

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-05-014

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

慢性乙型肝炎患者高敏 HBV-DNA 检测与肝组织病理损伤的相关性分析

张萌珂^①, 张笑涵, 赵 莹

(南阳市中心医院医学检验科, 河南 南阳 473000)

摘要 目的:探究高敏乙型肝炎病毒 DNA(HBV-DNA)检测结果与慢性乙型肝炎患者肝组织病理损伤之间的关系。方法:选取 78 例本院收治的慢性乙型肝炎患者,所有患者均接受高敏 HBV-DNA 检测,探究检测结果与肝组织病理损伤之间的关系。结果:血清 HBV-DNA 定量检测结果同肝组织炎症分级、纤维化分期结果比较,均无统计学差异($P>0.05$)。HBeAg 呈阴性表达者的 HBV-DNA 定量检测结果同肝组织炎症分级以及纤维化分期结果之间存在相关性($P<0.05$)。HBeAg 呈阳性表达者的 HBV-DNA 定量检测结果同肝组织炎症分级、纤维化分期结果比较,无统计学差异($P>0.05$)。结论:HBeAg 阴性表达的慢性乙型肝炎患者的血清 HBV-DNA 定量检测结果与肝组织炎症分级、纤维化分期结果之间存在相关性。

关键词:慢性乙型肝炎;肝组织病理损伤;高敏乙型肝炎病毒 DNA;相关性

中图分类号:R512.6

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)05-0079-05

Correlation analysis of high-sensitivity HBV-DNA detection and liver histopathological damage in patients with chronic hepatitis B

ZHANG Mengke^①, ZHANG Xiaohan, ZHAO Ying

(Medical Laboratory, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China)

Abstract Objective: To explore the relationship between high-sensitivity hepatitis B virus DNA (HBV-DNA) detection results and liver histopathological damage in patients with chronic hepatitis B. Methods: 78 patients with chronic hepatitis B admitted to our hospital were selected. All the patients were received high sensitivity HBV-DNA test, and the relationship between the results and pathological injury of liver tissues was explored. Results: The quantitative results of serum HBV-DNA were not significantly correlated with inflammatory grading or fibrosis staging of liver tissues, and there was no statistically significant difference ($P>0.05$). However, there was a correlation between the HBV-DNA quantitative testing results of HBeAg-negative patients and the grading of liver tissue inflammation as well as the staging of fibrosis ($P<0.05$). There was no statistically significant difference between the HBV-DNA quantitative testing results of HBeAg-positive patients and the grading of liver tissue inflammation or the staging of fibrosis ($P>$

^① 第一作者简介:张萌珂,本科,检验师,研究方向为医学检验。E-mail:Zmk1996ke@163.com。

0.05). Conclusion: There is a correlation between the results of serum HBV-DNA quantitative testing in HBeAg-negative patients and the grading of liver tissue inflammation as well as the staging of fibrosis in chronic hepatitis B.

Keywords: chronic hepatitis B; liver histopathological damage; high-sensitivity hepatitis B virus DNA; correlation

乙型肝炎是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 导致的病毒性肝炎, 根据病情发展速度可分为急性、慢性两种类型, 通常人们所说的乙肝一般指慢性乙型肝炎。HBV 抵抗力强, 对热、低温、干燥等环境以及普通浓度的消毒剂均可耐受, 传播途径主要包括母婴传播、血液传播、破损的皮肤黏膜传播等^[1-2]。目前, HBV 感染呈世界性流行, 患者的发病情况 & 病情进展与病毒、感染者、环境等多种因素密切相关。当患者发生相关临床症状或怀疑自身感染乙肝后, 可通过多种检查方法进行诊断。HBV 常见的诊断方法除了影像学检查之外, 还包括以抗原、抗体检测为主的病原学检查。HBV-DNA 检测则是针对病原核酸的复制以及传染性标志进行的诊断方法, 除了能够对 HBV 感染进行有效确诊之外, 还可了解致病菌在患者体内的复制情况与传染性^[3]。患者长期感染 HBV 会造成肝脏的一系列病理变化, 部分患者发展成为肝纤维化、肝硬化等, 严重者可进展为肝癌^[4]。因此, 对 HBV 感染者肝组织病理损伤进行定期检测尤为重要。然而在实际操作过程中, 提取病理组织活检属于有创操作, 部分患者难以耐受, 该方法在乙肝患者病情发展的动态监测中难以被推广^[5]。本研究主要探究高敏 HBV-DNA 检测结果同乙型肝炎患者肝组织病理损伤之间的关系, 旨在为乙型肝炎患者肝组织病理损伤的诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月至 2022 年 7 月南阳市中心医院收治的慢性乙型肝炎患者 78 例, 其中男 41 例, 女 37 例。患者年龄 38~65 岁, 平均(51.5±7.1)岁; 平均体质量指数(20.6±1.5)kg/m²; 免疫耐受期 31 例, 免疫清除期 26 例, 低(非)复制期 12 例, 再活动期 9 例。本研究经南阳市中心医院医学伦理委员会审核

批准。

纳入标准: ①符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)》^[6]的诊断标准。②经影像学检查可见明显的肝脏组织异常病变。③精神状态正常, 沟通无障碍。④患者及家属均签署知情同意书。

排除标准: ①合并 HBV 以外的其他肝脏组织的病原感染。②有肝脏之外的恶性肿瘤。③合并免疫缺陷类疾病或近期接受免疫抑制类治疗。④合并严重心血管疾病。⑤存在明显的代谢异常。

1.2 方法

全部研究对象均接受高敏 HBV-DNA 检测, 具体操作方法: 采用罗氏 Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan 48 病毒载量系统进行检测。采用生化免疫一体机及其配套试剂盒检测血清中的 HBsAg。采用肝穿刺的方法收集疑似病变的肝脏组织送医院病理科化验, 通过查阅患者电子病历档案收集患者肝组织病理损伤的检查结果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 *t* 检验。多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 定量与炎症分级、肝纤维化的关系

结果显示, 不同炎症分级的慢性乙型肝炎患者的血清 HBV-DNA 定量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同纤维化分期的慢性乙型肝炎患者的血清 HBV-DNA 定量比较, 无统计学差异($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 慢性乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 定量与炎症分级、肝纤维化的关系($\bar{x}\pm s$)

炎症分级	<i>n</i>	HBV-DNA 定量 (log ₁₀ 拷贝/mL)	纤维化分期	<i>n</i>	HBV-DNA 定量 (log ₁₀ 拷贝/mL)
G1	25	5.34±1.85	S1	24	5.48±1.89
G2	17	5.36±1.96	S2	20	5.65±2.14
G3	26	5.97±1.82	S3	21	5.59±1.86
G4	10	6.28±1.57	S4	13	5.90±1.61
<i>F</i>		0.556	<i>F</i>		0.515
<i>P</i>		>0.05	<i>P</i>		>0.05

表 3 HBeAg 为阳性的乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 定量与炎症分级、肝纤维化的关系($\bar{x}\pm s$)

炎症分级	<i>n</i>	HBV-DNA 定量 (log ₁₀ 拷贝/mL)	纤维化分期	<i>n</i>	HBV-DNA 定量 (log ₁₀ 拷贝/mL)
G1	17	6.37±1.19	S1	17	6.41±1.29
G2	10	6.40±1.25	S2	13	6.67±1.38
G3	18	6.54±1.33	S3	12	6.32±1.16
G4	6	6.71±1.42	S4	9	5.90±1.24
<i>F</i>		0.573	<i>F</i>		1.339
<i>P</i>		>0.05	<i>P</i>		>0.05

2.2 HBeAg 为阴性的慢性乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 定量与炎症分级、肝纤维化的关系

在 78 例乙型肝炎患者中, HBeAg 为阴性的慢性乙型肝炎患者共有 27 例。这 27 例患者血清 HBV-DNA 定量与肝组织炎症分级、纤维化分期之间存在相关性($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 HBeAg 为阴性的慢性乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 定量与炎症分级、肝纤维化的关系($\bar{x}\pm s$)

炎症分级	<i>n</i>	HBV-DNA 定量 (log ₁₀ 拷贝/mL)	纤维化分期	<i>n</i>	HBV-DNA 定量 (log ₁₀ 拷贝/mL)
G1	8	3.15±1.06	S1	7	3.22±1.42
G2	7	3.87±1.21	S2	7	3.76±1.79
G3	8	4.69±1.21	S3	9	4.62±1.25
G4	4	5.64±1.19	S4	4	5.89±1.44
<i>F</i>		2.195	<i>F</i>		2.520
<i>P</i>		<0.05	<i>P</i>		<0.05

2.3 HBeAg 为阳性的乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 定量与炎症分级、肝纤维化的关系

在 78 例乙型肝炎患者中, HBeAg 阳性患者共有 51 例, 炎症分级范围 G1~G4, 纤维化分期范围 S1~S4, 且 HBeAg 阳性血清 HBV-DNA 定量同肝组织炎症分级、纤维化分期结果之间无相关性($P > 0.05$), 见表 3。

3 讨论

目前, 关于慢性乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 定量与肝组织病理学改变之间的关系尚未获得定论。有研究者分析认为, 血清 HBV-DNA 定量结果同肝组织病理学改变无显著关联, 然而也另有部分专家和学者的研究呈现完全相反的结论^[7-8]。本研究对 78 例慢性乙型肝炎展开分析, 旨在探究慢性乙型肝炎患者高敏 HBV-DNA 检测结果同肝脏组织病理学改变之间的关联性, 以期慢性乙型肝炎患者肝脏病理学改变的间接检测方案的选取提供参考。

本研究结果显示, 慢性乙型肝炎患者的血清 HBV-DNA 定量与肝组织炎症分级、纤维化分期结果之间无显著相关性。然而, HBeAg 为阴性的慢性乙型肝炎患者的 HBV-DNA 水平与肝组织病理损伤程度呈正相关。但是上述规律在 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者中并不成立。分析原因为, 机体对 HBV 的免疫应答是造成肝组织破坏以及功能损害的主要作用机制。HBeAg 作为一种免疫调节因子, 具有刺激不同细胞亚群分泌不同细胞因子的作用, 同时能够在一定程度上抑制 T 细胞的细胞毒活性, 进而促使患者形成针对 HBV 的免疫耐受^[9-11]。结合上述原因, 对于 HBeAg 为阳性的慢性乙型肝炎患者, HBV-DNA 同患者肝脏组织损伤程度之间并无显著关联。而对 HBeAg 为阴性的慢性乙型肝炎患者, HBV 前 C 区的 G1896A 或核心区域的启动子 A1762T、G1764A 双位点突变导致 HbeAg 合成终止, 是造成 HBeAg 阴性表达慢性乙型肝炎发病的主要原因。相比阳性表达者, HBeAg 阴性表达者体内缺

乏相应物质的干扰以及抑制作用,使得效应 T 细胞更容易对细胞膜上的靶位进行识别,从而发挥较强的免疫攻击反应。对于 HBV 感染较为严重的患者,机体需要分泌更多的免疫物质对病变区域以及外来病原体予以对抗,与此同时也加重对自身肝脏组织的损害^[12]。综合上述原因,HBcAg 阴性表达的患者高敏 HBV-DNA 检测结果与肝脏损伤程度存在明显的相关性,上述研究结果同吴丽萍等^[13]的研究结果一致。然而,关于高敏 HBV-DNA 水平与肝脏组织病变之间关系的具体机制尚存在较大的争议,更多结论有待进一步临床试验证明。

目前,临床医学家普遍认为,慢性乙型肝炎患者血清中的 HBV-DNA 含量同肝组织内 HBV 的复制程度并非平行变化^[14]。不同患者的感染情况、感染程度以及持续时间均存在差异,血清 HBV-DNA 含量在很多情况下并不能完全反应肝组织内 HBV 感染程度以及复制情况。因此,除了高敏 HBV-DNA 水平之外,结合其他参考指标对患者肝脏组织的损伤程度进行综合判断也十分必要。张文杰等^[15]指出,动态监测患者肝组织 HBV-DNA 含量有助于了解患者肝组织内 HBV 的复制情况,且该指标作为 HBV 基因组复制的重要中间体和 mRNA 以及前基因组 RNA 的复制模板,对于评价 HBV 复制过程的进展具有非常重要的研究作用。另外,综合考察慢性乙型肝炎患者肝脏组织的 HBcAg 表达对于评估患者的临床状态同样具有较高的参考价值。周文红等^[16]指出,肝组织中的 HBcAg 表达强度同肝组织的纤维化可能存在负向关联性,这是由于肝细胞膜上表达 HBcAg 是诱发细胞免疫的靶抗原,从而对这些表达 HBcAg 的肝细胞造成了破坏,并导致肝组织发生明显的炎症反应。上述结论表明,造成慢性乙型肝炎患者受免疫攻击的主要抗原也包含 HBcAg。综合上述多种原因,在探究慢性乙型肝炎患者 HBV-DNA 水平同期肝组织病理学改变的同时,还需考虑乙型肝炎多种抗原物质的表达情况。并根据不同表达类型进行综合判断,从而得出最终的评估结论。

综上所述,HBcAg 阴性表达的慢性乙型肝炎患者的血清 HBV-DNA 定量同肝组织炎症分级、纤维化

分期结果之间存在相关性,但 HBeAg 阳性表达者不存在上述关联。

参考文献:

- [1] 杨晓婷,赖广华,卓李圆,等.血清甲状腺激素、免疫球蛋白的表达与慢性乙型肝炎的相关性研究[J].中国病案,2018,19(9):99-101.
- [2] 钟欣扬.分析乙型肝炎病毒对妊娠乙肝患者母婴传播的危险因素[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(18):2314-2315.
- [3] 陈红英,丁洁,游晶.慢性乙型肝炎病毒感染者血清流行病学研究[J].中国全科医学,2017,20(8):939-942,947.
- [4] 曹欣,邓浩辉,肖艳华,等.96例ALT正常慢性HBV感染者进展影响因素及肝脏病理学分析[J].肝脏,2021,26(7):750-753.
- [5] 谷莉莉,王宪波.慢性乙型肝炎病毒感染者肝组织病理变化与四种中医证素相关性的前瞻性研究[J].辽宁中医杂志,2020,47(6):127-130.
- [6] 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(2015年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [7] BALKAN A, NAMIDURU M, BALKAN Y, et al. Are serum quantitative hepatitis b surface antigen levels, liver histopathology and viral loads related in chronic hepatitis b-infected patients? [J]. Saudi J Gastroenterol, 2016, 22(3):208-214.
- [8] SALPINI R, PIERMATTEO L, GILL U, et al. Quantification of intrahepatic total HBV DNA in liver biopsies of HBV-infected patients by a modified version of COBAS® Ampliprep/COBAS® TaqMan HBV test v2.0 [J]. Med Microbiol Immunol, 2017, 206(4):295-299.
- [9] 尹凌凡,熊建辉,王梦洁,等.乙型肝炎患者PBMC中IFN- γ 、IL-17、 $\gamma\delta$ T与血清中HBeAg/HBeAb之间的相关性及其临床意义分析[J].中国现代医生,2019,57(8):29-32.
- [10] 周健,黄丽雯,刘黎.恩替卡韦治疗HBeAg阳性乙型肝炎患者对血清免疫球蛋白和补体水平的影响[J].西南军医,2020,22(2):110-113.
- [11] XIE X H, LUO J Z, ZHU D, et al. HBeAg is indispensable for inducing liver sinusoidal endothelial cell activation by hepatitis B virus [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 797915.

- [12] LUO W, XIN H X, ZHAO P Y, et al. Effects of HBeAg status on cellular immune function of patients with hepatitis B virus/treponema pallidum co-infectio [J]. Pak J Med Sci, 2021, 37(7): 1871-1876.
- [13] 吴丽萍, 张建军, 杜瑞清, 等. e 抗原阴性和阳性慢性乙型肝炎患者血清 HBVDNA 定量与肝组织病理学关系[J]. 肝脏, 2009, 14(2): 113-115.
- [14] 陈念, 柯柳, 蒋忠胜, 等. HBeAg 阴性的慢性 HBV 感染者 HBV-DNA 与肝组织病理的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(6): 438-440.
- [15] 张文杰, 毛维武, 田淑菊, 等. 乙型肝炎病毒标志物定量检测及肝组织病理学检测应用于慢性乙型病毒性肝炎患者的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(13): 1507-1509.
- [16] 周文红, 应豪. 慢性乙型肝炎患者肝组织 HBsAg、HBeAg 表达及临床意义 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(5): 266-267.

[收稿日期: 2023-03-09]

[责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 李佳睿]