

# ALT水平持续正常的慢性乙型肝炎病毒感染肝组织病理学相关因素分析

于建国, 何登明, 商庆华, 安永, 白薇, 张伟, 杨雯, 孙密密, 李洁 (解放军第88医院, 泰安市 271000)

**摘要:** 目的 分析ALT水平持续正常的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者肝组织病理学改变相关因素。方法 选择本院2005年4月至2009年4月ALT水平持续正常的HBV感染者167例, 均进行常规肝活检。按照< 20岁、20~29岁、30~39岁、40~50岁分为4个年龄组, 按HBV DNA阳性与否分为HBV DNA阳性组与阴性组, 测定血清HBV DNA载量, 观察肝组织学炎症和肝纤维化程度, 并分析其改变程度与年龄、HBV DNA水平、HBV DNA阳性与否的关系。结果 研究对象均可见肝组织学改变, 其中轻度改变者( $G_{0-1}S_{0-1}$ )为29.94% (50/167), 中度改变者( $G_{1-2}S_{1-2}$ )为33.53% (56/167), 重度改变者( $>G_2S_2$ )为36.53% (61/167); 其中30~39岁年龄组中重度病理改变者占53.19%, 40~50岁年龄组中重度病理改变者占59.26%, 和其他年龄组相比差异明显( $P < 0.05$ )。HBV DNA阳性者, 病毒载量与肝组织病变程度之间无明显关系( $P > 0.05$ )。HBV DNA阳性者与HBV DNA阴性者之间, 肝组织病变程度差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 随年龄增长, ALT水平持续正常的HBV DNA阳性的慢性HBV感染者的肝组织损伤程度有加重趋势, 尤其是40~50岁者, 可考虑进行肝组织病理学检查, 并建议应用抗病毒治疗。

**关键词:** 肝炎病毒, 乙型; 组织学; 病理学

## Analysis on correlated factors of liver histopathology in chronic hepatitis B virus infectors with persistently normal ALT levels

YU Jian-guo, HE Deng-ming, SHANG Qing-hua, AN Yong, BAI Wei, ZHANG Wei, YANG Wen, SUN Mi-mi, LI Jie (The 88th Hospital of PLA, Tai'an 271000, China)

**Abstract: Objective** To explore correlated factors of liver histopathology in chronic hepatitis B virus (HBV) infectors with persistently normal ALT levels. **Methods** All of 167 chronic HBV infectors with persistently normal ALT levels (PNAL) who underwent liver biopsy were included in this study. According to age (< 20 years old, 20-29 years old, 30-39 years old, 40-50 years old), HBV DNA level, HBV DNA positive or negative, hepatic tissue inflammation and fibrosis degree were compared respectively. **Results** Histological changes were found in all patients, including mild changes ( $G_{0-1}S_{0-1}$ , 29.94%), middle changes ( $G_{1-2}S_{1-2}$ , 33.53%), severe changes ( $> G_2S_2$ , 36.53%). The liver injury increased with the age growing ( $P < 0.05$ ). HBV DNA load can not predict the degree of liver injury ( $P > 0.05$ ). The difference of liver injury between HBV DNA positive group and negative group were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Liver biopsy and histopathology checking and antiviral therapy should be considered in chronic HBV infectors with PNAL, especially for 40-50 years old.

**Key words:** Hepatitis B virus; Histology; Pathology

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染可引起严重的急慢性肝脏疾病, 全球慢性HBV

感染者有3.5亿, 其中25%~30%最终发展为肝硬化、肝癌, 每年约有100万人死于HBV感染所致的终末期肝病。而80%~85%HBV感染者为持续ALT正常者 (persistently normal ALT levels, PNAL)<sup>[1]</sup>,

可隐匿性进展为失代偿期肝病甚至原发性肝癌。对这部分人群,临床上极易忽视其治疗,患者亦以“携带者”自居,忽视必要的检查和治疗。各级乙型肝炎防治指南均指出,如果有明确的肝炎活动证据,可以给予ALT正常者以抗病毒治疗,但肝组织病理学的常规检查仍不能为多数HBV感染者接受。本研究旨在通过分析相关因素,主要包括年龄、HBV DNA载量、HBV DNA定性等与PNAL的肝组织病理改变程度的关系。以期PNAL选择更合理的治疗方案,特别是抗病毒治疗的时机。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2005年1月至2009年1月于本院行肝组织病理学检查且ALT水平持续正常的HBV感染者167例,均未经抗病毒及降酶、保肝治疗,并排除重叠HAV、HCV、HEV感染及长期服药、过度肥胖、酒瘾者等。年龄14~50岁,其中<20岁者48例,20~29岁者45例,30~39岁者47例,40~50岁者27例。HBV DNA阳性者133例,阴性者34例。

1.2 实验室检测 HBV标志物检测:采用美国Abbott试剂盒,用ARCHITECT i2000 SR化学微粒免疫测定法检测;HBV DNA水平检测:采用深圳匹基公司试剂盒与ABI 7500实时定量PCR检测仪。检测下限为 $1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml;血清ALT检测:采用日本TOSHIBA TBA-120FR全自动生物化学检测仪,试剂采用日本和光试剂盒。

1.3 肝组织病理学检查 肝组织检查采用缓慢单人操作法,经超声定位后,常规消毒铺巾,用1~2秒钟负压吸引法穿刺获取肝组织。肝组织标本至少长1 cm(含5~8个汇管区)。标本置于10%甲醛固定后,常规石蜡包埋,连续切片,行苏木素-伊红染色和网织纤维染色。炎症分级为 $G_{0-4}$ ,纤维化分期为 $S_{0-4}$ ,标准参照病毒性肝炎防治方案<sup>[2]</sup>,其中 $G_{1-2}S_{1-2}$ 改变为中度病理改变。所有病理诊断由本院病理科医师完成。

1.4 统计学处理 正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄组肝组织病变程度分布情况 不同年龄阶段肝组织病理学改变不一,其中<20岁年龄组主要表现为轻度病变,20~29岁年龄组主要为中度改变,30~39岁年龄组和40~49岁年龄组主要表现为重度病理改变。在重度改变者中,30岁以上者占67.21%(41/61),其中30~39岁年龄组中重度病理改变者占53.19%(25/47),40~49岁年龄组中重度病理改变者占59.26%(16/27),和其他年龄组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ );在轻度改变者中, $\leq 29$ 岁者占76%(38/50);117例为中度以上改变,占70.60%(117/167),见表1。

表 1 不同年龄组肝组织病变程度[例(%)]

年龄	肝组织病理改变程度		
	$G_{0-1}S_{0-1}$	$G_{1-2}S_{1-2}$	$> G_2S_2$
< 20岁	23 (13.77) *	18 (10.78)	7 (4.19)
20~29岁	15 (8.98)	17 (10.18) *	13 (7.78)
30~39岁	11 (6.59)	11 (6.59)	25 (14.97) *
40~49岁	1 (0.60)	10 (5.99)	16 (9.58) *

注: \*该年龄组间与其他年龄组该病理改变程度比较,  $P < 0.05$

2.2 肝组织病变程度与年龄及HBV DNA载量的关系 在133例HBV DNA阳性者中,各年龄组病毒载量与不同程度病理改变之间无明显关系,统计学显示差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

表 2 不同肝组织病变程度与年龄及HBV DNA载量的关系 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\log_{10}$ 拷贝/ml)

年龄	HBV DNA		
	$G_{0-1}S_{0-1}$	$G_{1-2}S_{1-2}$	$> G_2S_2$
< 20岁	$5.91 \pm 1.47$	$5.25 \pm 1.61$	$5.28 \pm 1.58$
20~29岁	$5.82 \pm 1.60$	$5.78 \pm 1.57$	$5.75 \pm 1.69$
30~39岁	$5.81 \pm 1.53$	$5.55 \pm 1.63$	$5.12 \pm 1.52$
40~49岁	5.16	$5.02 \pm 1.64$	$4.94 \pm 2.01$

2.3 HBV DNA阳性者与阴性者肝组织病理改变情况 在HBV DNA阳性者中,各种病理改变程度之间并无显著差异,但中度以上改变者占65.41%;在HBV DNA阴性者中,以重度改变为主,占52.94%,差异

表 3 HBV DNA定性与肝组织病变程度关系(例)

	$G_{0-1}S_{0-1}$	$G_{1-2}S_{1-2}$	$> G_2S_2$
HBV DNA阳性	46	44	43
HBV DNA阴性	4	12	18*

注: \*表示在该组中与其他病理改变程度比较,  $P < 0.05$

有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表3。

### 3 讨论

2008年, 全国1~59岁人群HBsAg携带率为7.18%, 在这一群体中, 多数为慢性无症状携带者, 或称持续ALT正常者(persistently normal ALT levels, PNAL); 因其可隐匿性发展为失代偿期肝病, 各级乙型肝炎防治指南均指出如果有明确肝炎活动证据, 可以给予抗病毒治疗; 其标准似乎有赖于肝活检病理检查。国内外学者对PNAL如何选择治疗时机始终存在争议。为此, 本研究对ALT水平持续正常的慢性HBV感染者进行了肝组织病理学检查, 了解肝脏病理改变并探讨其相关因素, 为今后慢性HBV携带者治疗提供参考。

临床上, PNAL人群包括了从高病毒水平且肝脏损伤轻微的免疫耐受者、低病毒水平伴持续轻微炎症活动者, 到亚临床活动后病毒水平下降或清除者等不同阶段的HBV感染者。国内外学者对这部分患者进行了大量肝脏病理检查, 发现大多数存在不同程度的肝脏炎症与纤维化<sup>[3,4]</sup>。

本研究显示, 所有病例均可见不同程度的肝组织学病理改变。炎症活动在中度或以上者占70.60%, 如不能及时发现治疗, 部分患者可能会导致病变继续加重。轻度改变者中年龄 $< 30$ 岁者占多数, 中重度改变者中年龄 $> 30$ 岁者占多数, 提示ALT正常的慢性HBV感染者的肝组织病变程度与年龄因, 即病毒感染机体的时间长短有密切联系, 感染时间越长, 病变程度就越重。20岁以下患者中, 已有52.08%的炎症活动和纤维化程度在中度以上, 因此应给予高度重视, 本年龄组患者如能及时进行肝组织病理学检查, 则可尽早发现治疗对象, 避免由于病变隐袭进展而延误病情, 失去最佳治疗时机。

此种差异是否为年龄单一因素引起的, 本研究进一步分析了不同年龄组、不同肝组织病变程度的病毒载量, 结果显示虽有差异, 但无统计学意义, 即病毒载量高低、复制能力强弱并非造成不同年龄肝组织病理改变的直接原因, 病毒载量水平并不能预测肝组织学改变程度。

研究结果还显示, HBV DNA阳性者中, 其病

理改变程度在轻、中、重之间无明显差异, 但中度以上改变者达到了2/3, 提示即便在ALT正常的状态下, 高负荷的HBV DNA仍可以造成持续的慢性肝组织损伤, 这与国内外文献报道一致。这一结果提示, 血清HBV DNA阳性者即便ALT正常, 也应在积极评估下进行抗病毒治疗, 以延缓肝脏病理组织学进展, 结合前面探讨的年龄因素, 40岁以上、HBV DNA阳性的PNAL即使不进行肝组织检查, 亦应给予合理的抗病毒治疗。

HBV DNA阴性者中存在较为有趣的现象, 即其重度改变比例达到了52.94%, 如果加上中度改变者, 则达到了88.24%。这一结果提示即便肝功能正常、HBV DNA低于检测下限这样一个普遍被认为病情稳定的人群, 其肝组织病理改变仍非常明显。这一结果可能与HBV DNA低于检测下限者多数已经度过免疫活跃期, 进入免疫清除期有关, 其病毒学指标虽然好转, 但既往造成的免疫损伤已然存在, 且并不因HBV DNA低于检测下限而好转, 但此时进行抗病毒治疗已经失去了靶标。如何有针对性地对HBV DNA低于检测下限者进行合理治疗而不仅仅是抗病毒治疗, 尚有待进一步探讨。

总之, 不论病毒载量高低、年龄大小, PNAL均存在着肝组织学改变, 特别是中度以上病变者是抗病毒治疗的适应人群, 应动员其尽早进行抗病毒治疗。肝组织病理学检查仍是判断PNAL肝炎活动以及是否进行抗病毒治疗的金标准。

### 参考文献

- [1] 骆抗先. 乙型肝炎: 基础与临床第二版[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2001.322.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 324-329.
- [3] Lai M, Hyatt B, Afdahl N. Role of liver biopsy in patients with normal ALT and high HBV DNA [J]. Hepatology, 2005, 42: 720A.
- [4] Nguyen MH, Trinh H, Garcia RT, et al. Significant histologic disease in HBV infected patients with normal to minimally elevated ALT levels at initial evaluation[J]. Hepatology, 2005, 42: 593A.

收稿日期: 2010-02-18