

# 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭合并脓毒症的病理特征

杨淑殷<sup>1</sup>, 李淑婷<sup>1</sup>, 薛峰<sup>2</sup>, 王蓓蓓<sup>3,4</sup>, 曾菠<sup>1</sup>, 张楠楠<sup>1</sup>, 陈柳莹<sup>1</sup>, 王泰龄<sup>5</sup>, 李海<sup>1</sup> (1.上海交通大学医学院附属仁济医院 消化科, 上海市消化疾病研究所, 上海 200001; 2.上海交通大学医学院附属仁济医院 肝移植科, 上海 200127; 3.首都医科大学附属北京地坛医院 传染病研究所, 北京 100015; 4.新发突发传染病研究北京市重点实验室, 北京 100015; 5.北京中日友好医院 病理科, 北京 100029)

**摘要:** 目的 观察乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(HBV-ACLF)合并脓毒症肝脏病理改变。方法 选择50例HBV-ACLF肝移植患者的移植前肝脏标本, 制成石蜡切片, 经HE染色、Masson三色染色和抗细胞角蛋白-7(CK-7)免疫组织化学染色, 镜下观察肝脏病理变化。结果 HBV-ACLF合并脓毒症的病理改变为在肝硬化基础上发生大块/亚大块坏死, 部分肝硬化结节残留, 结节边缘细胆管扩张, 腔内有浓缩胆汁, 细胆管上皮细胞萎缩甚至消失。结论 HBV-ACLF合并脓毒症时肝脏表现为残留结节边缘细胆管胆汁淤积, 但需要注意与其他类型的胆汁淤积鉴别。

**关键词:** 乙型肝炎; 慢加急性肝衰竭; 脓毒症; 胆汁淤积

**Pathological characteristics of hepatitis B virus related acute-on chronic liver failure complicated with sepsis**  
YANG Shu-yin<sup>1</sup>, LI Shu-ting<sup>1</sup>, XUE Feng<sup>2</sup>, WANG Bei-bei<sup>3,4</sup>, ZENG Bo<sup>1</sup>, ZHANG Nan-nan<sup>1</sup>, CHEN Liu-ying<sup>1</sup>, WANG Tai-ling<sup>5</sup>, LI Hai<sup>1</sup> (1. Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai 200001, China; 2. Department of Liver Transplantation, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 3. Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 4. Beijing Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, Beijing 100015, China; 5. Department of Pathology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**Abstract: Objective** To observe pathological changes in hepatitis B virus related acute-on chronic liver failure (HBV-ACLF) complicated with sepsis. **Methods** Liver specimens were selected from 50 cases of HBV-ACLF, made into paraffin slices, stained with HE staining, masson trichrome staining and CK-7 immunohistochemical staining and examined under a microscope. **Results** The characteristics of HBV-ACLF with sepsis were as followed: Massive/submassive necrosis was generated on cirrhosis with some residual nodules. There was different degree of ductular dilatation, cholestasis and epithelial cells atrophy in ductules on the margins of the residual nodules. **Conclusions** The characteristic of HBV-ACLF with sepsis was ductular cholestasis, which should be distinguished from other types of cholestasis.

**Key words:** Hepatitis B; Acute-on-chronic liver failure (ACLF); Sepsis; Ductular cholestasis

我国是乙型肝炎感染高流行区, 乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭(hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是我国慢加急性

肝衰竭的最主要类型, 占80%~90%<sup>[1]</sup>。ACLF由于肝脏急性大面积坏死, 肝功能急剧下降, 容易继发感染, 同时感染是影响预后的重要因素<sup>[2,3]</sup>。目前一致认为, 汇管区周围细胆管扩张、胆汁淤积可作为脓毒症的形态学特征<sup>[4-12]</sup>。本文回顾性分析了2008

至2009年HBV-ACLF肝移植患者的临床资料和肝脏病理切片,观察HBV-ACLF合并脓毒症的肝内形态学变化。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究收集2008年至2009年上海市仁济医院肝移植科行肝移植术的患者。

1.2 HBV-ACLF合并感染患者入组标准 ①符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》<sup>[13]</sup>对慢性乙型肝炎的诊断;②符合2008年亚太肝脏研究协会年会(APASL)对慢加急性肝衰竭的诊断<sup>[14]</sup>;③合并以下疾病予以排除:肝癌,其他肝炎病毒、HIV等合并感染,酒精性肝病,药物引起的肝病,遗传性、代谢性肝病等。

1.3 观察指标 入组患者收集肝移植手术前一天的临床资料,包括HBV DNA、HBV抗原抗体检查、ALT、AST、TBil、ALB、WBC、中性粒细胞(N)、PTA、国际标准化值(INR)、AFP、肌酐(Cr)、肝性脑病分级和腹水情况等。

1.4 病理切片 从肝移植切除的病肝右叶取大小约2.5 cm × 2.5 cm新鲜组织,固定于10%中性福尔马林内,经过脱水、透明、浸蜡、包埋等步骤制成蜡块,经切片机切成石蜡切片,脱蜡后进行染色(HE染色、Masson三色染色和抗CK-7免疫组织化学染色)。回顾性观察全部肝脏切片,观察并记录肝组织病理特征。HBV-ACLF合并脓毒症的诊断依据为肝硬化的基础上发生大块/亚大块坏死,残留结节边缘的细胆管扩张、胆汁淤积和胆管上皮萎缩。结节边缘细胆管胆汁淤积按严重程度可分为4级:0级,无细胆管胆汁淤积;1级,在20倍物镜下发现残余结节细胆管胆汁淤积;2级,在10倍物镜下发现残余结节细胆管胆汁淤积;3级,在4倍物镜下发现残余结节细胆管胆汁淤积。

1.5 统计学处理 采用SPSS 16.0统计软件对数据进行统计分析。数据描述以中位数和最小值、最大值表示。临床诊断和病理诊断的一致性用Kappa检验。

## 2 结果

2.1 一般资料 符合HBV-ACLF入组标准的患者50例,其中男性46例,女性4例,平均年龄(45.62 ±

9.01)岁。50例患者包括HBV DNA > 10<sup>5</sup> 拷贝/ml者9例(18%), HBeAg阳性者17例(34%), III°以上肝性脑病者5例(10%)。患者的ALT和AST中位水平基本在正常范围内,但总胆红素中位水平高出正常值10倍以上,出现“胆酶分离”现象。PTA < 40%,符合肝衰竭诊断。临床指标见表1。

表1 HBV-ACLF患者临床资料[中位数(极值)]

HBV-ACLF患者(n=50)	
ALT(U/L)	53.0(11.0~800.0)
AST(U/L)	91.0(13.0~759.0)
TBil(μmol/L)	538.9(30.0~1060.0)
ALB(g/L)	31.7(9.0~42.1)
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	5.4(1.7~16.0)
N(%)	68.0(38.7~90.6)
PTA(%)	22.95(5.6~52.6)
INR	2.345(1.36~7.70)
AFP	20.7(0.5~943.4)
Cr	85.0(15.1~436.1)

注:ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;TBil:总胆红素;ALB:白蛋白;WBC:白细胞;N(%):中性粒细胞百分比;PTA(%):凝血酶原活动度;INR:国际标准化比值;AFP:甲胎蛋白;Cr:肌酐

2.2 病理改变 HBV-ACLF病理变化主要是在肝硬化基础上发生大块/亚大块坏死,坏死范围可较大,但仍可见少数肝硬化结节残留。坏死带其内肝细胞消失、肝窦保留,周围可见多个圆形或三角形的汇管区,可见不同部位的胆汁淤积(图1A)。残留结节边缘细胆管扩张,腔内充满淤积的胆汁,胆管上皮扁平、萎缩甚至消失(图1B)。50例中,残留结节细胆管胆汁淤积0级22例,1级17例,2级6例,3级5例。偶可见汇管区周围增生细胆管胆汁淤积和残留结节内的肝细胞及毛细胆管胆汁淤积。汇管区周围反应性增生的细胆管呈分枝状或管状,肝移植时间距发病时间越长,细胆管增生越明显,伴不同程度的肝细胞分化,部分管腔内可见胆汁淤积(图1C)。残留硬化结节内不同程度的肝细胞气球样变,可见肝细胞胆汁淤积及毛细胆管胆汁淤积(图1D)。

2.3 临床与病理诊断脓毒症的一致性 临床诊断脓毒症阳性率为50%(25/50),病理诊断脓毒症阳性率为56%(28/50),一致性检验Kappa值为0.64,表



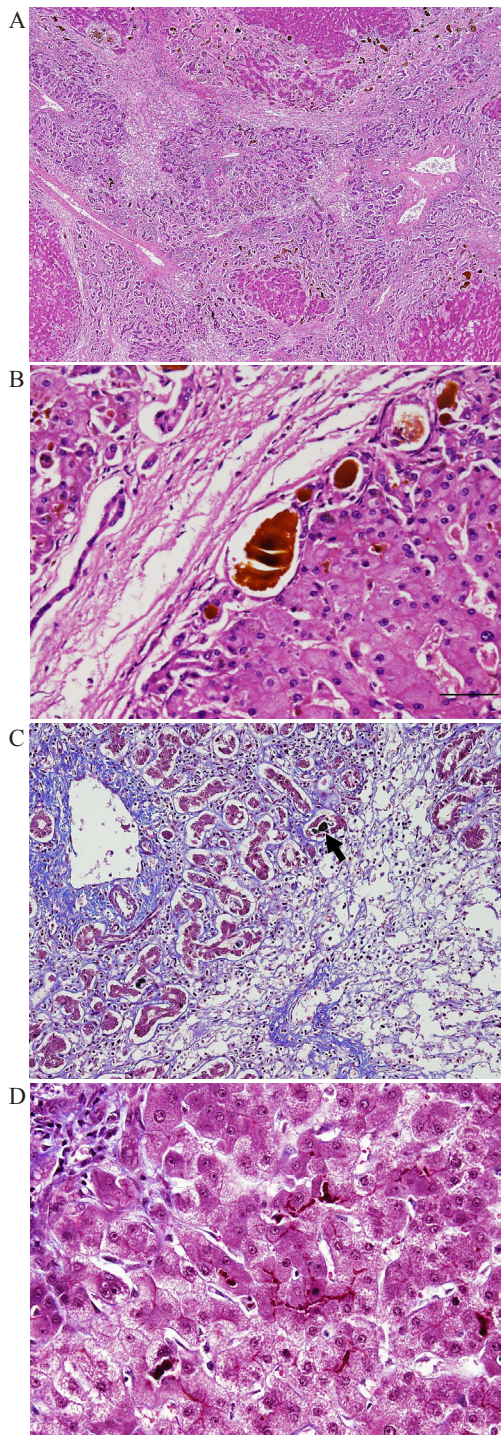


图1 HBV-ACLF肝组织

注：A：HE染色，4 ×，大块/亚大块坏死，可见残留结节，多数坏死带淡染，坏死带中心可见中央静脉，坏死带间见多个汇管区；B：Masson三色染色，20 ×，残留结节边缘细胆管胆管扩张、充满浓缩胆汁，结节边缘细胆管上皮萎缩；C：Masson三色染色，40 ×，右侧为坏死带，中央静脉位于右下角，左上角汇管区周围细胆管大量增生，伸向坏死带，部分细胆管内含浓缩胆汁（箭头所示）；D：HE染色，40 ×，残留结节内多个毛细胆管胆栓（黑褐色）

明两种诊断方法一致性高。见表2。

3 讨论

正常肝脏中，胆汁主要由肝细胞合成，分泌

表2 临床与病理诊断脓毒症结果（例）

病理诊断	临床诊断	
	阳性	阴性
阳性（n = 28）	22	6
阴性（n = 22）	3	19
合计（n = 50）	25	25

注：病理诊断率56%，临床诊断阳性率50%，Kappa值为0.64

于毛细胆管，经小叶边缘的Hering管、细胆管进入小叶间胆管。细胆管位于汇管区与小叶交接带，由于管腔小，常规HE染色常难发现，用CK7或CK19胆管特异性抗体染色可清楚显示。上世纪80年代，Lefkowitz<sup>[4]</sup>首次报道了脓毒症的病理特征，即汇管区周围细胆管胆汁淤积、胆管扩张、胆管上皮损伤。这一脓毒症的病理特征已为国内外公认。然而，脓毒症致细胆管胆汁淤积的机制迄今仍未研究清楚，其可能的机制为脓毒症时，革兰阳性菌来源的肽聚糖和革兰阴性菌来源的脂多糖（LPS）等细菌毒性物质释放入血，通过血液循环聚集在肝脏，与肝脏内皮细胞、巨噬细胞（Kupffer细胞）表面的Toll样受体结合，通过活化NF- $\kappa$ B和MAPK信号通路，启动细胞因子转录。上述细胞分泌多种促炎细胞因子，包括肿瘤坏死因子 $\alpha$ （tumor necrosis factor  $\alpha$ ，TNF- $\alpha$ ），白细胞介素-1 $\beta$ （interleukin-1 $\beta$ ，IL-1 $\beta$ ）和白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等<sup>[15]</sup>。这些细胞因子通过对炎性细胞的趋化作用和氧化应激，损伤细胆管上皮细胞。同时，LPS和促炎细胞因子能刺激细胞分泌一氧化氮（NO），后者能抑制细胆管上皮细胞收缩，细胆管麻痹。在促炎细胞因子和NO共同作用下，胆汁通过细胆管排出障碍，导致细胆管胆汁淤积、细胆管腔扩张<sup>[16]</sup>。

本研究首次报道了HBV-ACLF合并脓毒症的病理特征，在肝硬化基础上发生大块或亚大块坏死，残留的肝硬化结节周围细胆管胆汁淤积、胆管扩张、上皮萎缩甚至消失。然而，上述病理变化需要与另外两类胆汁淤积鉴别，包括增生细胆管的胆汁淤积和残留结节内肝细胞及毛细胆管的胆汁淤积。HBV-ACLF肝脏发生大块或亚大块坏死，当肝脏坏死面积> 50%时，位于Hering管和细胆管的祖细胞

活化、向细胆管细胞分化<sup>[17]</sup>。因此, HBV-ACLF常可见坏死带内大量增生的细胆管, 呈管状或分枝状排列, 自Hering管向坏死带中心延伸, 这种现象称为细胆管反应。同时, 增生的细胆管细胞可分化为肝细胞, 这种细胆管分化而来的肝细胞称为中间型肝细胞(intermediate hepatocyte, IH)。中间型肝细胞排列成团以恢复肝脏的结构与功能, 分化成熟的中间型肝细胞合成胆汁, 并向周围的增生细胆管分泌。然而, 这些增生的细胆管由于功能不成熟或与其他细胆管和小叶间胆管连接不良, 常会出现胆汁淤积。但这种增生细胆管的胆汁淤积由胆管系统结构异常引起, 与脓毒症无关。此外, 残留的肝硬化结节内肝细胞及毛细胆管胆汁淤积, 这种类型的胆汁淤积是由肝细胞自身功能受损引起的, 与脓毒症无关。因此, 在阅片时应予以鉴别。

本研究中, 病理诊断HBV-ACLF合并脓毒症的检出率为56%, 临床诊断脓毒症阳性率为50%, Kappa值0.64, 两种方法诊断一致性高。3例病理诊断阴性而临床出现脓毒症症状, 可能与以下两个原因有关: 首先, 感染出现时间离肝移植时间较接近, 脓毒症尚未引起明显的肝内变化; 其次, 本研究中肝脏取材的大小为2.5 cm × 2.5 cm, 由于取材部位的限制, 脓毒症所致细胆管胆汁淤积可能在取材位置外, 导致假阴性。此外, 6例病理诊断阳性而临床无脓毒症表现的病例, 可能由于患者病情较重, 免疫应答低下, 不能抵抗病原体, 而发热、腹痛等临床表现多由免疫系统抵抗病原体、释放炎症因子等引起。此类患者常不出现明显脓毒症症状, 肝脏病理检查对诊断此类HBV-ACLF合并脓毒症患者有重要意义。

综上所述, HBV-ACLF合并脓毒症的病理特征为残留结节边缘的细胆管胆汁淤积、胆管扩张、胆管上皮萎缩, 有助于临床诊断HBV-ACLF合并脓毒症特别是临床症状不明显的患者, 但诊断时必须与

增生的细胆管胆汁淤积及结节内肝细胞及毛细胆管胆汁淤积相鉴别。

#### 参考文献

- [1] 刘晓燕, 胡瑾华, 王慧芬. 1977例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭患者的病因与转归分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16: 772-775.
- [2] Duseja A, Chawla YK, Dhiman RK. Non-hepatic insults are common acute precipitants in patients with acute on chronic liver failure (ACLF)[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55: 3188-3192.
- [3] 谢冬英, 郭喆斌, 高志良. 乙型肝炎慢加急性肝衰竭继发感染的临床特点及其与疾病转归的关系[J]. 中华临床感染病杂志, 2010, 3: 73-75.
- [4] Lefkowitz JH. Bile ductular cholestasis: an ominous histopathologic sign related to sepsis and "cholangitis lenta"[J]. Hum Pathol, 1982, 13: 19-24.
- [5] Moseley RH. Sepsis and cholestasis[J]. Clin Liver Dis, 2004, 8: 83-94.
- [6] Moseley RH. Sepsis and cholestasis[J]. Clin Liver Dis, 1999, 3: 465-475.
- [7] Hirata K, Ikeda S, Honma T. Sepsis and cholestasis: basic findings in the sinusoid and bile canaliculus[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2001, 8: 20-26.
- [8] Moseley RH. Sepsis and cholestasis[J]. Clin Liver Dis, 2004, 8: 83-94.
- [9] Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis[J]. Hepatology, 2007, 45: 230-241.
- [10] Lenz K, Kapral C, Firlinger F, et al. Sepsis-induced cholestasis[J]. Hepatology, 2007, 46: 604.
- [11] Giovannini I, Chiarla C, Giuliani F. Sepsis-induced cholestasis[J]. Hepatology, 2008, 47: 361.
- [12] Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis[J]. Clin Liver Dis, 2008, 12: 151-172.
- [13] 中华医学会肝病学会, 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]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.
- [14] Sarin SK, Kumar A, Almeida JA. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)[J]. Hepatol Int, 2009, 3: 269-282.
- [15] Wong F, Bernardi M, Balk R. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club[J]. Gut, 2005, 54: 718-725.
- [16] Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2006, 3: 574-585.
- [17] Best J, Dollé L, Manka P. Role of liver progenitors in acute liver injury[J]. Front Physiol, 2013, 4: 258.

收稿日期: 2014-02-12