

· 论著 ·

HBV-DNA检测及血液细胞分析在肝炎性肝硬化治疗效果评价中应用

王 华^{1,*} 牛 琰¹ 赵瑞敏² 宋予娟¹

1.河南省新乡市第一人民医院医学检验科(河南 新乡 453000)

2.河南省新乡市第一人民医院消化科(河南 新乡 453000)

【摘要】目的 探讨与分析HBV-DNA检测及血液细胞分析在肝炎性肝硬化治疗效果评价中应用价值,以促进早期预测患者的预后。**方法** 2019年2月到2022年1月选择在本院诊治的肝炎性肝硬化患者137例作为研究对象,所有患者都给予恩替卡韦治疗,在治疗前进行HBV-DNA检测及血液细胞分析,观察患者的预后并进行相关性分析。**结果** 所有患者治疗观察3个月,有效患者数为107例,治疗有效率为78.1%。有效患者的性别、年龄、体重指数、病程、肝功能分级、血压等与无效患者对比无明显差异($P>0.05$)。有效组的红细胞、血小板、白细胞、血红蛋白等血液细胞分析指标都明显高于无效组($P<0.05$)。有效组的HBV-DNA载量明显少于无效组($P<0.05$),血清TbIL、DbIL、ALP、GGT含量明显低于无效组($P<0.05$)。在137例患者中,Spearsman分析显示红细胞、血小板、白细胞、血红蛋白、HBV-DNA载量都与患者预后有效呈现相关性($P<0.05$)。**结论** 恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化患者的疗效有待提高,HBV-DNA检测及血液细胞分析在肝炎性肝硬化治疗中的应用能有效评估患者预后情况。

【关键词】 恩替卡韦; 乙型肝炎肝硬化; HBV-DNA; 血液细胞分析; 肝炎性肝硬化

【中图分类号】 R657.3+1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.08.022

Application of HBV-DNA Detection and Blood Cell Analysis in the Evaluation of the Therapeutic Effect of Hepatitis Cirrhosis

WANG Hua^{1,*}, NIU Yan¹, ZHAO Rui-min², SONG Yu-juan¹.

1.Department of Medical Laboratory, First People's Hospital of Xinxiang City, Xinxiang 453000, Henan Province, China

2.Department of Gastroenterology, First People's Hospital of Xinxiang City, Xinxiang 453000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore and analysis the application values of HBV-DNA detection and blood cell analysis in the evaluation of the treatment effects of hepatitis cirrhosis, so as to promote the early prediction of the prognosis of patients. **Methods** From February 2019 to January 2022, 137 cases of patients with hepatitis cirrhosis who were diagnosed and treated in our hospital were selected as the research subjects. All patients were treated with entecavir. HBV-DNA detection and blood cell analysis were performed before treatment, and the patients' prognosis were observed and given correlation analysis. **Results** All patients were observed for 3 months, there were 107 cases were effective, and the effective rate were 78.1%. There were no significant difference in gender, age, body mass index, course of disease, liver function classification, blood pressure, etc. Compared between the effective patients and the ineffective patients ($P>0.05$). The red blood cells, platelets, white blood cells, hemoglobin and other blood cell analysis indexes in the effective group were significantly higher than those in the ineffective group ($P<0.05$). The HBV-DNA load in the effective group were significantly lower than that in the ineffective group ($P<0.05$), and the serum levels of TbIL, DbIL, ALP and GGT were significantly lower than those in the ineffective group ($P<0.05$). In the 137 patients, Spearsman analysis showed that red blood cells, platelets, white blood cells, hemoglobin, and HBV-DNA loads were effectively correlated with patient prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** The efficacy of entecavir in the treatment of patients with hepatitis B cirrhosis needs to be improved. The application of HBV-DNA detection and blood cell analysis in the treatment of hepatitis B cirrhosis can effectively evaluate the prognosis of patients.

Keywords: Entecavir; Hepatitis B Cirrhosis; HBV-DNA; Blood Cell Analysis; Hepatitis Cirrhosis

肝炎性肝硬化是肝硬化的主要类型之一,是由于肝炎(甲肝、乙肝、丙肝等)病情发展所导致^[1]。肝脏炎症反应、肝炎病毒的持续复制所致的肝脏损伤是肝硬化不断进展的重要原因^[2-3]。肝炎性肝硬化在发病早期无明显临床症状,随着病情的加重,患者会出现肝腹水、肝性脑病等并发症,具有一定的死亡率。药物治疗为肝炎性肝硬化患者的主要治疗方法,恩替卡韦(Entecavir, ETV)是当前抗肝炎病毒的主要治疗药物^[4]。但是也有部分患者在使用恩替卡韦治疗后,临床症状与肝脏纤维化的改善并不明显,也容易出现复发,为此加强早期疗效评价极为重要^[5]。随着对乙肝病毒血清学研究的不断深入,乙型肝炎病毒(HBV)-DNA载量的变化和其所引起的生物学得到了广泛重视。血细胞分析是临床最常用、最基本的临床检验诊断指标与预后判断指标,主要包括红细胞(RBC)、血小板(PLT)、白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)等^[6]。本文具体探讨与分析了HBV-DNA检测及血液细胞分析在肝炎性肝硬化治疗效果评价中应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年2月到2022年1月在本院诊治的137例肝炎性肝硬化患者作为研究对象。

纳入标准: 符合乙型肝炎肝硬化的诊断标准;病原学明确的HBV感染;肝脏超声提示肝硬化;年龄20-80岁;具有药物治疗

的指征;依从性好;临床与随访资料完整;患者病情稳定,自愿参与本研究;本研究得到了医院伦理委员会的批准;检测前未接受任何免疫抑制剂治疗及抗病毒治疗。排除标准:肝硬化由酒精、药物等引起者;合并高危呼吸道传染性病原体;特异性或过敏性体质者;妊娠期和哺乳期女性;合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病者;有吸毒或酗酒史;小学及其以下文化程度者;患有精神病或无法控制的癫痫患者;丙肝病毒、丁肝、戊肝病毒者。

1.2 治疗方法 所有患者都给予恩替卡韦治疗,每次口服恩替卡韦(国药准字H20052237,中美上海施贵宝制药有限公司生产)0.5mg,1次/d,持续治疗观察3个月。

1.3 观察指标 (1)所有患者在治疗前采集患者的血液样本5mL左右,用肝素进行抗凝处理30min,2000rpm/min离心10min。取下层组织提取总核酸,然后采用HBV-DNA试剂(上海之江生物有限公司)检测HBV-DNA含量。(2)取上述血液样本,促凝后2000rpm/min离心10min,取上层血清保存于-20.0℃冰箱。贝克曼AU5800生化分析仪检测血清TbIL、DbIL、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)含量。(3)取上述血液样本,采用迈瑞BC-6000血液分析仪测定与记录红细胞、血小板、白细胞、血红蛋白等指标。(4)疗效判定:在治疗后对患者的治疗有效情况进行判定,有效标准:临床症状消失,肝功能恢复正常,肝纤维化指标恢复至正常水平。同时调查所有患者的性别、年龄、体重指数、

【第一作者】王 华,女,主管技师,主要研究方向:检验科。E-mail: WHaaa_a@163.com

【通讯作者】王 华

病程、肝功能分级、血压等一般资料。

1.4 统计方法 采用SPSS 21.0软件，计量资料描述为($\bar{x} \pm s$)，计量资料以均数±标准差表示，进行t检验。而所有的计数资料以率(n%)表示，用卡方 χ^2 检验，相关性分析采用Spearsman分析，检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗效果 所有患者治疗观察3个月，有效患者107例，有效率为78.1%。

2.2 一般资料对比 有效患者的一般资料与无效患者对比无明显

表1 有效患者与无效患者的一般资料对比

组别	例数(n)	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	病程(月)	肝功能分级(A级/B级/C级)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
有效患者	107	55/52	58.22±4.30	25.04±0.19	2.18±0.38	50/35/22	127.06±10.03	80.13±3.70
无效患者	30	16/14	57.67±4.60	25.07±1.36	2.17±0.38	14/10/6	125.47±9.80	80.07±3.92
t或 χ^2		0.035	0.618	-0.217	0.138	0.006	0.771	0.083
P		0.852	0.538	0.829	0.891	0.997	0.442	0.934

表2 两组血液细胞分析指标对比

组别	例数(n)	红细胞($\times 10^{12}/L$)	血小板($\times 10^9/L$)	白细胞($\times 10^9/L$)	血红蛋白(g/L)
有效患者	107	4.64±0.35	180.04±18.72	6.34±0.30	128.53±9.87
无效患者	30	3.38±0.29	103.43±12.51	5.96±0.24	110.23±10.58
t		18.044	21.110	6.418	8.838
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表3 两组HBV-DNA载量对比

组别	例数(n)	HBV-DNA($\times 10^3$ copies/mL)	TbIL(μ mol/L)	DbIL(μ mol/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)
有效患者	107	11.11±0.22	27.47±0.34	18.64±0.19	168.42±15.61	97.18±15.20
无效患者	30	14.50±0.52	35.50±1.48	24.31±1.61	292.36±10.25	108.92±11.96
t		-34.844	-29.500	-19.252	-51.555	-3.901
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表4 肝炎性肝硬化治疗效果与HBV-DNA检测、血液细胞分析指标的相 关性(n=137)

指标	HBV-DNA	红细胞	血小板	白细胞	血红蛋白
r	0.716	-0.714	-0.716	-0.506	-0.561
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

流行病学调查显示，肝炎性肝硬化尤其是乙肝肝硬化的每年发病率都呈现增长的趋势。而我国乙肝肝硬化的发病率和死亡率均远远高于其他国家，临床研究证实乙肝肝硬化的发生与遗传、自身抗原和免疫紊乱等多种因素相关^[7]。特别是当肝脏受到病毒、攻击而造成损伤时，造成肝纤维化，进而引发肝硬化^[8-9]。

当前治疗乙肝肝硬化的药物比较多，其中恩替卡韦可抑制病毒复制，并且恩替卡韦可抑制病毒mRNA逆转录负链的形成，从而发挥强效抑制病毒作用^[10]。本研究显示所有患者治疗观察3个月，有效患者数为107例，治疗有效率为78.1%；有效患者的一般资料与无效患者对比无明显差异($P>0.05$)，表明恩替卡韦治疗乙肝肝硬化患者的疗效有待提高，为此早期评估患者的预后具有重要价值。且有研究显示，恩替卡韦在控制肝脏炎症反应、减轻肝脏纤维化程度方面的效果还存在不足^[11]。

目前研究发现，乙肝肝硬化患者机体自身反应性淋巴细胞含量多，促进疾病的炎症发展过程，而这些过程可通过血液细胞分析进行判定^[12-13]。本研究显示有效组的红细胞、血小板、白细胞、血红蛋白等血液细胞分析指标都明显高于无效组($P<0.05$)。从机制上分析，当机体红细胞、血小板、白细胞、血红蛋白降低时，可打破机体免疫平衡，不断攻击肝细胞，造成严重的肝细胞坏死、纤维组织增生和纤维化以及肝细胞结节的形成，导致患者预后不良^[12]。

HBV-DNA为一种DNA病毒，当HBV-DNA感染人体后，病毒会持续复制，引起机体特异性免疫应答反应，由此导致肝脏发生病理变化，进而造成肝脏的慢性损伤，诱发肝硬化。本研究显示有效组的HBV-DNA载量明显少于无效组($P<0.05$)，血清TbIL、DbIL、ALP、GGT含量明显低于无效组($P<0.05$)。有研究表明表明肝硬化患者的HBV-DNA载量增加，会加重肝脏功能损害，并发症的严重程度也会增加^[13]。

本研究Spearsman分析显示肝炎性肝硬化患者的红细胞、

差异($P>0.05$)。见表1。

2.2 血液细胞分析指标对比 有效组的红细胞、血小板、白细胞、血红蛋白等血液细胞分析指标都明显高于无效组($P<0.05$)。见表2。

2.3 HBV-DNA载量对比 有效组的HBV-DNA载量明显少于无效组($P<0.05$)，血清TbIL、DbIL、ALP、GGT含量明显低于无效组($P<0.05$)。见表3。

2.4 相关性分析 在137例患者中，Spearsman分析显示红细胞、血小板、白细胞、血红蛋白、HBV-DNA载量都与患者预后有效呈现相关性($P<0.05$)。见表4。

血小板、白细胞、血红蛋白、HBV-DNA载量都与预后有效呈现相关性($P<0.05$)。从机制上分析，RBC、PLT、WBC、Hb下，使得机体免疫功能降低，且与病情程度成正相关。当患者肝功能受损时，血小板生成素降低，血小板数量减少，可导致患者预后不良。HBV-DNA载量增加，促进CD8+CTL、NK细胞和巨噬细胞的激活，损伤肝内胆管上皮细胞，介导肝硬化的病理过程^[14]。不过本研究因经费问题，调查人数较少，未与健康人群行对比分析，这些不足之处将在后续深入探讨。

综上所述，恩替卡韦治疗乙肝肝硬化患者的疗效有待提高，HBV-DNA检测及血液细胞分析在肝炎性肝硬化治疗中的应用能有效评估患者预后情况。

参考文献

[1] 陈婉明,周江恩,刘长珠,等. 超声与MSCT对乙肝患者早期肝硬化的诊断价值比较[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(7): 106-108.
[2] 杨浩峰,南晓强. 鳖甲煎丸联合替比夫定治疗乙型肝炎肝硬化的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(7): 1593-1598.
[3] LIU J, WANG J, YAN X, XUE R, ZHAN J, JIANG S, GENG Y, LIU Y, MAO M, XIA J, YIN S, TONG X, CHEN Y, DING W, HUANG R, WU C. Presence of Liver Inflammation in Asian Patients With Chronic Hepatitis B With Normal ALT and Detectable HBV DNA in Absence of Liver Fibrosis[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(4): 855-866.
[4] 宋海宁,韩雪梅,吉爱萍,王纳,王永斌,HLA-DRB1基因多态性与阿德福韦酯抗HBV病毒疗效的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(7): 999-1003.
[5] 刘海燕,陈华忠,邢同京,徐文辉,应灵军,冯江,汤永志,核昔(酸)类似物治疗乙型肝炎肝硬化代偿期患者HBsAg消失后可考虑停药[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(1): 16-20.
[6] 王光彦,慕晓琼,曹昭杰,庞建丽,李春燕. 乙肝表面抗原定量与HBV-DNA相关性的研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1): 177-180.
[7] 张俊超,翁霞霞,郭健苗,陈一斌,朱月永. 乙型肝炎病毒相关肝硬化患者肝细胞癌风险评估验证[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 42(5): 321-327.
[8] 马跃飞,贺勤,刘灿,林锦耀,刘晓峰,王炳龙,杨滨,欧启水. HBV感染与抗平滑肌抗体相关性分析[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(7): 864-867, 877.
[9] 范燕峰. 联利肝胶囊联合替诺福韦对乙肝肝硬化患者的肝功能及病毒学指标的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(10): 57-59.
[10] 郝雁雁,王威雪,王瑞萍,何飞. 替诺福韦酯联合虫草胶囊治疗慢性乙型肝炎肝硬化患者血清TGF- β 1、ET-1和CTGF水平变化[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(1): 134-137.
[11] 高晓霞,李清峰. 微生态制剂双歧杆菌四联活菌片联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的临床疗效及安全性观察[J]. 贵州医药, 2022, 46(4): 554-556.
[12] 梁恩筠,梁敏峰,袁宇宇. 乙肝表面抗原和表面抗体双阳性慢性乙型肝炎患者流行病学特征及临床预后[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(6): 751-755.
[13] 郭丽. 慢性乙型肝炎及肝硬化患者AFP、CA125、CA199和CEA检测分析[J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25(1): 66-68.
[14] 秦颖,张茜,常李军. lncRNA NEAT1/miR-29b/ATG-9a生物轴在HBV感染相关疾病中的表达及临床意义[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(3): 210-213.

(收稿日期: 2022-09-25)

(校对编辑: 姚丽娜)