

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.04.011

文章编号: 1005-8982(2016)04-0054-04

临床论著

## 乙型肝炎肝硬化患者肝脏病变的相关因素研究

雷蕾<sup>1</sup>, 李良平<sup>1</sup>, 李琴<sup>2</sup>, 杨元素<sup>3</sup>

[1.四川省医学科学院(四川省人民医院)消化内科,四川 成都 610072;2.四川省甘孜州人民医院 内二科,四川 甘孜 626000;3.四川省凉山州中西医结合医院 内三科,四川 西昌 615000]

**摘要:目的** 探讨乙型肝炎肝硬化患者肝脏组织炎症活动度(G)的影响因素。**方法** 选取 2011 年 8 月 -2014 年 10 月于四川省人民医院住院治疗的 112 例乙型肝炎肝硬化患者进行肝脏组织病理学检查、血生物化学检测及 HBV-DNA 定量检测。根据肝脏组织病理学检查结果将患者分为 G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> 组、G<sub>2</sub> 组和 G<sub>3</sub>-G<sub>4</sub> 组,比较不同肝脏炎症活动度患者间各临床指标的差异。采用 Spearman 相关分析和 Logistic 多元回归分析与肝脏组织炎症活动度相关的因素。**结果** 112 例乙型肝炎肝硬化患者中 87 例仅有轻度活动性炎症 (G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>), 占 77.68%。G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> 组、G<sub>2</sub> 组及 G<sub>3</sub>-G<sub>4</sub> 组 3 组患者间年龄、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)、AST-PLT 比值 (APRI)、前白蛋白(PA)、胆碱酯酶(ChE)、胆汁酸(TBA)等指标差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示,肝脏炎症活动度与年龄、PT、AST、 $\gamma$ -GT、APRI、TBA 呈正相关( $P < 0.05$ );与 PLT、PA 及 ChE 呈负相关( $P < 0.05$ )。Logistic 多因素分析结果显示,年龄、PT、AST、 $\gamma$ -GT、PA 及 ChE 是影响肝硬化患者肝脏组织发生明显炎症反应的主要影响因素。**结论** 年龄大、血清 PT、AST 及  $\gamma$ -GT 水平升高、PA 及 ChE 水平降低是乙型肝炎肝硬化患者肝脏组织发生显著炎症改变的危险因素。

**关键词:** 乙型肝炎病毒;肝硬化;危险因素;病理学

**中图分类号:** R575.1

**文献标识码:** A

### Related factors of liver lesion in patients with hepatitis B associated cirrhosis

Lei Lei<sup>1</sup>, Liang-ping Li<sup>1</sup>, Qin Li<sup>2</sup>, Yuan-su Yang<sup>3</sup>

(1.Department of Digestive Diseases, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China; 2.Department of Internal Medicine, Ganzi People's Hospital, Ganzi, Sichuan 626000, China; 3.Department of Internal Medicine, Liangshan Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Xichang, Sichuan 615000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the related factors of liver inflammation activity (G) in patients with hepatitis B associated cirrhosis. **Methods** 112 patients with hepatitis B associated cirrhosis underwent liver biopsy, blood biochemistry detection and quantitative detection of HBV-DNA from August 2011 to October 2014 were selected for this study. According to the results of liver histopathology, patients were divided into G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> group, G<sub>2</sub> group and G<sub>3</sub>-G<sub>4</sub> group, and the various clinical indicators among the three groups were compared. The Spearman correlation analysis and multiple regression analysis Logistic were used to analysis the related factors to liver inflammation activity related. **Results** In 112 cases, 87 cirrhosis patients were only with mild active inflammation (G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>), the rate was 77.68%. Age, platelet count (PLT), prothrombin time (PT), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST),  $\gamma$ -glutamyl transferase ( $\gamma$ -GT), AST-PLT ratio (APRI), prealbumin (PA), cholinesterase (ChE) and index difference bile acid (TBA) among G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> group, G<sub>2</sub> group and G<sub>3</sub>-G<sub>4</sub> group were statistically different ( $P < 0.05$ ).

收稿日期: 2015-10-08

Spearman correlation analysis showed that liver inflammatory activity was positively correlated with age, PT, AST,  $\gamma$ -GT, APRI and TBA ( $P < 0.05$ ); and negatively correlated with PLT, PA and ChE ( $P < 0.05$ ). Logistic multivariate analysis showed that age, PT, AST,  $\gamma$ -GT, PA and ChE were the main factors affecting liver inflammatory activity.

**Conclusions** older age, higher serum levels of PT, AST and  $\gamma$ -GT, lower levels of PA and ChE are risk factors liver inflammatory activity in patients with hepatitis B associated cirrhosis.

**Keywords:** hepatitis B virus; cirrhosis; risk factors; pathology

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是世界性的公共卫生问题之一,可导致肝炎、肝硬化及肝细胞癌等多种肝脏疾病<sup>[1-2]</sup>。目前全球为慢性 HBV 感染者约 3.5 亿人,每年约 100 万人死于 HBV 感染所致的各种肝脏疾病<sup>[3]</sup>。我国约有 2 000 万慢性乙型肝炎(hepatitis B chronic, CHB)患者,其发展为肝纤维化、肝硬化的 5 年累积发生率为 12%~15%,是引起肝硬化的主要原因,约 2%的肝硬化患者进一步发展为肝细胞癌<sup>[4]</sup>。肝活体组织病理学检查中肝脏组织炎症活动度是影响肝硬化病情进展的重要指标<sup>[5]</sup>。本研究分析影响肝硬化患者肝脏炎症程度的相关因素,为延缓肝硬化的进展提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2011 年 8 月-2014 年 10 月于四川省人民医院住院治疗的 112 例乙型肝炎肝硬化患者为研究对象。其中,男性 75 例,女性 37 例;年龄 38~70 岁,平均(48.7±9.3)岁。纳入标准:①入组患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南》(2010 年)<sup>[6]</sup>中乙型肝炎肝硬化的诊断标准;②患者均于本院进行肝脏活组织病理检查,且病理检查结果符合肝硬化诊断标准;③患者及家属对本研究知情同意,并签署同意书。排除标准:①排除甲型、丙型肝炎病毒等其他病毒引起的肝硬化患者;②排除酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病及遗传代谢性肝病等其他原因引起的肝硬化患者;③排除其他系统疾病如系统性红斑狼疮、慢性肾功能衰竭等疾病引起的肝硬化;④排除合并凝血功能障碍及其他肝脏组织穿刺活检禁忌证的患者。

### 1.2 肝脏组织病理学检查

112 例患者均由同一位肝脏组织穿刺活检经验丰富的主治医师在 B 超定位下进行,肝组织标本长度为 12~20 mm,平均(15.7±3.8)mm。采用 4%甲醛溶液对肝脏组织进行固定,石蜡包埋后连续切片。行苏木精-伊红(HE)染色、网状纤维和 Masson 染色。由 2 位病理医师进行阅片,参照《病毒性肝炎防治方

案》<sup>[7]</sup>中肝脏炎症活动度分级将肝硬化患者肝脏炎症病变程度分为 G<sub>0</sub>(无炎症)、G<sub>1</sub>(变性及少数点、灶状坏死)、G<sub>2</sub>(点、灶状坏死或嗜酸性小体)、G<sub>3</sub>(融合性坏死或见桥接坏死)、G<sub>4</sub>(桥接坏死严重,累积多个小叶)。将肝脏炎症活动度分期 G>2 定义为肝脏组织有显著病理学变化。

### 1.3 相关生化指标及病毒学指标检查

患者于肝脏活组织检查前 1 d 空腹抽取静脉血 5 ml, 2 500 r/min, 离心 5 min, 分离血清, 待检。采用美国雅培公司的 C16000 全自动生物化学分析仪及配套试剂检测血清生化指标, 主要包括血小板计数(platelet count, PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(gamma-glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)并计算 AST-PLT 比值指数(AST to platelet ratio index, APRI)。采用免疫透射比浊法检测前白蛋白(PA), 分别采用 DGKG(速率法)及循环酶速率法检测胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)及胆汁酸(total bile acid, TBA)(试剂盒均购自北京康思润业生物技术有限公司)。采用实时荧光定量 PCR 法检测 HBV-DNA 水平(上海复兴生物高科技有限公司), 将 HBV-DNA 拷贝数 $\leq 1 \times 10^3$  copy/ml 定义为 HBV-DNA 阴性。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 分类变量用率表示。计量资料用方差分析, 计数资料用  $\chi^2$  检验; 用 Spearman 相关分析判断各种因素与肝脏炎症活动度的相关性; 采用多因素非条件 Logistic 回归分析筛选肝脏炎症活动度的影响因素;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同肝脏炎症活动乙型肝炎肝硬化患者临床相关指标比较

根据肝脏组织病理检查结果, 将 112 例乙型肝炎

肝硬化患者分为 G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub> 组、G<sub>2</sub> 组及 G<sub>3</sub>-G<sub>4</sub> 组 3 组，3 组患者的临床相关指标比较见表 3，其中 3 组患者间年龄、PLT、PT、ALT、AST、 $\gamma$ -GT、APRI、PA、ChE、TBA 等指标比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 肝脏炎症活动性与临床相关指标的相关性分析

3 组间有差异的临床指标，采用 Spearman 相关分析其余肝脏炎症活动的关系，结果显示，肝脏炎症

活动度与年龄、PT、AST、 $\gamma$ -GT、APRI、TBA 呈正相关；与 PLT、PA 及 ChE 呈负相关。见表 2。

### 2.3 肝硬化患者显著肝组织病理学改变的危险因素分析

以乙型肝炎肝硬化患者肝组织发生显著病理学改变作为因变量，与肝脏炎症活动度相关的因素纳入 Logistic 多因素分析，结果显示，年龄、PT、AST、 $\gamma$ -GT、PA 及 ChE 是影响肝硬化患者肝组织发生明显炎症反应的主要影响因素。见表 3。

表 1 不同肝脏炎症活动乙型肝炎肝硬化患者临床相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	性别(男/女)/例	年龄/岁	HBV-DNA (Log10 copy/ml)	PLT/ (10 <sup>9</sup> /L)	PT/s	TBil/ ( $\mu$ mol/L)	ALT/ (u/L)
G <sub>0</sub> -G <sub>1</sub> (n=55)	37/18	45.3 ± 6.7	6.08 ± 1.57	164.9 ± 49.5	13.2 ± 0.9	14.3 ± 5.9	49.6 ± 27.3
G <sub>2</sub> (n=32)	22/10	47.9 ± 8.2	5.72 ± 1.48	150.7 ± 50.2	15.4 ± 1.1	13.7 ± 5.4	68.4 ± 39.2
G <sub>3</sub> -G <sub>4</sub> (n=25)	18/7	50.6 ± 10.1	5.85 ± 1.62	131.9 ± 48.3	17.1 ± 1.7	17.2 ± 6.8	61.7 ± 42.1
F/ $\chi^2$ 值	0.904	3.942	0.579	3.899	102.600	2.749	3.206
P值	0.503	0.022	0.562	0.023	0.000	0.068	0.044

  

组别	ALT/(u/L)	AST/(u/L)	$\gamma$ -GT/(u/L)	APRI	PA/(g/dL)	ChE/(u/L)	TBA/(mg/dl)
G <sub>0</sub> -G <sub>1</sub> (n=55)	49.6 ± 27.3	34.6 ± 13.2	134.9 ± 53.8	0.6 ± 0.3	283.3 ± 41.3	7 293.1 ± 1 207.4	6.9 ± 2.3
G <sub>2</sub> (n=32)	68.4 ± 39.2	40.9 ± 16.3	204.5 ± 73.2	0.8 ± 0.3	260.4 ± 40.6	6 291.3 ± 1 231.5	10.5 ± 4.9
G <sub>3</sub> -G <sub>4</sub> (n=25)	61.7 ± 42.1	43.2 ± 14.9	339.5 ± 103.2	0.9 ± 0.4	183.7 ± 63.2	3 194.5 ± 1 401.2	15.1 ± 7.5
F/ $\chi^2$ 值	3.206	3.723	68.110	8.561	39.220	91.590	27.030
P值	0.044	0.027	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 Spearman 相关分析与肝脏炎症活动度相关的因素

指标	年龄	PLT	PT	ALT	AST	$\gamma$ -GT	APRI	PA	ChE	TBA
r值	0.238	-0.209	0.607	0.037	0.259	0.463	0.328	-0.402	-0.319	0.247
P值	0.029	0.034	0.000	0.317	0.026	0.000	0.017	0.000	0.021	0.026

表 3 肝脏炎症活动度影响因素的非条件 Logistic 多因素分析有关参数

变量	b值	Sb值	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.714	0.310	5.315	0.021	2.043	1.113	3.750
PLT	-0.031	0.031	1.037	0.309	0.969	0.912	1.030
PT	0.221	0.053	13.160	0.044	1.247	1.005	1.547
AST	0.929	0.309	1.037	0.309	2.523	0.381	4.642
$\gamma$ -GT	0.781	0.377	4.292	0.038	2.183	1.043	4.569
APRI	0.101	0.108	0.870	0.351	1.106	0.895	1.367
PA	-0.246	0.112	4.829	0.028	0.782	0.628	0.974
ChE	-0.603	0.261	5.346	0.021	0.547	0.328	0.912
TBA	0.185	0.132	1.948	0.163	1.203	0.928	1.559

## 3 讨论

肝硬化是乙型病毒性肝炎病情进展的一个阶

段，30%以上的慢性乙型肝炎患者在 15 年内发展为肝硬化，其中约 1/4 的代偿期肝硬化患者在 5 年内可进展为失代偿期肝硬化，肝脏病变一旦发展至此阶段，患者的 5 年生存率仅为 14%，还有一部分患者进展为肝细胞癌，其预后亦较差<sup>[6]</sup>。研究报道乙型肝炎病毒的持续复制和肝脏炎症反应坏死是导致乙型肝炎肝硬化病情进展的主要决定因素<sup>[8]</sup>。因此，积极合理的抗病毒治疗，特别是在肝硬化早期阶段和出现失代偿倾向时合理的抗病毒治疗可阻止肝脏的进一步损伤<sup>[9]</sup>。肝组织病理学活检结果是反映肝脏病变的客观指标，其中炎症活动度是判断肝硬化肝脏病变的重要指标，在《病毒性肝炎防治方案》<sup>[7]</sup>中根据肝组织的炎症活动度将肝硬化分为活动性肝硬化和静止性肝硬化。本研究根据肝组织炎症活动度将 112 例肝硬化患者分组，通过对不同程度肝

组织炎症活动患者临床资料的分析,探讨与乙型肝炎肝硬化患者肝脏病变相关的因素,为指导合理的抗病毒治疗提供依据。

本研究结果显示 112 例乙型肝炎肝硬化患者中 87 例仅有轻度活动性炎症( $G_0-G_1-G_2$ ),占 77.68%。可能与目前慢性乙型肝炎抗病毒治疗理念的不断推广有关,随着对抗病毒药物的深入研究,越来越多的慢性乙型肝炎患者开始接受抗病毒治疗。 $G_0-G_1$ 组、 $G_2$ 组及  $G_3-G_4$  组患者间年龄、PLT、PT、ALT、AST、 $\gamma$ -GT、APRI、PA、ChE、TBA 等指标差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Spearman 相关分析显示,肝脏炎症活动度与年龄、PT、AST、 $\gamma$ -GT、APRI、TBA 呈正相关;与 PLT、PA 及 ChE 呈负相关。有研究表明,年龄 $\geq 35$ 岁是 ALT 正常的慢性乙型肝炎患者显著肝组织病理学改变的独立危险因素<sup>[9]</sup>。ALT、ASL 是检测肝功能的常用指标,本研究虽然发现不同炎症活动组患者 ALT、AST 比较差异有统计学意义,但仅 AST 与其有正相关性,4 例 ALT 正常的患者肝脏出现显著炎性坏死,可见 ALT 对反映肝脏病变有一定的局限性。 $\gamma$ -GT 主要由肝细胞的线粒体产生,局限于细胞质及肝内胆管上皮中,血清  $\gamma$ -GT 的活性较低,肝细胞本身和其周围组织的炎症刺激,使肝细胞受到破坏和膜的通透性增加,从而导致血清中  $\gamma$ -GT 活性增高,本研究亦证明随着肝脏炎症活动度的增加  $\gamma$ -GT 水平不断升高。血清 PA 及 ChE 主要在肝脏合成,且两者的半衰期均较短,故能敏感而特异地反映肝脏的合成代谢功能。肝细胞损伤时,两者的合成均减少,肝脏炎症活动度越高,正常肝细胞数量减少,血清 PA 及 ChE 水平越低,对预测肝组织炎症病变有较高的价值。

研究报道,高水平的 HBV-DNA 载量可能诱导和加重细胞免疫功能紊乱<sup>[11]</sup>及凝血功能障碍<sup>[12]</sup>,是引起乙型肝炎肝脏病变的主要原因,但本研究中不同程度肝脏炎症患者 HBV-DNA 差异无统计学意义,其与肝脏炎症活动度亦无明显的相关性。考虑一部分原因是本研究中的一部分研究对象在本次住院治疗前曾经给予过抗病毒治疗,另外本研究的样本量较小,在未来的研究中可进一步增大样本量,探讨

HBV-DNA 与肝脏炎症活动度的相关性。

本研究 Logistic 多因素分析显示,年龄、PT、AST、 $\gamma$ -GT、PA 及 ChE 是影响肝硬化患者肝脏组织发生明显炎症反应的主要影响因素。对符合上述条件的肝硬化患者应及时行肝脏活组织检查,以明确肝脏的炎症活动度分级,指导抗病毒治疗方案。如无条件进行肝脏组织活检,或可早期进行抗病毒治疗,从而改善肝功能,减轻患者肝脏组织活动性炎症,减少肝硬化失代偿并发症的发生<sup>[13]</sup>。

#### 参 考 文 献:

- [1] 林江, 邓正华, 温先勇. 乙型肝炎病毒基因分型及其与肝脏疾病的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(1): 44-47.
- [2] Suhail M, Abdel-Hafiz H, Ali A, et al. Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(35): 12462-12472.
- [3] Tawada A, Kanda T, Yokosuka O. Current and future directions for treating hepatitis B virus infection[J]. World J Hepatol, 2015, 7(11): 1541-1552.
- [4] 陈洁, 张欣欣. 乙型肝炎病毒特征与肝硬化及原发性肝癌关系的研究进展[J]. 中华肝病杂志, 2014, 22(2): 153-155.
- [5] 谢能文, 何金秋, 肖影群, 等. 乙型肝炎后肝硬化失代偿期患者的临床病理分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(2): 196-199.
- [6] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中华肝病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [7] 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.
- [8] 庄焱, 谢青. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的新观点[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(8): 567-570.
- [9] Boettler T, Thimme R. Antiviral therapy in hepatitis b virus-associated liver cirrhosis[J]. Dig Dis, 2015, 33(4): 608-612.
- [10] 杜庆玮, 李明慧, 徐婷燕, 等. 慢性乙型肝炎患者肝脏炎症活动度和纤维化程度的影响因素[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(2): 65-70.
- [11] 李铃, 敬雪明, 朱其荣, 等. 乙肝病毒感染后不同临床类型及 HBV-DNA 载量与外周血 T 细胞亚群变化的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(17): 35-41.
- [12] 陈立章, 薛静, 刘立亚, 等. 血清 HBV-DNA 定量检测与凝血指标对乙肝患者病情诊断的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(30): 31-36.
- [13] Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(6): 674-689.

(张西倩 编辑)