

HBeAg阳性与HBeAg阴性慢性乙型肝炎的临床特点及免疫状态分析

陈竹, 曾义岚, 唐玉珍, 段萌, 王丽 (成都市公共卫生临床医疗中心, 成都 610066)

摘要: 目的 总结HBeAg阳性与HBeAg阴性慢性乙型肝炎的临床特点及免疫状态。方法 将234例慢性乙型肝炎患者按照HBeAg阳性或阴性, 分为HBeAg阳性组和HBeAg阴性组, 比较两组患者的年龄、性别、病情严重程度、肝功能、HBV DNA及免疫球蛋白、补体及T淋巴细胞亚群等免疫指标有无差异。结果 HBeAg阴性组和HBeAg阳性组相比, 发病年龄更大 ($F = 33.075$, $P = 0.000$), HBV DNA载量更低 ($F = 56.429$, $P = 0.000$), 总胆红素水平更高 ($F = 4.187$, $P = 0.042$), 重度及重型患者比例略高, 但各项免疫指标比较无统计学差异。结论 HBeAg阴性CHB患者较HBeAg阳性者的年龄更大, 而肝功能损害更重, 存在更迫切的抗病毒治疗指征, 可联合监测HBsAg、ALT及HBV DNA水平的动态变化以预测抗病毒疗效。

关键词: 慢性乙型肝炎; HBeAg; 免疫球蛋白; 补体; T淋巴细胞亚群

Clinical characteristics and immune states of HBeAg positive and HBeAg negative patients with chronic hepatitis B

CHEN Zhu, ZENG Yi-lan, TANG Yu-zhen, DUAN Meng, WANG Li (Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610066, China)

Abstract: Objective To observe the clinical characteristics and immune states of HBeAg positive and HBeAg negative patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Total of 234 patients were enrolled. The sex, age, disease severity and the level of ALT, HBV DNA load, immunoglobulin (Ig), complement (C), t-lymphocyte subsets of the two groups were compared, respectively. **Results** The average age of HBeAg negative patients was older ($F = 33.075$, $P = 0.000$), the total bilirubin, HBV DNA and the proportion of severe liver damage were higher than those of HBeAg positive. The immune indexes above-mentioned had no significant differences between two groups. **Conclusions** With older age and severer liver damage, HBeAg negative CHB patients should accept antiviral therapy more urgently. We may monitor the dynamic changes of HBsAg degrees, ALT and HBV DNA loads in order to predict the efficiency of antiviral therapy.

Key words: Chronic hepatitis B; HBeAg; Immunoglobulin; Complement; t-lymphocyte subsets

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者出现HBeAg血清学转换后, 大多病情趋于稳定^[1]; 但仍有部分HBeAg阴性患者的ALT水平较高, 肝组织炎症继续进展, 甚至缓慢进展至肝硬化阶段, 易被临床医师和患者忽略。本文对HBeAg阳性与HBeAg阴性的CHB患者的临床特点及免疫状态进行总结与比较, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月~2013年12月期间我

院收治的234例慢性乙型肝炎患者为研究对象, 其中男185例, 女49例, 年龄11~70岁, 平均 (38.52 ± 11.12) 岁, 按照HBeAg分为HBeAg阳性组 (97例) 和HBeAg阴性组 (137例)。所有病例诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2010年版)》^[2]中的诊断标准, 排除重叠其他病毒性肝炎、酒精性肝损伤、药物性肝损伤、妊娠、自身免疫性疾病、肝细胞癌或其他恶性肿瘤, 及近半年内有长期使用抗炎、免疫调节药物史。本研究经医院伦理委员会批准, 入选的所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 患者入院后即采集外周血, 采用ACCUTETBA-40FR全自动生化分析仪测定丙氨酸

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.03.009

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项; 四川省感染科青年医师临床科研课题

通讯作者: 曾义岚 Email: 277796360@qq.com

氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase, AST）及总胆红素（total bilirubin, TBil）；采用全自动特定蛋白分析仪测定免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）及补体（complement, C）；采用FACS Calibur流式细胞仪测定外周血T细胞亚群（CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺）；采用化学发光分析仪检测HBsAg、HBeAg、HBeAb及抗-HBc；采用聚合酶链反应法检测HBV DNA；采用Echosens公司的肝脏瞬时弹性超声成像仪检测Fibro Scan弹性值。比较两组患者在肝功能、HBV DNA水平、Fibro Scan弹性值、免疫指标及病情严重程度等方面的差异。

1.3 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，正态分布且差齐采用方差分析，正态分布且方差不齐采用Dunnett T3或秩和检验，非正态分布数据采用秩和检验；计数资料用例数和率表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般情况、肝功能、HBV DNA水平及Fibro Scan弹性值比较 本研究中，HBeAg阴性组和HBeAg阳性组相比，发病年龄更大（ $F = 33.075$, $P = 0.000$ ），HBV DNA载量更低（ $F = 56.429$, $P = 0.000$ ），总胆红素水平更高（ $F = 4.187$, $P = 0.042$ ），在性别、抗病毒治疗与否、ALT和AST水平及Fibro Scan弹性值等方面均无统计学差异，见表1。

2.2 两组患者的病情严重程度比较 按照患者的肝功

能损害程度，将两组患者分别分为轻度、中度、重度及重型^[3]。HBeAg阴性组中的重度、重型患者比例略高于HBeAg阳性组，但尚无统计学意义，见表2。

2.3 两组患者的免疫指标比较 HBeAg阳性组和HBeAg阴性组相比，在IgG、IgA、IgM、C3、C4、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞计数及CD4⁺/CD8⁺比值等各项免疫指标均无统计学差异，见表3。

3 讨论

HBeAg阳性和阴性CHB是机体感染HBV后的免疫活动而出现的不同临床阶段。肝细胞内的HBeAg是机体炎症反应的靶点，同时HBeAg又具有免疫耐受原的作用，使细胞毒性T细胞产生耐受。HBeAg阳性的CHB患者出现抗-HBe阳性，若由机体自发免疫清除或抗病毒治疗所致，表示HBV复制减弱；若由前-C区1896位点变异使得HBeAg分泌减少，则提示HBV仍在复制，即HBeAg阴性的CHB^[4]，这些患者体内可能存在HBV DNA及相关抗原的免疫逃逸^[5]。

本研究中，HBeAg阴性患者和HBeAg阳性者相比，发病年龄更大，分析原因可能与患者经历了免疫清除期、病史相对较长有关。本研究发现，虽然HBeAg阴性患者的HBV DNA载量更低，但总胆红素水平更高，其中重度和重型患者的比例也略高，与相关报道一致^[6-8]，也证实血清HBeAg与HBV DNA复制水平呈正相关的关系^[9,10]。本研究未发现HBeAg阴性或阳性慢性乙型肝炎患者的机体免疫指标有明显差异，该结果还待扩大样本进一步研究。

表1 两组患者的性别、年龄、HBV DNA、肝功能及 Fibroscan 弹性值的比较

	男性 [例 (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	抗病毒治疗 [例 (%)]	HBV DNA ($\bar{x} \pm s$, log ₁₀ IU/ml)
HBeAg 阳性组 (n = 97)	71 (73.19)	32.93 ± 10.03	49 (50.52)	6.57 ± 1.18
HBeAg 阴性组 (n = 137)	114 (83.21)	41.45 ± 11.90	56 (40.88)	4.59 ± 2.38
统计量值	$\chi^2 = 3.441$	$F = 33.075$	$\chi^2 = 2.133$	$F = 56.429$
P 值	0.064	0.000	0.144	0.000
	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	TB ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	Fibro Scan 弹性值 ($\bar{x} \pm s$, kPa)
HBeAg 阳性组 (n = 97)	507.48 ± 422.28	390.57 ± 238.75	74.33 ± 46.50	18.32 ± 10.09
HBeAg 阴性组 (n = 137)	647.33 ± 435.54	437.37 ± 269.39	111.00 ± 52.02	17.82 ± 10.72
统计量值	$F = 3.176$	$F = 0.401$	$F = 4.187$	$F = 0.063$
P 值	0.076	0.527	0.042	0.803

表2 两组患者的病情严重程度比较 [例 (%)]

	轻度	中度	重度	重型
HBeAg 阳性组 (n = 97)	13 (13.40)	46 (47.42)	25 (25.77)	13 (13.40)
HBeAg 阴性组 (n = 137)	11 (8.03)	54 (39.42)	45 (34.31)	27 (18.25)
χ^2 值	1.781	1.488	1.355	1.593
P 值	0.196	0.231	0.31	0.223

表 3 两组患者的免疫球蛋白、补体及 T 细胞亚群等免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)	C3 (g/L)	C4 (g/L)
HBeAg 阳性组 (n = 97)	15.08 ± 4.39	2.55 ± 1.14	1.35 ± 0.69	0.82 ± 0.31	0.15 ± 0.08
HBeAg 阴性组 (n = 137)	15.67 ± 5.26	2.64 ± 1.69	1.45 ± 0.82	0.73 ± 0.28	0.42 ± 0.14
F 值	0.819	0.187	0.972	2.063	0.741
P 值	0.366	0.666	0.325	0.152	0.390

	CD3 ⁺ T细胞 (个/μl)	CD4 ⁺ T细胞 (个/μl)	CD8 ⁺ T细胞 (个/μl)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
HBeAg 阳性组 (n = 97)	1062.26 ± 375.47	571.92 ± 212.47	409.97 ± 190.00	1.53 ± 0.58
HBeAg 阴性组 (n = 137)	1051.16 ± 419.72	609.23 ± 236.49	426.64 ± 246.99	2.93 ± 0.60
F 值	0.043	0.309	0.311	0.725
P 值	0.835	0.579	0.578	0.395

已有研究发现,虽然HBeAg阴性患者与HBeAg阳性患者的肝组织炎症程度相似,但肝组织纤维化程度更严重。同时,由于HBeAg阴性患者的ALT和HBV DNA水平经常波动,而自发缓解率低,因此具有较高的向肝硬化、肝癌发展的倾向^[11,12]。因此,HBeAg阴性患者较HBeAg阳性者更需要抗病毒治疗^[13],其目的是通过持续的ALT复常和HBV DNA抑制,延缓疾病进展,延长存活时间。

据报道,HBeAg阳性CHB患者,采用聚乙二醇化干扰素(Peg-IFN)α 2a治疗的e抗原血清学转换率为32%,采用核苷(酸)类似物抗病毒治疗为22.5%~44%,且随治疗时间延长而提高^[2,14]。但是,对于HBeAg阴性CHB患者,采用Peg-IFN-α 2a治疗的HBsAg清除率为3%,而使用核苷(酸)类似物治疗则为0,且复发几率较高^[1]。因此,HBeAg阴性CHB患者可能需要终身的抗病毒治疗。近期研究表明,HBeAg较基线明显下降可预测HBeAg阴性CHB患者获得持续的病毒学应答,换言之,监测抗病毒治疗期间的HBeAg滴度变化可用于预测远期疗效。因此,在抗病毒治疗的过程中,联合监测HBeAg与ALT及HBV DNA水平的动态变化,不仅有助于判断肝脏的损害程度,更有利于提高抗病毒疗效,降低耐药率^[15]。

总之,无论HBeAg阳性还是HBeAg阴性,乙型肝炎病毒复制是引起肝炎活动和肝脏损害的重要原因,CHB患者的高HBV DNA水平与肝硬化和原发性肝癌的累积发生率密切相关^[16]。只要有适应证且条件允许,就应进行规范的抗病毒治疗^[2]。有效的抗乙型肝炎病毒治疗,有助于减轻肝脏损害,延缓病情进展,从而最终减少肝硬化及肝细胞癌的发生。

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]. J Hepatol,2012,57:167-185.

[2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:40-56.

[3] 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[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8:324-329.

[4] 岑枝梅,冯铁柱. 血清HBsAg和HBeAg的定量检测及临床意义[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,6:353-355.

[5] 丁玉平,邹志强,徐学彩,等. 乙型肝炎病毒核心抗原与慢性乙型肝炎患者临床病理学特征的关系[J]. 中华肝脏病杂志,2014,22:185-189.

[6] 林国贤,黄庆华,郭伯棋,等. HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者的临床和病理对照[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2010,4:27-32.

[7] 叶立红,王翀奎,刘莲,等. HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者临床及血清病理学对比研究[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19:2893-2894.

[8] 柯柳华,覃彦平,梁伟清. 慢肝患者HBeAg不同状态HBsAg水平与HBV DNA载量相关性[J]. 中国医药指南,2014,12:76-77.

[9] 黄国珍. HBV感染者HBsAg阳性的血清学标志物少见模式与HBV DNA、肝功能的相关性[J]. 中国医药导刊,2014,16:720-721.

[10] 曾钢,吴斌,李彩东,等. 308例慢性乙肝患者HBV DNA载量与肝功能及HBV- M检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2013,34:1908-1909.

[11] Boinno F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview [J]. J Hepatol,2003,39:S160-S163.

[12] 付丽娟,陈颖,张怡,等. 肝脏疾病进展与乙型肝炎病毒前C/C区突变[J]. 中国医师杂志,2014,16:721-723.

[13] 唐奇远,何清,艾书玲,等. HBeAg阳性和HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者血清学指标及肝组织病理学比较[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7:37-40.

[14] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update [J]. Hepatol International,2012,6:531-561.

[15] 郭如意,余青,余雪平,等. HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者血清HBeAg与肝组织病理的相关性研究[J]. 中国人兽共患病学报,2014,30:397-401.

[16] Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2007,46:45-52.

收稿日期: 2015-01-23