

· 临床论著 ·

慢性乙型肝炎 213 例临床与病理对照研究

王玉华 单彪 闫春伟 韩忠厚 彭勋 杨丽敏 尚金霞

【摘要】 目的 探讨慢性乙型肝炎(CHB)临床诊断、辅助检查与肝组织病理学变化的关系。**方法** 213 例慢性乙型肝炎患者在超声引导下肝组织学活检, HE 和 Masson 染色,按炎症和纤维化分成 G1 ~ G4 级和 S1 ~ S4 期,同时依 Knodell 进行系统评分。同期血清做肝功能、HBV 标志物、血常规检查。143 例进行肝、胆、脾彩超检查。将患者按 HBeAg 是否阳性分成两组对各项指标进行比较,并对临床和病理诊断进行比较。**结果** (1) HBeAg 阳性组患者年龄较 HBeAg 阴性组显著小, $P < 0.01$ 。ALT、AST 水平较 HBeAg 阴性组显著高, $P < 0.01$ 。但门静脉宽度较 HBeAg 阴性组显著窄, $P < 0.05$,凝血酶原活动度(PTA)较 HBeAg 阴性组显著高, $P < 0.01$ 。ALB、GLO、TBil、CHE、脾脏厚度等两组无显著差异;(2) HBeAg 阳性组肝组织炎症和纤维化四项积分和总积分均较 HBeAg 阴性组显著低,只有小叶内炎有显著差异, $P = 0.02$;(3) 临床与病理诊断符合率轻度慢性肝炎为 68.2% (103/151),中度慢性肝炎为 33.33% (19/57),重度慢性肝炎为 40% (2/5);(4) 经 B 超检查的患者,病理组织学诊断为轻度慢性肝炎 89 例,脾大者 24 例,占 26.97% (24/89),肝组织学诊断为中度慢性乙型肝炎 37 例,脾大者 15 例,占 40.54% (15/37)。病理诊断为重度乙型肝炎 19 例,有脾大者 13 例,占 68.42% (13/19)。**结论** (1) HBeAg 阴性组肝组织炎症和纤维化积分较阳性组显著高,ALT、AST 的值不能完全真正反映肝组织炎症和纤维化状态;(2) 临床与病理诊断符合率较低,对于无肝活检禁忌证的患者,应尽量做肝组织学活检判断病情轻重;(3) 脾脏大小可对病情程度作出初步判断,脾大可出现在肝病的任何时期,不能只靠一种检查手段对病情作出诊断。

【关键词】 慢性乙型肝炎;病理

Comparison study of chronic hepatitis B patients between clinical and pathological characteristics WANG Yu-hua, SHAN Biao, YAN Chun-wei, HAN Zhong-hou, PENG Xun, YANG Li-min, SHANG Jin-xia. Third Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066001, China

Corresponding author: HAN Zhong-hou, Email: hanzhonghou@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relation of clinical diagnosis with liver histology of patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Biopsy has

基金项目:河北省科技厅资助项目(02276141)

作者单位:066001 河北省秦皇岛市第三医院

通讯作者:韩忠厚 Email: hanzhonghou@163.com

been done on total 213 CHB patients under guidance of ultrasonic B. After staining with HE and Masson, necroinflammatory and fibrotic damages have been degreed semi-quantitatively ranging G1-G4 and S1-S4, respectively. At the same time, serum biochemistry index, HBV markers and blood routine have been examined and collected. Color ultrasonic B exams have been done on 143 patients for gallbladder and spleen. The 213 patients were divided into 2 groups according HBeAg positive and negative. Compared the various index between the two groups and study the coincidence of clinical diagnosis and pathological diagnosis. **Results** (1) Ages of HBeAg positive patients were significantly younger than HBeAg negative ones, $P < 0.01$. ALT, AST, PTA levels were higher than that of HBeAg negative ones, $P < 0.01$. But portal vein diameter was more narrow than HBeAg negative group, $P < 0.05$. ALB, GLO, TBil, spleen thickness have no significant differences between the two groups; (2) The four variety inflammation and fibrosis scores and HAI of liver tissues of HBeAg negative group were higher than the other group. But there was no significant difference except the inflammation of hepatic lobules; (3) Coincidence rate between clinical diagnosis and pathological diagnosis was 68.2% (103/151) in mild chronic hepatitis group, 33.3% (19/57) in moderate chronic hepatitis group and 40% (2/5) in sever hepatitis group; (4) These patients were divided into three group, such as mild, moderate and severe hepatitis by hepatic pathology. After ultrasonic B examination, large spleen was (26.7%, 24/89) observed in mild group, (40.54%, 15/37) in moderate group and (68.42%, 13/19) in severe group. **Conclusions** (1) Inflammation and fibrosis scores of HBeAg negative group was significantly higher than that of HBeAg positive group. ALT and AST could not reflect the real inflammation and fibrosis state of liver tissue; (2) Coincidence rate was low between clinical and pathological diagnosis. We should do liver biopsy as much as possible to judge the liver pathology; (3) Large spleen could be regarded as the hepatitis condition, but it can appear in various period of hepatitis. So we could not judge the liver condition by only one check or index.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Pathology

血清生物化学、免疫学、病毒学,甚至是影像学的诊断参数,在反映肝组织炎症、坏死、纤维化程度方面,都有显著的局限性,这为临床的病情判断、临床预后、抗病毒治疗的应答等的判断增加了难度。虽然既往已经有研究报道,描述了肝组织活检与非侵袭性检查结果之间的相互关系,但是研究的患者例数一般较少,这就会影响到研究的结论。为了明确现有非侵袭性检查结果与肝活检病理学特点之间的相互关系,就必须采用大宗的病例研究。我们根据中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》^[1]和中国《慢性乙型

肝炎防治指南》^[2] 中的临床和病理诊断标准,对 213 例慢性乙型肝炎(CHB)患者进行了肝组织活检的病理检查,并与临床诊断进行对照,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

将我院 2001 年 6 月至 2006 年 4 月收治的门诊或住院的慢性乙型肝炎患者,符合肝组织学病理检查适应证,有 213 例进行肝活检病理检查,其中男 162 例,女 51 例,年龄 12~65 岁,平均(37.54 ± 12.38)岁。

二、仪器与方法

实验室及辅助检查:与肝活检同期检测血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清总胆红素(TBil)、血清白蛋白(ALB)、蛋白电泳、凝血酶原活动度(PTA)、胆碱酯酶。ELISA 法检测 HBV 标志物,143 例进行了彩色超声检查肝、胆、脾。

病理组织学检测:肝组织活检采用 B 超引导下 1 秒钟快速穿刺活检术,组织长度 1~1.5 cm,内部结构至少包含 3 个完整的汇管区。病理标本用 10% 甲醛液固定,石蜡包埋,常规制片,HE、Masson 双染色,光学显微镜多视野观察,并由 2 名病理医师读片后确定病理诊断结果和积分。

慢性肝炎临床诊断标准:参照文献[1]标准结合患者症状体征作出临床诊断。慢性乙型肝炎轻度,指临床症状体征轻微,肝功能仅 1~2 项轻度异常,B 超表现肝脾无明显异常者。慢性乙型肝炎重度,指有明显持续的临床症状,伴有肝病面容,肝掌、蜘蛛痣,脾大或 ALT、AST 反复升高等。凡 ALB 小于 32 g/L,胆红素大于 5 倍正常值上限(ULN),PTA 在 60%~40%,CHE < 2500 U/L,四项中有一项达到标准者则诊断为重度慢性肝炎。介于轻度和重度之间者,诊断为中度慢性乙型肝炎。

病理组织学诊断标准:按文献[1]病理诊断标准划分炎症分级(G)和纤维化分期(S)。轻度慢性肝炎指 G1~2、S0~2,中度慢性肝炎 G3、S1~3,重度慢性肝炎 G4、S2~4。以上如 S 重于 G 时,以 S 为标准。同时对肝组织炎症活动指数(HAI)依 Knodell 系统进行评分。

结 果

一、HBeAg(+)和 HBeAg(-)患者临床特点的比较

213 例慢性乙型肝炎患者,按 HBeAg 阳性和阴性分成两组,此两组一般临床资料比较见表 1。

从上表的数据可知,在 HBeAg 阳性组 ALT、AST、PTA 这 3 项,较 HBeAg 阴性组高, $P < 0.05$ 。年龄较 HBeAg 阴性组小,门静脉较 HBeAg 阴性组窄,两组比较, $P < 0.05$ 。其余各项两组无差别。

二、HBeAg(+)和 HBeAg(-)患者 Knodell 评分情况的比较

213 例慢性乙型肝炎患者,按 HBeAg 阳性和阴性分成 2 组,其病理组织学 Knodell 评分情况见表 2。

从下表的数据可知, HBeAg 阴性组各项炎症指标均较 HBeAg 阳性组高, 只有小叶内炎两组有统计学差异, $P=0.02$, 其余各项均无统计学差异。

三、半定量计分的结果

213 例慢性乙型肝炎肝组织学炎症分级和纤维化分期总情况见表 3。

四、慢性乙型肝炎临床与病理诊断一致性

慢性乙型肝炎临床与病理诊断符合情况见表 4。

由下表可知, 轻度慢性肝炎, 临床与病理诊断符合率为 68.2% (103/151), 中度慢性肝炎临床与病理诊断符合率为 33.33% (19/57), 重度慢性肝炎临床与病理诊断符合率为 40% (2/5)。213 例患者中, 病理组织学未发现慢性 HBV 携带者和肝硬化患者。

五、肝胆脾 B 超检查结果

213 例慢性乙型肝炎患者中, 143 例进行肝胆脾 B 超检查, 其中肝病理组织学诊断为轻度慢性肝炎 89 例, 脾大者 24 例, 占 26.97% (24/89), 肝组织学诊断为中度慢性乙型肝炎患者共 37 例, 脾大者 15 例, 占 40.54% (15/37)。病理诊断为重度乙型肝炎患者 19 例, 有脾大者 13 例, 占 68.42% (13/19)。

表 1 HBeAg 阳性和阴性两组患者的临床资料比较

组别	年龄(岁)	阳性时间(年)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	GLO(g/L)
HBeAg 阳性组(158 例)	33.34 ± 10.85	5.17 ± 4.85	146.95 ± 113.91	98.65 ± 71.72	43.87 ± 4.77	27.94 ± 4.48
HBeAg 阴性组(55 例)	39.38 ± 11.45	6.32 ± 6.52	93.02 ± 57.64	68.60 ± 45.52	43.47 ± 4.58	28.45 ± 4.00
P 值	0.01	0.23	0.001	0.007	0.62	0.51

组别	TBIL(μmol/L)	PTA(%)	CHE	血小板(10 ⁹ /L)	门静脉(cm) (34 例)	脾厚(cm) (143 例)
HBeAg 阳性组(158 例)	21.54 ± 15.49	87.63 ± 12.88	8160.56 ± 2962.74	150.34 ± 45.33	1.16 ± 0.07	3.71 ± 0.67(106)
HBeAg 阴性组(55 例)	22.20 ± 13.75	77.96 ± 15.45	7412.95 ± 2654.22	141.05 ± 39.89	1.18 ± 0.06	3.73 ± 0.62(37)
P 值	0.83	0.003	0.22	0.25	0.04	0.83

表 2 两组患者病理组织学 Knodell 评分情况比较

组别	碎屑坏死	小叶内炎	汇管区炎	纤维化	总分
HBeAg 阳性组(158 例)	2.27 ± 2.41	1.67 ± 1.11	1.58 ± 1.06	1.54 ± 1.01	7.06 ± 4.84
HBeAg 阴性组(55 例)	2.44 ± 3.07	1.85 ± 1.26	1.62 ± 1.10	1.84 ± 1.07	7.75 ± 5.67
P 值	0.69	0.02	0.08	0.06	0.14

表 3 213 例患者肝组织炎症和纤维化情况(例)

病理	纤维化 S0	S1	S2	S3	S4	合计
炎症 G1	12	12	4	1	0	29
炎症 G2	3	73	28	6	0	110
炎症 G3	0	9	32	9	1	51
炎症 G4	0	1	11	6	5	23
合计	15	95	75	22	6	213

表 4 213 例患者临床与病理诊断符合情况表(例)

诊断	携带者	轻度	中度	重度	肝硬化	合计
临床轻度	0	103	35	13	0	151
临床中度	0	28	19	10	0	57
临床重度	0	1	2	2	0	5
合计	0	132	56	25	0	213

讨 论

近年来, HBeAg 阴性慢性乙型肝炎的相对比例在我国逐年上升, 国内资料报道约 37% ~ 45% 之间, 临床表现为反复 ALT 升高, 肝组织炎症明显, 更容易进展为肝硬化和肝癌。本组统计, HBeAg 阴性患者 34.8% (55/158), 较报道的略低, 考虑与肝活检患者选择的随机性有关。通过 213 例患者 HBeAg 阳性和阴性两组一般临床资料比较, HBeAg 阳性组患者年龄较小 ($P < 0.05$), ALT、AST 水平较 HBeAg 阴性组高 ($P < 0.01$), 门静脉宽度较 HBeAg 阴性组窄, 凝血酶原活动度 (PTA) 较 HBeAg 阴性组高 ($P < 0.05$), 考虑 HBeAg 阴转与长期免疫压力和病毒变异有关。经肝组织学活动指数 HAI 评分两组进行比较, HBeAg 阳性组均较 HBeAg 阴性组低, 小叶内炎积分两组有统计学差异 ($P = 0.02$)。总分及汇管区炎、碎屑坏死、纤维化等方面两组比较无统计学差异。说明 HBeAg 阴性患者肝损伤的程度比 HBeAg 阳性患者重些, ALT 的高低不能全面反映肝组织炎症和纤维化状态。与黄增相等^[3]报道 HBeAg 阳性或阴性与肝组织损伤无关不完全一致。考虑 HBeAg 阴性而 HBV DNA 阳性患者多为基因 G1896A 变异所致, HBeAg 的缺失使 T 细胞更易接近肝细胞膜上的 HBcAg, 产生较强的免疫攻击引起严重的肝损害。

213 例患者中, 病理组织学未发现有慢性 HBV 携带者和肝硬化患者, 考虑肝活检患者是症状较轻的慢性肝炎。轻度慢性肝炎, 临床与病理诊断符合率为 68.2% (103/151), 其余病理诊断均较临床诊断重, 与马洪波等^[4]报道基本相符。中度慢性肝炎临床诊断与病理诊断符合率为 33.33% (19/57), 重度慢性肝炎临床诊断与病理诊断符合率为 40% (2/5)。于晓辉等^[5]报道慢性乙型肝炎轻、中、重度病理诊断与临床诊断符合率分别为 90%、27.78%、50%, 与本报道不一致。各型之间临床与病理诊断符合率相差很大。考虑其原因: (1) 临床表现与肝组织形态学恢复时间不同步; (2) 单一点肝活检代表肝组织炎症及纤维化程度具有局限性, 不足以反应肝脏病变程度的全貌; (3) 肝活检有一定的适应证和禁忌证, 故标本的采集是非随机的, 对诊断符合率会造成一定的影响; (4) 生化检查指标的意义较广泛, 且有些化验指标的临床意义尚未完全清楚, 会出现临床与病理的偏差; (5) 临床诊断标准量化不够。故如没有禁忌证的慢性乙型肝炎患者, 特别是中、重度患者, 应进行肝组织学检查以明确诊断, 判断预后, 指导治疗。

B 超结果显示: 肝病理组织学诊断为轻度慢性肝炎 89 例, 脾大者 24 例, 占

26.97% (24/89), 与文献^[1]临床诊断标准“轻度慢性肝炎肝胆脾无明显异常”不一致。肝组织学诊断为中度慢性乙型肝炎患者共 37 例, 脾大者 15 例, 占 40.54% (15/37)。病理诊断为重度乙型肝炎患者 19 例, 有脾大者 13 例, 占 68.42% (13/19)。说明脾大在一定程度上反应肝纤维化和肝硬化程度, 与肝病轻重有关系^[6]。但临床不能单靠此一项检查或一个症状、体征作出诊断。要综合分析, 通观全局, 作出诊断。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 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.
- 3 黄增相, 张惠泉, 吴云林. 血清 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎临床与病理观察. 胃肠病学和肝病学杂志, 2004, 13: 420-421.
- 4 马洪波, 郎振为, 金荣华, 等. 慢性乙型肝炎病理与临床. 中华肝脏病杂志, 2002, 10: 54-57.
- 5 于晓辉, 赵连三, 张秀辉, 等. 慢性乙型肝炎病理与临床诊断的一致性. 胃肠病和肝病学杂志, 2005, 14: 71-72.
- 6 林小田, 冯晓榕, 骆炕先, 等. 280 例慢乙肝 B 超表现与病理分级分期的对比研究. 海军医学杂志, 1999, 20: 109-110.

(收稿日期: 2006-12-16)

(本文编辑: 江宇泳)