



## 非酒精性脂肪性肝炎肝穿刺临床病理分析

近年来我国的脂肪肝发病率已上升到10%~25%，其中90%以上为非酒精性[1]，非酒精性脂肪性肝炎(NASH)由于存在预后不良，更具临床意义。本研究对32例NASH肝穿活检标本进行病理组织学分析，报告如下。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

32例NASH标本从1995年~2004年期间我院3千多例肝穿活检标本中筛选出来。本组患者无饮酒史、肝炎病毒标志物阴性，同时排除药物性肝炎、自身免疫性肝炎及肝豆状核变性等。本组年龄26~63岁，平均(46.35±4.28)岁；男性15例、女性17例；体质量指数(BMI)平均26.32±2.74；腰臀围比平均0.92±0.05；血生化指标：ALT小于100 U/L 19例、100 U/L~200 U/L 12例；GGT升高5例，占15.6%；TG升高24例，占75%；空腹血糖升高6例，占18.7%。

肝活检采用沪产16号肝活检针，1秒钟负压吸取肝组织，长度超过2.0 cm，标本经10%中性甲醛固定，常规脱水、包埋、切片，分别做HE、Masson染色，并分别由两名病理医师双盲阅片。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的诊断标准符合中华医学会的诊断标准[2]。NASH的病理诊断标准参照2004年Brunt的分期分级标准[3]。NASH中脂肪变性区域采用北航病理图像分析系统中的体视学软件，计算脂变肝细胞总面积数占肝细胞面积总数的百分率所得。

### 2 结果

#### 2.1 病理检查

本组肝穿标本基本的组织学形态包括大泡性为主的肝细胞脂肪变性、肝细胞气球样变性，多位于腺泡III带，小叶内炎症及窦周纤维化，汇管区炎症相对较轻。本组NASH病例中，轻度19例、中度9例、重度4例，其中1例为隐源性肝硬化。

2.1.1 轻度NASH 肝组织中小叶结构清晰，肝细胞35%以下肝细胞脂肪变性，多位于腺泡III带(图1)，气球样变的肝细胞少见，小叶内少量的点灶性坏死，以中性粒细胞、单个核细胞浸润为主(图2)，窦周纤维化不明显。汇管区炎细胞少，纤维组织增生轻或不明显。

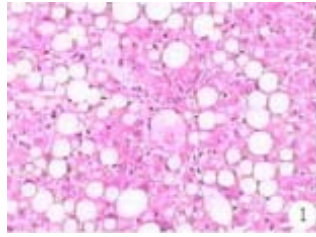


图1 腺泡III带的肝细胞脂变

Fig.1 Steatosis in hepatic acinar 3 zone (HE staining, original magnification: ×100)

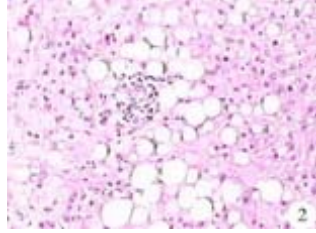


图2 小叶内混合性炎细胞浸润

Fig.2 Mixed inflammatory cell infiltration in the liver lobes (HE staining, original magnification: ×100)

2.1.2 中度NASH 肝组织中小叶结构存在，肝细胞35%~70%的大泡性或大小泡混合性的肝脂变，分布于腺泡II、III带，中央静脉周围可见气球样变的肝细胞，小叶内的点灶性坏死多见，炎细胞成分中分叶核及杆状核为主，多位于坏死溶解的气球样变肝细胞周围；Masson染色可见腺泡III带的窦周纤维化(图3)，纤维组织多为短细状(图4)；汇管区的炎症及纤维化病变轻~中度，界面性炎轻度，桥接坏死少见。

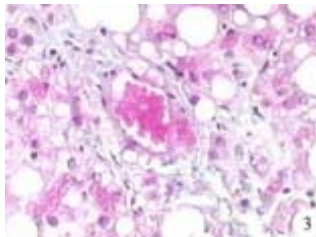


图3 窦周纤维化

Fig.3 Fibrosis around the hepatic sinusoid (Masson staining, original magnification: ×200)

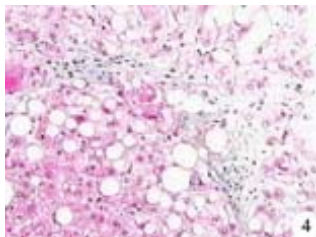


图4 小叶内短细状的纤维增生

Fig.4 Fine fibroplasia in the liver lobe (Masson staining, original magnification: ×100)

2.1.3 重度NASH 小叶内窦周纤维化更加广泛(图5)，出现了中央静脉至汇管区的纤维桥(图6)，导致肝小叶结构不完整。肝细胞超过70%的脂肪变性，当肝硬化出现时，脂肪变的肝细胞数量减少(图7)，气球样变的肝细胞弥漫分布(图8)。汇管区以纤维增生为主，炎症不重。

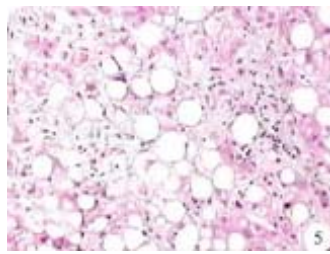


图5 广泛窦周纤维化

Fig.5 Extensive fibrosis around the hepatic sinusoid (Masson staining, original magnification: ×100)

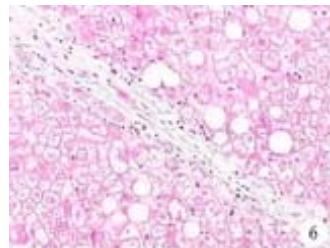


图6 小叶内纤维桥

Fig.6 Fibrous bridge in the liver lobe (Masson staining, original magnification: ×100)

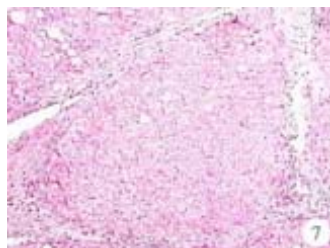


图7 脂肪性肝硬化

Fig.7 Liver cirrhosis in seatohepatitis (Masson staining, original magnification: ×40)



图8 弥漫性肝细胞气球样变

Fig.8 Diffuse ballooning degeneration of the liver cells (HE staining, original magnification: ×100)

### 3 讨论

随着国内经济的发展，人们的生活方式的改变，NAFLD的发病率逐年升高。NAFLD包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NASFL)及NASH, Matteoni[1]等总结了132例NAFLD的10年

随访结果：原组织学为NASFL及轻度NASH者仅3%发展为肝硬化；原组织学为中度、重度者，25% 5年进展为纤维化，15%发展为肝硬化。NASFL患者多数无临床症状，良、恶性的预后不明，而NASH患者多数有轻、中度的肝功能异常，更应引起临床注意[4]。多数学者认为NAFLD是代谢综合征的一个组成部分，与胰岛素抵抗密切相关。本组病例中患者的临床体征均较轻，患者体型偏胖，具有中心性肥胖特征，血清丙氨酸转氨酶、 $\gamma$ 转氨酶轻、中度增高，部分高甘油三脂、血糖升高，但如何确定NASH的轻重有赖于病理组织学诊断。

目前NASE的分期及分级尚无统一标准，本文参照Brunt[3]的分期分级标准对NASH进行分级。轻度NASH中气球样变的肝细胞少见，窦周纤维化也不明显；中重度NASH中气球样变的肝细胞增多，至肝硬化时，脂变的肝细胞减少，气球样变的肝细胞呈弥漫性，此时，肝细胞的窦周纤维化广泛，小叶内纤维由细短到粗长，部分出现桥样纤维，直至出现肝硬化。这表明气球样变的肝细胞与肝纤维损伤有着密切关系，这与国外研究一致[5]。但本组中Mallory小体少见，这可能与未行ubiquitin、p62、CK8或CK18等免疫组化染色有关。NASH的诊断必须与酒精性脂肪性肝炎鉴别，组织学上前者是以大泡性脂变为主，HE染色下Mallory小体少见，需行免疫组化染色；后者以微脂滴或小泡性为主，Mallory小体多见。病毒性肝炎性脂肪肝也是需要区分的。尽管HBV、HDV感染可导致脂肪肝，但其程度很少能达到病理学诊断标准。病毒性肝炎性脂肪肝主要见于慢性丙型肝炎，大泡性肝脂肪变和灶性的气球样变是两者共同点，但丙型肝炎的上述变性细胞相混杂呈灶性分布，可见明显的凋亡小体、门脉淋巴滤泡、门脉周纤维化及汇管区炎症，常合并小胆管上皮的损伤，碎屑样坏死及桥样坏死。其他药物性、妊娠性、Reye综合征及Reye综合征样综合征所引起的脂肪肝中，肝细胞脂肪变性是以大量脂肪小滴蓄积(微泡性脂肪肝)为主。

由于NASE存在不良的预后，正确的区分NASH的级别，特别是将仅具有非特异性小叶炎及脂肪变性的轻度NASH与中、重度的NASH区分开来，对于临床上适时的干预及预后的预测均具有重要的价值。而目前最具有价值的手段便是肝穿活检。

#### 参考文献：

- [1] Matteoni CA, Rounossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity[J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(6): 1413-9.
- [2] 中华医学会肝脏分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝诊断标准[J]. *中华肝脏病杂志*, 2003, 11(2): 71.
- [3] Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens[J]. *Hum Pathol*, 2004, 35(9): 1070-82.
- [4] Mofrad P, Contos MJ, Hague M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ACT values[J]. *Hepatology*, 2003, 37(6): 1286-92.
- [5] Gramlich T, Kleiner DE, McLullough AT, et al. Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hum Pathol*, 2004, 35(2): 196-9.