

饮酒对慢性乙型病毒性肝炎患者肝脏炎症和纤维化的病理影响

牛凤丽, 洪尚游, 万谟彬

■背景资料

肝炎病毒感染与酒精对肝损害可能存在协同作用。国外的研究多集中于酒精性肝病合并丙型肝炎病毒感染。我国多集中于酒精性肝病中合并乙型肝炎的临床流行病学研究, 对酒精和乙型肝炎相互影响的深入研究却未见报道。目前尚无全面而统一的肝炎病毒感染合并酒精性肝病的病理评价标准。

■研发前沿

酒精性肝病与慢性病毒性肝炎存在明显相关性, 目前该领域主要集中于酒精和HBV对肝细胞和肝炎症动物模型的机制探讨, 缺乏对临床资料的系统性研究, 酒精和HBV两者对患者肝损害的影响和相互作用更是有待深入研究。如何以量化指标客观评价肝脏损害程度一直是肝脏病学探讨的课题。

牛凤丽, 同济大学附属东方医院急诊创伤医学部 上海市 200120

洪尚游, 万谟彬, 长海医院慢性肝病病房 上海市 200433

牛凤丽, 2002年上海第二医科大学硕士研究生, 主治医师, 主要从事消化系统疾病研究。

通讯作者: 牛凤丽, 200120, 上海市即墨路150号, 同济大学附属东方医院急诊创伤医学部. niufengli@yahoo.com.cn

电话: 021-38804518-6176

收稿日期: 2006-07-11 接受日期: 2006-07-31

Impact of alcohol intake on liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis B

Feng-Li Niu, Shang-You Hong, Mo-Bin Wan

Feng-Li Niu, Emergency Trauma Medical Board, Oriental Hospital Affiliated to the University of Tongji, Shanghai 200120, China

Shang-You Hong, Mo-Bin Wan, Hepatopathy Ward, Changhai Hospital, Shanghai 200433, China

Correspondence to: Feng-Li Niu, Emergency Trauma Medical Board, Oriental Hospital Affiliated to the University of Tongji, Shanghai 200120, China. niufengli@yahoo.com.cn

Received: 2006-07-11 Accepted: 2006-07-31

Abstract

AIM: To pathologically investigate the roles of alcohol in hepatic injuries in patients with chronic hepatitis B.

METHODS: A total of 84 patients were divided into 3 groups (alcohol intake, simple chronic hepatitis B, and chronic hepatitis B plus alcohol intake, named group A, B and C, respectively), which enrolled 21, 30 and 33 cases, respectively. Pathological changes including inflammatory activity, fibrosis and fatty degeneration in sections of liver biopsy from the patients were analyzed retrospectively by semi-quantitative evaluation.

RESULTS: The inflammatory activity (8.73 ± 6.93 vs 5.20 ± 3.41 , $P < 0.05$) and fibrosis index (7.67 ± 5.34 vs 5.40 ± 3.94 , $P < 0.05$) were significantly increased in group C than those in group B. The degrees of fatty degeneration in both group A (38.57 ± 22.77) and C (43.58 ± 21.80) were more

severe than those group B (6.83 ± 12.81)(all $P < 0.05$). Multiple stepwise linear regression analysis showed that the daily alcohol intake had significant correlation with the severity of hepatic inflammation and fibrosis ($R^2 = 0.673$, $P = 0.000$; $R^2 = 0.559$, $P = 0.000$), and the pathological severity of hepatic fibrosis was correlated with the daily and accumulated alcohol intake ($R^2 = 0.650$, $P = 0.000$).

CONCLUSION: Alcohol intake, especially daily intake, is correlated with the degrees of hepatocellular injury, resulting in the deterioration of chronic hepatitis B.

Key Words: Alcohol intake; Alcoholic liver disease; Hepatitis B virus; hepatitis B; Liver pathology

Niu FL, Hong SY, Wan MB. Impact of alcohol intake on liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(26):2610-2612

摘要

目的: 从病理角度研究饮酒对慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者肝脏炎症和纤维化的影响。

方法: 回顾性分析84例有肝活检的患者, 分为单纯饮酒组、单纯CHB组、CHB合并饮酒组。以半定量的方法分析并评价肝穿活检病理的炎症活动度、纤维化程度及脂肪变性程度。

结果: 在饮酒的CHB患者的病理下炎症活动度、纤维化程度及脂肪变性程度(8.73 ± 6.93 , 7.67 ± 5.34 , 43.58 ± 21.80)均显著高于单纯CHB组(5.20 ± 3.41 , 5.40 ± 3.94 , 6.83 ± 12.81 , P 均 <0.05)。多元线性逐步回归分析显示, 每日饮酒量分别与病理下炎症活动度及脂肪变性程度的加重相关($R^2 = 0.673$, $P = 0.000$; $R^2 = 0.559$, $P = 0.000$), 每日饮酒量和累积饮酒量与病理下纤维化程度的加重相关($R^2 = 0.650$, $P = 0.000$)。

结论: 饮酒、尤其每日饮酒量与肝细胞损害

程度有关,可明显加重CHB的病情。

关键词: 饮酒; 酒精性肝病; 乙型肝炎病毒; 乙型病毒性肝炎; 肝脏病理

牛凤丽, 洪尚游, 万漠彬. 饮酒对慢性乙型病毒性肝炎患者肝脏炎症和纤维化的病理影响. 世界华人消化杂志 2006;14(26):2610-2612

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2610.asp>

0 引言

饮酒和乙型肝炎病毒(HBV)感染是我国公认的慢性肝病之两大主要原因^[1],而饮酒对慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者肝脏影响的病理研究报道较少.我们将对我院有完整肝活检病理资料的住院患者的病理资料进行回顾性半定量分析,分析评价肝活检标本的病理改变,旨在深入探讨饮酒对CHB肝损害的影响。

1 材料和方法

1.1 材料 1998-01/1999-12住院并有肝活检完整病理资料的患者.肝活检使用14G的活检枪进行,活检组织长度均 ≥ 1 cm. CHB符合2000-09西安联合修订的病毒性肝炎的诊断标准^[2],并且CHB病史不少于5 a.酒精性肝病符合2002-10南京会议制定的酒精性肝病诊断标准^[3]. CHB合并饮酒: CHB病史时间长于饮酒时间;饮酒的情况和酒精性肝病诊断标准中的饮酒标准一致.累积饮酒量 = 平均饮酒量(g/d) \times 365 \times 饮酒期间(a).依标准入选CHB合并饮酒的患者33例(简称乙肝并饮酒组),平均年龄35.6岁.从同期病例中取曾做肝活检的酒精性肝病患者21例(简称单纯饮酒组)作为饮酒对照组,平均年龄36.4岁;从同期曾做肝活检的单纯CHB病例中(简称单纯乙肝组)随机抽取30例作为肝炎对照,平均年龄33.8岁,均为男性,各组间性别、年龄均无明显差别,研究具有可比性。

1.2 方法 每例均有连续切片,作HE染色和Masson网织染色.将所有切片依随机表重新随机编号,依据王泰龄 *et al*^[4-5]的标准,观察和评价的内容包括炎症活动积分、纤维化程度积分和脂肪变性程度.炎症活动度计分分为汇管区、小叶内、碎屑坏死及桥接坏死4项.纤维化计分分中静脉周和窦周汇管区及纤维隔3项.脂肪变性程度以脂肪变性细胞数占肝细胞总数的百分比直接表示.由两名病理医生完成.评价结果存在差异时,由两人同时再次阅片取得一致结果。

表 1 CHB患者肝脏炎症、纤维化和脂肪变性积分结果 (mean \pm SD)

分组	炎症 (计分)	纤维化 (计分)	脂肪变性 (%)
单纯饮酒	2.43 \pm 1.78 ^b	3.57 \pm 3.22 ^b	38.6 \pm 22.8
乙肝并饮酒	8.73 \pm 6.93	7.67 \pm 5.34	43.6 \pm 21.8
单纯乙肝	5.20 \pm 3.41 ^b	5.40 \pm 3.94 ^a	6.8 \pm 12.8 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 乙肝并饮酒组。

统计学处理 计量资料以mean \pm SD表示,两样本均数比较用 t 检验,相关因素采用多元线性回归及逐步回归法, $\alpha_{\text{入}} = 0.10$, $\alpha_{\text{出}} = 0.15$.统计过程由SPSS 11.0完成。

2 结果

2.1 肝脏炎症、纤维化和脂肪变性 各组患者肝脏炎症、纤维化和脂肪变性积分结果中,乙肝并饮酒组的肝脏炎症积分显著高于单纯乙肝组($P = 0.001$),又明显高于单纯饮酒组($P = 0.000$).单纯乙肝组的炎症,明显重于单纯饮酒组($P = 0.002$,表1).乙肝并饮酒组的肝脏纤维化积分显著高于单纯乙肝组($P = 0.044$),同时也显著高于单纯饮酒组($P = 0.001$);单纯乙肝组的肝脏纤维化积分与单纯饮酒组无差别($P = 0.148$,表1).乙肝并饮酒组的脂肪变性程度显著重于单纯乙肝组($P = 0.000$);而乙肝并饮酒组和单纯饮酒组之间无差别($P = 0.357$).

2.2 肝脏病变与饮酒的关系 肝脏炎症(Y_1)与饮酒量(X_1)、饮酒时间(X_2)和累计饮酒量(X_3)的关系,逐步回归分析显示,仅 X_1 进入回归方程[回归系数为0.006 943(常数项: 1.972);回归系数标准误为0.009(常数项: 0.805);标准回归系数0.820; $t = 7.991$ (常数项: 2.448); $P = 0.000$ (常数项: 0.020).方程的决定系数 $R^2 = 0.673$, $F = 63.850$, $P = 0.000$].说明每日饮酒量与肝脏炎症密切相关,而饮酒时间和累计饮酒量与肝脏炎症不相关.肝脏纤维化(Y_2)与 X_1 , X_2 和 X_3 的关系,逐步回归分析显示,仅 X_1 , X_3 进入回归方程[回归系数 X_1 : 0.007 60, X_3 : 0.003 115(常数项: -1.670);回归系数标准误分别为0.019, 0.001(常数项: 1.381);标准回归系数分别为0.561, 0.322; t 值分别为3.984, 2.292(常数项: -1.209); P 值分别为0.000, 0.029(常数项: 0.236).方程的决定系数 $R^2 = 0.650$, $F = 27.843$, $P = 0.000$].说明饮酒量和累计饮酒量与肝脏纤维化密切相关;饮酒量与肝脏纤维化相关性为0.561,累计饮酒量相关性为0.322;每日

■ 相关报道

王泰龄 *et al*建立了慢性肝炎炎症活动度及纤维化的半定量计分新标准.目前,关于肝脏细胞脂肪变性尚未有半定量计分标准,王泰龄结合我国慢性肝炎的分级、分期标准,建立了反映肝脏脂肪变性的分级标准。

■ 创新盘点

本研究采用炎症活动度及纤维化的半定量积分方法,结合文献中能反映肝脏脂肪变性的分级标准,对曾经行肝活检组织的慢性肝炎患者的病理标本进行分析,对酒精和乙型肝炎病毒的相互影响进行深入探讨。

■应用要点

本研究的结果加深了酒精与乙型肝炎病毒对肝损害作用结果的认识,对临床诊疗和患者生活方式的指导均具有重要意义,并为深入研究酒精对乙型肝炎病毒的相互作用机制提供了充分的理论依据。

饮酒量大于累计饮酒量与肝脏纤维化的相关性;而饮酒时间与肝脏脂肪变性(Y_3)与 X_1 , X_2 和 X_3 的关系,逐步回归分析显示,仅 X_1 进入回归方程[回归系数为0.438 (常数项: 7.729); 回归系数标准误为0.070(常数项: 6.467); 标准回归系数为0.748; $t = 6.274$ (常数项: 1.226); $P = 0.000$ (常数项: 0.229). 方程的决定系数 $R^2 = 0.559$, $F = 39.368$, $P = 0.000$]. 说明每日饮酒量与肝脏脂肪变性密切相关,而饮酒时间和累计饮酒量与肝脏脂肪变性无关。

3 讨论

临床流行病学研究发现,目前相当数量的CHB患者有饮酒嗜好^[6]. 饮酒是造成肝损害的因素之一. 多数静止期CHB患者往往继续饮酒,造成肝病恶化. 因此,探讨饮酒对CHB的影响的病理学证据具有重要意义. 肝脏活组织检查对肝脏疾病的诊疗占有重要的位置^[7]. 慢性乙型肝炎病毒感染时,对病毒的免疫应答,主要是CD8+杀伤性T淋巴细胞(CD8+CTL). 酒精的代谢产物可直接引起肝损害,也可以引起免疫损伤,其炎症浸润主要是多形核细胞. 本研究结果表明,单纯饮酒对肝损害的影响主要是脂肪变. 炎症和纤维化较轻. 但所有饮酒的肝炎患者比不饮酒的肝炎患者炎症重,表明饮酒可能协同加重病毒性肝炎的肝损害,乙肝并饮酒组的纤维化积分明显高于单纯乙肝组和单纯饮酒组,表明乙型肝炎病毒与摄入的酒精在肝脏纤维化形成和发展方面可能存在协同作用^[8]. 单纯乙肝组患者的脂肪变性程度很轻,表明乙型肝炎病毒对肝脏脂肪变性的作用不明显;乙肝饮酒组和单纯饮酒组之间脂肪变性无差别,但显著重于单纯乙肝组,表明酒精本身可导致脂肪变性^[9]. 患者的肝脏损害,可因饮酒而加重;而饮酒作为肝脏损害因素可更详细地从每日饮酒量、饮酒时间和累积饮酒量等方面进行深入的探讨. 以每日饮酒量、饮酒时间和累积饮酒量为自变量,分别以肝脏

炎症程度、纤维化的程度和脂肪变性程度为应变量,用逐步回归法进行多元线性回归分析. 分析结果表明,肝脏炎症程度和脂肪变性程度的加重,主要与每日饮酒量相关. 从作用大小上讲,每日饮酒量对加重肝脏炎症程度和脂肪变性程度分别起到67.3%和55.9%的作用,也就是说,每日饮酒量对加重肝脏炎症程度和脂肪变性程度均分别起主要作用,而饮酒时间(a)和累积饮酒量的作用不大. 分析结果还表明,肝脏纤维化程度的加重,与每日饮酒量和累积饮酒量相关,后两者起到的作用占65%. 从方程的标准化系数可以看出,在加重肝脏纤维化程度方面,每日饮酒量的作用大于累积饮酒量的作用.

总之,饮酒与乙型肝炎病毒对肝脏组织的损害可能存在协同作用;每日饮酒量与肝脏炎症程度和脂肪变性程度的加重相关,而纤维化程度的加重,与每日饮酒量和累积饮酒量相关,这对指导临床诊疗有重要意义.

4 参考文献

- 1 汪正辉,王泰龄. 酒精性肝病. 北京:中国医药科技出版社,2001:3-11
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎的诊断标准. 中西医结合肝病杂志 2001; 11: 56-60
- 3 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊断标准(草案). 中华肝病杂志 2001; 9: 264
- 4 王泰龄,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 王泰龄. 酒精性肝病的病理诊断标准分级、分期与分类. 中华肝病杂志 2001; 9: 312-313
- 6 刘厚钰. 我国酒精性肝病研究现状与展望. 中华消化杂志 2002; 22: 389-390
- 7 Arie J, Zuckerman, Howard C, Thomas. Viral Hepatitis. Second edition. Beijing: Science Press, 2001: 613-625
- 8 Wang BY, Liu DP, Fu BY, Cao YX. Relationship between establishment of experimental alcoholic liver fibrosis model and serum fibrosis marks. *J Gastro Hepat* 2000; 15: 1218
- 9 Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 575-592

电编 张敏 编辑 潘伯荣

■同行评价

本研究立题依据充分,虽然是回顾性研究,但病例收集合理,病理组织学观察和评价规范,统计学处理科学、可靠、有一定难度,文章简洁,论点明确,结果可信,有较好的先进性和科学性。