组40岁以上CHB患者炎症分级及纤维化分期积分( $2.93 \pm 1.03$ 和 $2.67 \pm 1.23$ )均高于30-40岁组( $2.09 \pm 1.27$ 和 $1.86 \pm 1.25$ )和30岁以下年龄组( $2.16 \pm 0.69$ 和 $1.65 \pm 0.99$ ), 有统计学意义( $P < 0.05$ )。HBeAg阴性组30岁以下CHB患者纤维化分期积分( $1.57 \pm 0.98$ )明显低于30-40岁组( $2.73 \pm 1.37$ )和40岁以上年龄组( $3.03 \pm 1.06$ ), 有统计学意义( $P < 0.05$ )。在HBeAg阳性, 年龄与炎症分级和纤维化分期积分均成正相关( $r = 0.30, 0.34, P < 0.01$ )。在HBeAg阴性组, 年龄与炎症分级和纤维化分期积分也均成正相关( $r = 0.26, 0.34, P < 0.05$ )。HBeAg阳性组ALT与炎症分级和纤维化分期积分均成正相关( $r = 0.32, 0.24, P < 0.05$ ); 在HBeAg阴性组, ALT与炎症分级积分成正相关( $r = 0.33, P < 0.01$ ), 与纤维化分期积分无相关性( $P > 0.05$ )。HBeAg阳性组与HBeAg阴性组在病毒载量构成比上存在统计学差异( $\chi^2 = 38.63, P < 0.01$ ), HBeAg阳性组HBV DNA阳性率(73/86)明显比HBeAg阴性组高(37/72)。HBeAg阳性组, 病毒载量与炎症分级积分成负相关( $r = -0.25, P < 0.05$ ); HBeAg阴性组病毒载量与炎症分级及纤维化分期积分均成正相关( $r = 0.40, 0.43, P < 0.05$ )。

**结论:** 性别、年龄、ALT及HBV DNA病毒量与HBeAg阳性/阴性CHB患者肝脏病理改变之间存在一定的相关性, 有时HBeAg阴性CHB患者的肝脏损伤可能会更重, 临床上需要结合病理综合考虑并密切随访。

© 2013版权归Baishideng所有。

**关键词:** 慢性乙型肝炎; 乙型肝炎病毒; 乙型肝炎E抗原; 肝脏病理; 谷丙转氨酶

**核心提示:** 性别、年龄、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase)及HBV DNA病毒量与乙型肝炎E抗原(hepatitis be e antigen, HBeAg)阳性/阴性慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝脏病理改变之间存在一定的相关性, 有时HBeAg阴性CHB患者的肝脏损伤可能会更重, 临床上需要结合病理综合考虑并密切随访。

马俊骥, 冯丽英, 冯志杰, 姜慧卿, 孙泽明, 赵丽梅. HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织病理结果分析158例. *世界华人消化杂志* 2013; 21(18): 1766-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1766.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i18.1766>

## ■ 研究前沿

CHB给患者家庭造成了沉重的经济负担, 其中肝硬化患者的花费比无肝硬化患者增加了近1倍, 晚期肝硬化和肝癌常常是CHB患者致死的原因。临床上CHB患者血清乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)均表现为阳性, 根据患者血清乙型肝炎E抗原(hepatitis be e antigen, HBeAg)检测结果分为HBeAg阳性和HBeAg阴性两类, 两类患者在临床表现、治疗方案和预后方面存在较多差异。

## ■相关报道

男性CHB患者更容易发展为肝硬化, 本研究中与女性患者相比, 男性患者的纤维化分期积分更高, 与之前的报道一致。CHB存在一个慢性转变的过程, HBeAg阴性不是治疗终点。国外有相关报道认为对于HBeAg阴性CHB患者ALT变化与肝脏纤维化分期不相关。

## 0 引言

流行病学统计显示, 全球1/3的人群曾经感染过乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV), 慢性HBV感染表现多样, 可以为携带者也可以为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB), 还可以进展为肝硬化, 甚至肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[1,2]</sup>。据估计我国现有CHB患者大约2000万例<sup>[3]</sup>。

CHB患者的抗病毒治疗适应证包括: 乙型肝炎E抗原(hepatitis be e antigen, HBeAg)阳性者, HBV DNA  $\geq 10^5$  拷贝/mL(相当于20 000 IU/mL); HBeAg阴性者, HBV DNA  $\geq 10^4$  拷贝/mL(相当于2000 IU/mL); 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)  $\geq 2$  倍正常值上限(upper limits of normal, ULN); 或ALT  $< 2 \times$  ULN, 但肝组织学显示Knodell HAI  $\geq 4$  或炎症坏死  $\geq G2$ , 或纤维化  $\geq S2$ 。有时一部分ALT轻度异常CHB患者肝组织可以出现严重损伤甚至肝硬化, 因此对这部分患者进行肝活组织检查具有重要的临床意义<sup>[4-6]</sup>。我们总结了本院158例CHB患者肝脏组织穿刺的病理检查结果, 并探讨HBeAg阳性或阴性CHB患者性别、年龄、ALT及HBV DNA病毒量与肝脏病理表现之间的关系, 以期为临床诊断和治疗方案的选择提供理论依据。

## 1 材料和方法

1.1 材料 病例来自2005-01/2012-12住院并经肝脏活组织检查的CHB患者158例。入选标准: (1) 按2010年《慢性乙型肝炎防治指南》标准: 既往有乙型肝炎病史或乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性史超过6 mo, 现HBsAg和/或HBV DNA仍阳性; (2) 患者临床、生物化学及血液学数据均在肝穿刺前3 d内采集, 且均收集了人口统计学、临床、实验室和病毒学等资料<sup>[5]</sup>。排除标准: 人类免疫缺陷病毒或慢性HCV感染; 饮酒量  $> 30$  g/d; 代谢性或其他类型的肝损害; 肝活检组织不符合标准。接受伦理委员会审查, 签署知情同意书, 研究符合伦理要求。

### 1.2 方法

1.2.1 实验室检测: 受检对象于肝穿刺前3 d内取清晨空腹静脉血检测相关指标。血常规用美国贝克曼库尔特LH750全自动五分类血液分析仪计数, ALT等生物化学指标用DXC800全自动生物化学分析仪检测。HBV血清标志物(包括HBsAg、HbsAb、HBeAg、HBeAb和HBcAb)采用

德国罗氏试剂检测。HBV DNA采用实时PCR定量检测法, 试剂盒由中山大学达安基因股份有限公司(广州)提供, HBV DNA定量单位为拷贝/mL, 其检测下限是1000拷贝/mL。

1.2.2 肝脏病理检查: 患者住院后按肝活组织检查术前常规进行检测及肝脏穿刺超声定位, 签署知情同意书, 合格者在病房床边采用Pajunk PrimoCut 16 G肝穿刺针于呼气末进针取肝脏组织检查, 标本长度  $\geq 1.5$  cm, 汇管区数量  $\geq 6$  个。标本用10%甲醛溶液固定, 制成常规石蜡切片, 行苏木素-伊红(HE)和Masson三色法染色, 光学显微镜多视野观察, 按《病毒性肝炎防治方案》中的肝组织病理学诊断标准行炎症分级(G0-4)和纤维化分期(S0-4), 并据此将患者分为轻度(G1-2, S0-2)、中度(G3, S1-3)和重度(G4, S2-4)<sup>[6]</sup>。病理诊断由我院病理医师独立完成。

**统计学处理** 建立数据库, 采用SPSS13.0统计软件进行分析。计量资料采用mean  $\pm$  SD表示, 两样本均数的比较, 如为正态分布用t检验, 偏态分布用Mann-Whitney检验, 多组计量资料的两两比较采用ANOVA检验。相关性分析采用Pearson检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者一般资料 158例CHB患者中, 男103例, 女55例, 年龄15-69岁, 平均36岁  $\pm 12$  岁。HBeAg阳性患者86例, 男57例, 女29例, 平均年龄30岁  $\pm 10$  岁; HBeAg阴性患者72例, 男46例, 女26例, 平均年龄43岁  $\pm 11$  岁。两组年龄差异有统计学意义( $t = -7.50$ ,  $P < 0.01$ ), 性别比例差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.10$ ,  $P > 0.05$ )。

2.2 肝组织炎症分级(G)和纤维化分期(S)构成比的比较 HBeAg阳性组与HBeAg阴性组在肝脏纤维化分期构成比上存在统计学差异( $\chi^2 = 20.79$ ,  $P < 0.01$ ), HBeAg阴性组S4所占比例(31/72)明显高于HBeAg阳性组(14/86)( $\chi^2 = 13.79$ ,  $P < 0.01$ ), 而HBeAg阴性组S1所占比例(11/72)明显少于HBeAg阳性组(36/86)( $\chi^2 = 13.79$ ,  $P < 0.01$ )(表1)。HBeAg阳性与HBeAg阴性两组在肝脏病理炎症分级构成比上差异无统计学意义( $\chi^2 = 4.84$ ,  $P > 0.05$ ), 但是HBeAg阴性组G2所占比例(24/72)明显少于HBeAg阳性组(42/86)( $\chi^2 = 13.79$ ,  $P < 0.01$ , 表2)。

2.3 性别、年龄与肝组织炎症分级(G)和纤维化分期(S)的关系 肝组织炎症分级和纤维化分期积

表 1 HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织纤维化分期  $n(\%)$ 

分组	$n$	S0	S1	S2	S3	S4
HBeAg阳性组	86	4(4.65)	36(41.86)	26(30.23)	6(6.98)	14(16.28)
HBeAg阴性组	72	2(2.78)	11(15.28)	19(26.39)	9(12.50)	31(43.05)
$\chi^2$ 值		0.38	13.25	0.28	1.39	13.79
$P$ 值		0.54	0.00	0.59	0.24	0.00

## ■创新盘点

HBeAg阳性患者肝纤维化分期与病毒载量关系不密切,但是在HBeAg阴性患者病毒载量却与肝纤维化分期密切相关。

表 2 HBeAg阳性与阴性慢性乙型肝炎患者肝组织炎症分级  $n(\%)$ 

分组	$n$	G0	G1	G2	G3	G4
HBeAg阳性组	86	2(2.32)	13(15.12)	42(48.84)	17(19.77)	12(13.95)
HBeAg阴性组	72	1(1.39)	11(15.28)	24(33.33)	20(27.78)	16(22.22)
$\chi^2$ 值		0.19	0.001	3.87	1.40	1.84
$P$ 值		0.67	0.98	0.049	0.24	0.18

分采用以下方式进行<sup>[7]</sup>: G0 = 0, G1 = 1, G2 = 2, G3 = 3, G4 = 4; S0 = 0, S1 = 1, S2 = 2, S3 = 3, S4 = 4. HBeAg阳性组女性纤维化分期积分比男性低( $1.48 \pm 0.69$  vs  $2.09 \pm 1.29$ ,  $P < 0.05$ ), 炎症分级积分无差异( $P > 0.05$ ); HBeAg阴性组炎症分级和纤维化分期积分均无统计学差异( $P > 0.05$ ).

HBeAg阳性组40岁以上CHB患者炎症分级积分( $2.93 \pm 1.03$ )均高于30-40岁组( $2.09 \pm 1.27$ )和30岁以下年龄组( $2.16 \pm 0.69$ ), 有统计学意义( $P < 0.05$ ). 纤维化分期40岁以上CHB患者( $2.67 \pm 1.23$ )也高于30-40岁组( $1.86 \pm 1.25$ )和30岁以下年龄组( $1.65 \pm 0.99$ ), 有统计学意义( $P < 0.05$ ). HBeAg阴性组30岁以下CHB患者纤维化分期积分( $1.57 \pm 0.98$ )明显低于30-40岁组( $2.73 \pm 1.37$ )和40岁以上年龄组( $3.03 \pm 1.06$ ), 有统计学意义( $P < 0.05$ ). 炎症分级积分3个年龄组之间无统计学差异( $P > 0.05$ ). HBeAg阳性组, 年龄与炎症分级积分成正相关( $r = 0.30$ ,  $P < 0.01$ ), 年龄与纤维化分期积分也成正相关( $r = 0.34$ ,  $P < 0.01$ ). HBeAg阴性组, 年龄与炎症分级积分成正相关( $r = 0.26$ ,  $P < 0.05$ ), 年龄与纤维化分期积分也成正相关( $r = 0.34$ ,  $P < 0.01$ ).

2.4 ALT与肝组织炎症分级(G)和纤维化分期(S)的关系 HBeAg阳性组与HBeAg阴性组ALT分别按照2倍ULN分组计算构成比差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.57$ ,  $P > 0.05$ ).

HBeAg阳性组ALT含量在2倍ULN上的CHB患者炎症分级积分( $3.13 \pm 1.06$ )明显高于在2倍ULN下的CHB患者( $2.10 \pm 0.85$ ), 有统计学意义( $P < 0.05$ ); ALT含量在2倍ULN上的CHB患

者纤维化分期积分( $2.67 \pm 1.35$ )明显高于在2倍ULN下的CHB患者( $1.72 \pm 1.04$ ), 有统计学意义( $P < 0.05$ ). HBeAg阴性组ALT含量在2倍ULN上的CHB患者炎症分级积分( $3.13 \pm 0.62$ )明显高于在2倍ULN下的CHB患者( $2.38 \pm 1.09$ ), 有统计学意义( $P < 0.05$ ); HBeAg阴性组中两个ALT分组纤维化分期积分无统计学差异( $P > 0.05$ ). HBeAg阳性组, ALT与炎症分级积分成正相关( $r = 0.32$ ,  $P < 0.01$ ), 与纤维化分期积分也成正相关( $r = 0.24$ ,  $P < 0.05$ ). HBeAg阴性组, ALT与炎症分级积分成正相关( $r = 0.33$ ,  $P < 0.01$ ), ALT与纤维化分期积分无相关性( $r = 0.19$ ,  $P = 0.12$ ).

2.5 HBV-DNA病毒载量与肝组织炎症分级(G)和纤维化分期(S)的关系 HBeAg阳性组与HBeAg阴性组在病毒载量构成比上存在统计学差异( $\chi^2 = 38.63$ ,  $P < 0.01$ ), HBeAg阳性组HBV DNA阳性率(73/86)明显比HBeAg阴性组HBV DNA阳性率(37/72)高(表3). 在HBeAg阳性组, 病毒载量与炎症分级积分成负相关( $r = -0.25$ ,  $P < 0.05$ ). 病毒载量与纤维化分期积分无相关性( $r = -0.18$ ,  $P > 0.05$ ). 在HBeAg阴性组, 病毒载量与炎症分级积分成正相关( $r = 0.40$ ,  $P < 0.05$ ); 病毒载量与纤维化分期积分也成正相关( $r = 0.43$ ,  $P < 0.01$ ).

## 3 讨论

CHB给患者家庭造成了沉重的经济负担, 其中肝硬化患者的花费比无肝硬化患者增加了近1倍, 晚期肝硬化和肝癌常常是CHB患者致死的原因<sup>[3,8]</sup>. 临床上CHB患者血清HBsAg均表现为阳性, 根据患者血清HBeAg检测结果分为

## ■应用要点

CHB患者发展为肝硬化的危险因素包括男性和年龄大, HBeAg阳性CHB患者肝硬化危险因素还包括ALT水平增高, HBeAg阴性CHB患者肝硬化危险因素还包含高水平的HBV DNA病毒载量。

表 3 HBeAg阳性与阴性慢性乙型肝炎不同病毒载量患者的构成比  $n(\%)$ 

分组	<i>n</i>	$<10^3$ 拷贝/mL	$\geq 10^3 < 10^5$ 拷贝/mL	$\geq 10^5$ 拷贝/mL
HBeAg阳性组	86	13(15.12)	11(12.79)	62(72.09)
HBeAg阴性组	72	35(48.61)	20(27.78)	17(23.61)
$\chi^2$ 值		20.79	5.58	41.49
<i>P</i> 值		0.00	0.02	0.00

HBeAg阳性和HBeAg阴性两类, 两类患者在临床表现、治疗方案和预后方面存在较多差异<sup>[9-11]</sup>。肝脏组织学检查是诊断CHB肝脏损伤的最可靠依据, 限于肝穿操作属有创损伤不是每个患者都适合, 临床应用需要严格掌握适应证和禁忌症。

CHB患者肝脏病理和性别、年龄、ALT水平和病毒载量之间关系较为复杂, 因此我们按照HBeAg阳性和HBeAg阴性的分类方法分析了158例CHB患者的临床资料。本研究显示HBeAg阳性组轻度肝纤维化患者相对偏多, 并且HBeAg阳性组炎症分级G2组比例偏高, HBeAg阴性组肝硬化患者所占比例偏高。这个结果提示我们对于HBeAg阴性患者绝对不能掉以轻心, 有时候对于HBeAg阴性和HBeAg阳性患者结合肝脏穿刺病理检查判断抗病毒治疗和预后是很有必要的。

我们进而分析了CHB患者性别与肝脏病理变化之间的关系。研究显示与女性患者相比, 男性患者的纤维化分期积分更高, 这说明男性CHB患者更容易发展为肝硬化, 与之前的报道一致<sup>[2,12]</sup>。肝硬化是HCC发生的高危因素, 晚期肝硬化还常并发消化道出血、肝性脑病、继发感染、脾功能亢进和腹水等病症, 严重影响了患者生活质量, 因此对于男性CHB患者需要给予更多关注。

HBeAg阳性和阴性组患者的年龄构成比有差异, HBeAg阴性组平均年龄比HBeAg阳性组大。不论HBeAg阳性还是阴性CHB患者肝脏病理炎症分级和纤维化均与年龄成正相关, 说明随着年龄的增加患CHB病情逐渐加重, 肝硬化的风险也就增大。另外年轻的CHB患者可能存在免疫耐受状态, 病情相对较轻。HBeAg阳性可以转变为阴性, 这说明CHB存在一个慢性转变的过程, HBeAg阴性不是治疗终点, 临床上可能需要结合ALT和病毒载量等其他临床资料密切随访治疗<sup>[13-15]</sup>。

ALT分子量大约110 kDa, 主要存在于肝细

胞浆内, 血清中ALT正常值 $<40$  U/L。HBV感染后可以使肝细胞变性坏死, 而1%的肝细胞坏死就可以使血清ALT增高1倍, 因此ALT升高是肝脏功能损伤的一个重要指标<sup>[16]</sup>。我们的研究显示不论HBeAg阳性还是HBeAg阴性患者, 随着ALT升高肝脏炎症分级积分都会增加, 在HBeAg阳性患者ALT水平升高与肝脏纤维化分期密切相关, 这说明一般情况下ALT可以反映CHB患者的肝脏损伤情况。在临床上有部分HBeAg阴性CHB患者ALT可以长期处于正常水平, 但是肝脏却逐渐发展为肝硬化甚至有肝癌的病例发生, 本研究也显示HBeAg阴性患者ALT升高与肝脏纤维化分期关系不密切, 这与国外的一些相关报道是一致的<sup>[4,15,17]</sup>。

HBV DNA长链约3200 bp左右, 是一种小的嗜肝DNA病毒, CHB患者血清中以HBV颗粒形式存在。本研究证明HBeAg阴性患者HBV病毒载量普遍比HBeAg阳性患者病毒载量低, 但是在HBeAg阳性患者病毒载量与肝脏炎症分级积分是负相关关系, 而HBeAg阴性患者病毒载量则与肝脏炎症分级成正相关。这可能是由于部分HBeAg阳性高病毒载量患者处于免疫耐受期有关, 与此相反大部分HBeAg阴性患者处于一个免疫清除阶段。在HBeAg阳性患者肝纤维化分期与病毒载量关系不密切, 但是在HBeAg阴性患者病毒载量却与肝纤维化分期有密切的关系, 这提示我们对于HBeAg转阴患者不能掉以轻心, 需要密切关注患者病毒量并及时做抗病毒治疗, 定期随访, 防止慢性肝炎进展为肝硬化<sup>[18]</sup>。

总之, 本研究认为CHB患者发展为肝硬化的危险因素包括男性和年龄大, HBeAg阳性CHB患者肝硬化危险因素还包括ALT水平增高, HBeAg阴性CHB患者肝硬化危险因素还包含高水平的HBV DNA病毒载量。肝脏活组织检查是判断CHB患者肝脏炎症损害的关键指标, 可以指导临床抗病毒治疗和预测预后。因此, 在临床上需要适时选择肝脏活组织检查并综合评估患者多项指标确定治疗方案, 以能给CHB患者带

来最大的健康收益为最终目的。

志谢: 感谢河北医科大学第二医院病理科提供的技术支持。

#### 4 参考文献

- 1 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]
- 2 Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73 [PMID: 16391218 DOI: 10.1001/jama.295.1.65]
- 3 Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 3-4 [PMID: 19187608]
- 4 Göbel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, Baldus SE, Sagir A, Heinzel-Pleines U, Häussinger D. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol* 2011; 83: 968-973 [PMID: 21503908 DOI: 10.1002/jmv.22048]
- 5 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中华肝脏病杂志 2011; 19: 13-24
- 6 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
- 7 张雯, 周文红, 丁世雄. HBeAg阳性/阴性慢性乙型肝炎的临床病理特征对比分析. 中华临床感染病杂志 2011; 4: 277-230
- 8 Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593-608 [PMID: 23419824 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005]
- 9 Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 628-638 [PMID: 21323729 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06695.x]
- 10 Coffin CS, Fung SK, Ma MM. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 917-938 [PMID: 23248795]
- 11 Su TH, Liu CJ, Tseng TC, Liu CH, Yang HC, Chen CL, Chen PJ, Kao JH, Chen DS. Longitudinal change of HBsAg in HBeAg-negative patients with genotype B or C infection. *PLoS One* 2013; 8: e55916 [PMID: 23437072 DOI: 10.1371/journal.pone.0055916]
- 12 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129 [PMID: 15014185 DOI: 10.1056/NEJMra031087]
- 13 吴晓鹭, 刘小斌, 刘家俊. 按年龄分层的HBeAg阳性与阴性慢性乙型肝炎临床特征分析. 中华临床感染病杂志 2011; 4: 184-186
- 14 Kennedy PT, Sandalova E, Jo J, Gill U, Ushiro-Lumb I, Tan AT, Naik S, Foster GR, Bertoletti A. Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012; 143: 637-645 [PMID: 22710188 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.009]
- 15 Alam S, Ahmad N, Mustafa G, Shrestha A, Alam AK, Khan M. Evaluation of normal or minimally elevated alanine transaminase, age and DNA level in predicting liver histological changes in chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011; 31: 824-830 [PMID: 21645213 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02491.x]
- 16 Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, Bodenheimer HC. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology* 2008; 47: 1363-1370 [PMID: 18366115 DOI: 10.1002/hep.22109]
- 17 Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 57: 196-202 [PMID: 22450396 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.030]
- 18 Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-686 [PMID: 16530509 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.016]

#### ■同行评价

本文较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平,具有一定的指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利

