

HBsAg 阴性慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病 56 例临床及病理特征

郑瑞丹¹, 张闽峰¹, 孟家榕¹, 徐成润¹, 陈碧芬¹, 陈洁¹, 陆伦根²

(1. 解放军第 175 医院肝病治疗中心, 福建漳州 363000; 2 上海第二医科大学附属仁济医院消化科, 上海市消化疾病研究所, 上海 200001)

[摘 要] 目的 研究 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病患者的临床病理特征。方法 对临床与病理学确诊的 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病患者, 检测空腹血糖与胰岛素、甘油三酯、胆固醇、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶, 检测乙型肝炎标志物与 HBV DNA, 计数体重指数与胰岛素抵抗指数, 观察其病理特征。结果 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病患者其体重指数、胰岛素抵抗指数、空腹血糖、空腹血糖胰岛素、甘油三酯、胆固醇均显著高于 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎患者; 而转氨酶水平、HBV DNA 载量低于 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎患者; HBsAg 阴性慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病患者病理学改变以脂肪变性为主, 汇管区及界面性炎较轻, 肝细胞脂肪变主要在腺泡带, 呈弥漫分布。结论 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病患者, 肝细胞脂肪变的发生主要由患者的代谢因素所致, 选择性对存在代谢因素的 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎患者行肝活检, 有助于早期明确 HBsAg 阴性慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病的诊断。

[关键词] HBsAg 阴性; 慢性乙型肝炎; 非酒精性脂肪肝病; 肝活检

中图分类号: R 512.62 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)01-0010-04

Study on clinical and pathological characteristic in HBsAg negative chronic hepatitis B patients with nonalcoholic fatty liver disease

ZHENG Rui-dan¹, ZHANG Min-feng¹, MENG Jia-rong¹, XU Cheng-run¹, CHEN Bi-fen¹, CHEN Jie¹, LU Lun-gen² (1 Research and Therapy Center for Liver Diseases, the 175th Hospital of PLA, Zhangzhou 363000, Fujian, China; 2 Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China)

[Abstract] Objective To investigate clinical and pathological characteristic in HBsAg negative chronic hepatitis B (CHB) patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Methods We measured fasting blood glucose (FBG), insulin, triglyceride, cholesterol, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) in HBsAg negative CHB patients with NAFLD. Hepatitis B virus marker and HBV DNA were detected. The body mass index (BMI) and insulin resistance index were counted. The pathological parameters were analyzed. Results BMI, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), FBG, insulin, triglycerides, cholesterol, were significantly higher in HBsAg negative CHB patients with NAFLD than HBsAg negative CHB patients. But ALT, AST, HBV DNA levels were significantly lower in HBsAg negative CHB patients with NAFLD than in HBsAg negative CHB patients. Histologic features in HBsAg negative CHB patients with NAFLD were in zone 3 predominate over macrovesicular steatosis and mild inflammatory infiltrate in portal region. Conclusion The hepatic steatosis changes in HBsAg negative CHB patients with NAFLD are mainly caused by the metabolic factors. It is helpful for early diagnosis in HBsAg negative CHB patients with NAFLD to selectively carry out liver biopsy for the patients with HBsAg negative CHB having metabolic factors.

[Key words] HBsAg negative; Chronic hepatitis B; Nonalcoholic fatty liver disease; Liver biopsy

基金项目 上海市教委科技发展基金(Y0205); 上海市卫生局课题和漳州市科技局基金资助(Z04094)

作者简介 郑瑞丹(1961-), 男, 福建南安人, 本科, 副主任医师, 从事慢性肝病临床与病理研究工作。

HBsAg 阴性慢性乙型肝炎(简称 HBsAg 阴性慢乙肝)近年有逐渐增加趋势^[1],随着生活水平的提高,社会人群的营养状况普遍改善,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的发病率明显增高^[2],而慢乙肝是我国的常见疾病之一,二者在临床上常重叠存在,有关慢性丙型肝炎与 NAFLD 的研究较多^[3],而慢乙肝与 NAFLD 的研究较少,我们对比了同期收治的 HBsAg 阴性慢乙肝并 NAFLD 与 HBsAg 阴性慢乙肝的临床病理特征,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 入选病例 收集 2005 年 5 月至 2007 年 3 月间临床与病理学诊断为 HBsAg 阴性慢乙肝并 NAFLD (男 42 例、女 14 例、平均年龄 39.07 ± 9.22 岁)及 HBsAg 阴性慢乙肝患者(男 44 例、女 16 例、平均年龄 37.5 ± 6.73 岁)的临床与病理资料。慢乙肝诊断符合 2000 年修订的《病毒性肝炎防治方案》^[4];非酒精性脂肪性肝炎(NAFLH)的病理诊断参照 Brunt 的分级和分期标准^[5]。56 例 HBsAg 阴性慢乙肝并 NAFLD 患者均不合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒感染,同时排除了药物性肝炎、酒精性肝炎及自身免疫性肝炎。入选患者同时询问和记录其临床表现和体征。

1.2 体重指数判定 体重指数(BMI)是近年来国际流行的一种标准体重测量方法[体重指数(BMI) = 体重(kg) / 身高²(m²)]。按 WHO 西太平洋地区肥胖症特别工作组提出亚洲人的标准^[6]:BMI 18.5~22.9 kg/m² 为正常体重,23.0~24.9 kg/m² 为超重,25.0~29.9 kg/m² 为中度肥胖,BMI ≥ 30 kg/m² 为重度肥胖。

1.3 乙肝病毒标志物的检测 采用 ELISA 法,试剂盒由珠海丽珠生化试剂厂提供。

1.4 HBV DNA 检测 采用实时荧光聚合酶链反应,设备由美国 Biotronic 公司提供的 DNA 扩增仪(A G-9600 Thermal station 和 A G-9600 AMPLISENSOR MNL YZER);荧光信号试剂及标化 HBV DNA 由美国 Biotronic 公司提供。不对称扩增引物 1 为 5'-TGTCTCGTGTTACA GGC GGG-GT-3、引物 2 为 5'-GAGGCA TAGCA GCA GGA G-AAGA G-3、荧光信号引物为 5'-TCGCTGGAAGT-GTCTGCGGCGT-3。DNA 定量结果分析按每 ml 血清中检出一个 3.2 kb HBV DNA 定为一个拷贝,结果以指数 $N = 10 \times$ 拷贝/ml 表示。

1.5 血液生化检查 禁食 12 小时后从肘静脉采血 5 ml,离心 15 min,3 500 r/min,常规检测空腹血糖

(FBG)、空腹血胰岛素(FINS)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)。

1.6 胰岛素抵抗指数的计算 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): $FBG \times FINS / 22.5$ ^[7]。

1.7 肝组织标本采集方法 入选病例均于入院后 1 周内行 B 超引导下肝穿刺活检,穿刺针采用 14G 之 Quick-cut 针(日本国八光公司生产)或 Menghini 针。肝组织标本长度不短于 1 cm,每个标本门管区数不少于 6 个,肝穿刺活检标本获取后用 10% 甲醛溶液固定,制成常规石蜡切片,进行 HE、Masson 染色。

1.8 统计学处理 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,每两组间均数差异的比较用 t 检验。采用 SPSS 11.0 统计进行统计, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者实验室指标的比较 HBsAg 阴性慢乙肝并 NAFLD 患者与 HBsAg 阴性慢乙肝患者相比,两者在 BMI、FINS、TG、TC、ALT、HBV DNA 有显著统计学差异;而在 FBG、AST、HOMA-IR 有统计学差异,见表 1。

表 1 两组患者实验室指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	HBsAg 阴性慢乙肝并 NAFLD (n=56)	HBsAg 阴性慢乙肝 (n=60)
BMI(kg/m ²)	27.86 ± 1.72	20.54 ± 1.01
FBG(mmol/L)	6.78 ± 0.83	4.39 ± 0.27
FINS(mU/L)	15.38 ± 1.26	11.61 ± 0.85
TG(mmol/L)	3.95 ± 0.26	2.64 ± 0.11
TC(mmol/L)	5.37 ± 0.66	3.71 ± 0.59
ALT(U/L)	115.86 ± 22.59	356.96 ± 86.77
AST(U/L)	99.67 ± 16.38	150.62 ± 25.31
HOMA-IR	5.66 ± 1.06	3.08 ± 0.95
HBV DNA (定量对数值)	3.29 ± 1.08	5.61 ± 0.91

注:与 HBsAg 阴性慢乙肝并 NAFLD 比较, $P < 0.05$, $P < 0.01$

2.2 HBsAg 阴性慢乙肝并 NAFLD 肝活检病理学观察 见表 2 及图 1、图 2、图 3。

3 讨论

近年来,HBsAg 阴性慢乙肝有逐渐增多的趋势^[8],另一方面,NAFLD 的发病率也逐年升高^[2]。HBsAg 阴性慢乙肝具有自然缓解率低,ALT 低水平波动,HBV DNA 低载量,病情易进展至肝硬化,病情难以控制等特点,而 HBsAg 阴性慢乙肝临床一旦并 NAFLD,势必增加临床治疗的难度。目前有关

表2 56例HB_eA_g阴性慢乙肝并NAFLD肝活检病理学观察

病理类型	例数	肝细胞损伤			肝细胞脂 变程度(%)	分布	汇管区及界面性炎	纤维化
		肿胀	气球样变	溶解坏死				
肝细胞脂肪变	8	轻度	无	无	< 30	带	无	无
单纯性脂肪肝	10	轻度	罕见	无	> 30	带	无	无
轻度NA SH	19	轻度	少见	少量点灶状坏死	30~ 50	带	少量分叶核及局灶 或单个核细胞	窦周纤维化
中度NA SH	14	轻至 中度	中央静脉 周围	小叶内点灶状 至小片状坏死	50~ 70	+ 带	少至中量分叶核及 杆状核	窦周纤维化及门 脉周围纤维化
重度NA SH	2	中至 重度	多至弥漫	片状坏死	> 70	弥漫	多量分叶核及杆状核	桥样纤维间隔
脂肪性肝硬化	3	重度	多见	小叶内点灶状 至小片状坏死	< 10	弥漫	少量单个核细胞	假小叶

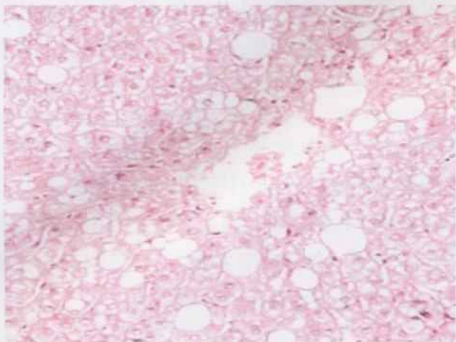


图1 肝细胞脂肪变性主要在腺泡Ⅲ带、呈弥漫分布 HE×40

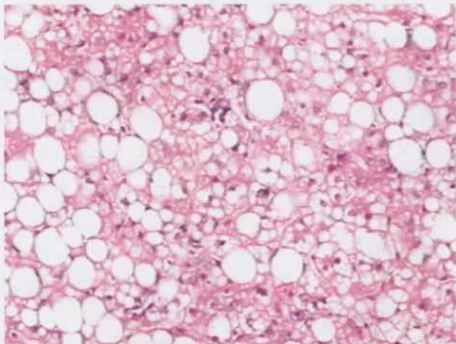


图2 肝细胞重度脂变 HE×40

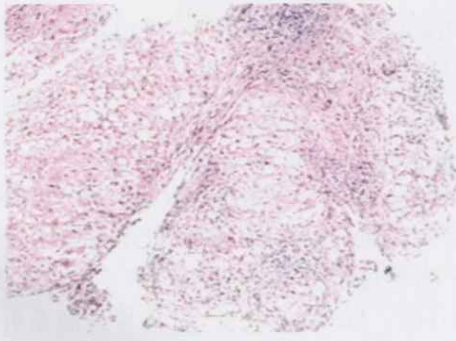


图3 脂肪性肝硬化。腺泡内及汇管区炎细胞浸润，汇管区纤维组织增生致假小叶形成 HE×40

慢性丙型肝炎与NAFLD方面有较深入的研究,而慢乙肝与NAFLD的研究报道较少;我们对比了同期收治的HB_eA_g阴性慢乙肝并NAFLD与不合并NAFLD的HB_eA_g阴性慢乙肝的临床病理特征,发现HB_eA_g阴性慢乙肝并NAFLD的患者,其BMI、FBG、FNS、TC、TG、HOMA-IR显著高于不合并NAFLD的HB_eA_g阴性慢乙肝患者,提示肥胖、糖尿病、高血脂等代谢因素仍是HB_eA_g阴性慢乙肝并NAFLD患者的高危因素;而胰岛素抵抗在HB_eA_g阴性慢乙肝并NAFLD的发病中可能起重要作用^[9]。研究结果提示HB_eA_g阴性慢乙肝并NAFLD患者,肝细胞脂肪变的发生主要由患者的代谢因素所致,血清ALT低水平的波动似与NAFLD关系更加密切,提示临床在治疗HB_eA_g阴性慢乙肝并NAFLD患者,应从NAFLD发病机制入手。选择性对存在代谢因素的HB_eA_g阴性慢性乙型肝炎患者行肝活检,有助于早期明确HB_eA_g阴性慢乙肝合并NAFLD的诊断。

本组56例HB_eA_g阴性慢乙肝并NAFLD肝活检病理学特征(见表2),具有以下临床特征:患者多肥胖;乙肝病毒标物HB_eA_g阴性、HBVDNA低载量;ALT低水平升高(80~120U/L)、反复波动;TG、TC、FBG、FNS升高;HOMA-R升高;肝细胞脂肪变性主要在腺泡Ⅲ带,呈弥漫分布(见图1);汇管区及界面炎症程度轻,未见Malbry小体(酒精小体);肝细胞脂变程度以重度NA SH最高(见图2)、脂肪性肝硬化最低(见图3);汇管区及界面炎程度轻,纤维化少见。本组患者病变相对稳定,无明显进展与本组患者年龄小有关,而长期随访可能发展至肝硬化^[10]。

临床上HB_eA_g阴性慢乙肝并NAFLD并非少

见,如仅凭血清生化指标,难以区分肝脏炎症活动是由NAFLD和(或)HBV DNA引起。近年来,国外有关慢乙肝并NAFLD的研究提示^[11],HBeAg阴性慢乙肝并NAFLD,如ALT轻度升高,HBV DNA低载量,此时肝脏炎症的活动可能与NAFLD相关。我们认为临床不应仅凭ALT、HBeAg与HBV DNA,而应测量BMI与检测TG、TC、FBG、FNS,一旦HBeAg阴性慢乙肝患者存在代谢异常因素,如TG、TC、FBG、FNS升高,应当动员患者行肝组织学检查,通过肝组织病理检测,进一步区分肝组织炎症活动的病因,明确肝组织是否存在脂肪变,以早期发现HBeAg阴性慢乙肝并NAFLD,同时对HBeAg阴性慢乙肝的预后判断也有重要的参考价值。

参考文献

- [1] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B antigen negative chronic hepatitis B: natural history and treatment[J]. *Semin Liver Dis*, 2006, 26(2): 130-141.
- [2] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Rev Gastroenterol Mex*, 2005, 70(3): 52-56.
- [3] Bondini S, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C infection[J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2006, 52(2): 135-143.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(6): 324-329.
- [5] Bunt EM, Janney CG, DiBisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(9): 2467-2474.
- [6] 傅祖植. 开展与肥胖症相关课题的研究是新世纪的迫切任务[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2000, 16(2): 65-66.
- [7] McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 34(3): 255-262.
- [8] Keefe EB, Marcellin P. New and emerging treatment of chronic hepatitis B[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(3): 285-294.
- [9] Bondini S, Kallman J, Wheeler A, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B liver[J]. *Int*, 2007, 27(5): 607-611.
- [10] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes[J]. *Hepatology*, 2006, 44(4): 865-873.
- [11] Demir K, Akyuz F, Ozdil S. What is the reason of elevated alanine aminotransferase level in HBeAg negative patients with low viraemia: NAFLD or chronic hepatitis[J]? *Ann Hepatol*, 2007, 6(2): 92-96.

(收稿日期: 2008-08-25)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)

(上接第9页)

- [4] Brandes IF, Zuperku EI, Stucke AG, et al. Serotonergic modulation of inspiratory hypoglossal motoneurons in decerebrate dogs[J]. *J Neurophysiol*, 2006, 95(6): 3449-3459.
- [5] Suzue T. Respiratory rhythm generation in the in vitro brainstem spinal cord preparation of the neonatal rat[J]. *J Physiol*, 1984, 354: 173-183.
- [6] 吴中海, 张枫桐. 家兔延髓区域阻滞对呼吸的影响[J]. *生理学报*, 1988, 40(3): 250-257.
- [7] Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, et al. Pre-Bötzinger complex: A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals[J]. *Science*, 1991, 254(5032): 726-729.
- [8] Purvis LK, Smith JC, Koizumi H, et al. Intrinsic bursters increase the robustness of rhythm generation in an excitatory network[J]. *J Neurophysiol*, 2007, 97(2): 1515-1526.
- [9] St-John WM, Waki H, Dutschmann M, et al. Maintenance of eupnea of in situ and in vivo rats following riluzole: a blocker of persistent sodium channels[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2007, 155(1): 97-100.
- [10] Tryba AK, Pena F, Ramirez JM. Gasping activity in vitro: a rhythm dependent on 5-HT_{2A} receptors[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(10): 2623-2634.
- [11] Cayetanot F, Gros F, Larincoln. Postnatal changes in the respiratory response of the conscious rat to serotonin-2A/2C receptor activation are reflected in the developmental pattern of fos expression in the brainstem[J]. *Brain Res*, 2002, 942(1-2): 51-57.
- [12] Schwarzacher SW, Pestean A, Gunther S, et al. Serotonergic modulation of respiratory motoneurons and interneurons in brainstem slices of perinatal rats[J]. *Neuroscience*, 2002, 115(4): 1247-1259.
- [13] Johnson SM, Wilkerson JE, Henderson DR, et al. Serotonin elicits long-lasting enhancement of rhythmic respiratory activity in turtle brain stems in vitro[J]. *J Appl Physiol*, 2001, 91(6): 2703-2712.
- [14] Pena F, Ramirez JM. Endogenous activation of serotonin-2A receptors is required for respiratory rhythm generation in vitro[J]. *J Neuroscience*, 2002, 22(24): 11055-11064.

(收稿日期: 2008-06-08; 修回日期: 2008-11-18)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)