

91例丙氨酸氨基转移酶低于正常值上限二倍的慢性乙型肝炎患者肝组织病理特征与实验室指标的相关性

施文娟 张妍 王兆勋 万红

【摘要】目的 分析丙氨酸氨基转移酶 (ALT) < 正常值上限2倍 ($2 \times \text{ULN}$) 慢性乙型肝炎 (CHB) 患者肝组织病理特征与实验室指标的相关性。**方法** 收集兰州市第二人民医院2017年1月至2019年5月住院的ALT < $2 \times \text{ULN}$ 、HBV DNA阳性、进行肝脏活体组织活检的CHB患者共91例, 根据肝组织活检结果将G2以下者定为轻度炎症组 (61例), G2及以上者定为中度炎症组 (30例); S2以下者定为无明显纤维化组 (69例), S2及以上者定为明显纤维化组 (22例), 分别将炎症两组、纤维化两组患者的血细胞、肝生化指标、凝血指标、乙型肝炎病毒标志物 (HBV M)、HBV DNA进行对比分析 (Wilcoxon W 检验和 χ^2 检验) 与相关性研究 (ϕ 相关分析)。**结果** 91例患者肝组织轻度炎症组与中度炎症组ALT、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、球蛋白 (GLO) 和乙型肝炎病毒e抗原 (HBeAg) 阳性率差异均有统计学意义 ($Z = 2.095$ 、 $P = 0.036$, $Z = 3.927$ 、 $P < 0.001$, $Z = 2.900$ 、 $P = 0.004$, $\chi^2 = 10.972$ 、 $P = 0.001$)。无明显纤维化组与明显纤维化组患者AST、GLO、白细胞 (WBC)、血小板 (PLT) 和HBeAg阳性率差异均有统计学意义 ($Z = 2.933$ 、 $P = 0.003$, $Z = 3.064$ 、 $P = 0.002$, $Z = 2.544$ 、 $P = 0.011$, $Z = 2.231$ 、 $P = 0.026$, $\chi^2 = 10.116$ 、 $P = 0.001$)。HBV DNA水平在肝组织轻度炎症组和中度炎症组、无明显纤维化组和明显纤维化组间差异均无统计学意义 ($Z = 1.908$ 、 $P = 0.056$, $Z = 1.729$ 、 $P = 0.084$)。ALT、AST与肝组织炎症活动度低度相关 ($r_\phi = 0.211$ 、 $P = 0.044$; $r_\phi = 0.284$ 、 $P = 0.007$); AST、WBC与肝组织纤维化程度低度相关 ($r_\phi = 0.222$ 、 $P = 0.035$, $r_\phi = 0.289$ 、 $P = 0.006$); GLO与肝组织纤维化程度中度相关 ($r_\phi = 0.457$ 、 $P < 0.001$)。**结论** 对于ALT < $2 \times \text{ULN}$ 、HBV DNA阳性的CHB患者, HBeAg阳性者较阴性者发生肝纤维化的机率高; WBC、PLT、AST、GLO水平与肝组织纤维化程度有关, 其中GLO水平 > 30 g/L的患者与肝组织肝纤维化的相关性更高。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 肝组织病理特征; 实验室指标; 相关性

Correlation between liver pathological features and laboratory parameters of 91 patients of chronic hepatitis B with alanine aminotransferase lower than $2 \times$ upper limits of normal Shi Wenjuan, Zhang Yan, Wang Zhaoxun, Wan Hong. Department of Infectious Diseases, The Second People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730046, China

Corresponding author: Wan Hong, Email: wanhong0602@sina.com

【Abstract】Objective To analyze the correlation between liver pathological features and laboratory parameters of chronic hepatitis B (CHB) patients with alanine aminotransferase (ALT) < $2 \times$ upper limits of normal (ULN). **Methods** Total of 91 patients with CHB of ALT < $2 \times \text{ULN}$ who underwent liver puncture in the Second People's Hospital of Lanzhou from January 2017 to May 2019 were collected. According to the results of liver penetrating examination, 61 cases with G2 lower were classified as mild inflammation group, and 30 cases with G2 and above were as moderate inflammation group; 69 cases with S2 lower were as no obvious fibrosis group, and 22 cases with S2 or above were as obvious fibrosis group. Two groups of inflammation and fibrosis patients were respectively compared with blood cells (WBC), liver biochemical

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.02.010

基金项目: 兰州市科技计划项目 (No. 2017-4-20)

作者单位: 730046 兰州市, 兰州市第二人民医院感染科

通信作者: 万红, Email: wanhong0602@sina.com

indicators, international standard ratio (INR), hepatitis B virus marker (HBV M) and HBV DNA through comparative analysis (Wilcoxon W test and χ^2 test) and correlation analysis (ϕ correlation analysis). **Results** Levels of ALT, aspartate aminotransferase (AST), globulin (GLO) and hepatitis B virus e antigen (HBeAg) positive rate were significantly different between the patients in mild inflammation group and moderate inflammation group ($Z = 2.095, P = 0.036; Z = 3.927, P < 0.001; Z = 2.900, P = 0.004; \chi^2 = 10.972, P = 0.001$). The levels of AST, GLO, WBC, platelet (PLT) and HBeAg positive rate were significantly different between the patients in no significant fibrosis group and obvious fibrosis group ($Z = 2.933, P = 0.003; Z = 3.064, P = 0.002; Z = 2.544, P = 0.011; Z = 2.231, P = 0.026; \chi^2 = 10.116, P = 0.001$). HBV DNA levels were not significantly different among groups of different liver tissue inflammatory activity and fibrosis degree ($Z = 1.908, P = 0.056; Z = 1.729, P = 0.084$). The levels of ALT and AST were associated with low degree of inflammatory activity in liver tissue ($r_\phi = 0.211, P = 0.044; r_\phi = 0.284, P = 0.007$). The levels of AST and WBC were associated with low degrees of liver fibrosis ($r_\phi = 0.222, P = 0.035; r_\phi = 0.289, P = 0.006$). The level of GLO was moderately correlated with liver fibrosis ($r_\phi = 0.457, P < 0.001$). **Conclusions** For patients of CHB with ALT $< 2 \times$ ULN and HBV DNA positive, HBeAg positive patients were more likely to occur liver fibrosis than HBeAg negative cases. The levels of blood WBC, PLT, AST and GLO were correlated with the degree of liver fibrosis, among which, patients with GLO > 30 g/L had higher correlation with liver fibrosis.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Liver pathological features; Laboratory parameters; Correlation

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 可进展为肝纤维化和肝硬化, 预后不良。丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 显著增高者往往能够引起患者及医生的重视, 及时进行抗病毒治疗, 而对于ALT正常或低于正常值上限2倍 ($2 \times$ upper limits of normal, $2 \times$ ULN)、总胆红素正常、HBV DNA阳性的CHB患者, 如何评判其肝脏炎症活动度与纤维化程度, 是否需要抗病毒治疗, 则需要进行肝组织病理学检查^[1], 但因肝组织活检可重复性低、有创及费用较高, 一定程度上限制其临床应用, 如何通过实验室指标早期发现肝脏炎症和纤维化程度、及早干预则具有重要意义。本研究收集兰州市第二人民医院2017年1月至2019年5月住院的ALT $< 2 \times$ ULN行肝组织活检的CHB患者91例, 对其肝组织病理结果和实验室指标等进行分析, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集2017年1月至2019年5月兰州市第二人民医院住院的ALT $< 2 \times$ ULN、进行肝组织活检的CHB患者共91例, 诊断标准按照2015年中华医学会制定的《慢性乙型肝炎防治指南》^[2], 同时符合以下条件: 总胆红素正常、HBV DNA阳性、体质指数 $< 28 \text{ kg/m}^2$ 、未接受过抗病毒及降酶药物治

疗、并排除酒精性肝病、药物性肝炎、非酒精性脂肪肝、重叠其他嗜肝病毒感染、无自身免疫性肝病及先天遗传性疾病。

二、研究方法

采用深圳迈瑞公司 (BC-3000) 血细胞分析仪、美国贝克曼奥林巴斯公司 (AU680) 生产的贝克曼生化分析仪、美国雅培全自动化学发光分析仪、美国Step One Plus PCR荧光分析仪对入选病例进行血细胞、生化及HBV M、HBV DNA分析。据肝组织活检结果将G2以下者定为轻度炎症组60例, G2及以上者定为中度炎症组31例; S2以下者定为无明显纤维化组69例, S2及以上者定为明显纤维化组22例, 分别将不同炎症分组、纤维化分组与血细胞、肝功能生化指标、凝血指标、乙型肝炎病毒标志物 (hepatitis B virus marker, HBV M)、HBV DNA采用Wilcoxon W 检验、 χ^2 检验进行对比分析, 对于上述有差异的指标进一步行 ϕ 相关分析。

三、肝组织活检和病理学诊断

在超声引导下定位穿刺获取肝组织 (长约1.5~2.5 cm), 经固定、包埋、切片、HE染色和网状纤维染色后在光学显微镜下观察, 肝组织炎症分级 (G) 和纤维化程度分期 (S) 采用国际上常用的Metavir评分系统^[3], 见表1~2。

四、统计学处理

应用SPSS 19.0软件进行统计学分析, 分别将不同炎症分组、纤维化分组患者的血细胞、肝功

能生化指标、凝血指标、HBV M、HBV DNA采用Wilcoxon W 检验或 χ^2 检验进行对比, ALT、AST、TBil、ALB、GLO、WBC、RBC、PLT、INR、HBV DNA均不符合正态分布的资料采用[M(P25, P75)]表示, 采用Wilcoxon W 检验; 无序分类资料(HBeAg阳性率、HBeAb阳性率)组间比较采用四格表 χ^2 检验; 对于上述有差异的指标进一步行 ϕ 相关分析($r_\phi < 0.3$ 为低度相关, $0.3 < r_\phi \leq 0.6$ 为中度相关, $0.6 < r_\phi \leq 0.8$ 为较高度的相关性, $r_\phi > 0.8$ 为很高的相关性), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

91例CHB患者中男性58例、女性33例, 年龄17~63岁、平均年龄(36.0 ± 10.8)岁; HBeAg阳性患者52例(57.1%), HBeAb阳性患者39例(42.9%); 肝组织炎症活动度分级G1: 61例(67.03%), G2: 21例(23.08%), G3: 9例(9.89%); 纤维化程度分期S0~1: 29例(31.87%), S1: 40例(43.96%), S2: 19例(20.88%), S3: 3例(3.29%), 肝组织免疫化学染色显示HBsAg阳性74例(81.32%), HBcAg阳性36例(40%); 肝组织病理结果见图1。

表1 Metavir 评分系统——肝组织炎症活动度评分

界面炎	小叶内炎症坏死	组织学活动度 (A) ^a
0 (无)	0 (无或轻度)	0 (无)
0	1 (中度)	1 (轻度)
0	2 (重度)	2 (中度)
1 (轻度)	0, 1	1
1	2	2
2 (中度)	0, 1	2
2	2	3 (重度)
3 (重度)	0, 1, 2	3

注: ^a: 组织学活动度 A 根据界面炎和小叶内炎症坏死程度综合确定

表2 Metavir 评分系统——肝组织纤维化分期评分

病变	纤维化分期 (F)
无纤维化	0
门管区纤维性扩大, 但无纤维间隔形成	1
门管区纤维性扩大, 少数纤维间隔形成	2
多数纤维间隔形成, 但无硬化结节	3
肝硬化	4

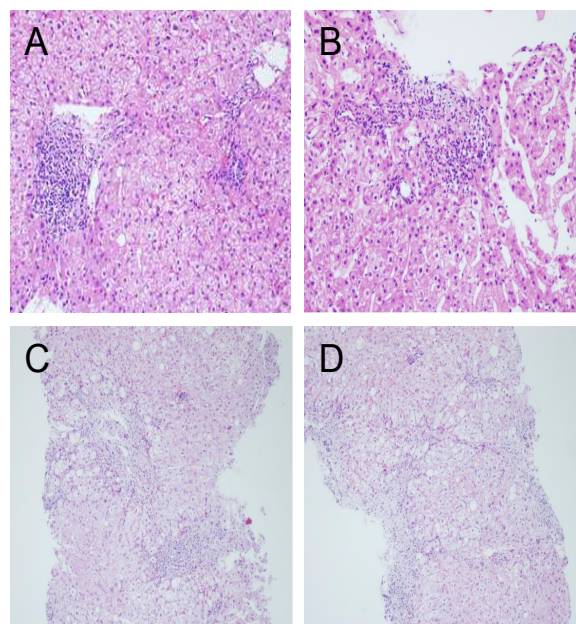
二、患者肝组织炎症活动度与实验室指标的相关性

肝组织轻度炎症组患者61例, 其中男性42例、女性19例, 平均年龄(34.4 ± 10.1)岁, 中度炎症组患者30例, 男性16例、女性14例, 平均年龄(39.1 ± 11.7)岁, 两组性别构成和年龄差异均无统计学意义($\chi^2 = 2.095$ 、 $P = 0.148$, $t = 1.987$ 、 $P = 0.050$); 中度炎症组患者ALT、AST、GLO和HBeAg阳性率均显著高于轻度炎症组, 差异有统计学意义($Z = 2.095$ 、 $P = 0.036$, $Z = 3.927$ 、 $P < 0.001$, $Z = 2.900$ 、 $P = 0.004$, $\chi^2 = 10.972$ 、 $P = 0.001$), 见表3。

进一步将肝组织炎症活动度与血清ALT、AST、GLO进行 ϕ 相关性分析, 结果显示ALT、AST与肝组织炎症活动度低度相关($r_\phi = 0.211$ 、 $P = 0.044$, $r_\phi = 0.284$ 、 $P = 0.007$), GLO与肝组织炎症活动度无显著相关($r_\phi = 0.157$ 、 $P = 0.133$), 见表4。

三、肝组织纤维化程度与实验室指标相关性

无明显肝纤维化组患者共69例, 其中男性45例、女性24例, 平均年龄(35.4 ± 10.1)岁, 明显纤维化组患者共22例, 男性13例、女性9例, 平均年龄(37.7 ± 12.9)岁, 两组性别构成和年龄差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.271$ 、 $P = 0.6003$, $t = 0.871$ 、 $P = 0.386$)。两组患者血细胞、肝生



注: A: G1S1, B: G2S1, C: G3S2, D: G3S3

图1 肝组织HE染色病理结果($\times 200$)

化指标、凝血指标、HBeAg阳性率、HBV DNA相比,明显纤维化组患者AST、GLO和HBeAb阳性率显著高于无明显纤维化组,差异均有统计学意义($Z = 2.933$ 、 $P = 0.003$, $Z = 3.064$ 、 $P = 0.002$, $\chi^2 = 10.116$ 、 $P = 0.001$);而WBC、PLT水平均显著低于无明显纤维化组,差异均有统计学意义($Z = 2.544$ 、 $P = 0.011$, $Z = 2.231$ 、 $P = 0.026$),见表5。

进一步将肝组织纤维化程度与血清AST、GLO、WBC和PLT进行 ρ 相关性分析,结果显示AST、WBC与肝组织纤维化程度低度相关($r_\rho = 0.222$ 、 $P = 0.035$, $r_\rho = 0.289$ 、 $P = 0.006$);GLO与肝组织纤维化程度中度相关($r_\rho = 0.457$ 、 $P < 0.001$),PLT与肝组织纤维化程度无显著相关($r_\rho = 0.033$ 、 $P = 0.754$),见表6。

表3 轻度炎症组与中度炎症组患者的实验室指标

指标	轻度炎症组 (61例)	中度炎症组 (30例)	统计量	P值
ALT [M (P25, P75), U/L]	33.0 (22.0, 49.0)	4.60 (4.20, 5.27)	$Z = 2.095$	0.036
AST [M (P25, P75), U/L]	23.0 (21.0, 31.0)	32.5 (25.8, 43.0)	$Z = 3.927$	< 0.001
TBil [M (P25, P75), $\mu\text{mol/L}$]	13.00 (9.30, 15.85)	12.80 (9.38, 15.00)	$Z = 0.046$	0.963
ALB [M (P25, P75), g/L]	42.80 (40.00, 44.65)	42.15 (39.58, 44.23)	$Z = 1.068$	0.285
GLO [M (P25, P75), g/L]	24.00 (21.85, 27.30)	27.90 (23.90, 30.08)	$Z = 2.900$	0.004
WBC [M (P25, P75), $\times 10^9/\text{L}$]	5.26 (4.60, 6.32)	4.98 (4.23, 6.40)	$Z = 1.009$	0.313
RBC [M (P25, P75), $\times 10^{12}/\text{L}$]	4.98 (4.50, 5.30)	4.60 (4.20, 5.27)	$Z = 1.626$	0.104
PLT [M (P25, P75), $\times 10^9/\text{L}$]	169.0 (149.0, 205.0)	168.0 (131.0, 216.8)	$Z = 0.481$	0.630
INR [M (P25, P75)]	1.00 (0.97, 1.07)	1.03 (0.96, 1.07)	$Z = 0.385$	0.700
HBV DNA [M (P25, P75), IU/ml]	1.16×10^4 (1.1×10^3 , 1.03×10^8)	1.06×10^8 (3.16×10^3 , 2.57×10^8)	$Z = 1.908$	0.056
HBeAg阳性 [例 (%)]	29 (47.5)	23 (76.7)	$\chi^2 = 10.972$	0.001
HBeAb阳性 [例 (%)]	32 (52.5)	7 (23.3)	$\chi^2 = 10.972$	0.001

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天冬氨酸氨基转移酶, TBil: 总胆红素, ALB: 白蛋白, WBC: 白细胞, RBC: 红细胞, PLT: 血小板, GLO: 球蛋白, INR: 国际标准化比值; 两组指标比较采用成组 Wilcoxon W 检验或 χ^2 检验

表4 肝组织炎症活动度与 ALT、AST 和 GLO 的相关性 [例 (%)]

分组	例数	ALT (U/L)		AST (U/L)		GLO (g/L)	
		< 40	≥ 40	< 40	≥ 40	< 30	≥ 30
轻度炎症组	61	38 (62.3)	23 (37.7)	56 (91.8)	5 (8.2)	51 (83.6)	10 (16.4)
中度炎症组	30	12 (40.0)	18 (60.0)	21 (70.0)	9 (30.0)	21 (70.0)	9 (30.0)
r_ρ 值		0.211		0.284		0.157	
P值		0.044		0.007		0.133	

表5 无明显纤维化组与明显纤维化组患者的实验室指标

指标	无明显纤维化组 (69例)	明显纤维化组 (22例)	统计量	P值
ALT [M (P25, P75), U/L]	33.0 (24.5, 49.5)	47.0 (27.3, 65.0)	$Z = 1.335$	0.182
AST [M (P25, P75), U/L]	24.0 (21.5, 32.5)	33.5 (27.3, 43.3)	$Z = 2.933$	0.003
TBil [M (P25, P75), $\mu\text{mol/L}$]	13.00 (9.70, 15.65)	12.95 (8.98, 15.73)	$Z = 0.185$	0.853
ALB [M (P25, P75), g/L]	42.70 (39.75, 44.60)	42.25 (40.20, 44.15)	$Z = 0.362$	0.718
GLO [M (P25, P75), g/L]	24.00 (22.05, 28.20)	27.90 (25.75, 31.08)	$Z = 3.064$	0.002
WBC [M (P25, P75), $\times 10^9/\text{L}$]	5.26 (4.65, 6.35)	4.98 (3.87, 6.31)	$Z = 2.544$	0.011
RBC [M (P25, P75), $\times 10^{12}/\text{L}$]	4.95 (4.50, 5.32)	4.58 (4.20, 5.11)	$Z = 1.326$	0.185
PLT [M (P25, P75), $\times 10^9/\text{L}$]	171.0 (150.5, 217.5)	158.5 (121.0, 194.5)	$Z = 2.231$	0.026
INR [M (P25, P75)]	1.00 (0.96, 1.06)	1.05 (1.00, 1.08)	$Z = 1.678$	0.093
HBV DNA [M (P25, P75), IU/ml]	1.94×10^4 (1.1×10^3 , 1.56×10^8)	1.06×10^7 (1.99×10^5 , 2.57×10^8)	$Z = 1.729$	0.084
HBeAg阳性 [例 (%)]	33 (47.8)	19 (86.4)	$\chi^2 = 10.116$	0.001
HBeAb阳性 [例 (%)]	36 (52.2)	3 (13.6)	$\chi^2 = 10.116$	0.001

表6 肝组织纤维化程度与AST、GLO、WBC和PLT的相关性[例(%)]

组别	例数	AST (U/L)		GLO (g/L)		WBC ($\times 10^9/L$)		PLT ($\times 10^9/L$)	
		< 40	≥ 40	< 30	≥ 30	< 5	≥ 5	< 100	≥ 100
无明显纤维化组	69	62 (89.86)	7 (10.14)	58 (84.06)	11 (15.94)	24 (34.78)	45 (65.22)	3 (4.35)	66 (95.65)
明显纤维化组	22	15 (68.18)	7 (31.82)	8 (36.36)	14 (63.64)	15 (68.18)	7 (31.82)	2 (9.09)	20 (90.91)
r_s 值		0.222		0.457		0.289		0.033	
P值		0.035		< 0.001		0.006		0.754	

讨 论

大部分慢性HBV感染者起病隐匿,表现为肝功能正常或轻度损伤,随着疾病进展,约20%~40%的CHB患者将发展为肝硬化、肝硬化失代偿等终末期肝病及肝细胞癌^[4]。目前临床上多以ALT异常升高作为肝脏炎症损伤的判定指标,但多项研究显示,13.8%~47.65%的CHB患者尽管存在明显的肝脏炎症损伤,但ALT并无显著升高^[5],对于此类患者是否需要进行抗病毒治疗,何时开始抗病毒治疗一直存在争议,相关研究焦点在于是否真正存在肝脏炎症或纤维化进展,因此肝组织活检成为明确这一问题的金标准^[6-7]。但肝组织活检因种种因素限制其在临床上的广泛应用,肝脏瞬时弹性检测因设备昂贵致使基层医院无法开展。

肝功能常用指标如ALT、AST、ALB、GLO、ALP和GGT多用于评估CHB患者肝脏损伤程度^[8]。多项研究显示ALT是反映肝脏炎症的重要指标,随着血清ALT升高,肝脏炎症活动度和纤维化程度加重^[9]。但部分ALT正常的CHB患者存在明显的肝纤维化甚至肝硬化^[10-11]。国内研究^[12-15]对ALT正常或升高幅度低于正常值2倍的CHB患者进行肝组织活检,结果发现约50%~70%患者无明显病理改变或仅有轻微的炎症坏死,另有少部分患者有炎症活动和不同程度纤维化,需进行抗病毒治疗,甚至少部分患者出现肝硬化。本研究中91例ALT<2×ULN的CHB患者中有30例(32.97%)炎症程度分级在G2以上,22例(24.18%)肝组织出现明显纤维化,与国内研究一致^[11-14]。

ALT和AST水平对判断肝脏炎症、纤维化与指导CHB的抗病毒治疗很有意义,对于ALT<2×ULN的CHB患者来说,ALT水平能否很好评判肝脏炎症、指导抗病毒治疗,目前尚未达成共识。国外有研究^[16]认为,目前ALT正常值上限40 U/L偏高,可修订ALT正常上限值:男性为30 U/L,女性为19 U/L。陈萌等^[17]亦指出对用于确定治疗指征

的ALT正常上限值进行修改,男性改为30 U/L,女性改为19 U/L。马龙等^[18]发现CHB患者肝组织炎症分级(G)与血清GGT、AST、ALT、TBil呈正相关,与血清PTA、ALB呈负相关,纤维分期(S)与血清PTA、ALB、GGT、AST、ALT和TBil呈正相关,与GGT无显著相关。霍雪平等^[19]研究表明肝组织纤维化分期与血清AST、GGT呈正相关,与ALB呈负相关,而肝组织炎症分级与血清AST、GGT、GLO呈正相关,与ALB无显著相关。本研究显示,ALT、AST与肝组织炎症活动度,AST、WBC与肝组织纤维化程度有相关性,然而 r_s 值较低,故临床意义不大,GLO与肝脏纤维化程度呈中度相关,具有一定的临床意义。

肝脏是合成ALB和除 γ -球蛋白外多种球蛋白的重要场所,在肝功能损伤较重时会因合成减少而致白蛋白和多种球蛋白水平下降。因慢性HBV感染反复刺激机体免疫系统致 γ -球蛋白产生增加。另外,肝功能障碍时导致血清 γ -球蛋白增加,故ALB和GLO被认为是慢性肝功能损伤的重要指标^[20],本研究发现,GLO与肝组织炎症活动度无显著相关性,与肝组织纤维化程度相关性较高。

PLT是衡量血小板数量的指标,有研究表明,随着肝纤维化程度的加重,PLT表达逐渐下降^[21]。本研究发现肝组织明显纤维化组($\geq S2$)患者PLT水平低于无明显纤维化组(<S2),与Fukushima等^[22]研究结果一致,提示PLT可作为诊断肝纤维化的潜在生物标志,机制可能是PLT可通过其内含的转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)等细胞因子旁分泌作用于肝星状细胞,致使其增殖分化,介导肝纤维化的浸润及发展。

HBeAg定性和HBV DNA载量是否与肝组织病理改变有关,目前尚没有明确结论。国外研究报道,HBeAg、抗-HBe和HBV DNA载量与肝脏纤维化程度无关,而与HBV核心区启动子突变有关^[23]。范慧敏等^[15]认为HBV DNA载量与肝脏炎症活动度及纤维化程度无关。蒙达礼等^[24]亦认为HBV DNA

载量、HBeAg阳性与肝脏炎症活动度及纤维化程度无关。本研究资料显示,肝脏病理明显改变(G2或S2以上)患者HBeAg阳性率高于G2或S2以下患者,HBV DNA载量与肝组织炎症活动度及纤维化分期均无显著相关性,故推测尽管血清HBV DNA是病毒复制及传染性的直接标志,可反映HBV复制情况,但其不能反映肝组织的炎症活动及纤维化程度;而HBeAg阳性可间接反映肝组织的损伤程度。

综上,对于ALT<2×ULN、HBV DNA阳性的CHB患者,HBeAg阳性者较HBeAg阴性者发生肝纤维化的机率高;若拒绝行肝组织活检且受医疗条件限制无法进行肝脏瞬时弹性检测者,动态监测到ALT、AST和GLO水平逐步上升,而WBC和PLT水平逐步下降者需考虑有肝脏炎症活动、肝纤维化可能,尤其对于GLO水平>30 g/L的患者应考虑有肝纤维化可能,酌情进行抗病毒治疗可改善此类患者的预后。

参 考 文 献

- [1] 瞬时弹性成像技术(TE)临床应用共识专家委员会. 瞬时弹性成像技术临床应用专家共识(2015年)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(2):12-18.
- [2] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年最新版)[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(12):1941-1960.
- [3] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group[J]. Hepatology,1996,24(2):289-293.
- [4] Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, et al. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval[J]. J Hepatol,2017,67(4):847-861.
- [5] Nguyen K, Pan C, Xia V, et al. Clinical course of chronic hepatitis B (CHB) presented with normal ALT in Asian American patients[J]. J Viral Hepat,2015,22(10):809-816.
- [6] 王宏杰, 张凤久. 乙肝病毒感染与乙肝病毒相关性肾炎间的关系分析[J]. 国际病毒学杂志,2016,23(2):121-123.
- [7] 王纛, 汪春利, 李弼民, 等. 血清学阴性的乙型肝炎病毒相关性肾炎的临床病理分析及治疗[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(11):40-44.
- [8] 林华, 杨才生, 李东良, 等. 慢性乙型肝炎患者血生化指标与肝组织病理的相关性[J]. 实用肝脏病杂志,2007,10(5):320-321.
- [9] 柯晶谢, 谢琴秀, 张亚飞, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染的129例患者肝组织学影响因素分析[J]. 中华传染病杂志,2012,30(8):490-492.
- [10] Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection[J]. J Hepatol,2007,47(6):760-767.
- [11] Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels[J]. Ann Intern Med,2002,137(2):1-10.
- [12] 金巧菲, 刘慧敏, 李冰如, 等. 115例无症状乙肝病毒携带者肝活检病理分析[J]. 医学研究杂志,2006,35(1):42-44.
- [13] 何卫平, 胡瑾华, 王慧芬. 肝功能正常的乙型肝炎病毒感染临床病理分析[J]. 传染病信息,2008,21(1):45-47.
- [14] 张鸿, 刘大风, 高峰, 等. 四川地区131例慢性HBV携带者肝活检病理分析[J]. 四川医学,2009,30(11):1678-1679.
- [15] 范慧敏, 杨湛, 张春兰, 等. 乙型肝炎病毒携带者的肝脏病理学特点[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15(5):334-337.
- [16] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2007,45(2):507-539.
- [17] 陈萌, 石爽, 庄辉. 慢性乙型肝炎治疗流程修订[J]. 肝脏,2007,12(2):133-134.
- [18] 马龙, 张伟军, 吴振昌, 等. 120例慢性乙型肝炎患者肝组织病理与临床生化检查相关性分析研究[J]. 中外医疗,2017,36(26):33-35.
- [19] 霍雪平, 谢琴秀, 姜晓平, 等. 486例慢性乙型肝炎患者肝组织病理学变化与肝功能指标的相关性研究[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(4):360-363.
- [20] 高洪波, 黄雪梅, 许敏, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者肝组织病理改变及其与血生化和纤维化指标的关系[J]. 实用肝脏病杂志,2006,9(3):137-138.
- [21] Kim SH, Le HW, Go SI, et al. Clinical significance of the preoperative platelet count and platelet-to-lymphocyte ratio (PLT-PLR) in patients with surgically resected non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016,7(24):36198-36206.
- [22] Fukushima K, Eguchi N, Ohno K, et al. Efficacy of leflunomide for treatment of refractory inflammatory colorectal polyps in 15 Miniature Dachshunds[J]. J Vet Med Sci,2016,78(2):265-269.
- [23] Yotsuyanagi H, Hino K, Tomita E, et al. Precore and core promote mutations, hepatitis B virus DNA levels and progressive liver injury in chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2002,37(3):355-363.
- [24] 蒙达礼, 苏明华, 江建宁, 等. 慢性乙肝病毒携带者血清ALT, AST, HBV DNA及HBV M与肝组织病理的关系[J]. 广西医科大学学报,2015,32(2):229-231.

(收稿日期: 2019-03-23)

(本文编辑: 孙荣华)

施文娟, 张妍, 王兆勋, 等. 91例丙氨酸氨基转移酶低于正常值上限二倍的慢性乙型肝炎患者肝组织病理特征与实验室指标的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020,14(2):138-143.