

慢性乙型肝炎肝组织学状态相关性无创指标分析

陈永鹏, 朱幼芙, 冯筱榕, 彭, 侯金林 (南方医科大学南方医院感染内科, 广东 广州 510515)

摘要: 目的 了解病人血液常规、血清生化指标与慢性乙型肝炎肝组织学状态相关性, 探讨病人肝组织炎症及纤维化的相关性指标。方法 统计 252 例住院病人资料, 对病人年龄、性别、血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、白蛋白、球蛋白、白蛋白 / 球蛋白 (A/G) 比值、胆红素、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶原活动度 (PTA)、外周血白细胞 (WBC)、血小板计数进行回顾性分析, 并行相关统计学处理。结果 肝组织炎症与病人常规血液学检查指标有一定相关性 ($P < 0.05$), 血清 AST、胆红素及外周血 WBC、血小板与肝脏炎症有显著相关性, 但血清 ALT、AST 不能完全真实反映肝组织炎症程度; 肝组织纤维化与血清 ALT 无关, 与其他血液学指标有一定相关性 ($P < 0.05$), 以血清 AST、胆红素、外周血血小板及年龄为显著; 血液 PT、胆红素、血小板与年龄等指标为早期肝硬化显著相关性指标; 灵敏度 31.5%, 特异度 94.4%, 阴性预告值 83.3%, 阳性预告值 60.7%, 准确率 80.7%。结论 单次血清 ALT、AST 检查不足以真实反映肝组织炎症状态, 血清 AST、胆红素及血液 WBC、血小板与肝组织炎症相关性显著; 在肝纤维化分期中, 血清 AST、胆红素、外周血血小板及病人年龄有显著相关性, 病人年龄、血小板、血清胆红素、PT 对确认早期肝硬化有较高特异性, 但不能作为筛选指标。

关键词: 慢性肝炎, 乙型 / 血液学; 肝纤维化 / 诊断; 肝组织学; 回归分析

中图分类号: R512.62 文献标识码: A 文章编号: 1000-2588(2004)10-1181-03

Evaluation of non-invasive indices for liver histology in patients with chronic hepatitis B

CHEN Yong-peng, ZHU You-fu, FENG Xiao-rong, PENG Jie, HOU Jin-lin

Department of Infectious Diseases, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: **Objective** To assess the correlation of routine blood and serum biochemical indices with liver histology, and identify the sensitive non-invasive ones indicative of liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis B. **Methods** A total of 252 patients were enrolled in this retrospective analysis. The indices including the patients' age, gender, serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), albumin, globulin, total bilirubin, prothrombin time (PT) and its activity (PTA), WBC, and platelet count were analyzed statistically. **Results** The status of liver inflammation was correlated to patients' routine blood indices ($P < 0.05$). Serum AST, total bilirubin, WBC, and platelet count was related significantly to the degree of liver inflammation, but serum ALT and AST alone did not describe exactly the degree of liver inflammation. The status of liver fibrosis was independent of patients' serum ALT, but correlated to other routine blood indices ($P < 0.05$). The patients' age, serum AST, total bilirubin and platelet count had significant relation to the stage of liver fibrosis, and the age, blood PT, total bilirubin and platelet count were significant relevant indices for early liver cirrhosis, and their sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were 31.5%, 94.4%, 60.7%, 83.3% and 80.7%, respectively. **Conclusions** Single examination of serum ALT and AST does not help much to predict the status of liver test in patients with chronic hepatitis B. Serum AST, total bilirubin, WBC and platelet count are associated with the degree of liver inflammation. The patients' age, serum total bilirubin, AST and platelet count are relevant indices for liver fibrosis, and patients' age, serum total bilirubin, PT, and platelet count provide valuable assistance in confirmation of early liver cirrhosis with high specificity, but not so for screening purpose.

Key words: chronic hepatitis B/hematology; liver fibrosis/diagnosis; liver histology; regression analysis

肝组织学状态是目前决定乙肝病毒 (HBV) 慢性感染是否抗病毒治疗的关键^[1], 为了解血液学检查与肝损害状态相关性, 并探讨慢性乙型肝炎常规血液检查指标与肝纤维化相关性, 对 252 例慢性乙型肝炎病人资料行回顾性分析。

1 资料和方法

1.1 病人资料

252 例慢性乙型肝炎病人均为本院 2002 年 3 月~2003 年 6 月住院病人, 其中男 205 例、女 47 例, 年龄

11~60 岁, 所有病人血清 HBsAg (ELISA 法) 阳性、丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高病史均在 6 个月以上, 且住院时血清 HBV DNA (荧光 PCR 法) $> 10^6$ copies/ml, 并排除其他肝炎病毒感染、酒精性肝病、脂肪肝。所有患者均未接受抗病毒治疗, 住院期间检测血清 ALT、天冬氨酸转氨酶 (AST)、白蛋白 (ALB)、球蛋白 (GLO)、白蛋白 / 球蛋白 (A/G) 比值、总胆红素、凝血酶原时间 (PT)、凝血酶原活动度 (PTA)、外周血白细胞 (WBC)、血小板计数。上述检测均在肝活检前 1 周内完成。

1.2 方法

肝活检采用经皮肝脏穿刺活组织检查术 (1 秒法), 要求组织长度 1 cm 以上, 至少包含 3 个完整汇管区; 石蜡包埋后连续切片, 常规 HE 染色、嗜银染色

收稿日期: 2004-02-06

作者简介: 陈永鹏 (1968-), 男, 硕士, 主治医师、讲师, 电话: 020-61641945, E-mail: cyp@fimmu.com

及网状纤维 Gomori 法染色,由两名肝炎病理学专家独立复习组织切片,按“病毒性肝炎防治方案”^[2]相关标准作出肝脏组织学诊断。

1.3 统计学处理

血液学检查指标与肝组织炎症、纤维化相关性应用 Spearman 等级相关分析,肝脏炎症分级、纤维化分期相关性指标的确定采用等级资料回归分析,早期肝硬化相关性指标的确定采用 Logistic 逐步回归分析。

2 结果

2.1 血液学检查指标与肝组织炎症相关性的单因素

分析(表 1)

在血清 ALT 低于 2 倍正常值上限 (<ULN)的病人中,近半数(47.3%)患者肝组织呈轻度炎症改变,29.5%、23.2%的病人分别表现为中、重度肝损害;血清 ALT>10×ULN 患者中,轻度肝损害的比例高达28.6%(图 1)。此外,42.6%的重度肝损害病人血清 ALT<2×ULN。随着血清 AST 水平升高,肝组织重度炎症比例呈逐渐上升趋势;34.1%、13.2%的 AST 正常病人分别呈中、重度炎症改变,血清 AST>5×ULN 以上时,肝组织炎症以中、重度为主,仍有 21.7%呈轻度炎症改变(图 2)。52.5%的重度炎症病人血清 AST<2×ULN。

表 1 肝组织炎症与血液学指标的 Spearman 等级相关系数

Tab.1 Spearman correlation coefficients between liver inflammation and related blood indices

| | ALT | AST | ALB | GLO | A/G | BIL | PT | PTA | WBC | PLT |
|----------------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|
| r _s | 0.146 | 0.281 | -0.244 | 0.182 | -0.237 | 0.254 | 0.302 | -0.315 | -0.231 | -0.343 |
| Sig. | 0.020 | 0.000 | 0.000 | 0.004 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; ALB: Albumin; GLO: Globulin; A/G: Ratio of albumin and globulin; BIL: Bilirubin; PT: Prothrombin time; PTA: Prothrombin time activity; PLT: Platelet

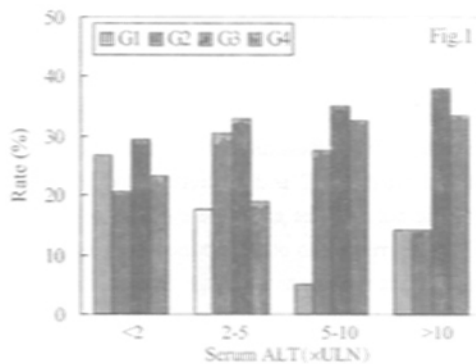


图 1 不同血清 ALT 水平的肝组织炎症分级

Fig.1 Grade of liver inflammation in association with different serum ALT levels

ULN: Upper limit of normal range; G: Degree of liver inflammation

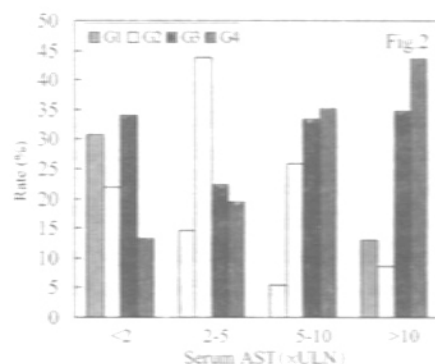


图 2 不同血清 AST 水平的肝组织炎症分级

Fig.2 Grade of liver inflammation in association with different serum AST levels

2.2 肝脏炎症分级相关指标的多因素分析

所有分析指标中,等级资料回归分析提示血小板(P=0.001)、AST(P=0.005)、WBC(P=0.017)与 BIL(P=0.046)与肝脏炎症有显著相关性(模型拟合 $\chi^2=71.474$,

P=0.000);随着肝炎程度的加重,血清 AST、BIL 升高,外周血 WBC、血小板减少。预测准确率 39.36%。

2.3 血液学检查指标与肝组织纤维化相关性分析结果见表 2。

表 2 肝纤维化与血液学指标的 Spearman 等级相关系数

Tab.2 Spearman correlation coefficients between liver fibrosis and related blood indices

| | ALT | AST | ALB | GLO | A/G | BIL | PT | PTA | WBC | PLT |
|----------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|
| r _s | -0.007 | 0.180 | -0.252 | 0.217 | -0.261 | 0.304 | 0.298 | -0.331 | -0.271 | -0.423 |
| Sig. | 0.913 | 0.004 | 0.000 | 0.001 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.4 肝纤维化分期、早期肝硬化相关性指标分析

在所有分析指标中,回归分析提示血小板(P=0.000)、BIL(P=0.011)、年龄(P=0.020)、AST(P=0.022)

与肝纤维化分期显著相关(模型拟合 $\chi^2=92.336$,P=0.000);血清 AST、BIL、年龄与肝纤维化分期呈正相关,而血液血小板则呈负相关状态。预测准确率

42.17%。

PT($P=0.020$)、BIL($P=0.023$)、年龄($P=0.016$)及血小板($P=0.000$)与早期肝硬化相关性显著,其危险度依次递减,分别为 1.428、1.050、1.043、0.984 (模型检验 $\chi^2=55.283$, $P=0.000$):随着年龄的增长、血清 BIL 的升高、血液 PT 的延长及血小板的减少,肝硬化诊断可能性增加。这些指标对判别早期肝硬化的评价指标:灵敏度 31.5%,特异度 94.4%,阴性预告值 83.3%,阳性预告值 60.7%,准确率 80.7%。在 11 例误诊病例中,9 例存在桥接纤维化。

3 讨论

慢性乙型肝炎病毒感染者是否存在肝炎活动通常以血清转氨酶持续水平升高或肝活检显示肝细胞坏死、汇管区炎症浸润为主要诊断依据^[1],鉴于肝组织活检有一定的不适感和潜在危险性,多数患者往往拒绝肝组织学检查,血清转氨酶无疑成为诊断肝炎活动的最主要指标,也是决定抗 HBV 治疗与否及预测疗效的主要标准。一般认为干扰素、拉米夫定等抗 HBV 治疗效果与血清 ALT 水平成正相关,提示血清 ALT 与肝组织炎症等级相关性。

本组回顾性资料显示,血清 ALT、AST 水平与肝组织炎症存在一定相关性,但这种微弱相关性不足以真实预测慢性 HBV 感染者肝脏损伤水平,部分病人的血清 ALT、AST 异常程度与肝组织炎症状态大相径庭,以 ALT、AST 水平反映肝组织炎症有一定误导。本组回顾性资料病人只选择肝活检前 1 周内单次血清转氨酶作为评价指标,肝活检前血清转氨酶升高的病程、病人是否接受护肝降酶治疗均可能影响转氨酶峰值的可靠性,因而,临床上以血清转氨酶水平评价肝组织炎症状态需谨慎考虑。既往报道也指出血清 ALT 水平与肝组织病变严重程度并不呈一致关系^[3]。本研究采用回归分析方法试图寻找反映肝脏炎症的相关性指标,提示与血清 AST、胆红素水平及外周血 WBC、血小板有显著相关性,但有待临床中进一步证实。

反复慢性肝炎活动导致肝脏损伤的直接后果是肝纤维化形成,其最终结局是肝硬化的发生。抗 HBV 治疗由于诸多因素而效果不佳,阻止肝硬化发展成为抗病毒治疗仅次于清除病毒的关键目标,明确肝纤维化状态尤其重要。目前肝纤维化诊断仍主要依赖肝活检。我国目前慢性肝炎肝活检率低下,无创性诊断显得尤为重要。已有报道对血清生化指标、透明质酸等纤维化指标^[4,5]、超声波检查^[6,7]与肝脏纤维化分期、炎症分级相关性进行有益探索,但单一诊断指标存在总体准确率低的缺点^[8],应提倡多指标优化组合诊断。

本组回顾性资料同时对肝炎患者常见血液学检查中肝纤维化相关因素及肝硬化诊断敏感指标作初步分析,结果表明不同肝纤维化状态与血清 AST、胆

红素、血液血小板及病人年龄显著相关,随着肝纤维化进展,血清 AST、胆红素、病人年龄呈升高趋势,而血小板则呈下降趋势。有报道指出慢性肝病病人血清 ALT 水平与肝硬化无显著性差别^[9],与本文结果相一致。Logistic 回归分析表明 PT、胆红素、年龄和血小板是早期肝硬化诊断的相关指标,PT、胆红素水平的升高是肝功能减退的反映,而血小板计数减少则是肝纤维化进展导致脾脏肿大、脾功能亢进的结果,年龄因素是肝炎活动病程的间接反映。以上敏感指标诊断肝硬化特异度、总体准确度均较高,而且误诊病例大多数 (9/11)存在桥接肝纤维化,为肝硬化发展高危病人;但其敏感度低而导致漏诊率高,这对于早期肝硬化诊断来说是致命缺点,因而,上述指标只能用于确认早期肝硬化诊断,不能作为筛选手段。

致谢: 本校医学统计学教研室欧春泉老师对本文统计分析提供了宝贵意见,谨此致谢。

参考文献:

- [1] 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床 [M]. 第 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 2001. 390.
- [2] 中华传染病与寄生虫病学会, 中华肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华传染病杂志 (Chin J Infect Dis), 2001, 19(1): 56-62.
- [3] 林小田, 骆抗先, 冯筱榕, 等. 慢性乙型肝炎临床与病理分级、分期的对比分析 [J]. 中华内科杂志, 1998, 37(7): 437-9.
Lin XT, Luo KX, Feng XR, et al. The comparison of clinical manifestation and pathological grading and staging of chronic hepatitis B [J]. Chin J Intern Med, 1998, 37(7): 437-9.
- [4] 黄莉萍, 陈永鹏, 丁红兵, 等. 肝纤维化血清指标与慢性肝炎肝组织炎症及纤维化相关性分析 [J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(2): 116-7.
Huang LP, Chen YP, Ding HB, et al. Correlation between serum markers for liver fibrosis and the degree of liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis [J]. J First Mil Med Univ / Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2001, 21(2): 116-7.
- [5] Guéhot J, Loria A, Serfaty L, et al. Serum hyaluronate as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of alpha interferon therapy [J]. J Hepatol, 1995, 22(1): 22-6.
- [6] 陈永鹏, 戴琳, 冯筱榕, 等. 超声波检查对肝脏纤维化分期的诊断价值分析 [J]. 中华肝脏病杂志 (Chin J Hepatic), 2002, 10(2): 132-4.
- [7] 杨永平, 张世兰, 李亚洁, 等. 慢性病毒性肝炎门脉血流速度、血流量与血清纤维化指标及肝组织病理改变的关系 [J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(4): 341-3.
Yang YP, Zhan SL, Li YJ, et al. Changes in the hemodynamic parameters of the portal vein and serum fibrosis markers in patients with chronic viral hepatitis B [J]. J First Mil Med Univ / Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(4): 341-3.
- [8] Chen YP, Feng XR, Dai L, et al. Non-invasive diagnostic screening of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. Chin Med J, 2004, 117(7): 1109-12.
- [9] 黄唯, 龚飞跃. 血清生化指标对乙型肝炎肝硬化的诊断价值 [J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(11): 1034-6.
Huang W, Gong FY. Diagnostic value of serum biochemical markers for liver fibrosis in patients with hepatitis B virus [J]. J First Mil Med Univ / Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(11): 1034-6.