

HBeAg阳性慢性乙型肝炎不同肝组织炎症与纤维化时期血清HBsAg含量的动力学特点

谭雷, 吴泽倩, 刘婷, 高志良, 柯伟民

谭雷, 中山大学附属第三医院超声科 广东省广州市 510630
吴泽倩, 高志良, 柯伟民, 中山大学附属第三医院感染科 广东省广州市 510630
刘婷, 中山大学附属孙逸仙纪念医院感染科 广东省广州市 510236
谭雷, 住院医师, 主要从事肝胆疾病超声诊断的研究。
作者贡献分布: 此回顾性分析课题由柯伟民、高志良、谭雷及吴泽倩共同设计; 由谭雷、吴泽倩及刘婷收集患者相关资料; 吴泽倩完成数据的统计分析; 谭雷完成本论文初步撰写; 吴泽倩修改加工论文原稿; 本论文撰写由柯伟民指导。
通讯作者: 柯伟民, 教授, 510630, 广东省广州市天河区600号, 中山大学附属第三医院感染科. tcl3626@gmail.com
电话: 020-85253171
收稿日期: 2014-02-23 修回日期: 2014-03-24
接受日期: 2014-04-03 在线出版日期: 2014-05-18

Dynamic changes in serum HBsAg levels in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with different liver inflammation grades and fibrosis stages

Lei Tan, Ze-Qian Wu, Ting Liu, Zhi-Liang Gao, Wei-Min Ke

Lei Tan, Department of Medical Ultrasound, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China
Ze-Qian Wu, Zhi-Liang Gao, Wei-Min Ke, Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China
Ting Liu, Department of Infectious Diseases, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510236, Guangdong Province, China
Correspondence to: Wei-Min Ke, Professor, Department of Infectious Diseases, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, 600 Tianhe Road, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. tcl3626@gmail.com
Received: 2014-02-23 Revised: 2014-03-24
Accepted: 2014-04-03 Published online: 2014-05-18

Abstract

AIM: To investigate the dynamic changes in serum HBsAg levels in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with different liver histological inflammation grades and hepatic fibrosis stages.

METHODS: Serum HBsAg levels in HBeAg-pos-

itive chronic hepatitis B patients were detected by electrochemiluminescence. Serum HBsAg levels were compared between patients with grades 1, 2, 3 and 4 liver histological inflammation, and between those with stages 1, 2, 3 and 4 hepatic fibrosis.

RESULTS: Serum HBsAg levels in patients with grades 1, 2, 3 and 4 liver histological inflammation were $2998 \text{ COI/mL} \pm 2515 \text{ COI/mL}$, $4064 \text{ COI/mL} \pm 2468 \text{ COI/mL}$, $5513 \text{ COI/mL} \pm 2390 \text{ COI/mL}$ and $5736 \text{ COI/mL} \pm 1838 \text{ COI/mL}$, respectively; while the values in patients with stages 1, 2, 3 and 4 hepatic fibrosis were $3159 \text{ COI/mL} \pm 2577 \text{ COI/mL}$, $4075 \text{ COI/mL} \pm 2149 \text{ COI/mL}$, $5670 \text{ COI/mL} \pm 2189 \text{ COI/mL}$ and $5976 \text{ COI/mL} \pm 2128 \text{ COI/mL}$, respectively. There were significant differences in serum HBsAg levels between different liver inflammation grades, as well as between different hepatic fibrosis stages ($F = 9.986, P < 0.000$; $F = 13.955, P < 0.000$).

CONCLUSION: Serum HBsAg levels increase dynamically along with the damage of hepatic tissues in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; HBsAg; Pathological damage; Liver inflammation grade; Hepatic fibrosis stage

Tan L, Wu ZQ, Liu T, Gao ZL, Ke WM. Dynamic changes in serum HBsAg levels in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with different liver inflammation grades and fibrosis stages. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(14): 2023-2027 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2023.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i14.2023>

摘要

目的: 探讨乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性在慢性乙型肝炎(chronic

■背景资料

目前,关于乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)水平的研究是乙型肝炎研究领域的黄金热点。近年来,已有诸多高质量文章研究其在CHB自然病程中的表达特点,血清HBsAg含量变化在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的病情监测和抗病毒治疗疗效预测等方面取得了较大进展。本研究观察CHB自然病程中免疫清除期血清HBsAg含量在肝组织炎症分级与肝组织纤维化分期的表达规律。

■同行评议者

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)

■ 研发前沿

肝内共价闭环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)含量与合成释放入外周血的HBV DNA含量以及HBsAg含量有着良好的正相关性,血清HBsAg含量可否间接反映病毒复制的活跃程度,评价慢性乙型肝炎活动期肝细胞的损伤程度,甚至于基线血清HBsAg含量应用于预测HBsAg清除。

hepatitis B, CHB)自然病程中,不同肝组织炎症分级和肝纤维化分期时,血清HBsAg含量的动力学特点。

方法:应用电化学发光法检测血清HBsAg含量。各自两两比较在肝组织炎症分级1、2、3和4级的四级之间、肝组织纤维化分期I、II、III和IV期的四期之间血清HBsAg的含量。

结果:HBeAg阳性CHB患者的血清HBsAg含量,在肝组织炎症1、2、3和4级时分别为2998 COI/mL \pm 2515 COI/mL、4064 COI/mL \pm 2468 COI/mL、5513 COI/mL \pm 2390 COI/mL和5736 COI/mL \pm 1838 COI/mL;在肝组织纤维化I、II、III和IV期时分别为3159 COI/mL \pm 2577 COI/mL、4075 COI/mL \pm 2149 COI/mL、5670 COI/mL \pm 2189 COI/mL和5976 COI/mL \pm 2128 COI/mL。血清HBsAg含量在肝组织炎症分级四级之间、肝组织纤维化分期四期之间均存在差异($F = 9.986$, $P < 0.000$ 和 $F = 13.955$, $P < 0.000$)。

结论:HBeAg阳性CHB,其血清HBsAg含量随肝组织损伤程度的进展而增加。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:慢性乙型肝炎;乙型肝炎表面抗原;病理损伤;肝组织炎症;肝纤维化

核心提示:本文通过大样本回顾性分析,比较了不同肝组织炎症分级与纤维化分期时血清HBsAg表达的动力学特点,为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B)自然史的研究提供有力依据。

谭雷,吴泽倩,刘婷,高志良,柯伟民. HBeAg阳性慢性乙型肝炎不同肝组织炎症与纤维化时期血清HBsAg含量的动力学特点. 世界华人消化杂志 2014; 22(14): 2023-2027 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2023.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i14.2023>

0 引言

乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)的外膜蛋白,由S-开放读码框架(S-open reading frames, S-ORS)编码合成,是成熟病毒颗粒的必要成分^[1]。无论乙型肝炎患者的病程及转归如何,HBsAg仍是当前诊断乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的最经典、最基本的病毒标志物^[2]。HBsAg清除是临床治疗的最理想目标^[3]。近年来,血清HBsAg含量变化在慢性乙型肝炎

表 1 HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的肝组织炎症分级及他们所处的肝组织纤维化分期

肝组织纤维化分期	肝组织炎症分级				合计
	G1	G2	G3	G4	
S1	26	17	1	0	44
S2	1	37	5	2	45
S3	0	4	28	4	36
S4	0	0	13	25	38
合计	27	58	47	31	163

HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原。

(chronic hepatitis B, CHB)的病情监测^[4-6]和抗病毒治疗疗效预测^[7-10]等方面取得了较大进展。因此,弄清CHB自然病程中免疫清除期血清HBsAg含量在肝组织炎症分级1级到4级与肝组织纤维化分期I期到IV期的表达规律,有助于进一步阐明HBeAg阳性CHB的发病机制,监测病情进展,为优化抗病毒治疗策略提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 2009-01/2012-10中山大学附属第三医院感染科住院的HBeAg阳性CHB患者163例,其中,男性137例,女性26例,平均年龄33.5岁 \pm 10.1岁。所有患者未应用过核苷(酸)类似物、干扰素和胸腺素等抗HBV药物,无合并或重叠甲型、丙型和戊型肝炎病毒感染,排除抗病毒药物与嗜肝病毒间的相互干扰对e抗原状态、血清HBsAg含量和肝组织病理的影响。163例CHB患者的肝组织炎症分级以及他们所处的肝组织纤维化分期如表1。

1.2 方法

1.2.1 嗜肝病毒血清标志物的检测:电化学发光法定量检测采用罗氏ECL-2010仪器及配套试剂。检测结果照果按以下指标作为判别标准:HBsAg参考值范围为 <1.0 (cut off index, COI),HBeAg参考值范围为0-10 IU/L, Anti-HBe参考值范围为 >1.0 COI, Anti-HBc参考值范围为 >1.0 COI。检测结果的COI值在参考值范围以内为阴性,参考值范围以外为阳性。采用酶联免疫吸附法分别检测甲型肝炎病毒标志物(北京科卫临床诊断试剂有限公司)、丙型肝炎病毒标志物(北京现代高达生物技术有限责任公司)和戊型肝炎病毒标志物(生物医学亚太私人有限公司),以上嗜肝病毒标志物的检测均按照试剂盒的说明书进行。

1.2.2 肝组织病理诊断:163例HBeAg阳性CHB患

表 2 肝组织炎症分级和肝组织纤维化分期的病理诊断依据

肝组织炎症分级	汇管区炎症	腺泡内炎症	肝组织纤维化分期	纤维化程度
G1	汇管区炎	点、灶性坏死	S1	汇管区纤维化, 芒状纤维
G2	界面炎症较轻	灶性坏死, 嗜酸小体	S2	少数纤维间隔形成
G3	界面炎症较重	灶性坏死重, 桥接坏死	S3	纤维间隔伴小叶结构变形
G4	界面炎症重	多小叶融合坏死, 花结形成	S4	结节形成(前期肝硬化)

■ 相关报道

Hadziyannis等报道HBeAg阳性CHB患者血清HBV DNA水平往往呈高水平复制, 肝组织炎症活动较活跃, 肝细胞炎症坏死可伴随快速进展肝纤维化。

表 3 HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者在不同肝组织炎症分级与纤维化分期的血清HBsAg含量

肝组织炎症分级	<i>n</i>	血清HBsAg含量(COI/mL)	肝组织纤维化分期	<i>n</i>	血清HBsAg含量(COI/mL)
G1	27	2998 ± 2515	S1	44	3159 ± 2577
G2	58	4064 ± 2468	S2	45	4075 ± 2149
G3	47	5513 ± 2390	S3	36	5670 ± 2189
G4	31	5736 ± 1838	S4	38	5976 ± 2128

HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原。

表 4 HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者在不同肝组织炎症分级与纤维化分期血清HBsAg含量比较的统计学分析

肝组织炎症分级	血清HBsAg含量	肝组织纤维化分期	血清HBsAg含量
G1与G2	0.053	S1与S2	0.060
G1与G3	0.000	S1与S3	0.000
G1与G4	0.000	S1与S4	0.000
G2与G3	0.002	S2与S3	0.002
G2与G4	0.002	S2与S4	0.000
G3与G4	0.681	S3与S4	0.564
G1-G4组间	$F = 9.986, P = 0.000$	S1-S4组间	$F = 13.955, P = 0.000$

HBeAg: 乙型肝炎病毒e抗原。

者均以Esaote Au4型彩色多普勒机(美国产品)做引导, 使用其配套的16 G活检枪进行肝活检, 切割大约20 mm长度肝组织。肝活检标本用Bouin's液固定和石蜡包埋。分别用苏木素-伊红(HE)染色和Masson法网状纤维染色。由我院病理科医师根据Desmet等慢性肝炎的分类进行肝组织炎症分级和肝纤维化分期^[1]。肝组织炎症分级和纤维化分期依据如表2。

统计学处理 应用SPSS13.0软件进行统计学分析。HBeAg阳性CHB肝组织炎症分级1、2、3和4级以及肝组织纤维化分期I、II、III和IV期, 血清HBsAg含量在4组之间的比较采用ANOVA检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 4组之间的两两比较采用ANOVA检验, $P < 0.008(0.05/6)$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肝组织炎症分级与纤维化分期中血清HBsAg的含量特点 163例HBeAg阳性CHB患者, 在肝组织炎症分级1、2、3和4级以及肝组织纤维化分期I、II、III和IV期的血清HBsAg含量如表3。由表3可知, HBeAg阳性CHB患者的血清HBsAg含量随着肝组织炎症和纤维化严重程度的增加而逐渐升高。

2.2 不同肝组织炎症分级与纤维化分期中血清HBsAg含量的统计分析 163例HBeAg阳性CHB患者, 血清HBsAg含量在肝组织炎症分级四级之间、肝组织纤维化分期四期之间比较的统计学分析如表4。由表4可见, HBeAg阳性CHB患者的血清HBsAg含量在肝组织炎症分级1、2、3和4级之间存在明显差异($F = 9.986, P < 0.000$);

■创新盘点

本研究以CHB自然病程肝组织病理学改变的角度,大样本回顾性分析不同肝组织炎症分级和肝组织纤维化分期中血清HBsAg含量的变化,为进一步弄清HBeAg阳性CHB自然病程HBsAg含量的动力学特点提供有力依据。

HBeAg阳性CHB患者的血清HBsAg含量在肝组织纤维化分期I、II、III和IV期之间也存在明显差异($F = 13.955, P < 0.000$)。

3 讨论

已有多项研究^[12-15]显示,肝内共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)含量与合成释放入外周血的HBV DNA含量以及HBsAg含量有着良好的正相关性。血清HBsAg含量可间接反映病毒复制的活跃程度,评价慢性乙型肝炎活动期肝细胞的损伤程度,甚至于基线血清HBsAg含量是预测HBsAg清除的最有效指标^[16]。

HBeAg阳性CHB患者,其血清HBV DNA水平往往呈高水平复制,伴随有转氨酶水平的升高或波动,使得肝组织炎症活动较活跃,肝细胞炎症坏死可伴随快速进展的肝纤维化^[17]。

在此肝细胞炎症坏死活跃和肝纤维化不断进展的过程中,随着纤维组织的累积增加,提供给HBV复制的肝实质细胞体积在进行性地减少。肝组织损伤程度的进展将导致肝实质细胞数量的下降,这是否会影响释放入血清的HBsAg含量呢?

本研究结果显示,HBeAg阳性CHB患者,在肝组织炎症I、2、3和4级之间以及肝组织纤维化I、II、III和IV期之间,其血清HBsAg含量均存在明显差异($F = 9.986, P < 0.000$ 和 $F = 13.955, P < 0.000$)。HBeAg阳性CHB患者的血清HBsAg含量随着肝组织炎症与纤维化的逐步进展而不断增加。由此可知,随着HBeAg阳性CHB肝组织损伤以及肝纤维化的累积进展,虽然提供给HBV复制的场所-肝实质细胞总数在不断减少,但HBV的复制表达并没有下降或静止,反而更加活跃。据此我们推测,可能随着肝病的进展,即肝组织不断炎症坏死与纤维化不断累积增加的过程,虽然HBV复制场所-肝实质细胞总数在不断减少,但可能单个肝实质细胞内的HBV复制较前活跃,可促进更多的血清HBsAg表达,加重由T细胞等介导的特异性免疫损伤,致使肝脏产生更为严重的炎症坏死。

弄清HBeAg阳性CHB病程进展中血清HBsAg含量的变化,是对HBV自然史和宿主免疫应答的进一步研究。与HBV DNA相比,HBsAg定量是更为简易、经济的检测手段。动态监测其血清HBsAg含量的变化,可更为有效地预测HBsAg清除等抗HBV治疗效果。对于处于免疫清除

期的CHB患者,制定抗病毒治疗方案时,除HBV DNA外,或许应考虑到患者血清HBsAg含量高低。对于血清HBsAg含量较高的患者,需使用高效、低耐药率的抗病毒药物,才能产生良好的持续应答,长期有效地控制肝组织炎症坏死的进展,部分逆转肝纤维化。

4 参考文献

- 1 Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 2009; 49: S13-S21 [PMID: 19399811 DOI: 10.1002/hep.22881]
- 2 Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373: 582-592 [PMID: 19217993 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60207-5]
- 3 European Association For The Study Of The Liver. [EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B]. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 539-554 [PMID: 19481389 DOI: 10.1016/j.gcb.2009.03.002]
- 4 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 [PMID: 20206400 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.007]
- 5 Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, Deterding K, Schlue J, Raupach R, Flisiak R, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol* 2010; 52: 514-522 [PMID: 20207438 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.014]
- 6 Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, Kuo SF, Liu CH, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012; 55: 68-76 [PMID: 21858846 DOI: 10.1002/hep.24615]
- 7 Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, Manns MP, Wedemeyer H, Naeumov NV. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010; 52: 1611-1620 [PMID: 20931556 DOI: 10.1002/hep.23905]
- 8 Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, Luo K, Wang Y, Hadziyannis S, Wolf E, McCloud P, Batrla R, Marcellin P. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1141-1150 [PMID: 19338056 DOI: 10.1002/hep.22760]
- 9 Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Dauvergne A, Asselah T, Boyer N, Bedossa P, Valla D, Vidaud M, Nicolas-Chanoine MH, Marcellin P. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009; 49: 1151-1157 [PMID: 19115222 DOI: 10.1002/hep.22744]
- 10 Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response

- to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010; 52: 1251-1257 [PMID: 20830787 DOI: 10.1002/hep.23844]
- 11 Chen M, Sällberg M, Hughes J, Jones J, Guidotti LG, Chisari FV, Billaud JN, Milich DR. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins. *J Virol* 2005; 79: 3016-3027 [PMID: 15709022]
- 12 Ben Slama N, Ahmed SN, Zoulim F. [HBsAg quantification: virological significance]. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34 Suppl 2: S112-S118 [PMID: 21095514 DOI: 10.1016/S0399-8320(10)70030-0]
- 13 Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, Romagnoli V, Cherubini B, Moscato G, Maina AM, Cavallone D, Bonino F. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: 483-490 [PMID: 20451520 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.052]
- 14 Locarnini S, Bowden S. Hepatitis B surface antigen quantification: not what it seems on the surface. *Hepatology* 2012; 56: 411-414 [PMID: 22454331 DOI: 10.1002/hep.25732]
- 15 Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1462-1468 [PMID: 18054753]
- 16 Arai M, Togo S, Kanda T, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Quantification of hepatitis B surface antigen can help predict spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 414-418 [PMID: 22273987 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350594d]
- 17 Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. The natural course of chronic hepatitis B virus infection and its management. *Adv Pharmacol* 2013; 67: 247-291 [PMID: 23886003 DOI: 10.1016/B978-0-12-405880-4.00007-X]

■同行评价

本文的研究为HBV自然史和宿主免疫应答的进一步研究提供了充足的有意义的信息, 研究较具有新颖性, 工作做得很细很扎实、严谨, 科学性与可读性较强。

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊。中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高。精品科技期刊的遴选周期为三年。(《世界华人消化杂志》编辑部)