

- chem Biophys Res Commun, 2004, 319(3): 871 - 878
- 3 Couchie D, Lafdil F, Martin - Garcia N, *et al.* Expression and role of Gas6 protein and of its receptor Axl in hepatic regeneration from oval cells in the rat[J]. Gastroenterology, 2005, 129(5): 1633 - 1642
- 4 Cavet ME, Smolock EM, Ozturk OH, *et al.* Gas6 - Axl receptor signaling is regulated by glucose in vascular smooth muscle cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(5): 886 - 891
- 5 Hafizi S, Dahlbäck B. Gas6 and protein S vitamin K - dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily[J]. FEBS J, 2006, 273(23): 5231 - 5244
- 6 Shieh YS, Lai CY, Kao YR, *et al.* Expression of axl in lung adenocarcinoma and correlation with tumour progression[J]. Neoplasia, 2005, 7(12): 1058 - 1064
- 7 Ito M, Nakashima M, Nakayama T, *et al.* Expression of receptor - type tyrosine kinase, Axl, and its ligand, Gas6, in pediatric thyroid carcinomas around Chernobyl[J]. Thyroid, 2002, 12(11): 971 - 975
- 8 Fridell YW, Villa J Jr, Attar EC, *et al.* GAS6 induces Axl - mediated chemotaxis of vascular smooth muscle cells[J]. J Biol Chem, 1998, 273(12): 7123 - 7126
- 9 Melaragno MG, Cavet ME, Yan C, *et al.* Gas6 inhibits apoptosis in vascular smooth muscle: role of Axl kinase and Akt[J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 37(4): 881 - 887
- 10 Lu W, Lemke G. Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the Tyro 3 family[J]. Science, 2001, 293(5528): 306 - 311
- 11 Nagai K, Arai H, Yanagita M, *et al.* Growth arrest - specific gene 6 is involved in glomerular hypertrophy in the early stage of diabetic nephropathy[J]. J Biol Chem, 2003, 278(20): 18229 - 18234
- 12 Tjwa M, Moons L, Lutgens E. Pleiotropic role of growth arrest - specific gene 6 in atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipido, 2009, 20(5): 386 - 392

(收稿: 2010 - 10 - 20)

(修回: 2010 - 12 - 02)

肝穿刺病理学检查对肝功能正常 HBV 感染者诊断的临床意义

陈仕祥 胡爱荣 何维新 陈玺卿 熊志远 江 军 范 平

摘 要 **目的** 评估肝穿刺组织病理学检查对肝功能正常的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者的诊断价值。**方法** 选取肝功能正常的慢性 HBV 感染者 244 例,行肝穿刺病理检查,同时检测肝功能、血清 HBV DNA 及 HBV 血清学标志物。**结果** 244 例患者中符合病毒携带者 53 例(21.7%);慢性乙型肝炎轻度 143 例(58.6%),中度 34 例(13.9%),重度 14 例(5.7%),肝硬化 7 例(2.9%)。炎症分级 $G \geq 2$ 者 48 例(19.7%);纤维化分期 $S \geq 2$ 者 54 例(22.1%)。HBeAg 阴性组患者中如 HBV DNA 高水平复制,其病理炎症分级及纤维化分期均明显重于阳性组($P < 0.05$)。HBV DNA 高载量和低载量(以 10^5 拷贝/毫升为界限)肝组织炎症分级统计学差异无显著意义,但是纤维化分期则差异明显。**结论** 多数肝功能正常的慢性 HBV 感染者有一定程度的病变损害,血清 HBeAg 及 HBV DNA 均不能完全反映肝脏病变情况,肝穿刺组织病理学检查在判定肝功能正常的 HBV 感染者的病情程度和指导治疗方面有重要价值。

关键词 乙型肝炎病毒 乙型肝炎 e 抗原 HBV DNA 活组织检查

Diagnostic Value of Liver Biopsy in Patients with Normal Liver Function Infected with Chronic Hepatitis B Virus. Chen Shixiang, Hu Airon, He Weixin, Chen Xiqing, Xiong Zhiyuan, Jiang Jun, Fan Ping. Department of Infectious Diseases, The 113th Hospital of the people's Liberation Army, Zhejiang 315040, China

Abstract Objective To evaluate diagnostic value of liver biopsy in patients with normal liver function infected with chronic hepatitis B virus(HBV). **Methods** 244 patients with normal liver function infected with HBV were examined with liver biopsy, liver function, HBV DNA level and serological markers of hepatitis B e antigen(HBeAg). All patients were divided into different groups based on serum HBeAg and HBV DNA levels. **Results** From liver histopathology, 53 cases (21.7%) was diagnosed with chronic hepatitis B virus carrier, 143 cases (58.6%) with slight chronic hepatitis B(CHB), 34 cases (13.9%) with moderate CHB and 14 cases (5.7%) with severe CHB, in which 7 cases (2.9%) were diagnosed with cirrhosis. 48 cases (19.7%) had inflammation grades with $G \geq 2$, and 54 cases (22.1%) had fibrosis stages with $S \geq 2$. The inflammation grades and fibrosis stages in patients with HBeAg negative and high levels of HBV

作者单位: 315040 宁波, 解放军 113 医院感染科(陈仕祥、何维新、陈玺卿、熊志远、江军、范平); 315040 宁波市第二医院·宁波市传染病医院(胡爱荣)

通讯作者: 胡爱荣, 电子信箱: har1224@126.com

DNA replication were more severe than HBeAg positive group ($P < 0.05$). No significant differences were observed in the inflammation grades between HBV DNA high group ($\geq 10^5$ copies/ml) and low group ($< 10^5$ copies/ml), however fibrosis stages were significantly different between the two groups. **Conclusion** Most patients with normal liver function infected with HBV have mild inflammatory histological changes and (or) different degrees of liver fibrosis. Serum HBeAg and HBV DNA are unable to reflect the real condition of liver injury. Liver biopsy is more valuable to evaluate the disease severity of asymptomatic chronic HBV carriers and to determine treating plan.

Key words Hepatitis B virus; Hepatitis B e antigen; HBV DNA; Liver biopsy

迄今,判定慢性肝炎病变的金标准仍是肝穿刺活组织检查(以下简称肝穿)。我国目前为乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染中度流行区,全国1~59岁人群乙肝表面抗原携带率为7.18%^[1]。大部分HBV感染者病情稳定,有一部分人虽然无任何临床症状和体征,肝功能持续正常,但其病情仍在持续进展,临床上对其是否需治疗难以判定。本研究对244例肝功能正常的慢性HBV感染者进行肝穿刺活检以了解其肝组织病变情况。

资料与方法

1. 病例资料:选取笔者医院2008年1月~2010年8月住院的肝功能正常的慢性HBV感染者244例,男性164例,女性80例;年龄16~60(35.6 ± 10.8)岁。所有病例均排除重叠其他病毒感染、酒精性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝病等。临床及病理诊断符合2000年9月中华医学会西安会议修订的《病毒性肝炎防治方案》及2005年《慢性乙型肝炎防治指南》的标准^[2,3]。

2. 检测指标及方法:(1)血清学指标:用酶联免疫吸附(ELISA)方法检测HBsAg,HBV DNA定量检测采用荧光定量聚合酶链反应法,试剂由罗氏公司提供。肝功能检测采用HITACHI 7600-020全自动生化分析仪,试剂购自宁波赛克生物技术有限公司;凝血功能检测用Sysmex A-1500型血凝仪,试剂购自DADE BEHRING公司。(2)肝组织学检查:在超声引导下,使用美国产的活检枪和18G穿刺针进行穿刺,标本长度>1.5cm,肝组织常规用10%甲醛固定、石蜡包埋、切片,依次进行HE常规染色、嗜银网状纤维染色。炎症分级(G)和纤维化分期(S)对照《病毒性肝炎防治方案》的诊断标准^[2]。

3. 统计学方法:使用SPSS 16.0统计软件包进行分析,等

级资料的比较采用Ridit分析, $P < 0.05$ 为差异显著。

结 果

1. 病理诊断结果:244例肝功能正常的慢性HBV感染者大多数有不同程度的病理损伤。其中病理诊断为慢性HBV携带者仅53例(21.7%);慢性乙型肝炎轻度143例(58.6%);中度34例(13.9%);重度14例(5.7%),肝硬化7例(2.9%)。炎症分级 $G \geq 2$ 者48例(19.7%);纤维化分期 $S \geq 2$ 者54例(22.1%)(表1)。

表1 肝功能正常的慢性HBV感染者肝组织病理炎症分级和纤维化分期

炎症活动度	n	百分数(%)	纤维化分期	n	百分数(%)
G ₀	53	21.7	S ₀	127	52.0
G ₁	143	58.6	S ₁	63	25.8
G ₂	34	13.9	S ₂	29	11.9
G ₃	13	5.3	S ₃	18	7.4
G ₄	1	0.4	S ₄	7	2.9

2. HBeAg阳性与阴性患者肝组织病理分级、分期的关系:根据血清HBeAg阳性与否将244例肝功能正常的慢性HBV感染者分为两组,其中HBeAg阳性组144例,占59.02%,HBeAg阴性组100例,占40.98%,HBeAg阴性组患者中又根据HBV DNA的水平分为 $\geq 10^3$ 拷贝/毫升组(84例)及 $< 10^3$ 拷贝/毫升组(16例)。统计结果显示,HBeAg阴性组中HBV DNA水平 $\geq 10^3$ 拷贝/毫升患者的病理炎症分级及纤维化分期均明显重于阳性组,统计学差异均有显著性意义(表2)。

表2 HBeAg与慢性HBV感染者肝组织病理分级、分期的关系

分组		n	炎症程度					平均 R	肝纤维化程度					平均 R
			G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄		S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	
阳性组		144	40	82	18	4	0	0.543	88	34	14	7	1	0.554
阴性组	≥10 ³ 拷贝/毫升组	84	10	53	13	7	1	0.437 ^a	33	24	14	7	6	0.424 ^b
	<10 ³ 拷贝/毫升组	16	3	8	3	2	0	0.440	6	5	1	4	0	0.413

阴性组中HBV DNA $\geq 10^3$ 拷贝/毫升的患者与阳性组患者比较,^a炎症程度 $F = 3.715, P = 0.026$; ^b纤维化程度 $F = 5.572, P = 0.004$

3. 血清HBV DNA水平与肝组织病理改变的关系:将244例肝功能正常的慢性HBV感染者分为HBV DNA高载量组($\geq 10^5$ 拷贝/毫升)、低载量组

($\geq 10^3$ 拷贝/毫升且 $< 10^5$ 拷贝/毫升)和低于检测限组($< 10^3$ 拷贝/毫升),高载量组167例,占总数的68.44%,低载量组61例,占25%,低于检测限组16

例,占 6.56%。3 组之间肝组织炎症分级及纤维化分期均无统计学差异,但高载量组的平均 *Ridit* 值均高于其他两组(表 3)。若将 $<10^5$ 拷贝/毫升的两组

合并,与高载量组比较,肝组织炎症分级统计学差异无显著性意义($U=1.842,P=0.065$),纤维化分期比较统计学差异有显著性意义($U=2.364,P=0.019$)。

表 3 HBV DNA 水平与慢性 HBV 感染者肝组织病理分级、分期的关系

分组	n	炎症程度					平均 R	肝纤维化程度					平均 R
		G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄		S ₀	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	
高载量组	167	43	94	21	8	1	0.523	96	39	19	8	5	0.529
低载量组	61	7	41	10	3	0	0.454	25	19	9	6	2	0.443
低于检测限组	16	3	8	3	2	0	0.440	6	5	1	4	0	0.413

讨 论

HBV 感染人群最大数量存在的是慢性 HBV 携带者(即所谓的肝功能正常),而携带者是一个相当复杂的群体,可以有肝组织正常至肝硬化的不同病理改变,也可以有免疫耐受的高感染状态至免疫清除中低感染状态。

本研究 244 例肝功能正常的慢性 HBV 感染者大多数有不同程度的病理损伤。符合 HBV 携带者只占 21.7%,轻、中、重度肝炎分别占 58.6%、13.9%、5.7%,而肝硬化占 2.9%。炎症分级 $G \geq 2$ 者占 19.7%,纤维化分期 $S \geq 2$ 者占 22.1%。可见慢性 HBV 携带者并非都是“健康携带者”。由于肝脏代偿能力强大,病变可以呈隐匿进展^[4],临床上表现为肝功能正常,但大部分存在轻微肝组织损伤,且相当部分存在较重肝损伤,少部分甚至已经潜在发展为肝硬化。我们观察到 HBeAg 阴性组患者中,如 HBV DNA 高水平复制,其肝组织炎症分级和纤维化分期均明显高于 HBeAg 阳性组,目前认为前者多存在 HBV 前 C/C 区基因突变,导致 HBeAg 不能表达,使 HBeAg 转为阴性,可伴病毒载量下降甚至转为阴性^[5]。此类患者病情易慢性化,且更易进展为肝硬化和肝癌^[6]。

关于 HBV DNA 水平与肝组织炎症分级和纤维化分期的相关性,文献报道不一致^[7,8]。但本研究发现,HBV DNA 高水平复制组($\geq 10^5$ 拷贝/毫升)患者的平均炎症活动度及肝纤维化程度均较高,虽然患者 HBV DNA 水平与肝组织炎症程度无明显相关,由于患者肝纤维化的进程已经启动,加之高水平复制的 HBV 的持续作用,其肝纤维化会不断进展,需要引起重视。本文还发现 HBV DNA $<10^3$ 拷贝/毫升有 16 例,其中 5 例(5/16,31.25%)肝组织炎症大于 G_2 级。朱雄鹰等^[9]报道,HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者即使 ALT 正常,血清 HBV DNA $<10^3$ 拷贝/毫升,约有 30.67% 患者肝组织存在明显炎症反应损伤^[8]。因此,不能仅凭 HBV DNA 水平判断肝炎是否活动及其程度,不管是 HBVD-

NA 高水平复制者还是低水平复制者均应重视。

总之,本研究病例多数存在不同程度的肝损伤,肝组织炎症活动度 $\geq G_2$ 的患者占 19.7%;纤维化分期 $S \geq 2$ 者占 22.1%,应引起高度重视。本研究结果显示此类患者单凭肝功能或 HBeAg、HBV DNA 不能完全判定其真正的肝损伤情况,而肝活检在判定肝功能正常的慢性 HBV 感染者病情程度和指导治疗方面提供了重要的临床价值。对此类患者不能消极等待临床发病才考虑治疗,应早进行肝组织病理检查,以尽早发现患者组织病变程度,为抗病毒治疗提供最佳时机,从而降低肝硬化及肝癌的发生率,且肝脏穿刺活检术简单易行,无明显创伤,值得推广。

参考文献

1 中华人民共和国卫生部. 卫生部公布全国人群乙肝血清流行病学调查结果,我国乙肝免疫预防工作取得显著成绩[EB/OL]. (2008-04-21) [2010-10-20]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/mohbgt/s3582/200804/33253.htm>

2 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(6):324-329

3 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[J]. 肝脏,2005,10:348-357

4 叶立红,王翀奎,梅志勤,等. 162 例慢性 HBV 携带者 HBVDNA 载量与肝组织炎症坏死程度的相关性[J]. 临床肝胆杂志,2007,23(5):379-380

5 Huang YH, Wu JC, Chang TT, et al. Association of core promoter/pre-core mutations and viral load in e antigen-negative chronic hepatitis B patients [J]. J Viral Hepat, 2006, 13(5):336-342

6 Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, et al. Role of hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients [J]. J infect Dis, 2006, 193(9):1258-1265

7 吴赤红,斯崇文,田庚善,等. 慢性乙型肝炎病毒携带者的病理与临床及预后分析[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15(8):577-581

8 何卫平,胡瑾华,王慧芬. 肝功能正常的乙型肝炎病毒感染者临床病理分析[J]. 传染病信息,2008,21(1):45-47

9 朱雄鹰,骆欣,余吉仙,等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病毒感染者肝组织病理改变的相关因素分析[J]. 中华传染病杂志,2008,26(6):362-365

(收稿:2010-10-27)

(修回:2010-12-31)