

慢性HBV感染者肝脏病理及临床特征分析128例

耿晓霞, 林健梅, 杨兴祥, 黄仁刚, 江南

耿晓霞, 林健梅, 杨兴祥, 黄仁刚, 江南, 四川省医学科学院·四川省人民医院感染科 四川省成都市 610072

作者贡献分布: 本文病例资料整理、分析与文章撰写由耿晓霞完成; 林健梅、杨兴祥及黄仁刚提供病例资料; 江南对文章进行审阅与修改。

通讯作者: 江南, 博士, 610072, 四川成都市, 四川省医学科学院·四川省人民医院感染科. jiangn-dr@163.com

电话: 028-87394030

收稿日期: 2009-03-28 修回日期: 2009-06-15

接受日期: 2009-06-23 在线出版日期: 2009-07-18

Liver histopathology and clinical manifestations in patients with chronic HBV infection: an analysis of 128 cases

Xiao-Xia Geng, Jian-Mei Lin, Xing-Xiang Yang, Ren-Gang Huang, Nan Jiang

Xiao-Xia Geng, Jian-Mei Lin, Xing-Xiang Yang, Ren-Gang Huang, Nan Jiang, Department of Infectious Diseases, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Doctor Nan Jiang, Department of Infectious Diseases, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. jiangn-dr@163.com

Received: 2009-03-28 Revised: 2009-06-15

Accepted: 2009-06-25 Published online: 2009-07-18

Abstract

AIM: To compare the liver histopathological changes and clinical features between chronic HBV carriers and chronic hepatitis B patients with mildly elevated serum alanine aminotransferase (ALT), and explore factors affecting liver histopathological changes.

METHODS: One hundred and twenty-eight patients were divided into three groups according to serum ALT levels: Group A (ALT level $\leq 0.5 \times$ upper limits of normal (ULN)), Group B ($0.5 \times$ ULN < ALT level $\leq 1 \times$ ULN) and Group C ($1 \times$ ULN < ALT level < $2 \times$ ULN). The age, sex, serum HBV-DNA level, HBeAg status, positive rate of HBcAg, thickness of spleen, width of portal vein, grade of liver inflammation and stage of liver fibrosis in the three groups were compared. The changes in these clinical parameters were

then observed in patients whose liver had different histopathological changes.

RESULTS: Of 128 patients, 44.5% had G1 hepatitis and 55.5% had G2 hepatitis; 56.3% had S1 fibrosis, 23.4% had S2 fibrosis and 20.3% had no liver fibrosis. There were no significant differences in age, sex, serum HBV DNA level, HBeAg status, expression of HBcAg in liver and width of portal vein among Group A, B and C (all $P > 0.05$). And there was a significant difference in thickness of spleen between Group C and A, as well as between Group C and B ($P < 0.01$). The aggravation of liver inflammation was correlated with a significant increase in serum ALT level, thickness of spleen, width of portal vein and positive rate of HBcAg (all $P < 0.05$). Moreover, the aggravation of liver fibrosis was correlated with a significant increase in the thickness of spleen, breadth of portal vein and negative rate of HBeAg (all $P < 0.05$).

CONCLUSION: Patients with chronic HBV infection (ALT < $2 \times$ UNL) often show varying degrees of liver inflammation, with or without liver fibrosis. Close monitoring of serum ALT, thickness of spleen, width of portal vein and positive rate of HBcAg in liver may be able to help understand histopathological changes in the liver.

Key Words: Chronic hepatitis B; Alanine aminotransferase; Histopathology; Clinical manifestations

Geng XX, Lin JM, Yang XX, Huang RG, Jiang N. Liver histopathology and clinical manifestations in patients with chronic HBV infection: an analysis of 128 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(20): 2099-2104

摘要

目的: 比较慢性HBV携带者与血清ALT轻度升高慢性乙型肝炎患者肝组织病理学及临床改变的差异, 并寻找与肝组织学改变相关的因素。

方法: 将128例患者按血清ALT水平分为3组: A组: ALT $\leq 0.5 \times$ 正常值上限(upper limits

■背景资料

我国是HBV感染高流行区, 一般人群的HBsAg阳性率为9.09%, 约有1.2亿感染HBV。目前已有研究表明在ALT持续正常的慢性HBV感染者中仍有相当一部分患者存在显著的肝脏组织学改变。抗病毒治疗是阻止乙型肝炎进展的关键, 我国已将ALT $\geq 2 \times$ ULN或肝组织炎症 $\geq G2$ 和/或纤维化 $\geq S2$ 作为抗病毒治疗的重要指征。因此, 探讨慢性HBV携带者与转氨酶轻度升高慢性乙型肝炎患者的肝脏病理学及临床特征, 并进一步寻找与肝组织学改变相关的因素, 对这部分患者抗病毒治疗方案的制定有重要的临床意义。

■同行评议者

杨林, 副研究员, 中山大学附属第三医院感染病科

■研究前沿

慢性HBV携带者与转氨酶轻度升高($ALT < 2 \times ULN$)慢性乙型肝炎患者是否需要抗病毒治疗,及其肝组织病理学与临床改变的相关性是目前国内外学者研究的热点、难点。

of normal, ULN), B组: $0.5 \times ULN < ALT \leq 1 \times ULN$, C组: $1 \times ULN < ALT < 2 \times ULN$. 对比各组年龄、性别、血清HBV DNA定量、HBeAg阳性率、肝内HBcAg的表达、脾脏厚度、门静脉宽度及肝脏炎症活动度、纤维化程度,并进一步分析不同肝脏病理变化时上述临床资料的差异。

结果: 128例患者中肝脏炎症病变达G1者44.5%, G2者55.5%, 无G0期; 纤维化病变达S1者56.3%, S2者23.4%, 无纤维化者20.3%, C组较A组炎症病变显著加重($P < 0.05$); A、B、C组中患者的性别、年龄、血清HBV DNA定量、HBeAg阳性率、肝内HBcAg阳性率、门静脉宽度无明显差异(均 $P > 0.05$), C组的脾脏厚度较A组、B组显著增加(均 $P < 0.01$); 随炎症分级的增加, 血清ALT、脾脏厚度、门静脉宽度、肝内HBcAg阳性率显著增加(均 $P < 0.05$); 脾脏厚度、门静脉宽度、血清HBeAg阴性患者比率随纤维化程度加重显著增加(均 $P < 0.05$).

结论: 慢性HBV感染者($ALT < 2 \times ULN$), 肝组织均有不同程度炎症改变, 伴或不伴纤维化改变, 密切随访血清ALT、脾脏厚度、门静脉宽度、肝内HBcAg的表达, 对于协助了解肝脏病变有一定的提示作用。

关键词: 慢性乙型肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 组织病理学; 临床特征

耿晓霞, 林健梅, 杨兴祥, 黄仁刚, 江南. 慢性HBV感染者肝脏病理及临床特征分析128例. 世界华人消化杂志 2009; 17(20): 2099-2104
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2099.asp>

0 引言

我国是HBV感染高流行区, 一般人群的HBsAg阳性率为9.09%^[1], 约有1.2亿感染HBV^[2]. 有文献报道在ALT持续正常的慢性HBV感染者中仍有相当一部分患者存在显著的肝脏组织学改变^[3-5]. 目前认为, 抗病毒治疗是阻止乙型肝炎进展的关键, 我国已将 $ALT \geq 2 \times ULN$ 或肝组织炎症 $\geq G2$ 和/或纤维化 $\geq S2$ 作为抗病毒治疗的重要指征^[6]. 国外临床实践指南^[7]亦建议ALT持续轻度升高而病毒载量高的患者, 若肝活检显示中或重度炎症或显著纤维化, 应考虑抗病毒治疗. 本文主要对比分析慢性HBV携带者与转氨酶轻度升高慢性乙型肝炎患者肝组织病理学及临床改变的差异, 并进一步探讨这部分患者中年龄、

性别、血清HBV DNA定量、HBeAg阳性率、肝内HBcAg的表达、超声改变与肝组织学改变的关系, 寻找与肝组织学改变相关的因素, 对慢性HBV携带者与转氨酶轻度升高慢性乙型肝炎患者长期抗病毒治疗方案的制定有重要的临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2008-01/2009-03四川省人民医院感染科住院经肝穿刺活检的慢性HBV携带者及转氨酶轻度升高的慢性乙型肝炎患者共128例, 男86例, 女42例, 慢性HBV携带者及慢性乙型肝炎患者诊断标准依据2005年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[6], 慢性乙型肝炎患者肝穿前6 mo内血清ALT持续低于 $2 \times ULN$. 患者行肝穿刺前未曾接受过抗病毒药物[核苷(酸)类似物或干扰素]治疗, 影像学检查无肝硬化及肝癌, 无丙、戊型肝炎及艾滋病病毒合并感染, 无自身免疫性肝病, 无药物性肝炎、脂肪性肝病及长期酗酒史. HAMILTON全自动酶免分析仪2420, 试剂购自北京万泰生物药业有限公司. ABI 7500实时PCR定量检测仪, 试剂购自中山大学达安基因股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组: 将纳入的患者按血清ALT水平分为3组: A组: $ALT \leq 0.5 \times ULN$; B组: $0.5 \times ULN < ALT \leq 1 \times ULN$; C组: $1 \times ULN < ALT < 2 \times ULN$. 每例患者临床及生化、影像学资料均采集自肝穿刺前1 wk之内。

1.2.2 肝脏病理学检查: 全部病例均无肝穿刺禁忌证. 患者首先行B超定位确定穿刺深度, 局部麻醉后用美国巴德活检针MN1816获取肝组织, 长度均在1 cm以上, 包含4个及4个以上可供评价汇管区. 标本置于100 g/L甲醛溶液固定, 石蜡包埋切片, 行HE、网状纤维染色及HBcAg免疫组织化学染色. 由本院病理科医师读片, 病理学诊断按炎症活动度分级(G0-G4)、纤维化分期(S0-S4), 具体标准参照2000年修订的《病毒性肝炎防治方案》^[8].

1.2.3 实验室检查: (1)血清ALT采用日本Olympus AU2700型全自动生化分析仪检测, 其正常值上限为40 IU/L; (2)乙型肝炎标志物采用ELISA检测; (3)血清HBV DNA采用实时荧光定量PCR检测法。

1.2.4 影像学检查: 全部病例肝活检前采用NEMIO30彩色多普勒超声仪检测脾厚度、门静

表 1 不同ALT水平患者的基本情况比较

分组	n	男/女	年龄(岁)	HBV DNA(Ig)	脾厚(cm)	门静脉(cm)	HBeAg表达(+/-)
A组	27	18/9	26.04 ± 7.25	5.96 ± 1.32	3.12 ± 0.14	1.16 ± 0.14	22/5
B组	53	33/20	25.45 ± 7.86	6.47 ± 1.09	3.17 ± 0.21	1.18 ± 0.13	47/6
C组	48	35/13	28.15 ± 7.87	6.44 ± 1.11	3.61 ± 0.37	1.21 ± 0.15	38/10

表 2 不同ALT水平患者的肝组织炎症活动度、纤维化程度及肝内HBcAg表达 n(%)

分组	n	炎症活动度		纤维化程度			HBcAg表达(+/-)
		G1	G2	S0	S1	S2	
A组	27	17(63.0)	10(37.0)	10(37.0)	14(51.9)	3(11.1)	18/9
B组	53	25(47.2)	28(52.8)	8(15.1)	32(60.4)	13(24.5)	35/18
C组	48	15(31.3)	33(68.7)	8(16.7)	26(54.2)	14(29.1)	38/10

脉宽度。

统计学处理 采用SPSS15.0软件对研究数据进行统计学分析。计量资料采用mean±SD表示, 正态分布的多组均数比较采用方差分析, 2组均数比较采用t检验; 血清HBV DNA定量转化为其对数值进行比较; 计数资料用例数和百分比表示, 率和构成比的比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同ALT水平的患者基本情况及病理结果比较 不同ALT水平的3组患者中均以男性为主, 3组间性别比例无明显差异($\chi^2 = 1.30, P > 0.05$); 128例患者年龄为16-50(平均26.59 ± 7.78)岁, 3组间年龄分布无明显差异($F = 1.61, P > 0.05$); 3组间血清HBV DNA对数值、HBeAg阳性率无明显差异($F = 1.96, \chi^2 = 1.77, \text{均} P > 0.05$); 3组间总的脾脏厚度比较有显著差异($F = 42.86, P < 0.01$), 其中C组较A组、B组显著增加(均 $P < 0.01$), 但A组与B组比较无明显差异($P > 0.05$); 3组间门静脉值有随ALT升高逐渐增加趋势, 但总的差异无统计学意义($F = 1.26, P > 0.05$, 表1)。

患者肝组织均有不同程度炎症改变, 诊断异常率为100%, A组中以G1为主, 但仍有37.0%的患者达G2; B组及C组均以G2为主, 各组中均无G3和G4改变; 炎症病变随ALT的升高而加重, 3组间总的差异有显著性($\chi^2 = 7.29, P < 0.05$), 其中A组与C组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 7.10, P < 0.05$), 而A组与B组、B组与C组比较无明显差异($\chi^2 = 1.79、2.67, \text{均} P > 0.05$); 患者肝组织伴或不伴纤维化改变, 3组中均以S1为主, 而S2的比例有随ALT

升高而增加趋势, 但3组间纤维化分期总的比较差异无统计学意义($\chi^2 = 7.48, P > 0.05$)。A组、B组、C组患者肝内HBcAg表达的阳性率比较无明显差异($\chi^2 = 2.44, P > 0.05$, 表2)。

2.2 不同肝组织炎症活动度、纤维化程度与患者基本情况的关系

2.2.1 不同肝组织炎症活动度患者的年龄、性别、ALT、HBV DNA比较: 128例患者中肝脏炎症分级以G2为主, 达71例(55.5%), G1、G2组均以男性为主, 年龄分布有随炎症分级增加而增大趋势, 但2组患者性别比例、年龄比较均无明显差异($\chi^2 = 0.24, t = 1.35, \text{均} P > 0.05$), 血清HBV DNA水平的比较差异亦无统计学意义($t = 0.21, P > 0.05$); 而G1、G2组的血清ALT随肝脏炎症程度加重而显著升高, 差异有统计学意义($t = 2.92, P < 0.01$, 表3)。

2.2.2 不同肝组织炎症活动度患者的血清HBeAg表达、超声检测、肝内HBcAg表达的比较: 128例患者不同炎症分级组间血清HBeAg阳性率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.42, P > 0.05$); 而在G1、G2组中随炎症分级的增加, 脾脏厚度、门静脉值、肝内HBcAg的表达显著增加, 差异有统计学意义($t = 4.27, t = 3.95, \chi^2 = 4.70, \text{均} P < 0.05$, 表4)。

2.2.3 不同肝组织纤维化程度患者的年龄、性别、ALT、HBV DNA比较: 128例患者中肝脏纤维化分期以S1为主(56.3%), 但仍有23.4%的患者达S2。各纤维化分期组以男性患者为主, 3组间性别比例、血清HBV DNA对数值差异无统计学意义($\chi^2 = 0.51, F = 0.025, \text{均} P > 0.05$); S1、S2、S3组中患者年龄、血清ALT有随纤维化分期的增加而增加趋势, 但3组间差异无统计学意义(F

■相关报道

斯崇文 *et al* 对90例慢性HBV携带者研究发现, 有23.3%的患者肝脏炎症病变达G2, 纤维化病变达S2者亦占23.3%, 且肝纤维化随病程发展有不同程度进展, 同时, 进一步随访研究表明这些携带者中部分在近期内需要抗病毒治疗。

■创新盘点

本文对比分析了慢性HBV携带者与转氨酶轻度升高慢性乙型肝炎患者肝组织病理学及临床改变的差异,并进一步探讨了这部分患者中与肝组织学改变相关的因素,为这部分患者抗病毒治疗方案的制定提供了临床线索及依据。

表 3 不同肝组织炎症分级患者的年龄、性别、ALT、HBV DNA比较

炎症分级	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	ALT(U/L)	HBV DNA(Ig)
G1	57	37/20	26.64 ± 7.31	34.86 ± 13.29	6.50 ± 1.18
G2	71	49/22	28.58 ± 8.61	43.01 ± 17.33	6.46 ± 1.06

表 4 不同肝组织炎症分级患者的血清HBeAg表达、超声检测、肝内HBcAg表达

炎症分级	<i>n</i>	血清HBeAg表达(+/-)	脾厚(cm)	门静脉(cm)	肝内HBcAg表达(+/-)
G1	57	49/8	3.11 ± 0.23	1.10 ± 0.14	35/22
G2	71	58/13	3.30 ± 0.28	1.21 ± 0.16	56/15

表 5 不同肝组织纤维化分期患者的年龄、性别、ALT、HBV DNA比较

纤维化分期	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	ALT(U/L)	HBV DNA(Ig)
S0	26	16/10	27.62 ± 8.64	38.50 ± 13.80	6.50 ± 1.21
S1	72	49/23	28.01 ± 8.84	38.06 ± 16.71	6.46 ± 1.11
S2	30	21/9	30.30 ± 7.86	44.00 ± 13.82	6.43 ± 1.04

表 6 不同肝组织纤维化分期患者的血清HBeAg表达、超声检测、肝内HBcAg表达

纤维化分期	<i>n</i>	血清HBeAg表达(+/-)	脾厚(cm)	门静脉(cm)	肝内HBcAg表达(+/-)
S0	26	24/2	3.16 ± 0.26	1.08 ± 0.11	19/7
S1	72	63/9	3.24 ± 0.26	1.17 ± 0.15	50/22
S2	30	20/10	3.67 ± 0.33	1.30 ± 0.14	22/8

= 0.91, $F = 1.63$, 均 $P > 0.05$, 表5)。

2.2.4 不同肝组织纤维化程度患者的血清HBeAg表达、超声检测、肝内HBcAg表达的比较: S0、S1、S2组中血清HBeAg阴性患者比率、脾脏厚度、门静脉值均随纤维化程度加重而逐渐增加, 3组间上述各指标总的差异有统计学意义($\chi^2 = 8.51$, $F = 30.89$, $F = 17.66$, 均 $P < 0.05$), 其中S2组与S0、S1组的HBeAg阴性率、脾脏厚度分别比较有明显差异(均 $P < 0.05$), 而S0组与S1组的HBeAg阴性率、脾脏厚度比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 各组间门静脉值分别比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$); 3组间肝内HBcAg阳性表达率总的比较无明显差异($\chi^2 = 0.22$, $P > 0.05$, 表6)。

3 讨论

ALT水平升高是肝脏存在坏死炎症的标志, 目前现行的慢性乙型肝炎治疗指南都将ALT异常作为抗病毒治疗的重要选择标准^[6-8]。然而, 目前越来越多的国内^[3-4]、国外^[5,9]研究表明, ALT正常

慢性HBV感染者的肝组织检查仍然可有显著的炎症病变及纤维化改变, 单纯依赖ALT水平来确定慢性HBV感染者是否需要抗病毒治疗存在很大的局限性。因此, 我国2005年版《慢性乙型肝炎防治指南》已将ALT $\geq 2 \times \text{ULN}$ 或组织学炎症 $\geq \text{G2}$ 和/或纤维化 $\geq \text{S2}$ 作为抗病毒治疗的重要指征。

本研究通过对128例慢性HBV携带者及转氨酶轻度升高的慢性乙型肝炎患者进行肝活检分析发现, 患者肝组织均有不同程度炎症改变, 诊断异常率为100%, 达G2者占55.5%, 其中ALT正常的患者有47.5%肝脏炎症病变达G2, 这与其他学者^[10]研究发现ALT正常的慢性HBV携带者中无G0S0结果一致; 128例患者伴或不伴纤维化改变, 达S2者占23.4%, 其中ALT正常的患者中达S2者占20%。以上研究结果提示血清ALT水平与肝组织学病变程度并非总有良好的相关性, 仅凭ALT决定是否抗病毒治疗将会遗漏部分已达G2或/和S2的患者。这种现象可能与乙型肝炎的发病机制之一系免疫反应所致有关, 如果免

疫反应只是引起炎症和纤维化, 并不破坏肝细胞, 肝细胞质里的各种酶未入血, 这样血清转氨酶可不升高, 病变可呈隐匿发展而病理损害较临床表现重^[11].

另外, 研究结果还表明肝脏炎症病变有随ALT的升高而加重趋势, 不同ALT水平的3组中S2的比例有随ALT升高而增加趋势, A组与C组的炎症分级比较差异有统计学意义. 以上提示我们对于ALT在1-2×ULN但尚未达抗病毒治疗标准的患者应进行更密切的随访, 是否在这部分患者中肝脏病变的进展速度大于ALT≤0.5×ULN组中同病理学类型的患者需在以后的随访研究中进一步了解.

我们同时对比了128例患者其他多项临床资料、实验室及影像学检查, 结果显示随着ALT水平的逐渐上升, 患者的性别比例、年龄分布、血清HBV DNA定量水平、血清HBeAg阳性率、肝内HBcAg阳性率、门静脉值并无明显变化, 仅脾脏厚度随ALT上升显著增加. 进一步提示从临床资料看似差异不大的不同ALT水平的患者, 仍然可能存在肝脏组织学改变的显著差异, 而上述临床资料与肝脏病理学改变的关系如何呢? 为寻找临床诊断“携带者”及ALT水平未达抗病毒治疗标准的患者中病情隐匿进展的危险信号以及启动抗病毒治疗的依据, 我们对比了这部分患者中不同肝脏病理改变时上述临床资料的变化. 进一步研究显示, 在不同炎症分级组中, ALT随肝脏炎症程度加重而明显升高, 提示ALT与炎症病变有一定相关性, 但结合之前结果显示ALT正常者仍有47.5%病变达G2以上, 说明ALT仅能作为随访抗病毒治疗与否的指标之一而不是主要依据, 病理学依据仍然是决定是否抗病毒治疗的有力依据. 在128例ALT正常及轻度升高患者中, 随肝脏炎症病变、纤维化程度逐渐增加, 超声定量测量脾脏厚度及门静脉宽度显著增加, 提示对于慢性HBV携带者及轻度慢性乙型病毒性肝炎患者, 定期检测脾脏厚度、门静脉宽度对早期发现肝纤维化有重要参考价值^[12-13].

已有研究表明, 我国约1/3的HBeAg阴性者HBV DNA仍有高水平复制^[2], 肝纤维化程度高者以HBeAg阴性者居多^[14]. HBV前C区G1896A或核心区启动子A1762T和G1764A突变是HBeAg阴性慢性乙型肝炎发生的主要机制, 也是其肝脏损害程度严重^[15]和易发展至肝硬化或原发性肝癌的主要原因^[16]. 我们在研究中亦发现随肝脏纤维

化程度逐渐加重, 血清HBeAg阴性患者比率逐渐增加, 提示HBVDNA(+)/HBeAg(-)慢性HBV感染者的预后较差, 应动态监测病情演变, 必要时行肝穿活检, 并及时进行干预性治疗.

本研究结果还发现, ALT正常及轻度升高的患者肝脏炎症病变及纤维化程度与血清HBV DNA定量水平无关, 即HBV DNA水平可反映病毒的复制状况, 但不能反映肝脏的炎症坏死、纤维化程度, 这与罗国庆 *et al*^[17]研究结果一致. 这一现象由乙型肝炎的发病机制所致, 即慢性乙型肝炎的发病主要是HBV诱导T淋巴细胞与人白细胞抗原(HLA)双识别所致的免疫损伤, 而不是HBV对肝细胞的直接细胞毒性作用^[18]. 而研究结果显示肝细胞内HBcAg的表达在G2组明显多于G1组, 即肝内HBcAg的表达与肝组织炎症程度有关, 这与骆子义 *et al*^[19]的报道一致. 提示在慢性乙型肝炎肝组织免疫损伤的免疫应答中, HBcAg是HBV特异性CTL的主要靶抗原, HBcAg阳性的肝细胞是人体免疫机制主要的攻击目标^[20]. 以上提示在这部分患者中, 血清HBV DNA含量的高低并不能作为评价慢性HBV感染者肝组织损伤的可靠指标, 但HBV DNA结合肝细胞内HBcAg的表达似可作为估计患者病情严重程度并指导抗病毒治疗时机选择的有效指标.

有学者研究表明^[21-22]肝组织中HBcAg的表达强度与肝组织炎症程度及纤维化程度呈负相关, 考虑系因肝细胞膜上表达的HBcAg诱发细胞免疫反应, 破坏了这些表达HBcAg的肝细胞. 这与我们的研究结果不一致, 不排除前者的研究对象ALT明显升高, 系肝功损害较重者, 而我们的纳入患者血清ALT<2×ULN, 肝脏病变最严重也仅达G2、S2, 故肝脏损害尚属早期阶段, 肝细胞未大量破坏, 因此呈现出HBcAg在肝内的表达与炎症程度呈正相关. 另外, 在128例患者中, 不同炎症分级及纤维化分期组中年龄分布无明显差异, 这与部分学者研究结果不一致, 不排除与就诊患者的地域差别、样本量有关.

总之, 对于慢性HBV携带者及ALT<2×ULN的慢性乙型肝炎患者, 肝脏病理学依据仍然是决定是否抗病毒治疗的有力依据, 在这部分患者中, 密切随访血清ALT、脾脏厚度、门静脉宽度、肝内HBcAg的表达, 对于协助了解肝脏病理变化、决定抗病毒治疗时机有一定的提示作用.

4 参考文献

- 1 梁晓峰, 陈园生, 王晓军, 贺雄, 陈丽娟, 王骏, 林长缨,

■应用要点

对于ALT<2×ULN的慢性HBV感染者, 病理学依据仍然是决定是否抗病毒治疗的有力依据, 在这部分患者中, 密切随访血清ALT、脾脏厚度、门静脉宽度、肝内HBcAg的表达, 对于协助了解肝脏病理变化有一定的提示作用.

■同行评价

本研究选题较好,设计合理,结果可靠,具有一定的学术价值及临床意义。

- 2 刘萱,贾继东. 乙型肝炎病毒感染的自然病程. 中华传染病杂志 2006; 24: 210-211
- 3 桂红莲,俞红,谢青,王晖,蔡伟,林之莓,姜山,许蓓,周霞秋,郭清. 丙氨酸氨基转移酶持续正常的慢性乙型肝炎病毒感染者的肝脏组织学改变. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 881-885
- 4 吴赤红,斯崇文,田庚善,于岩岩,徐小元,王泰龄. 慢性乙型肝炎病毒携带者的病理与临床及预后分析. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 577-581
- 5 Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, Bose S. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376-1384
- 6 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. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 881-891
- 7 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
- 8 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. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
- 9 Wang CC, Lim LY, Deubner H, Tapia K, Lau AW, Manansala J, Krows M, Shuhart MC, Kowdley KV. Factors predictive of significant hepatic fibrosis in adults with chronic hepatitis B and normal serum ALT. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 820-826
- 10 黄俊华,游晶,陈红英,高惠芸,曲俊燕,吴国斌. 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: 6-8
- 11 杨小云,温帆渊,吴静黎,周华坚. 慢性乙型肝炎患者血清病毒标志和丙氨酸转氨酶与肝组织病理的相关性. 南方医科大学学报 2006; 26: 892-893
- 12 杜瑞清,马春华,孝奇,吴小霞. 乙型肝炎病毒感染者的门静脉及脾静脉血流量与肝脏组织学变化的关系. 中国介入影像与治疗学 2008; 5: 374-377
- 13 温小凤,蒋忠胜,柯柳,陈念,覃川,李敏基. 门静脉和肝中静脉内径与肝纤维化相关性的临床研究. 临床超声医学杂志 2008; 10: 673-675
- 14 陈恩强,何伶俐,王丽春,雷秉钧,白浪,刘聪,雷学忠,唐红. 丙氨酸氨基转移酶低于2倍正常值的慢性乙型肝炎患者肝组织学的改变. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2476-2481
- 15 Rezende RE, Fonseca BA, Ramalho LN, Zucoloto S, Pinho JR, Bertolini DA, Martinelli AL. The precore mutation is associated with severity of liver damage in Brazilian patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2005; 32: 53-59
- 16 Lin CL, Liao LY, Wang CS, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Basal core-promoter mutant of hepatitis B virus and progression of liver disease in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Liver Int* 2005; 25: 564-570
- 17 罗国庆,王康敏,蔡亚君,周世龙. 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. 实用肝脏病杂志 2008; 11: 317-318
- 18 张立洁,王泰龄,王欣欣,孟忻,赵景民,宋晨朝,孙琳,张世杰,李俊强,金荣华. 慢性HBsAg携带者及非活动性HBV感染状态的病理学研究. 临床肝胆病杂志 2007; 23: 337-339
- 19 骆子义,袁静,王昭钦. 慢乙肝患者血清HBV DNA与肝细胞内HBsAg和HBcAg表达的相关性研究. 中国医师杂志 2005; 7: 352-353
- 20 陶森,邵凤珍,马胜利. 国内肝穿活检术在慢性乙型肝炎病毒感染者中的应用. 中西医结合肝病杂志 2008; 18: 317-319
- 21 周文红,应豪. 慢性乙型肝炎患者肝组织HBsAg、HBcAg表达及临床意义. 中西医结合肝病杂志 2006; 16: 266-267
- 22 王功遂,王曼曼,谢秋里,明朗,姜湘宁,陈乐无,刘梅华. HBsAg、HBcAg在慢性乙型肝炎肝细胞内的表达及临床意义. 中华肝脏病杂志 2004; 12: 287-289

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

● 消息 ●

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评,基础研究,临床研究,焦点论坛,文献综述,研究快报,临床经验,病例报告,会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性,重点突出,文字简练,数据可靠,写作规范,表达准确. (常务副总编辑:张海宁 2009-07-18)