

乙肝并发肾病患者肝肾功能 及血脂和补体指标的相关性研究^{*}

牛志立, 张平安 (武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

摘要:目的 探讨乙肝并发肾病患者血清肝肾功能、血脂、补体指标的变化以及 HBV 感染与肾脏功能的关系。方法 选择 2015 年 1 月~2016 年 7 月武汉大学人民医院肾病内科住院的乙肝并发肾病患者 141 例, 其中男性 96 例, 女性 45 例。单纯肾病患者 65 例, 其中男性 31 例, 女性 34 例。健康对照人群共 68 例, 其中男性 36 例, 女性 32 例。肝功能和血脂指标由 Siemens ADVIA 2400 全自动生化仪测定, 补体 C3 和 C4 由 Beckman IMMAGE800 全自动免疫分析仪测定。HBV DNA 载量由 Roche LightCycler[®]480 荧光定量 PCR 仪测定。结果 肝肾功能指标 ALT, Cr, UA, Urea 和 β_2 -M, 血脂指标 LDL, TCh 和 TG, 补体 C3 和 C4 在乙肝并发肾病组, 单纯肾病组和健康对照组间比较, 差异具有统计学意义 ($F_{ALT}=6.50$, $F_{Cr}=46.02$, $F_{UA}=32.89$, $F_{Urea}=37.60$, $F_{\beta_2-M}=44.98$, $F_{LDL}=4.13$, $F_{TCh}=5.20$, $F_{TG}=26.90$, $F_{C3}=14.54$, $F_{C4}=11.01$; 均 $P<0.05$)。肝肾功能指标 ALT, AST 和 β_2 -M, 补体 C3 和 C4 在乙肝活动期并发肾病, 非乙肝活动期并发肾病和单纯肾病组间比较, 差异均具有统计学意义 ($F_{ALT}=5.96$, $F_{AST}=7.45$, $F_{\beta_2-M}=18.70$, $F_{C3}=5.32$, $F_{C4}=4.16$; 均 $P<0.05$)。结论 肝肾功能、血脂和补体浓度异常与乙肝并发肾病具有一定的关系, 并且 HBV 感染影响肾病患者血清 β_2 -M 和补体浓度。

关键词: 乙肝并发肾病; 肝肾功能; 血脂; 补体

中图分类号: R512.62; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)03-105-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.03.028

Study on the Levels of Liver and Kidney Function, Blood Lipid and Complement in Patients with Hepatitis B Complicated with Nephropathy

NIU Zhi-li, ZHANG Ping-an

(Department of Laboratory Science, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: **Objective** To explore serum liver and kidney function, blood lipid, complement indicators in patients with hepatitis B-associated nephropathy and the relationship between HBV infection and kidney function. **Methods** 141 cases with hepatitis B-associated nephropathy were randomly selected from January 2015 to July 2016 from Renmin Hospital of Wuhan University including 96 male, female 45 cases. 65 cases with nephropathy included 31 male, female 34 cases. 68 cases with healthy people included 36 male and female 32 cases. Liver and kidney function parameters were detected by the automatic biochemical analyzer Siemens ADVIA 2400. Complement C3 and C4 were detected by the automated immunoassay analyzer Beckman IMMAGE 800. HBV DNA load was detected by fluorescence quantitative PCR instrument ROCHE LightCycler[®] 480. **Results** ALT, Cr, UA, Urea, β_2 -M, LDL, TCh, TG, C3 and C4 were significant difference among hepatitis B complicated with nephropathy, nephropathy group and healthy groups ($F_{ALT}=6.50$, $F_{Cr}=46.02$, $F_{UA}=32.89$, $F_{Urea}=37.60$, $F_{\beta_2-M}=44.98$, $F_{LDL}=4.13$, $F_{TCh}=5.20$, $F_{TG}=26.90$, $F_{C3}=14.54$, $F_{C4}=11.01$, all $P<0.05$). ALT, AST, β_2 -M, C3 and C4 were significant difference among hepatitis B activity period complicated with nephropathy, hepatitis B non-activity period complicated with nephropathy and nephropathy group ($F_{ALT}=5.96$, $F_{AST}=7.45$, $F_{\beta_2-M}=18.70$, $F_{C3}=5.32$, $F_{C4}=4.16$; all $P<0.05$). **Conclusion** Concentrations of liver and kidney function, blood lipid abnormalities and complement had a certain relationship with the hepatitis B complicated with nephropathy and HBV had a certain effect on serum concentrations of β_2 -M and complement.

Keywords: hepatitis B complicated with nephropathy; liver and kidney function; lipids; complement

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 呈全球流行趋势, 感染者约有 350 万人^[1]。HBV 感染者常表现为肝脏功能的异常, 甚至诱导肝脏从肝炎发展为肝硬化和肝癌^[2]。近来研究发现, 大约 20% 的 HBV 感染者表现为肝外脏器功能, 如肾脏

的损伤^[3]。这可能与 HBV 病毒颗粒沉积到肾小球内皮细胞和系膜导致肾损伤密切相关^[3]。1971 年 Combes 等^[4]人首次研究了 HBV 感染和肾脏损伤的关系。此后, HBV 与肾脏疾病关系的研究成为了热点, 目前主要在治疗、流行病学调查和肾病

^{*} 作者简介: 牛志立 (1989—), 男, 技师, 专业: 临床免疫学研究, E-mail: 1060128042@qq.com。

通讯作者: 张平安, 副教授, E-mail: zhangpingan927@163.com。

临床病理的研究较多^[5,6],但对 HBV 相关肾病 (hepatitis B virus-associated glomerulonephritis, HBV-GN) 的临床指标 (如肝肾功能, 血脂和补体) 与 HBV 活动期的研究较少。本文对 HBV DNA 阳性和阴性的 HBV 相关肾病进行临床指标分析, 观察活动期的 HBV 是否加重肾脏功能的损伤。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 1 月~2016 年 7 月武汉大学人民医院肾病内科住院的乙肝并发肾病患者 141 例, 其中男性 96 例, 年龄 15~47 岁; 女性 45 例, 年龄 14~49 岁。单纯肾病患者 65 例, 其中男性 31 例, 年龄 16~46 岁; 女性 34 例, 年龄 11~50 岁。健康对照组为同期来我院体检人群共 68 例, 其中男性 36 例, 年龄 10~47 岁; 女性 32 例, 年龄 13~48 岁。肾脏疾病和乙肝的诊断依据人民卫生出版社《临床诊疗指南(肾脏病学分册)》^[7] 和《慢性乙型肝炎防治指南》(2015 更新版)^[8]。排除甲型、丙型等其他类型的病毒性感染, 以及细菌感染的疾病、败血症等疾病。所有研究对象均签订知情同意书, 并且本研究已经医院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂与仪器 肝肾功能和血脂指标由 Siemens 公司生产的 ADVIA 2400 全自动生化仪及配套试剂测定, 补体 C3 和 C4 由 Beckman 公司生产的 IMMAGE800 全自动免疫分析仪及配套试剂测定。HBV DNA 载量由 Roche 公司生产的 LightCycler[®]480 荧光定量 PCR 仪和上海复星长征医学科学有限公司生产的 HBV-DNA 荧光 PCR 检测试剂盒测定, 其灵敏度为 100 IU/ml。

1.3 方法 采集研究对象空腹静脉血 3 ml, 分离

获取血清。采用酶法检测肝肾功能和血脂指标, 免疫散射比浊法检测补体指标, 以及化学发光免疫分析技术法检测乙肝病毒相关标志物。采用荧光定量 PCR 法检测 HBV DNA 载量。所有检测过程均进行室内质量控制。根据 HBV DNA 定量结果分为乙肝活动期并发肾病组和非乙肝活动期并发肾病组。

1.4 统计学分析 用 SPSS 17.0 软件对收集的数据进行统计学分析, 正态分布的计量数据两组均数间比较采用 *t* 检验, 多组间均数比较采用方差分析, 用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者肝肾功能、血脂和补体指标的比较

见表 1。肝功能指标 ALT 在乙肝并发肾病、单纯肾病和健康对照组间比较, 差异具有统计学意义 ($F = 6.50, P < 0.05$), 而 AST 在两组间比较, 差异无统计学意义 ($F = 1.56, P > 0.05$)。肾功能指标 Cr, UA, Urea 和 β_2 -M 在乙肝并发肾病、单纯肾病和健康对照组间比较, 差异具有统计学意义 ($F_{Cr} = 46.02, F_{UA} = 32.89, F_{Urea} = 37.60, F_{\beta_2-M} = 44.98$, 均 $P < 0.05$)。血脂指标 LDL, TCh 和 TG 在乙肝并发肾病、单纯肾病和健康对照组间比较, 差异具有统计学意义 ($F_{LDL} = 4.13, F_{TCh} = 5.20, F_{TG} = 26.90$, 均 $P < 0.05$), 而 HDL 在三组间比较, 差异无统计学意义 ($F_{HDL} = 0.895, P > 0.05$)。补体 C3 和 C4 在乙肝并发肾病、单纯肾病和健康对照组间比较, 差异具有统计学意义 ($F_{C3} = 14.54, F_{C4} = 11.01$, 均 $P < 0.05$)。

表 1 各组患者肝肾功能、血脂和补体指标的比较

指 标	乙肝并发肾病患者组	单纯肾病患者组	健康对照组	F	P
ALT(U/L)	28.55±12.92	23.11±10.74	23.46±11.52	6.50	0.002
AST(U/L)	27.17±10.14	24.89±9.42	25.18±10.27	1.56	0.212
Cr(mol/L)	207.84±128.84	177.18±113.54	56.26±8.53	46.02	<0.000 1
UA(mol/L)	413.50±120.69	432.67±148.88	288.68±56.80	32.89	<0.000 1
Urea(mmol/L)	10.61±5.61	9.18±4.47	4.71±1.25	37.60	<0.000 1
β_2 -M(mg/L)	7.21±4.48	4.93±3.67	2.09±0.27	44.98	<0.000 1
HDL(mmol/L)	1.16±0.57	1.13±0.42	1.23±0.14	0.895	0.41
LDL(mmol/L)	2.92±1.51	2.95±1.29	2.42±0.35	4.13	0.017
TCh(mmol/L)	4.86±2.10	5.15±2.46	4.12±0.50	5.20	0.006
TG(mmol/L)	1.68±0.78	1.95±0.74	1.11±0.32	26.90	<0.000 1
C3(g/L)	0.82±0.24	0.91±0.26	0.99±0.14	14.54	<0.000 1
C4(g/L)	0.22±0.08	0.25±0.10	0.18±0.06	11.01	<0.000 1

2.3 肝肾功能在不同乙肝并发肾病组和单纯肾病组间的比较 见表 2。肝功能指标 ALT 和 AST

在乙肝活动期并发肾病、乙肝活动期并发肾病和单纯肾病组间比较, 差异具有统计学意义 ($F_{ALT} =$

5.96, $F_{AST}=7.45$, $P<0.005$)。肾功能指标 $\beta 2$ -M 在乙肝活动期并发肾病、非乙肝活动期并发肾病和单纯肾病组间比较,差异具有统计学意义($F_{\beta 2-M}=18.70$, $P<0.05$)。血脂指标 TG, HDL, LDL 和 TCh 指标在三组间的比较,差异无统计学意义($F_{TG}=2.99$, $F_{HDL}=1.25$, $F_{LDL}=0.13$, $F_{TCh}=0.38$, 均 $P>0.05$)。补体 C3 和 C4 在乙肝活动期并发肾病、非乙肝活动期并发肾病和单纯肾病组间比较,差异具有统计学意义($F_{C3}=5.32$, $F_{C4}=4.16$, 均 $P<0.05$)。进行两两组间 t 检验分析发现,肝功能指标 AST 和 $\beta 2$ -M 在乙肝活动期并发

肾病和非乙肝活动期并发肾病组间比较,差异具有统计学意义($t_{AST}=3.49$, $t_{\beta 2-M}=4.67$, 均 $P<0.05$)。ALT, AST 和 $\beta 2$ -M 在乙肝活动期并发肾病和单纯肾病组间比较,差异具有统计学意义($t_{ALT}=3.43$, $t_{AST}=2.88$, $t_{\beta 2-M}=5.52$, 均 $P<0.05$)。补体 C3 在乙肝活动期并发肾病和非乙肝活动期并发肾病组间比较,差异具有统计学意义($t_{C3}=-2.18$, $P<0.05$)。补体 C3 和 C4 在乙肝活动期并发肾病和单纯肾病组间比较,差异具有统计学意义($t_{C3}=-3.11$, $t_{C4}=-2.88$, 均 $P<0.05$)。

表 2 肝肾功能在不同乙肝并发肾病组和单纯肾病组间的比较

指 标	乙肝活动期并发肾病组	非乙肝活动期并发肾病组	单纯肾病	F	P
ALT(U/L)	30.28±13.53	26.66±12.03	23.11±10.74	5.96	0.003
AST(U/L)	29.89±10.86	24.16±8.37	24.89±9.42	7.45	0.001
Cr(mol/L)	233.18±124.77	190.89±132.05	177.18±113.55	2.56	0.08
UA(mol/L)	409.56±101.57	417.84±139.47	432.67±148.88	0.55	0.577
Urea(mmol/L)	10.91±5.76	10.27±5.45	9.18±4.47	1.88	0.155
$\beta 2$ -M(mg/L)	8.76±4.50	5.49±3.80	4.93±3.67	18.70	<0.000 1
HDL(mmol/L)	1.09±0.53	1.23±0.61	1.13±0.42	1.25	0.289
LDL(mmol/L)	2.86±1.44	2.98±1.60	2.95±1.29	0.13	0.879
TCh(mmol/L)	4.86±2.02	4.85±2.19	5.15±2.46	0.38	0.68
TG(mmol/L)	1.64±0.86	1.77±0.79	1.95±0.74	2.99	0.052
C3(g/L)	0.78±0.24	0.86±0.23	0.91±0.26	5.32	0.006
C4(g/L)	0.21±0.06	0.23±0.10	0.25±0.10	4.16	0.017

3 讨论 肾脏损伤是 HBV 感染肝外最常见的临床表现,这可能与 HBV 病毒颗粒抗原有关^[9]。具体机制可能是乙肝病毒核心抗原(hepatitis B virus core antigen, HBcAg)和表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)与其抗体结合形成免疫复合物沉积在系膜和内皮细胞下引起肾小球损伤,从而导致膜增生性肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MPGN),而乙肝病毒 e 抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)因分子量小可通过肾小球内皮细胞和基底膜最终沉积在上皮细胞,导致膜性肾病(membranous nephropathy, MN)的形成。另外,HBV X 蛋白(HBx 蛋白)是存在宿主感染细胞中的可溶性蛋白。HBx 蛋白是病毒致病的最重要的决定因素,它可以促进细胞的增殖,影响细胞凋亡,增加感染细胞的侵袭以及免疫细胞和炎症因子的紊乱。近来,研究表明 HBx 可以在肾组织中检测,主要参与肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cells, RTECS)损伤^[10]。

HBV-GN 的病理特征主要是肾小球损害,但

是也常累及肾小管和肾间质。有研究表明,HBV-GN 患者肾组织活检可观察到肾小管间质纤维化,这可能与 HBV DNA 沉积在 RTECS 下相关^[11]。在生理条件下,RTECS 具有非专业抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APC)和表达主要组织相容性复合体(MHC)-II 抗原和共刺激分子的功能。在病理条件下,如病毒感染,RTECS 通过增加 MHC-II 抗原和共刺激分子的表达参与炎症防御和免疫反应,最终导致其细胞损伤^[10~12]。

本文研究发现,HBV-GN 患者肝功能指标 ALT,肾功能 Cr,UA,Urea 和 $\beta 2$ -M 指标和血脂 LDL,TCh 和 TG 均较健康人群高。补体 C3 均较健康人群高,而补体 C4 较健康人群低。然而,仅肾功能 Cr,UA,Urea 和 $\beta 2$ -M 指标是病理性升高,其他指标如肝功能、血脂和补体虽有不同程度的改变,但均在其检测参考范围内,可认为是生理性的升高和降低。

依据 HBV-GN 患者 HBV DNA 载量进行定量检测,将 HBV DNA>100 IU/ml 患者归为乙肝活动期并发肾病患者组,将 HBV DNA<100 IU/

ml 归为非乙肝活动期并发肾病患者组。何涛君等^[13]人对 HBV DNA 载量和补体的研究发现, HBV DNA 载量的升高会导致补体 C3 和 C4 浓度的下降,但并未对乙肝并发肾病患者进行研究。本研究发现,乙肝活动期并发肾病患者血清 AST 指标较非乙肝活动期并发肾病患者高,而 C3 较后者低。乙肝活动期并发肾病患者血清 ALT,AST 和 β 2-M 指标较单纯肾病患者血清相关指标高,而补体 C3 和 C4 较后者低。

综上所述,HBV-GN 患者肝肾功能、血脂和补体指标均有一定程度的异常,尤其是肾功能的变化较为明显。更重要的是,处于 HBV DNA 复制期的 HBV-GN 患者血清 β 2-M 变化最为显著。但是由于例数较少,本文并未对 HBV 载量和 HBV-GN 病理分型对肝功能和血脂的影响进行研究,这需要进行进一步收集病例和样本对 HBV 与不同病理类型的关系进行研究。

参考文献:

- [1] den Eynde EV, Riveiro-Barciela M. Management and treatment of patients with hepatitis B[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2016, 34(Suppl 3): 47-51.
- [2] Höner Zu Siederdisen C, Cornberg M. Management of HBV and HBV/HDV-associated liver cirrhosis[J]. *Visc Med*, 2016, 32(2): 86-94.
- [3] Li P, Wei RB, Tang L, et al. Clinical and pathological analysis of hepatitis B virus-related membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy[J]. *Clin Nephrol*, 2012, 78(6): 456-464.
- [4] Combes B, Shorey J, Barreka A, et al. Glomerulonephritis with deposition of dustralia antigen-antibody complexes in glomerular basement inembrane[J]. *Lancet*, 1971, 2(7718): 234-237.
- [5] Sowole L, Labbett W, Patel M, et al. The prevalence of occult hepatitis B virus (HBV) infection in a large multi-ethnic haemodialysis cohort[J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16(1): 12.
- [6] Law ST, Lee MK, Li KK, et al. Comparison of efficacy and renal safety of telbivudine and entecavir in treatment-naive elderly patients with chronic hepatitis B[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(2): 193-198.
- [7] 中华医学会. 临床诊疗指南肾脏病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 39-43.
- [8] 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 更新版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8(6): 481-503.
- [9] 徐茜茜, 杨悦, 李文歌. 乙型肝炎病毒相关性肾炎发病机制的研究进展[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2016, 5(2): 85-88.
- Xu QQ, Yang Y, Li WG. Progress of research on pathogenesis of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis[J]. *Chinese Journal of Kidney Disease Investigation (Electronic version)*, 2016, 5(2): 85-88.
- [10] Wang X, Zhou Y, Zhu N, et al. Effects of hepatitis B virus X gene on apoptosis and expression of immune molecules of human proximal tubular epithelial cells[J]. *Arch Virol*, 2013, 158(12): 2479-2485.
- [11] Wang X, Wang L, Zhu N, et al. Hepatitis B virus X protein modulates renal tubular epithelial cell-induced T-cell and macrophage responses[J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(3): 266-273.
- [12] Wang X, Zhou Y, Zhu N, et al. The deposition of Notch1 in hepatitis B virus-associated nephropathy and its role in hepatitis B virus X protein-induced epithelial-mesenchymal transdifferentiation and immunity disorder in renal tubular epithelial cells[J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(10): 734-743.
- [13] 何涛君, 吴正林, 钟小强, 等. 乙肝患者 HBV 载量与 IgA, IgG, IgM 及 C3, C4 相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(4): 67-70.
- He TJ, Wu ZL, Zhong XQ, et al. Study on the relationship between patients with hepatitis B viral loads and immunoglobulin A, G, M and complement C3, C4[J]. *J Mod Lab Med*, 2015, 30(4): 67-70.
- 收稿日期: 2016-09-11
修回日期: 2017-03-02
- (上接 104 页)
- [13] Subramanian B, Ko WC, Yadav V, et al. The regulation of cystogenesis in a tissue engineered kidney disease system by abnormal matrix interactions[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(33): 8383-8394.
- [14] 武冬娜, 张文杰, 唐招平, 等. 血清 CysC 和 24h 尿微量清蛋白定量联合检测对妊娠期糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(2): 139-141.
- Wu DN, Zhang WJ, Tang ZP, et al. Diagnostic value of combined measuring of serum cystatin C and 24h urine microalbumin in early gestational diabetes kidney disease[J]. *J Mod Lab Med*, 2015, 30(2): 1397-141.
- [15] 于少飞, 冯万禹, 柴少卿, 等. 血和尿胰岛素样生长因子-1 水平与过敏性紫癜患儿肾损害的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(20): 1676-1679.
- Yu SF, Feng WY, Chai SQ, et al. Relationship between serum and urine levels of insulin-like growth factor-1 and renal damage in children with allergic purpura[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 14(20): 1676-1679.
- 收稿日期: 2016-07-19
修回日期: 2016-12-06