

消化系统疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001486

83例轻度慢性乙型肝炎合并肺结核患者 肝组织病理学与血清生化学及 T 细胞亚群相关性分析

蒋福明¹, 李秀芬², 程书权¹, 刘平香³, 黄成军¹, 冼永超¹

(1. 桂林市第三人民医院肝病科, 桂林 541002; 2. 郑州澍青医学高等专科学校, 郑州 450064;

3. 江西省萍乡市人民医院肝病科, 萍乡 337000)

【摘要】目的:分析 ALT 轻度升高的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)合并肺结核(pulmonary tuberculosis, PTB)患者的肝脏病理学改变及与相关血清学指标的关系。**方法:**83 例 CHB 合并 PTB 感染患者按照肝脏炎症程度(G)和纤维化情况(S)进行分组,运用 Sperman 相关分析及有序多分类 logistic 回归模型(ordinal duo logistic regression model, OLM)分析病理分级与肝功能相关指标谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(straw transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)水平,及 HBV-DNA 载量各项临床指标的关系。**结果:**83 例患者肝细胞呈现轻度炎症(<G2)者 21 例,占 25.3%,轻度纤维化(<S2)者 36 例,占 43.4%;中、重度炎症以上(≥G2)者 62 例,占 74.7%,中、重度纤维化(≥S2)者 44 例,占 56.6%,其中有 7 例患者的肝穿结果提示肝硬化存在(S4)。Sperman 相关分析显示,本组患者的 G 与血清 AST、TBil 呈正相关(r_s 分别为 0.232、0.239, P 分别为 0.034、0.029);与 CHE 呈负相关($r_s=-0.273$, $P=0.012$);而与 ALT、ALB 水平、HBV-DNA 载量无明显相关关系(r_s 分别为 0.068、-0.073、0.048, P 分别为 0.538、0.508、0.660)。S 与 AST、TBil 呈正相关(r_s 分别为 0.287、0.273, P 分别为 0.008、0.012);与胆 CHE 呈负相关($r_s=-0.316$, $P=0.003$);而与 ALT、ALB 水平、HBV-DNA 载量无明显相关关系(r_s 分别为 0.050、-0.094、-0.036, P 分别为 0.650、0.395、0.745)。G 与肝组织内的 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞, CD20⁺B 淋巴细胞, CD57⁺NK 细胞表达呈正相关(r_s 分别为 0.622、0.638、0.290、0.316, P 分别为 0.000、0.000、0.007、0.003)。S 与肝组织内的 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞, CD20⁺B 淋巴细胞, CD57⁺NK 细胞表达呈正相关(r_s 分别为 0.543、0.559、0.295、0.270, P 分别为 0.000、0.000、0.007、0.013)。OLM 分析结果显示,CD8 与 G 分级存在关联,随着 G 分级升高,CD8 计数将升高,回归系数=0.045,回归系数 95%置信区间为(0.007, 0.084), $P=0.021$ 。AST 和 CD20 均与 S 分级均存在关联, S 分级升高,均会引起这两项指标数值上升,均会引起 S 分级升高,AST:回归系数=0.039,回归系数 95%置信区间为(0.002, 0.057), $P=0.037$;CD20:回归系数=0.026,回归系数 95%CI=0.001~0.051, $P=0.040$ 。**结论:**在 40 U/L<ALT<80 U/L 的 CHB 合并 PTB 患者中,多数存在中度以上炎症及肝纤维化改变;肝脏炎症程度(G)和纤维化程度(S)与 AST、TBil 呈正相关,与 CHE 呈负相关;肝脏炎症程度(G)和纤维化程度(S)与肝组织内的 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞, CD20⁺B 淋巴细胞, CD57⁺NK 细胞表达均呈正相关;此类患者若在进行抗痨治疗前,进行肝穿病理检查,有利于进一步明晰肝脏炎症及纤维化程度。

【关键词】慢性乙型肝炎;肺结核;肝活检;肝脏病理学;肝功能指标**【中图分类号】**R512.62**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2016-06-06

Liver pathological and biochemical analysis of patients with chronic hepatitis B complicated with pulmonary tuberculosis: a clinical analysis of 83 cases

Jiang Fuming¹, Li Xiufen², Cheng Shuquan¹, Liu Pingxiang¹, Huang Chengjun¹, Xian Yongchao¹

(1. Department of Liver Disease, The Third People's Hospital of Guilin; 2. Zhengzhou Shuqing Medical College;

3. Department of Liver Disease, Jiangxi Pingxiang People's Hospital)

【Abstract】Objective: To analyze the relationship between the liver pathological changes with the related serological indexes of chronic hepatitis B(CHB) complicated with pulmonary tuberculosis(PTB) in patients of mildly elevated alanine aminotransferase(ALT)(40 U/L<ALT<80 U/L). **Methods:** Totally 83 CHB with PTB patients were divided into groups according to the different liver inflammation

作者介绍: 蒋福明, Email: jfm5018@126.com,

研究方向: 传染性疾病临床诊断与治疗。

通信作者: 程书权, Email: csq126@sina.com。

基金项目: 桂林市科技局立项课题资助项目(编号: 2011019-6)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180109.1118.038.html>

(2018-01-09)

grades and fibrosis stages. Sperman correlation analysis was used to compare the serum liver function indexes, hepatitis B virus load (HBV-DNA), and the difference of T lymphocyte subsets in liver tissues in different G and S levels. **Results:** ① Pathology of hepatic tissues changes showed, 83 cases of patients with mild inflammation (<G2) is 21 cases, accounted for

25.3%, mild fibrosis ($\leq S2$) is 36 cases, accounted for 43.4%, inflammation with two or more ($\geq G2$) is 62 cases, accounted for 74.7%, fibrosis with two or more ($\geq S2$) is 44 cases, accounted for 56.6%; among them, 7 cases were patients with cirrhosis (S4). ② Spearman correlation analysis showed, the degree of inflammation of the liver (G) was positively correlated with serum aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBil) (r_s were 0.232, 0.239, P were 0.034, 0.029), negative correlation with cholinesterase (CHE) ($r_s = -0.273$, $P = 0.012$, $P < 0.05$), and of no significant correlation with ALT, serum albumin (ALB) and HBV-DNA load (r_s were 0.068, -0.073, 0.048, P were 0.538, 0.508, 0.660). The degree of liver fibrosis (S) was positively correlated with AST and TBil (r_s were 0.287, 0.273, P were 0.008, 0.012), negative correlation with CHE ($r_s = -0.316$, $P = 0.003$), and of no significant correlation with ALT, ALB and HBV-DNA load (r_s were 0.050, -0.094, -0.036, P were 0.650, 0.395, 0.745). ③ The liver inflammation grades (G) was positively correlated with the expression of CD4⁺, CD8⁺T lymphocytes, CD20⁺B lymphocytes and CD57⁺NK cells in liver tissues (r_s were 0.622, 0.638, 0.290, 0.316, P were 0.000, 0.000, 0.007, 0.003). The degree of liver fibrosis (S) was positively correlated with the expression of CD4⁺, CD8⁺T lymphocytes, CD20⁺B lymphocytes and CD57⁺NK cells in liver tissues (r_s were 0.543, 0.559, 0.295, P were 0.000, 0.000, 0.007, 0.013). **Conclusion:** Most of the CHB with PTB patients with 40 U/L < ALT < 80 U/L have medium or surpassing inflammation and hepatic fibrosis. The degree of liver inflammation (G) and fibrosis (S) are positively correlated with AST and TBil, but negatively correlated with CHE. The degree of liver inflammation (G) and fibrosis (S) are positively correlated with the expression of CD4⁺, CD8⁺T lymphocytes, CD20⁺B lymphocytes and CD57⁺NK cells in liver tissues. If the co-infection patients were to take the liver biopsy before anti tuberculosis, the degree of patients' hepatic inflammation and fibrosis could be fully assessed.

[Key words] chronic hepatitis B; pulmonary tuberculosis; liver biopsy; liver pathology; liver function index

目前,我国作为慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 和肺结核病 (pulmonary tuberculosis, PTB) 的高发病与高流行地区^[1-2], 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 合并结核杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 感染已成为传染病防控和临床治疗的一个新的重要棘手问题^[3]。由于 HBV 感染具有慢性、潜隐、不易清除的特性, 患者即使肝功能持续正常, 肝脏依然可能存在不同程度的炎症损害, 向肝硬化甚至肝癌进展^[4]; 而 MTB 感染亦具有缓慢、持续、易于复发且大多数抗结核药物具有较为明显或潜在的肝脏毒性之弊端, 使得两者合并感染后临床经过复杂, 预后变差, 对抗病毒、抗结核药物的耐受速率加快, 易于演进而为肝衰竭、肝硬化、肝癌甚至诱发耐药结核的出现等, 成为临床的棘手难题^[5-6]。因此, 对 CHB 合并 PTB 患者提前进行评估和恰当干预的重要性不言而喻。本文就本院收治的 83 例谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) ALT 升高 < 2ULN (2 倍正常值上限) 的临床诊断为 CHB 轻度患者合并 PTB 作为研究对象, 对肝脏组织病理学改变与血清学指标的相关性探讨如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本研究收集的病例为 2010 年 1 月至 2015 年 12 月在医

院住院并做 1 秒钟快速肝穿刺活检术的 125 例 CHB 合并活动性 PTB 的初治患者, 选取其中 83 例既往未进行抗 HBV 和抗 MTB 治疗的患者。男性 68 例, 女性 15 例; 年龄 15~66 岁, 平均 (32.71 ± 10.48) 岁, HBeAg 阳性 45 例, 阴性 38 例。血清 ALT 在 40~80 IU/L (< 2ULN), HBV-DNA 高于检测下限 (100 IU/mL)。轻度 CHB 的诊断标准符合 2000 年西安会议制订的《慢性乙型肝炎防治方案》^[7], PTB 的诊断标准符合 2001 年《肺结核诊断和治疗指南》^[8]。患者入院时统一检测血常规、肝功能、HBV 血清标记物 (HBV-M)、HBV-DNA 等; 排除肝硬化及其他嗜肝病毒或肝吸虫感染。

1.2 实验室检查

肝功能由全自动生化分析仪检测; HBV-M 定量检测采用时间分辨荧光检测系统, 试剂购自上海新波生物技术有限公司; 荧光定量 PCR 检测 HBV-DNA, 试剂盒由广州达安基因公司提供, 严格按照说明书要求进行规范操作。

1.3 病理检查

肝活检在 B 超定位下, 用美国产 Bard MAGNUM 型穿刺枪, 16 G 穿刺针实施 1 秒钟负压法于呼气末快速肝组织穿刺活检, 获取肝组织 10~20 mm, 包含 4 个以上可供评价的汇管区, 即刻固定于 4% 甲醛溶液中, 进行石蜡包埋、连续切片、HE 染色、Masson 染色、Vimentin 染色, 由高年资病理医师在未知患者疾病状态的情况下对肝组织炎症活动 (G)、纤维化程度 (S) 进行分级和分期诊断, 其标准严格参照 2000 年《病毒性肝炎防治方案》^[9] 中的慢性肝炎分级、分期标准, 每份病理标本均经 2 位医师复核, 以减少诊断误差。同时行肝组织免疫组化 SP 法检测 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞、CD20⁺B 淋巴细胞、CD57⁺NK 细胞的表达, 以细胞膜及细胞浆内出现棕黄色信号为阳性细胞 (迈新公司提供标准阳性

片),在显微镜下随机观察 10 个高倍镜视野($10\times 40/HP$),计数 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD20^+$ 、 $CD57^+$ 淋巴细胞的个数,求出 1 个高倍镜视野(HP)中的细胞平均数。

1.4 统计学分析方法

应用 SPSS 18.0 统计软件,计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 Sperman 相关分析及有序多分类 logistic 回归模型(ordinal duo logistic regression model, OLM)分析各项临床指标与病理学分级的关系,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 CHB 合并 PTB 感染患者的病理结果

83 例患者中,通过肝活检得到的肝脏病理结果(表 1)显示,肝细胞呈现轻度炎症($<G2$)者 21 例,占 25.3%,轻度纤维化($<S2$)者 36 例,占 43.4%;中、重度炎症以上($\geq G2$)者 62 例,占 74.7%,中、重度纤维化($\geq S2$)者 44 例,占 56.6%,其中

有 7 例患者(8.4%)的肝穿结果提示肝硬化存在(S4)。

2.2 CHB 合并 PTB 感染患者的肝脏病理程度与五项主要肝功能指标及 HBV-DNA 的关系

由表 2 可见,肝脏炎症程度(G)与血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)呈正相关(r_s 分别为 0.232、0.239, P 分别为 0.034、0.029, 均 $P<0.05$);与胆碱酯酶(choline esterase, CHE)呈负相关($r_s=-0.273$, $P=0.012$);而与谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清白蛋白(serum albumin, ALB)水平、HBV-DNA 载量无明显相关关系(r_s 分别为 0.068、-0.073、0.048, P 分别为 0.538、0.508、0.660)。

由表 3 可见,肝脏纤维化程度(S)与 AST、TBil 呈正相关(r_s 分别为 0.287、0.273, P 分别为 0.008、0.012);与 CHE 呈负相关(r_s 为 -0.316, P 为 0.003);而与 ALT、ALB 水平、HBV-DNA 载量无明显相关关系(r_s 分别为 0.050、-0.094、-0.036, P 分别为 0.650、0.395、0.745)。

表 1 83 例 CHB 合并 PTB 患者肝组织炎症活动度与纤维化程度情况

Tab.1 183 inflammatory activity and fibrosis degree of liver tissue in patients with CHB complicated with PTB

纤维化程度	炎症活动度					合计(n, %)
	G0	G1	G2	G3	G4	
S0	0	2	1	0	0	3 (3.6)
S1	0	19	17	0	0	36 (43.4)
S2	0	0	10	5	0	15 (18.1)
S3	0	0	2	19	1	22 (26.5)
S4	0	0	0	1	6	7 (8.4)
合计(n, %)	0 (0.0)	21 (25.3)	30 (36.1)	25 (30.1)	7 (8.4)	83 (100.0)

注: $r_s=0.860$, $P=0.000$

表 2 肝组织炎症活动程度(G)与肝功能及 HBV-DNA 的关系

Tab.2 Level of inflammatory activity in liver tissue(G) and the relationship between liver function and HBVDNA

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(μ mol/L)	ALB(g/L)	CHE(μ U/L)	HBV-DNA(log 值)
G1	21	54.76 $\pm$ 11.22	33.76 $\pm$ 14.33	13.49 $\pm$ 5.50	41.76 $\pm$ 5.20	7 160.95 $\pm$ 1 843.44	5.56 $\pm$ 1.70
G2	30	57.50 $\pm$ 11.42	37.70 $\pm$ 12.49	14.51 $\pm$ 5.58	39.86 $\pm$ 6.69	6 592.93 $\pm$ 1 708.52	6.22 $\pm$ 1.62
G3	26	57.07 $\pm$ 13.46	39.69 $\pm$ 12.67	15.09 $\pm$ 3.98	40.00 $\pm$ 4.43	5 886.96 $\pm$ 1 989.53	5.71 $\pm$ 1.71
G4	6	59.00 $\pm$ 15.88	48.83 $\pm$ 23.86	19.95 $\pm$ 8.26	41.16 $\pm$ 6.08	5 284.50 $\pm$ 1 857.52	6.51 $\pm$ 1.47
r_s 值		0.068	0.232	0.239	-0.073	-0.273	0.048
P 值		0.538	0.034	0.029	0.508	0.012	0.660

表 3 肝组织纤维化程度(S)与肝功能及 HBV-DNA 的关系

Tab.3 Relationship between liver fibrosis degree(s) and liver function and HBVDNA

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(μ mol/L)	ALB(g/L)	CHE(μ U/L)	HBV-DNA(log 值)
S0	3	48.66 $\pm$ 10.01	28.66 $\pm$ 10.69	12.53 $\pm$ 6.64	38.00 $\pm$ 7.54	5 143.66 $\pm$ 588.44	8.08 $\pm$ 0.18
S1	36	56.33 $\pm$ 10.60	35.13 $\pm$ 13.74	13.66 $\pm$ 5.60	41.47 $\pm$ 5.28	7 197.19 $\pm$ 1 519.44	5.82 $\pm$ 1.65
S2	15	59.13 $\pm$ 13.65	37.20 $\pm$ 9.69	15.53 $\pm$ 5.16	40.32 $\pm$ 5.88	6 615.0 $\pm$ 2 063.60	6.24 $\pm$ 1.60
S3	22	56.81 $\pm$ 13.49	41.90 $\pm$ 13.87	15.25 $\pm$ 3.83	39.40 $\pm$ 5.71	5 633.95 $\pm$ 1 965.26	5.69 $\pm$ 1.78
S4	7	57.42 $\pm$ 15.08	47.71 $\pm$ 21.98	19.01 $\pm$ 7.93	40.14 $\pm$ 6.17	5 033.42 $\pm$ 1 821.14	6.06 $\pm$ 1.78
r_s 值		0.050	0.287	0.273	-0.094	-0.316	-0.036
P 值		0.650	0.008	0.012	0.395	0.003	0.745

2.3 合并感染患者肝脏炎症程度(G)和纤维化程度(S)与血清 HBV-DNA 及肝组织淋巴细胞亚群的关系

本组研究运用 CD4⁺、CD8⁺分别标记肝组织内的 T 淋巴细胞,CD20⁺标记 B 淋巴细胞,CD57⁺标记 NK 细胞。表 4 显示,肝脏病理炎症程度(G)与肝组织内的 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞,CD20⁺B 淋巴细胞,CD57⁺NK 细胞表达呈正相关(r_s 分别为 0.622、0.638、0.290、0.316, P 分别为 0.000、0.000、0.007、0.003)。

表 5 显示,肝脏病理纤维化程度(S)与肝组织内的 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞,CD20⁺B 淋巴细胞,CD57⁺NK 细胞表达呈正相关(r_s 分别为 0.543、0.559、0.295、0.270, P 分别为 0.000、0.000、0.007、0.013)。

2.4 OLM 分析病理分级与各项临床指标的关联分析

经平行线检验,本组各项临床指标分别与 G、S 分级拟合的回归模型均有 $P>0.05$ ($G: \chi^2=14.270, P=0.817$; $S: \chi^2=33.922, P=0.284$), 符合应用有序多分类 logistic 回归模型的前提条件,可以使用 OLM 对病理分级与临床指标的关联进行分析。

由表 6 可见,与 G 分级存在关联的临床指标为 CD8,随着 G 分级升高,CD8 计数将升高,回归系数=0.045,回归系数 95%CI=0.007~0.084, $P=0.021$ 。

由表 7 可见,与 S 分级存在关联的临床指标有 AST 和 CD20,这两项指标数值上升均会引起 S 分级升高,AST:回归系数=0.039,回归系数 95%CI=0.002~0.057, $P=0.037$;CD20:回归系数=0.026,回归系数 95%CI=0.001~0.051, $P=0.040$ 。

表 4 肝组织炎症活动度(G)与肝组织淋巴细胞亚群的关系

Tab.4 Relationship between hepatic inflammatory activity(G) and lymphocyte subsets in liver

组别	例数	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD20 ⁺	CD57 ⁺
G1	21	23.71 ± 14.62	19.61 ± 13.08	18.54 ± 10.38	2.00 ± 2.67
G2	30	37.90 ± 14.81	40.11 ± 16.00	17.00 ± 10.94	3.11 ± 2.89
G3	26	53.43 ± 16.70	50.73 ± 21.08	31.15 ± 31.79	3.85 ± 3.36
G4	6	59.31 ± 24.40	66.66 ± 14.14	47.51 ± 14.17	6.00 ± 3.14
r_s 值		0.622	0.638	0.290	0.316
P 值		0.000	0.000	0.007	0.003

表 5 肝组织纤维化程度(S)与肝组织淋巴细胞亚群的关系

Tab.5 Relationship between liver fibrosis degree(s) and lymphocyte subsets in liver

组别	例数	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD20 ⁺	CD57 ⁺
S0	3	47.73 ± 4.17	33.03 ± 20.70	25.23 ± 21.31	0.33 ± 0.57
S1	36	27.66 ± 14.07	27.57 ± 15.58	17.08 ± 9.83	2.72 ± 2.80
S2	15	42.37 ± 17.52	42.48 ± 16.97	19.34 ± 10.65	3.20 ± 2.68
S3	22	54.86 ± 17.08	52.64 ± 22.82	27.99 ± 29.39	4.03 ± 3.61
S4	7	56.97 ± 23.12	63.88 ± 14.86	56.85 ± 27.89	5.14 ± 3.65
r_s 值		0.543	0.559	0.295	0.270
P 值		0.000	0.000	0.007	0.013

表 6 OLM 分析各项临床指标与 G 分级的关联分析

Tab.6 Ordinal duo logistic regression model was used to analyze the correlation between clinical indexes and g grade

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	回归系数 95%CI
ALT(U/L)	0.014	0.021	0.414	0.520	(-0.028, 0.055)
AST(U/L)	0.028	0.019	2.322	0.128	(-0.008, 0.065)
TBil(μ mol/L)	0.032	0.045	0.504	0.478	(-0.056, 0.120)
ALB(g/L)	0.077	0.052	2.228	0.136	(-0.024, 0.178)
CHE(U/L)	-0.000	0.000	0.654	0.419	(-0.000, 0.000)
HBV-DNA(log 值)	0.041	0.139	0.087	0.768	(-0.232, 0.315)
CD4(个)	0.035	0.020	3.095	0.079	(-0.004, 0.074)
CD8(个)	0.045	0.020	5.334	0.021	(0.007, 0.084)
CD20(个)	0.013	0.012	1.077	0.299	(-0.011, 0.037)
CD57(个)	0.043	0.079	0.295	0.587	(-0.112, 0.199)

表 7 OLM 分析各项临床指标与 S 分级的关联分析

Tab.7 Analysis of correlation between clinical indexes and s grade by ordinal logistic regression model

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	回归系数 95%CI
ALT(U/L)	0.011	0.021	0.267	0.605	(-0.030,0.051)
AST(U/L)	0.039	0.019	4.355	0.037	(0.002,0.057)
TBil(μ mol/L)	0.049	0.045	1.179	0.278	(-0.039,0.137)
ALB(g/L)	0.047	0.051	0.853	0.356	(-0.052,0.146)
CHE(U/L)	-0.000	0.000	1.311	0.252	(-0.001,0.000)
HBV-DNA(log 值)	-0.152	0.139	1.196	0.274	(-0.425,0.120)
CD4(个)	0.017	0.019	0.804	0.370	(-0.021,0.056)
CD8(个)	0.034	0.020	2.996	0.083	(-0.004,0.072)
CD20(个)	0.026	0.013	4.233	0.040	(0.001,0.051)
CD57(个)	0.060	0.079	0.589	0.443	(-0.094,0.215)

3 讨 论

目前,ALT 水平依然为评价肝脏炎症的有无及其程度轻重的常用生化指标^[10-11],依据我国《慢性乙型肝炎防治指南》^[9]对 ALT ≥ 2 ULN 且病毒复制活跃者才达到抗 HBV 治疗的标准。而达不到此水平的 CHB 需做肝活检加以判断:若肝组织病理学检查存在中度以上炎症坏死($\geq G2$)和(或)中度以上纤维化($\geq S2$)时亦应抗 HBV 治疗,故肝活检在 CHB 患者中被广泛认可^[12]。我们新近通过对 79 例 ALT 水平在 40~80 IU/L 的 CHB 合并 PTB 与单纯 CHB 的患者对照研究观察发现^[13],74.7%肝组织炎症活动度 $\geq G2$,51.9%纤维化分期 $\geq S2$,均高于单纯 CHB 患者组。本研究纳入的 83 例 CHB 合并 PTB 患者,虽然 ALT 升高不明显,但病理改变 $\geq G2$ 者占 74.7%、 $\geq S2$ 者占 56.6%,其中 8.4%(7 例)肝组织的纤维化程度为 S4,提示已潜存肝硬化,这与本课题组之前报告的单纯 CHB 患者的肝活检结果有很大差异^[4]。已知 HBV 合并 MTB 感染时,可导致免疫激活^[14],通过免疫介导破坏肝内小胆管的胆管上皮细胞,参与肉芽肿形成,导致持续性肝损伤和疾病进展,甚至可发展为结核感染相关的原发性胆汁性肝硬化,并增加 HBV 感染的患者肝硬化的风险和累积发病率,故患者肝脏病变的严重程度远高于单纯 CHB。提示对合并感染者单纯依照《慢性乙型肝炎防治指南》中血清 ALT 水平评价肝脏炎症情况可能延误抗 HBV 的切入时间点。显然血清生化学、CT 等影像学检查虽简单易得,但与肝组织学病变程度并非总有良好的线性关系,若仅凭酶学改变程度作为 CHB 抗 HBV 治疗的适应证,会使相当比例患者失去适宜的

抗病毒治疗时机,导致病情持续进展。尤其对合并感染这种复杂、难治性病例,不能够一味拘泥于《慢性乙型肝炎防治指南》的有关条款^[15],宜放宽抗 HBV 治疗标准,必要时动员患者进行肝活检,以便对肝脏炎症病变的程度进一步做充分评估,希冀及早甄别中-重度肝组织病理改变患者,及时采取有效的抗 HBV 治疗手段,以增强对后续的抗痨药物肝毒性的抵御能力,减少因肝功能异常对抗痨进程的影响。

本组纳入的病例均为 ALT 轻度升高者,由表 2、表 3 可见,AST 和 TBil 随着肝脏炎症程度加重而升高,呈正相关,尤其是 G4 组,AST 和 TBil 均异常,运用 OLM 对各临床指标的关联分析亦显示,AST 水平与 S 呈正相关。此可能与 AST 多数存在于肝细胞核,而 TBil 水平反映肝脏内活性葡萄糖醛酸的结合与代谢能力,肝脏慢性炎症引起的纤维增生体现在血清生化学方面两者较 ALT 敏感,对 CHB 合并 PTB 患者的临床意义有待进一步大样本研究。而 CHE 则随着肝脏炎症程度的加重而降低,呈负相关。肝细胞作为 CHE 合成的唯一器官,受损时的炎症反应和纤维结缔组织增生,均可导致其合成减少和活性降低,因此可作为反映肝细胞合成及代谢功能的另一个敏感而特异的指标,亦是肝细胞严重受损后唯一下降的酶,其水平不受输血和血浆蛋白的影响,临床常用以判断肝病轻重程度的指标^[16]。本课题组既往的研究^[13]显示 CHB 合并 PTB 患者的 CHE 水平明显低于单纯 CHB 患者,因此针对 ALT 轻度升高的 CHB 合并 PTB 患者,临床如结合 AST、TB 及 CHE 水平间接评价患者的肝脏病理损害情况,似乎更为客观方便。

CHB 及 PTB 的发生、发展、演变均与机体的免疫功能密切相关,尤其是细胞免疫。CHB 患者主要

表现为 CD8⁺T 淋巴细胞水平升高,而 CD4⁺T 淋巴细胞水平下降;在抗 MTB 过程中 CD4⁺T 淋巴细胞是主要的效应细胞^[17],PTB 患者 CD4⁺T 淋巴细胞长期受抑,导致结核活动^[18]。有研究显示 CHB 患者 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞的表达随着肝脏炎症程度加重而增强^[19],本科之前的研究显示^[20],在 HBeAg 阳性和阴性 CHB 患者中,炎症程度到达 G3-G4 者肝组织中 CD8⁺T 淋巴细胞的表达均比 G1 组明显增加。CD20⁺表达于除浆细胞外的发育分化各阶段的 B 淋巴细胞的表面,B 淋巴细胞作为免疫效应细胞直接参与免疫应答,介导体液免疫,同时作为特异性的抗原递呈细胞选择性地捕获抗原并递呈给 T 淋巴细胞,协调和调节 T 淋巴细胞免疫应答。CD57⁺主要标记淋巴组织中的 NK 细胞,参与 NK 活化后的杀伤作用。郭芳等^[21]对 58 例 CHB 患者进行的研究发现,随着炎症程度加重,肝组织内 CD20⁺B 淋巴细胞及 CD57⁺NK 淋巴细胞数量均呈上升趋势。本课题组之前的研究则显示肝组织内 CD20⁺B 随着肝组织炎症程度加重而升高,而与 CD57⁺NK 淋巴细胞无相关关系^[20]。既往的研究已显示 HBV 和 MTB 的双重作用可使肝组织 CD4⁺T 淋巴细胞、CD20⁺B 淋巴细胞数量减少,而 CD8⁺T 淋巴细胞却增加^[15]。而本组研究结果表 4、表 5 显示,随着肝脏炎症程度(G)和纤维化程度(S)的升高,肝组织内 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞,CD20⁺B 淋巴细胞,CD57⁺NK 细胞均升高,通过 OLM 对病理分级与免疫指标的关联进行分析显示,CD8 与 G 程度有关,CD20 与 S 程度有关。是否为 HBV 和 MTB 两种病原体的联合作用致使肝脏炎症加重,因而出现肝功能异常,有待今后进一步探讨。

综上所述,对 CHB 合并 PTB 血清 HBVDNA 升高的患者,运用肝活检或肝脏硬度测定等微创/无创方法进一步评价肝脏炎症与纤维化程度十分必要。合并感染患者即使 ALT 等血清学指标改变不明显,多数亦有抗 HBV 的潜在治疗价值,临床宜予充分警戒。为避免后续抗痨治疗导致的肝毒性加剧,先期的 HBV 控制十分必要。目前国内外的《慢性乙型肝炎防治指南》对此情况尚未引起关注。

参 考 文 献

[1] Yu R, Fan R, Hou J. Chronic hepatitis B virus infection: epidemiology, prevention, and treatment in China[J]. Front Med, 2014, 8(2): 135-144.

[2] Wang WB, Zhang H, Petzold M, et al. Cost-effectiveness of the Health X Project for tuberculosis control in China[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18(8): 939-945.

[3] Karalian MA. The influence of chronic viral infections on tuberculosis[J]. Georgian Med News, 2009(168): 63-67.

[4] 胡金华,程书权,唐振祥,等. 不同基因型 HBV 感染的慢性乙型肝炎患者临床与病理改变研究[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(4): 355-359.

[5] Liu YM, Cheng YJ, Li YL, et al. Antituberculosis treatment and hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis[J]. Lung, 2014, 192(1): 205-210.

[6] Saitou Y, Hatazi O, Aonuma H, et al. Pulmonary tuberculoma in a patient with chronic hepatitis C: a clinical pitfall in the treatment strategy[J]. Intern Med, 2014, 53(15): 1669-1674.

[7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治方案(2000 年西安会议修订)[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.

[8] 张培元. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.

[9] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年最新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 941-1960.

[10] Diktas H, Karacaer Z, Öztürk II, et al. Comparison of relationship between histopathological, serological and biochemical parameters in patients with chronic hepatitis B infection[J]. Postgrad Med J, 2016, 92(1094): 693-696.

[11] Lu H, Geng da Y, Shen F, et al. Optimization of adefovir therapy in chronic hepatitis B according to baseline predictors and on-treatment HBV DNA: a 5-year prospective study[J]. Virol J, 2011, 8: 444.

[12] 伍林柏,唐振祥,程书权. 300 例快速肝穿活检术并发症临床分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(10): 1081-1083.

[13] 刘平香,程书权,黄成军,等. 慢性乙型肝炎合并肺结核患者的肝组织病理学分析[J]. 中华传染病杂志, 2016, 36(2): 84-87.

[14] 刘平香,程书权. 慢性乙型肝炎合并肺结核的若干研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 986-991.

[15] 程书权. 应重视乙型肝炎合并肺结核的临床诊断与治疗[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(18): 2785-2798.

[16] 胥 栋. 血清前白蛋白、胆碱酯酶和总胆汁酸指标在乙肝进展及原发性肝癌诊断及预后中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(12): 2043-2045.

[17] 易 丹,程书权. 慢性乙型肝炎患者肝组织 TOLL 样受体 3、4 的表达及其临床意义[J]. 华夏医学, 2015, 28(5): 171-174.

[18] 张慧洁,陈兰举,陈名武. T 淋巴细胞亚群在结核感染免疫反应中的作用[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(19): 68-69.

[19] 尹燕耀,肖影群,宋高峰. 慢性乙型肝炎患者肝组织内 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞的表达特点[J]. 临床荟萃, 2010, 25(6): 512-513.

[20] 冼永超,程书权,倪 辉,等. 不同 HBeAg 状态下慢性乙型肝炎患者肝组织内 CD4⁺、CD8⁺、CD20⁺、CD57⁺T 淋巴细胞的表达分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 546-550.

[21] 郭 芳,罗殿中,陈 罡,等. 慢性乙型肝炎肝组织中淋巴细胞数量的变化及意义[J]. 山东医药, 2008, 48(16): 10-12.

(责任编辑:方 济)