

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (Volume 11 Number 6)



6/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®,
Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®
Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/
Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子
1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/
Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告:
世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

述 评	689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海
病毒性肝炎	693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡 697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和 701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安 705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 IP_3 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰
肝 癌	708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静 712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超 716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维
基础 研究	719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉 723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新 726 肝硬化不同病期 ET-1,NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才 733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖 737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真 741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建威,华积德 745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明 749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿 753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强
临床 研究	756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇
焦 点 论 坛	760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和 762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴 766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和 768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和 772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为 775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和 776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和 780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云 783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰 785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林 787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪 789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬 791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤 795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和
文 献 综 述	799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆 803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和 806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴 810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴

文献综述	815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰 831 老年人消化道急症 黄纯炽
研究快报	834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹 836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆 838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉
临床经验	841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩 842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿 851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群 853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛 855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 α 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晓功,施宝民,穆庆岭,吴泰璜 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松 865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭 867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华 870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠 871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强
病例报告	840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳
编委来信	707 711 江学良
投稿细则	附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则
封面故事	730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名

(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-06-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 张建中
排版 李少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目录数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

- Paediatr* 2001;21:77-80
- 6 Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Davutoglu M, Yagci RV, Haspolat K. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone. *Pediatr Int* 2002;44:517-521
 - 7 Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol* 2002 ;97:1618-1628
 - 8 Has R, Yuksel A, Topuz S. Hepatitis B infection in pregnancy: is it really not harmful to the fetus? *Prenat Diagn* 2001;21:701-702
 - 9 Tomasiewicz K, Modrzewska R, Krawczuk G, Lyczak A. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection and pregnancy: a case report. *Int J Infect Dis* 2001;5:115-116
 - 10 Berger A, Preiser W. Viral genome quantification as a tool for improving patient management: the example of HIV, HBV, HCV and CMV. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:713-721
 - 11 Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Briggs M, McNally T, Kelly GE, Tedder RS, Weller IV. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11:597-606
 - 12 Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL. Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926
 - 13 Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Thiebaut R, Ramanampamonjy R, Lacoste D, Bernard N, Malvy D, Bonarek M, Djossou F, Beylot J, Dabis F, Morlat P. A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice: French aquitaine cohort, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:1231-1237

病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值

郎振为

郎振为, 北京佑安医院病理科 北京市 100054
项目负责人: 郎振为, 100054, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 北京佑安医院病理科. langzw@21n.com
电话: 010-63055864 传真: 010-63293371
收稿日期: 2002-12-10 接受日期: 2002-12-20

郎振为. 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值. 世界华人消化杂志 2003;11(6):772-774

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/772.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒是一种嗜肝病毒, 感染肝组织后, 常使肝脏出现一定的病理变化, 通过对活体或尸解肝组织病理检查, 可以对病变的器官或组织直观地观察形态和结构的改变、了解病变的发展阶段及其趋势, 分析判断机体的抗病毒机能状态, 是明确诊断、判断炎症活动度、纤维化程度以及药物疗效的金标准。此外, 采用分子病理学的检测技术还可以对肝组织中的乙肝病毒的抗原或核酸进行原位检测, 以验证或确定 HBV 的感染及病毒复制状态。

1 慢性乙型肝炎与肝脏活检

限于尸体解剖的广泛开展, 更多的病理诊断是基于肝

脏活检。尽管 1.5 cm 长的肝针吸组织仅占肝组织的 1/10 万, 但许多肝脏疾病时所出现的病变较为均一, 能较准确地反映肝组织的病变指导临床工作。40 a 前, Schiff 的 1 324 例肝活检资料中, 约 75 % 为临床诊断提供了重要帮助; 约 50 % 的检查结果证实了临床诊断; 大约 25 % 的病理检查改变了原临床诊断。近年来的分子生物学突飞猛进, 更大大地提高了病理检查在肝病诊断的价值。

肝脏具有强大的代偿功能, 常常可以观察到肝组织病变十分明显, 而临床症状及实验室改变缺如或轻微, 有时会在肝组织形态学改变很久以后, 才会出现临床和实验室检查的异常。病毒性肝炎是一种变质为主的炎症, 慢性乙型病毒性肝炎除具有肝细胞胞质疏松化、气球样变、嗜酸性变性以及点、灶性坏死等基本病变外, 汇管区及汇管区周围炎症常较明显, 较重者可出现碎屑坏死、桥接坏死及融合性坏死。慢性乙型肝炎时, 常可见到三种桥接坏死形式中的两种类型; 汇管-汇管型桥接坏死最常见于慢性活动性肝炎, 多数学者认为是碎屑坏死扩展而成。汇管-中央型桥接坏死多见于较重的慢性活动性肝炎, 从周边坏死扩大至小叶中央区, 破坏小叶结构, 较易进展成肝硬化。据资料统计, 桥接坏死者中约 18 % 能进展成肝硬化。多小叶融合坏死也常导致小叶结构紊乱。坏死常导致不同程度的肝纤维化, 包括汇管区、汇管区周围纤维化、局限窦周纤维化及纤维间隔形成。

2 慢性病毒性肝炎的病理学诊断标准

2000 年由中华医学会传染病与寄生虫学分会修订的“病毒性肝炎防治方案”中, 将慢性病毒性肝炎病变炎症活动度(G)及纤维化程度(S)分别分为 G1-G4 和 S0-S4。当肝小叶中出现肝细胞变性, 点、灶性坏死或凋亡小体; 汇管区无或有单个核细胞浸润、扩大, 无或有限局性界面性炎症, 而小叶结构完整时, 肝组织学改变可为 G1-2 及 S0-2, 临床上为轻度慢性肝炎。当小叶内炎症明显, 出现融合坏死或少数桥接坏死, 汇管区界面性炎症明显, 约 50 % 的界板被破坏, 出现纤维间隔。但小叶结构大部分仍保存时, 肝组织的病变为 G3 及 S1-3, 临床上为中度慢性肝炎。当汇管区炎症严重或伴重度碎屑坏死; 桥接坏死累及多数小叶, 以及大量纤维间隔形成, 致使肝组织结构破坏时, 肝组织病理学诊断为 G4 及 S2-4, 临床上为重度慢性肝炎。

临床上诊断为轻度、中度和重度慢性肝炎者, 经肝组织病理检测, 其符合率分别为 75.8-85.7 %、43-45.1 % 及 28-55.6 %。因此, 临床上诊断为慢性肝炎中、重度者有必要采用肝穿刺活检证实。临床上诊断为轻型肝炎的患者中有 1/4-1/5 经病理证实为中、重度, 甚至是早期肝硬化。一些资料表明慢性肝炎中度和重度较轻度有更好的抗病毒治疗效果, 因此, 通过肝组织的病理检查及分级, 结合患者的血清转氨酶和病毒水平, 能更准确的预测哪些患者可能获得抗病毒治疗的效应^[1]。

在对肝组织炎症和纤维化进行半定量评估以及比较抗病毒治疗疗效方面,最常用的是 Knodell et al^[2]的组织学活动指数(histological activity index, HAI)评分系统,分别按界面性炎症、及桥接坏死的程度按 0-10 分评定;按小叶内肝细胞变性和坏死的范围及汇管区的炎症状况分别记分为 0-4 分,按纤维化的程度分别记 1-4 分. HAI 值可以综合反映肝组织的损伤程度.此外,根据治疗前后的分值变化来评定药物治疗的效果,如治疗后较治疗前总分值 ≤ 2 分以上者为改善;HAI 变化 $+1$ & -1 为未改善;HAI 上升 2 分时为恶化.

Knodell 评分系统在炎症活动度方面划分较细致,易于掌握,但在纤维化分值方面偏低,过于简单.其后, Scheuer (1991 年)、Ludwing (1993 年)、Desmet (1994 年)、Ishak (1995 年) et al 相继提出了修改方案. 1994 年法国 Chevallier et al^[3]提出了纤维化的形态结构与间隔数量相结合的半定量评分系统较为合理,随后国内王泰龄又加以修改^[4],此方案除根据小叶内的纤维化及汇管区的间隔长度给予一定分值外,还将纤维间隔的数量和宽度分值相乘并 2 倍化,这样仅在纤维化方面,最大分值可达到 29 分,抗纤维化治疗显效的标准为治疗后较治疗前计分 ≤ 5 分,有效为 ≤ 2 分.

慢性乙型肝炎除汇管区炎及其界面性炎和纤维化外,毛玻璃样肝细胞的出现有助于乙型肝炎慢性化病变的诊断.在镜下其形态特点为肝细胞胞质内可见卵圆形或圆形的斑块,有时其边缘呈空晕状,HE 染色后呈浅依红色、细颗粒状,具有毛玻璃的外观.电镜下可见成丛增生的滑面内质网,在囊内含有丝状 HBsAg,地衣红或醛品红可显示病毒抗原中的二硫键,也可通过免疫组化证实.毛玻璃样肝细胞多见于 HBV 无症状携带者和轻度慢性肝炎,多属免疫耐受期的病毒高度复制状态.临床上一些诊断为急性病毒性肝炎者肝组织中查见毛玻璃样肝细胞时,可诊断为慢性肝炎急性发作.鉴于光面内质网增生聚集改变无特异性,在一些药物性肝损害等非特异性病变时也可观察到毛玻璃样肝细胞,需经免疫组化检测 HBsAg 阳性,方可定为慢性 HBV 感染.

慢性乙型病毒性肝炎肝组织中也可见到不同程度的肝脂肪变性,肝脂变多为小泡性,弥散分布.近来我们发现一些慢性乙肝肝组织中具备酷似非酒精性脂肪肝病特点,如汇管区病变轻微,位于小叶 III 区、占据肝小叶 2/3 的大泡性脂变混杂以胞质疏松化或气球样变的肝细胞,脂性肉芽肿等.经免疫组化显示 HBsAg 或 HBcAg 阳性信号出现于胞质疏松化或气球样变的肝细胞质或核内,表明慢性乙型肝炎时同样也存在有肝脂肪变性.其他的一些肝组织学改变也有助于慢性肝炎的诊断;如肝实质炎症轻,汇管区病变重,汇管区周围炎伴色素性吞噬细胞.汇管区淋巴细胞滤泡形成、小叶内及汇管区浆细胞浸润而甲型肝炎 IgM 抗体阴性以及汇管-中央型桥接坏死或汇管-汇管型桥接坏死出现均提示慢性化.

3 慢性乙型肝炎的分子病理学检测

在病理检测工作中常可见到一些慢性无症状 HBV 感染者,即血清学病毒标志阳性 6 mo 以上,无肝病相关症状和体征,血清转氨酶正常者,其肝组织中甚至存有 G3 以上的炎症性病变.

骆抗先 et al 曾报道一组 261 例慢性无症状携带者的肝组织检查结果;正常者仅约 10%,灶性炎和非特异性反应性炎症占 45%,有汇管区炎的轻度慢性肝炎约为 25%,有明显小叶病变的慢性炎症和有界面性炎症的慢性肝炎各约 10%,其中有个别病例已是早期肝硬化^[5].杨柳明 et al^[6]报道的 327 例转氨酶正常的慢性乙型肝炎感染者中,均有炎症及不同程度的肝纤维化,其中 G3 占 23 例(7%);S3-4 为 33 例(10.1%).

免疫组化和原位杂交等分子病理学检测手段有助于慢性乙型肝炎的病原学诊断.约 30-40%的血清病毒学标志全阴性的患者经免疫组化可检测出肝组织 HBsAg 或/和 HBcAg 阳性.在血清学 HBV 阳性的肝组织中 HBsAg 的检出率约为 78-94%,HBsAg 阳性细胞在肝组织中的分布极不规则,故临床送检单注明血清 HBV 标志阳性时而免疫组化呈阴性结果时,需重复作免疫组化检测.此外,用 HBsAg 阳性细胞在肝组织中的数量进行半定量分析是不可靠的.

根据 HBsAg 在肝细胞胞质中的分布形态可分为包涵体样型、周边型、弥漫型、膜型和过渡型,有时同一肝组织切面可以观察到几种类型 HBsAg 的表达.其中以包涵体样型最为多见;其次为弥漫型,指阳性物质呈很细的颗粒状,均匀地分散在肝细胞胞质内,此型尤多见于血清 HBeAg 和 HBV DNA 阳性患者;其余各型并不多见,检出率在 10% 以下.

HBcAg 的检出率在 61-75% 左右.根据阳性物质的分布形态可分为核型、浆型和膜型.核型和浆型常混合存在,单独膜型表达甚为少见.

一般情况下,浆型和膜型 HBsAg 及 HBcAg 的表达,提示有 HBV 的活跃复制,肝组织多有活动性的炎症病变;而包涵体样型或周边型 HBsAg 和核型 HBcAg 则多与 HBV DNA 整合状态有关,肝组织炎症病变多相对静止.抗病毒治疗后,肝组织中 HBcAg 浆型转变为核型以及肝细胞内 HBcAg 减少也往往作为抗病毒治疗有效的观测指标之一.

Pre-S1 和 Pre-S2 在肝组织中的检出率略低于 HBsAg,约为 55-65%,其表达类型及分布同 HBsAg. HBeAg 阳性物质在肝细胞中表达较 HBsAg 或 HBcAg 弱,分布与后者类同.

一些文献曾认为;乙型肝炎 e 抗原阳性者,很可能进展成慢性活动性肝炎,然而,新近的一些文献认为;抗-HBe 阳性的慢性乙型肝炎患者中肝组织炎症、坏死及肝纤维化的程度较 HBeAg 阳性者严重,可能与 HBeAg

的消失可使更多的细胞毒性T细胞(CTL)进入肝组织对感染的肝细胞进行攻击,导致肝损伤加重,也可能与HBV前C/C变异有关^[7]. HBxAg的检出率为43-73%,多于胞质内表达,核型和膜型少见. Pre-S1、Pre-S2、HBeAg及HBxAg一般不作为常规分子病理学检测,仅用于一些科研检测如肝癌及癌周组织中的检测.

根据核酸碱基互补的原理,1991年由Lan创建了肝组织切片中HBV DNA原位杂交检测技术,此技术能从形态学方面观察病毒核酸的数量及定位,较免疫组化敏感和特异,特别适于患者血清学病毒标记阳性而免疫组化反复检测阴性或血清阴性、免疫组化阳性时确诊HBV感染以及是否需采取抗病毒治疗. 与免疫组化相比,原位杂交检测操作复杂;须选择适当的阴、阳性对照,肝细胞中病毒拷贝数较低时,不易检出. 原位PCR则结合了PCR和原位杂交的优点,较原位杂交提高了40-50%的敏感性,但也存在操作复杂、成本高,仅适合于特殊要求或科研.

乙型肝炎病毒并不是严格的嗜肝病毒,借助于与前S1受体的结合,以及细胞膜上假设的IgG受体、IL-6受体、无涎糖蛋白受体以及膜联蛋白(annexin)V等,病毒颗粒能选择性的附着并侵入人体非肝细胞. 肝外组织的HBV感染可成为病毒的贮存场所,对于乙型肝炎病毒感染的慢性化、感染的再活动、移植肝的再度感染和抗病毒治疗的复发,都可能起着重要的作用.

近年来对肝组织中一些细胞因子的检测也有助于临床诊疗水平的提高. Fas/FasL及PCNA/Ki67的检测可以了解肝细胞的凋亡及增生状态;肝星状细胞的凋亡及数量减少是治疗肝纤维化逆转过程中的先期信号. 转化生长因子 β (TGF- β)和血小板源生长因子(PDGF)等细胞因子作为促肝纤维化的重要调节因子作用已较明确,这些因子可直接作用于肝星状细胞和肝细胞等,使其增生、活化,分解及产生细胞外基质导致肝纤维化的发生. 采用抗- α SMA免疫组化方法,可以显示肝星状细胞的存在,通过治疗前后肝星状细胞数量或凋亡的变化,可以判断抗纤维化药物的疗效. 新近文献介绍了肝星状细胞标记物,纤维母细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)的表达与肝组织的炎症记分和纤维化程度较 α -SMA更为相关.

4 慢性乙型肝炎的病理组织学鉴别

慢性乙型肝炎须与以下其他病因引起的慢性肝炎病理组织学病变鉴别.(1)自身免疫性肝炎;女性多见,血清ANA、SMA阳性,或LKM、SLA阳性,转氨酶升高,镜下可见界板碎屑坏死,汇管区单个核细胞尤其是浆细胞浸润明显,通常伴门静脉周围及小叶内炎症,肝细胞脂肪变性,有时也可见胆管损伤破坏等病变.(2)慢性丙型肝炎;较为特征性的5项组织学改变有门脉区淋巴细胞

或滤泡形成聚集,胆管损伤,大泡性脂肪变性,小叶内Kupffer细胞或淋巴细胞聚集及受损细胞出现Mallory小体样物质. 借助于血清丙型肝炎抗体和/或HCV RNA阳性,肝组织抗HCV NS₃Ag或HCV NS₅Ag免疫组化可明确诊断.(3)药物诱发性慢性肝炎:服药史、胆汁淤积性改变、肝细胞坏死、脂肪变性及肉芽肿有助于诊断. 停药后数周或数月肝组织可恢复正常.(4)原发性胆汁性肝硬化:主要的组织学改变为小叶间胆管变性坏死、基底膜破坏,并伴有淋巴细胞、浆细胞浸润,汇管区淋巴细胞密集,甚至滤泡形成,肉芽肿出现,小叶间胆管减少消失,细小胆管增生,肝细胞羽毛状变性,后期可出现肝纤维化和肝硬化.(5)原发性硬化性胆管炎:肝内、肝外或肝内外胆管的纤维性炎症为特征性病理改变,表现为胆管壁增厚、炎症细胞浸润,以及呈“洋葱”样的纤维化.(6) α 1-抗胰蛋白酶缺乏症:最特征的组织学表现为肝小叶周围的肝细胞质内出现抗PAS阳性小体,呈小滴状. 此外,还可出现多种改变包括肝细胞变性、巨细胞形成、胆汁淤积、门脉纤维化、胆管炎和肝硬化. 免疫组化可用于证实肝细胞内小体的存在,但在其他一些肝脏病变时也可观察到这种小体,需作进一步检查.(7)Wilson病:可出现类似慢性活动性肝炎的组织学改变,包括气球样变、糖原样细胞核、嗜酸性小体及单个核细胞浸润. 肝小叶外围部位铜过量淤积时会导致肝细胞坏死、胆汁淤积和脂肪变性. 肝细胞内可出现铜染颗粒及不典型的脂褐素颗粒有助于诊断,但铜也常见于任何慢性胆汁淤积性疾病,在再生结节中呈阴性着色,而使其特异性降低.(8)酒精性肝病:早期为肝脂肪变,进展可出现肝细胞水样变性、气球样变,中性粒细胞浸润, Mallory小体,肝纤维化及肝硬化.(9)非酒精性脂肪肝病:无饮酒史,肝小叶Ⅲ区为主的肝脂肪变性,混合性炎症细胞浸润,肝细胞气球样变,肝细胞坏死,糖原核, Mallory小体以及肝脏纤维化.

5 参考文献

- 1 郎振芳,徐瑞平,王思葵,仇洪田,斯崇文,崔振宇,田庚善. 单磷酸阿糖腺苷治疗慢性乙型肝炎的肝组织学前瞻性研究. 中华内科杂志 2001;40:394-397
- 2 Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435
- 3 Chevallier M, Guerret S, Chossegros P, Gerard F, Grimaud JA. A histological semiquantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies. *Hepatology* 1994;20:349-355
- 4 王泰岭,刘霞,周元平,何静雯,张晶,李宁章,段钟平,王宝恩. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案. 中华肝病杂志 1998;6:195-197
- 5 骆抗先. 乙型肝炎临床与活体组织病理. 第1版. 北京:科学出版社, 2001:235
- 6 杨柳明,赵延龙,吴志荣,陈杜芳,岑卓英,徐克成,左建生,危北海. 肝活检对转氨酶正常的慢性乙型肝炎感染的临床意义. 中华消化杂志 2001;21:590-592
- 7 Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Giustina G, Pontisso P, Realdi G, Ruol A. Chronic persistent hepatitis type B can be a progressive disease when associated with sustained virus replication. *J Hepatol* 1990;11:29-33



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

