

· 临床论著 ·

# 肝功能正常或轻度异常的慢性 HBV 感染者 肝组织病理改变分析

张娜 赵莹莹 欧蔚妮 王笑梅 段英 程丹颖 李贲 罗爽 邢卉春 王凤水 王鹏 王琦 成军

**【摘要】目的** 对 ALT 正常或轻度异常尤其年龄偏大, 有 HBV 感染家族史的患者行肝组织活检, 了解该部分患者肝组织学特征及其肝脏炎症及纤维化程度, 以便实时地给患者进行抗病毒治疗提供理论依据。**方法** 选择首都医科大学附属北京地坛医院 2005 至 2010 年住院行肝组织活检的慢性 HBV 感染者, 入组者符合慢性乙型肝炎诊断标准, 排除合并其他病毒感染及其他肝病、严重心肺疾病等。采集患者基本信息包括性别、年龄、乙型肝炎家族史、饮酒史及用药史。肝组织学穿刺术前需检查血常规、凝血酶原活动度、肝功能、HBV DNA、腹部彩色多普勒超声; 常规肝组织活检, 结果用肝脏炎症分级(G0~G4)及纤维化分期(S0~S4)表示。以肝组织炎症分级分成轻度炎症(G0~G1)和明显炎症(G2~G4), 以肝组织纤维化分期分成轻度纤维化(S0~S1)和明显纤维化(S2~S4)。**结果** 符合入组条件的患者共 229 例, 其中男性 160 例, 女性 69 例; ALT 持续正常者(PNAL)104 例, ALT 轻度异常组 125 例。全部入组患者肝病理学分析显示: 肝脏炎症分级 $\geq$ G2 期者占 45.42%; 肝脏纤维化分期 $\geq$ S2 期者占 35.38%。随 ALT 水平的升高, 患者的肝脏炎症分级与纤维化分期增高, 148 例未接受抗病毒治疗的慢性 HBV 感染者在 2~5 年随访中, 29.7%(44/148)患者 ALT 水平波动在 40~50 U/L, 70.3%(104/148)的患者 ALT 水平、HBV DNA 水平均无显著波动( $P > 0.05$ ); 3 例(2.1%)患者发生 HBeAg 血清学转换, 分别发生在 27 岁、31 岁和 19 岁时。**结论** ALT 正常或轻度异常者中有相当一部分患者存在明显的肝脏炎症及纤维化; 即使肝组织活检炎症、纤维化较轻, 也有相当一部分患者在 2~5 年内会出现肝病进展, 需引起注意。

**【关键词】** 肝炎, 乙型, 慢性; 丙氨酸氨基转移酶; 肝组织; 病理变化

**Analysis on the liver histology of 229 chronic hepatitis B patients with normal or slightly elevated alanine aminotransferase level** ZHANG Na, ZHAO Yingying, OU Weini, WANG Xiaomei, DUAN Ying, CHENG Danying, LI Ben, LUO Shuang, XING Huchun, WANG Fengshui, WANG Peng, WANG Qi, CHENG Jun. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: XING Huichun, Email: hchxing@sohu.com; CHENG Jun, Email: chengjdt@ccmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To investigate the liver histological features and the relative influencing factors of the chronic hepatitis B (CHB) patients with persistently normal or slightly elevated alanine aminotransferase (ALT) level, all of the patients recruited accepted liver biopsy with a normal or mild evaluation of ALT, especially those who were older or had a family history of hepatocellular carcinoma. And to investigate whether the biopsy feature could supply theoretical foundation for antiviral therapy. **Methods** Total of 229 CHB patients from 2005 to 2010, who accepted liver biopsy in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were enrolled. The subjects met the diagnostic criteria (chronic hepatitis guideline) and exclusion criteria. All study participants were only infected with HBV, excluding viral hepatitis, severe cardiovascular diseases, etc, whose ALT level less was than  $2 \times$  ULN. The related influencing factors were analyzed, retrospectively. Clinical data, such as gender, age, family history, history of alcohol and drug abuse history of the inpatients were collected, respectively. **Results** There were 160 male and 69 female

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.004

基金项目: 国家科技重大专项 (No. 2008ZX10002004; No. 2011L02386)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心

通讯作者: 邢卉春, Email: hchxing@sohu.com; 成军, Email: chengjdt@ccmu.edu.cn

patients. The percentage of whom with persistent normal (PNAL) ALT level was 45.41% (104/229), and mild ALT evaluating was 54.59% (125/229). Liver biopsy histologic analysis showed the percentage of liver inflammation and fibrosis  $\geq$  G2 grade,  $\geq$  S2 stage were 45.42% and 35.38%, respectively; accompanied by the rising ALT, the degree of the liver inflammation and fibrosis were getting higher. After a 5-year follow-up, there were 148 patients with HBV infection, who never accepted antiviral therapy, had a mild rise of ALT level (40-50 U/L) with 29.7% (44/149), while 70.3% (104/148) patients had no change of ALT or HBV load ( $P > 0.05$ ), and there were 3 (2.1%) patients with HBeAg seroconversion, happened at the age of 27, 31 and 19. **Conclusions** Some of the patients with normal or slightly elevated ALT may have severe liver inflammation and fibrosis. Although whose liver inflammation and fibrosis was slight abnormal, many of them would had progress in liver diseases, what should be paid attention to.

**【Key words】** Chronic hepatitis B (CHB); Alanine aminotransferase (ALT); Liver biopsy; Histologic analysis

丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平是反映肝细胞损伤的重要指标<sup>[1]</sup>, 通常认为 ALT 正常、HBV DNA 水平低的慢性 HBV 感染者肝细胞损伤轻或无损伤, 但临床上存在 ALT 持续正常者或 HBV DNA 水平较低却已发展为肝硬化的患者<sup>[2]</sup>。为此, 本研究对 ALT 正常或轻度异常尤其年龄偏大, 有 HBV 感染家族史的患者行肝组织活检<sup>[3-6]</sup>, 了解该部分患者肝组织学特征及其肝脏炎症及纤维化程度, 以期临床实时地给患者进行抗病毒治疗提供理论依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取首都医科大学附属北京地坛医院 2005 至 2010 年住院行肝组织活检的慢性 HBV 感染者, 并符合下列入选及排除标准。

1. 入选标准: HBsAg 阳性持续 6 个月以上; ALT  $< 2 \times$  ULN 持续 6 个月以上, 未使用任何保肝降酶药; HBeAg (+/-), HBV DNA  $> 10^2$  拷贝/ml; 既往未接受任何抗病毒治疗[包括干扰素和核苷(酸)类似物]; 已自愿接受或同意肝组织活检者。

2. 排除标准: 重叠甲型、丙型、丁型和戊型肝炎病毒感染; 合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染; 合并其他慢性肝病, 如酒精性肝病, 药物性肝病, 自身免疫性肝病, 脂肪肝等。按入组时 ALT 水平将所有患者分成 ALT 持续正常组 (persistent normal ALT level, PNAL) 和 ALT 轻度异常组。

### 二、资料采集

采集患者基本信息包括性别、年龄、乙型肝炎、家族史、饮酒史及用药史。肝组织学穿刺术前

需常规检查血常规、凝血酶原活动度; 此外还检查肝功能、HBV DNA、腹部彩色多普勒超声。所有患者的血液、生化、病毒学指标 (包括 HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 和 HBV DNA) 均采集自肝组织活检前后 1 周内, 由本院检验科统一检测。

### 三、肝脏组织学病理检查

超声定位引导下, 运用 18G 巴德活检针行经皮肝脏穿刺活组织检查术 (1 秒法), 10% 中性福尔马林固定, 石蜡包埋、分别用 HE、Masson 及网状纤维染色, 由本院病理科两名病理学专家独立阅片, 诊断标准按照我国 2005 年病毒性肝炎防治方案, 根据肝组织小叶内、汇管区及其周围炎症情况将肝脏炎症程度分为 5 级 (G0 ~ G4), 根据肝组织内纤维组织增生状况将肝纤维化程度分为 5 期 (S0 ~ S4)。以肝组织炎症分级分成轻度炎症 (G0 ~ G1) 和明显炎症 (G2 ~ G4), 以肝组织纤维化分期分成轻度纤维化 (S0 ~ S1) 和明显纤维化 (S2 ~ S4)。

### 四、统计学处理

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。正态分布数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组均数比较采用  $t$  检验, 多组均数比较采用单因素方差分析。两组之间比较采 Mann-Whitney U 检验, 多组之间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。两样本率用  $\chi^2$  检验及 Fisher 精确概率法, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、研究对象的基本特征

符合入组条件的患者共 229 例, 其中男性 160 例, 女性 69 例; PNAL 患者 104 例, ALT 轻度异

常组 125 例。PNAL 定义为入组前至少 1 年内连续 3 次以上且每次间隔 2 个月以上检测血清 ALT 均在正常范围，且半年内未用过保肝药物。两组间性别构成、饮酒史、家族史、年龄、HBeAg 和 HBV DNA 等指标差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )，见表 1。

### 二、肝组织炎症及纤维化程度

入组患者肝病理学分析显示：肝脏炎症分级  $\geq G2$  期者占 45.42%；肝脏纤维化分期  $\geq S2$  期者占 35.38%。提示 ALT 正常或轻度异常者中有相当一部分患者存在明显的肝脏炎症及纤维化，见表 2 ~ 3。

### 三、ALT 水平对肝组织学的影响

根据 ALT 水平将研究对象分为  $\leq 0.5 \times ULN$  组 (23 例)， $0.51 \times ULN \sim 1.0 \times ULN$  组 (82 例)， $1.01 \times ULN \sim 2 \times ULN$  组 (125 例)。发现随着 ALT 水平的上升，各亚组  $G \leq 1$ ， $S \leq 1$  的患者逐步减少， $G \geq 2$ ， $S \geq 2$  的患者比例不同程度的随

ALT 水平的上升而增加，3 个亚组间肝脏的炎症分级与纤维化分期构成比差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 12.314$ ， $P = 0.006$ )，见图 1 ~ 2。

### 四、未接受抗病毒治疗患者的随访

148 例未接受抗病毒治疗的慢性 HBV 感染者在 2 ~ 5 年随访中有 29.7% (44/148) ALT 水平波动在 40 ~ 50 U/L，有 70.3% (104/148) 患者的 ALT 水平和 HBV DNA 水平均未出现显著波动 ( $\chi^2 = 3.925$ ， $P = 0.270$ )；3 例 (2.1%) 患者发生 HBeAg 血清学转换，分别发生在 27 岁、31 岁和 19 岁时。

## 讨 论

CHB 是进展性疾病，患者常随着患病时间的延长而由慢性肝炎进展为肝脏纤维化、肝硬化，并伴随一系列严重并发症，如脾大、腹水、门脉高压症和肝细胞癌等，其根本原因在于 HBV 的持续复制。

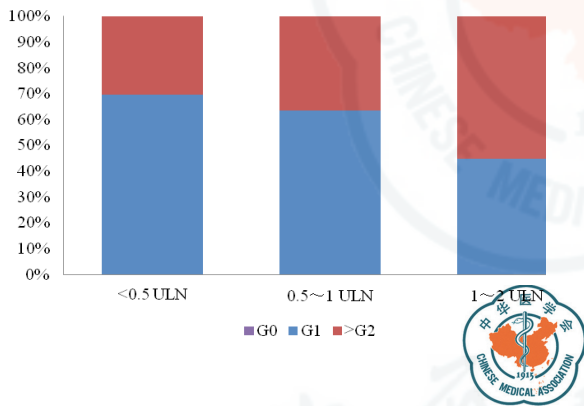


图 1 不同 ALT 水平时肝组织炎症程度构成图

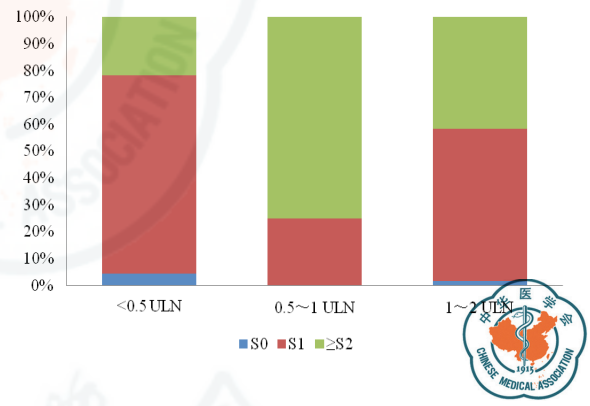


图 2 不同 ALT 水平时肝组织纤维化程度构成图

表 1 本研究入组患者的一般特征

指标	PNAL 组	ALT 异常组	合计	$\chi^2$	$P$
例数	104	125	229		
性别 [例 (%)]					
男性	72 (69.2)	94 (75.2)	159 (69.4)	1.628	0.218
女性	32 (30.8)	31 (24.8)	70 (30.6)		
乙型肝炎家族史 [例 (%)]	33 (31.7)	51 (40.8)	141 (61.4)	0.975	0.524
HBeAg [例 (%)]				0.335	0.563
阳性	92 (53.5)	80 (46.5)	172 (75.1)		
阴性	33 (57.9)	24 (42.1)	57 (24.9)		
HBV DNA [例 (%)]				0.137	0.752
$10^3 \sim 10^4$ 拷贝/ml	20 (55.5)	16 (44.5)	36 (15.7)		
$10^4 \sim 10^5$ 拷贝/ml	10 (35.7)	18 (64.3)	28 (12.2)		
$10^5 \sim 10^6$ 拷贝/ml	14 (42.4)	19 (57.6)	33 (14.4)		
$> 10^6$ 拷贝/ml	60 (45.5)	72 (54.5)	132 (57.6)		
年龄 (例)				0.873	0.370
< 30 岁	47 (51.1)	45 (48.9)	92 (40.2)		
30 ~ 39 岁	33 (51.8)	52 (61.2)	85 (37.1)		
$\geq 40$ 岁	24 (46.2)	28 (53.8)	52 (22.7)		
组织长度 (cm, $\bar{x} \pm s$ )	1.0 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.5	0.573	0.091
汇管区数 (个, $\bar{x} \pm s$ )	6.9 $\pm$ 3.2	6.9 $\pm$ 4.1	6.9 $\pm$ 3.2	0.878	0.235

表2 肝组织炎症程度分析 [例 (%)]

组别 (按 ALT 分)	炎症分级		
	G0	G1	G2 及 G2 以上
$\leq 0.5 \times \text{ULN}$	0 (0.0)	16 (69.6)	7 (30.4)
$0.51 \times \text{ULN} \sim 1 \times \text{ULN}$	0 (0.0)	52 (63.4)	30 (36.6)
$1.01 \times \text{ULN} \sim 2 \times \text{ULN}$	0 (0.0)	56 (44.8)	69 (55.2)

表3 肝组织纤维化程度分析 [例 (%)]

组别 (按 ALT 分)	纤维化分期		
	S0	S1	S2 及 S2 以上
$\leq 0.5 \times \text{ULN}$	1 (0.3)	17 (73.9)	5 (21.8)
$0.51 \times \text{ULN} \sim 1 \times \text{ULN}$	0 (0.0)	58 (70.7)	24 (29.3)
$1.01 \times \text{ULN} \sim 2 \times \text{ULN}$	2 (1.6)	71 (56.8)	52 (41.6)

Iloeje 等<sup>[1-2]</sup>在 REVEAL 研究中发现 HBV 感染相关的肝硬化进展与 HBV DNA 水平呈正相关, HBV DNA 水平越高的 HBV 感染者, 其进展为肝硬化的风险越大, 且 HBV DNA 水平对 HBV 相关的肝硬化进展的影响不受 HBeAg 和 ALT 水平的影响。同时, 有研究表明, 经抗病毒治疗后, CHB 患者肝脏硬度值下降<sup>[7]</sup>。因此, 抗病毒治疗已成为目前治疗乙型肝炎及其相关并发症的关键。目前, 多个慢性乙型肝炎防治指南均将  $\text{ALT} \geq 2 \times \text{ULN}$  作为抗病毒治疗指征之一<sup>[3-6]</sup>。但事实上, 多数患者虽然 ALT 正常或轻度异常, 但肝组织炎症和(或)纤维化已经发展到一定程度<sup>[8]</sup>, 亦需要抗病毒治疗, 这也是各指南对年龄偏大或有其他肝病进展迹象患者建议肝组织活检的重要理由之一。

本研究结果显示, ALT 持续正常或轻度异常的慢性 HBV 感染者, 肝脏炎症分级  $\geq \text{G2}$  者占 45.42%; 肝脏纤维化分期  $\geq \text{S2}$  者占 35.38%。Alam 等<sup>[9]</sup>通过对 499 例慢性 HBV 感染者肝组织特征进行分析后, 发现 ALT 与肝脏纤维化及炎性活动正相关, 与本研究结果相近。另外, 杨兴祥等<sup>[4]</sup>对  $\text{ALT} < 2 \times \text{ULN}$  的 CHB 患者的肝组织学改变进行研究, 发现 228 例患者中有 56.4% 的  $\text{ALT} < 2 \times \text{ULN}$  的患者肝脏炎症  $\geq \text{G2}$ ; 与之类似, 杨兴祥等<sup>[10]</sup>研究发现 211 例 CHB 患者中, 即使 ALT 水平正常的, 也存在明显的肝组织学异常。Göbel 等<sup>[11]</sup>研究发现, 在欧洲地区, ALT 水平正常的慢性 HBV 感染者通常有较明显的肝脏纤维化甚至肝硬化迹象。以上研究结果均提示, ALT 正常或轻度异常者中有相当一部分患者存在明显的肝脏炎症及纤维化, 需引起注意。

本研究选取了 229 例 ALT 正常或轻度异常的慢性 HBV 感染者, 对其年龄、性别、HBV 家族史、ALT 水平、HBeAg 状态及 HBV DNA 水平进行分析, 研究表明, 肝脏组织炎症活动同年龄、ALT 水

平和 HBV DNA 有密切相关, 而与 HBeAg 状态无关; 肝脏纤维化程度与年龄、ALT 水平、HBV DNA 及 HBeAg 状态密切相关。既往研究表明, CHB 患者血清 HBV DNA 水平是疾病进展的独立的重要因素<sup>[12-13]</sup>, 对肝组织活检提示暂时无需抗病毒治疗的患者进行 2~5 年随访, 发现 29.7% 的患者 ALT 水平波动在 40~50 U/L。因此, 即使肝组织学检查暂时不需要抗病毒治疗, 也不能忽视其随访, 需密切检测肝功能的动态变化, 必要时再行肝组织活检或无创肝纤维化诊断, 监测疾病的进展<sup>[14-15]</sup>, 以便于在肝脏炎症活动时及时抗病毒治疗, 延缓疾病进展, 改善 CHB 患者的生存质量。

#### 参考文献

- 1 陆传统, 高国生. 慢性乙型肝炎病毒感染者肝脏病理与临床特征研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(3): 214-216.
- 2 赵登蕴, 覃亚勤, 唐杏明, 等. 194例慢性乙型肝炎病理及其与血清 HBV DNA、HBeAg、ALT 关系的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2007, 21(1): 35-37.
- 3 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 2010 年版更新版[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(1): 50-60.
- 4 European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(2): 399-420.
- 5 Chang TT. APASL 2012 HBV Guideline[S]. Hepatology Int, 2012.
- 6 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology, 2009, 50(3): 661-662.
- 7 Fung J, Lai CL, Cheng C, et al. Mild-to-moderate elevation of alanine aminotransferase increases liver stiffness measurement by transient elastography in patients with chronic hepatitis B[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(3): 492-496.
- 8 耿晓霞, 林健梅, 杨兴祥, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者和 ALT 轻度升高慢性乙型肝炎患者的肝脏病理及临床特征[J]. 中华肝病杂志, 2009, 17(10): 735-739.
- 9 Alam S, Ahmad N, Mustafa G, et al. Evaluation of normal or minimally elevated alanine transaminase, age and DNA level in predicting liver histological changes in chronic hepatitis B[J]. Liver Int, 2011, 31(6): 824-

- 830.
- 10 杨兴祥, 江南, 黄仁刚, 等. 慢性乙型肝炎丙氨酸转氨酶低于2倍正常上限者的肝组织学改变[J]. 中华消化杂志, 2011, 9(9): 594-597.
- 11 Göbel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol*, 2011, 83(6): 968-973.
- 12 Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH, et al. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): S72-S84.
- 13 刘顺庆, 朱晓骏, 孙兴华, 等. ALT轻度升高的HBsAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织病理学特点[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(5): 348-352.
- 14 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]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(8): 585-588.
- 15 Seto WK, Lai CL, Ip PPC, et al. A large population histology study showing the lack of association between ALT elevation and significant fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32622: 1-7

(收稿日期: 2013-06-06)

(本文编辑: 孙荣华)

张娜, 赵莹莹, 欧蔚妮, 等. 肝功能正常或轻度异常的慢性HBV感染者肝组织病理改变分析 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 17-21.

