

高复制型慢性乙型肝炎血清 HBV 复制  
指标与肝脏病变关系的探讨黄华芳 熊开钧<sup>√</sup> 曾令兰  
何生松 杨泽川 李 援

(同济医科大学协和医院传染病教研室, 武汉 430022)

R512.620.2

**A 摘要** 本文报道 55 例高复制型慢性乙型肝炎患者血清 HBV 复制指标与肝脏病变的关系。55 例均为血清 HBsAg、HBcAg 及抗-HBc 阳性, 部分病例血清 HBcAg、DNAP、HBV-DNA 阳性, 均作肝穿活检, 病理报告 CAH 5 例、CLH 9 例、CPH 41 例, 前二者组成 A 组, 代表病变活动组; CPH 称 B 组, 代表病变稳定组。结果显示 A 组各项肝脏病变在 HBV 复制情况下检出率普遍高于 B 组; ALT 异常时肝脏各项病变检出率达 80% 以上者 A 组也多于 B 组, 而且 A 组出现 4 例碎片状坏死, B 组则无, 显示乙肝病毒复制程度与肝脏病变活动性、广泛程度、肝功能受损等情况密切相关, 因而提示抗病毒治疗的必要性。

**关键词** 高复制型慢性乙型肝炎, 血清 HBV 复制指标, 肝脏病变

复制指标

乙型肝炎, 病毒, 肝疾病

慢性乙型肝炎(简称慢乙肝)发病机理还未完全阐明。乙肝病毒在慢乙肝发病发展中的作用如何, 值得研究。有关慢乙肝血清 HBV 指标与肝脏病变关系的报道, 结果不一致, 尚无统一认识。我们自 1986 年以来对慢乙肝“三阳”患者 55 例作肝活检病理检查, 并与血清 HBV 指标对比观察, 结果报道如下:

## 材料与方法

**1 病例选择** 慢乙肝 55 例均具有血清 HBsAg、HBcAg 及抗-HBc 三项阳性, 部分病例血清 HBcAg、DNAP 或 HBV-DNA 阳性。病程均在半年以上, 最长 10 年。男性 37 例, 女性 18 例, 年龄最大 48 岁, 最小 20 岁, 平均 29.1 岁。肝穿报告慢性活动性肝炎(慢活肝、CAH)5 例, 慢性小叶性肝炎(CLH)9 例, 慢性持续性肝炎(CPH)41 例, 前二者为一组, 称 A 组, 代表病变活动性组, CPH 为一组, 称 B 组, 代表病变稳定组。

**2 检测项目**

- 2.1 血清乙肝三系, 检测 55 例除 HBsAg 采用 RPHA 法外, 余均采用 ELISA 法。
- 2.2 血清 HBcAg, 检测 36 例, 采用 ELISA 法。
- 2.3 血清 DNAP, 检测 46 例, 采用免疫沉淀法。
- 2.4 血清 HBV-DNA, 检测 50 例, 采用血清斑点杂交法。
- 2.5 肝组织病理检查 55 例。
- 2.6 肝功能检查 ALT 55 例。

• 本文于 1993 年 5 月 10 日收到, 7 月 14 日修回

## 结 果

### 1 肝组织病理改变主要有四方面

1.1 变性坏死: 55例均出现不同程度表现的变性坏死, 其中包括: (1)肝细胞肿胀 43例; (2)气球样变 49例; (3)嗜酸性变 47例; (4)脂肪变性 17例; (5)点状坏死 27例; (6)灶性坏死 5例; (7)碎片状坏死 4例。

1.2 渗出性改变: 主要表现为汇管区炎性细胞浸润, 共 41例(74.5%), 其中出现少量 21例, 大量 9例, 介于两者之间 11例。

1.3 增生性改变: 出现不同程度不同表现的增生性改变 27例(47.2%), 其中包括: (1)汇管区结缔组织增生 21例; (2)枯否氏细胞增生 10例; (3)胆小管再生 2例; (4)肝细胞再生 7例; (5)肝细胞呈双核 2例。

1.4 毛玻璃样细胞阳性 39例(70.9%)。

2 两组中肝脏病变情况对比 详见表一。

表 1 两组肝脏病变情况对比

Tab. 1 comparison of hepatic pathological states between the two groups

分 组	肝细胞 肿胀	气球 样变	嗜酸 性变	脂肪 变性	点状 坏死	灶性 坏死	碎状 坏死	汇管区炎性 细胞浸润	增生性 改变	毛玻璃 样细胞
Group	Hepatocyte swelling	Balloon change	Eosinophilic change	Fatty degeneration	Spotty necrosis	Focal necrosis	Piecemeal necrosis	Inflammatory cell infiltration in the portal area	Hyperplasia change	Glass cell
A组 (14)	13 (92.8)	13 (92.8)	12 (85.7)	3 (21.4)	9 (64.3)	2 (14.3)	4* (28.6)	12 (85.9)	9 (64.3)	10* (71.4)
B组 (41)	30 (73.2)	36 (87.8)	35 (85.4)	14 (34.1)	18 (43.9)	3 (7.3)	0 (0)	29 (70.7)	18 (43.9)	29 (70.7)

\* 两组对比  $P < 0.001$

Comparison between the two groups  $P < 0.001$

由于 A 组肝细胞肿胀、气球样变、点状坏死、汇管区炎性细胞浸润、增生性改变检出率均较 B 组为高, 但统计学上无明显差异, 而且 A 组 14 中 4 例出现碎片状坏死、B 组无 1 例出现, 两者相比, 其差异有显著性 ( $P < 0.001$ )。

### 3 两组血清 HBV 指标及肝功能检测情况

3.1 HBsAg、HBeAg 及抗-HBc 两组全部阳性。

3.2 HBeAg、总检出率 55.5% (20/36), A 组检测 6 例中 3 例阳性 (50%), B 组 30 例中 17 例阳性 (56.7%)。

3.3 DNAP: 总检出率 36.8% (17/46), A 组检测 10 例中 5 例阳性 (50%), B 组 36 例中 12 例阳性 (33.3%)。

3.4 HBV-DNA: 总检出率 56% (28/50), A 组 10 例中 4 例阳性 40%, B 组 40 例中 24 例阳性 (60%)。

3.5 同时查 HBeAg、HBeAg、DNAP、HBV-DNA 4 项复制指标 33 例中 2 项以上阳性 26 例 (78.8%), 其中 A 组 6 例中有 4 例 (66.7%), B 组 27 例中有 22 例 (81.5%)。以上各项经统计学处

理,两组无显著差异。

3.6 肝功能(以ALT为例说明之):总异常率( $ALT > 25\mu$ )43.6%(24/55)。A组14例中7例异常(50%)、B组41例中17例异常(41.5%),经统计学处理无显著差异。

4 两组肝脏病变与HBV复制指标、肝功能关系的对比观察 详见表2。

表2 两组肝功能病变与HBV复制指标及肝功能关系的对比观察

Tab. 2 Comparison observation about the relationship among hepatitis pathological change, HBV replication marks and liver function in the two groups

分组	Group	气球 样变 Ballon change	嗜酸 性变 Eosinophilic change	点状 坏死 Spotty necrosis	汇管区炎性 细胞浸润 Inflammatory cell infiltration in the portal area	增生性 改变 Hyperplasia change	毛玻璃 样细胞 Glass cell
HBcAg 阳性	A组(3) Group A(3)	3 (100)	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (33.3)	2 (66.7)
HBcAg positive	B组(17) Group B(17)	12 (70.6)	12 (70.6)	8 (47.1)	10 (58.8)	7 (41.2)	8 (47.1)
DNAP 阳性	A组(5) Group A(5)	5 (100.0)	3 (60.0)	3 (60.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	5 (100.0)
DNAP positive	B组(12) Group B(12)	11 (91.7)	9 (75.0)	6 (50.0)	7 (58.3)	7 (58.3)	10 (83.3)
HBV-DNA 阳性	A组(4) Group A(4)	4 (100.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	4 (100.0)	1 (25.0)	4 (100.0)
HBV-DNA positive	B组(24) Group B(24)	20 (83.3)	20 (83.3)	11 (45.8)	18 (75.0)	12 (50.0)	18 (75.0)
HBV复制指标 二次以上阳性	A组(4) Group A(4)	3 (75.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	4 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
Over 2 positive of HBV replication marks	B组(22) Group B(22)	20 (90.9)	19 (86.3)	9 (40.9)	13 (59.1)	10 (45.5)	14 (63.6)
ALT 异常	A组 Group A(7)	6 (85.7)	6 (85.7)	6 (85.7)	5 (70.4)	7* (100.0)	3 (42.8)
Abnormal	B组(17) Group B(17)	16 (94.1)	16 (94.1)	10 (58.8)	12 (70.6)	8 (47.1)	13 (76.5)

\* 两组对比  $P < 0.05$

Comparing of the two groups  $P < 0.05$

由上可见:(1)A组肝脏各项病变不但检出率高,而且普遍高于B组,特别是代表乙肝病毒复制指标各组的肝脏病理改变6项中4~5项均高于B组。(2)ALT异常情况下肝脏各项病变检出率达80%以上者A组6项中有4项,B组仅2项,而且A组增生性改变检出率(100%)显著高于B组(47.1%),并具有统计学上意义( $P < 0.05$ ),且A组肝功能异常7例中,4例(57.1%)出现碎片状坏死,而B组无一例有此项变化。两者相比其差异具有统计学上显著意义( $P < 0.001$ )。

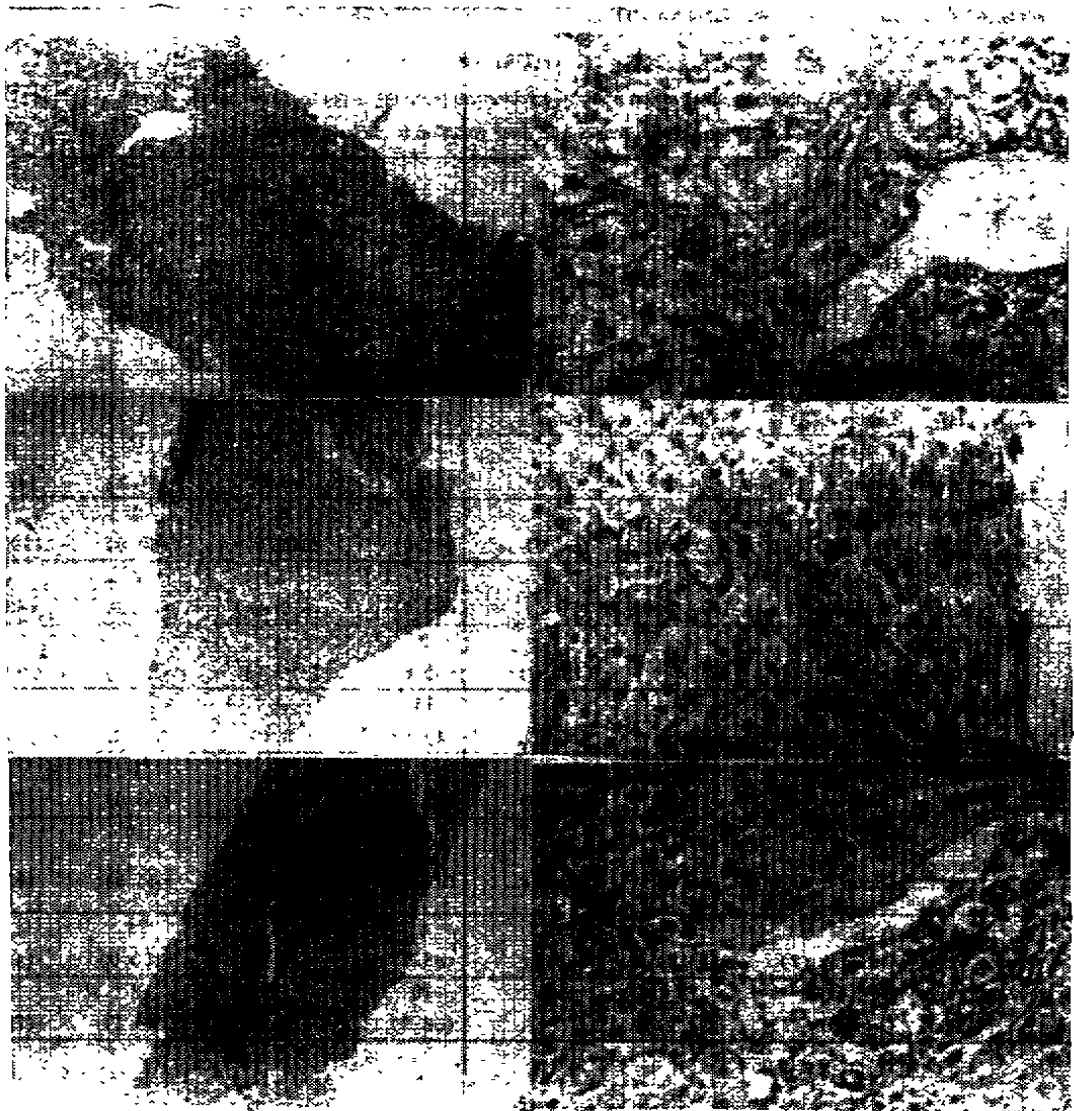


图1~6 肝炎病人肝脏病理切片

Fig. 1-6 Pathological sections of liver in hepatitis patients

1. 慢性活动性肝炎( $\times 70$ ); 2. 慢性活动性肝炎( $\times 280$ )
3. 慢性小叶性肝炎( $\times 70$ ); 4. 慢性小叶性肝炎( $\times 280$ )
5. 慢性持续性肝炎( $\times 70$ ); 6. 慢性持续性肝炎( $\times 280$ )

## 讨 论

慢乙肝患者乙肝病毒复制指标与肝脏病变关系多年来有所报道,但尚无统一认识。我们近年来对病程半年以上乙肝病毒感染程度较重、HBV复制指标2项以上阳性占78.8%的慢乙肝患者55例进行肝穿活检,报告为慢活肝5例,慢性小叶性肝炎9例,两者为活动性组(A组),慢性持续性肝炎41例,为病情较稳定组(B组)。从表1和2可见两组肝脏病变程度与乙肝复制指标及肝功能异常程度之间存在一定的关系,特别是病毒复制指标阳性组及2项以上阳性者A组肝脏各项病变6项中4—5项出现率均高于B组。说明乙肝病毒复制与肝脏病变程度及活动性有关。正如 Hadziyannis<sup>[1]</sup>等所描述对肝炎病人血清HBV-DNA检测发现血清HBV-DNA阳性病人都具有组织学活动性慢性肝病,这表明除了免疫损伤外,HBV在肝内复制也是慢活肝经久不愈的原因。朱万孚<sup>[2]</sup>报道鸭乙肝病毒感染与肝组织点灶状坏死有关。导致肝组织超微结构异常也有报道<sup>[3]</sup>,认为肝内HBsAg与HBcAg表达与肝细胞损伤的发生与程度有关。腾新策<sup>[4]</sup>等还提及HBV复制是慢乙肝发生的先决条件,在HBV复制的前提下,淋巴细胞才对肝细胞有攻击现象,并与肝脏病变的严重程度有明显关系。近年文献报道<sup>[5]</sup>亦提及乙型慢活肝HBV复制与肝细胞损伤有关,本文结果基本上同文献报道一致。

其次,ALT异常与肝脏病变活动性关系也较明显(见表2),ALT异常者肝脏病变出现率在80%以上者A组高于B组,特别是增生性改变A组出现率100%,B组仅47.1%,两者差异具有统计学意义。而且A组肝功能异常7例中4例出现碎片状坏死,而B组则无一例出现,提示ALT增高反映了肝脏病变及其活动性,与一般文献报道一致。因肝内ALT含量为血中100倍,若释放的酶全部保持活性,只要1%的肝细胞坏死,便足以使血清中ALT增高,因此血清中ALT活性可作为肝细胞损伤的敏感指标之一。本文研究结果提示ALT异常、病毒复制与肝脏病变三者呈密切相关性。

本研究中55例慢乙肝病毒感染程度较重,虽然造成严重肝脏病变病例数量不多,但乙肝病毒复制程度与肝脏病变活动性、广泛性及肝功受损情况还是密切相关,故抗病毒治疗作为慢乙肝综合治疗措施之一还是必要的。

## 参 考 文 献

- 1 Hadziyannis SI. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg viral replication and HBV-DNA in liver and serum of HBeAg negative, anti-HBe positive carrier of HBV. *Hepatology*, 1983, 3, 656.
- 2 朱万孚,席与萃,杜绍财,等. 鸭乙型肝炎病毒感染与肝组织学病变关系的研究. *北医学报*, 1988, 20(2), 87
- 3 宋胜华,杜宗尧. 慢性乙型肝炎HBV标志的表达与肝细胞损伤的关系. *天津医药*, 1989, 17(2), 79
- 4 腾新策,贾克明,虞积耀,等. 慢性乙型肝炎患者的淋巴细胞与肝细胞病变及其与病毒复制的关系. *中华医学杂志*, 1986, 66(11), 645
- 5 刘国玮,许家琦,隋云华,等. 乙型慢性活动性肝炎HBV复制状态与肝细胞损伤. 见:中国科协学术工作部主编,病毒性肝炎防治研究,第1版. 北京:中国科学技术出版社, 1991, 240—242

## Discussion on the Relationship between the Serum HBV Replication Marks and Hepatic Pathological Changes in the Chronic Hepatitis B of High Replication Type

Huang Huafang Xiong Kaijun Zong Linglan *et al*

(*Department of Infectious Disease, Union Hospital, Tongji Medical University, Wuhan 430022*)

The relationship between the serum HBV replication marks and hepatic pathological changes was reported in 55 cases of chronic hepatitis B of high replication type. 55 cases were HBsAg, HBeAg and anti-HBc positive, some accompanied with HBcAg, DNAP or HBV-DNA positive. All cases had made liver biopsy and pathological test. The pathological report was: CAH 5 cases, CLH 9 cases and CPH 41 cases. The first two states became Group A, which represented pathological change active, CPH became Group B, which represented inactive. Under the HBV replication state, the examined rate of the hepatic pathological change in the Group A was commonly higher than Group B. Under the ALT abnormal state, the examined rate up to 80% of some hepatic pathological changes in Group A was also higher than Group B. It also indicated that piecemeal necrosis appeared in the 4 cases of Group A, and none in Group B. Combining the above result, it indicated that there was close relationship among the HBV replication degree, the activity and extension of the hepatic pathological changes and the liver function damage. Thus, the antiviral therapy is necessary.

**Key words** Chronic hepatitis B of high replication type, Serum HBV replication mark, Hepatic pathological change