

慢性乙型肝炎患者血液学改变的流行病学调查

景晔 陆光生 王莉 周英杰 孙菁 白玉 李巍

【摘要】 目的 通过调查慢性乙型肝炎患者贫血发病率及相关因素,了解其血液学发病机制及对不同类型乙型肝炎结局的影响。**方法** 调查和分析 4079 例慢性乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬化患者的年龄、性别、病情、既往病史、并发症、血常规、部分骨髓超微结构、体外祖细胞培养及血细胞形态学。**结果** 1990~2000 年及 2001~2010 年慢性乙型肝炎贫血发病率分别为 74.03% 及 60.07%;其中,女性患者高于男性,且随病情的进展贫血的发病率逐渐增高;其中以大细胞性贫血为主,占 58.87%;检测结果显示 4079 例不同类型慢性乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬化患者的红细胞平均体积(MCV)和红细胞宽度(RDW),均显著高于轻型乙型肝炎患者。骨髓粒细胞胞浆内发现有乙型肝炎病毒表面抗原,骨髓微环境损害,体外祖细胞减少,幼红细胞胞浆呈菊花样改变,巨核细胞呈退行性变,幼稚细胞凋亡,成熟红细胞寿命缩短,而相继出现贫血、伴白细胞减少或三系血细胞(白细胞系,红细胞系及血小板)同时减少的三种血液学改变。**结论** 慢性乙型肝炎患者贫血的直接原因可能是 HBV 在骨髓血细胞内复制而逃避免疫清除,导致骨髓呈病态造血,无效红细胞生成,进而演变为慢性病变;幼稚血细胞增殖、分化和成熟障碍,血细胞随病情进展呈持续凋亡而不可逆转;而缺乏铁、叶酸和维生素 B₁₂(VB₁₂) 又是该病贫血发生的继发因素。

【关键词】 肝炎,乙型;血液学;病态造血

Epidemiological investigation on serologic changes in patients with chronic hepatitis B JING Ye, LU Guang-sheng, WANG Li, ZHOU Ying-jie, SUN Jing, BAI Yu, LI Wei. Beijing Military Region of Tianjin sanatorium, Tianjin 300381, China

Corresponding author: JING Ye, Email: wangl824@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the prevalence and related factors of chronic hepatitis B patients with anemia, and explore the pathogenesis of hematology and the effect on outcome of the patients with hepatitis B. **Methods** Total of 4079 cases with chronic hepatitis B and liver cirrhosis after hepatitis B were investigated and their ages, sex, illness, past medical history, complications, blood, part of the bone marrow ultrastructure progenitor cell culture and blood cell morphology were analyzed. **Results** The incidence of anemia of patients with chronic hepatitis B during 1990 to 2000 and 2001 to 2010 were 74.03% and 60.07%, respectively. The incidence of women patients was higher than that of men, and the prevalence rate of anemia gradually increased with the disease progressing and mainly large cell anemia, accounting for 58.87%. The mean corpuscular volume (MCV) and red cell distribution width (RDW) of 4079 cases with chronic hepatitis B and liver cirrhosis were detected simultaneously, which were significantly higher than patients with light hepatitis B. Hepatitis B virus antigen was found in granulocyte, bone marrow microenvironment damaged, progenitor cells reduced, normoblast cytoplasm daisy-like changed, megakaryocytes degenerated, promyelocytic apoptosis and shortened life of mature blood cells in the bone marrow cytoplasmic after successive anemia with leukopenia, three-line while reducing blood cells. **Conclusions** The direct cause of anemia of chronic hepatitis B patients may be HBV escape of immune clearance in the bone marrow blood cells by the replication of hepatitis B virus. The bone marrow occurred dysplasia, with the invalid blood cell production growing into chronic lesions and immature blood cell occurring proliferation, differentiation, and mature disorder. With disease progressing, blood cells occurred sustained apoptosis and irreversible. Deficiency of iron, folic acid and vitamin B₁₂(VB₁₂) are secondary factors of anemia in this disease.

【Key words】 Hepatitis B; Hematology; Dyshaematopoiesis

慢性乙型肝炎临床表现复杂多样,反复发作或迁延不愈,部分患者可以贫血或出血倾向为首发表现,极易误诊、误治,致病情进一步恶化。乙型病毒性肝炎患者贫血发病机制至今未明,为了解慢性乙型肝炎血液系统改变及相关影响因素,以提高对慢性乙型肝炎的诊治水平。本研究对 4079 例慢性乙型肝炎患者进行血液流行病学调查并对发病和红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)、红细胞宽度(red blood cell distribution width, RDW)增高的机制进行分析。

资料与方法

一、一般资料

收集 1990 年 1 月~2000 年 1 月于本院住院治疗的慢性乙型肝炎患者 2892 例和 2001 年 5 月~2010 年 1 月于本院门诊进行健康体检的慢性乙型肝炎患者 1187 例,共 4079 例,年龄为 16~78 岁,平均年龄 34.14 岁,其中男性 2638 例,女性 1441 例,进行回顾性分析。全部患者知情同意,并符合医学伦理,经本院伦理委员会同意。

二、方法

收集全部患者的姓名、性别、年龄、病程、治疗、血压、血糖、血常规、网织红细胞、肝肾功能、血流变、超声检查、心电图、转归、部分住院患者的骨髓血细胞检查、血清叶酸、维生素 B₁₂ 及血清铁蛋白检查、乙型肝炎病毒六项(表面抗原、表面抗体、e 抗原、e 抗体、核心抗体和前-S1 抗原)检查资料。

三、诊断标准

1. 慢性乙型肝炎诊断标准参照《现代传染病学》^[1]:既往有乙型肝炎或乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)携带者或急性乙型肝炎病程超过半年,目前仍有肝炎体征及肝功能异常者,即诊断为慢性乙型肝炎。失代偿期肝硬化,有慢性乙型肝炎病史、症状、体征、化验结果、超声检查或 CT 诊断结果。

2. 贫血诊断标准:贫血的诊断标准依据 WHO 推荐标准:男性血红蛋白 < 130 g/L,女性血红蛋白 < 120 g/L,即诊断为贫血。而我国掌握贫血标准^[2]:男性血红蛋白 < 120 g/L,女性血红蛋白 < 110 g/L,分为 4 个等级:血红蛋白(hemoglobin, Hb)检测结果小于正常值低限且 > 91 g/L 为轻度贫血。Hb < 90 g/L 且 > 61 g/L 为中度贫血。Hb < 60 g/L 且 > 31 g/L 为重度贫血。Hb < 110 g/L 且血清铁蛋白(serum ferritin, SF)男性 < 14 μg/L,女性 < 12 μg/L 诊断为缺铁性贫血;Hb < 110 g/L 且血清叶酸 < 6.9 nmol/L 或维生素 B₁₂ < 74 pmol/L,并骨髓血细胞有类巨幼变者,诊断为巨幼细胞性贫血

血^[3];全血细胞减少,伴骨髓增生低下,网织红细胞减少者,诊断为慢性乙型肝炎伴再生障碍性贫血^[4]。二系或三系血细胞(白细胞系,红细胞系及血小板)减少,而骨髓相应细胞高度增生,幼稚细胞增多,诊断为脾功能亢进^[5]。

四、统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计学软件进行分析,组间差异采用 χ^2 检验。配对资料率的相关性采用直线相关分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验标准,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、乙型肝炎贫血患者 20 年来的贫血情况

调查结果显示 1990~2000 年和 2001~2010 年两个时间段慢性乙型肝炎患者贫血发病率分别为 74.03% 和 60.07%,各年具体患病情况见表 1。

表 1 慢性乙型肝炎患者贫血情况的比较 [例数(%)]

贫血情况	1990~2000 年	2001~2010 年	合计
无贫血	751(25.97)	474(39.93)	1225(30.03)
轻度贫血	964(33.33)	688(57.96)	1652(40.50)
中度贫血	856(29.60)	25(2.11)	881(21.60)
重度贫血	321(11.10)	0(0)	321(7.87)
合计	2892(100)	1187(100)	4079(100)

二、乙型肝炎患者贫血程度与性别的相关性

本研究 2859 例慢性乙型肝炎贫血患者中,男性 1702 例,女性 1157 例,轻度贫血患者数男性显著高于女性($t = 13.438, P < 0.01$),而女性中度贫血患者数又显著高于男性($t = 16.214, P < 0.01$),女性重度贫血患者数亦高于男性,但差异无统计学意义($t = 0.725, P > 0.01$),见表 2。

表 2 不同性别慢性乙型肝炎患者贫血程度的比较 [例数(%)]

贫血情况	男性	女性
轻度贫血	970(57.00)	550(47.54)
中度贫血	493(28.96)	404(34.92)
重度贫血	239(14.04)	203(17.54)
合计	1702(59.53)	1157(40.47)

三、慢性乙型肝炎患者不同类型贫血的血液学指标的测定结果

本组乙型肝炎患者大细胞性贫血、小细胞性贫血及正细胞性贫血发病率分别为 58.87%、30.99% 和 10.14%,大细胞性贫血显著高于其他两种类型贫血($t = 19.246, P < 0.01$);三种类型贫血与血清铁蛋白(SF)、叶酸与 VB₁₂ 无显著相关性,见表 3。

表 3 慢性乙型肝炎患者不同类型贫血的血液学指标测定结果($\bar{x} \pm s$)

贫血类型	例数	Hb (g/L)	MCV (fL)	SF (μ g/L)	叶酸 (nmol/L)	VB ₁₂ (pmol/L)	RDW (%)
正细胞性贫血	290	102 \pm 11	88 \pm 4	17.2 \pm 1.2	11.9 \pm 1.3	84.6 \pm 16.1	13.7 \pm 1.3
大细胞性贫血	1683	98 \pm 6	106 \pm 7	16.3 \pm 0.9	6.8 \pm 1.4	69.8 \pm 0.3	16.7 \pm 1.1
小细胞性贫血	886	92 \pm 7	76 \pm 3	11.5 \pm 1.1	16.5 \pm 0.7	113.7 \pm 71.4	11.2 \pm 0.8

注: Hb: 血红蛋白, MCV: 红细胞平均体积, SF: 血清铁蛋白, VB₁₂: 维生素 B₁₂, RDW: 红细胞体积分布宽度

四、不同人群慢性乙型肝炎贫血发病率的比较

工人、农民和无业人员慢性乙型肝炎患者贫血的发病率分别为 91.08%、91.01% 和 90.00%, 三类人群显著高于军人组及干部组患者, 而军人组慢性乙型肝炎贫血的发病率最低, 为 50.18%, 见表 4。

表 4 不同人群慢性乙型肝炎贫血发病率的比较

人群	受检例数	贫血例数	贫血发病率 (%)
军人	827	415	50.18
干部	1966	1474	74.97
工人	987	899	91.08
农民	189	172	91.01
无业	110	99	90.00
合计	4079	2859	70.01

五、慢性乙型肝炎患者不同类型贫血外周血象的变化

4079 例慢性乙型肝炎中重型贫血者占 5.05%, 其中单纯贫血、贫血伴白细胞减少和三系血细胞减少者, 分别占 100.00%、54.37% 和 91.75%, 显著高于中型和轻型贫血患者($t = 20.192, P < 0.01$), 见表 5。

表 5 慢性乙型肝炎类型患者外周血象的变化 [例 (%)]

类型	例数	Hb 减少	Hb 伴白细胞减少	三系血细胞减少
轻型	2861 (70.14)	1759 (61.48)	1715 (25.09)	457 (15.98)
中型	1017 (24.81)	894 (88.34)	414 (40.91)	531 (52.47)
重型	206 (5.05)	206 (100.04)	112 (54.37)	189 (91.75)
合计	4079 (100)	2859 (70.01)	1241 (30.42)	1177 (28.86)

注: Hb: 血红蛋白

六、慢性乙型肝炎患者贫血病因的调查

本研究中 2859 例慢性乙型肝炎贫血患者病因调查结果显示, 继发病因前 5 位为消化功能紊乱、叶酸、维生素 B₁₂ 和铁缺乏、血细胞破坏增多及出血等, 加重病因前 5 位有高血压、胃肠疾病、心脑血管病、慢性胃病和糖尿病等, 见表 6。

表 6 慢性乙型肝炎贫血因素的调查 [例 (%)]

因素	贫血例数
继发病因素	
消化功能紊乱	2144 (74.99)
叶酸、维生素 B ₁₂ 缺乏	1688 (59.04)
皮肤黏膜出血	1086 (37.99)
铁缺乏	978 (34.21)
血细胞破坏增加	854 (29.87)
消化道出血 (含痔疮出血)	761 (26.62)
肝功能不全	711 (24.87)
肾功能不全	687 (24.03)
感染	624 (21.83)
营养紊乱	586 (20.50)
溶血	535 (18.71)
脾功能亢进	364 (12.10)
骨髓病态造血	19/20 (95.00) ^a
骨髓增生低下	4/20 (20.00) ^a
骨髓增生增强	6/20 (30.00) ^a
加重因素	
高血压	1052 (36.79)
冠心病	986 (34.49)
胃及十二指肠溃疡	639 (22.35)
慢性肾病	414 (14.48)
糖尿病	397 (13.89)
脑血液病	315 (11.02)
妇科疾病	284 (9.93)
外伤	215 (7.52)
骨折	181 (6.33)
心肌梗死	132 (4.62)
甲状腺功能亢进	92 (3.22)
甲状腺功能减退	61 (2.13)
恶性肿瘤	53 (1.85)

注: ^a: 2859 例慢性乙型肝炎贫血患者中, 随机选取 20 例贫血患者进行骨髓超微结构、骨髓祖细胞培养和骨髓血细胞形态学观察

七、慢性乙型肝炎贫血患者骨髓的改变

本研究 2859 例慢性乙型肝炎贫血患者中, 随机

对 20 例贫血患者进行骨髓超微结构、骨髓祖细胞培养和骨髓血细胞形态学观察,结果表明骨髓血窦数量减少,窦壁薄而直,窦内外造血细胞减少,骨髓幼红细胞有类巨幼变,粒细胞核浆发育不平衡,巨核细胞减少并可见小巨核细胞,成熟红细胞大小不等;13 例患者骨髓成纤维祖细胞、粒-单系祖细胞及红系祖细胞均有不同程度减少;骨髓血细胞均有不同程度退行性变,可见红细胞凋亡碎片,粒细胞胞浆中可见中毒颗粒及乙型肝炎病毒表面抗原,血小板减少。光镜下骨髓轻度和明显增生者 16 例,增生低下者 4 例,晚幼红细胞明显增生者 14 例,且晚幼红细胞体积较小,8 例可见到双核早、中幼红细胞且核多浓缩,9 例红系有巨幼变,且胞浆出现空泡,2 例可见到巨大红细胞,10 例骨髓红细胞呈缙钱状排,11 例中幼粒细胞明显增生,几乎全部病例均有核浆发育不平衡、核大、核仁清楚且持续不消失,成熟粒细胞胞浆均见到异常粗大颗粒;2 例巨核细胞减少(< 10 个/片),4 例巨核细胞增多(> 100 个/片),无巨核细胞患者约占 50%,10 例巨核细胞呈退行性变,多数病例可见到巨大畸形血小板。

讨 论

慢性乙型肝炎是我国的常见病、多发病,又可发展为肝炎后肝硬化甚至肝癌。肝外系统表现多样,其中伴贫血发病率高于 75%^[3]。

一、慢性乙型肝炎患者的贫血患病情况

从表 1 可见 2000 年以后贫血发病率较 2000 年以前降低($P < 0.01$),且多以轻度贫血为主,与前者比较具有显著差异($P < 0.01$)。人民生活水平提高,全民实施医保,定期健康体检,均有利于早期发现早期治疗,延缓病情进展,且部分病例得到治愈。

二、慢性乙型肝炎患者贫血与性别和职业的相关性

慢性乙型肝炎男性患者多以轻度贫血为主,而女性患者中、重度贫血的发病率高于男性,且差异具有统计学意义($P < 0.01$)。调查发现,女性患者多为工人、农民及无业,经济收入较低,诊治不及时,加上女性生理特殊性,失血较多,致贫血加重。而军人和干部慢性乙型肝炎患者贫血发病率较低,与其医疗条件较好,文化程度较高,经济收入较高,又有一定的防病、治病常识有关^[4]。

三、慢性乙型肝炎患者血液学改变影响因素的分析

表 3 可见慢性乙型肝炎贫血患者中呈大细胞性贫血占 58.87%,由于该病患者多胃肠功能紊乱,食欲不振和腹泻均可致叶酸和维生素 B₁₂ 摄入、吸收和

利用障碍但并非为直接原因,检测结果表明血清叶酸和维生素 B₁₂ 降低者仅占 59.04%,骨髓血细胞出现类巨幼变并非叶酸或 VB₁₂ 缺乏所致。小细胞性贫血占 30.99%,除铁的摄入、吸收及利用障碍外,长期小量皮肤黏膜及消化道,阴道失血有关。检测结果也表明血清铁蛋白降低者占 34.21%,骨髓以中、晚红细胞增生为主,胞体较小也系骨髓无效病态造血有关。正细胞性贫血中有 4 例患者外周血三系血细胞均减少,且骨髓增生低下,即再生障碍性贫血,如不进行骨髓血细胞学检查极易误诊、误治,有 6 例患者外周血三系血细胞均减少,而骨髓中相应三系血细胞却明显增生,且幼稚细胞增多,即脾功能亢进。如不进行骨髓血细胞检查,亦易误诊为再生障碍性贫血^[5]。

四、不同类型慢性乙型肝炎贫血患者的血液学改变

本研究中 70% 以上的慢性乙型肝炎患者存在不同程度的贫血,且随病情进展成肝硬化,贫血发病率逐渐增高,血液学改变逐渐加重,由单纯血红蛋白和红细胞数量减少,逐渐出现白细胞同时减少,最后导致红细胞、白细胞及血小板三系血细胞均减少^[6],血液学改变程度由重至轻为:肝硬化 > 重型肝炎 > 中型肝炎 > 轻型肝炎。

五、慢性乙型肝炎贫血发病机制的探讨(图 1)

本研究骨髓超微结构检查发现,白细胞胞浆内可见乙型肝炎病毒表面抗原,提示 HBV 在骨髓血细胞内复制,而致骨髓造血微环境的损害,使造血干细胞定居、存活、增殖和分化成熟的造血微环境破坏,而使祖细胞生长发育受阻而减少,幼稚血细胞出现凋亡以致破裂溶血以及脾功能亢进等。本研究结果推测,HBV 在骨髓血细胞内复制,可能逃避免疫清除,而成为骨髓无效病态造血改变的原因^[7]。本研究发现,慢性乙型肝炎及肝硬化患者高 MCV、高 RDW 大细胞贫血直接原因为 HBV 致骨髓无效病态造血及血细胞高凋亡^[8],骨髓中出现病态圆形大红细胞、两个核红细胞、巨大红细胞、巨幼变红细胞及大小不均的晚幼红细胞,成熟红细胞大小差异明显、极不均一^[6]。红细胞主峰明显右移,而血清铁蛋白及血清叶酸与维生素 B₁₂ 水平并不低,有患者甚至增高,随病情进展,各系统功能受累,才逐渐降低,后者是本病贫血的继发因素,而非直接病因。临床给予铁剂、叶酸及维生素 B₁₂ 者,贫血并未纠正,MCV 及 RDW 也未见明显降低^[9-11]。骨髓造血微环境受损→干细胞减少→祖细胞生长受阻→幼稚细胞凋亡→成熟血细胞寿命缩短,红系统受损最重出现贫血,其次粒系统受累出现白细胞减少,最后全血细胞受累出

现三系血细胞减少^[6]。乙型肝炎及乙型肝炎肝硬化患者血液学改变的直接原因为 HBV 在骨髓血细胞内复制所致,骨髓病红细胞体积出现异质性改变^[12-15],病情进展的不同阶段白细胞及血小板也出现病态造血的作用机制,有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 陈菊梅主编. 现代传染病学. 北京:人民军医出版社,1999:254-259.
- 2 陆再英,钟南山主编. 内科学. 7 版. 北京:人民卫生出版社,

2010,567.

- 3 邓家栋主编. 临床血液学. 上海:上海科学技术出版社,1985:485.
- 4 Hibbs JR, Frickhofen N, Rosenfeld SJ. et al. Aplastic anemia and viral hepatitis non-A non-B non-C? JAMA,1992,267:2051.
- 5 周英杰,张增巧,景晔,等. 贫血防治新理念. 北京:金盾出版社,2012:74.
- 6 周英杰,梁美宜,张秀勤,等. 乙型肝炎患者血液学研究. 中华血液学杂志-中日血液学术讨论汇编,1990,112.
- 7 苏琼,张莉,王文达. 红细胞体积分布宽度检测乙型肝炎临床意义. 华人消化杂志,1998,6(6),462.

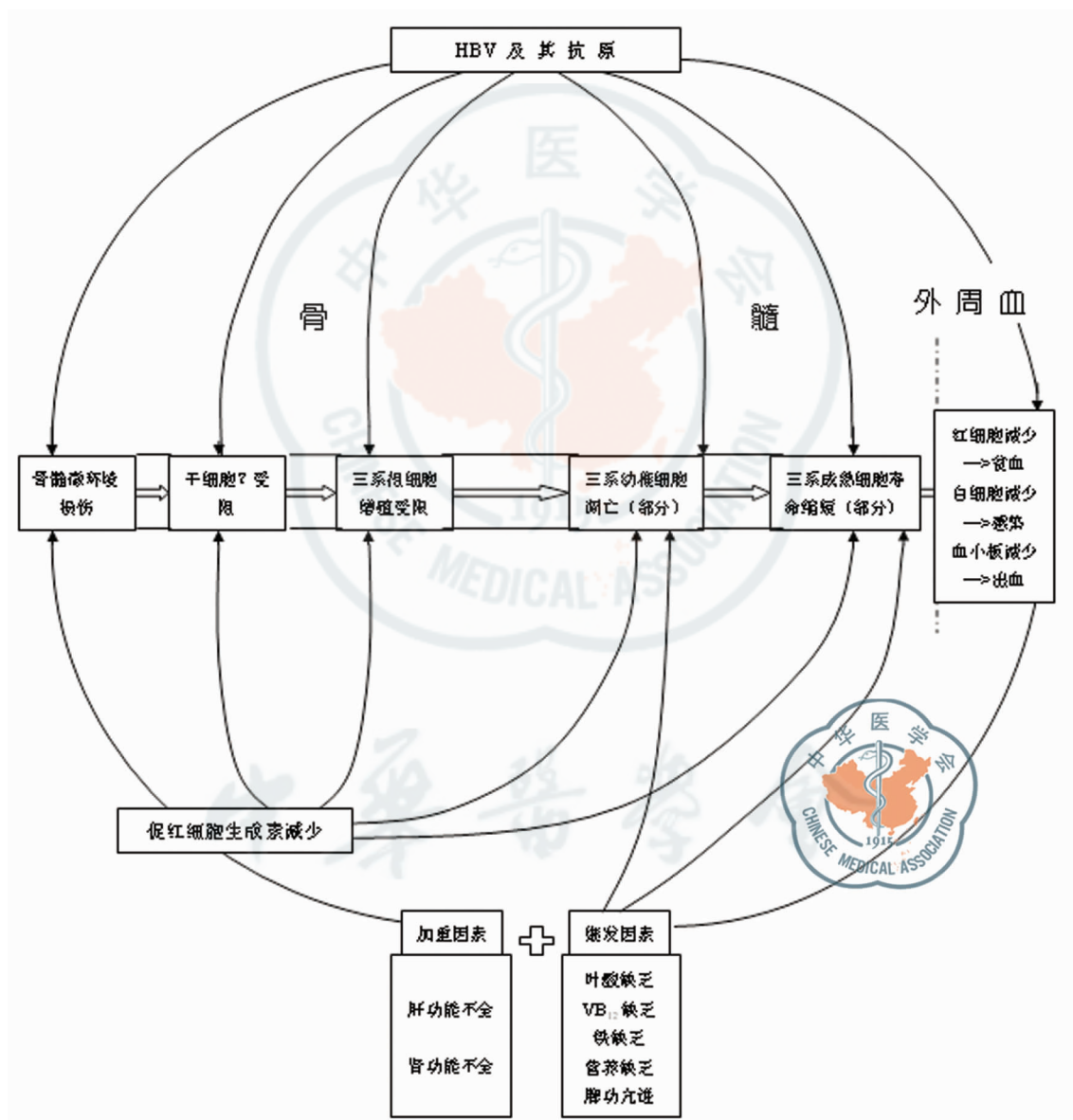


图 1 慢性乙型肝炎血液学改变机制示意图

- 8 张翠玲, 孔庆友. 红细胞分布宽度的测定及其临床意义. 大连医科大学学报, 2000, 22(2): 143-144.
- 9 郑建平, 唐丽娜, 周敏, 等. 肝硬化患者红细胞体积分布宽度异常的临床意义. 中国综合临床, 2001, 17(2): 101.
- 10 樊晓萍, 王芳芳, 张环生, 等. 乙型肝炎患者 MCV、RDW 和 PLT、MPV 参数变化. 国外医学·临床生物化学与检验学分册, 2004, 25(6): 562-564.
- 11 Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. Am J Clin Pathol, 1983, 80(3): 322-326.
- 12 韩德五主编. 肝脏病理生理学. 太原: 山西高校联合出版社, 1992; 281.
- 13 姚光弼主编. 临床肝脏病学. 上海: 上海科学技术出版社, 2004; 312.
- 14 谢荣华. 慢性乙型肝炎红细胞平均体积及体积分布宽度的变化与临床意义. 南华大学学报(医学版), 2005, 33(4): 538-539.
- 15 王坤, 刘国实, 苏琼. 乙丙型肝炎红细胞体积分布的宽度. 第四军医大学学报, 2003, 24(2): 115.

(收稿日期: 2012-04-16)

(本文编辑: 孙荣华)

景晔, 陆光生, 王莉, 等. 慢性乙型肝炎患者血液学改变的流行病学调查[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(5): 438-443.

