

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.29.023
文章编号: 1005-8982 (2018) 29-0117-04

肺结核对慢性乙型肝炎患者肝组织的影响

阳凤涛¹, 龙小蛟¹, 傅强²

(贵州省六盘水市人民医院 1. 感染科, 2. 病案管理科, 贵州 六盘水 553001)

摘要: 目的 分析肺结核对慢性乙型肝炎患者肝组织的影响。**方法** 选取 2013 年 6 月-2016 年 6 月于贵州省六盘水市人民医院收治的 576 例慢性乙型肝炎合并肺结核的患者作为观察组, 并选取同期该院收治的 576 例慢性乙型肝炎患者作为对照组。比较两组患者的肝功能各项指标、肝组织病理结果及肝组织学 Ishak 积分。**结果** 两组患者的天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、总胆红素、凝血酶原时间及白细胞分化抗原 CD57⁺T 淋巴细胞水平比较无差异 ($P > 0.05$); 两组患者白蛋白、胆碱酯酶、CD20⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞及 CD4⁺T 淋巴细胞水平比较有差异 ($P < 0.05$), 两组患者肝组织炎症活动分级比较有差异 ($P < 0.05$); 两组患者的纤维化分期比较无差异 ($P > 0.05$)。观察组碎片状坏死、汇管区炎性改变 Ishak 积分及总分均高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 肺结核会对慢性乙型肝炎患者的肝组织造成损伤, 临床中应密切观察患者肝功能各项指标, 及时给予针对性治疗, 改善患者预后。

关键词: 肺结核; 慢性乙型肝炎; 肝脏组织损伤

中图分类号: R521

文献标识码: A

Effect of pulmonary tuberculosis on liver tissue in patients with chronic hepatitis B

Feng-tao Yang¹, Xiao-jiao Long¹, Qiang Fu²

(1. Department of Infections, 2. Department of Case Management, the People's Hospital of Liupanshui City, Liupanshui, Guizhou 553001, China)

Abstract: Objective To analyze the effect of tuberculosis on liver tissue of the patients with chronic hepatitis B. **Methods** In this study, 576 cases of chronic hepatitis B complicated with pulmonary tuberculosis treated in our hospital from June 2013 to June 2016 were enrolled into the observation group, and 576 cases of chronic hepatitis B patients in our hospital were selected into the control group. Liver function indexes, pathological changes of the liver tissue, and Ishak scores of liver histology were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the level of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total bilirubin, prothrombin time or CD57⁺ T lymphocytes between the two groups ($P > 0.05$). The levels of albumin, cholinesterase, CD20⁺ T lymphocytes, CD8⁺ T lymphocytes and CD4⁺ T lymphocytes were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). There was a significant difference in inflammatory activity grade of liver tissue between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in fibrosis staging between the two groups ($P > 0.05$). The Ishak scores and total scores of debris necrosis and the portal area inflammation in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Tuberculosis can cause damage to the liver tissue of the patients with chronic hepatitis B. The indicators of liver function should be closely observed in clinic, and targeted treatment should be given in time to improve the prognosis of the patients.

Keywords: pulmonary tuberculosis; chronic hepatitis B; liver tissue damage

收稿日期: 2018-05-11

慢性乙型肝炎由于起病缓慢,病情反复,需要长期服用药物进行治疗,患者在疾病进展过程中常发生不同程度的肝纤维化、肝细胞损伤及肝功能损伤^[1]。同时慢性乙型肝炎会导致患者体内免疫蛋白的释放量降低,机体免疫能力显著降低,部分患者会感染肺结核^[2]。肺结核是结合分枝杆菌导致的肺部感染性疾病,通过呼吸道进行传播,因慢性乙型肝炎患者的机体免疫能力下降,因而患者感染或复发肺结核的几率较高^[3]。肺结核患者经临床治疗后,对抗结核药物和抗病毒药物的耐受率增快,可能出现耐多药结核,因而对慢性乙型肝炎合并肺结核患者进行药物治疗,可能会加重患者的肝损伤,严重者导致肝功能衰竭^[4]。本研究对肺结核合并慢性乙型肝炎患者肝组织的影响进行了分析,以期能为后期临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 6 月-2016 年 6 月于贵州省六盘水市人民医院收治的 576 例慢性乙型肝炎合并肺结核的患者作为观察组,并选取同期本院收治的 576 例慢性乙型肝炎患者作为对照组。观察组患者中男性 390 例,女性 186 例;年龄 25 ~ 89 岁,平均(39.47 ± 11.37)岁;病程 0 ~ 7 年,平均(2.43 ± 1.04)年。对照组患者中男性 426 例,女性 150 例;年龄 27 ~ 86 岁,平均(38.52 ± 12.23)岁;病程 0 ~ 7 年,平均(2.32 ± 1.16)年。纳入标准:①经临床诊断为慢性乙型肝炎;②经临床诊断为慢性乙型肝炎合并肺结核;③年龄 ≥ 18 周岁。排除标准:①脂肪肝、药物性肝损害及酒精性肝炎;②研究前半年内接受过免疫抑制剂和抗病毒治疗;③严重的精神疾病。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者均自愿参加研究并签署知情书。

1.2 方法

1.2.1 器材 MSL全自动生化分析仪(法国MS公司);STA Compact全自动血凝仪、时间分辨荧光检测试剂(上海新波生物技术有限公司)。

1.2.2 检查方法 两组患者均进行了抗结核治疗,病理检查均在抗结核治疗前进行。取长度为 10 ~ 20 mm 的肝组织,包含 ≥ 4 个的可进行评价的汇管区,使用体积分数为 0.04 的甲醛溶液固定肝组织,并进行石蜡包埋,连续切片后进行 HE、Masson

和 Vimenti) 染色。依据 2000 年《病毒性肝炎防治方案》划分为纤维化分期(S_1 :包括汇管区、汇管区周围纤维化和局限窦周纤维化或小叶内纤维瘢痕,肝纤维化分期不影响小叶结构的完整性; S_2 :纤维间隔即桥接纤维化,肝纤维化主要由桥接坏死发展而来,虽有纤维间隔形成,但小叶结构大部仍保留; S_3 :大量纤维间隔,分隔并破坏肝小叶,致小叶结构紊乱,但尚无肝硬化。部分患者出现门静脉高压和食管静脉曲张; S_4 :肝纤维化分期在早期肝硬化,肝实质广泛破坏,弥漫性纤维增生,被分隔的肝细胞团呈不同程度的再生及假小叶形成。)和炎症活动分期(G_1 :汇管区炎症,小叶变性及少数点、灶状坏死; G_2 :轻度碎屑样坏死,发生于部分汇管区,小叶变性、点及灶状坏死,界板破坏坏死范围小,界面肝炎局限; G_3 :中度碎屑样坏死,大部分汇管区受累,小叶变性、融合坏死或见桥接坏死,界板破坏可达 50%,界面肝炎明显; G_4 :重度碎屑样坏死,可致汇管区周围较广泛胶原沉积,桥接坏死范围广,多小叶坏死,炎症坏死深达小叶中带,致小叶边界严重参差不齐。)^[5]。所有病理标本均经 2 位医生复核,采用 Ishak 评分系统对肝组织进行组织学评分,采用免疫组织化学法对 CD57^T、CD20^T、CD8^T 及 CD4^T 淋巴细胞的表达进行检测。见图 1、2。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料

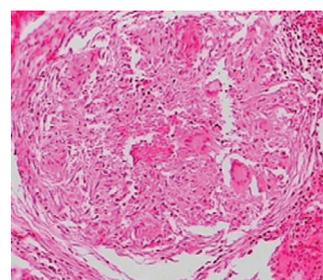


图 1 慢性乙型肝炎合并肺结核患者病理图 (×40)

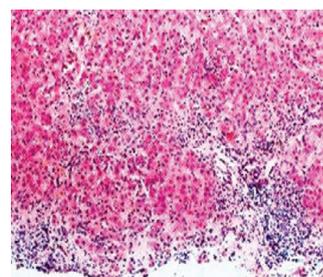


图 2 慢性乙型肝炎患者病理图 (×40)

以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肝功能比较

两组患者的天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、总

胆红素、凝血酶原时间及 CD57⁺T 淋巴细胞水平比较, 采用 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者的白蛋白、胆碱酯酶、CD20⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞及 CD4⁺T 淋巴细胞水平比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者肝组织病理分期比较

两组患者炎症活动分级比较, 采用 χ^2 检验, 差

表 1 两组患者肝功能指标比较 ($n = 576, \bar{x} \pm s$)

组别	天冬氨酸转氨酶 / (u/L)	丙氨酸转氨酶 / (u/L)	白蛋白 / (g/L)	总胆红素 / ($\mu\text{mol/L}$)	胆碱酯酶 / (u/L)
观察组	37.69 ± 12.49	57.49 ± 9.75	43.19 ± 5.32	13.53 ± 4.73	6356.37 ± 1963.49
对照组	36.88 ± 11.67	57.83 ± 10.15	40.88 ± 5.22	13.72 ± 4.95	7325.85 ± 2055.36
t 值	1.924	1.687	2.377	1.758	2.569
P 值	0.064	0.089	0.033	0.081	0.012

组别	凝血酶原时间 / s	CD57 ⁺ T 淋巴细胞 / ($\times 10^9/L$)	CD20 ⁺ T 淋巴细胞 / ($\times 10^9/L$)	CD8 ⁺ T 淋巴细胞 / ($\times 10^9/L$)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 / ($\times 10^9/L$)
观察组	13.82 ± 2.63	3.65 ± 2.81	22.86 ± 15.67	39.77 ± 20.91	38.39 ± 18.91
对照组	14.15 ± 1.98	2.54 ± 1.97	29.98 ± 14.75	31.45 ± 21.63	46.71 ± 19.52
t 值	1.949	1.673	2.389	2.147	2.492
P 值	0.055	0.093	0.032	0.040	0.024

异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者的肝组织炎症重于对照组患者; 两组患者的纤维化分期比较, 采用 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者肝组织学 Ishak 积分比较

两组患者的碎片状坏死、汇管区炎性改变 Ishak 积分及总分比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 3。

表 2 肝组织病理分期比较 [$n = 576$, 例 (%)]

组别	炎症活动分级				纤维化分期				
	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄
观察组	24 (4.16)	126 (21.87)	414 (71.89)	12 (2.08)	18 (3.12)	42 (7.29)	216 (37.52)	276 (47.91)	24 (4.16)
对照组	36 (6.25)	204 (35.41)	330 (57.30)	6 (1.04)	30 (5.20)	48 (8.33)	252 (43.77)	234 (40.62)	12 (2.08)
χ^2 值	6.920				2.980				
P 值	0.021				0.059				

表 3 两组患者肝组织学 Ishak 积分比较 ($n = 576$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	融合性坏死	碎片状坏死	灶性 (点状) 溶解性坏死	纤维化	汇管区炎性改变	总分
观察组	2.77 ± 1.98	2.57 ± 1.34	2.39 ± 1.17	2.97 ± 1.52	2.78 ± 1.31	13.76 ± 6.11
对照组	2.56 ± 1.83	2.03 ± 1.41	2.23 ± 1.06	2.62 ± 1.44	2.25 ± 1.22	10.93 ± 5.96
t 值	1.673	2.084	1.917	1.956	2.580	2.317
P 值	0.093	0.042	0.066	0.052	0.010	0.035

3 讨论

临床上多采用吡嗪酰胺、异烟肼及利福平对肺结核患者进行治疗, 这些药物能够将细胞内和细胞外静

止期和繁殖期的结核杆菌杀灭, 进而治疗肺结核。但是临床中常用的抗结核药物均对患者肝脏产生不同程度的损害, 且肺结核的临床治疗中多采用多种抗结核

药物联合治疗, 长时间服用抗结核药物, 容易产生药物性肝炎^[6]。对于慢性乙型肝炎合并肺结核患者来说, 无论患者肝功能是否正常, 慢性乙型肝炎均会对患者肝脏产生不同程度的病理损害^[7]。且慢性乙型肝炎患者肝脏血流灌注障碍, 肝血流量较少, 肝药酶活性降低, 患者体内血浆白蛋白含量较低, 药物与血浆白蛋白的结合较弱, 因而对药物的清除率较低, 造成生物半衰期延长, 增大了患者体内游离药物的浓度, 增加了药物的毒性和药效, 同时对患者进行抗结核治疗可能会对肝脏造成进一步的损伤^[8]。

临床上对于抗结核药物对肝脏损伤的发生机制并不明确, 考虑是由于肝脏是多数药物的代谢转化场所, 因而药物的代谢产物可能对肝脏造成损伤, 因而抗结核药物造成肝脏损伤的机制可分为变态反应和肝细胞中毒两种^[9]。肝细胞中毒是指药物大部分经细胞色素 P450 酶代谢产生的自由基、亲电子基等活性代谢产物与谷胱甘肽相结合, 造成谷胱甘肽含量显著降低, 发生肝细胞中毒性坏死, 该反应存在剂量依赖性和可预测性^[10]。变态反应是指药物代谢产生的活性代谢产物与患者机体内的内源性蛋白质共价结合产生免疫复合物, 进而转变为有抗原性的活性代谢产物, 导致机体发生体液免疫反应和细胞免疫反应, 造成肝脏损伤。慢性乙型肝炎患者的免疫功能改变主要表现为 CD4⁺T 淋巴细胞水平降低, CD8⁺T 淋巴细胞水平升高, 导致患者机体免疫功能紊乱, HBV 大量复制, 对肝脏细胞造成损伤^[11]。有研究指出慢性乙型肝炎患者肝组织 CD20⁺T 淋巴细胞水平随着患者炎症反应水平的加重而增大, 且由于肺结核的发生、发展、演变也与患者机体的免疫功能有密切的相关性, 肺结核活动与 CD4⁺T 淋巴细胞长时间受到压抑有关^[12]。B 淋巴细胞是肺结核结节病灶中含量最多的炎性细胞, 能够形成异位淋巴滤泡样结构^[13]。本研究显示, 两组患者的天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、总胆红素、凝血酶原时间及 CD57⁺T 淋巴细胞水平比较无差异, 两组患者的白蛋白、胆碱酯酶、CD20⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞及 CD4⁺T 淋巴细胞水平比较有差异。这是由于观察组患者淋巴细胞水平发生变异, 导致患者产生免疫耐受, 进而造成肝脏损伤。本研究中通过对患者进行肝活组织检查, 明确了两组患者的肝组织炎症活动度分级情况, 并通过肝组织学 Ishak 积分进一步了解患者的肝脏损伤情况。这一结果

提示慢性乙型肝炎合并肺结核患者不应盲目参加单纯治疗慢性乙型肝炎或单纯治疗肺结核的治疗方案, 可通过使用核苷酸类似物联合化学治疗药物进行治疗, 必要时使用护肝药物, 改善临床疗效。

综上所述, 肺结核会对慢性乙型肝炎患者的肝组织造成损伤, 临床中应密切观察患者肝功能各项指标, 及时给予针对性治疗, 改善患者预后。

参 考 文 献:

- [1] SEO S I, CHOI H S, CHOI B Y, et al. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: A retrospective cohort study[J]. *Journal of Medical Virology*, 2014, 86(1): 124-130.
- [2] 吴于青, 邓国防. 恩替卡韦在肺结核合并乙型肝炎病毒感染患者治疗中的临床研究 [J]. *中国防痨杂志*, 2014, 36(7): 595-596.
- [3] KOBAYASHI M, HOSAKA T, SUZUKI F, et al. Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2, 112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2014, 49(3): 538-546.
- [4] TOYODA H, KUMADA T, TADA T, et al. Impact of hepatitis B virus integration into liver tissue on the efficacy of peginterferon and ribavirin therapy in hepatitis B virus-negative chronic hepatitis C patients[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2014, 48(1): 73-79.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(6): 324.
- [6] 欧阳莉, 孙勇, 刘春华, 等. 肺结核并发肺癌患者的临床特点和生存状况研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(31): 44-48.
- [7] WANG Y D, ZHAO C Y, ZHANG L, et al. Predictive value of interferon-gamma inducible protein 10 kD for hepatitis B e antigen clearance and hepatitis B surface antigen decline during pegylated interferon alpha therapy in chronic hepatitis B patients[J]. *Antiviral Research*, 2014, 103: 51-59.
- [8] 马宏, 黄祎诺, 魏书堂, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 在慢性乙型肝炎治疗中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22(10): 1895-1899.
- [9] 甄海洋, 朱宁. 慢性乙型肝炎干扰素治疗的效果及无应答患者的影响因素分析 [J]. *海南医学*, 2016, 27(6): 912-914.
- [10] 覃红娟, 谭守勇, 邝浩斌, 等. 吡嗪酰胺与抗结核药物肝损伤的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(12): 1948-1951.
- [11] 王翠肖. 抗结核药物肝损伤患者治疗中的护理措施 [J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(4): 214-215.
- [12] 韦贞伟, 刘燕芬, 林艳荣, 等. 肺结核合并慢性乙型肝炎患者治疗经验 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(5): 536-537.
- [13] 马晓洁, 应丽美, 陈颖基, 等. 外周血中性粒细胞计数在鉴别慢性乙型肝炎和非酒精性脂肪性肝病肝损伤中的应用价值 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2015, 29(2): 136-138.

(李科 编辑)