

慢性乙型肝炎血清透明质酸和抗-HBe 与肝组织病理的相关性

徐启恒 雷瑞祥 周元平 姚春斓 姚集鲁

(中山医科大学附属第三医院传染科; 广州, 501630)

摘要 目的: 探讨慢性乙型肝炎血清透明质酸(HA)和抗-HBe与肝组织病理改变的关系。方法: 对170例慢性乙型肝炎患者进行肝活检, 观察肝组织病理分级(G)和分期(S)情况, 同时检测HA及肝炎病毒标志物。结果: ①血清HA与肝组织病理分级和分期关系密切, 随着病理分级和分期的升高, HA也逐渐升高, G₄、S₄的血清HA分别比G₁、S₁显著升高($P < 0.001$)。②肝组织病理分级、分期与血清抗-HBe的出现情况也密切相关, G₄、S₄的抗-HBe阳性率分别比G₁、S₁显著升高($P < 0.05$); ③抗-HBe阳性者中HA值显著高于抗-HBe阴性病人($P < 0.001$)。结论: HA与抗-HBe有一定的相关性, 在HA显著升高或和抗-HBe阳性的慢性乙型肝炎病人中, 其肝组织的炎症、坏死及肝纤维化的程度较严重。

主题词 肝炎, 病毒性, 人/免疫学; 透明质酸; 抗体; 肝炎, 病毒性, 人/病理学

中图分类号 R 512.6

Study on Relationships between Pathological Changes and Hyaluronic Acid and Anti-HBe in Patients with Chronic Hepatitis B

Xu Qihuan Lei Ruixiang Zhou Yuanping Yao Chunlan Yao Jilu

(Department of Infectious Diseases, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510630)

Abstract Objective: To observe the relationships between pathological changes and hyaluronic acid (HA) and anti-HBe in chronic hepatitis B. **Methods:** Liver biopsy was performed in patients with chronic hepatitis B. The histopathological grading (G) and staging (S) were carried out. Serum HA and markers of viral hepatitis were tested in the cases. **Results:** ①The histopathological grading and staging were closely correlated with HA. The mean of HA in G₄ and S₄ were significantly higher than that of G₁ and S₁ respectively ($P < 0.001$). ②So did the anti-HBe. The positive rates of anti-HBe in G₄ and S₄ were significantly higher than that of G₁ and S₁ respectively ($P < 0.05$). ③The mean of HA in cases who developed anti-HBe antibodies was significantly higher than that of the cases who did not ($P < 0.001$). **Conclusions:** HA was closely correlated with anti-HBe. The higher severity of the inflammatory, necrosis and fibrosis of hepatic tissue were observed in chronic hepatitis B patients with anti-HBe positive or/and higher HA.

Subject headings hepatitis, viral, human/immunology; hyaluronic acid; antibodies; hepatitis, viral, human/pathology

慢性乙型肝炎(下称慢乙肝)患者中血清病毒标志物与肝损害程度及肝纤维化的关系, 目前仍未清楚。近年有研究认为抗-HBe的出现并不预示着病毒复制的停止和肝炎病情的好转^[1,2]。血清透明质酸(Hyaluronic acid, HA)是近年公认诊断肝纤维化最有价值的血清标志物^[3,4], 但其异常程度及与肝脏病理改变的关系尚待进一步明确。为了探讨慢性乙型肝炎

炎患者中抗-HBe和HA的变化与肝脏组织病理改变的关系, 我们进行本研究, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

慢性乙型肝炎患者共170例, 均为1996年10

月~1998年2月在本科住院病人,其中男154例,女16例,年龄为10~73岁,平均32岁(中位数)。全部病例临床诊断参照1995年修订的病毒性肝炎防治方案诊断标准^[3]。

1.2 实验方法

1.2.1 血清肝炎病毒标志物的检测 抗-HAV-IgM、抗-HAV-IgG、HBsAg、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗-HCV-IgG、抗-HCV-IgM、HDAg、抗-HDV、抗-HEV-IgG、抗-HEV-IgM均采用酶联免疫吸附分析(ELISA)技术检测,抗-HBe采用放射免疫法(RIA)检测。试剂均为卫生部认可的合格产品,检测参照说明书进行并制定结果。

1.2.2 血清HA的检测 采用放射免疫分析法,以第二抗体作为分离剂测定血清中的含量,试剂盒为上海海军医学研究所与上海第二军医大学长征医院联合生产,操作按说明书进行。

1.2.3 病理学检查 所有病例均在彩色B超引导下快速肝穿活检术,肝组织标本长约1.5~1.8cm,由专人进行固定、脱水、包埋、切片、HE染色等处理和病理学诊断,肝组织病理学分级和分期诊断依照1995年修订的病毒性肝炎防治方案标准。

1.3 统计学方法

计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。

2 结果

2.1 肝组织病理分级与抗-HBe、HA的关系

由表1可见,肝组织病理分级越高,抗-HBe阳性率也越高,G₄与G₁相比,抗-HBe阳性率显著增高($P < 0.05$)。而血清HA也与病理分级密切相关,随着病理分级的增高,血清HA含量也逐渐增高,G₄与G₁、G₂、G₃相比以及G₃与G₁相比,血清HA均有显著性差异($P < 0.05$)。

表1 不同病理分级中抗-HBe和HA检测结果

Table 1 Detection of anti-HBe and HA in patients with different histopathological grading

Grading	Cases (n)	Anti-HBe(+)	HA(ng/ml)
		n(%)	$\bar{x} \pm s$
G ₁	27	3(11)	114.7 ± 157.8
G ₂	54	12(22)	164.9 ± 218.6
G ₃	66	15(23)	214.7 ± 238.6 ¹⁾
G ₄	23	9(39) ¹⁾	382.7 ± 260.6 ²⁾

1) Compared with G₁ group, $P < 0.05$; 2) Compared with G₁ group, $P < 0.01$

2.2 肝组织病理分期与抗-HBe、HA的关系

由表2可见,随着肝组织病理分期的增高,抗-HBe阳性率也增高,与S₁相比,S₄的抗-HBe阳性率呈显著性增高($P < 0.05$)。而血清HA也随病理分期的升高而升高,S₄与S₁、S₂、S₃相比以及S₃与S₁相比,血清HA均有显著性差异($P < 0.05$)。

表2 不同病理分期中抗-HBe和HA检测结果

Table 2 Detection of anti-HBe and HA in patients with different histopathological staging

Staging	Cases (n)	Anti-HBe(+)	HA(ng/ml)
		n(%)	$\bar{x} \pm s$
S ₀₋₁	37	5(14)	113.1 ± 178.1
S ₂	51	8(16)	173.5 ± 197.5
S ₃	56	17(30)	213.5 ± 236.2 ¹⁾
S ₄	26	9(35) ¹⁾	405.5 ± 271.8 ²⁾

1) Compared with S₀₋₁ group, $P < 0.05$; 2) Compared with S₀₋₁ group, $P < 0.01$

2.3 抗-HBe阳性和阴性者中血清HA的检测情况

在39例抗-HBe阳性组中,检测HA的平均值为(474.9 ± 295.5) ng/ml;而在其余131例抗-HBe阴性组中HA平均值为(168.1 ± 189.3) ng/ml,两组HA比较,有显著性差异($P < 0.001$)。

2.4 其它

39例抗-HBe阳性组平均年龄为(32.8 ± 18.4)岁,其余131例抗-HBe阴性组平均年龄为(33.2 ± 17.5)岁,两组平均年龄比较,无显著性差异($P > 0.05$),具可比性。

3 讨论

既往的观点认为,慢乙肝病人中HBeAg阴转或抗-HBe的出现是病情好转的征象,多伴有临床症状、肝功能及肝组织病理学的改善^[6]。而本组资料显示,不同的肝组织病理分级、分期与血清抗-HBe的出现情况密切相关,G₄、S₄的抗-HBe阳性率分别比G₁、S₁显著升高($P < 0.05$),结果表明在抗-HBe阳性或HBeAg阴转病例中,肝组织的炎症、坏死及肝纤维化的程度并没有明显减轻。张常然等^[7]报道,在HBeAg阴性或抗-HBe阳性的病人血清、肝组织中HBV-DNA检出率高达73.3%(11/15),表明抗-HBe的出现并不预示着病毒复制的停止。有人认为这部分抗-HBe阳性的病人中可能为HBV前C/C

区变异株感染^[4]。目前认为,肝炎的活动与免疫发病机制关系密切,HBeAg的阴转或抗-HBe的出现可能会引起更多的细胞毒性T细胞对HBV感染的肝细胞进行攻击,导致肝损害加重^[8]。而持续的肝炎活动可诱发或促进肝纤维化的发生。本组病例中出现的抗-HBe阳性率高而肝损害和肝纤维化程度加重的现象可能与此有关。

近年来,HA已被公认为诊断肝纤维化最有价值的血清学指标。本组结果显示,HA随着肝组织病理的分级、分期的升高而升高,G₄、S₄的HA血清值分别比G₁、S₁显著性升高($P < 0.001$),证实了HA是反映肝炎活动及肝纤维化的一个敏感的血清学指标,结果与张永刚等^[9]报道相符。张氏^[10]报道血清HA值和抗-HBe阳性率随着肝硬化的发生而显著增高,本组资料显示,在抗-HBe阳性病人中HA平均值显著高于抗-HBe阴性者($P < 0.001$),证实了抗-HBe与HA两者有一定的关联性。HA的增高可能与抗-HBe阳转时肝炎活动及肝纤维化加重有关。如在抗-HBe阳性的慢性乙型肝炎病人出现HA显著增高时,可能提示其肝组织的炎症、坏死及肝纤维化的程度均较重,值得引起重视。

参 考 文 献

1 Omata M, Ehata T, Yokosuka O, *et al*. Mutations in the

pre-core region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Eng J Med*, 1991, 324: 1699

2 Caman W F, Thursz M, Hadziyannis S, *et al*. Hepatitis Be antigen negative chronic active hepatitis; hepatitis B virus core mutations occur predominantly in antigenic determinants. *J Viral Hepat*, 1995, 2: 77

3 陈金国,柴明胜,纪徐淮,等. ROC曲线评价肝纤维化血清标志物的临床价值. *上海医学检验杂志*, 1998, 13(1): 7

4 赖菁,崇雨田. 血清HA、HPC III、IV-C对肝纤维化评估的意义. *临床荟萃*, 1998, 13(12): 534

5 病毒性肝炎防治方案(试行). *中华传染病杂志*. 1995, 13(4): 241~247

6 Fattovich G, Rugge M, Brouo L, *et al*. Clinical virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology*, 1986; 6(2): 167

7 张常然,骆名其,杨自成,等. 慢性肝病患者血清和肝组织乙、丙型肝炎标志物的检测及意义. *中西医结合肝病杂志*, 1997, 7(1): 15

8 骆抗先. 病毒蛋白. 见: 骆抗先. 乙型肝炎—基础与临床. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 28~38

9 张永刚,王家鑫,孙文英,等. 血清透明质酸定量分析及肝病应用探讨. *中华预防医学杂志*, 1995, 29(1): 21

10 张蔚,张世兰,张明华,等. 慢性活动性肝炎患者血清透明质酸与e系统相关性研究. *天津医药*, 1996, 24(7): 398

(1999-04-06收稿 1999-05-20修回)

(上接第184页)

3 Medema R H, Herrera R E, Lam F, *et al*. Growth Suppression by p16^{ink4} requires functional retinoblastoma protein. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 6289

4 Sherr C J. Cancer cell cycle. *Science*, 1996, 274: 1672

5 Shiozwa T, Nikaido T, Shimizu M, *et al*. Immunohistochemical analysis of the expression of cdk4 and p16INK4 in human endometrioid type endometrial carcinoma. *Cancer*, 1997, 80(12): 2250

6 Hirabayashi H, Fujii Y, Sakaguchi M, *et al*. p16INK4, pRB, p53 and cyclin D1 expression and hypemethylation of CDKN2 gene in thymoma and thymic carcinoma. *Int J Cancer*, 1997, 73(5): 639

7 Cohen J A and Geradts J. Loss of R B and MST1/CDKN2

(p16) expression in human sarcomas. *Hum Pathol* 1977, 28(8): 893

8 Zheng J, Zhou C, and Xiao F. The expression of Rb, p16 and cyclin D1 in 41 esophageal cancers. *Chung Hua Ping Li Hsueh Tsa Chih*, 1996, 25(6): 336

9 Sakaguchi M, Fujii Y, Hirabayashi H, *et al*. Inversely correlated expression of p16 and Rb protein in non-small cell lung cancers; an immunohistochemical study. *Int J Cancer*, 1996, 65(4): 442

10 Fang X, Jin X, Xu H J, *et al*. Expression of p16 induces transcriptional downregulation of the R B gene. *Oncogene*, 1998, 16(1): 1

(1999-01-20收稿 1999-04-10修回)