

• 临床检验研究论著 •

## HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者血清胱抑素 C 水平及其临床价值

王晓亮, 唐生尧, 刘国生, 周 维, 郑建琼, 周发为

(湖北民族学院附属民大医院检验科, 湖北恩施 445000)

**摘要:**目的 探讨乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)阴性慢性乙型肝炎(CHB)患者血清胱抑素 C(CysC)水平变化及其临床价值。方法 选取在该院就诊的 212 例 CHB 患者, 根据 HBeAg 特点分为阴性组和阳性组, 选取 105 例健康者作为对照组, 检测血清 CysC、ALT、AST、Cr、BUN、HBV DNA 水平。Pearson 相关分析法判断 HBeAg 阴性 CHB 患者 CysC 与 ALT、AST、Cr、BUN、HBV DNA 水平的相关性。结果 HBeAg 阴性 CHB 患者组的 CysC 水平( $1.40 \pm 0.36$ )mg/L 高于对照组( $0.93 \pm 0.12$ )mg/L 和 HBeAg 阳性 CHB 患者组( $0.96 \pm 0.18$ )mg/L, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); HBeAg 阴性 CHB 患者组的 CysC 水平与肾功能的 Cr 水平呈明显的正相关( $r = 0.840, P < 0.01$ )。结论 CysC 可作为监测 HBeAg 阴性 CHB 患者的早期肾损害的有效指标, 对疾病的防治有重要的临床意义。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 肾损害

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.13.027

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2014)13-1729-03

## Level and clinical value of serum cystatin C in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B

Wang Xiaoliang, Tang Shengyao, Liu Guosheng, Zhou Wei, Zheng Jianqiong, Zhou Fawei

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Minda Hospital, Hubei

University for Nationalities, Enshi, Hubei 445000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the change and clinical value of serum cystatin C(CysC) level in the patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B(CHB). **Methods** 212 cases of CHB in our hospital were selected and divided into the HBeAg-negative group and the HBeAg-positive group according to the HBeAg status. 105 healthy individuals at the same time were enrolled as the control group. The levels of serum CysC, ALT, AST, Cr, BUN and HBV DNA in 3 groups were detected and compared. The correlations between serum CysC with ALT, AST, Cr, BUN, HBV DNA were analyzed by the Pearson correlation analysis. **Results** The mean CysC level in the HBeAg-negative group was ( $1.40 \pm 0.36$ )mg/L, which was higher than ( $0.93 \pm 0.12$ )mg/L in the control group and ( $0.96 \pm 0.18$ )mg/L in the HBeAg-positive group, the differences between them was statistically significant( $P < 0.05$ ). The CysC was significantly positively correlated with serum Cr level in the HBeAg-negative group( $r = 0.840, P < 0.01$ ). **Conclusion** The CysC level might be used as an effective index for monitoring the early kidney injury in the patients with HBeAg-negative CHB, which has important significance in the prevention and treatment of HBeAg-negative CHB.

**Key words:** hepatitis B, chronic; cysteine proteinase inhibitors; kidney injury

全球约有 3.5 亿慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者, 每年约有 60~100 万人死于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染所致的肝硬化、肝衰竭和原发性肝癌<sup>[1]</sup>。2006 年流行病学调查结果显示, 我国 1~59 岁人群乙型肝炎病毒表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)阳性率为 7.2%, 表面抗体携带率为 50.1%, 核心抗体携带率为 34.1%<sup>[2]</sup>。据推算, 我国现有 HBV 感染者约 9 300 万人, 其中慢性乙型肝炎患者约 2 000 万人<sup>[3]</sup>。CHB 主要包括两种临床类型: 乙型肝炎病毒 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)阳性和 HBeAg 阴性。HBeAg 是由乙型肝炎病毒基因组 C 区的前 C 基因编码合成, 经加工后分泌到肝细胞外。研究发现, HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者的 HBeAg 分泌受阻甚至缺失与前 C 区和基础核心启动子(basal core promoter, BCP)变异密切相关。

胱抑素 C(cystatin C, CysC)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 血浆或血清中的 CysC 完全取决于肾小球的滤过率, 可作为一种评价肾小球滤过率的内源性标志物。有研究表明, 在慢

性肝脏疾病中血清中的 CysC 水平与肝纤维化的程度相关联。对慢性丙型肝炎的研究显示血清中的 CysC 水平能反映肝脏的纤维化与炎症的水平<sup>[4]</sup>。在慢性乙型肝炎中 CysC 水平受肝功能的影响程度还需要进一步的研究。本研究观察了 HBeAg 阴性 CHB 患者血清 CysC 水平和肝功能、肾功能等指标的变化, 探讨了该类患者血清 CysC 与其他检测指标的相关性, 并对其临床价值进行讨论。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 9 月至 2013 年 10 月本院门诊及住院 CHB 患者 212 例, 诊断符合 2010 年中华医学会肝病学会和感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》。根据 HBeAg 特点分为阴性组和阳性组, HBeAg 阴性组 110 例, 其中男 54 例, 女 56 例, 年龄 18~61 岁, 平均( $47.2 \pm 13.5$ )岁。HBeAg 阳性组 102 例, 其中男 54 例, 女 48 例, 年龄 19~60 岁, 平均( $43.5 \pm 17.1$ )岁。同时选取 105 例同期本院健康体检者作为对照组, 其中男 54 例, 女 51 例, 年龄 18~58 岁, 平均

(45.6±14.2)岁。各组研究对象性别和年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** 收集入选受试者人口学资料(性别、年龄),检测就诊所留血样,血样检测项目包括:CysC、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase,ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase,AST)、肌酐(creatinine,Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、乙肝两对半和 HBV DNA。生化项目检测使用日立 7600-020 全自动生化分析仪,检测试剂购自北京利德曼生化股份有限公司。HBV 核酸定量使用 ABI Prism 7300 实时荧光定量 PCR 扩增仪,检测试剂购自中山大学达安基因股份有限公司。乙肝两对半检测使用帝肯全自动酶免分析仪,检测试剂购自英科新创科技有限公司。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计学处理,HBV DNA 定量结果进行对数转换,计数资料用  $\chi^2$  检验,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,各组比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Pearson 相关分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 血清 CysC、ALT、AST、Cr、BUN 及 HBV DNA 水平变化** HBeAg 阴性组的 CysC 水平(1.40±0.36)mg/L 高于对照组(0.93±0.12)mg/L 和 HBeAg 阳性组(0.96±0.18)mg/L,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),HBeAg 阳性组的 CysC 水平与对照组相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。HBeAg 阴

性组 ALT 与 AST 水平分别为(89.95±64.37)U/L、(99.20±67.72)U/L 和 HBeAg 阳性组(74.77±56.53)U/L、(76.69±52.30)U/L 高于对照组(20.46±8.68)U/L、(21.34±6.46)U/L,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),HBeAg 阴性组的 ALT 与 AST 水平与 HBeAg 阳性组相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。HBeAg 阴性组的 Cr 和 Bun 水平分别为(82.23±25.10) $\mu$ mol/L、(7.21±3.57)mmol/L 高于对照组(61.88±13.52) $\mu$ mol/L、(5.00±1.65)mmol/L 和 HBeAg 阳性组(60.39±12.46) $\mu$ mol/L、(5.06±1.18)mmol/L,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),HBeAg 阳性组 Cr 和 Bun 水平与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。HBeAg 阳性组的 HBV DNA 水平(6.67±1.65)log<sub>10</sub> IU/mL 高于 HBeAg 阴性组(5.24±1.25)log<sub>10</sub> IU/mL,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 HBeAg 阴性 CHB 患者组 CysC 与其他各项指标间的相关性分析** HBeAg 阴性组的 CysC 与肝功能的相关性分别为 ALT( $r=-0.068, P>0.05$ )、AST( $r=-0.036, P>0.05$ ),均无统计学意义;与肾功能的 Cr( $r=0.840, P<0.01$ )呈明显的正相关,与 Bun( $r=0.265, P>0.05$ )相关性差异无统计学意义;与 HBV DNA( $r=0.117, P>0.05$ )相关性差异无统计学意义。

表 1 血清 CysC、ALT、AST、Cr、BUN 及 HBV DNA 水平比较

组别	n	CysC(mg/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	Cr( $\mu$ mol/L)	Bun(mmol/L)	HBV DNA(log <sub>10</sub> IU/mL)
对照组	105	0.93±0.12	20.46±8.68	21.34±6.46	61.88±13.52	5.00±1.65	0
HBeAg 阳性组	102	0.96±0.18	74.77±56.53	76.69±52.30	60.39±12.46	5.06±1.18	6.67±1.65
HBeAg 阴性组	110	1.40±0.36	89.95±64.37	99.20±67.72	82.23±25.10	7.21±3.57	5.24±1.25

**3 讨 论**

在机体与宿主的相互作用下,CHB 患者的自然病程被划分为 4 个连续阶段,包括:免疫耐受期、免疫清除期、不活动期和再活动期。乙肝患者 HBeAg 转阴后一般进入不活动期,在此期间患者 ALT 水平逐渐正常,HBV DNA 水平下降<sup>[5]</sup>。近 30 年来,HBeAg 阴性 CHB 不断增加。大多数 HBeAg 阴性 CHB 与前 C 区和 BCP 的基因突变有关,该区的基因突变导致不能产生 HBeAg。与 HBeAg 阳性 CHB 患者相比,HBeAg 阴性 CHB 患者病情很少有自发的病情缓解<sup>[6]</sup>。本研究结果显示 HBeAg 阴性 CHB 患者血清 CysC、Cr 和 Bun 水平高于健康对照组和 HBeAg 阳性 CHB 患者( $P<0.05$ ),提示在 HBeAg 阴性 CHB 患者中存在一定程度的肾功能损害。HBV 除能导致肝炎、肝硬化甚至肝癌,还可引发乙型肝炎病毒相关性肾炎(hepatitis b virus associated glomerulo nephritis, HBVGN),HBV 抗原抗体复合物沉积于肾组织可能是其主要发病机制。HBV 具有 HBsAg、HBeAg 等多种抗原,形成的免疫复合物的类型也较多<sup>[7]</sup>。近年发现在 HBVGN 患者的肾组织中存在 HBV DNA 及完整的 HBV 颗粒,提示 HBV 直接感染肾组织细胞也可能是导致肾炎发生的原因<sup>[8]</sup>。

间存在明显的正相关性( $r=0.840$ ),而与 Bun、ALT、AST 和 HBV DNA 的相关性差异无统计学意义( $P>0.05$ )。CysC 水平与 Bun 之间相关性差异无统计学意义,可能与患者肾损害处于疾病的早期阶段有关。血清 ALT、AST 是体现肝细胞受损与坏死的指标,HBV DNA 是反映体内 HBV 感染、复制和传染性强弱的金标准。有研究表明肝组织受损时 CysC 水平会出现应激性上升,该类患者 CysC 水平不能准确反映肾功能损伤情况<sup>[9]</sup>。而本研究结果显示,HBeAg 阴性 CHB 患者 CysC 水平与肝损伤程度的关联并不明显。另外,CysC 水平与 HBV DNA 的相关性差异也无统计学意义,两者的关系仍有待进一步研究。

HBV 感染能引起肝外器官损害,肾脏是最重要的受累器官之一。血清 Cr、BUN 由于受多种检测因素和肾外因素(如肌肉重量、蛋白摄入等)影响,对肾功能损害的评估存在不足,而血 CysC 在近些年被认为是检测肾小球滤过率的理想标志物。CysC 是由 122 个氨基酸组成的低分子量蛋白,属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族的成员之一。CysC 由有核细胞以恒定速率产生,血中 CysC 几乎完全由肾小球滤过,在近曲小管降解后,被完全代谢分解,不以原型反回血液。与 Cr 不同,CysC 水平不受年龄、性别与肌肉量的影响。相比于用血清 Cr 计

本研究还显示,HBeAg 阴性 CHB 患者血清 CysC 与 Cr 之

算的肾小球滤过率, CysC 可能更对肾损伤更敏感可靠, 特别是对肾小球滤过率轻微降低的患者评估, 而这些患者血清 Cr 水平的改变往往检测不到。在急性肾损伤的患者, CysC 水平比血清 Cr 水平增长得更快, 可作为肾损伤的早期监测指标<sup>[10]</sup>。在血清 Cr 正常的肝硬化患者, CysC 是一个有效的预测肝肾综合征及生存率的指标<sup>[11]</sup>。几项研究显示, 血清 Cr 对于肝硬化患者的早期肾功能障碍并不是理想的标志物, 对于这些患者 CysC 比血清 Cr 检测肾功能降低更为敏感<sup>[12]</sup>。

本次研究结果提示, 在 HBeAg 阴性 CHB 患者中存在一定的肾损害, 其发生机制有待进一步研究。CysC 作为检测肾小球滤过率的理想标志物, 可用于评价 HBeAg 阴性 CHB 患者早期肾损害, 在临床工作中为疾病诊断和病情评估提供较好的依据。

### 参考文献

[1] Rossi C, Shrier I, Marshall L, et al. Seroprevalence of chronic hepatitis B virus infection and prior immunity in immigrants and refugees: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44611.

[2] Tanaka M, Katayama F, Kato H, et al. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in China: a review of epidemiology and control measures[J]. J Epidemiol, 2011, 21(6): 401-416.

[3] 中华医学会肝病学会, 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]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 65-68.

[4] Ladero JM, Cárdenas MC, Ortega L, et al. Serum cystatin C: a non-invasive marker of liver fibrosis or of current liver fibrogen-

sis in chronic hepatitis C? [J]. Ann Hepatol, 2012, 11(5): 648-651.

[5] Su TH, Liu CJ, Tseng TC, et al. Longitudinal change of HBsAg in HBeAg-negative patients with genotype B or C infection[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55916.

[6] Kim YJ, Kim K, Hwang SH, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients[J]. Clin Mol Hepatol, 2013, 19(3): 300-304.

[7] Zheng XY, Wei RB, Tang L, et al. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(8): 821-932.

[8] 刘成永, 彭素真, 闫家微. 慢性乙型肝炎病毒感染者免疫耐受期的早期肾损伤监测[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(16): 1520-1522.

[9] Chu SC, Wang CP, Chang YH, et al. Increased cystatin C serum concentrations in patients with hepatic diseases of various severities[J]. Clin Chim Acta, 2004, 341(1/2): 133-138.

[10] Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function[J]. Clin Chem, 2012, 58(4): 680-689.

[11] Ahn HS, Kim YS, Kim SG, et al. Cystatin C is a good predictor of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis who have normal serum creatinine levels[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(11): 1168-1173.

[12] Seo YS, Jung ES, An H, et al. Serum cystatin C level is a good prognostic marker in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels[J]. Liver Int, 2009, 29(10): 1521-1527.

(收稿日期: 2014-02-10)

(上接第 1728 页)

总而言之, 研究者分析了在新疆居住的 152 例维吾尔族人和 165 例汉族成人尿路结石患者结石成分资料发现维吾尔族和汉族结石患者之间, COM、COD+CA 和 UA 结石成分占的比例差异有统计学意义。维吾尔族与汉族尿路结石成分比例差异有统计学意义, 这种差异可能与种族及饮食习惯不同有关。

### 参考文献

[1] Lopez M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(1): 49-59.

[2] Rodgers AL. Race, ethnicity and urolithiasis: a critical review[J]. Urolithiasis, 2013, 41(1): 99-103.

[3] Daudon M, Donsimoni R, Hennequin C, et al. Sex- and age-related composition of 10 617 calculi analyzed by infrared spectroscopy [J]. Urol Res, 1995, 23(3): 319-326.

[4] Dogliotti E, Vezzoli G, Nouvenne A, et al. Nutrition in calcium nephrolithiasis[J]. J Transl Med, 2013, 11(2): 109.

[5] Sutor DJ, Wooley SE, Illingworth JJ. A geographical and historical survey of the composition of urinary stones[J]. Br J Urol, 1974, 46(3): 393-407.

[6] Alaya A, Nouri A, Belgith M, et al. Changes in urinary stone composition in the Tunisian population: a retrospective study of 1,301

cases[J]. Ann Lab Med, 2012, 32(2): 177-183.

[7] Costa-Bauza A, Ramis M, Montesinos V, et al. Type of renal calculi: variation with age and sex[J]. World J Urol, 2007, 25(4): 415-421.

[8] Sun X, Shen L, Cong X, et al. Infrared spectroscopic analysis of 5, 248 urinary stones from Chinese patients presenting with the first stone episode[J]. Urol Res, 2011, 39(3): 339-343.

[9] Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK, et al. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India[J]. Int J Urol, 2005, 12(1): 12-16.

[10] Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, et al. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities[J]. Am J Med, 2003, 115(1): 26-32.

[11] Griffith DP, Osborne CA. Infection (urease) stones[J]. Miner Electrolyte Metab, 1987, 13(2): 278-285.

[12] Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review [J]. World J Urol, 1999, 17(3): 308-315.

[13] Daudon M, Dore JC, Jungers P, et al. Changes in stone composition according to age and gender of patients: a multivariate epidemiological approach[J]. Urol Res, 2004, 32(2): 241-247.

(收稿日期: 2014-01-08)