

217 例 HBsAg 携带者 16 年临床观察

李福山¹ 陈龙华¹ 汤习锋² 闫卫平¹ 林树强³ 杨忠伟⁴

摘要 目的 观察 HBsAg 无症状携带者(AsC)临床经过,探讨慢性乙型肝炎(CHB)、肝硬化(LC)、肝细胞癌(HCC)临床演变规律,寻求有效阻断方法。方法 从健康人群查体中选择 AsC,以全国病毒性肝炎防治方案诊断标准为依据,定期与不定期进行肝病常规检查,剔除 HCV 混合感染,对 HBV 感染系列完成 16 年临床经过观察。结果 217 例 AsC 16 年间 HBsAg 转阴 21 例(9.68%),平均年转阴率为 0.58%,其中 61.9%(13/21 例)产生抗-HBs,20 例属临床治愈,1 例转化为 HCC。57.14%(124/217 例)仍保持无症状携带者状态,73 例转化为慢性肝病,呈 CHB、LC、HCC 逐渐演变趋势,每年 AsC 向 LC、HCC 的转化率分别为 1.04%、0.40%。因肝病死亡 15 例,其中死于 CHB(重度)1 例,LC 3 例,HCC 11 例。结论 随着年龄增长和机体对 HBV 免疫应答调节不同,可表现不同临床转归。HBeAg 阳性(e^+)HCC 与 LC 患者相对较少,常表现为 HBeAg 阴性(e^-)或抗-HBe 阳性。用中西医结合肝病分型观察 AsC 演变 CHB、LC 及 HCC 的临床特征,认为血瘀征象程度与肝病发展相一致。

关键词 HBsAg;HBV;携带者;肝炎;肝癌

A 16-Year Clinical Observation on 217 Chronic HBsAg Carriers LI Fu-shan, CHEN Long-hua, TANG Xi-feng, et al *Department of Radio-therapy, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou (510515)*

Objective By means of observing the clinical development of asymptomatic chronic HBsAg carriers(AsC) to explore the clinical rule of development of chronic hepatitis B(CHB) to liver cirrhosis(LC) to hepatocellular carcinoma(HCC) and to seek effective method for blocking the procedure. **Methods** AsCs were selected from health examination according to the diagnostic standard from the National Program for Prevention and Treatment of Viral Hepatitis, by periodical or non-periodical conventional examination of liver diseases, mixed infection of HCV was excluded. A 16-year systematic observation on clinical process of HBV infection series was completed. **Results** In the 217 AsCs observed, 21 cases(9.68%) with the HBsAg negatively converted, the average year negative conversion rate being 0.58%, among them, 13/21 cases(61.9%) had production of anti-HBs antigen; 20 cases were clinically cured; 1 case transferred to HCC; 124 cases(57.14%) remained asymptomatic carriers; 73 transferred to chronic liver disease, showing a tendency of gradually developing from CHB to LC to HCC, the year transferring rate from AsC to LC and HCC being 1.04% and 0.40%, respectively. Fifteen patients died of liver diseases, in which one died of severe CHB, 3 of LC and 11 of HCC. **Conclusion** Different clinical end-results may reveal in AsCs according to their age and regulation on immune response to HBV. Few of the HCC and LC patients were HBeAg(e^+) positive, they often reveal HBeAg(e^-) negative or anti-HBe positive. HCC always develops on the basis of liver fibrosis or cirrhosis, which are the prophase of HCC, and patients with liver fibrosis or cirrhosis are the high risk group of developing HCC. HCC is not only the terminal pathologic stage of hepatopathy, but also one of the most important factors that causes death of chronic hepatopathy. From the viewpoint of integrative medicine in typing hepatopathy to observe the clinical speciality of AsC developing to CHB, LC and HCC, it is considered that the degree of blood stasis is in accordance with the development of hepatopathy.

Key words HBsAg;HBV;carrier;hepatitis;liver carcinoma

HBV 感染可引起不同类型肝病,系统观察 HBV 感染后的临床经过,探讨 HBsAg 无症状携带者(chronic asymptomatic HBsAg carrier, AsC)慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)肝硬化(cirrhosis of liver, LC)肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)演变规律,寻求有效防治方法是非常有意义的。笔者从 1986 年初—2003 年 7 月间共完成 217 例 AsC 16 年前瞻性与回顾性相结合的临床观察,现报告如下。

资料与方法

1 病例选择 1986 年初从本院肝炎专科门诊及协作单位健康人群查体中选择 HBsAg 阳性 0.5 年以上的 AsC,1989 年 12 月已完成 272 例 3 年临床观察^[1,2],在此基础上于 2002 年 9 月—2003 年 7 月再次对上述病例随访,返院接受肝病常规检查者 178 例,收集反馈的院外资料 39 例,不含丙肝病毒(HCV)混合感染,共计 217 例。其中男性 138 例(63.59%),女性 79 例(36.41%),男:女=1.75:1。年龄分布 21~73 岁,平均 43.2 岁。

2 检查项目及方法

2.1 慢性肝炎病毒感染标志物检测 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc、抗-HCV(ELISA 及雅培试剂法)、HBV DNA(PCR 法)、YMDD(RFLP 法)。

2.2 肝功能检测 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(G)、总胆红素(TBil)、间接胆红素(IBil)采用 ELISA 或速率法。

2.3 肝纤维化指标 透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(ColⅣ)采用放免法。

2.4 肝癌标志物 甲胎蛋白(AFP)、 α -L-岩藻糖

苷酶(AFU)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA₁₉₉)、血清铁蛋白(SF)等,采用 ACS₁₈₀全自动化学发光仪检测或放免法。

2.5 影像学检查 B 超、CT、MRI 及 PET-CT 等。

3 诊断与中西医结合分型 AsC、CHB、LC 及 HCC 诊断标准均以全国病毒性肝炎防治方案^[3]为依据,中西医结合肝病辨证分型由笔者自拟^[1,2,4,5],见表 1。

4 统计学处理 临床经过观察采用自身对照法,组间数据用 χ^2 检验计算和相关性分析。

结 果

1 乙肝病毒标志物(HBVM)转化 217 例 AsC 经 16 年临床观察,HBsAg 转阴 21 例(9.68%),HBeAg 转阴 152 例(70.05%),其中 132 例(86.84%)产生抗-HBe。HBeAg、HBsAg 平均年转阴率为 4.38% 及 0.58%,21 例 HBsAg 转阴患者中 61.9%(13 例)查出抗-HBs,20 例属临床治愈,1 例转化为 HCC。在 HBeAg、HBsAg 转阴或出现抗-HBe、抗-HBs 血清转换期,HBeAg 与抗-HBe 常表现时阴时阳或双阴性,如出现 HBeAg 与抗-HBe 或 HBsAg 与抗-HBs 双阳性,常见于 HBV DNA 聚合酶(YMDD)变异,或 HBV 重复感染,同时表现肝病酶谱升高及肝炎相关临床症状出现。治疗 HBeAg、HBsAg 转阴常有反复性和不稳定性,只有连续 3 次转阴或血清出现相应抗体时才可确认。即使 HBeAg 转阴,抗-HBe 转阳,但用 PCR 法复查血清,22.45%(11/49 例)呈 HBV DNA 阳性结果,说明 HBeAg 阴性或抗-HBe 阳性并不一定完全表示机体内 HBV 无复制。本组 217 例 AsC 16 年后仍有 27.19%(59 例)呈 HBeAg 阳性,可见机体在免疫耐受状态下,HBV 可长期高复制,见表 2。

表 1 中西医结合肝病辨证分型

分型	主要临床表现及征象		常见病种
正常型	无明显临床症状,肝功能正常,舌质淡红,湿润少苔,脉象均匀和缓		AsC
肝郁型	头昏,目眩,胁痛,胸闷,心烦,易怒,口苦,咽干,舌质郁红,薄黄苔,脉象弦数		CHB
脾虚型	神疲懒言,便溏,纳差,腹胀不适,舌体胖嫩,舌边齿痕,舌质淡白,白滑苔,脉象缓濡		CHB、LC
阴虚型	失眠多梦,心悸,五心烦热,舌体瘦小,舌尖嫩红,少苔,脉象细弱数		CHB
血瘀型	肝区隐痛,腹胀,腹壁静脉曲张,下肢浮肿,腹水,肝脏肿大,肝表面不平,压痛,肝区血管杂音,脾脏肿大,蜘蛛痣,肝掌,肝面。舌质绛红或蓝紫舌,舌背可见肝纒线,舌苔厚腻,脉象弦、细、涩		HCC、LC
混合型	兼挟肝郁脾虚、肝肾阴虚或肝郁血瘀征象		CHB、LC、HCC

表 2 217 例 HBsAg 携带者 16 年后临床演变及 HBVM 相关性调查 [例(%)]

	n	HBsAg	抗-HBs	HBeAg	抗-HBe	抗-HBc
治愈	20	—	12(60.0)	—	3(15.0)	13(65.0)
AsC	124	124(100)	—	49(39.52)	71(57.26)	122(98.39)
CHB	23	23(100.0)	—	4(17.39)	17(73.91)	21(91.30)
LC	36	36(100.0)	—	3(8.33)	31(86.11)	35(97.22)
HCC	14	13(92.86)	1(7.14)	3(21.43)	10(71.43)	13(92.86)
合计	217	196(90.32)	13(5.99)	59(27.19)	132(60.83)	204(94.01)

万方数据

$\chi^2=15.641, P<0.001$ $\chi^2=30.263, P<0.001$ $\chi^2=35.096, P<0.001$

表 3 乙型肝炎与中医辨证分型表 [例(%)]

病谱	n	正常型	肝郁型	脾虚型	阴虚型	血瘀型	混合型
AsC	124	25(20.16)	42(33.87)	36(29.03)	20(16.13)	1(0.86)	—
CHB	23	1(4.35)	—	6(26.09)	7(30.43)	6(26.09)	3(13.04)
LC	36	—	1(2.78)	—	—	24(66.67)	11(30.56)
HCC	14	—	—	—	—	10(71.43)	4(28.57)
合计	197	26(13.20)	43(21.83)	42(21.32)	27(13.71)	41(20.81)	18(9.14)

$\chi^2 = 98.194, P < 0.001$

表 4 性别与肝病进展相关性调查表 [例(%)]

性别	n	治愈	AsC	CHB	LC	HCC
男	138	12(8.69)	72(52.17)	13(9.42)	29(21.01)	12(8.70)
女	79	8(10.13)	52(65.82)	10(12.61)	7(8.86)*	2(2.53)
合计	217	20(9.22)	124(57.14)	23(10.60)	36(16.59)	14(6.45)

注 :与男性比较, * P < 0.05

2 肝病谱转化 217 例 AsC 经 16 年临床观察, 124 例(57.14%)肝功能正常, 仍呈 AsC 状态; 73 例(33.64%)发展为慢性肝病, 其中 CHB 23 例(31.51%), LC 36 例(49.32%), HCC 14 例(19.18%)。CHB、LC 与 HCC 为 3 个不同临床和病理阶段, 多呈逐渐演变过程。本组 14 例 HCC 血清学、影像学及病理学报告 13 例(92.86%)符合肝纤维化或肝硬化诊断条件。AsC 每年向 LC 及 HCC 自然转化率分别为 1.04% 及 0.40%。16 年共死亡 15 例, 每年平均肝病病死率为 0.43% , 其中死于 HCC 73.33%(11 例), LC 20.0%(3 例), CHB(重度)6.67%(1 例), 可见 HCC 不仅是慢性肝病发展的最后病理阶段, 亦是慢性肝病最主要的致死原因之一。

3 肝病谱与 HBVM 相关性调查 HBeAg 可见于各型肝病, 表示 HBV 呈高复制态, 常见于肝病早期; HBeAg 阴性或抗-HBe 阳性表示 HBV 呈低复制或无复制态, 多见于肝病后期, LC 或 HCC 患者常表现 e⁻ 或抗-HBe 阳性。

4 肝病谱与中西医结合分型 慢性肝病分为 6 型, 与肝病相关性调查结果, 见表 3。随着 AsC、CHB、LC 与 HCC 各种肝病谱的演变, 与血瘀证型具有正相关性, 不同肝病谱间血瘀型比值差异具有显著性。

5 肝病进展与性别 见表 4。男性慢性肝病转化率高于女性。由于 LC、HCC 例数较少, 统计学分析差异无显著性, 但随观察例数增多, 其相关性差异有可能出现的。

讨 论

HBV 感染方式可分为两种, 一种属垂直感染, 即母婴或父婴传播; 另一种为水平感染, 即出生后由于输血、注射或性接触等途径传播。AsC 多见于第一种方式, 亦可见于婴幼儿期的水平感染。成人期感染多呈急性感染临床经过或一过性 HBsAg 携带。笔者在输

血后肝炎前瞻性临床调查报告中提出, 接受 HBsAg 弱阳性或抗-HBc 阳性输血(输血量 200ml)的受血者, HBsAg 感染率分别为 50%(6/12 例)及 21.43%(3/14 例)。据 9 例输血感染者观察, 除 1 例受血后 73 天因输血后急性重型肝炎死亡外, 5 例血清 HBsAg 阳性在 5 个月内转阴, 另 3 例 HBsAg 持续 6 个月以上, 转为慢性携带者, 但 2 年后复查 HBsAg 已转阴, 合并抗-HBs 阳性, 说明成人期 HBV 急性感染不容易形成慢性携带^[6,7]。此结果与近年报告成人期 HBV 感染后形成慢性携带者约为 3% 的结论基本一致^[8]。

AsC 随着携带时间延长, 向 CHB、LC 及 HCC 转化率逐渐增高, 转化速度和程度个体差异较大, 常受性别、精神情绪、工作状态、生活条件及家族史等诸多因素影响, 亦与身体老化有关。AsC 可经 CHB 反复发作转化为 LC 及 HCC, 亦可由 AsC 直接转化为 LC 或 HCC, 甚至已到肝病晚期患者仍无明显自觉症状, 病情发展呈隐匿型临床经过, 而贻误诊断和治疗。

肝炎、肝硬化与肝癌是肝病发展过程中 3 个不同病理阶段, 目前对其转化机理尚无满意的解释。本组临床观察发现肝病谱转化常与血瘀征象相一致。随着 CHB、LC 及 HCC 的发展演变, 血瘀证比例和程度逐渐增高。肝星状细胞是分泌细胞外基质(ECM)的主细胞, 透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(ColⅣ)、层粘连蛋白(LN)及人Ⅲ型前胶原(PCⅢ)等糖蛋白血浓度增高, 封闭了内皮细胞窗孔, 甚至内皮细胞形成基底膜, 即肝窦毛细血管化, 其支配区的肝细胞与肝窦血液间的物质交换发生障碍, 导致肝细胞营养不良。肝脏以双重血供为特点, 正常肝脏以门静脉供血为主, 约占 80% , 肝动脉供血为辅, 占 20%。肝纤维化形成, 肝血循环阻力增大, 门静脉高压, 使门静脉供血逐渐减少, 肝动脉供血代偿性增加, 肝组织不同血供比例的改变, 实为肝细胞营养成分的改变, 其支配区肝细胞为适应肝细胞营养成分由正常态向异常态的改变而发生变

异,因此,肝血供营养成分的改变可能就是肝细胞炎性反应、肝纤维化病变之后,导致癌基因突变和肝细胞癌变的可能原因。目前已有报道肝癌组织以肝动脉供血为主(占 70%~90%),而肝动脉供血比例越高,肝癌细胞分化度越差^[9]。肝细胞结构形态、生理功能和生化反应的变化常与血瘀征象相伴行,肝窦毛细血管化区即是肝细胞营养障碍区,也是结节性或腺瘤样病变形成并向癌细胞转化区。使用活血化癥疗法(失笑散加減)进行抗肝纤维化治疗、癌前病变阻断治疗、肝癌术后防复发治疗等均已获得初步疗效^[10-12]。

甲胎蛋白(AFP)是目前公认的肝癌标志物,约 60% HCC 患者表现 AFP 阳性,AFP 值常与 HCC 病变、预后相关,降低 AFP 值是衡量肝癌疗效客观指标之一。AFP 是一种返祖蛋白质,与白蛋白具有同源性,由不成熟的过渡期肝细胞或肝癌细胞分泌,所以,AFP 既可见于 HCC 恶性肿瘤,亦可见于过速增殖尚未完全分化的良性肝病。活血化癥可改善肝血循环,改善肝细胞营养状态,促进肝细胞分化趋向成熟,提高肝细胞生理功能、生化反应,完善肝细胞结构和形态,使不成熟肝细胞向成熟肝细胞转化,降低 AFP 分泌,从而达到促癌细胞逆转作用。

从对 AsC 漫长随访中发现,促进 HBeAg、HBsAg 及血清 HBV DNA 转阴具有可能性,但 HBV DNA 从肝细胞内彻底清除很难,即使 HBeAg 转阴或抗-HBe 转阳,亦不能完全抑制肝纤维化或肝癌的发生。所以,对 HBV 感染者注意肝细胞的保护,减轻肝细胞炎症反应程度和缩短肝炎活动持续时间,将有利于防治肝纤维化发生,开展抗纤维化治疗是慢性肝病重要治疗手段之一,并具有防癌变意义,此观点希望取得进一步共识。

参 考 文 献

- 1 李福山,陈家芳,乔世忠,等.乙肝病毒携带者的证型探讨及远期观察.中医杂志 1991;32(2):33—34.
Li FS, Chen JF, Qiao SZ, et al. Approach to syndrome types and long-term investigation on persistently infected persons of hepatitis B virus. J TCM 1991;32(2):33—34.
- 2 李福山,李黎波,陈家芳,等.272 例 HBsAg 携带者中西医结合分型与转阴观察.第一军医大学学报 1990;10(2):184—185.
Li FS, Li LB, Chen JF, et al. Clinical typing of 272 HBsAg carriers in combination of Chinese traditional and Western medicine and observation on their HBsAg clearance. J First Milit Med Univ 1990;10(2):184—185.
- 3 中华医学会传染病与寄生虫病学分会.病毒性肝炎防治方
万方数据

案.中华肝病杂志 2000;8(6):324—329.

Chinese Medical Epidemiology and Lemology Association. Scheme of hepatitis virus prevention and treatment. Chin J Hepatol 2000;8(6):324—329.

- 4 李福山.病毒性肝炎证型转化探讨(附 335 例报告).人民军医 1979;12(1):37—38.
Li FS. Study of hepatitis virus syndrome classification modification (diagnostic criteria in 335 patients). People's Milit Surg 1979;12(1):37—38.
- 5 李福山,张敬之,乔世忠,等.小柴胡汤治疗 HBsAg 携带者的临床观察.中药药理与临床 1987;3(2):42—43.
Li FS, Zhang JZ, Qiao SZ, et al. Clinical study of small Bupleuri decoction on treatment of chronic asymptomatic HBsAg carrier. Pharmacol Clin Chin Materia Medica 1987;3(2):42—43.
- 6 李福山,严燕,潘南胜,等.对 12 例接受 HBsAg 阳性输血者随访调查.中华内科杂志 1986;25(7):407—408.
Li FS, Yan Y, Pan NS, et al. A follow-up investigation of 12 blood transfusion cases from donors positive for HBsAg. Chin J Int Med 1986;25(7):407—408.
- 7 李福山,严燕,林汝红,等.对 14 例接受抗-HBe 阳性输血者的随访调查.中华内科杂志 1987;26(6):343.
Li FS, Yan Y, Lin RH, et al. A follow-up investigation of 14 blood transfusion cases from donors positive anti-HBe. Chin J Int Med 1987;26(6):343.
- 8 巫贵成,周卫平.乙型肝炎病毒感染的自然史研究进展.中华肝病杂志 2001;8(1):55—57.
Wu GC, Zhou WP. Study of hepatitis B virus infection on the natural history. Chin J Hepatol 2001;8(1):55—57.
- 9 张天泽,徐光伟主编.肿瘤学.天津:天津科学技术出版社,1996:1568.
Zhang TZ, Xu GW, editors. Oncology. Tianjin: Tianjin Science and Technology Publishing House, 1996:1568.
- 10 李福山,盛信秀,张艳芳.从 3 例甲胎蛋白转阴探讨原发性肝癌的癌前阻断.新消化病学杂志 1993;1(1):12—13.
Li FS, Sheng XX, Zhang YF, et al. Exploration on the pre-cancerous blockage of primary hepatocarcinoma from 3 cases of negative α -fetoprotein. Chin J New Gastroenterol 1993;1(1):12—13.
- 11 李福山.中西医结合防治原发性肝癌研究进展.新消化病学杂志 1996;8(8):456—458.
Li FS. A clinical research of primary hepato carcinoma by integrated traditional Chinese and Western medicine of prevention and treatment. Chin J New Gastroenterol 1996;8(8):456—458.
- 12 李福山,李朝龙,李黎波.肝癌 554 例临床分析.陕西肿瘤医学 2002;10(3):178—180.
Li FS, Li CL, Li LB. Clinical analysis on 554 patients with hepatocarcinoma. Shaanxi Oncol Med 2002;10(3):178—180.

(收稿 2004-01-14 修回 2004-06-23)