

## 肝郁脾虚型慢性乙型肝炎病理与血清 HBV-DNA 关系\*

陈君康<sup>1</sup>, 朱肖鸿<sup>1△</sup>, 王树民<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江杭州 310053; 2. 丽水市人民医院, 浙江丽水 323000)

**摘要:** 目的 探讨肝郁脾虚型慢性乙型肝炎(CHB)患者肝组织活检病理分级、分期与血清 HBV-DNA 载量及年龄、病程的关系。方法 采用回顾性调查法,对 61 例肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者的血清病毒载量、年龄、病程及肝穿病理分级、分期进行比较分析。结果 肝郁脾虚型慢乙肝患者肝脏炎症程度与纤维化程度明显相关,血清 HBV-DNA 与肝脏炎症相关( $P<0.05$ )。结论 血清 HBV-DNA 载量可作为判断肝组织炎症程度的依据。

**关键词:** HBV-DNA; 肝郁脾虚; 病理学

中图分类号: R256.4 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2014)06-0039-03

《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》<sup>[1]</sup>指出, CHB 的抗病毒治疗一般指征: ①HBeAg 阳性者, HBV-DNA  $\geq 10^5$  拷贝/mL (相当于 20 000 IU/mL); HBeAg 阴性者, HBV-DNA  $\geq 10^4$  拷贝/mL); ② ALT  $\geq 2 \times$  ULN; 如用 IFN 治疗, ALT 应  $\leq 10 \times$  ULN, TBIL 应  $< 2 \times$  ULN; ③ ALT  $< 2 \times$  ULN, 但肝组织学显示 Knodell HAI  $\geq 4$ , 或炎症坏死  $\geq G2$ , 或纤维化  $\geq S2$ 。肝组织活检是诊断 CHB 患者肝脏炎症及纤维化程度的金标准<sup>[2]</sup>, 但作为一种有创检查, 有相应的适应症和禁忌症, 且部分患者有抗拒心理, 故临床上有一部分患者由于血液学检查结果不能同时满足上述①、②两条标准而又未行肝组织活检被列为长期随访对象。有研究发现, 相当一部分 ALT 始终正常、低水平血清 HBV-DNA 的 CHB 患者, 肝组织却存在显著的损害<sup>[3]</sup>。此外, 依据《慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012 年 1 月)》<sup>[4]</sup>辨证分型, 临床上这部分患者可归属肝郁脾虚型和湿热蕴结型, 后者常见恶心呕吐、腹胀、黄疸等消化道症状, 生化学指标均相对偏高, 可能对实验结果存在影响, 故本文仅选取浙江省中医院及丽水市人民医院感染科 2008 年 1 月至 2013 年 1 月住院并接受肝组织活检的肝郁脾虚型 CHB 患者 61 例, 探讨肝郁脾虚型 CHB 患者血清 HBV-DNA 载量及年龄、病程等因素与肝脏病理的关系。

### 1 材料与方法

#### 1.1 对象

选取浙江省中医院及丽水市人民医院感染科 2008 年 1 月至 2013 年 1 月住院并接受肝组织活检的肝郁脾虚型慢性乙型肝炎患者 61 例 (诊断标准参考 2010 年版 CMA 慢性乙型肝炎防治指南, 中医辨证分型依据《慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识(2012 年 1 月)》): 年龄在 13 岁至 59 岁之间, 平均年龄 37 岁; 病史至少 1 年; HBV-DNA 阳性; ALT  $< 2 \times$  ULN, 半年内未使用过抗病毒及降酶药物, 排除其他病毒性肝炎、自身免疫肝病、酒精性肝病、药物性肝损伤及先天性及代谢障碍所致的肝病等。

#### 1.2 方法

①肝功能指标由雅培公司生产 ARCHITECT-Ci8200 全自动生化分析仪及配套试剂检测; HBV-DNA 水平的检测采用荧光定量 PCR 法, 灵敏度为  $10^3$  copies/mL。②肝组织学检查: 在超声引导下, 使用弹射式组织穿刺枪, 行肝穿刺活组织检查, 取肝组织标本长度  $> 1$  cm, 至少包含 3 个完整汇管区, 获取后固定于甲醛溶液, 石蜡包埋, 组织切片染色和免疫组化检测。由经统一培训的病理科医师读片, 参照 2000 年西安全国传染病寄生虫病学术会议修订的病理诊断标准将炎症活动度、纤维化程度进行分级、分期<sup>[4]</sup>。

\* 基金项目: 浙江省科技厅项目(2012C33058)

收稿日期: 2014-09-29

作者简介: 陈君康(1990-), 男, 浙江金华人, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合临床感染学。

△通信作者: 朱肖鸿, E-mail: zhx922@sina.com

1.3 统计学方法

HBV-DNA 载量取对数后进行分析, 所得数据均以( $\bar{x}\pm s$ )表示, 用 SPSS17.0 统计软件进行 *t* 检验、 $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性乙型肝炎肝穿病理分级与分期

由表 1 可见, 随肝组织炎症程度加重, 肝纤维化有加重的趋势, 2 者之间有显著的相关性( $P<0.01$ )。

表 1 61 例慢性乙型肝炎病理分级与分期

Degree	<i>n</i>	S0-1	S $\geq$ 2
G0-1	28	26	2
G $\geq$ 2	33	11	22
Total	61	37	24

2.2 慢性乙型肝炎血清 HBV-DNA 载量与肝组织炎症病理分级

对 61 例 G1-G4 级的肝郁脾虚型慢乙肝患者血清 HBV-DNA 取对数后进行分析, 由表 2 可见, 3 组数据比较, G3、G4 期血清 HBV-DNA 载量相对 G1、G2 期升高, 而 G2 期血清 HBVDNA 相对 G1 期降低, 提示随着肝组织炎症程度的加重, 血清 HBVDNA 有所升高, 但并非正相关。

表 2 血清 HBVDNA 载量与肝脏病理炎症分级的结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

G	<i>n</i>	HBVDNA/(copies·mL <sup>-1</sup> )
G1	28	6.6911 $\pm$ 1.49380
G2	24	6.3646 $\pm$ 1.72811
G $\geq$ 3	9	7.4044 $\pm$ 0.71078*

注: \* $P<0.05$

2.3 慢性乙型肝炎血清 HBV-DNA 载量与肝组织纤维化病理分期

由表 3 可见, S3、S4 期患者血清 HBV-DNA 有所降低, 但差异并无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 3 血清 HBVDNA 载量与肝脏病理纤维化分期的结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

S	<i>n</i>	HBVDNA/(copies·mL <sup>-1</sup> )
S0	24	6.6263 $\pm$ 1.53531
S1	13	7.1415 $\pm$ 1.44923
S2	15	6.6787 $\pm$ 1.44229
S $\geq$ 3	9	6.0767 $\pm$ 1.78311

注:  $P<0.05$

2.4 年龄与肝组织损伤程度

由表 4 可见, 在 50 岁以下, 随着年龄的增加, 肝组织炎症程度逐渐加重, 20-组和 30-组均以 G0-1 级为主, 分别占 72.7%和 60%, 40-组以 G2 期为主, 占 60%( $P<0.05$ )。由表 5 可见, S3、S4 期主要集中在 30-、40-年龄组, 其中 40-组 S3、S4 期占 25% ( $P<0.05$ )。

表 4 年龄与肝病理炎症程度的比较

Age(y)	<i>n</i>	G0-1	G2	G $\geq$ 3
10-	3	1	2	0
20-	11	8	2	1
30-	20	12	5	3
40-	20	6	12	2
50-	7	1	3	3
Total	61	28	24	9

表 5 年龄与肝病理纤维化程度的比较

Age(y)	<i>n</i>	S0	S1	S2	S $\geq$ 3
10-	3	0	1	2	0
20-	11	7	2	2	0
30-	20	10	3	3	4
40-	20	6	5	4	5
50-	7	1	2	4	0
Total	61	24	13	15	9

2.5 病程与患者肝组织损伤程度

由表 6、表 7 可见, 无论肝组织炎症程度还是肝组织纤维化程度, 30-组中 G0-1 级和 S0、S1 的较其他 2 组均少, 但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 6 病程与肝病理炎症程度的比较

course of disease(y)	<i>n</i>	G0-1	G2	G $\geq$ 3
10-	33	15	14	4
20-	21	10	7	4
30-	7	3	3	1
Total	61	28	24	9

表 7 病程与肝病理纤维化程度的比较

course of disease(y)	<i>n</i>	S0	S1	S2	S $\geq$ 3
10-	33	12	8	9	4
20-	21	10	4	4	3
30-	7	2	1	2	2
Total	61	24	13	15	9

### 3 讨论

在本文选取的 61 例肝郁脾虚型慢乙肝患者中有 35 例  $G \geq 2$  或  $S \geq 2$ , 根据 2010 年 CMA 慢乙肝防治指南需进行抗病毒治疗, 35 例患者肝功能均正常或轻度异常, 这和 Desmet<sup>[9]</sup>等的观点一致, ALT 等并不能可靠的反应肝组织的病变程度, 可能与肝脏较强的代偿能力有关。所以, 对于肝功能正常或轻度异常的 CHB 患者, 肝组织活检是必要的。

本文数据统计提示, 随着炎症程度增加, 肝纤维化的程度加重, 这与肝纤维化的发病机制一致<sup>[9]</sup>。肝纤维化是肝脏对损伤慢性修复过程中纤维沉积与降解动态失衡的结果, 肝纤维化程度与肝细胞坏死程度及肝脏炎症持续时间相关, 故肝脏炎症程度越重, 持续时间越长, 肝纤维化程度越重。

血清 HBV-DNA 是乙型肝炎病毒复制的可靠指标, 其存在表示血液的传染性较强, 病毒复制活跃<sup>[7]</sup>, 常作为抗病毒治疗的指征之一。血清 HBV DNA 与肝组织病理的关系各家报道不一, 大多数观点认为 2 者无相关性<sup>[9]</sup>, 这与目前主流的慢乙肝发病机制一致。慢乙肝的发病主要是 HBV 诱导 T 淋巴细胞与人白细胞抗原 (HLA) 双识别所致的免疫损伤, 和机体对 HBV 的免疫反应相关<sup>[9]</sup>。但是考虑人体免疫耐受机制的存在, 并且母婴传播及幼龄期的感染极易导致免疫耐受产生<sup>[9]</sup>, 而 HBV 垂直传播在我国是一种重要的传播方式<sup>[10]</sup>, 故部分患者低炎症程度、低纤维化程度、高 HBV 载量的情况, 极易影响数据统计的结果。本文尝试排除 G0S0 患者并结合中医辨证, 仅选取肝郁脾虚型患者进行数据统计后发现 G3、G4 级患者血清 HBV DNA 明显高于 G1、G2 期患者, 差异有统计学意义, 而纤维化的进展程度与 HBV DNA 载量无正相关, 这与金茜<sup>[11]</sup>等人的报道一致。分析原因可能是高载量 HBV 诱导了更强的免疫损伤, 以及其他的一些原因如可能存在的 HBV 对肝细胞的直接损伤作用造成了较高级别的炎症程度, 持续的肝脏炎症导致肝纤维化的进一步发展。但是, 人体免疫清除机制依然是肝细胞损伤的主要因素, 所以在纤维化程度较高的 S3、S4, HBV 被大量清除, 血清 HBV DNA 载量反而低于 S0-S2 期。HBV DNA 载量与肝脏纤维化程度的相关性并不明显, 可能存在其他因素影响最终的结果。此外, 本研究对象主要是轻度慢乙肝患者, 其中医辨证主要为肝郁脾虚和湿热蕴结 2 型, 湿热蕴结患者恶心呕吐、腹胀等消化道症状明显, 血清学上转

氨酶、胆红素等指标通常相对较高, 其可能影响了最终的结果。

本文数据提示, 40~50 岁是肝脏损害进一步发展的相对危险期, 可能与此阶段体内 HBV 含量达到一定阈值水平, 而机体在这阶段易受疲劳、精神压力等多种因素的影响导致自身免疫力下降, 引起特定的免疫应答异常而介导肝脏损害<sup>[12-13]</sup>。但关于病程的统计与肝组织炎症程度及纤维化程度并无相关性, 考虑到部分 HBV 患者可有 10~30 年的免疫耐受期, 此期表现为无临床症状<sup>[9]</sup>, 而我国体检并不普及, 很多 HBV 患者的实际病程可能远远长于发现的时间, 以致统计数据缺乏差异。

#### 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]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1):13-14.
- [2] 张宁, 周双男. 肝纤维化的无创性诊断现状[J]. 肝脏, 2012, 7(17):524-526.
- [3] 吴福宁, 李猛. 慢乙肝中医证型与肝活体组织病理分级分期相关性研究[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(3):266-268.
- [4] 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, 2000(8):324-329.
- [5] Desmet VJ, Gerber M, Hoofmagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis, diagnosis, grading and staging[J]. Hepatology, 1999, 9:1513-1520.
- [6] 施光峰. 肝纤维化的常见病因及发病机制[J]. 实用临床医药杂志, 2005, 9(7):1-9.
- [7] 姚仑, 张顺英. 172 例慢性乙型肝炎患者肝脏病理与血清 HBV DNA 水平的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(6):342-343.
- [8] CHU CJ, HUSSAIN, IOK AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection[J]. Hepatology, 2002, 36(6):1408-1415.
- [9] 马亦林, 李兰娟. 传染病学[M]. 5 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2011:232-251.
- [10] 李志军. 乙型肝炎垂直传播及其阻断对策 [J]. 医学动物防制, 2007, 23(11):831-833.
- [11] 金茜. 慢性乙型肝炎肝穿病理与血清 HBV DNA 载量、肝纤维化血清学指标关系 [J]. 安徽医药, 2008, 12(7):614-615.
- [12] 宫航宇, 石铭. 乙肝患者性别、血清内 HBV DNA 含量及年龄对肝脏损害程度的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(5):83-84.
- [13] Liaw YF, Levin MD, Liotta LA, et al. Stimulation and regulation of tumor cell motility in invasion and metastasis[J]. Gastroenterology, 2006, 89:1047-1053.

(编辑:徐建平)