

## HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化患者血清 HBV-DNA 水平与肝功能的相关性

郭强<sup>1</sup>, 赵科孝<sup>2</sup>

1. 富平县医院内三科, 陕西 渭南 711700;

2. 西安医学院附属宝鸡医院传染科, 陕西 宝鸡 721006

**【摘要】** 目的 分析 HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化患者的肝纤维化和肝功能指标的改变情况, 探讨肝纤维化、肝功能指标与血清 HBV-DNA 的相关性, 为临床患者诊疗提供借鉴。方法 选取 2016 年 10 月至 2018 年 10 月间在富平县医院接受治疗的 HBeAg 阴性慢性乙肝患者 106 例, 依据患者是否合并肝硬化分组, 合并肝硬化者 50 例为观察组, 无肝硬化者 56 例为对照组, 采集患者空腹静脉血 5 mL, 免疫荧光定量分析仪检测血清 HBeAg 含量, 实时免疫荧光 PCR 检测血清 HBV-DNA 含量, 免疫速率法检测血清单胺氧化酶(MAO)含量, 免疫比浊法检测血清透明质酸(HA)含量, 全自动生化分析仪检测血清球蛋白(G)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(A)与谷丙转氨酶(ALT)含量, Pearson 相关性分析肝纤维化、肝功能指标和血清 HBV-DNA 相关性。结果 观察组患者血清 MAO 含量为(18.67±7.29) mmol/L, HA 含量为(527.18±26.51) mg/L, AST/ALT 比值为 1.26±0.50, 均明显高于对照组的(14.68±7.14) mmol/L、(256.30±26.19) mg/L、0.73±0.49, 血清 A 含量为(39.68±3.20) g/L、ALT 含量为(141.09±18.64) U/L、A/G 比值为 1.12±0.41, 均明显低于对照组的(41.71±3.39) g/L、(240.18±18.53) U/L、1.35±0.43, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察组患者血清 HBV-DNA 含量为(6.20±1.25) Igcopies/mL, 明显高于对照组的(5.59±1.21) Igcopies/mL, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 而观察组和对照组患者的血清 HBeAg 含量分别为(3.34±1.12) IgcOI、(3.56±1.09) IgcOI, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 血清 HBV-DNA 含量与 A/G 呈负相关( $r=-0.359, P<0.05$ ), 与 MAO、HA 及 AST/ALT 呈正相关( $r=0.512, 0.440, 0.401, P<0.05$ )。结论 HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化者其体内病毒载量上升会造成肝脏储备功能降低、肝实质受损和肝纤维化, 对临床患者行 HBV-DNA 定量分析可指导患者诊疗。

**【关键词】** HBeAg 阴性; 乙型肝炎; 肝硬化; HBV-DNA 水平; 肝纤维化

**【中图分类号】** R512.6<sup>2</sup> **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)08-0973-04

**Correlation between serum HBV-DNA level and liver function in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B complicated with cirrhosis.** GUO Qiang<sup>1</sup>, ZHAO Ke-xiao<sup>2</sup>. 1. Third Department of Internal Medicine, Fuping County Hospital, Weinan 711700, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Infectious Diseases, Baoji Hospital Affiliated to Xi'an Medical College, Baoji 721006, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To analyze the changes of liver fibrosis and liver function indexes in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B complicated with cirrhosis, as well as the correlation between liver fibrosis, liver function indexes and serum HBV-DNA, in order to provide reference for clinical treatment. **Methods** A total of 106 patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B who were treated in Fuping County Hospital from October 2016 to October 2018 were enrolled. According to the patients with or without cirrhosis, 50 patients with cirrhosis were included in the observation group, and 56 patients without cirrhosis were included as the control group. Fasting venous blood (5 mL) was collected from patients. Serum HBeAg content was detected by immunofluorescence quantitative analyzer, and serum HBV-DNA content was detected by real-time immunofluorescence PCR. Serum monoamine oxidase (MAO) content was detected by immunological rate method, and immune turbidity was detected. The serum hyaluronic acid (HA) content was detected by the method, and the serum globulin (G), aspartate aminotransferase (AST), albumin (A), and alanine aminotransferase (ALT) were detected by an automatic biochemical analyzer. The correlation between liver fibrosis, liver function indicators and serum HBV-DNA was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The serum MAO content, HA content, and AST/ALT ratio of the observation group were (18.67±7.29) mmol/L, (527.18±26.51) mg/L, and 1.26±0.50, significantly higher than (14.68±7.14) mmol/L, (256.30±26.19) mg/L, 0.73±0.49 in the control group. Serum A content, ALT content, and A/G ratio were (39.68±3.20) g/L, (141.09±18.64) U/L, 1.12±0.41, significantly lower than (41.71±3.39) g/L, (240.18±18.53) U/L, 1.35±0.43 of the control group ( $P<0.05$ ). The serum HBV-DNA content was (6.20±1.25) Igcopies/mL in the observation group, significantly higher than (5.59±1.21) Igcopies/mL in the control

group ( $P<0.05$ ). The serum HBeAg levels of the two groups were  $(3.34\pm 1.12)$  IgCOI and  $(3.56\pm 1.09)$  IgCOI, respectively, and the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). Serum HBV-DNA content was negatively correlated with A/G ( $r=-0.359$ ,  $P<0.05$ ), and positively correlated with MAO, HA, and AST/ALT ( $r=0.512$ ,  $0.440$ ,  $0.401$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The increase of viral load in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B complicated with cirrhosis will result in the decrease of liver reserve function, the damage of liver parenchyma, and liver fibrosis. Quantitative analysis of HBV-DNA can guide the diagnosis and treatment of the patients.

**【Key words】** HBeAg negative; Hepatitis B; Liver cirrhosis; HBV-DNA level; Liver fibrosis

临床检测乙肝核心抗体(HBcAb)、乙肝表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎E抗体(HBeAb)、乙型肝炎E抗原(HBeAg)及乙型肝炎表面抗体(HBsAb)可反映患者乙肝病毒转录复制情况,既往研究显示,临床乙肝患者血清HBeAb转阳、HBeAg转阴说明肝炎已处于慢性期,肝炎传染性下降,体内乙肝病毒复制降低<sup>[1-3]</sup>。但当前亦有报道显示,慢性乙肝患者体内HBeAg呈阴性,但乙肝病毒依然有复制感染能力<sup>[4]</sup>;尤其是慢性乙肝合并肝硬化者其血清乙肝病毒基因(HBV-DNA)定量较高,体内病毒复制会导致患者发生肝癌、肝脏组织纤维化等疾病<sup>[5]</sup>。本研究旨在通过分析HBeAg阴性慢性乙肝合并肝硬化患者肝纤维化和肝功能指标的改变情况,探讨肝纤维化、肝功能指标与血清HBV-DNA的相关性,为临床患者诊疗提供一些借鉴。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:患者检测HBeAg阴性,且符合《2014年全国病毒性肝炎防治方案》<sup>[6]</sup>内关于慢性乙肝诊断准则。排除标准:近3个月使用过免疫抑制剂,合并艾滋病、急性乙肝、肝肾功能不健全及心脑血管疾病者。

1.2 一般资料 选取2016年10月至2018年10月间在富平县医院接受治疗的HBeAg阴性慢性乙肝患者106例,依据患者有无合并肝硬化分组,50例合并肝硬化者为观察组,56例无肝硬化为对照组。观察组患者年龄38~68岁,平均 $(55.10\pm 8.26)$ 岁;体质指数(BMI)20~28 kg/m<sup>2</sup>,平均 $(24.82\pm 3.71)$  kg/m<sup>2</sup>;男

性28例,女性22例;有乙肝家族史18例,有饮酒史39例,有吸烟史35例。对照组患者年龄36~69岁,平均 $(53.84\pm 8.33)$ 岁;平均BMI $(24.91\pm 3.57)$  kg/m<sup>2</sup>;男性32例,女性24例;有乙肝家族史23例,有饮酒史41例,有吸烟史31例。两组患者的临床资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或家属知情并签署同意书。

1.3 观察指标与检测方法 采集患者空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心6 min后取上清液,免疫荧光定量分析仪检测血清HBeAg含量,实时免疫荧光PCR检测血清HBV-DNA含量,免疫速率法检测血清单胺氧化酶(MAO)含量,免疫比浊法检测血清透明质酸(HA)含量,全自动生化分析仪检测血清球蛋白(G)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(A)与谷丙转氨酶(ALT)含量,具体步骤均依据试剂盒说明书进行,同时计算A/G、AST/ALT比值。

1.4 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,肝纤维化、肝功能等指标和血清HBV-DNA含量的相关性采用Pearson相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的肝纤维化及肝功能相关指标比较 观察组患者血清MAO、HA含量、AST/ALT比值均高于对照组,血清A、ALT、A/G比值均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组患者的肝纤维化及肝功能相关指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	MAO (mmol/L)	HA (mg/L)	G (g/L)	A (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	A/G	AST/ALT
观察组	50	18.67±7.29	527.18±26.51	31.39±4.83	39.68±3.20	141.09±18.64	189.72±30.75	1.12±0.41	1.26±0.50
对照组	56	14.68±7.14	256.30±26.19	30.96±4.27	41.71±3.39	240.18±18.53	184.20±30.51	1.35±0.43	0.73±0.49
$t$ 值		2.844	52.853	0.487	2.319	27.407	0.626	2.810	5.506
$P$ 值		0.003	0.000	0.314	0.011	0.000	0.178	0.003	0.000

2.2 两组患者的血清HBeAg、HBV-DNA含量比较 观察组患者血清HBV-DNA含量高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组患者的血清HBeAg含量比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

2.3 肝纤维化、肝功能指标和血清HBV-DNA相关性 结果显示,血清HBV-DNA含量与A/G为负相

关( $r=-0.359$ ,  $P<0.05$ ),与MAO、HA及AST/ALT为正相关( $r=0.512$ 、 $0.440$ 、 $0.401$ ,  $P<0.05$ ),见图1。

表2 两组患者的血清HBeAg、HBV-DNA含量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	HBV-DNA (lgcopies/mL)	HBeAg (lgCOI)
观察组	50	6.20±1.25	3.34±1.12
对照组	56	5.59±1.21	3.56±1.09
$t$ 值		2.551	1.024
$P$ 值		0.006	0.154

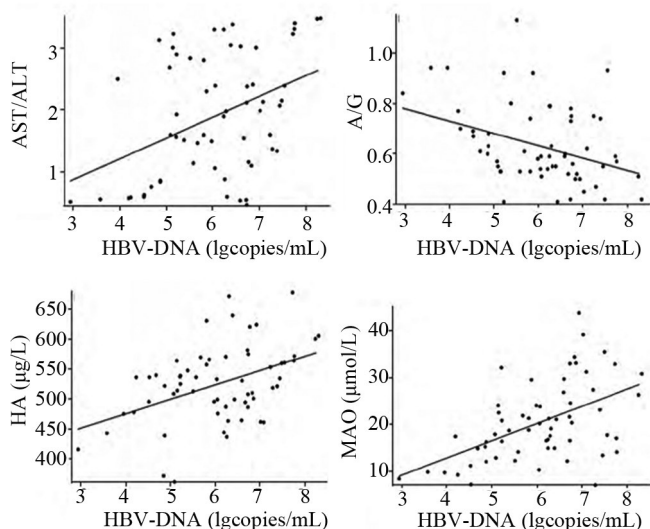


图1 血清HBV-DNA含量和MAO、AST/ALT、HA及A/G相关分析散点图

### 3 讨论

HBeAg 阴性慢性乙肝为慢性乙型肝炎一种特殊临床亚群,相对于HBeAg 阳性,阴性为乙型肝炎病毒感染晚期,对患者危害较大,临床治疗困难,且药物疗效较差,患者更易发展为肝硬化、重型肝炎和肝癌。近些年来,伴随人们生活方式和饮食习惯的改变,临床乙肝患者发病率逐年上升,约有20%的患者会进展为肝硬化,对其生活质量与生命健康造成了严重影响,给患者家庭和社会带了沉重医疗负担<sup>[7-8]</sup>。HBeAg 为乙型肝炎病毒的C基因编码非结构性分泌蛋白,在HBV大量复制时HBeAg 会被大量合成并分泌。从理论上说在CHB 疾病发展中HBeAg 阳性表示HBV 比较活跃,此时患者肝损伤和对肝功能影响已比较严重;HBeAg 阴性表示此时患者体内HBV 已过了免疫耐受和免疫清除期,进入低复制期。但相关研究已经验证,在HBeAg 阴性患者体内有HBV 突变株存在,主要特征是前C区和C区启动子或终止子突变,造成无法合成HBeAg 或表达量下降,进而逃避宿主免疫应答,但此病毒突变株依然在宿主体内长期复制使宿主细胞受损,导致患者肝炎活动反复发生,并进一步发展为肝癌和肝硬化。

有研究显示,HBeAg 阴性慢性乙肝患者检测其血清HBV-DNA 阳性<sup>[9]</sup>,这说明慢性乙肝患者体内乙肝病毒依然为复制状态。本文研究显示,HBeAg 阴性慢性乙肝者无论是否合并肝硬化,都有一定量HBV-DNA 复制存在,同时合并肝硬化者血清HBV-DNA 定量数值比无肝硬化者高,这与相关文献结果近似,说明HBeAg 阴性乙肝合并肝硬化者定量检测HBV-DNA 联合HBeAg 是有必要的,在一定程度上可反映患者乙肝病情进展状况。

若乙肝病毒长期为复制增殖情况,易造成肝中纤维结缔组织增生,细胞外基质沉积形成肝纤维化。同时随体内肝小叶结构受损,肝细胞再生结节变多,最后可进展为肝硬化,表现是门静脉高压和肝功能损

伤,并造成临床患者死亡<sup>[10-13]</sup>。本文研究显示,合并肝硬化者对比无肝硬化,其A/G 比值降低,AST/ALT 比值升高,说明HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化者其肝脏储备功能下降,肝细胞受损严重,患者预后情况较差。血清MAO、HA 为反映患者肝纤维化指标<sup>[14-15]</sup>,HA 为组成人体关节滑液、眼玻璃体及细胞间质等结缔组织主要成分,临床乙肝患者肝脏发生实质受损会造成肝细胞对HA 代谢障碍,加速肝组织纤维化进程<sup>[16-18]</sup>。MAO 多存在线粒体内,可促进产生弹性硬蛋白与胶原,同时也是对肝纤维化诊断敏感指标<sup>[19-20]</sup>。本文研究显示,观察组患者血清MAO、HA 含量均比对照组高,这也符合肝脏纤维化进程诊断。另外,相关性分析显示,血清HBV-DNA 含量和A/G 负相关,和MAO、HA 及AST/ALT 正相关,说明HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化者其病毒载量增大会使肝实质受损情况加重,造成肝脏储备功能降低,这也是产生肝纤维化主要因素。检测临床HBeAg 阴性慢性乙肝且合并肝硬化者其病毒载量状况对指导患者诊疗有重要临床价值。

综上所述,HBeAg 阴性慢性乙肝合并肝硬化者其体内病毒载量上升会造成肝脏储备功能降低、肝实质受损和肝纤维化,对临床患者行HBV-DNA 定量分析可指导患者诊疗。

### 参考文献

- [1] 韩本丽. 恩替卡韦治疗HBeAg 阴性代偿期慢性乙型肝炎肝硬化的效果分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1525-1528.
- [2] ESMAEELZADEH A, SAADATNIA H, MEMAR B, et al. Evaluation of serum HBV viral load, transaminases and histological features in chronic HBeAg-negative hepatitis B patients [J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2017, 10(1): 39-43.
- [3] 段淑红, 鲍中英, 苑晓冬, 等. 一贯煎加味联合阿德福韦酯片治疗HBeAg 阴性慢性乙型肝炎活动性代偿期肝硬化患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(5): 535-538.
- [4] 蒋素文, 胡爱荣, 颜华东, 等. 诊断模型对ALT 正常值上限2倍以下慢性HBV 感染者治疗指征的判断价值[J]. 中华全科医学, 2017, 15(4): 558-561.
- [5] 刘佳梁, 唐子淋, 李乐, 等. HBsAg/Anti-HBs 共阳性乙型肝炎肝硬化患者HBV 表面蛋白免疫逃逸的变异分析[J]. 解放军医学杂志, 2018, 7(5): 152-155.
- [6] 邵玉峰, 汤磊, 潘高峰, 等. IL-18 在慢性HBV 感染后不同转归患者肝脏组织中的表达及意义[J]. 中国肝病杂志(电子版), 2014, 5(3): 1-5.
- [7] ORMECI A, AYDIN Y, SUMNU A, et al. Predictors of treatment requirement in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase and high serum HBV DNA levels [J]. Int J Infect Dis, 2016, 52(19): 68-73.
- [8] 安纪红, 乔杰, 张亚丽, 等. 乙型肝炎病毒DNA 高敏检测在HBeAg 阴性患者治疗监测中的作用[J]. 中华肝病杂志, 2018, 26(2): 108.
- [9] 王立东, 于从军, 李凯. 乙型肝炎病毒不同临床感染阶段乙型肝炎表面抗原水平分析[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(9): 791-794.
- [10] Barut S, Gemici Ü, GVNEŞ F, et al. Predictors of histological indication for treatment in HBeAg negative chronic HBV infection [J]. J Med Virol, 2017, 89(11): 1952-1957.
- [11] 段文文, 唐芙蓉, 卢高峰, 等. 恩替卡韦治疗HBeAg 阴性与HBeAg 阳性慢乙肝和肝硬化感染患者疗效观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 11(6): 718-720.

# 静脉溶栓与双抗治疗急性脑梗死疗效观察

张召平<sup>1</sup>,王莉<sup>2</sup>

1.凤翔县医院神经内科,陕西 宝鸡 721400;

2.宝鸡市第二中医医院神经内科,陕西 宝鸡 721300

**【摘要】** 目的 评估静脉溶栓与双抗治疗急性脑梗死(ACI)的临床疗效。方法 回顾性分析2016年3月至2018年3月凤翔县医院收治的85例发病4.5 h内的ACI患者的临床资料,根据治疗方式分为静脉溶栓组[重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗, $n=51$ ]和双抗组(阿司匹林+氯吡格雷抗血小板治疗, $n=34$ )。比较两组患者治疗前、治疗4 h及治疗24 h时相关实验室指标[血小板计数(PLT)、D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)],以及两组患者治疗前及治疗后24 h、7 d、14 d时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的差异,并比较两组患者的临床疗效和治疗期间的不良反应情况。**结果** 治疗前至治疗24 h时,两组患者的相关实验室指标(PLT、D-D、PT、APTT、Fib)组间效应、时间点效应及组间与时间点交互效应差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗4 h及治疗24 h时,静脉溶栓组患者的PLT、D-D、PT、APTT水平均先升高后降低,且均高于同时间双抗组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );静脉溶栓组Fib水平均先降低后升高,且均低于同时间双抗组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后24 h、7 d、14 d时,两组患者的NIHSS评分均较治疗前降低,且治疗后各时间点静脉溶栓组低于双抗组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );静脉溶栓组患者的治疗总有效率为86.27%,明显高于双抗组的52.94%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );静脉溶栓组患者的死亡率为3.92%,略低于双抗组的8.83%,总不良反应率为21.56%,略高于双抗组的14.70%,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** ACI发病4.5 h内予静脉溶栓治疗效果优于双抗治疗,疗效显著且安全性良好。

**【关键词】** 静脉溶栓;双重抗血小板;急性脑梗死;疗效;出血风险

**【中图分类号】** R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)08-0976-04

## Efficacy of intravenous thrombolysis and dual anti-platelet therapy in the treatment of acute cerebral infarction.

ZHANG Zhao-ping<sup>1</sup>, WANG Li<sup>2</sup>. 1. Department of Neurology, Fengxiang County Hospital, Baoji 721400, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Neurology, Baoji Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoji 721300, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy of intravenous thrombolysis and dual anti-platelet therapy in the treatment of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** The clinical data of 85 ACI patients with a time of onset within 4.5 hours were retrospectively analyzed, who were admitted to the Fengxiang County Hospital from March 2016 to March 2018. According to the treatment methods, the patients were divided into intravenous thrombolysis group (recombinant tissue plasminogen activator [rt-PA] intravenous thrombolytic therapy,  $n=51$ ) and dual anti-platelet group (anti-platelet therapy of aspirin & clopidogrel,  $n=34$ ). The relevant laboratory parameters, including blood platelet count (PLT), D-dimer (D-D), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and fibrinogen (Fib), between the two groups were compared before treatment at 4 h and 24 h after treatment, as well as the difference in the

通讯作者:王莉,E-mail:1152380345@qq.com

\*\*\*\*\*

[12] 孟冬梅, 张国顺, 刘斌, 等. 乙型肝炎病毒标志物及DNA定量检测在乙型肝炎肝硬化患者中的临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(29): 4115-4118.

[13] DIMZOVA M, KONDOVA-TOPUZOVSKA I, BOSILKOVSKI M, et al. Noninvasive biomarkers in assessment of liver fibrosis in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(6): 1052-1058.

[14] 赵川, 陈虹, 范铁艳, 等. HBeAg 阴性乙型肝炎未经治疗表面抗原转阴并发展至肝硬化肝癌行肝移植1例[J]. 肝脏, 2016, 21(3): 235-236.

[15] AKBAL E, KOÇAK E, KOKLV S, et al. Serum Toll-Like Receptor-2, Toll-Like Receptor-4 Levels in Patients with HBeAg-Negative Chronic Viral Hepatitis B [J]. Viral Immunol, 2017, 30(4): 278-282.

[16] 田娜, 贾思公. HBsAg和HBV DNA在乙型肝炎及肝硬化患者中的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(9): 1265-1267.

[17] 高媛娇, 申戈, 路遥, 等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎核苷(酸)类似物序贯干扰素治疗疗效的相关因素研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(5): 533-537.

[18] MALIK A, KUMAR D, KHAN AA, et al. Hepatitis B virus precore G1896A mutation in chronic liver disease patients with HBeAg negative serology from North India [J]. Saudi J Biol Sci, 2018, 25(7): 1257-1262.

[19] 曹鸿挺, 姚尚彦, 罗海波, 等. 不同HBV感染自然史状态及肝硬化患者抗-HBc水平及其临床意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(21): 307-310.

[20] 鲍腾, 胡庆刚, 叶珺, 等. HBsAg水平在慢性HBV感染者疾病进展中的动态监测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1475-1478.

(收稿日期:2018-12-17)