

## 79例ALT正常慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者的肝脏病理特点及其影响因素

李知玉 何清 敖飞健 唐奇远 黄珊 唐蔚 张斌 梁艳华

**【摘要】 目的** 了解ALT正常的慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者的肝脏病理特征及相关影响因素。**方法** 分析79例血清ALT正常且HBsAg阳性合并脂肪肝患者的肝组织病理情况,分析其损害程度与年龄、HBeAg状态、HBV DNA载量及脂肪肝程度的相关性。**结果** 79例患者中无或轻度组织学改变(G0~G1或S0~S1)者35例(44.3%),有显著组织学改变( $\geq$ G2或 $\geq$ S2)者44例(55.7%)。年龄 $\geq$ 40岁、HBeAg阴性、低病毒载量患者的组织学改变较重, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ,而轻度与中重度脂肪肝患者的肝脏病理改变无统计学差异。**结论** ALT正常的慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者可能存在较大比例的肝组织损害,其肝组织损害程度与年龄、HBeAg状态及HBV DNA载量有关,而与脂肪肝程度无显著相关性。

**【关键词】** 肝炎,乙型,慢性;脂肪肝,非酒精性;肝脏病理学

**Pathological characteristics and influencing factors of 79 patients of chronic hepatitis B with nonalcoholic fatty liver disease and normal serum ALT** Li Zhi-yu, HE Qing, AO Fei-jian, TANG Qi-yuan, HUANG Shan, TANG Wei, ZHANG Bin, LI-ANG Yan-hua. The Third People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518112, China  
Corresponding author: HE Qing, Email: heqingjoe@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the pathological characteristics and its influencing factors of chronic hepatitis B patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and normal serum ALT. **Methods** The histological characteristics of 79 patients with HBsAg seropositive and normal serum ALT and NAFLD were detected, and the relationships between pathological changes and age, HBeAg stage, HBV DNA level and the degree of fatty change were analyzed. **Results** Total of 44.3% patients occurred mild pathological changes, 55.7% occurred significant histological changes. Serious pathological changes often occurred in patients with older age ( $\geq 40$  years old), HBeAg seronegative and lower viral load ( $P < 0.05$  or  $0.01$ ), while there was no statistical difference between pathological changes and the degree of fatty changes.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2011.04.011

基金项目:深圳市科技计划项目(201003135)

作者单位:518112 深圳,深圳市第三人民医院

通讯作者:何清,Email:heqingjoe@163.com

**Conclusions** Significant pathological change is common in patients of chronic hepatitis B with NAFLD and normal serum ALT. The degree of pathological changes are correlated to age, HBeAg status and serum level of HBV DNA, but not correlated to the degree of fatty change.

**【Key words】** Hepatitis B, chronic; Fatty liver disease, nonalcoholic; Hepatic pathology

近年来,随着居民生活水平普遍提高,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率呈明显上升趋势,已成为仅次于病毒性肝炎的第二大慢性肝病<sup>[1]</sup>。慢性乙型肝炎是我国常见疾病之一,其与脂肪肝重叠存在的情况在临床上并不少见。早期文献报道约 27%~51% 的慢性乙型肝炎患者存在肝细胞脂肪变<sup>[2,3]</sup>。病理学检查是诊断慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝的最准确、最权威的标准。现将 2002~2010 年本院收治住院的、经肝组织活检证实的慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝的患者,对其病理特点进行归纳并对其相关影响因素进行分析,报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2002 年 5 月至 2010 年 10 月,本院住院经皮肝组织活检的 ALT 正常的慢性乙型肝炎病毒感染合并脂肪肝者 79 例,所有患者符合以下入选标准:(1) HBsAg 阳性持续 6 个月以上;(2) 肝组织活检证实存在脂肪肝;(3) 排除 HIV、HCV、HDV 和 HEV 等其他病毒感染及自身免疫性肝病;(4) 6 个月内未服用过保肝、降酶药物,检测 ALT 均正常。

### 二、研究方法及实验室检测

1. 研究方法:所有患者住院后常规检测血常规、凝血酶原时间以及肝脏活检超声定位,采用美国产 BARD 肝组织切割枪,用 18 G 肝穿刺针,所有标本立即置于 10% 甲醛固定后,常规石蜡包埋,连续切片,行苏木精-伊红(HE)染色和网状纤维染色,高倍光学显微镜观察。每份标本的肝组织块长度均在 10 mm 以上,内含 2 个以上汇管区,肝脏组织病理学诊断标准参照 2000 年病毒性肝炎防治方案中的慢性肝炎病理分级、分期标准,将炎症活动度(G)划分为 0~4 级,纤维化程度(S)划分为 0~4 期<sup>[4]</sup>。参照文献将肝细胞脂肪变性分为 4 度(F)<sup>[5]</sup>,由富有经验的病理科医生作出评分。

2. 实验室检测:血清 ALT、AST 用美国 Beckman 公司自动生物化学仪 LX20 检测,其正常上限(ULN)分别是 45 U/L 和 45 U/L。血清乙型肝炎病毒表面标志物,包括 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb IgM 和 HBcAb IgG,用美国 Abbott 试剂盒检测;HBV DNA 用 Real time-PCR 定量检测法测定,其检测下限是  $5.0 \times 10^2$  拷贝/ml。

### 三、统计学处理

采用 SPSS 11.0 软件进行统计学处理,计数资料采用 $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、性别及年龄分布

79 例感染者中男性 76 例 (96.2%), 女性 3 例 (3.8%)。年龄 22 ~ 59 (39.00 ± 7.74) 岁,其中 < 40 岁者共 42 例 (53.2%), ≥40 岁者共 37 例 (46.8%)。

### 二、病理结果分析

1. 肝脏炎症坏死分级:无或极轻度炎症(G0 ~ G0+) 12 例 (15.2%), 轻度炎症(G1- ~ G1+) 61 例 (77.2%), 中重度炎症(≥G2) 共 6 例 (7.6%)。

2. 肝纤维化分期:无或极轻度纤维化(S0 ~ S0+) 2 例 (2.5%), 轻度纤维化(S1- ~ S1+) 34 例 (43%), 中重度纤维化(≥S2) 43 例 (54.4%), 其中 S4 者 1 例 (1.3%)。

3. 肝组织学改变程度:无及轻度组织学改变(G0 ~ G1 或 S0 ~ S1) 35 例 (44.3%), 显著组织学改变(G ≥ G2 或 S ≥ S2) 44 例 (55.7%)。

### 三、肝脏组织学改变程度的影响因素

1. 年龄对肝脏组织学改变程度的影响:按年龄水平划为 < 40 岁和 ≥40 岁两组,各年龄段患者发生肝脏显著组织学改变者分别为 17 例 (40.5%)、27 例 (73%)。年龄 ≥40 岁的患者发生肝脏显著组织学改变者的比例明显增高,差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.42, P < 0.01$ )。

2. HBeAg 状态对肝脏组织学改变程度的影响:HBeAg 阳性和阴性两组患者发生显著组织学改变者分别为 6 例 (26%) 和 38 例 (67.9%), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.53, P < 0.01$ )。

3. 病毒载量对肝脏组织学改变程度的影响:按病毒载量高低划分为低病毒载量(LVL, ≤5 log<sub>10</sub>拷贝/ml) 和高病毒载量亚组(HVL, > 5 log<sub>10</sub>拷贝/ml)。LVL 和 HVL 两组发生显著组织学改变者分别为 34 例 (65.4%) 和 10 例 (37%), 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 5.79, P = 0.016$ )。

4. 脂肪肝程度对肝组织学改变程度的影响:按病理学提示,脂肪肝分度分为 < F2 及 ≥F2 两组,其发生肝脏显著组织学改变分别为 39 例 (58.2%) 及 5 例 (41.7%), 差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.13, P = 0.29$ )。

## 讨 论

乙型肝炎病毒 (HBV) 感染是一个严重的公共卫生问题。全球约 20 亿人被证实有 HBV 感染,其中 3.5 亿人为 HBV 慢性感染,每年约 100 万患者死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝癌 (HCC)<sup>[6]</sup>。处于免疫耐受期的慢性 HBV 感染者,虽然 ALT 长期正常,其肝脏病理可能已经存在损害是临床长期

关注的问题。目前有研究证实,ALT 正常的慢性 HBV 感染者的肝组织可无改变,也可出现由轻微病变至肝硬化的系列慢性肝病谱<sup>[7]</sup>。

近年来 NAFLD 发病率逐年增加,导致肝脏脂肪变与慢性乙型肝炎在同一个人体中合并存在的病例明显增多,两者相关性的研究受到越来越多的重视。Altıparmak 等<sup>[8]</sup>对 164 例慢性乙型肝炎患者进行肝组织活检发现 64 例(39%)有肝细胞脂肪变。施军平等<sup>[9]</sup>对 2553 例慢性乙型肝炎患者(轻度 1721 例,中度 607 例,重度 225 例)进行肝组织活检,发现 378 例(14.81%)伴有肝细胞脂肪变。

对于慢性乙型肝炎重叠脂肪肝患者,肝细胞脂肪变对慢性乙型肝炎肝纤维化是否有影响及是否对肝病进展有协同作用,目前观点尚不一致。施军平等<sup>[10]</sup>报道 NAFLD 对慢性乙型肝炎的进展有协同作用,但 Altıparmak<sup>[8]</sup>等及 Thomopoulos 等<sup>[11]</sup>研究显示非酒精性脂肪肝并不影响慢性乙型肝炎疾病进展。本研究对 79 例肝功能正常的慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者行肝组织活检,结果发现肝脏中重度纤维化( $\geq S2$ )者占 54.4% (43/79)。而李嘉等<sup>[12]</sup>报道肝功能正常的慢性 HBV 感染者,经肝组织活检证实仅有 14.08% (10/71)的患者肝纤维化较重( $S2 \sim S3$ );江军等<sup>[13]</sup>报道 100 例肝功能正常的慢性 HBV 感染者中 26% (26/100)出现 2 度以上肝纤维化。本研究对慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者的肝组织病理研究发现,发生中重度纤维化的比例显著高于李嘉及江军等的报道,提示慢性乙型肝炎合并脂肪肝可能是加重患者纤维化的因素之一。同时发现,轻度及中度以上脂肪肝患者的肝组织学改变无差异,提示脂肪肝的程度与肝组织病理改变程度似乎无明显关系。因目前尚无相关文献报道,故结论尚需进一步证实。

美国肝脏病学会最新修订慢性乙型肝炎治疗规范时提出,肝功能正常的慢性 HBV 感染者,年龄大于 40 岁人群中 12% ~ 43% 存在  $S2$  以上纤维化<sup>[14]</sup>。本研究发现,年龄是影响慢性 HBV 感染合并脂肪肝患者肝脏病理改变的重要因素,年龄  $\geq 40$  岁的患者肝脏显著组织学改变的比例高达 73% (27/37),显著高于年龄小于 40 岁者(40.5%)。这也与美国肝脏病学会提出的年龄大于 40 岁是 ALT 正常的慢性 HBV 感染者肝组织学明显改变的独立预测因素相一致。

本研究通过对 79 例慢性 HBV 感染合并脂肪肝患者病理严重程度的影响因素研究还发现,HBeAg 阴性患者发生严重病理改变的比例明显高于 HBeAg 阳性组,差异有统计学意义。同时也发现低 HBV 载量组患者肝组织病变程度重于高病毒载量组,这与张光曙等<sup>[15]</sup>及黄俊华等<sup>[16]</sup>报道的 HBV DNA 阳性患者肝组织炎症及纤维化改变程度均显著重于 HBV DNA 阴性者不一致。但本研究对 HBV DNA 阴性组患者的资料进一步分析发现,年龄  $\geq 40$  岁组患者 HBeAg 阳性率及高 HBV 载量率均显著降低,提示随着年龄的增长,免疫耐受逐渐被打破,免疫清除逐渐起主导作用,最终导致肝组织损伤与病毒载量下降及 HBeAg 血清学转换同步发生。

综上所述,对于年龄  $\geq 40$  岁的慢性乙型肝炎合并脂肪肝的患者,即使 ALT 正常、HBeAg 阴性、低 HBV DNA 载量,仍有相当比例的患者存在明显组织学改变。

故积极对该类患者行肝组织活检术,了解肝脏损害情况并进行积极干预,可能对延缓肝纤维化进程,改善患者长期预后积极作用。因本研究样本量较少且缺少与同期慢性 HBV 感染者的病理对照,结论尚需进一步研究证实。

### 参 考 文 献

- 1 徐成润,张闽峰,郑瑞丹,等. 4200例肝脏活检组织病理与临床分析. 肝脏,2008,13(2):115-117.
- 2 Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. Gastroenterology,1993,104(3):595-603.
- 3 Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. Gastroenterology, 1993,105(6):1824-1833.
- 4 郑树森. 肝脏移植. 1版. 北京:人民卫生出版社,2001:558-565.
- 5 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝脏病杂志,2006,14(3):161-163.
- 6 中华医学会肝病分会及中华医学会感染病学分会联合制订. 慢性乙型肝炎防治指南. 中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-891.
- 7 骆抗先. 乙型肝炎基础和临床. 2版. 北京:人民卫生出版社,2001:318-319.
- 8 Altıparmak E, Koklu S, Yalınkılıç M, et al. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. World J Gastroenterol, 2005,11(20):3056-3059.
- 9 施军平,范建高. 肝细胞脂肪变与乙型肝炎相关性研究进展. 国际消化病杂志,2008,28(2):100-105.
- 10 施军平,过建春,刘雁,等. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病75例临床和病理分析. 临床医学,2006,26(11):426.
- 11 Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, et al. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol,2006,18(3):233-237.
- 12 李嘉,游绍莉,邢汉前,等. 71例血清ALT正常的慢性HBV感染者临床与肝脏病理特征. 传染病信息,2007,20(2):100-102.
- 13 江军,范平,陈仕祥,等. 100例丙氨酸氨基转移酶正常的慢性乙型肝炎病毒感染者的肝组织病理研究. 临床肝胆病杂志,2009,25(3):180-181.
- 14 Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. Treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol,2004,2(2):87-106.
- 15 张光曙,甘天福,丁明权,等. 慢性乙型肝炎病毒标志与肝脏病理关系的观察. 泰山卫生,1999,23(4):8-11.
- 16 黄俊华,游晶,陈红英,等. ALT正常的HBV慢性携带者肝组织病理结果分析. 临床肝胆病杂志,2007,23(1):6-8.

(收稿日期:2011-07-02)

(本文编辑:孙荣华)

李知玉,何清,敖飞健,等. 79例ALT正常慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者的肝脏病理特点及其影响因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(4):465-469.