

# HBeAg阳性及HBeAg阴性乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者生物化学指标及病毒载量

赵海珍, 其其格(内蒙古医科大学附属医院 感染科, 呼和浩特 010050)

**摘要:** 目的 分析HBeAg阳性及HBeAg阴性乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者生物化学指标及病毒载量。方法 随机选择2010年1月至2015年1月于本院住院的乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者200例, 分析HBeAg阳性(137例)和HBeAg阴性(63例)患者的血常规、生物化学指标、甲胎蛋白(AFP)及HBV DNA载量等。结果 HBeAg阳性组患者的ALT与HBV DNA均高于与HBeAg阴性组, AFP水平低于HBeAg阴性组, 差异有统计学意义( $t$ 值分别为0.011、4.090和0.137,  $P$ 值分别为0.042、0.045和0.013)。两组患者中不同HBV DNA载量患者的比例差异有统计学意义( $\chi^2 = 9.582$ ,  $P = 0.007$ )。结论 HBV DNA病毒载量与ALT水平呈正相关。HBeAg阴性乙型肝炎病毒相关原发性肝癌发生率高于HBeAg阳性, 且肝脏炎症程度重, 甲胎蛋白水平更高, 值得临床关注。  
**关键词:** 肝炎病毒, 乙型; 乙型肝炎病毒e抗原; 原发性肝癌

## Biochemical markers and HBV DNA levels in hepatitis B virus-related primary liver cancer patients with HBeAg positive and HBeAg negative

ZHAO Hai-zhen, QIQI-ge (Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010050, China)

**Abstract: Objective** To explore the biochemical markers and HBV DNA levels in hepatitis B virus-related primary liver cancer patients with HBeAg positive and HBeAg negative. **Methods** Total of 200 cases with hepatitis B virus-related primary liver cancer from January 2010 to January 2015 in our hospital were randomly selected. The blood routine, biochemical markers, alpha fetal protein (AFP) and HBV DNA levels were analyzed in patients with HBeAg positive (137 cases) and HBeAg negative (63 cases). **Results** The levels of ALT and HBV DNA in HBeAg positive group were higher and AFP were lower than those in HBeAg negative group, the differences were statistically significant ( $t = 0.011, 4.090, 0.137$ ;  $P = 0.042, 0.045, 0.013$ ). The ratio of patients with different HBV DNA level had statistical difference between two groups ( $\chi^2 = 9.582$ ,  $P = 0.007$ ). **Conclusion** HBV DNA viral load was positively correlated with ALT level. The incidence of hepatitis B virus-related primary liver cancer in patients with HBeAg negative was higher than that of HBeAg positive, and the degree of liver inflammation and AFP were also higher.

**Key words:** Hepatitis B virus; HBeAg; Primary liver cancer

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 病死率位居世界癌症第3位<sup>[1]</sup>。流行病学研究表明乙型肝炎病毒的持续感染是发生原发性肝癌的主要病因<sup>[2]</sup>。在慢性乙型肝炎患者中原发性肝癌的5年累计发病率为6%~15%<sup>[3]</sup>。慢性乙型肝炎包括HBeAg阳性和HBeAg阴性两种形式, HBeAg阴性者HBV DNA载量显著低于HBeAg阳性者, HBeAg的血清

学转换常伴随HBV DNA载量的下降, 但HBV DNA水平与病情严重程度并不一致, 随着肝脏损伤程度的增加, 血清HBV DNA的复制能力逐步降低。由于乙肝疫苗的普及以及感染HBV人口的老龄化, 再加上抗病毒药物的广泛应用, HBeAg阴性慢性乙型肝炎的比例呈逐渐上升趋势<sup>[4]</sup>。随着慢性乙型肝炎患者年龄的增长, 乙型肝炎病毒血清学标志物由以HBeAg阳性为主转变为以HBeAg阴性为主, 病情也可能向肝硬化和肝癌发展。

原发性肝脏恶性肿瘤起源于肝脏上皮或间叶组

织,是我国乃至世界高发的、危害极大的恶性肿瘤之一。患者平均年龄为44岁,原发性肝癌恶性程度高,发展迅速,若治疗不及时或治疗方案选择不当,平均生存时间仅为半年。肝癌早期可无症状,一旦出现明显症状,约33%已属晚期。有报道指出,慢性乙型肝炎患者HBeAg阴性率显著低于HBV相关的肝硬化和原发性肝癌患者<sup>[5]</sup>。本文通过对200例HBeAg阳性和HBeAg阴性乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者HBV DNA、生物化学指标及甲胎蛋白的分析,探讨该病的发生和发展规律,以期能够早日应用于临床诊断。

1 资料与方法

1.1 病例选择 收集2010年1月至2015年1月于本院住院的200例乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者的资料,原发性肝癌经超声、CT或MRI检查诊断,记录所有患者的HBV DNA载量、生物化学指标、血常规及AFP检测结果。

1.2 诊断标准与排除标准 原发性肝癌的诊断符合2009年发布的《原发性肝癌规范化诊治的专家共识》<sup>[6]</sup>中的诊断标准:对于肿瘤直径> 2 cm的结节有1项影像学检查阳性、1~2 cm的结节有2项影像学检查阳性结果一致,即可确立诊断。乙型肝炎肝硬化符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》<sup>[4]</sup>中的诊断标准:①HBeAg阳性慢性乙型肝炎:血清HBsAg、HBeAg及HBV DNA阳性,抗-HBe阴性,血清ALT持续或反复升高,或肝组织学检查有肝炎病变;②HBeAg阴性慢性乙型肝炎:血清HBsAg和HBV DNA阳性,HBeAg持续阴性,抗-HBe阳性或阴性,血清ALT持续或反复异常,或肝组织学检查有肝炎病变;③代偿期乙型肝炎肝硬化:指早期肝硬化,一般属于Child-Pugh A级,可有乏力、食欲减退或腹胀症状,ALT和AST可异常,但无明显肝功能衰竭表现,可有门静脉高压征,如脾功能亢进及轻度食管胃底静脉曲张,但无食管胃底静脉曲张破裂出血、无腹水和肝性脑病等;④失代偿期乙型肝炎肝硬化:指中、晚期肝硬化,一般属于Child-Pugh B、C级,患者已发生食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病和腹水等严重并发症,多存在明显肝功能衰竭表现,如血清白蛋白< 35 g/L,胆红素> 35 μmol/L,ALT和AST

不同程度升高,凝血酶原活动度多降低(失代偿期< 60%)。排除标准:①合并感染HAV、HCV、HDV、HEV及HIV。②合并酒精性肝病、药物性肝病及其他自身免疫性肝病。对于原发性肝癌患者还应除外黄曲霉毒素、饮用水污染、化学物质如亚硝胺类、偶氮芥类、有机氯农药以及遗传因素和寄生虫等可疑致癌因素。③在服用核苷类似物治疗6个月前应用胸腺肽、干扰素、抗纤维化药物及其他降酶药物。

1.3 分组方法 将200例患者分为HBeAg阳性组和HBeAg阴性组,分析两组患者的生物化学指标、血常规、AFP及HBV DNA的差异;再依据HBV DNA载量分为低(< 10<sup>3</sup> IU/ml)、中(10<sup>3</sup>~10<sup>5</sup> IU/ml)、高(> 10<sup>5</sup> IU/ml)3个区间标准,统计不同HBV DNA载量区间HBeAg阳性及HBeAg阴性的构成比。

1.4 检测指标及方法 采用荧光PCR方法检测患者乙型肝炎病毒表面标志物及HBV DNA载量等血清学指标<sup>[7]</sup>;用穿刺针吸取肝脏组织进行病理学检查,检查前先检测血小板、凝血酶原活动度和凝血酶原时间,以防在穿刺过程中发生出血,肝组织活检患者在手术结束后应在医生监护下活动<sup>[8]</sup>。

1.5 统计方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,计数资料以百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV相关原发性肝癌患者的一般资料 200例HBV相关原发性肝癌患者中,男120例,女80例,男女比例为3:2,年龄32~88岁,平均(56.03 ± 9.50)岁;HBeAg阳性组137例,占68.5%;HBeAg阴性组63例,占31.5%。两组患者在性别和年龄上的差异均无统计学差异( $P > 0.05$ ),见表1。

2.2 两组HBV相关原发性肝癌患者血常规、生物化学指标、AFP及HBV DNA的比较 两组患者WBC、RBC及Hb间的差异无统计学意义( $t$ 值分别为0.219、-0.57、-0.60, $P$ 值分别为0.640、0.786、0.687);HBeAg阴性组患者的AFP水平显著高于HBeAg阳性组,差异有统计学意义( $t = 0.137$ , $P = 0.013$ );HBeAg阳性组患者HBV DNA载量显著高于HBeAg阴性组,差异有统计学意义( $t = 4.090$ ,

表1 200例HBV相关原发性肝癌患者的一般资料

组别	例数	男/女(例)	年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)
HBeAg阳性组	137	71/66	55.32 ± 9.35
HBeAg阴性组	63	49/14	56.33 ± 9.27
统计量值	-	$\chi^2 = 1.451$	$t = 0.672$
$P$ 值	-	0.631	0.083

注:“-”为无相关数据

$P = 0.045$ ), 提示患者的肝功能已经受到不同程度的损害, 且阴性组患者损害程度更严重。

2.3 两组HBV相关原发性肝癌患者不同HBV DNA载量的构成比 HBeAg阴性组HBV DNA  $< 10^3$  IU/ml的患者占11.1% (7/63), 低于HBeAg阳性组的54.7% (75/137); HBeAg阳性组HBV DNA为 $10^3 \sim 10^5$  IU/ml及 $> 10^5$  IU/ml的比例分别为36.4% (50/137) 和8.9% (12/137), 低于HBeAg阴性组的63.4% (40/63) 和25.3% (16/63), 两组间HBV DNA水平的比例差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.582$ ,  $P = 0.007$ ), 见表3。

### 3 讨论

血液中HBV DNA水平决定了HBV携带者和乙型肝炎患者传染性的高低, 对HBV DNA进行定量检测可为乙型肝炎的治疗提供参考及疗效标准。HBV DNA定量检测对环境防污染的条件要求十分严格、检测所需的设备较复杂且费用较高。由于HBeAg定量检测技术的日益成熟及广泛应用, HBV感染者身体素质、免疫功能、患者的基因型及感染的HBV基因型各不相同, 从而导致患者的病毒学、临床疾病谱、临床预后及血清学指标不尽相同, HBsAg、HBeAg及HBV DNA间的相关性亦存在差异, 当前医学界对HBeAg、HBV DNA载量及HBsAg间的相关性研究也成为一股热潮。

HBeAg是一种可溶的微小蛋白质, 通常埋藏在HBeAg内部, 位于HBV病毒的最中心。HBeAg发生

裂解时, HBeAg从肝细胞核内溢出进入血清中, 虽然HBeAg在血清中的出现时间比HBsAg晚, 但其消失时间比HBsAg早, 是HBsAg出现后的第2个标记物。HBeAg具有较高的敏感性, 发生急性肝炎时, 患者体内的HBeAg水平呈一过性增高, 随病情逐渐好转其含量迅速下降, 直到完全消失。HBeAg水平在乙型肝炎活动期升高, 表明肝细胞损伤较严重, 传染性较强。本研究结果显示, 失代偿期乙型肝炎肝硬化和HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的HBeAg水平与HBV DNA载量有关, 进一步证实了HBeAg水平与HBV DNA载量间的相关性。慢性HBV感染者中如果发生前C区、BCP区变异, 则原发性肝癌的发生率显著升高<sup>[9-10]</sup>。随着慢性乙型肝炎患者年龄的增长, 乙型肝炎病毒血清学标志物由以HBeAg阳性为主转变为以HBeAg阴性为主, 病情也可能朝着肝硬化及肝癌的方向发展。慢性乙型肝炎患者HBeAg阴性率显著低于HBV相关肝硬化和原发性肝癌患者。虽然HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者HBV DNA处于高水平, 但分泌性HBeAg作为一种免疫调节因子对HBV产生免疫耐受, 这类患者短期内反而不易出现肝细胞炎症及坏死; 当患者HBV前C区或BCP区发生突变时, 无法产生HBeAg或产生很少, 失去了HBeAg的免疫调节作用, 表现为HBeAg阴性、ALT持续或反复异常, 疾病持续并伴有恶化。肝细胞中ALT主要存在于细胞浆中, 当肝细胞受损时释放入血液, 使血清ALT升高, 与杨志勇等<sup>[11]</sup>的

表2 200例HBV相关原发性肝癌患者血常规、生物化学指标、AFP及HBV DNA载量 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	WBC ( $\times 10^9/L$ )	RBC ( $\times 10^{12}/L$ )	Hb (g/L)	ALT (U/L)
HBeAg阳性 ( $n = 137$ )	$6.15 \pm 3.26$	$4.35 \pm 0.81$	$136.74 \pm 23.12$	$104.56 \pm 26.43$
HBeAg阴性 ( $n = 63$ )	$6.02 \pm 3.47$	$4.23 \pm 0.94$	$133.57 \pm 25.24$	$99.38 \pm 10.55$
<i>t</i> 值	0.219	-0.57	-0.60	0.011
<i>P</i> 值	0.640	0.786	0.687	0.042
组别	AST (U/L)	TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )	AFP (ng/ml)	HBV DNA ( $\log_{10}$ IU/ml)
HBeAg阳性 ( $n = 137$ )	$208.03 \pm 44.36$	$24.68 \pm 3.72$	$526.74 \pm 14.59$	$4.87 \pm 1.32$
HBeAg阴性 ( $n = 63$ )	$195.87 \pm 38.98$	$26.95 \pm 4.25$	$572.28 \pm 14.60$	$4.09 \pm 1.57$
<i>t</i> 值	-0.220	-0.306	0.137	4.090
<i>P</i> 值	0.538	0.667	0.013	0.045

表3 两组HBV相关原发性肝癌患者不同HBV DNA载量的构成比 [例 (%)]

组别	例数	HBV DNA (IU/ml)		
		$< 10^3$	$10^3 \sim 10^5$	$> 10^5$
HBeAg阳性组	137	75 (54.7)	50 (36.4)	12 (8.9)
HBeAg阴性组	63	7 (11.1)	40 (63.4)	16 (25.3)
$\chi^2$ 值	-	9.582		
<i>P</i> 值	-	0.007		

注: “-”为无相关数据

结论不一致,可能是由地区差异及病例数等因素所致,需进一步证实。

本研究中HBeAg阴性组HBV DNA载量显著低于HBeAg阳性组,差异有统计学意义,与杨志勇等<sup>[11]</sup>报道一致,这也证实了HBV DNA复制水平与血清HBeAg呈正相关<sup>[12-14]</sup>。HBeAg阳性组HBV DNA中、高载量者原发性肝癌的发生率高于阴性组,提示HBV DNA载量与肝癌的发生密切相关。有研究显示当HBV DNA  $\geq 2000$  IU/ml时,病毒载量是原发性肝癌发生的独立危险因素之一<sup>[15]</sup>。另有前瞻性研究也指出,血清HBeAg阳性与HBV DNA复制是原发性肝癌发生的危险性指标<sup>[16]</sup>。本研究中HBeAg阴性组HBV DNA  $< 10^3$  IU/ml的比例高于阳性组,可能是由于长期的免疫清除作用使HBV DNA载量较低甚至正常<sup>[17]</sup>,但正是由于病毒与机体长期的相互作用易使病毒基因发生整合,这种整合容易诱发原发性肝癌<sup>[18,19]</sup>。甲胎蛋白是目前临床上唯一用于原发性肝癌早期筛查和诊断的肿瘤标志物,在由慢性肝炎向肝硬化和肝癌进展的过程中,AFP呈逐渐升高趋势<sup>[20]</sup>,有证据表明,随慢性肝炎患者炎症反应分级的上升,AFP水平也相应上升<sup>[21-23]</sup>。HBeAg阴性HBV感染者肝细胞反复的炎症和坏死,促进了细胞的增殖,增加了癌变的几率<sup>[24,25]</sup>,而这一过程与原发性肝癌的发生密切相关。

综上所述,随着肝病的进展,HBeAg、HBV DNA定量及HBsAg呈现逐渐下降趋势,HBV DNA载量与HBeAg水平有关,可通过HBeAg定量下降的程度对乙型肝炎病毒的复制状况进行初步评估。临床工作者除注重HBV DNA高载量HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者的随访和监测外,也要重视HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者的监测,尤其不能忽视病毒载量低下甚至检测不出的患者,随诊中应注意生物化学指标和AFP的变化,按时进行影像学的检查,警惕原发性肝癌的发生。

#### 参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005,55:74-108.
- [2] 黄元亮. 乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌的相关性临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(22):5407-5409.
- [3] 胡晓丽,赵宏伟,吴晓岩. 乙型肝炎病毒感染的流行现状[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(6):413-416.
- [4] 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(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):1-18.
- [5] 裴彦祯,韩涛,马晓艳,等. HBsAg及HBVDNA定量水平在慢性乙型肝炎、肝硬化和肝癌患者中的变化[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(10):743-746.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会,中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 肿瘤,2009,29(4):295-304.
- [7] 石伍华,王海清,许艾明,等. 荧光定量PCR检测HBV-DNA与ELISA方法测定乙肝五项指标相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志,2009,8(1):87-88.
- [8] 王松贤. 慢性乙型肝炎患者肝组织学检查的意义[J]. 实用肝脏病杂志,2014,17(3):297-298.
- [9] Lee JI, Kim JK, Ahn SH, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastasis and the controllability of intrahepatic lesions[J]. Clinical & experimental metastasis, 2014,31(4):475-482.
- [10] 邹传鑫,聂家燕,戴绍军,等. HBeAg阴性与阳性原发性肝癌临床和病毒相关因素分析[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(32):3696-3699.
- [11] 杨志勇,杨茜,肖贵宝,等. HBeAg与乙型肝炎相关性肝细胞癌关系的临床观察[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(4):270-272.
- [12] 黄国珍. HBV感染者HBsAg阳性的血清标志物少见模式与HBV DNA、肝功能的相关性[J]. 中国医药导刊,2014,16(4):720-721.
- [13] 曾钢,吴斌,李彩东,等. 308例慢性乙肝患者血清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(14):1908-1909.
- [14] LIU X, SUN N, DONG Y, et al. Anticancer effects of adenovirus mediated calreticulin and melanoma-associated antigen 3 expression on non-small cell lung cancer cells[J]. Int Immunopharmacol, 2015,25(2):416-424.
- [15] Chu CM, Lin CC, Lin SM, et al. Viral load, genotypes, and mutants in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: special emphasis on patient with early hepatocellular carcinoma[J]. Dig Dis Sci, 2012,57(1):232-238.
- [16] Lin CL, Kao JH. Risk stratification for hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterol Hepatol, 2013,28(1):10-17.
- [17] 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(1):37-40.
- [18] Guerrieri F, Belloni L, Pediconi N, et al. Molecular mechanisms of HBV-associated hepatocarcinogenesis[J]. Semin Liver Dis, 2013,33(2):147-156.
- [19] Amaddeo G, Cao Q, Ladeiro Y, et al. Integration of tumour and viral genomic characterizations in HBV-related hepatocellular carcinomas[J]. Gut, 2015,64(5):820-829.
- [20] Cabibbo G, Maida M, Genco C, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by percutaneous radio-frequency ablation (RFA) is affected by complete radiological response[J]. PLoS One, 2013,8(7):e70016.
- [21] 王倩晖,王琰,王宁兰. 肿瘤标志物在慢性乙型肝炎 肝硬化 肝癌患者中的临床意义[J]. 山西医药杂志,2012,41(23):1227-1228.
- [22] 麦爱芬. 原发性肝癌血清肿瘤标记物的研究进展[J]. 检验医学与临床,2011,8(23):2936-2937.
- [23] NIU LZ, LI JL, ZENG JY, et al. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic hepatocellular cancer[J]. World J Gastroenterology, 2013,19(22):3473-3478.
- [24] 陈强松,陈奕,陈运燕,等. 健脾抑瘤汤治疗晚期原发性肝癌30例临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(4):368-370.
- [25] Takuma Y, Takabatake H, Morimoto Y, et al. Comparison of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation with surgical resection by using propensity score matching in patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria[J]. Radiology, 2013,269(3):927-937.

收稿日期: 2016-07-21

赵海珍, 其其格. HBeAg阳性及HBeAg阴性乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者生物化学指标及病毒载量[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2016,8(4):87-90.