

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH251013

慢性乙型肝炎儿童肝组织 HBsAg 和 HBcAg 表达特征谱及其与血清学标志物的相关性分析

江越^{1,2}, 蒋丽娜², 刘树红², 赵博康³, 牛俊奇³, 赵景民^{1,2}

1 安徽医科大学第二附属医院感染病科, 合肥 230601

2 中国人民解放军总医院第五医学中心病理科, 北京 100039

3 吉林大学第一医院肝胆胰内科, 感染病与病原生物学中心, 长春 130032

通信作者: 赵景民, jmzhao302@163.com (ORCID: 0000-0003-4345-2149)

摘要: 目的 分析慢性乙型肝炎患儿肝组织内 HBsAg 和 HBcAg 表达特点, 并评估其与血清 HBV 标志物的关联。方法 连续纳入 2013 年 1 月—2023 年 12 月中国人民解放军总医院第五医学中心 257 例肝穿刺确诊 CHB 患者。采用 NIS-Elements 系统采集肝组织 HBsAg 和 HBcAg 免疫组化图像, Image J 软件定量分析。计数资料组内比较采用单样本 χ^2 检验, 并通过 Pearson/Spearman/Kendall's Tau-b 相关分析评估病毒抗原表达与血清学标志物的相关性。结果 257 例 CHB 患者中儿童 162 例 (<5 岁 76 例, 5~18 岁 86 例), 成人 95 例。患者肝组织内 HBsAg 表达模式、面积、强度和 HBcAg 表达面积、强度分布在不同年龄组及儿童不同 HBeAg 状态均存在显著差异 (P 值均 < 0.05)。<5 岁组中, HBsAg 染色面积与抗-HBs、HBeAg 呈显著负相关 (P 值均 < 0.05), 与 ALT、AST 呈显著正相关 (P 值均 < 0.05); HBsAg 染色强度与 qHBsAg 呈显著正相关 (P < 0.05), 与抗-HBs 呈显著负相关 (P < 0.05)。儿童组中, HBsAg 染色面积与抗-HBs、HBeAg 均呈负相关 (P 值均 < 0.05); HBsAg 染色强度与 qHBsAg 呈正相关 (P < 0.05), 与抗-HBs 呈负相关 (P < 0.05)。成人组中, HBsAg 染色面积与 ALT、AST 和肝组织炎症活动度均呈正相关 (P 值均 < 0.05); HBsAg 染色强度与 qHBsAg、HBeAg、HBV DNA 均呈正相关 (P 值均 < 0.05), 与肝脏炎症活动度和肝纤维化程度均呈负相关 (P 值均 < 0.05)。在 <5 岁组中, HBcAg 的染色面积与 qHBsAg、HBV DNA 水平呈正相关 (P 值均 < 0.05); HBcAg 的染色强度与 HBV DNA 呈显著正相关 (P < 0.001)。在 5~18 岁组中, HBcAg 的染色面积和强度与 qHBsAg、HBeAg 及 HBV DNA 水平均呈正相关 (P 值均 < 0.05)。儿童组中, HBcAg 的染色面积与 qHBsAg、HBeAg 及 HBV DNA 水平呈正相关 (P 值均 < 0.05); HBcAg 的染色强度与 qHBsAg、HBV DNA 水平呈正相关 (P 值均 < 0.05)。成人组中, HBcAg 的染色面积和强度与 qHBsAg、HBeAg 及 HBV DNA 水平均呈显著正相关 (P 值均 < 0.001), HBcAg 的染色面积与血清中 ALT 水平也存在正相关性 ($P=0.043$)。结论 CHB 儿童患者肝内 HBsAg 和 HBcAg 表达与血清学标志物具有良好的相关性, 在临床实践中, 可结合血清学指标评估儿童 CHB 患者的肝脏状况, 确定免疫分期, 并为治疗时机选择提供循证依据。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 乙型肝炎表面抗原; 乙型肝炎核心抗原; 生物标记; 儿童**基金项目:** 国家重点研发计划(2023YFC2308104); 北京市医院管理中心临床医学发展专项(ZLRK202301)

Expression profiles of HBsAg and HBcAg in liver tissue and their correlation with serological markers in children with chronic hepatitis B

JIANG Yue^{1,2}, JIANG Lina², LIU Shuhong², ZHAO Bokang³, NIU Junqi³, ZHAO Jingmin^{1,2}

1. Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China; 2. Department of Pathology and Hepatology, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 3. Department of Hepatology, The First Hospital of Jilin University, Center of Infectious Diseases and Pathogen Biology, Changchun 130032, China

Corresponding author: ZHAO Jingmin, jmzhao302@163.com (ORCID: 0000-0003-4345-2149)

Abstract: Objective To investigate the expression features of HBsAg and HBcAg in liver tissue and their correlation with HBV

serum markers in children with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 257 patients who were consecutively admitted to The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2013 to December 2023 and underwent liver biopsy to achieve a confirmed diagnosis of CHB were enrolled in this study. The NIS-Elements system was used to capture the immunohistochemical images of HBsAg and HBcAg in liver tissues, and Image J software was used for quantitative analysis. The one-sample chi-square test was used for within-group comparison of continuous data, and the Pearson/Spearman/Kendall's Tau-b correlation analysis was used to investigate the correlation between viral antigen expression and serological markers. **Results** Among the 257 CHB patients, there were 162 children (76 children aged <5 years and 86 children aged 5—18 years) and 95 adults. There were significant differences in the expression pattern, area, and intensity of HBsAg and the area and intensity of HBcAg in liver tissue between different age groups and between the children with different HBsAg statuses (all $P < 0.05$). In the children aged <5 years, HBsAg staining area was significantly negatively correlated with anti-HBs and HBeAg (both $P < 0.05$) and was significantly positively correlated with ALT and AST (both $P < 0.05$), and HBsAg staining intensity was significantly positively correlated with qHBsAg ($P < 0.05$) and was significantly negatively correlated with anti-HBs ($P < 0.05$). In the children group, HBsAg staining area was negatively correlated with anti-HBs and HBeAg (both $P < 0.05$), and HBsAg staining intensity was positively correlated with qHBsAg ($P < 0.05$) and was negatively correlated with anti-HBs ($P < 0.05$). In the adult group, HBsAg staining area was positively correlated with ALT, AST, and liver inflammatory activity (all $P < 0.05$), and HBsAg staining intensity was positively correlated with qHBsAg, HBeAg, and HBV DNA (all $P < 0.05$) and was negatively correlated with liver inflammatory activity and fibrosis degree (both $P < 0.05$). In the children aged <5 years, HBcAg staining area was positively correlated with qHBsAg and HBV DNA (both $P < 0.05$), and HBcAg staining intensity was significantly positively correlated with HBV DNA ($P < 0.001$). In the children aged 5—18 years, the area and intensity of HBcAg staining were positively correlated with qHBsAg, HBeAg, and HBV DNA (all $P < 0.05$). In the children group, HBcAg staining area was positively correlated with qHBsAg, HBeAg, and HBV DNA (all $P < 0.05$), and HBcAg staining intensity was positively correlated with qHBsAg and HBV DNA (both $P < 0.05$). In the adult group, the area and intensity of HBcAg staining were positively correlated with qHBsAg, HBeAg, and HBV DNA (all $P < 0.001$), and HBcAg staining area was positively correlated with the serum level of ALT ($P = 0.043$). **Conclusion** The expression levels of HBsAg and HBcAg in liver tissue of children with CHB are significantly correlated with serological markers, and in clinical practice, HBsAg and HBcAg combined with serological markers can help to assess the condition of the liver, determine the immune stage, and provide evidence-based guidance for treatment timing.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Hepatitis B Surface Antigens; Hepatitis B Core Antigens; Biomarkers; Child

Research funding: National Key R & D Program of China (2023YFC2308104); Beijing Hospitals Authority Clinical Medicine Development of Special Funding Support (ZLRK202301)

世界卫生组织发布的2024年全球肝炎报告显示,2022年全球HBV感染者约2.54亿人^[1]。HBV感染是导致相关肝病发病和死亡的主要原因之一。围产期或儿童期感染更易发展为慢性乙型肝炎(CHB),而成人感染多呈急性^[2]。世界卫生组织及我国专家共识均建议对儿童HBV感染者尽早抗病毒治疗^[3-4]。

肝组织中HBsAg和HBcAg的表达特征可能与血清学、组织学特征及疾病进展相关^[5-7]。鉴于肝活检属有创检查,临床应用较为局限。同时,目前缺乏标准化的肝内HBV抗原评估体系。本研究通过图像分析对比肝活检确诊的CHB儿童与成人患者HBV抗原表达差异,分析其与血清学指标的关系,为儿童CHB临床诊疗提供理论依据。

1 资料与方法

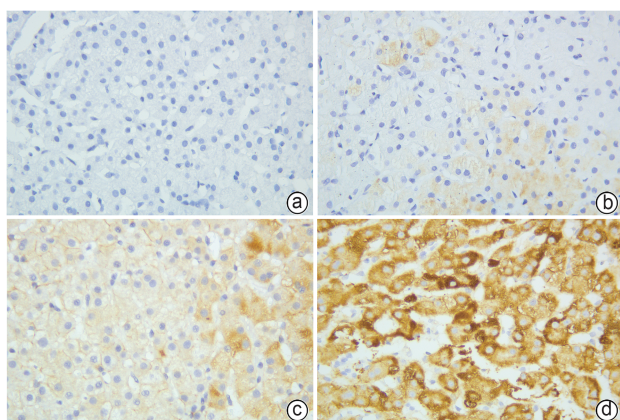
1.1 研究对象 纳入2013年1月—2023年12月于中国

人民解放军总医院第五医学中心接受肝穿刺活检确诊为CHB的患者。研究对象按年龄分为儿童组和成人组,其中儿童组又分为<5岁和5~18岁2个亚组。纳入标准:(1)参照《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[8]诊断标准,诊断为CHB;(2)进行肝组织活检;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他类型病毒感染;(2)合并遗传性、药物性、自身免疫性、酒精性肝炎等其他类型肝脏疾病;(3)合并其他系统恶性肿瘤或多器官功能障碍;(4)CHB进展至肝硬化或肝癌。

1.2 资料收集 收集患者年龄、性别等人口学资料,HBV表面抗原定量(quantitative hepatitis B surface antigen, qHBsAg)、抗-HBs、HBeAg、HBV DNA等病毒学指标,以及ALT、AST、TBil等血清生化指标。参考中国儿童临床常用生化检验项目参考区间^[9],将ALT升高范围设定为:1岁~<2岁:>42 U/L;2岁~<13岁:>30 U/L;13岁~18岁:

>43 U/L(男性)、>29 U/L(女性);>18岁:>40 U/L。根据Scheuer评分系统^[10]评估肝组织炎症活动度(G0~G4)和纤维化程度(S0~S4),将中重度以上炎症(≥G2)和/或纤维化(≥S2)定义为显著肝损伤。

1.3 免疫组化检查 采用免疫过氧化物酶染色法检测肝组织中的HBsAg和HBcAg表达,观察其分布特征并进行分组。HBsAg和HBcAg阳性病例根据染色部位进行模式分组,使用NIS-Elements采集图像后,应用Image J软件定量分析染色面积(0,<5%,5%~20%,>20%)和强度(无染色,浅黄色,棕黄色,深褐色)。以HBsAg为例,具体染色强度标准见图1。



注:a,无染色(阴性);b,浅黄色;c,棕黄色;d,深褐色。

图1 免疫组化染色检测HBsAg的染色着色情况(×400)

Figure 1 Detection of hepatitis B antigen staining by immunohistochemical staining

1.4 自然病程分期 根据中国《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》标准^[11],依据HBeAg状态、血清HBV DNA水平、ALT及肝脏病理学结果,将患者分为5期:HBeAg阳性慢性HBV感染、HBeAg阳性CHB、HBeAg阴性慢性HBV感染、HBeAg阴性CHB和不确定期。

1.5 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示。计数资料组内比较采用单样本 χ^2 检验。相关性分析根据数据类型分别选用Pearson(连续变量)、Spearman(非正态分布)或Kendall's Tau-b(分级变量)相关系数。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入257例CHB患者,男154例(59.92%),女103例(40.08%),年龄11.00(4.00~34.00)岁。其中儿童(≤18岁)患者162例,成人(>18岁)患者95例,年龄分别为5.00(3.00~9.25)岁、(38.21±9.10)岁;162例儿童患者中<5岁76例,5~18岁86例,年龄分别为3.00

(2.00~3.00)岁、9.00(6.00~13.25)岁。HBV感染自然病程分期中,HBeAg阳性慢性HBV感染5例(1.95%)、HBeAg阳性CHB 104例(40.47%)、HBeAg阴性慢性HBV感染4例(1.56%)、HBeAg阴性CHB 46例(17.90%)、不确定期98例(38.13%)(HBeAg阳性66例,阴性32例),CHB期(HBeAg阳性CHB+HBeAg阴性CHB)患者占比最高,这可能与CHB患者ALT水平升高、临床症状显著,从而更易主动就医有关。

2.2 CHB患者病毒学、血清学以及组织学特征 68.09%的患者为HBeAg阳性(HBeAg阳性慢性HBV感染5例,HBeAg阳性CHB 104例,不确定期HBeAg阳性66例),HBV DNA水平分布广泛(<20 IU/mL~>10⁸ IU/mL)。血清学检测显示,75.88%的患者存在ALT水平升高;组织学评估表明,62.26%的患者呈现明显炎症坏死(≥G2),53.70%患者存在显著纤维化(≥S2);免疫组化结果显示,HBsAg阳性率为91.44%,HBcAg阳性率为58.37%(表1)。

表1 257例CHB患者病毒学、血清学和组织学特征
Table 1 Virological, serobiochemical, and histological characteristics

项目	数值
qHBsAg(log ₁₀ IU/mL)	3.96(3.33~4.50)
抗-HBs(log ₁₀ COI)	0.30(0.30~0.30)
HBeAg(log ₁₀ COI)	2.70(-0.91~3.14)
HBeAg阳性[例(%)]	175(68.09)
HBV DNA(log ₁₀ IU/mL)	6.89(3.74~8.00)
HBV基因型[例(%)]	
B	38(14.79)
C	144(56.03)
D	3(1.17)
未检测出	72(28.02)
ALT(U/L)	84.00(38.00~173.00)
ALT升高[例(%)]	195(75.88)
AST(U/L)	67.00(40.00~126.00)
TBil(μmol/L)	8.90(6.35~12.10)
Alb(g/L)	40.00(38.00~43.00)
肝组织炎症活动度[例(%)]	
G0~G1	97(37.74)
G2~G3	160(62.26)
肝纤维化程度[例(%)]	
S0~S1	119(46.30)
S2~S3	138(53.70)
免疫组化[例(%)]	
HBsAg阳性	235(91.44)
HBcAg阳性	150(58.37)

2.3 HBsAg染色

2.3.1 CHB患者肝组织内HBsAg表达特征 HBsAg免疫组化检测结果显示,儿童组阳性率为91.98%(149/162),成人组阳性率为90.53%(86/95)。儿童组不同年龄段以及不同HBeAg状态患者的HBsAg表达模式、面积

和强度构成比均存在统计学差异(P 值均 <0.05),成人组构成比同样具有这种差异性(P 值均 <0.05)(表2~4)。

2.3.2 肝组织内HBsAg表达特征与血清学和组织学指标的相关性 <5岁组中,HBsAg染色面积与抗-HBs、HBeAg呈显著负相关(P 值均 <0.05),与ALT、AST呈显著正相关(P 值均 <0.05);HBsAg染色强度与qHBsAg呈显著正相关(P 值均 <0.05),与抗-HBs呈显著负相关(P 值均 >0.05)。儿童组中,HBsAg染色面积与抗-HBs、HBeAg均呈负相关(P 值均 <0.05);HBsAg染色强度与qHBsAg呈正相关(P 值均 <0.05),与抗-HBs呈负相关(P 值均 <0.05)。成人组中,HBsAg染色面积与ALT、AST和肝组织炎症活动度均呈正相关(P 值均 <0.05);HBsAg染色强度与qHBsAg、HBeAg、HBV DNA均呈正相关(P 值均 <0.05),与肝脏炎症活动度和肝纤维化程度均呈负相关(P 值均 <0.05)(表5)。

2.4 HBcAg染色

2.4.1 CHB患者肝组织内HBcAg表达特征 结果显示,HBcAg表达模式仅在HBeAg阴性儿童组中表现出统计学差异(P 值均 <0.001),或可说明在儿童时期HBcAg表达模式受HBeAg状态影响(表6)。此外,儿童组不同年龄段以及不同HBeAg状态患者的肝组织中HBcAg表达面积和强度构成比均存在显著统计学差异(P 值均 <0.05),成人组构成比同样具有这种差异(P 值均 <0.001)。同一组内,不同HBcAg表达面积和强度的CHB患者分布存在显著异质性(表7~8)。

2.4.2 肝组织内HBcAg表达特征与血清学和组织学指标的相关性 在<5岁组中,HBcAg的染色面积与qHBsAg、HBV DNA水平呈正相关(P 值均 <0.05);HBcAg的染色强度与HBV DNA呈显著正相关(P 值均 <0.001)。在5~18岁组中,HBcAg的染色面积和强度与qHBsAg、

表2 HBsAg表达模式差异性
Table 2 Heterogeneity in HBsAg expression patterns

项目	例数	表达模式[例(%)]			χ^2 值	P 值
		阴性	胞浆着色	胞膜、胞浆着色		
儿童组	162	13(8.02)	77(47.53)	72(44.44)	46.926	<0.001
<5岁	76	7(9.21)	40(52.63)	29(38.16)	22.289	<0.001
5~18岁	86	6(6.98)	37(43.02)	43(50.00)	27.512	<0.001
成人组	95	9(9.47)	33(34.74)	53(55.79)	30.653	<0.001
儿童组HBeAg状态						
阴性	52	4(7.69)	25(48.08)	23(44.23)	15.500	<0.001
阳性	110	9(8.18)	52(47.27)	49(44.55)	31.436	<0.001

表3 HBsAg表达面积差异性
Table 3 Heterogeneity in HBsAg expression areas

项目	例数	表达面积[例(%)]				χ^2 值	P 值
		0	<5%	5%~20%	>20%		
儿童组	162	13(8.02)	62(38.27)	32(19.75)	55(33.95)	37.062	<0.001
<5岁	76	7(9.21)	34(44.74)	12(15.79)	23(30.26)	22.842	<0.001
5~18岁	86	6(6.98)	28(32.56)	23(23.26)	32(37.21)	18.372	<0.001
成人组	95	9(9.47)	26(27.37)	31(32.63)	29(30.53)	12.747	<0.001
儿童组HBeAg状态							
阴性	52	4(7.69)	14(26.92)	13(25.00)	21(40.38)	11.231	0.011
阳性	110	9(8.18)	48(43.64)	19(17.27)	34(30.91)	31.891	<0.001

表4 HBsAg表达强度差异性
Table 4 Heterogeneity in HBsAg expression intensities

项目	例数	表达强度[例(%)]				χ^2 值	P 值
		无染色	浅黄色	棕黄色	深褐色		
儿童组	162	13(8.02)	32(19.75)	60(37.04)	57(35.19)	36.568	<0.001
<5岁	76	7(9.21)	18(23.68)	23(30.26)	28(36.84)	12.737	0.005
5~18岁	86	6(6.98)	14(16.28)	37(43.02)	29(33.72)	27.581	<0.001
成人组	95	9(9.47)	5(5.26)	33(34.74)	48(50.53)	52.326	<0.001
儿童组HBeAg状态							
阴性	52	4(7.69)	8(15.38)	19(36.54)	21(40.38)	15.846	0.001
阳性	110	9(8.18)	24(21.82)	41(37.27)	36(32.73)	22.145	<0.001

表5 儿童和成人患者 HBsAg 染色结果与血清学及组织学指标的相关性

Table 5 Correlation between HBsAg staining results and serological and histological indicators in pediatric and adult patients

项目	HBsAg 染色	<5岁组(n=76)		5~18岁组(n=86)		儿童组(n=162)		成人组(n=95)	
		r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
qHBsAg	面积	0.072	0.536	0.141	0.194	0.094	0.234	0.198	0.055
	强度	0.246	0.032	0.133	0.222	0.183	0.020	0.322	0.001
抗-HBs	面积	-0.308	0.007	-0.103	0.345	-0.203	0.010	-0.149	0.644
	强度	-0.351	0.002	-0.080	0.464	-0.218	0.005	-0.495	0.102
HBeAg	面积	-0.325	0.004	-0.139	0.201	-0.234	0.003	0.060	0.561
	强度	-0.039	0.739	0.013	0.903	-0.023	0.772	0.212	0.039
HBV DNA	面积	0.108	0.352	0.014	0.901	0.069	0.383	0.186	0.071
	强度	0.117	0.313	0.147	0.177	0.127	0.108	0.208	0.043
ALT	面积	0.251	0.029	0.040	0.712	0.136	0.085	0.274	0.007
	强度	-0.064	0.580	-0.126	0.247	-0.105	0.182	0.057	0.585
AST	面积	0.314	0.006	0.054	0.618	0.145	0.067	0.221	0.032
	强度	-0.015	0.895	-0.206	0.057	-0.121	0.125	-0.110	0.290
TBil	面积	0.171	0.139	-0.056	0.606	0.081	0.307	-0.107	0.303
	强度	0.113	0.332	0.014	0.899	0.065	0.415	-0.127	0.221
Alb	面积	-0.011	0.925	0.104	0.342	0.026	0.747	0.108	0.297
	强度	-0.114	0.327	-0.003	0.975	-0.065	0.415	0.089	0.389
肝组织炎症活动度	面积	0.122	0.227	0.033	0.749	0.069	0.346	0.178	0.034
	强度	0.097	0.363	-0.075	0.476	0.007	0.923	-0.235	0.007
肝纤维化程度	面积	0.179	0.085	0.021	0.837	0.090	0.216	0.060	0.531
	强度	0.097	0.375	-0.121	0.209	-0.018	0.799	-0.214	0.014

表6 HBcAg 表达模式差异性

Table 6 Heterogeneity in HBcAg expression patterns

项目	例数	表达模式[例(%)]			χ^2 值	P值
		阴性	胞浆着色	胞膜、胞浆着色		
儿童组	162	67(41.36)	52(32.10)	43(26.54)	5.444	0.066
<5岁	76	34(44.74)	24(31.58)	18(23.68)	5.158	0.076
5~18岁	86	33(38.37)	28(32.56)	25(29.07)	1.140	0.566
成人组	95	40(42.11)	25(26.32)	30(31.58)	3.684	0.158
儿童组 HBeAg 状态						
阴性	52	29(55.77)	20(38.46)	3(5.77)	20.115	<0.001
阳性	110	38(34.55)	32(29.09)	40(36.36)	0.945	0.623

表7 HBcAg 表达面积差异性

Table 7 Heterogeneity in HBcAg expression areas

项目	例数	表达面积[例(%)]				χ^2 值	P值
		0	<5%	5%~20%	>20%		
儿童组	162	67(41.36)	33(20.37)	51(31.48)	11(6.79)	42.938	<0.001
<5岁	76	34(44.74)	15(19.74)	22(28.95)	5(6.58)	23.474	<0.001
5~18岁	86	33(38.37)	18(20.93)	29(33.72)	6(6.98)	20.512	<0.001
成人组	95	40(42.11)	17(17.89)	26(27.37)	12(12.63)	19.063	<0.001
儿童组 HBeAg 状态							
阴性	52	29(55.77)	8(15.38)	13(25.00)	2(3.85)	30.923	<0.001
阳性	110	38(34.55)	25(22.73)	38(34.55)	9(8.18)	20.691	<0.001

HBeAg及HBV DNA水平均呈正相关(P 值均 <0.05)。儿童组中,HBcAg的染色面积与qHBsAg、HBeAg及HBV DNA水平呈正相关(P 值均 <0.05);HBcAg的染色强度与qHBsAg、HBV DNA水平呈正相关(P 值均 <0.05)。成人

组中,HBcAg的染色面积和强度与qHBsAg、HBeAg及HBV DNA水平均呈显著正相关(P 值均 <0.001),HBcAg的染色面积与血清中ALT水平也存在正相关性($P=0.043$)(表9)。

表8 HBcAg表达强度差异性
Table 8 Heterogeneity in HBcAg expression intensities

项目	例数	表达强度[例(%)]				χ^2 值	P值
		无染色	浅黄色	棕黄色	深褐色		
儿童组	162	67(41.36)	43(26.54)	43(26.54)	9(5.56)	42.148	<0.001
<5岁	76	34(44.74)	23(30.26)	16(21.05)	3(3.95)	26.632	0.005
5~18岁	86	33(38.37)	20(23.26)	27(31.40)	6(6.98)	18.837	<0.001
成人组	95	40(42.11)	13(13.68)	27(28.42)	15(15.79)	19.653	<0.001
儿童组HBeAg状态							
阴性	52	29(55.77)	6(11.54)	16(30.77)	1(1.92)	35.231	<0.001
阳性	110	38(34.55)	37(33.64)	27(24.55)	8(7.27)	21.127	<0.001

表9 儿童和成人患者HBcAg染色结果与血清学及组织学指标的相关性

Table 9 Correlation between HBcAg staining results and serological and histological indicators in pediatric and adult patients

项目	HBcAg染色	<5岁组(n=76)		5~18岁组(n=86)		儿童组(n=162)		成人组(n=95)	
		r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
qHBsAg	面积	0.288	0.012	0.273	0.011	0.274	<0.001	0.619	<0.001
	强度	0.211	0.067	0.277	0.010	0.228	0.003	0.588	<0.001
抗-HBs	面积	-0.035	0.763	0.036	0.742	-0.006	0.942	-0.234	0.465
	强度	-0.039	0.737	0.032	0.771	-0.013	0.873	-0.367	0.240
HBeAg	面积	-0.053	0.649	0.401	<0.001	0.219	0.005	0.701	<0.001
	强度	-0.010	0.928	0.283	0.008	0.130	0.099	0.629	<0.001
HBV DNA	面积	0.580	<0.001	0.409	<0.001	0.499	<0.001	0.567	<0.001
	强度	0.554	<0.001	0.331	0.002	0.449	<0.001	0.546	<0.001
ALT	面积	0.029	0.802	0.023	0.834	0.024	0.762	0.208	0.043
	强度	0.064	0.585	-0.022	0.837	0.020	0.804	0.197	0.056
AST	面积	-0.092	0.430	0.027	0.803	-0.023	0.774	0.107	0.303
	强度	-0.044	0.708	-0.033	0.761	-0.036	0.651	0.114	0.272
TBil	面积	0.040	0.734	-0.063	0.565	0.001	0.992	-0.138	0.184
	强度	0.118	0.309	-0.126	0.247	0.017	0.828	-0.160	0.121
Alb	面积	0.067	0.567	0.145	0.182	0.088	0.266	-0.110	0.290
	强度	0.091	0.435	0.090	0.410	0.060	0.450	-0.052	0.614
肝组织炎症活动度	面积	-0.134	0.229	0.100	0.316	-0.010	0.895	-0.001	0.991
	强度	-0.111	0.316	0.124	0.221	0.020	0.789	-0.024	0.789
肝纤维化程度	面积	-0.086	0.401	-0.192	0.060	-0.140	0.054	-0.138	0.150
	强度	-0.069	0.510	-0.083	0.418	-0.071	0.331	-0.147	0.099

3 讨论

儿童CHB病理学改变与成人有一定差异,非活动期儿童CHB患者肝组织内易见HBsAg过表达,炎症坏死缺乏或轻微;活动期儿童CHB患者通常炎症坏死与纤维化夹杂;少数病儿可呈现显著或进展期肝纤维化,甚至肝硬化。

本研究结果显示,儿童与成人CHB患者的肝组织HBsAg染色强度均与血清qHBsAg水平呈正相关,印证了肝内HBsAg表达与病毒血症的关联性^[6,12]。值得注意的是,在儿童(尤其是<5岁亚组)中观察到以下特征性表现:(1)血清抗-HBs与肝内HBsAg表达面积和强度均呈负相关,提示抗-HBs可能通过中和作用抑制HBsAg表达;(2)肝内HBsAg表达面积与血清HBeAg水平呈负相关,可能

与儿童以cccDNA主导的病毒复制模式有关——高效的HBsAg分泌导致肝内滞留减少,表现为免疫组化染色减弱而血清HBeAg升高。此外,成人组HBsAg染色强度与肝脏炎症/纤维化程度均呈负相关,符合既往报道的“低HBsAg水平伴显著肝损伤”现象^[13],而儿童因肝再生能力强、纤维化轻微,未出现此类关联。这些发现为CHB的年龄分层管理提供了依据。对于肝穿刺接受度低的儿童患者,可通过血清学标志物(如qHBsAg、HBeAg)替代肝活检评估病情,从而尽早启动治疗。

研究表明,肝组织HBcAg表达是评估HBV复制活性的可靠组织学指标,其染色强度与血清HBV DNA、qHBsAg及HBeAg水平(5~18岁儿童及成人组)均呈显著正相关。这一发现不仅验证了HBcAg表达与病毒复制的关联性^[14-15],更提示通过监测血清病毒学标志物

(HBV DNA/qHBsAg/HBeAg)可有效评估病毒复制状态^[16-17],从而为减少肝穿刺活检频率提供重要依据,尤其适用于需长期动态监测的儿童患者。

综上,儿童 CHB 患者具有独特的病理-病毒学特征,<5 岁组的特征尤为显著。动态观察血清学标志物有望减少肝穿刺活检频率,并进一步建立血清学评估预测模型,为儿童 CHB 患者的精准诊断、免疫分期及治疗时机选择提供重要依据。

伦理学声明: 本研究方案于 2024 年 4 月 8 日经由中国人民解放军总医院第五医学中心伦理委员会审批,批号: KY-2024-4-58-1。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 江越负责数据收集,统计学分析,绘制图表,撰写文章;蒋丽娜负责设计论文框架,指导撰写及修改文章;刘树红、赵博康、牛俊奇负责论文修改;赵景民负责课题总体设计,经费支持,文章修改及定稿。

参考文献:

- [1] BURKI T. WHO's 2024 global hepatitis report[J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(6): e362-e363. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00307-4.
- [2] INDOLFI G, EASTERBROOK P, DUSHEIKO G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(6): 466-476. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1.
- [3] JENG WJ, PAPATHEODORIDIS GV, LOK ASF. Hepatitis B[J]. *Lancet*, 2023, 401(10381): 1039-1052. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01468-4.
- [4] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Group of Infectious Diseases, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association, et al. Expert consensus on the prevention and treatment of chronic hepatitis B in children[J]. *Infect Dis Info*, 2024, 37(2): 97-112. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2024.02.001.
中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会,中华医学会儿科学分会感染学组,等. 儿童慢性乙型肝炎防治专家共识[J]. *传染病信息*, 2024, 37(2): 97-112. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2024.02.001.
- [5] SAFAIE P, POONGKUNRAN M, KUANG PP, et al. Intrahepatic distribution of hepatitis B virus antigens in patients with and without hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(12): 3404-3411. DOI: 10.3748/wjg.v22.i12.3404.
- [6] ALPSOY A, ADANIR H, BAYRAMOGLU Z, et al. Correlation of hepatitis B surface antigen expression with clinicopathological and biochemical parameters in liver biopsies: A comprehensive study[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(1): 260-273. DOI: 10.4254/wjh.v14.i1.260.
- [7] ZHANG XM, MA XQ, XU ZJ, et al. Effect of drug-resistant mutations in reverse transcriptase region of hepatitis B virus on the level of serum hepatitis B surface antigen[J/CD]. *Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Edition)*, 2023, 17(5): 324-332. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.05.006.
张小曼,马筱秋,许正锯,等. 乙型肝炎病毒逆转录酶区耐药突变对血清乙型肝炎病毒表面抗原水平的影响[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2023, 17(5): 324-332. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.05.006.
- [8] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version) [J]. *J Clin Hepatol*, 2011, 27(1): 113-128.
中华医学会肝病学分会,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]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(1): 113-128.
- [9] National Health Commission. Reference intervals of clinical biochemistry tests commonly used for children: WS/T 780-2021[S/OL]. (2021-04-09). <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9492/202105/170ca00246014d18b82a61cabf9fdb2f.shtml>.
国家卫生健康委员会. 儿童临床常用生化检验项目参考区间: WS/T 780-2021[S/OL]. (2021-04-09). <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9492/202105/170ca00246014d18b82a61cabf9fdb2f.shtml>.
- [10] SCHEUER PJ. Classification of chronic viral hepatitis: A need for re-assessment[J]. *J Hepatol*, 1991, 13(3): 372-374. DOI: 10.1016/0168-8278(91)90084-o.
- [11] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. *Infect Dis Info*, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. *传染病信息*, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
- [12] SU TH, LIU CJ, YANG HC, et al. Clinical significance and evolution of hepatic HBsAg expression in HBeAg-positive patients receiving interferon therapy[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(2): 356-362. DOI: 10.1007/s00535-013-0840-z.
- [13] LIU L, LIU CY, LI JY, et al. Analysis of pathological changes of liver tissue in patients with low level HBsAg[J]. *Chongqing Med*, 2018, 47(8): 1109-1111. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.08.032.
刘立,刘春云,李俊义,等. 低水平 HBsAg 患者肝脏组织病理变化分析[J]. *重庆医学*, 2018, 47(8): 1109-1111. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.08.032.
- [14] RAMAKRISHNA B, MUKHOPADHYA A, KURIAN G. Correlation of hepatocyte expression of hepatitis B viral antigens with histological activity and viral titer in chronic hepatitis B virus infection: An immunohistochemical study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(11): 1734-1738. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05416.x.
- [15] SERINOZ E, VARLI M, ERDEN E, et al. Nuclear localization of hepatitis B core antigen and its relations to liver injury, hepatocyte proliferation, and viral load[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 36(3): 269-272. DOI: 10.1097/00004836-200303000-00016.
- [16] UZUN Y, BOZKAYA H, ERDEN E, et al. Hepatitis B core antigen expression pattern reflects the response to anti-viral treatment[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(6): 977-981. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04263.x.
- [17] GIADANS CG, RÍOS DA, AMEIGEIRAS B, et al. Chronic hepatitis B: The interplay between intrahepatic lymphocyte population and viral antigens in relation to liver damage[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(6): 727-737. DOI: 10.1111/jvh.13078.

收稿日期: 2025-04-14; 录用日期: 2025-05-15

本文编辑: 林姣

引证本文: JIANG Y, JIANG LN, LIU SH, et al. Expression profiles of HBsAg and HBeAg in liver tissue and their correlation with serological markers in children with chronic hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(10): 2037-2043.
江越,蒋丽娜,刘树红,等. 慢性乙型肝炎儿童肝组织 HBsAg 和 HBeAg 表达特征谱及其与血清学标志物的相关性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(10): 2037-2043.