

· 临床论著 ·

ALT 轻度升高的慢性乙型肝炎患者肝脏组织病理学特征分析

刘健 张蓓蓓 周耀勇

【摘要】 目的 分析 ALT 轻度升高的慢性乙型肝炎(CHB)患者的肝组织病理学状态与临床关系,为抗病毒治疗提供依据。方法 回顾性分析 105 例 ALT 轻度升高的 CHB 患者的肝组织病理学情况,根据肝组织不同炎症及纤维化分组,对比各组性别、年龄、ALT、HBV-DNA 水平、HBeAg 状态差异。结果 105 例患者均存在不同程度的炎症活动,其中 80% (84/105) 为 G2~G4; 67.6% (71/105) 存在不同程度的纤维化,其中 46.6% (49/105) 为 S2~S4。不同肝组织炎症分级间性别、年龄、HBV-DNA 水平、HBeAg 状态比较均无统计学意义 ($P>0.05$); 不同纤维化分期间年龄比较, S1、S3、S4 组与 S0 组差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 性别、ALT、HBV-DNA 水平、HBeAg 状态在各组间比较无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 ALT 轻度升高的 CHB 患者可能存在明显的肝组织病理学改变,应积极考虑行肝穿刺活检,及时确定抗病毒治疗时机。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性; 丙氨酸转氨酶; 病理学; 临床

Liver histopathology characteristics analysis of chronic hepatitis B with mild elevation of alanine aminotransferase Liu Jian*, Zhang Beibei, Zhou Yaoyong. *Department of Infectious Disease, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China
Corresponding author: Zhou Yaoyong, Email: 164184608@qq.com

【Abstract】 **Objective** To study the liver histological changes in chronic hepatitis B(CHB) patients with mild elevation of serum alanine aminotransferase (ALT) and the related clinic factors, providing basis for antiviral therapy. **Methods** 105 CHB patients with mild elevation of ALT were included in this study. Their liver histological changes and the relationship between these changes and gender, age, HBV-DNA level, HBeAg status of patients were retrospectively analyzed. **Results** Among 105 patients, 100% (105/105) had different degrees of inflammation, 80% (84/105) were G2-G4; 67.6% (71/105) had different degrees of fibrosis, 46.6% (49/105) were S2-S4. There were no significant differences between different grades of inflammation in patients with gender, age, ALT level, HBV-DNA level, HBeAg status. Age increased as the stage of fibrosis increased, and there were significant differences between S1, S3, S4 and S0. But there were no significant differences between different stages of fibrosis in patients with gender, ALT level, HBV-DNA level, HBeAg status. **Conclusion** There may be obvious change of liver histopathology in CHB patients with mild elevation of ALT, who should be considered for liver biopsy, in order to determine the timing of antiretroviral therapy without delay.

【Key words】 Hepatitis B, chronic; Alanine transaminase; Pathology; Clinic

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染呈世界性流行,我国属高流行区,一般人群 HBsAg 携带率为 7.18%,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,

CHB) 患者约 2 000 万例,如果未能得到及时的干预治疗,部分患者可逐渐进展为肝硬化、肝癌。国内外乙型肝炎防治指南一致认为抗病毒治疗是延缓或阻止病情进展的关键,以往指出 ALT 超过正常值上限 2 倍是抗病毒治疗重要指征之一^[1-3]。但临床上 ALT 轻度升高的 CHB 患者亦不少见,此类患者抗病毒治疗时机的选择是广大临床医师关注的问

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.17.006

作者单位: 519000 广东珠海,中山大学附属第五医院感染科(刘健、周耀勇),急诊科(张蓓蓓)

通讯作者: 周耀勇, Email: 164184608@qq.com

题,2012年欧洲肝病指南已将ALT水平超过正常值上限列为抗病毒治疗指征之一^[4]。在此,本研究回顾性分析了我科105例ALT轻度升高的CHB患者的肝脏组织病理学情况,及探讨其与临床指标的关系,旨在为此类患者抗病毒治疗的时机选择提供依据。

资料与方法

一、一般资料

选择2008年12月至2012年12月在我科住院接受肝穿刺活检的ALT轻度升高的CHB患者105例,要求ALT在1~2ULN之间,血清AST<2ULN,均符合2010年我国《慢性乙型肝炎防治指南》中的诊断标准^[1],排除合并甲型、丙型、戊型病毒性肝炎和长期嗜酒、脂肪肝、特殊用药、自身免疫病、遗传代谢病等,均未进行过护肝、降酶治疗及抗病毒治疗。其中男88例,女17例,年龄19~58岁,平均年龄(35.5±7.9)岁;病程1~20年余不等;有乙型肝炎家族史者56例,无乙型肝炎家族史49例;HBeAg阳性61例,HBeAg阴性44例。

二、方法

1. 组织学检查:所有入选患者均采用美国Bard全自动可调式活检枪,在超声引导下以16G穿刺针行肝穿刺活检,获取的肝组织必须在1.0cm以上,以保证至少包括3个以上汇管区。肝组织标本连续切片行HE、Masson及网状纤维染色,由广东珠海中山大学附属第五医院病理科医师显微镜下独立阅片,并进行炎症活动度分级和纤维化分期判定。肝组织炎症活动度分级(G1~G4)、纤维化分期(S1~S4)按照2000年西安全国病毒性肝炎防治方案中的病理组织学诊断标准进行^[5]。

2. 血清学检查:每例患者于肝穿刺前3d内,空腹抽取静脉血查肝功能,乙型肝炎标志物、HBV-DNA、PT。血清指标检测采用日本OLYMPUS AU2700型全自动生化分析仪检测血生化指标,采用美国ABI7000 Sequence Detection System检测

HBV-DNA(广州达安公司提供试剂),采用GC-2010 γ 放射免疫计数器检测HBeAg定性。

三、统计学分析

采用SPSS 16.0软件对研究数据进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用方差分析,计数资料采用例数和百分比表示,率和构成比的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. ALT轻度升高CHB患者的肝组织病理学分析结果(表1):100%(105/105)患者存在不同程度的炎症活动,其中G1占20.0%(21/105),G2占63.8%(67/105),G3占15.2%(16/105),G4占1.0%(1/105),G2~G4占80.0%(84/105);32.4%(34/105)患者无纤维化,67.6%(71/105)患者存在不同程度的纤维化,其中S1占21.0%(22/105),S2占9.5%(10/105),S3占11.4%(12/105),S4占25.7%(27/105),S2~S4占46.6%(49/105)。

表1 ALT轻度升高CHB患者肝组织炎症分级、纤维化分期结果(例)

纤维化分期	炎症分级				合计
	G1	G2	G3	G4	
S0	13	20	1	0	34
S1	2	17	3	0	22
S2	2	8	0	0	10
S3	0	11	1	0	12
S4	4	11	11	1	27
合计	21	67	16	1	105

2. 不同肝组织炎症分级患者的性别、年龄、ALT、HBV-DNA水平、HBeAg状态比较(表2):性别、年龄、ALT、HBV-DNA水平、HBeAg状态在各组间比较均无统计学差异($P > 0.05$)。

3. 不同肝组织纤维化分期患者的性别、年龄、ALT、HBV-DNA水平、HBeAg状态比较(表3):年龄随纤维化分期的增加呈增大趋势,其中S1、S3、

表2 不同肝组织炎症分级患者性别、年龄、ALT、HBV-DNA、HBeAg状态比较

炎症分级	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	HBV-DNA(log ₁₀ IU/ml, $\bar{x} \pm s$)	HBeAg(例)	
		男	女				阳性	阴性
G1	21	19	2	32.10±7.18	56.38±11.61	5.53±1.64	11	10
G2	67	56	11	36.13±7.18	58.51±13.60	5.88±1.56	38	29
G3~G4	17	13	4	36.44±7.38	55.19±14.02	6.17±0.84	12	5
χ^2/F 值		4.504		2.358	0.682	0.881	4.068	
P值		0.212		0.100	0.565	0.418	0.308	

表3 不同肝组织纤维化分期患者性别、年龄、ALT、HBV-DNA、HBeAg 状态比较

纤维化分期	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	HBV-DNA(log ₁₀ IU/ml, $\bar{x} \pm s$)	HBeAg(例)	
		男	女				阳性	阴性
S0	34	28	6	31.85±6.88	56.88±11.66	5.90±1.72	23	11
S1	22	19	3	36.05±6.87 ^a	58.68±14.08	6.37±1.45	15	7
S2	10	8	2	35.30±11.98	63.20±14.82	5.74±1.25	4	6
S3	12	10	2	38.58±7.57 ^b	55.92±12.93	5.46±1.28	5	7
S4	27	23	4	38.37±7.01 ^c	57.44±13.24	5.56±1.31	14	13
χ^2/F 值		0.304		3.459	0.689	1.185	5.315	
<i>P</i> 值		0.990		0.011	0.601	0.322	0.256	

注: 与 S0 比较, ^a*P*=0.046, ^b*P*=0.01, ^c*P*=0.001

S4组与S0组相比, 具有统计学差异 (*P*<0.05); 性别、ALT、HBV-DNA水平、HBeAg状态在各组间比较无统计学差异 (*P*>0.05)。

讨 论

慢性 HBV 感染的自然史分为 4 个阶段: 免疫耐受期、免疫清除期、非活动携带状态或低复制期、再活动期。目前国内外公认抗病毒治疗的最佳时机为免疫清除期, 此期出现 ALT 持续或间歇升高, 肝组织学表现为中度或严重炎症坏死, 肝纤维化可快速进展, ALT 水平或肝脏病理成为抗病毒治疗的依据。鉴于肝穿刺活检为有创检查, 存在一定风险, 不可能在所有 CHB 患者中实施。因此, 临床上大都按照指南的规定将 ALT 大于 2 倍正常上限值作为抗病毒治疗标准, 而对于转氨酶轻度升高未达要求者, 可酌情动态观察或根据年龄是否大于 40 岁、肝组织病理学情况而定。本研究结果显示, 105 例 ALT 轻度升高的 CHB 患者均存在不同程度的组织学改变, 其中 80% (84/105) 的患者炎症活动度 ≥G2, 46.6% (49/105) 的患者纤维化分期 ≥S2, 按此肝活检结果判断, 80% 的患者均有抗病毒治疗指征, 这部分患者的 ALT 平均水平接近 60 U/L, 远远小于 2 倍正常值上限。表明血清 ALT 水平与肝组织学病变程度并非总有良好的相关性, 对于 ALT 轻度升高波动于 1~2 倍正常上限的患者, 应积极建议其行肝穿刺活检术, 及时了解肝组织病理学情况, 以制定抗病毒方案, 否则会使其失去最佳治疗时机, 造成病情的进展加重。另外, 本研究同时显示, 年龄随炎症分级、纤维化分期的增加呈增大趋势, 其中 S1、S3、S4 组与 S0 组相比, 具有统计学差异 (*P*<0.05)。说明年龄越大, 病程越长, 发生严重肝脏病变的风险越高, 再次验证了年龄是 CHB 患者进展为肝纤维化或肝硬化的独立危险因素^[6-7]。

我国慢性乙型肝炎防治指南积极推荐年龄大于 40 岁的 CHB 患者要尽早评估肝组织病理学情况, 确定抗病毒治疗时机。但与指南规定略有不同, 本研究显示达到 G2 或 S2 治疗标准的患者平均年龄在 37 岁左右, 分析原因可能是受样本量偏小的影响。目前多数研究认为 CHB 的发病机制是免疫损伤而不是 HBV 对肝细胞的直接细胞毒作用, 血清 HBV-DNA 水平、HBeAg 状态与肝组织病理改变无关^[8-10]。而本研究亦同样显示, 不同炎症分级、纤维化分期 HBV-DNA 水平、HBeAg 状态比较无统计学差异, 提示不论 HBV-DNA 水平高低, HBeAg 阳性与否, 均有可能发生明显的肝组织病理学改变。综上所述, 对于病程中仅表现 ALT 轻度升高的 CHB 患者, 肝脏组织病理学依据仍然是评估其是否需抗病毒治疗的有力依据, 此类患者应及时进行肝组织活检明确病情, 以免延误治疗时机。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学分会, 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(1): 1-12.
- [2] Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009[J]. Hepatology, 2009, 50(3): 661-662.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B[J]. Journal of Hepatology, 2009, 50: 227-242.
- [4] 庄辉. 2012 年版欧洲肝病学会慢性乙型肝炎病毒感染管理临床应用指南更新要点[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(6): 427-429.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [6] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. JAMA, 2006, 295(1): 65-73.
- [7] Yang HI, Lee MH, Liu J, et al. Risk calculators for hepatocellular carcinoma in patients affected with chronic hepatitis B in Asia[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(20): 6244-6251.
- [8] 罗国庆, 王康敏, 蔡亚君, 等. HBeAg 阴性乙型肝炎病毒携带者血清 HBV-DNA 水平与肝纤维化指标相关性研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(5): 317-318.

- [9] 姚仑, 张顺英. 172例慢性乙型肝炎患者肝脏病理与血清HBVDNA水平的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(6): 342-345.
- [10] 应若素, 杨湛, 陈燕宇, 等. 丙氨酸氨基转移酶水平正常与轻度升高慢性HBV感染者的肝脏病理学特征比较[J]. 中华肝病杂志, 2012, 20(8): 585-588.
- (收稿日期: 2014-07-14)
(本文编辑: 马超)

刘健, 张蓓蓓, 周耀勇. ALT轻度升高的慢性乙型肝炎患者肝脏组织病理学特征分析[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(17): 3094-3097.

