

慢性HBV携带者早期肝硬化诊断的预测因素

孙海英, 王明, 吕胜军, 张淑芹, 陈彤彤 (吉林省肝胆病医院 感染性疾病科, 长春 130062)

摘要: 目的 分析40岁以上慢性HBV携带者早期肝硬化诊断的预测因素。方法 选取2012年8月至2015年8月于吉林省肝胆病医院行肝组织活检的 ≥ 40 岁慢性HBV携带者442例中肝脏炎症及纤维化分级分期为G4S4(肝硬化组, 89例)和G2S2以下(对照组, 183例)的患者289例为研究对象, 对两组患者的肝功能、末梢血细胞计数、HBV DNA、HBsAg定量及Fibroscan等指标进行分析。结果 肝硬化组患者的年龄、HBV感染史、BMI及饮酒者比例均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。肝硬化组患者的ALT、AST、ADA、GGT、ALP及PALB分别为(32.9 ± 7.4) U/L、(31.2 ± 10.3) U/L、(31.4 ± 10.1) U/L、(72.7 ± 31.6) U/L、(198.7 ± 32.8) U/L、(112.9 ± 31.4) g/L; 对照组上述指标分别为(15.3 ± 3.6) U/L、(29.8 ± 9.7) U/L、(10.7 ± 1.2) U/L、(22.6 ± 9.7) U/L、(102.8 ± 12.7) U/L及(311.7 ± 89.8) g/L, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。PLT $< 110 \times 10^9/L$ 及NEUT $< 2.0 \times 10^9/L$ 为肝硬化发生的独立危险因素(OR值分别为29.33、14.42, $P < 0.05$)。Fibroscan与肝组织活检结果的一致性较好, Kappa值为0.75。HBV DNA水平及HBsAg定量与肝硬化发生无关。结论 对于年龄 ≥ 40 岁的慢性HBV携带者, 患者的年龄、感染HBV时间、肥胖、饮酒、PLT $< 110 \times 10^9/L$ 及NEUT $< 2.0 \times 10^9/L$ 为肝硬化的危险因素。Fibroscan检测与肝组织活检诊断肝硬化的一致性较好。

关键词: 慢性HBV携带者; 肝硬化

Predictive factors of early diagnosis of liver cirrhosis in chronic HBV carriers

SUN Hai-ying, WANG Ming, LV Sheng-jun, ZHANG Shu-qin, CHEN Tong-tong (Department of Infectious Diseases, Hepatology Hospital of Jilin Province, Changchun 130062, China)

Abstract: Objective To explore the predictive factors of early diagnosis of liver cirrhosis in chronic HBV carriers (≥ 40 years old). **Methods** Total of 442 chronic HBV carriers (≥ 40 years old) underwent liver biopsy in Hepatology Hospital of Jilin Province from August 2012 to August 2015, the fibrosis stage of 89 cases were G4S4 (liver cirrhosis group) and 194 cases were below G2S2 (control group), these 283 cases were selected as investigate objects. Liver function, peripheral blood cell counts, HBV DNA levels, HBsAg quantitative and Fibroscan in both groups were analyzed and compared. **Results** The age, history of HBV infection, BMI and proportion of drinkers in liver cirrhosis group were higher than those in control group, the difference were statistically significant ($P < 0.05$). The ALT, AST, ADA, ALP, GGT and PALB of patients in liver cirrhosis group were (32.9 ± 7.4) U/L, (31.2 ± 10.3) U/L, (31.4 ± 10.1) U/L, (72.7 ± 31.6) U/L, (198.7 ± 32.8) U/L and (112.9 ± 31.4) g/L, respectively; the corresponding indicators of patients in control group were (15.3 ± 3.6) U/L, (29.8 ± 9.7) U/L, (10.7 ± 1.2) U/L, (22.6 ± 9.7) U/L, (102.8 ± 12.7) U/L and (311.7 ± 89.8) g/L, respectively, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). PLT $< 110 \times 10^9/L$ and NEUT $< 2.0 \times 10^9/L$ were independent risk factors for liver cirrhosis (OR = 29.33, 14.42, $P < 0.05$). Fibroscan showed good coherence with liver biopsy, and Kappa value was 0.75. HBV DNA levels and HBsAg had no correlation with liver cirrhosis. **Conclusion** For chronic HBV carriers over 40 years, the age, history of hepatitis B, obesity, alcohol intake, PLT $< 110 \times 10^9/L$ and NEUT $< 2.0 \times 10^9/L$ were risk factors for liver cirrhosis. Fibroscan showed good coherence with liver cirrhosis.

Key words: Chronic HBV carriers; Liver cirrhosis

慢性HBV携带者是指肝功能持续正常的HBeAg阳性HBV感染者,单凭肝功能检查无法准确判断其是否存在肝脏炎症及纤维化。我国《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]对这部分患者暂不推荐治疗,但对于年龄超过40岁的慢性HBV携带者建议进行肝组织活检以明确肝脏的炎症及纤维化程度,以便对有明显肝脏炎症及纤维化的患者及时进行抗病毒治疗。但因肝组织活检的有创性导致大部分患者不易接受,因此探索简便易行的无创肝纤维化及肝硬化预测因素十分必要。本研究对283例肝纤维化分级分期为G4S4和G2S2以下、 ≥ 40 岁的慢性HBV携带者的肝组织活检结果与相关的无创检查进行比对分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012年8月至2015年8月共442例 ≥ 40 岁的慢性HBV携带者于吉林省肝胆病医院进行肝组织活检,选取其中283例肝纤维化分级分期为G4S4(肝硬化组,89例)和G2S2以下(对照组,194例)为研究对象。其中男性169例,女性114例,年龄(47.3 ± 2.1)岁,身体质量指数(body mass index, BMI)为(24.3 ± 3.4) kg/m², HBV感染史为(29.3 ± 6.2)年,明确母婴传播133例。慢性HBV的诊断符合2010年《慢性乙型肝炎防治指南》中的相关标准^[1]。

1.2 研究方法 肝纤维化分级分期标准参照2000年《病毒性肝炎防治方案》^[2]。分析因素包括:①年龄、HBV感染病史、饮酒史;②丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)、前白蛋白(prealbumin, PALB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyltransferase, GGT);③HBV DNA水平和HBsAg定量;④血小板(platelets, PLT)与中性粒细胞数(neutrophil counts, NEUT);⑤肝脏彩色超声及肝脏瞬时弹性(liver stiffness measure, Fibroscan)值。两组患者的性别、肝病治疗史及是否合并其他系统疾病等无显著差异。

1.3 检测方法 以超声引导下快速穿刺法取肝组织,采用美国Bard公司的自动活组织检查枪,配日本TSK株式会社TMG-18160一次性穿刺针,标本长1.5~2.5 cm,至少包括6个汇管区,常规脱水、石蜡包埋、切片,行HE染色、Masson染色和网状纤维染色。ALT、AST、ADA、PALB、ALP及GGT采用速率法进行检测(日本AU2700全自动生化分析仪)。HBV DNA水平采用荧光定量PCR法检测,试剂由北京浩源公司提供,HBsAg定量采用化学发光法检测(美国雅培I2000全自动化学发光仪)。PLT与NEUT采用日本sysmex分析仪检测。肝脏彩色超声及瞬时弹性检测采用法国Echosen Fibroscan501进行。

1.4 统计学处理 采用统计软件SPSS 2.0对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄、HBV感染史、饮酒史、BMI与肝硬化的相关性分析 肝硬化组患者的平均年龄、HBV感染病史、饮酒者所占比例以及BMI均显著高于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表1。

2.2 生物化学指标与肝硬化的相关性分析 肝硬化组患者的ALT、AST、ADA、GGT及ALP水平显著高于对照组, PALB水平显著低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表2。

2.3 血小板水平、中性粒细胞数与肝硬化相关性的单因素分析 $PLT < 110 \times 10^9/L$ 是肝硬化的独立危险因素($OR = 29.33$, 95% CI : 14.90~57.72, $P = 0.002$); $NEUT < 2.0 \times 10^9/L$ 是肝硬化的独立危险因素($OR = 14.42$, 95% CI : 7.68~27.06, $P = 0.007$)。见表3。

2.4 HBV DNA水平、HBsAg定量与肝硬化的相关性分析 HBV DNA水平和HBsAg定量与肝硬化的发生无显著相关性(t 值分别为0.39、1.17, P 值分别为0.5、0.2)。见表4。

2.5 Fibroscan与肝硬化的一致性分析 以Fibroscan ≥ 12.4 kPa定为肝硬化,结果表明, Fibroscan与肝组

表1 283例 ≥ 40 岁慢性HBV携带者年龄、HBV感染史、饮酒史、BMI与肝硬化的相关性分析

组别	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	HBV病史($\bar{x} \pm s$, 年)	饮酒者比例[例(%)]	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
肝硬化组($n=89$)	53.3 ± 8.7	42.7 ± 7.2	58 (65.17)	29.6 ± 3.9
对照组($n=194$)	44.6 ± 3.1	23.6 ± 5.8	59 (30.41)	21.8 ± 3.1
统计量值	$t = 12.33$	$t = 23.78$	$\chi^2 = 30.39$	$t = 18.07$
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表2 283例≥40岁慢性HBV携带者生物化学指标与肝硬化的相关性分析($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	ADA (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)	PALB (g/L)
肝硬化组 (n=89)	32.9 ± 7.4	33.2 ± 10.3	31.4 ± 10.1	72.7 ± 31.6	198.7 ± 32.8	112.9 ± 31.4
对照组 (n=194)	15.3 ± 3.6	29.8 ± 9.7	10.7 ± 1.2	22.6 ± 9.7	102.8 ± 12.7	311.7 ± 89.8
t值	26.85	2.68	28.12	20.11	35.35	20.32
P值	< 0.001	0.002	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表3 283例≥40岁慢性HBV携带者血小板水平、中性粒细胞数与肝硬化相关性的单因素分析[例(%)]

组别	PLT					NEUT				
	< 110 × 10 ⁹ /L	> 110 × 10 ⁹ /L	OR值	95% CI	P值	< 2.0 × 10 ⁹ /L	> 2.0 × 10 ⁹ /L	OR值	95% CI	P值
肝硬化组 (n=89)	71 (79.78)	18 (20.22)	29.33	14.90 ~ 57.72	0.002	59 (66.29)	40 (33.71)	14.42	7.68 ~ 27.06	0.007
对照组 (n=194)	23 (11.86)	171 (88.14)				18 (9.28)	176 (90.72)			

表4 283例≥40岁慢性HBV携带者HBV DNA水平、HBsAg定量与肝硬化的相关性分析($\bar{x} \pm s, \log_{10}$ IU/ml)

组别	HBV DNA	HBsAg定量
肝硬化组 (n=89)	6.2 ± 1.8	3.7 ± 0.8
对照组 (n=194)	6.1 ± 2.1	3.8 ± 0.6
t值	0.39	1.17
P值	0.5	0.2

表5 Fibroscan与肝硬化的一致性分析(例)

Fibroscan测定结果	肝组织活检		合计
	肝硬化	非肝硬化	
> 12.4 kPa	72	14	86
≤ 12.4 kPa	17	180	197
合计	89	194	283

织活检结果的一致性较好, Kappa值为0.75, 见表5。

2.6 慢性HBV携带者发展为肝硬化危险因素的多因素Logistic分析 对单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量进行多因素非条件回归分析, 最终纳入模型的因素包括: 年龄、HBV感染史、饮酒史、ALT > 30 U/L、ADA > 30 U/L、GGT > 50 U/L、PLT < 110 × 10⁹/L、NEUT < 2.0 × 10⁹/L、Fibroscan值 > 12.4 kPa。结果表明以上因素均为慢性HBV携带者发展为肝硬化的危险因素, 见表6。

3 讨论

虽然慢性HBV携带者肝功能持续正常, 但并非都不存在进展性肝损害^[3], 其中大部分患者存在轻度炎症改变, 个别患者有程度较重的纤维化改变或早期肝硬化病理改变, 对这些患者仅定期检测肝功能及病毒载量可能会掩盖病情进展^[4,5]。目前, 肝组织活检仍为慢性HBV携带者是否进展为肝硬化的金标准^[6,7], 但由于能够接受肝组织活检的患者较少, 且由于取样存在误差, 也可能影响结果^[8]。因此对于监测慢性HBV携带者发展为肝纤维化及肝硬化的预测因子及预测模式的研究较多, 如血小板、凝血酶原时间及总胆汁酸预测模式^[9], FIB-4指数^[10], APRI指数^[11], FibroTest^[12], FibroMeter^[13],

FibroSpect II^[14], 超声波积分、血小板、胆红素、白蛋白、AST联合诊断模型^[15]以及外周血细胞预测模型^[16]等。探索这些预测模型的目的都是为了能用简便易行的方法发现肝纤维化及早期肝硬化, 减少有创性检查。

本研究结果显示肝硬化患者的年龄及HBV感染史显著高于非肝硬化患者, 肝硬化组患者饮酒及肥胖所占的比例较高。从生物化学检查结果来看, 虽然慢性HBV携带者ALT水平正常, 但肝硬化组患者ALT水平接近正常值上限, 且显著高于对照组。有研究报道ALT水平相对高者存在较明显的炎症和纤维化^[17], ALT ≥ 20 U/L的中年慢性HBV携带者应积极抗病毒治疗^[18]。2007年美国肝病研究协会《慢性乙型肝炎防治指南》^[19]推荐男性以ALT 30 U/L, 女性以19 U/L为正常参考值, 低于我国的ALT上限标准。本研究肝硬化组患者中的AST、ADA、GGT及ALP水平显著高于对照组患者, 前白蛋白水平低于对照组, 提示这些指标的细微变化也可提醒患者警惕发展为肝硬化的可能对照组患者。从外周血白细胞及血小板的分析结果来看, PLT < 110 × 10⁹/L及NEUT < 2.0 × 10⁹/L为肝硬化发生的独立危险因素。本研究还发现Fibroscan与肝硬化的一致性较好, Kappa值为0.75。国内有学者报道, FibroTouch联合HA可显著提高慢性乙型肝炎患者肝纤维化的临床诊

表6 肝硬化危险因素的多因素 Logistic 分析

因素	B	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
年龄	1.97	11.24	0.005	15.36	7.28~13.62
HBV感染史	2.98	28.67	0.005	9.24	5.46~8.97
饮酒史	2.01	25.37	0.005	12.36	6.36~25.38
ALT > 30 U/L	1.88	19.65	0.005	10.99	5.69~23.68
ADA > 30 U/L	0.95	5.48	0.025	3.24	2.21~6.22
GGT > 50 U/L	1.12	5.38	0.025	3.62	2.01~6.99
PLT < $110 \times 10^9/L$	3.08	29.68	0.005	28.65	14.8~38.62
NEUT < $2.0 \times 10^9/L$	2.99	28.69	0.005	13.99	7.60~22.09
Fibroscan值 > 12.4 kPa	3.09	30.22	0.005	25.38	12.67~35.69

断,是一种简便、无创、高效的诊断方法^[20],值得借鉴。此外,本研究还表明HBV DNA水平及HBsAg定量与肝硬化发生无相关性,这与国内的相关报道结果一致^[5,18]。经多因素非条件回归分析表明,慢性HBV携带者发展为肝硬化危险因素为PLT < $110 \times 10^9/L$ 、Fibroscan > 12.4 kPa、年龄、NEUT < $2.0 \times 10^9/L$ 、饮酒史、ALT > 30 U/L、HBV感染史、GGT > 50 U/L及ADA > 30 U/L。综上,对于 ≥ 40 岁慢性HBV携带者,在患者不接受肝组织活检时,应综合考量上述指标。

参考文献

- [1] 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/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2011,3(1),42-43.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [3] 张惠勇,陈碧芬,郑瑞丹,等.乙型肝炎病毒携带者的肝组织病理与临床分析[J].现代医药卫生,2011,27(20):3054-3055.
- [4] 郇玉峰,邹桂舟,叶珺,等.431例慢性乙型肝炎病毒感染临床指标与肝脏病理分析[J].中国疾病控制杂志,2014,18(10):964-967.
- [5] 朱隴东,袁宏,陈琳.慢性无症状乙型肝炎病毒携带者肝组织病理及临床分析[J].临床肝胆病杂志,2010,26(6):633-637.
- [6] Al-Mahtab M, Rahman S, Akbar SM, et al. Clinical use of liver biopsy for the diagnosis and management of inactive and asymptomatic hepatitis B virus carriers in Bangladesh[J]. J Med Virol,2010,82(8):1350-1354.
- [7] Park SY, Kang KH, Park JH, et al. Clinical efficacy of AST/ALT ratio and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in HBV infected patients without clinically evident liver cirrhosis[J]. Korean J Gastroenterol,2004,43(4):246-251.
- [8] 袁农.肝活检病理与临床[M].北京:人民军医出版社,2008:11-12.
- [9] Zeng DW, Zhang JM, Liu YR, et al. A new model for predicting liver cirrhosis in chronic hepatitis B virus carriers with low serum alanine transaminase activity[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2014,38(6):727-734.
- [10] Lin CL, Liu CH, Wang CC, et al. Serum biomarkers predictive of significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B[J]. J Clin Gastroenterol,2015,49(8):705-713.
- [11] Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, et al. Efficacy of AST to platelet ratio index in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B virus infection[J]. Korean J Gastroenterol,2005,45(5):340-347.
- [12] Lau-Corona D, Pineda LA, Avilés HH, et al. Effective use of FibroTest to generate decision trees in hepatitis C[J]. World J Gastroenterol,2009,15(21):2617-2622.
- [13] Calès P, Oberti F, Michalak S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis[J]. Hepatology,2005,42(6):1373-1381.
- [14] 徐铭益,陆伦根.肝纤维化血清学标志物及诊断模型的诊断价值[J].中华肝脏病杂志,2014,22(9):647-648.
- [15] 陈永鹏,侯金林,戴琳,等.超声波积分联合血液指标筛选和预测代偿性乙型肝炎肝硬化[J].南方医科大学学报,2008,28(12):2157-2160.
- [16] 陈由达,张爱军,吴梓苗,等.外周血细胞计数预测乙型肝炎相关肝硬化的价值[J].浙江实用医学,2011,16(2):79-81,102.
- [17] 马丽娜,何智敏,曹振环,等.乙型肝炎病毒携带者的肝脏病理学与临床特征[J].中华肝脏病杂志,2010,18(6):433-436.
- [18] 陈念,苏明华,江建宁,等.中年慢性HBV携带者160例肝组织病理分析[J].广东医学,2013,34(5):750-752.
- [19] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2007,45(2):507-539.
- [20] 刘芳,魏琳,王珊珊,等.瞬时弹性成像技术联合血清学指标对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值研究[J].中国全科医学,2016,19(25):3039-3044.

收稿日期:2017-03-15

孙海英,王明,吕胜军,等.慢性HBV携带者早期肝硬化诊断的预测因素分析[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(4):82-85.