

# 乙肝“大三阳”和“小三阳”患者血清中HBV DNA载量、肝功能指标、肝纤维化标志物及肝癌标志物比较分析

潘晓娟, 吴胜军\*

浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科, 浙江 杭州

收稿日期: 2022年7月8日; 录用日期: 2022年8月4日; 发布日期: 2022年8月11日

## 摘要

目的: 分析乙肝“大三阳”和“小三阳”患者血清中HBV DNA载量、肝功能指标ALT和AST、肝纤维化标志物壳酶蛋白(CHI3L1)、肝癌标志物AFP。方法: 选取448例乙肝患者作为研究对象, 根据乙肝两对半结果分为两组: 大三阳组(143例)、小三阳组(305例), 对两组患者的血清HBV DNA载量、ALT、AST、CHI3L1、AFP结果进行分析。采用卡方检验分析组间差异。结果: 大三阳组的HBV DNA和ALT水平均明显高于小三阳组( $P < 0.05$ )。大三阳组的CHI3L1水平明显低于小三阳组( $P < 0.05$ ); CHI3L1水平在大三阳组和小三阳组均随年龄的升高而显著升高。随着HBV DNA载量的增加, 两组患者的AFP水平逐渐升高; 但相同的HBV DNA载量下, 两组患者的AFP水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 乙肝“大三阳”患者血清中HBV DNA载量和ALT明显高于“小三阳”患者, 提示病毒复制更为活跃, 传染性更强, 肝功能损伤程度更高。肝癌标志物AFP与HBV DNA呈正相关, 提示控制病毒载量的重要性。CHI3L1小三阳组反而高于大三阳组, 提示肝纤维化与病程的相关性。

## 关键词

乙型肝炎, 大三阳, 小三阳, HBV DNA, CHI3L1, ALT, AST, AFP

## Comparison of HBV DNA Load, Liver Function Index, Liver Fibrosis Markers and Liver Cancer Markers between Hepatitis B Patients with HBsAg, HBeAg, and HBcAb Test Positive and HBsAg, HBeAb, and HBcAb Test Positive

\*通讯作者。

文章引用: 潘晓娟, 吴胜军. 乙肝“大三阳”和“小三阳”患者血清中 HBV DNA 载量、肝功能指标、肝纤维化标志物及肝癌标志物比较分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7405-7410. DOI: 10.12677/acm.2022.1281069

## Xiaojuan Pan, Shengjun Wu\*

Clinical Laboratory, Sir Run Run Shaw Hospital Affiliated to Medical College of Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

Received: Jul. 8<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 4<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 11<sup>th</sup>, 2022

### Abstract

**Objective:** To analyze HBV DNA load, liver function indexes of ALT and AST, liver fibrosis marker CHI3L1 and liver cancer marker AFP in patients with HBsAg, HBeAg, and HBcAb test positive (HBsAg+/HBeAg+/HBcAb+) and HBsAg, HBeAb, and HBcAb test positive (HBsAg+/HBeAb+/HBcAb+). **Methods:** 448 patients with hepatitis B were divided into two groups according to serological results: patients with HBsAg+/HBeAg+/HBcAb+ (143 cases) and patients with HBsAg+/HBeAb+/HBcAb+ (305 cases). The results of serum HBV DNA load, ALT, AST, CHI3L1 and AFP in the two groups were analyzed. Chi-square test was used to analyze the differences between groups. **Results:** The levels of HBV DNA and ALT in patients with HBsAg+/HBeAg+/HBcAb+ were significantly higher than those in HBsAg+/HBeAb+/HBcAb+ group ( $P < 0.05$ ). The level of CHI3L1 in HBsAg+/HBeAg+/HBcAb+ group was significantly lower than that in HBsAg+/HBeAb+/HBcAb+ group ( $P < 0.05$ ). The level of CHI3L1 increased significantly with age in both groups. With the increase of HBV DNA load, the AFP levels of patients in the two groups gradually increased. However, under the same HBV DNA load, there was no significant difference in AFP level between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The serum HBV DNA load and ALT in patients with HBsAg+/HBeAg+/HBcAb+ are significantly higher than those in patients with HBsAg+/HBeAb+/HBcAb+ group, indicating more active virus replication, stronger infectivity, and higher degree of liver function damage. Liver cancer marker AFP level was positively correlated with HBV DNA load, suggesting the importance of viral load control. The CHI3L1 in patients with HBsAg+/HBeAb+/HBcAb+ was higher than that in the HBsAg+/HBeAg+/HBcAb+ group, suggesting that the progress of liver fibrosis was associated with disease course.

### Keywords

Hepatitis B, HBsAg+/HBeAg+/HBcAb+, HBsAg+/HBeAb+/HBcAb+, HBV DNA, CHI3L1, ALT, AST, AFP

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

乙型肝炎是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的常见的一种慢性传染病, HBV 感染呈世界性流行, 但不同地区 HBV 感染的流行强度差异很大。据 WHO 报道, 全球约有 2.57 亿慢性 HBV 感染者, 非洲地区和西太平洋地区占 68%。中国是乙肝感染人口较多的国家, 我国 HBsAg 流行率大于 5% [1], HBsAg 携带者以“大三阳”或者“小三阳”为主。“大三阳”是 HBsAg、HBeAg、抗-HBc 阳性, “小三阳”是 HBsAg、抗-HBe、抗-HBc 阳性。临床主要依据血清 HBV DNA、ALT 水平和肝脏疾病严重程度, 同时结合年龄、家族史和伴随疾病等因素, 综合评估患者疾病进展风险, 决定是否需要启动抗病毒治疗[1], 动态评估患者能更有效的治疗。本文旨在分析“大三阳”和“小三阳”乙肝患者的血清标志物

的差异, 帮助临床诊断治疗提供依据。另外, 我们还分析两组肝纤维化标志物 CHI3L1 及肝癌标志物 AFP 的差异, 以及两种标志物与 HBV DNA 载量、年龄等的相关性, 评估“大三阳”和“小三阳”患者进展为肝纤维化和肝癌的风险及相关因素。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

研究对象为 2021 年 7 月至 2021 年 12 月在本院就诊的 448 例乙肝患者, 均符合《慢性乙肝防治指南》中的乙肝诊断标准, 且研究的几项血清学指标检测完整者。根据血清学指标检测结果, 参考乙肝分类标准分为两组: 小三阳组 305 例, 其中男 191 例、女 114 例, 年龄 22~75 岁、平均(44.0 ± 11.0)岁, 其中 <50 岁 204 例、≥50 岁 101 例; 大三阳组 143 例, 其中男 92 例、女 51 例, 年龄 18~70 岁、平均(35.5 ± 10.7)岁, 其中 <50 岁 120 例、≥50 岁 23 例。

### 2.2. 试剂与仪器

HBV 血清指标和 AFP 采用雅培 ARCHITECT I2000SR 全自动免疫分析系统, 试剂均为雅培公司配套的原装试剂, 按照标准操作规程进行操作。ALT、AST 指标检测仪器选用 Beckman Coulter AU5800, 试剂为贝克曼原装试剂。HBV DNA 检测仪器选用宏石 SLAN-96S 型检测仪, 试剂由上海之江生物科技有限公司提供。CHI3L1 检测试剂为杭州普望生物技术有限公司提供, 使用宝特酶标仪。

### 2.3. 方法

- 1) 检测指标所有研究对象均行 HBV DNA、CHI3L1、ALT、AST、AFP 项目检测。
- 2) 分析方案对比分析两组患者乙肝血清学及生化指标差异; 根据年龄分组, 对比分析年龄与各项指标的关系; 对比分析不同 HBV DNA 载量患者各项指标的关系。

### 2.4. 统计学处理

用 SPSS25.0 软件处理数据。计数资料以例数或率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以 M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) 表示, 组间比较采用秩和检验; 检验水准  $\alpha = 0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

1) 血清学及生化指标大三阳组的 HBV DNA 和 ALT 水平均明显高于小三阳组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 大三阳组的 CHI3L1 水平明显低于小三阳组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组患者的 AFP 和 AST 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2) 年龄与各项指标的关系 50 岁以下大三阳组的 HBV DNA 和 ALT 水平均明显高于小三阳组, 而 CHI3L1 水平明显低于小三阳组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 50 岁以上大三阳组和小三阳组各项标志物变化不大, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); CHI3L1 水平在大三阳组和小三阳组均随年龄的升高而显著升高( $P < 0.05$ )。见表 2。

3) HBV DNA 载量与各项指标的关系随着 HBV DNA 载量的增加, 两组患者的 AFP 水平逐渐升高; 但相同的 HBV DNA 载量下, 两组患者的 AFP 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

## 4. 讨论

进行 HBV DNA 载量和一些血清学指标检测能够帮助临床医生对乙肝患者的监测以及治疗, 发挥着重要作用。“大三阳”被公认为是乙肝病毒复制的活跃期, 传染性较强。本文结果显示大三阳组的 HBV

DNA 水平明显高于小三阳组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 说明大三阳患者乙肝病毒复制水平比小三阳组高, 传染性更强。

**Table 1.** Comparison of serum and biochemical indexes of hepatitis B between two groups (M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>))

**表 1.** 两组患者的乙肝血清学及生化指标比较(M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>))

项目	例数(n)	CHI3L1 (ng/mL)	AFP (ng/mL)	ALT (U/L)	AST (U/L)	HBV-DNA (×10 <sup>n</sup> IU/mL)
小三阳组	305	49.85 (36.60, 74.33)	2.50 (1.76, 3.64)	25.00 (17.75, 41.00)	26.00 (22.00, 33.00)	2 (1, 3)
大三阳组	143	41.30 (28.98, 62.03)	2.55 (1.85, 3.56)	28.00 (21.00, 54.00)	27.00 (22.00, 38.25)	5 (1, 7)
Z		-3.872	-0.864	-2.778	-1.537	-6.234
P		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

**Table 2.** The indexes of each age group were compared between the two groups (M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>))

**表 2.** 两组患者各年龄段各项指标比较(M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>))

项目	例数(n)	<50 岁				
		CHI3L1	AFP	ALT	AST	HBV-DNA (×10 <sup>n</sup> IU/mL)
小三阳组	204	43.85 (33.78, 60.80)	2.55 (1.81, 3.69)	26.00 (17.75, 42.00)	25.00 (21.00, 32.00)	2 (1, 3)
大三阳组	120	38.55 (28.28, 57.73)	2.55 (1.92, 3.56)	30.50 (21.00, 54.00)	27.00 (21.75, 37.25)	5 (1, 7)
Z		-2.501	-0.329	-2.434	-1.669	-6.355
P		<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05
项目	例数(n)	≥50 岁				
		CHI3L1	AFP	ALT	AST	HBV-DNA (×10 <sup>n</sup> IU/mL)
小三阳组	101	67.60 (50.03, 123.58)	2.42 (1.64, 3.42)	24.00 (17.25, 34.75)	27.00 (23.00, 37.00)	2 (1, 3)
大三阳组	23	58.50 (38.05, 126.85)	2.56 (1.84, 4.07)	26.00 (22.25, 50.00)	27.50 (23.25, 44.00)	1 (1, 6.5)
Z		-1.099	-0.891	-1.008	-0.726	-0.550
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

**Table 3.** Comparison of various indexes between two groups of patients with different HBV DNA load (M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>))

**表 3.** 两组不同 HBV DNA 载量患者的各项指标比较(M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>))

项目	例数(n)	HBV-DNA (IU/mL)			
		<×10 <sup>2</sup>			
		CHI3L1	AFP	ALT	AST
小三阳组	94	50.50 (36.80, 68.25)	2.32 (1.72, 3.67)	25.00 (17.25, 38.75)	26.00 (23.00, 32.75)
大三阳组	42	39.50 (30.80, 54.60)	2.25 (1.82, 3.19)	24.00 (17.00, 30.00)	23.00 (20.00, 29.00)
Z		-3.053	-0.306	-0.936	-1.642
P		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Continued

项目	例数(n)	HBV-DNA (IU/mL)			
		$\times 10^2 \sim \times 10^3$			
		CHI3L1	AFP	ALT	AST
小三阳组	137	48.10 (35.40, 74.10)	2.46 (1.76, 3.21)	24.00 (16.00, 36.00)	23.00 (20.00, 30.00)
大三阳组	16	55.90 (31.85, 87.35)	2.96 (2.17, 4.85)	21.00 (15.50, 37.00)	23.00 (18.00, 30.50)
Z		-0.575	-1.917	-0.200	-0.029
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

  

项目	例数(n)	HBV-DNA (IU/mL)			
		$\times 10^4 \sim \times 10^5$			
		CHI3L1	AFP	ALT	AST
小三阳组	56	54.00 (36.90, 97.30)	2.72 (2.13, 4.32)	29.00 (20.00, 51.00)	29.00 (23.00, 36.00)
大三阳组	27	47.60 (28.30, 82.40)	3.57 (2.14, 7.81)	44.00 (27.00, 92.00)	37.00 (24.00, 60.00)
Z		-1.599	-1.351	-2.268	-1.989
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

  

项目	例数(n)	HBV-DNA (IU/mL)			
		$> \times 10^5$			
		CHI3L1	AFP	ALT	AST
小三阳组	10	64.75 (57.43, 102.40)	3.60 (2.40, 4.43)	159.00 (35.50, 294.50)	82.50 (36.00, 176.25)
大三阳组	58	39.70 (26.80, 60.80)	2.22 (1.67, 3.05)	40.00 (23.00, 59.00)	28.00 (22.00, 42.00)
Z		-2.078	-1.810	-2.142	-2.496
P		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

肝功能指标检测能够反映乙肝患者肝炎活动程度。ALT 是肝炎活动程度的一个敏感指标, 其水平表达越高表明肝脏的受损程度越严重[2]。本文分析所得大三阳组 ALT 高于小三阳组, 且差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明大三阳患者的肝功能损伤程度较小三阳组更为严重, 这可能是因为大三阳患者体内 HBV 复制更活跃导致对肝细胞损伤更严重[3], 而小三阳患者 HBV 复制水平相对较低, 肝细胞损害较小, 所以 ALT 水平相对较低。

肝纤维化是肝细胞对诸如病毒感染、毒素、酗酒以及其他慢性损伤的一种修复反应, 肝纤维化伴随着由炎症引起的肝实质的破坏和修复的一个持续不断的过程, 而且往往会造成严重的并发症[4]。CHI3L1 目前主要应用于肝硬化、肝纤维化辅助检查治疗的一种血清标志物。本文发现小三阳组的 CHI3L1 水平明显高于大三阳组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 这也与乙肝患者疾病发展相符合[5], 同时 CHI3L1 水平在大三阳组和小三阳组均随年龄的升高而显著升高[6], 这可能是因为肝脏随着年龄的增大而纤维化程度增高。这一结果提示我们即使从大三阳转归为小三阳也并不代表可以高枕无忧, 还是要继续对肝功能, 尤其是是否进展为肝纤维化进行定期监测。

在急慢性肝炎、肝硬化等肝病中血清 AFP 水平有不同程度的升高[7] [8], 所以临床医生同时也会对乙肝患者监测 AFP 水平来了解肝脏情况。本文分析所得随着 HBV DNA 载量的增加, 两组患者的 AFP

水平逐渐升高;但相同的 HBV DNA 载量下,两组患者的 AFP 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。AFP 作为现阶段一类重要的肿瘤标志物,在肝癌诊断、治疗效果评价中具有重要作用。而 HBV DNA 载量的升高,患者体内 AFP 水平也会升高,从而增加了机体发生乙型肝炎肝硬化症状的风险[9]。这也提示通过抗病毒治疗等控制 HBV DNA 载量进而阻止或减缓进展到肝癌等终末期疾病的重要性。

#### 4. 结论

综上所述,乙肝“大三阳”患者血清中 HBV DNA 载量以及肝功能损伤程度较“小三阳”患者增高,而小三阳组的 CHI3L1 水平明显高于大三阳组,另外,两组中 AFP 均与 HBV DNA 载量呈正相关。本研究的结果提示乙肝患者应该定期去医院进行监测,有利于提高抗病毒治疗效果,防止肝损伤加重引起肝纤维化及肝癌等严重后果。本研究存在一定的局限性,本文为回顾性研究,难以避免选择性偏倚,其次本文研究样本量不够多,且为单中心研究,结论外推性受限。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].实用肝脏病杂志,2020,23(1):后插9-后插32. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5069.2020.01.044>
- [2] 曾钢,吴斌,李彩东,段正军.308例慢性乙肝患者血清HBV DNA载量与肝功能及HBV-M检测结果分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(14):1908-1910.
- [3] 顾锡炳,杨小娟,王栋,等.乙型肝炎肝硬化患者血清HBV DNA水平与细胞毒性T淋巴细胞的关系和意义[J].中华实验和临床病毒学杂志,2010,24(5):327-330. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2010.05.003>
- [4] 林标扬.壳多糖酶3样蛋白1(CHI3L1)做为肝纤维化诊断和分期的标记物的研究[C]//中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学术会议暨2015年中华医学会感染病学分会年会、中华医学会肝病学分会年会.中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学术会议暨2015年中华医学会感染病学分会年会、中华医学会肝病学分会年会论文集,2015年卷.北京:中华医学会,2015:1.
- [5] Qiu, H. and Zhang, X. (2022) The Value of Serum CHI3L1 for the Diagnosis of Chronic Liver Diseases. *International Journal of General Medicine*, **15**, 5835-5841. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S364602>
- [6] Nishimura, N., De Battista, D., McGivern, D.R., et al. (2021) Chitinase 3-Like 1 Is a Profibrogenic Factor Overexpressed in the Aging Liver and in Patients with Liver Cirrhosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2019633118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2019633118>
- [7] Zhang, C., Liu, P. and Zhang, C. (2020) Hepatitis B Virus X Protein Upregulates Alpha-Fetoprotein to Promote Hepatocellular Carcinoma by Targeting miR-1236 and miR-329. *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 2489-2499. <https://doi.org/10.1002/jcb.29471>
- [8] Wang, J., Zhang, P., Liao, J., Zhu, Y., Liu, X. and Tang, H. (2021) Association of  $\alpha$ -Fetoprotein Levels with Liver Stiffness Measurement in Outpatients with Chronic Hepatitis B. *Bioscience Reports*, **41**, BSR20203048. <https://doi.org/10.1042/BSR20203048>
- [9] 王艳荣.血清AFP、CEA水平与乙型肝炎肝硬化患者HBV-DNA载量的关系研究[J].中国医学创新,2021,18(11):141-144. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2021.11.035>