

# 乙肝肝硬化患者血清 HBsAg 与 HBV DNA 比值在不同病程差异及疗效价值研究\*

陈 慎, 郑水华, 易素芳, 田文芳

(珠海市中西医结合医院 珠海市第二人民医院, 广东珠海 519000)

**摘要:**目的 研究分析乙型肝炎表面抗原(HBsAg)与乙型肝炎病毒(HBV)DNA 比值在不同严重程度慢性乙型肝炎(CHB)病毒感染患者中差异及其对疗效的预测价值。方法 选取该院33例轻中度CHB者为A组,41例重度CHB者为B组和38例乙型肝炎肝硬化者为C组。对各组患者总胆红素(TBIL)和谷氨酸氨基转移酶(ALT)等指标的水平进行检测,并对其HBsAg,HBV DNA进行检测。结果 ①C组HBsAg,HBV DNA较A,B组均显著降低( $P<0.05$ ),而三组间HBsAg与HBV DNA比值的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );②A组与B组HBsAg,HBV DNA,HBsAg与HBV DNA比值的比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。③完全应答组治疗后3个月HBsAg,HBV DNA较治疗前均显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),HBsAg与HBV DNA比值较治疗前显著升高( $P<0.05$ )。④部分应答组、无应答组治疗后3个月HBsAg与治疗前比较,均无统计学意义( $P>0.05$ ),而HBV DNA较治疗前均显著降低( $P<0.05$ )。⑤HBsAg与HBV DNA比值较治疗前均显著升高( $P<0.05$ )。⑥相比HBsAg(0.54),HBV DNA(0.42),HBsAg与HBV DNA比值预测临床疗效的ROC曲线下面积(0.67)显著升高。结论 乙型肝炎肝硬化患者HBsAg与HBV DNA比值明显高于CHB患者,并且该比值对疗效的预测价值明显高于HBsAg,HBV DNA。

**关键词:**乙型肝炎表面抗原;乙型肝炎病毒;慢性乙型肝炎;乙型肝炎肝硬化

**中图分类号:**R512.62;R446.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2018)04-039-05

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2018.04.010

## Difference of the Ratio of HBsAg to HBV DNA in Patients with Different Severity of Chronic Hepatitis B Virus Infection and Predictive Value for Clinical Effects

CHEN Shen, ZHENG Shui-hua, YI Su-fang, TIAN Wen-fang

(Zhuhai Integrated Chinese and Western Medicine Hospital,

Zhuhai Second People's Hospital, Guangdong Zhuhai 519000, China)

**Abstract:** Objective To analyze the differences of the ratio of hepatitis B surface antigen (HBsAg) to hepatitis B virus (HBV) DNA in patients with different severity of chronic hepatitis B (CHB) virus infection and prediction value for curative effects. **Methods** 33 patients with mild and moderate CHB were selected as the group A, 41 patients with severe CHB as the group B and 38 patients with hepatitis B cirrhosis as the group C. The levels of total bilirubin (TBIL) and glutamic acid transaminase (ALT) and other indexes were detected in each group, and the levels of HBsAg and HBV DNA were detected. **Results** The HBsAg and HBV DNA in the group C were significantly lower than those in the group A and group B ( $P<0.05$ ), and the ratio of HBsAg and HBV DNA showed no significant difference among those three groups ( $P>0.05$ ); the HBsAg, HBV DNA and the ratio of HBsAg to HBV DNA in the group A and group B showed no significant difference ( $P>0.05$ ). The HBsAg and HBV DNA in the complete response group at 3 months after treatment were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ), and the ratio of HBsAg to HBV DNA was significantly higher than that before treatment ( $P>0.05$ ). The HBsAg in the partial response group and non-response group 3 months after treatment showed no significant difference in comparison of before treatment ( $P>0.05$ ), while the HBV DNA were significantly lower than before treatment ( $P<0.05$ ), and the ratio of HBsAg to HBV DNA were significantly higher than before treatment ( $P<0.05$ ). Compared with HBsAg (0.54) and HBV DNA (0.42), the area under the ROC curve of the ratio of HBsAg to HBV DNA (0.67) predicting the clinical efficacy was significantly increased. **Conclusion** The ratio of HBsAg to HBV DNA in patients with hepatitis B cirrhosis is significantly higher than that of CHB patients, and the predictive value of the ratio is significantly higher than that of HBsAg and HBV DNA.

**Keywords:** hepatitis B surface antigen; hepatitis B virus; chronic hepatitis B; hepatitis B cirrhosis

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染 作为全球性的公共问题之一, 其在我国的发病率较

\* 作者简介: 陈 慎(1978—), 男, 本科, 主管技师, 研究方向: 医学检验, E-mail: q151614@126.com。

高,且大部分患者为慢性感染,同时进展为肝硬化、肝衰竭和原发性肝癌。减缓慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者病情程度的主要方法是采取长期的抗病毒治疗,但如何有效预测 CHB 抗病毒疗效仍是目前国内外临床研究的热点之一。已有诸多研究指出,HBV DNA 和乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)均是评估 CHB 患者抗病毒疗效的预测指标<sup>[1~3]</sup>,并且已有研究指出<sup>[4]</sup>,HBsAg 与 HBV DNA 比值对预测持续病毒应答具有一定的评估价值。但目前,有关 HBsAg 与 HBV DNA 比值在不同严重程度的 CHB 病毒感染患者的研究报道看法不一<sup>[5,6]</sup>。本研究将本院 74 例 CHB 患者与 38 例乙型肝炎肝硬化患者作为研究对象,对其 HBsAg,HBV DNA 进行检测,旨在分析 HBsAg 与 HBV DNA 比值在不同严重程度 CHB 病毒感染患者中的差异及其对疗效的预测价值。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 将本院 2016 年 1 月~2017 年 6 月 74 例 CHB 患者(其中 33 例轻中度 CHB 者为 A 组、41 例重度 CHB 者为 B 组)及 38 例乙型肝炎肝硬化患者(C 组)作为研究对象,均符合《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[7]</sup>中的相关诊断标准。112 例患者中男性 71 例,女性 41 例;年龄 20~78 岁,平均年龄  $39.96 \pm 12.54$  岁。所有研究对象均排除伴有自身免疫性、酒精性、药物性、原发性肝癌及甲、丙、丁、戊型等病毒重叠感染的患者。本次研究内容已通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 研究对象均行核苷酸类似物进行抗病毒治疗,连续治疗 3 个月;其中,服用阿德福韦酯 10 mg/d(悦康药业集团有限公司,国药准字 H20110088)11 例,恩替卡韦 0.5 mg/d(江苏正大天晴药业股份有限公司,国药准字 H20120039)87 例,阿德福韦酯联合恩替卡韦 14 例。

1.3 试剂和仪器 通过 XT2000i 型全自动血液

分析仪(日本希森美康公司)对各组外周血血小板计数(blood platelet, PLT)进行检测;通过 LX-20 型全自动酶免分析生化仪及其配套试剂盒(美国贝克曼库尔特公司)对各组治疗前白细胞计数(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)等生化指标进行检测;通过全自动免疫分析仪对各组血清 HBsAg 滴度进行检测(阳性定量检测范围为 0.05~250 IU/ml,高于 250 IU/ml 时则采用 HBsAg 稀释液稀释 500 倍再进行检测),试剂盒购自美国 ABI 公司;通过实时荧光定量 PCR 仪(购自罗氏诊断公司,型号为 z480)对各组 HBV DNA 进行定量检测(下限为  $1.0 \times 10^3$  copies/ml),试剂盒购自北京百奥森泰生物技术有限公司。

1.4 疗效情况及分组 74 例 CHB 患者在进行抗病毒治疗后 3 个月,对其抗病毒疗效进行评价并分组。根据抗病毒疗效的评价方法<sup>[8]</sup>,其中 HBV DNA 转阴,ALT 恢复正常水平者为完全应答组;HBV DNA 转阴或减少 2 log copies/ml 以上,ALT 恢复正常水平或降低者为部分应答组;未达到上述要求者为无应答组。

1.5 统计学分析 将各组患者的临床相关数据录入 SPSS 23.0 版统计学软件进行数据处理,其中计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验。而计数资料用百分率(%)表示,用  $\chi^2$  检验,检验水准为  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床基本资料比较 见表 1。各组患者在性别上的比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );C 组年龄较 A、B 组显著增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 各组患者临床基本的比较

组别	A组(n=33)	B组(n=41)	C组(n=38)
男/女(例)	22/11	26/15	23/15
年龄(岁)	$33.05 \pm 6.57$	$29.89 \pm 3.24$	$52.57 \pm 5.47^{* \#}$
PLT( $\times 10^9/L$ )	$162.57 \pm 26.46$	$199.57 \pm 34.65^*$	$79.57 \pm 24.14^{* \#}$
WBC( $\times 10^9/L$ )	$5.35 \pm 0.25$	$6.21 \pm 2.14^*$	$4.12 \pm 0.47^{* \#}$
HGB(g/L)	$152.57 \pm 23.52$	$136.73 \pm 23.54$	$124.96 \pm 24.65^*$
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	$19.78 \pm 2.16$	$105.46 \pm 12.43^*$	$36.54 \pm 10.53^{* \#}$
ALT(IU/L)	$223.56 \pm 89.53$	$432.86 \pm 32.64^*$	$65.46 \pm 12.53^{* \#}$
AST(IU/L)	$115.47 \pm 10.65$	$278.69 \pm 57.44^*$	$89.57 \pm 13.05^{* \#}$

注:与 A 组比较,\*  $P<0.05$ ;与 B 组比较,#  $P<0.05$ 。

2.2 HBsAg, HBV DNA, HBsAg 与 HBV DNA 比值比较 见表2。三组治疗前 HBsAg, HBV DNA, HBsAg 与 HBV DNA 比值的比较, C 组 HBsAg, HBV DNA 较 A, B 组显著降低 ( $P <$

0.05), 而三组间 HBsAg 与 HBV DNA 比值的比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 且 A 组与 B 组 HBsAg, HBV DNA, HBsAg 与 HBV DNA 比值的比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表2 HBsAg, HBV DNA, HBsAg 与 HBV DNA 比值 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	A组(n=33)	B组(n=41)	C组(n=38)	F	P
HBsAg( $\times 10^4$ IU/ml)	1.75 $\pm$ 0.73	1.43 $\pm$ 0.62	0.29 $\pm$ 0.15* <sup>#</sup>	10.5	<0.01
HBV DNA( $\times 10^3$ copies/ml)	4.79 $\pm$ 1.85	3.95 $\pm$ 1.99	1.63 $\pm$ 0.53* <sup>#</sup>	8.57	<0.01
HBsAg/HBV DNA	0.03 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.06	0.05 $\pm$ 0.04	2.13	0.07

注: 与 A 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ 。

2.3 HBsAg, HBV DNA, HBsAg 与 HBV DNA 比值治疗前后比较 见表3。三组患者治疗前 HBsAg, HBV DNA, HBsAg 与 HBV DNA 比值的比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。完全应

答组治疗后 3 个月 HBsAg, HBV DNA 较治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ), HBsAg 与 HBV DNA 比值较治疗前升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表3 HBsAg, HBV DNA, HBsAg 与 HBV DNA 比值治疗前、后比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	无应答组	部分应答组	完全应答组	F	P
HBsAg	治疗前	0.82 $\pm$ 0.55	0.75 $\pm$ 0.52	1.21 $\pm$ 0.54	0.75	0.32
	治疗后	1.32 $\pm$ 0.15	0.19 $\pm$ 0.14 <sup>c</sup>	0.23 $\pm$ 0.64 <sup>ac</sup>	7.23	<0.01
HBV DNA	治疗前	2.43 $\pm$ 1.65	3.32 $\pm$ 2.43	2.05 $\pm$ 1.79	0.98	0.27
	治疗后	1.26 $\pm$ 0.95 <sup>a</sup>	0.03 $\pm$ 0.01 <sup>ab</sup>	0.01 $\pm$ 0.01 <sup>ab</sup>	5.46	0.01
HBsAg/HBV DNA	治疗前	0.02 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.02	0.39	0.78
	治疗后	0.21 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	0.92 $\pm$ 0.74 <sup>ab</sup>	1.95 $\pm$ 0.85 <sup>abc</sup>	12.05	<0.01

注: 与本组治疗前比较, <sup>a</sup>  $P < 0.05$ ; 与无应答组治疗后比较, <sup>b</sup>  $P < 0.05$ ; 与部分应答组治疗后比较, <sup>c</sup>  $P < 0.05$ 。

2.4 HBsAg, HBV DNA, HBsAg 与 HBV DNA 比值对抗病毒疗效的预测价值 HBsAg, HBV DNA, HBsAg 与 HBV DNA 比值对预测 CHB 抗病毒疗效的价值比较, 相比 HBsAg (0.54), HBV

DNA (0.42), HBsAg 与 HBV DNA 比值预测抗病毒疗效的 ROC 曲线下面积 (0.67) 显著升高, 其敏感度、特异度均明显升高, 见表4。

表4 HBsAg, HBV DNA, HBsAg 与 HBV DNA 比值对抗病毒疗效的预测价值

项目	曲线下面积	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)
HBsAg	0.54	0.35~0.79	56.63	70.67
HBV DNA	0.42	0.19~0.65	58.79	32.54
HBsAg/HBV DNA	0.67	0.52~0.84	75.76	83.65

3 讨论 抗乙肝病毒治疗是延缓 CHB 进展为原发性肝癌等的重要方法, 但其需长期进行治疗, 缩短疗程是大多数患者所期望的, 因此探索一种或多种评估临床疗效的预测指标显得尤为重要。

血清 HBsAg 在评估抗病毒药物选择及其临床疗效等方面均具有重要的作用, 仍是目前临床研究的重要课题。已有诸多研究指出<sup>[9~11]</sup>, 血清 HBsAg 与 HBV DNA 存在密切联系, 同时其与 CHB 的传染性、活动性存在密切联系。既往研究指出<sup>[12]</sup>, HBsAg 与 HBV DNA 在慢性 HBV 感染

的不同阶段中的变化情况存在一定差异; 二者仅在免疫清除期存在显著关系, 而在非活动期或免疫耐受期则无显著关系。结果提示, 总体上 HBsAg 与 HBV DNA 可能存在密切联系, 但其在 HBV 感染各个阶段的关系有所不同。研究指出<sup>[13]</sup>, HBsAg 与 HBV DNA 比值与肝纤维化程度存在密切关系。但目前国内对 HBsAg 与 HBV DNA 比值用于预测 CHB 患者抗病毒疗效的研究报道较为少见。

本次研究结果表明, 对不同严重程度的 CHB

患者及乙型肝炎肝硬化患者,其各生化指标的水平存在显著差异<sup>[14]</sup>。此外,本研究发现,C组 HBV DNA,HBsAg 较 A,B 组均显著降低。分析其原因,可能因随着 HBV 导致免疫损伤的程度加重,严重破坏正常肝细胞,并且因肝脏纤维化的出现及进展,使得依赖于肝细胞进行复制的 HBV DNA,HBsAg 明显减少,而由于 HBV DNA 滴度降低幅度明显高于 HbsAg 的水平,进而使得 HBsAg 与 HBV DNA 比值明显提高。

本研究结果提示,对慢性 HBV 感染不同阶段的 CHB 患者,其 HBV DNA,HBsAg 存在明显不同,并且 HBsAg 与 HBV DNA 比值升高可能与患者病情加重或向乙型肝炎肝硬化进展存在一定联系。

上述研究已初步表明 HBV DNA,HBsAg,HBsAg 与 HBV DNA 比值在 CHB 患者不同严重程度上的差异,为进一步探讨 HBsAg 与 HBV DNA 比值对预测病毒学应答作用的价值,本研究将 74 例 CHB 患者治疗后 3 个月的疗效与治疗前进行比较分析。结果发现,完全应答组治疗后 3 个月 HBsAg,HBV DNA 较治疗前均显著降低,HBsAg 与 HBV DNA 比值较治疗前升高。并且,部分应答组、无应答组治疗后 3 个月 HBsAg 与治疗前比较,差异均无统计学意义,而 HBV DNA 较治疗前均显著降低,HBsAg 与 HBV DNA 比值较治疗前均显著升高,与既往研究报道相符<sup>[15]</sup>。结果提示,HBsAg,HBV DNA 在 CHB 免疫应答者的降低幅度较无应答者显著升高<sup>[16]</sup>。

此外,本研究发现,采取核苷酸类似物进行抗病毒治疗后,CHB 患者 HBV DNA 滴度和 HBsAg 水平均显著降低,而免疫应答者(完全应答、部分应答)的 HBsAg 与 HBV DNA 比值升高的幅度较大,但无应答者升高的幅度较低。结果提示,有免疫应答者 HBsAg 水平降低的幅度低于 HBV DNA 滴度,而无应答者由于 HBsAg,HBV DNA 降低幅度较低,使得二者比值并不会显著上升,而二者比值无显著升高可能预示患者抗病毒疗效较差。分析其原因,可能因 HBV DNA 和 HBsAg 在合成与分泌等方面的路径不尽相同,故此二者在抗病毒过程中的变化幅度并不相同,进而使得二者比值变化存在明显变化。此外,本研究对 HBsAg,HBV DNA,HBsAg 与 HBV DNA 比值在预测 CHB 抗病毒疗效的作用进行分析,结果提示,HBsAg 与 HBV DNA 比值对抗病毒疗效的预测价值明显高于 HBsAg,HBV DNA。

综上所述,乙型肝炎肝硬化患者 HBsAg 与 HBV DNA 比值明显高于 CHB 患者,并且该比值

对疗效的预测价值明显高于 HBsAg,HBV DNA。

#### 参考文献:

- [1] Buti M, Tsai N, Petersen J, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2015, 60(5): 1457-1464.
- [2] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection; a systematic review of data published between 1965 and 2013[J]. *The Lancet*, 2015, 386(10003): 1546-1555.
- [3] 黄明清, 胡丽, 咸建春. 慢性乙型肝炎病毒感染患者表面抗原定量检测与病毒载量的相关性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(14): 3314-3316.  
Huang MQ, Hu L, Xian JC. Relationship between detection of surface antigen quantity at different phases and viral load of patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *China J Nosocomio*, 2013, 23(14): 3314-3316.
- [4] Denniston MM, Jiles RB, Drobeniuc J, et al. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, national health and nutrition examination survey 2003 to 2010[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2014, 160(5): 293-300.
- [5] 孔媛媛, 尤红, 贾继东, 等. 世界卫生组织《慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南》制定方法学和核心建议点评[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(7): 485-487.  
Kong YY, You H, Jia JD, et al. Commentary on key recommendations and guidelines development methodology of world health organization guidelines for prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection[J]. *The Chinese Journal of Hepatology*, 2015, 23(7): 485-487.
- [6] Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of hepatocellular carcinoma in a US population[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 12(5): 885-893.
- [7] 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]. *中华传染病杂志*, 2011, 29(2): 65-80.  
Chinese Society of Hepatology and Chinese Society Infectious Diseases Chinese Medical Association. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B(2010 Version)[J]. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, 2011, 29(2): 65-80.
- [8] Rehermann B, Bertolotti A. Immunological aspects of antiviral therapy of chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections[J]. *Hepatology*, 2015, 61(2): 712-721.

(下转 46 页)

- [9] Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection[J]. The Lancet, 2014, 384(9959): 2053-2063.
- [10] 周红星, 江应安. 乙型肝炎病毒表面抗原在慢性乙型肝炎病毒感染后不同临床阶段的定量检测及临床意义[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(24): 15-18.  
Zhou HX, Jiang YA. Hepatitis B virus surface antigen quantitative value in different stages of chronic hepatitis B virus infection[J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2014, 37(24): 15-18.
- [11] 周洪波, 李晶媛, 赵勇华, 等. 乙型肝炎病毒感染不同阶段 HBsAg 定量变化的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 47(4): 350-352.  
Zhou HB, Li JY, Zhao YH, et al. Quantitation of hepatitis B surface antigen(HBsAg) in the natural course of hepatitis B virus(HBV) infection[J]. Journal of Harbin Medical University, 2014, 47(4): 350-352.
- [12] Wooddell CI, Rozema DB, Hossbach M, et al. Hepatocyte-targeted RNAi therapeutics for the treatment of chronic hepatitis B virus infection[J]. Molecular Therapy, 2013, 21(5): 973-985.
- [13] 陆伟, 张占卿. 血清乙型肝炎表面抗原水平预测慢性乙型肝炎病毒感染状态的研究进展[J]. 临床荟萃, 2013, 28(10): 1185-1190.  
Lu W, Zhang ZQ. Progress in the prediction of chronic hepatitis B virus infection by serum hepatitis B surface antigen level[J]. Clinical Am Focus, 2013, 28(10): 1185-1190.
- [14] McMahon BJ. Chronic hepatitis B virus infection[J]. Medical Clinics North, 2014, 98(1): 39-54.
- [15] Gane EJ, Lim YS, Gordon SC, et al. The oral toll-like receptor-7 agonist GS-9620 in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Journal of Hepatology, 2015, 63(2): 320-328.
- [16] 黄允, 李艳, 彭锐, 等. HBV 感染致肝损伤患者 CRP, hsCRP 和 SAA 临床价值的探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 49-52.  
Huang Y, Li Y, Peng R, et al. Clinical significance of SAA CRP and hsCRP in HBV hepatopathy patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2): 49-52.

收稿日期: 2018-04-11

修回日期: 2018-07-03