

HBsAg定量值与HA及PCIII的相关性

付小义¹, 左右¹, 金嫻¹, 祝玲玲¹, 林海华¹, 彭雁忠² (1. 深圳市第七人民医院 感染科, 广东 深圳 518081; 2. 北京大学深圳医院, 广东 深圳, 518000)

摘要: 目的 研究HBsAg定量值与HA及PCIII的相关性, 为建立更精确的非创伤性肝纤维化模型提供新参数。方法 选取2015年6月至2016年4月于本院就诊的慢性乙型肝炎(CHB)患者100例和慢性HBV携带者60例为研究对象, 对其HBsAg定量值、透明质酸(HA)及人III型前胶原(PCIII)的含量进行测定。比较不同HBsAg定量值CHB患者HA和PCIII水平的差异并分析HBsAg定量值与HA及PCIII的相关性; 比较CHB患者与慢性HBV携带者间HA和PCIII水平的差异; 比较血清与血浆HA和PCIII水平的差异。结果 HBsAg定量值 < 1500 IU/ml及HBsAg定量值 ≥ 1500 IU/ml的CHB患者, 在静态下其HBsAg定量值与HA及PCIII的水平均无相关性 ($P > 0.05$)。血清和血浆HA及PCIII水平差异有统计学意义 ($t = 4.790, P < 0.001; t = 20541, P = 0.020$), CHB患者与慢性HBV携带者HA及PCIII水平差异也有统计学意义 ($Z = -2.323, P = 0.020; t = -8.201, P < 0.001$)。结论 静态(瞬时)情况下CHB患者的HBsAg定量值与HA及PCIII无相关性; CHB患者HA及PCIII水平显著高于慢性HBV携带者; 检测HBsAg定量值、HA及PCIII水平时的标本应统一。

关键词: HBsAg定量值; 透明质酸; III型前胶原; 肝纤维化; 模型

Correlation among HBsAg, HA and PCIII

FU Xiao-yi¹, ZUO You¹, JIN Xian¹, ZHU Ling-ling¹, Lin Hai-hua¹, PENG Yan-zhong² (1. Department of Infectious Diseases, Shenzhen Seventh People's Hospital, Shenzhen 518081, Guangdong Province, China; 2. Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship among hepatitis B surface antigen (HBsAg) quantitation, hyaluronic acid (HA) and III procollagen (PCIII) in order to provide a new model parameter for the establishment of a more accurate noninvasive hepatic fibrosis model. **Methods** Total of 100 cases with chronic hepatitis B (CHB) and 60 chronic HBV carriers from June 2015 to April 2016 in our hospital were selected and the levels of HBsAg, HA and PCIII were detected. The levels of HA and PCIII of CHB patients with different HBsAg quantitative values were compared and the relationship among HBsAg, HA and PCIII were analyzed. The levels of HA and PCIII between patients with CHB and chronic HBV carriers and those between serum and plasma were also compared. **Results** For CHB patients with different HBsAg quantitative values (HBsAg < 1500 IU/ml and HBsAg ≥ 1500 IU/ml), there were no correlation between HBsAg quantitative values and the levels of HA and PCIII ($P > 0.05$). The levels of HA and PCIII in serum and plasma were statistically different ($t = 4.790, P < 0.001; t = 20541, P = 0.020$). The levels of HA and PCIII also had statistically significant differences between patients with CHB and chronic HBV carriers ($Z = -2.323, P = 0.020, t = -8.201, P < 0.001$). **Conclusions** There is no correlation between HBsAg quantitative values and the levels of HA and PCIII in static condition of patients with CHB. The content of HA and PCIII in patients with CHB are significantly higher than those of chronic HBV carriers. The specimens should be unified when detecting the levels of HBsAg, HA and PCIII.

Key words: HBsAg quantitative value; Hyaluronic acid (HA); III procollagen (PCIII); Liver fibrosis; Model

肝纤维化是指各种慢性肝损伤所导致的肝脏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,

是ECM合成过多而降解不足的综合效应。全世界每年有140万慢性肝病患者因肝纤维化和肝硬化而死亡^[1]。肝纤维化是慢性肝病发展至肝硬化的必经病理阶段, 此阶段是可逆转的, 早诊断早治疗可最大程度阻断肝硬化的发生^[2]。透明质酸(hyaluronic

acid, HA) 及Ⅲ型前胶原 (procollagen Ⅲ, PCⅢ) 是衡量肝纤维化的重要指标^[3], 而且乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 定量值也是目前的研究热点。本研究观察了160例慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 患者HBsAg定量值与HA及PCⅢ的关系, 现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2015年6月至2016年4月住院或门诊的100例CHB患者为研究对象, 其中男性58例, 女性42例, 平均年龄 (38.1 ± 11.1) 岁。所有患者均符合2015年《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]中CHB的诊断标准: HBsAg阳性 ≥ 6个月, 血清HBV DNA > 10² IU/ml, ALT持续或反复升高, 或肝组织学检查有肝炎病变, 超声提示无肝硬化, 无抗病毒治疗史, 未合并HIV、HCV或HDV感染等。另外选取60例慢性HBV携带者 (HBsAg阳性 ≥ 6个月, 血清HBV DNA低于检测下限, 1年内连续随访3次以上, ALT均在正常范围) 为对照组, 其中男性34例, 女性26例, 平均年龄 (37.8 ± 10.2) 岁, 所有患者均签署知情同意书, 研究已通过院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 HBsAg定量值采用罗氏Combas E602进行检测, 所用试剂为罗氏乙型肝炎病毒表面抗原检测试剂盒。HA和PCⅢ水平采用ADCCLIA400全自动发光仪进行检测, 所用试剂为郑州安图肝纤维化四项检测试剂盒。比较不同HBsAg定量值患者 (<1500 IU/ml组和 ≥ 1500 IU/ml组) HA及PCⅢ水平的差异并进行相关性分析; 比较不同临床分型 (CHB患者、慢性HBV携带者) 间HA和PCⅢ水平差异; 比较不同检测标本 (血清、血浆) 所测得HBsAg、HA及PCⅢ差异。

1.3 统计学处理 采用SPSS 20.0统计软件对所得数据进行分析。采用K-S法检验各组计量资料是否服从正态分布, 服从正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用两独立样本 *t* 检验分析两组间差异; 不服从正态分布的数据以中位数 (四分位数间距) 表示, 采用秩和检验。采用Spearman相关分析检验各组内HBsAg定量值与HA和PCⅢ的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同HBsAg定量值CHB患者的一般资料及血清HA和PCⅢ水平 根据HBsAg定量值将100例CHB患者分为HBsAg < 1500 IU/ml组和HBsAg ≥ 1500 IU/ml组。HBsAg < 1500 IU/ml组共51例, 其中男性30例, 女性21例, 平均年龄 (38.1 ± 11.1) 岁; HBsAg ≥ 1500 IU/ml组共49例, 其中男性28例, 女性21例, 平均年龄 (38.9 ± 10.0) 岁。两组间性别和年龄差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.029$, $P = 0.865$; $t = -0.378$, $P = 0.706$), 两组间血清HA和PCⅢ水平的差异也无统计学意义 (*Z*值分别为-0.486、-1.872, *P*值分别为0.627、0.061), 见表1。

2.2 HBsAg定量值与HA及PCⅢ的相关性 100例CHB患者的HBsAg定量值与HA和PCⅢ水平平均无相关性 (P 均 > 0.05), 见表2。

2.3 CHB患者与慢性HBV携带者HA和PCⅢ水平对比 通过临床分型分析了60例慢性HBV携带者和100例CHB患者中年龄相近的60例, 比较其HA和PCⅢ水平, 发现CHB患者HA和PCⅢ水平均显著高于慢性HBV携带者, 差异有统计学意义 ($Z = -2.323$, $P = 0.020$; $t = -8.201$, $P < 0.001$), 见表3。

2.4 血清和血浆HBsAg、HA及PCⅢ水平对比 对本研究中160例研究对象血清和血浆的HBsAg、HA及PCⅢ

表1 不同HBsAg定量值CHB患者一般资料及血清HA和PCⅢ水平

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	HA [中位数 (四分位间距), ng/ml]	PCⅢ [中位数 (四分位间距), ng/ml]
HBsAg < 1500 IU/ml	51	30/21	38.1 ± 11.1	53.27 (34.36, 72.67)	10.78 (9.12, 13.11)
HBsAg ≥ 1500 IU/ml	49	28/21	38.9 ± 10.0	46.85 (33.40, 62.02)	10.08 (8.42, 11.33)
统计量值	-	$\chi^2 = 0.029$	$t = -0.378$	$Z = -0.486$	$Z = -1.872$
<i>P</i> 值	-	0.865	0.706	0.627	0.061

注: “-” 为无相关数据

表2 100例CHB患者HBsAg定量值与HA及PCⅢ的相关性分析

组别	例数	HA		PCⅢ	
		<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
HBsAg < 1500 IU/ml	51	-0.088	0.548	-0.126	0.387
HBsAg ≥ 1500 IU/ml	49	0.007	0.96	0.036	0.804

水平进行分析后发现,血清HA和PCIII水平显著高于相应血浆测得值,差异有统计学意义($t = 4.790$, $P < 0.001$; $t = 20541$, $P = 0.020$);而HBsAg在血清和血浆中检测值差异则无统计学意义($t = 0.077$, $P = 0.939$),见表4。

3 讨论

近年来,肝纤维化仍是肝脏病学领域的热点问题之一,而慢性乙型肝炎肝纤维化则是热点中的热点^[5,6]。我国尤其是广东省为CHB高发地区,由CHB导致的肝纤维化所占比率较高。如何预防及早期评估肝纤维化是临床工作中的难点。尽管肝组织活检仍是诊断肝纤维化的“金标准”,但因其有创性、取样误差及难以进行多次操作等而限制其广泛应用^[7,8]。近几年,欧美及我国学者先后制备了多种利用常规和特殊生物化学或血液学指标构建的公式或模型以及新的影像学检查方法来评价肝纤维化。如影像学检查方法方面的Fibrospect、APRI、Fibroscan和FornsIndex;在参数方面的肝纤维化和肝硬化无创诊断的新指标——血清高尔基体蛋白73(GP73)^[9];在公式或模型构建方面,目前则以2005年Hui等^[10]提出的Hui预测模型和2006年Mohamadnejad等^[11]提出的CHB模型应用较多,其中涉及的参数包括体质指数、血小板数、白蛋白、胆红素、ALP和HBV DNA水平,而无HBsAg定量值。

HBsAg定量值是目前肝病领域的研究热点,其与HBV DNA水平有良好的正相关性(随着HBsAg的升高,HBV DNA也同步升高)^[12,13]。已有文献报道HBV DNA与血清肝纤维化指标具有相关性^[14,15],而关于HBsAg定量值与血清肝纤维化指标关系的报

道较少,特别是HBsAg定量值与HA和PCIII关系的研究尚未见报道。目前已有HBsAg阳性和HBeAg阳性与肝纤维化指标相关性的研究^[16,17],但结果不统一且未按照HBsAg高定量值和低定量值进行动态观察。

HA是一种最简单的蛋白多糖,是细胞外基质的重要成分,由间质细胞合成,经淋巴进入外周血,再由肝窦内皮细胞摄取并降解。肝病患者尤其是肝硬化患者肝间质细胞HA的合成增多,但肝窦内皮细胞受损,摄取及分解HA的能力降低,导致血清中HA含量显著升高。肝脏受损程度越严重,血清中HA水平越高^[18]。活动性肝纤维化患者血清PCIII可显著增高,而晚期陈旧性肝纤维化患者血清HA升高,PCIII可无明显异常,PCIII/HA比值随着疾病进展有一定改变,故HA对判断肝纤维化有较好的相关性^[19,20]。HA和PCIII均为肝纤维化的生物标志物^[21],尤其是HA,其检测方法经济方便,临床诊断价值较高。本课题若成功发现HBsAg定量值与HA及PCIII关系,进一步发现HBsAg定量值与肝纤维化的密切关系,就可以在模型中增加一个独立或附加参数,形成新的预测模型,使CHB肝纤维化诊断模型更准确、更多样化,对预防肝硬化或肝癌、指导早期干预具有重要意义。

近几年,随着有效的病因治疗,肝硬化亦逐渐被认为是可变的动态过程^[22],对肝纤维化及肝硬化动态变化的认识有利于促进肝纤维化无创诊断的研究和发展^[23]。曾有文献^[24]报道HBeAg阳性CHB患者HBsAg水平和肝纤维化程度呈负相关,也有报道称HBeAg阳性CHB患者低基线HBsAg水平可反映肝纤维化的进展^[25],但本研究中对100例CHB患者的

表3 CHB与慢性HBV携带者HA和PC III水平的对比 (ng/ml)

组别	例数	HA[中位数(四分位间距)]	PCIII ($\bar{x} \pm s$)
CHB患者	60	54.90 (39.56, 90.35)	14.544 ± 4.78
慢性HBV携带者	60	46.78 (29.48, 60.43)	9.027 ± 1.791
统计量值	-	$Z = -2.323$	$t = -8.201$
P值	-	0.020	< 0.001

注:“-”为无相关数据

表4 血清和血浆HBsAg、HA及PC III水平的对比 ($\bar{x} \pm s$)

项目	HBsAg (IU/ml)	HA (ng/ml)	PCIII (ng/ml)
血清	3.55 ± 1.18	56.47 ± 29.22	8.49 ± 2.42
血浆	3.52 ± 1.19	23.66 ± 16.71	7.35 ± 2.03
t值	0.077	4.790	2.541
P值	0.939	< 0.001	0.020

早期研究显示:CHB在静态(瞬时)情况下,其HBsAg定量值与HA及PCIII水平无相关性,原因可能是样本量小且未区分HBeAg阳性或阴性,也可能与不同个体机体内环境不同有关,按照HBsAg定量值(< 1500 IU/ml、 ≥ 1500 IU/ml)进行简单分组也可能会导致以上结果。

目前已有研究采用HBsAg定量值观察CHB的疗效^[26-29],故后期研究中可以更细化HBsAg定量值(如HBsAg < 1000 IU/ml、 1000 IU/ml \leq HBsAg < 1500 IU/ml、 1500 IU/ml \leq HBsAg < 3000 IU/ml、HBsAg ≥ 3000 IU/ml)进行分组,并且对患者各指标进行动态监测(如每3个月检测1次,连续观察两年)。本研究中CHB患者HA及PCIII水平较慢性HBV携带者高,与国内有关报道相符^[30];血清和血浆所测得的HA及PCIII水平具有差异,提示进行研究标本统一的重要性。由于研究结果来源于单次留取的标本,且样本量较少,故本研究结果并未提示HBsAg定量值与HA和PCIII存在相关性。在今后研究中可通过对以上指标变化进行动态追踪以及扩大样本量等方法研究其相关性。

参考文献

- [1] 辛永宁,宣世英,史光军,等.肝癌和癌旁组织中乙型肝炎表面抗原及丙型肝炎抗原表达与肝纤维化标志物的相关性[J].中华肝脏病杂志,2005,13(7):513-515.
- [2] 魏梅娟,张纯瑜,肖子鸿,等.血清“肝纤四项”联合检测诊断模型的建立[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(1):86-90.
- [3] 曾民德,茅益民,陆伦根.血液标志物组合实验对肝纤维化的评估意义[J].中华肝脏病杂志,2008,16(3):163-165.
- [4] 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最新版)[J].中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.
- [5] 刘平.大力推进以临床问题为导向的肝纤维化临床与基础研究[J].中华肝脏病杂志,2015,23(4):241-243.
- [6] 王荣琦,任伟光,赵素贤,等.瞬时弹性成像技术与多参数模型评估慢性肝病肝纤维化程度的临床研究[J].中华肝脏病杂志,2015,23(4):265-269.
- [7] 贾继东,李海.肝脏纤维化基础和临床研究进展[J].中华肝脏病杂志,2009,17(1):5-6.
- [8] Tapper EB, Krajewski K, Lai M, et al. Simple non-invasive biomarkers of advanced fibrosis in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterol Rep(Oxf),2014,2(4):276-280.
- [9] 施明明,黄楦翔,杨月,等.高尔基体糖蛋白73联合甲胎蛋白L3诊断原发性肝癌的荟萃分析[J].中华肝脏病杂志,2015,23(3):189-193.
- [10] Hui AY, Chan HL, Wong VW, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model[J]. Am J Gastroenterol,2005,100(3):616-623.
- [11] Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B virus related liver disease[J]. Am J Gastroenterol,2006,101(11):2537-2545.
- [12] 席宏丽,李敏然,鲍毅,等.核苷(酸)类抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎患者HBVDNA与HBsAg定量的5年动态分析[J].中华肝脏病杂志,2013,21(11):821-824.
- [13] 李敏,谈国蕾.慢性乙型肝炎患者血清HBsAg浓度与HBV DNA定量及HBeAg滴度的关系分析[J].中西医结合肝病杂志,2015,25(1):50-52.
- [14] 郝玉峰,邹桂舟,叶珺,等.HBsAg和HBVDNA定量水平与肝纤维化程度的关系[J].中华肝脏病杂志,2015,23(4):254-257.
- [15] 李鸽,王洁,鲍艳婷,等.慢性乙型肝炎HBsAg及HBsAg/HBV DNA比值与组织病理炎症活动度的相关性[J].中华肝脏病杂志,2015,23(1):40-45.
- [16] 李璐,李曼,朱晓骏,等.HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织学与血清学关系的比较[J].临床肝胆病杂志,2012,28(12):919-922.
- [17] 倪正平,尹燕慈,陆建华,等.某体检人群中HBsAg阳性者血清透明质酸、IV型胶原结果分析[J].中国慢性病预防与控制,2004,12(3):132-133.
- [18] 魏梅娟,魏开鹏,张小曼,等.血清肝纤维化指标与肝纤维化病理改变的相关性研究[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7(6):860-864.
- [19] 何肖敏,黄坚.肝纤维化血清学标志物研究新进展[J].中华肝脏病杂志,2015,23(11):874-877.
- [20] 骆抗先.乙型肝炎基础和临床[M].3版.北京:人民卫生出版社,2006:570-583.
- [21] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis[J]. J Clin Invest,2005,115:209-218.
- [22] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. Lancet,2013,381(9865):468-475.
- [23] 陈永鹏,汪艳,候金林.肝纤维化/肝硬化的动态变化及其诊断进展[J].中华肝脏病杂志,2015,23(4):244-246.
- [24] XUN YH, ZANG GQ, GUO JC, et al. Serum HBsAg Quantification as a useful assessment for significant fibrosis in HBeAg positive hepatitis B virus carriers[J]. J Gastroenterol Hepatol,2013,25(11):1746-1755.
- [25] Cheng PN, Tsai HW, Chiu YC, et al. Clinical significance of serum HBsAg levels and association with liver histology in HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. J Clin Virol,2013,57(4):323-330.
- [26] 程凯亮,徐曼曼,邱倩,等.HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者HBsAg清除率:基于真实世界的比较效果研究[J].中华肝脏病杂志,2016,24(5):335-339.
- [27] 付小义,张秀峰,林海华,等.干扰素为基础的个体化路线图治疗慢性乙型肝炎的临床观察[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(2):27-30.
- [28] 欧阳仁杰,叶晓光.核苷(酸)类药物与聚乙二醇干扰素 α -2a治疗HBeAg阴性慢性乙型肝炎的药物经济学评价[J].中华肝脏病杂志,2015,23(1):28-33.
- [29] 李明慧,胡蕾苹,张璐,等.HBeAg阳性慢性乙型肝炎用核苷(酸)类药物部分病毒学应答患者转换聚乙二醇干扰素 α -2a治疗的研究[J].中华肝脏病杂志,2015,23(11):826-831.
- [30] 田玉玲,陈耀宇,雷力民.血清肝纤维化指标在肝脏疾病中的变化[J].国际检验医学杂志,2007,28(9):802-803.

收稿日期: 2016-12-28

付小义,左右,金炯,等.HBsAg定量值与HA及PCIII的相关性[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(2):74-77.