

慢性乙型肝炎肝纤维化进展与丙氨酸氨基转移酶演变关联性的探讨

赖长祥, 何清, 唐奇远, 唐情容, 何逸洲, 廖雪姣, 白冰, 张斌, 李知玉 (广东医学院附属深圳市第三人民医院, 广东 深圳 518112)

摘要:目的 探讨慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝纤维化进展与丙氨酸氨基转移酶(ALT)演变规律的相关性。方法 选取深圳市第三人民医院2000年1月至2011年1月住院并行肝脏组织活检的510例慢性乙型肝炎患者, 经肝组织活检术明确其纤维化程度, 根据纤维化的进展分为两个阶段, 早中期阶段(S0→S1→S2)与中后期阶段(S2→S3→S4), 两阶段均按ALT分成A[ALT ≤ 正常值上限(ULN, ULN = 40 U/L)], B(ULN < ALT ≤ 2 × ULN)、C(ALT > 2 × ULN)3组。探讨两个阶段纤维化进展与ALT各组之间的相关性。结果 510例患者中, 男性391例(76.67%), 女性119例(23.33%), 纤维化早中期患者404例(S0期28例, S1期261例, S2期115例), 随着纤维化进展(S0→S1→S2), 纤维化与ALT之间的差异有统计学意义($\chi^2 = 25.377$, $P = 0.00$)。三组ALT经过 χ^2 分割法(即Bonferroni法)比较, 检验水准调整为0.05/3(即0.017), 各组之间的ALT水平差异均有统计学意义(P 值均 < 0.017)。经Spearman等级相关分析 $r = 0.137$, 即随着纤维化进展, 血清ALT呈逐渐上升趋势。纤维化中后期患者221例(S2期115例, S3期67例, S4期39例), 随着肝纤维化进展(S2→S3→S4), 纤维化与ALT之间的差异无统计学意义($\chi^2 = 6.365$, $P = 0.173$)。三组ALT经过 χ^2 分割法比较, 检验水准调整为0.05/3(即0.017), 各组之间的ALT水平差异亦无统计学意义(P 值均 > 0.017)。结论 在CHB肝纤维化进展过程中, 肝纤维化早中期阶段对应的ALT呈现逐渐升高的趋势, 而中后期阶段与ALT无相关性。

关键词: 肝炎, 乙型, 慢性; 纤维化进展; 肝脏病理; 丙氨酸氨基转移酶

Exploration of the relationship between liver fibrosis progression and alanine aminotransferase evolution in patients with chronic hepatitis B

LAI Chang-xiang, HE Qing, TANG Qi-yuan, TANG Qing-rong, HE Yi-zhou, LIAO Xue-jiao, BAI Bing, ZHANG Bin, LI Zhi-yu (*The Third People's Hospital of Shenzhen Affiliated to Guangdong Medical University, Shenzhen 518112, China*)

Abstract: Objective To investigate the relationship between stages of liver fibrosis and alanine amino transferase (ALT). **Methods** Total of 510 cases of chronic hepatitis from January 2000 to January 2001 in the Third People's Hospital of Shenzhen Affiliated to Guangdong Medical University were selected. Liver biopsy was performed to evaluate the liver fibrosis. The patients were divided into two different stages according to the progression of liver fibrosis, the early-middle stages (S0→S1→S2) and the middle-late stages (S2→S3→S4). In these two stages, three subgroups were divided into group A (ALT ≤ ULN, ULN = 40 U/L), group B (ULN < ALT ≤ 2 × ULN) and group C (ALT > 2 × ULN) according to ALT levels. The relationship between fibrosis progressing and ALT levels in each stage was furtherly investigated. **Results** Of the 510 patients, 391 (76.67%) were male and 119 (23.33%) were female. Among these patients, 404 cases were in the early-middle stages (28 cases in S0, 261 cases in S1 and 115 cases in S2) and with the progression of liver fibrosis, the difference between fibrosis and ALT was statistically significant ($\chi^2 = 25.377$, $P = 0.00$). "Bonferroni" method was used to test the ALT levels of three subgroups and the inspection level was adjusted

to 0.05/3 (0.017). ALT levels in each group had statistical differences ($P < 0.017$) and the value of “ r ” was 0.137 by Spearman method, which meant with the progression of fibrosis, ALT presented an increased trend. Total of 221 patients were in the middle-late stages (115 cases in S2, 67 cases in S3 and 39 cases in S4), and the differences between fibrosis and ALT had no statistical significance ($\chi^2 = 6.365$, $P = 0.173$) in this stage. Similarly, differences of ALT levels in each group had no statistical significance ($P > 0.017$) according to the above method. **Conclusion** During the progress of liver fibrosis in CHB, ALT presented a gradually increased trend in the early-middle stages and had no relationship in the middle-late stages.

Key words: CHB; Fibrosis progress; Liver pathology; Aspartate aminotransferase

慢性乙型病毒性肝炎呈慢性迁延经过^[1]; 大多数感染者因肝组织炎症反复活跃, 纤维化程度逐渐进展加重, 部分患者甚至发展为肝硬化^[2-4]。在纤维化进展过程中, 血清的各种生物化学免疫指标呈现一定的变化规律。其中血清e抗原及HBV DNA变化规律已经有相关研究报道^[5-8], 但迄今鲜有肝纤维化进展与ALT演变规律的研究。本研究通过纳入符合标准的510例慢性HBV感染者进行统计分析, 拟揭示肝纤维化进展与ALT变化之间的关联性, 现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 收集广东医学院附属深圳市第三人民医院2000年1月至2011年1月住院并行肝脏组织活检的CHB患者510例。诊断符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南》标准^[2]。

1.2 入选标准 ①既往HBsAg阳性史超过6个月; ②患者6个月内未应用过抗病毒或护肝降酶药物; ③无肝组织活检术禁忌证。

1.3 排除标准 ①合并甲型肝炎病毒(HAV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染; ②伴有酒精性肝病、脂肪肝、药物性肝炎或自身免疫性肝病; ③原发性肝细胞癌; ④肝组织活检前6个月使用过核苷(酸)类药物、干扰素或胸腺肽等抗病毒药物。

1.4 血清学检查方法、标准及仪器 在肝组织活检前1~2周检测血清ALT、HBV表面标志物及HBV DNA载量。血清ALT检测采用速率法, 仪器使用Beckman

生化自动分析仪, ALT正常值为 ≤ 40 U/L; HBV表面标志物检测采用爱康全自动酶免仪ae-150或雅培AxSYM免疫分析仪; HBV DNA的定量检测采用ABI7500 荧光定量PCR仪, 试剂盒由深圳匹基(PG)公司提供, HBV DNA检测下限为500 IU/ml。

1.5 病理资料的获取方法和评估 所有患者常规检查血常规和凝血酶原时间, 合格者在彩色超声引导下用18 G一次性穿刺活检枪进行1秒肝活检, 要求的肝组织至少长10 mm, 包含6个以上完整汇管区肝组织。

1.6 肝组织病理学检查 穿出肝组织后立即用10%中性甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 连续切片, 常规苏木精-伊红染色及嗜银染色。由广东医学院附属深圳市第三人民医院2位病理科医师独立进行读片诊断, 按照2000年病毒性肝炎防治方案的标准^[9]将肝纤维化程度分为S0~S4期: S0为无纤维化; S1为汇管区纤维化扩大, 局限窦周及小叶内纤维化; S2为汇管区周围纤维化, 纤维间隔形成, 小叶结构保留; S3为纤维间隔伴小叶结构紊乱, 无肝硬化; S4为早期肝硬化。

1.7 统计学分析 用SPSS 17.0软件进行。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(范围)表示。计数资料以例数(百分比)表示。两独立样本的比较非正态性分布资料, 采用Mann-Whitney秩和检验; 相关性分析, 正态性分布资料, 采用Pearson相关分析, 非正态性分布资料, 使用Spearman等级相关分析。样本率和构成比的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 510例CHB患者一般资料[例(%)]

组别	性别		年龄(岁)		ALT(U/L)			纤维化				
	男	女	≤ 40	> 40	ALT \leq ULN	ULN $<$ ALT $\leq 2 \times$ ULN	ALT $> 2 \times$ ULN	S0	S1	S2	S3	S4
肝纤维化早中期 (n=411)	305 (75.5)	99 (24.50)	338 (83.66)	66 (16.34)	71 (17.54)	184 (45.55)	149 (36.88)	28 (6.93)	261 (64.61)	115 (28.46)	-	-
肝纤维化中晚期 (n=221)	178 (80.54)	43 (19.46)	146 (66.60)	75 (33.94)	55 (24.89)	81 (36.65)	85 (38.46)	-	-	115 (52.93)	67 (30.32)	39 (17.65)
χ^2 值	2.070		25.28		6.549			-	-	-	-	-
P 值	0.150		0.000		0.058			-	-	-	-	-

2 结果

2.1 基本资料 共510例患者符合入选标准，其中男性391例，占76.67%，女性119例，占23.33%，平均年龄（34.37 ± 8.454）岁。早中期阶段患者411例（S0期28例，S1期261例，S2期122例），中后期阶段患者221例（S2期122例，S3期60例，S4期39例），见表1。

2.2 ALT水平与肝纤维化早中期阶段（S0→S1→S2）的关系 将404例早中期患者分为A组（ALT ≤ ULN）71例、B组（ULN < ALT ≤ 2 × ULN）184例、C组（ALT ≥ 2 × ULN）149例，随着肝纤维化进展（S0→S1→S2），与ALT变化存在统计学差异（ $\chi^2 = 25.377$ ， $P = 0.000$ ）。经过 χ^2 分割法比较，检验水准调整为0.05/3（即0.017），S0期与S1期、S0期与S2期、S1期与S2期之间的ALT差异均有统计学意义（ χ^2 值分别为11.909、9.532、15.809， P 值分别为0.003、0.009、0.000）。经正态性检验ALT与肝纤维化均呈非正态分布（ $P = 0.00$ ），故采用Spearman等级相关分析得 r 值为0.137， P 值为0.006，经线性回归分析得 $F = 12.580$ ， $P = 0.000$ ，有统计学意义。即肝纤维化进展（S0→S1→S2）对应ALT呈逐渐升高的趋势，见表2、图1。

2.3 ALT水平与肝纤维化中晚期阶段（S2→S3→S4）的关系 将221例中晚期患者分为A组（ALT ≤ ULN）患者55例，B组（ULN < ALT ≤ 2 × ULN）患者81例，C组（ALT > 2 × ULN）患者85例，随着肝纤维化进展（S2→S3→S4），ALT水平的变化无统计学意义（ $\chi^2 = 6.365$ ， $P = 0.173$ ）。经过 χ^2 分割法比较，检验水准调整为0.05/3（即0.017），S2期与S3期、S2期与S4期、S3期与S4期之间的纤维化程度差异均无统计学意义（ χ^2 分别为4.966、3.168、0.021， P 值分别为0.083、0.205、0.989）。

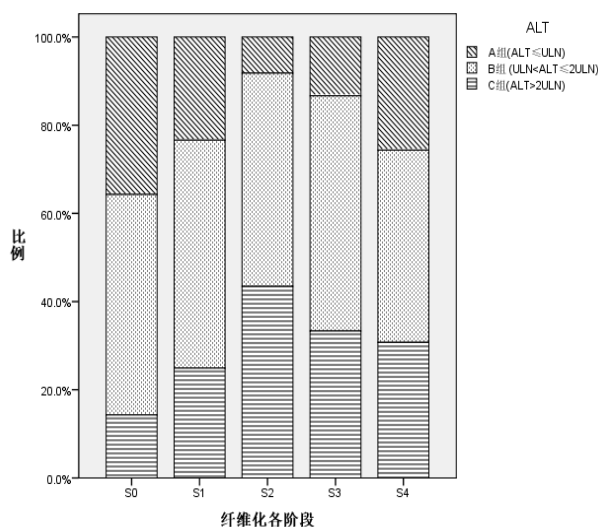


图1 ALT构成在肝纤维化不同阶段的情况

经正态性检验ALT与肝纤维化均呈非正态分布（ $P = 0.00$ ），故采用Spearman等级相关分析得 $r = -0.153$ ， $P = 0.023$ ，经线性回归分析 $F = 1.03$ ， $P = 0.3$ ，无统计学意义。即肝纤维化（S2→S3→S4）进展与ALT无相关性，见表3、图1。

3 讨论

慢性HBV感染的自然过程可持续30~50年。在这个漫长的过程中，肝组织炎症反复活跃，肝组织纤维化程度逐渐加重，部分患者可逐渐发展到肝硬化乃至肝功能衰竭^[10]。

血清ALT是肝功能损害最敏感的指标^[11,12]，其异常波动不仅是乙型肝炎自然病史由免疫耐受状态向免疫活跃状态改变的主要信号，也是乙型肝炎持续进展的重要标志。

在乙型肝炎病毒与机体免疫此消彼长的相互消耗中，乙型肝炎病毒反复活动，血清ALT反复异常

表2 ALT在肝纤维化早中期阶段的构成比情况 [例 (%)]

纤维化分期	组别		
	A组 (ALT ≤ ULN)	B组 (ULN < ALT ≤ 2 × ULN)	C组 (ALT ≥ 2 × ULN)
S0 (n=28)	10 (35.71)	14 (50.00)	4 (14.28)
S1 (n=261)	34 (13.02)	135 (51.73)	92 (35.25)
S2 (n=115)	27 (23.48)	35 (30.43)	53 (46.08)
合计 (n=404)	71 (17.57)	184 (45.54)	149 (36.88)

注：S0期与S1期比较^a $\chi^2 = 11.909$ ，^a $P = 0.003$ ；S0期与S2期比较^b $\chi^2 = 9.532$ ，^b $P = 0.009$ ；S1期与S2期比较^c $\chi^2 = 15.809$ ，^c $P = 0.000$ 。

表3 ALT在肝纤维化中晚期阶段的构成比情况 [例 (%)]

纤维化分期	组别		
	A组 (ALT ≤ ULN)	B组 (ULN < ALT ≤ 2 × ULN)	C组 (ALT > 2 × ULN)
S2 (n=115)	27 (23.48)	35 (30.44)	53 (46.08)
S3 (n=67)	18 (26.86)	29 (43.29)	20 (29.85)
S4 (n=39)	10 (25.64)	17 (43.59)	12 (30.76)
合计 (n=404)	55 (24.89)	81 (36.65)	85 (38.46)

注：S2期与S3期比较^a $\chi^2 = 4.966$ ，^a $P = 0.083$ ；S2期与S4期比较^b $\chi^2 = 3.168$ ，^b $P = 0.205$ ；S3期与S4期比较^c $\chi^2 = 0.021$ ，^c $P = 0.989$ 。

升高。如未加医学干预,乙型肝炎自然病程中肝纤维化的变化一般表现为S0→S1→S2→S3→S4持续进展的过程。

有关ALT变化与肝纤维化进展之间的关系已经引起学者们的关注,但相关研究结论不尽一致。如Alam等^[13]对499例慢性乙型肝炎患者进行分析,发现肝纤维化的进展与ALT呈正相关。张娜等^[14]对229例ALT低于 $2 \times \text{ULN}$ 的慢性乙型肝炎患者进行分析后得出相似的结论。但也有不同的观点,如Wang等^[15]对253例慢性乙型肝炎患者分析后指出肝纤维化的进展与ALT无相关性。ALT变化与肝纤维化进展之间是否存在规律性迄今仍然存在争议。

本文将510例慢性乙型肝炎患者按肝纤维化的进展程度不同分为两个阶段,即早中期阶段(S0→S1→S2)以及中后期阶段(S2→S3→S4)。在这两个阶段根据ALT的水平分为三个层次,包括低酶组($\text{ALT} \leq \text{ULN}$),中酶组($\text{ULN} < \text{ALT} \leq 2 \times \text{ULN}$)和高酶组($\text{ALT} > 2 \times \text{ULN}$)。通过两个阶段分别与ALT水平关联性的研究得出与目前报道不同的变化规律,即在早中期阶段,随着肝纤维化的进展(S0→S1→S2),三个层次的ALT水平呈现差异性,ALT表现为逐渐升高的趋势($P = 0.000$)。该阶段的患者年龄较小,往往处在疾病的初期阶段,肝脏纤维化病变程度亦普遍较轻,本研究发现此阶段的ALT水平越高,纤维化越接近S2的变化规律。《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[16]指出肝纤维化达到S2是患者抗病毒治疗的选择时机,因此本研究可以解释在乙型肝炎的早中期阶段ALT越高,接近S2的可能越大,此时考虑抗病毒治疗往往可以取得较好的效果。在这个阶段,临床医师应该高度重视观察患者血清ALT的变化。

本研究提示病程处于中后期(S2→S3→S4)的患者,其ALT的水平与早中期阶段比较呈现出不同的规律,此时ALT变化表现出与肝纤维化分级不相关的波动性($P = 0.173$)。这个阶段的肝纤维化进展并不意味着ALT水平的进一步升高,部分患者甚至呈现出“低酶”(≤ $2 \times \text{ULN}$)的特点。《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》规定了这部分患者启动抗病毒的治疗的条件,只要肝纤维化满足≥S2即可。所以,对于这部分患者,临床医师应该忽略ALT的水平变化,而应更加重视肝纤维化的程度变化。

综上所述,在慢性乙型肝炎的长期进展过程中,其早中期阶段ALT水平呈现等级相关的规律,而随着肝纤维化进展至中后期阶段,其ALT表现出与纤维化不相关的特点。这样的变化规律提示临床医师在抗病毒治疗时机的选择上对于不同的疾病阶段有所不同(见图1),在乙型肝炎早中期应更加重视ALT水平,而中后期应密切观察肝纤维化的程度。

参考文献

- [1] Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, et al. Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49: 538-546.
- [2] 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/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2011, 5: 79-100.
- [3] 廖雪姣, 何清, 杨大国, 等. 637例慢性HBV感染者自然史各期肝组织纤维化演变规律研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2014, 6: 1-5.
- [4] McMahon BJ. The nature history of chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2009, 49: 45-55.
- [5] 汤磊, 郜玉峰, 叶珺, 等. 慢性乙型肝炎患者HBV DNA载量与肝组织炎症及纤维化程度的相关性分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2013, 5: 1-4.
- [6] 李知玉, 周大桥, 杨大国, 等. 慢性HBV感染者血清HBeAg及HBVDNA与肝组织病理分级、分期的关系[J]. *中国医药导报*, 2010, 7: 15-20.
- [7] 唐奇远, 何清, 黄珊, 等. ALT正常e抗原阳性慢性HBV感染者肝组织纤维化的影响因素研究[J]. *中国病毒病杂志*, 2012, 2: 210-220.
- [8] 唐情容, 何清, 廖雪姣, 等. 468例CHB患者肝纤维化进展与血清病毒学指标演变关联性探讨[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7: 1-5.
- [9] 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[J]. *中华肝脏病杂志*, 2008, 8: 324-329.
- [10] Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, Suppl: E25-E30.
- [11] 孟存仁, 杨立, 王家路, 等. 细胞免疫功能对乙型肝炎病毒复制及抗病毒治疗的意[J]. *中国全科医学*, 2010, 13: 2226-2227.
- [12] 陆传统, 高国生. 慢性乙肝病毒感染者肝脏病理与临床特征研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2011, 25: 214-216.
- [13] Alam S, Ahmad N, Mustafa G, et al. Evaluation of normal or minimally elevated alanine transaminase, age and DNA level in predicting liver histological changes in chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2011, 31: 824-830.
- [14] 张娜, 赵莹莹, 欧蔚妮, 等. 肝功能正常或轻度异常的慢性HBV感染者肝组织病理改变分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2014, 8: 17-21.
- [15] Wang C, Deubner H, Shuhart M, et al. High prevalence of significant fibrosis in patients with immunotolerance to chronic hepatitis B infection [J]. *Hepatology*, 2005, 42 Suppl: 573A.
- [16] 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(2015年版)[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7: 1-18.

收稿日期: 2015-04-15