

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.21.016

乙型肝炎合并肺结核患者肝组织炎症活动度、纤维化程度与血清生化指标变化的关系

张 光¹, 单前进²

1. 西北政法大学门诊部, 陕西西安 710122; 2. 陕西航天医院放射科, 陕西西安 710025

摘 要:目的 探讨乙型肝炎(乙肝)合并肺结核患者肝组织炎症活动度、纤维化程度与血清生化指标变化的关系。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 134 例乙肝合并肺结核患者作为研究对象, 并对其行肝组织穿刺检查和血清生化指标检查; 比较所有研究对象肝组织炎症活动度、纤维化程度与血清生化指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、前清蛋白(PA)、凝血酶原时间(PT)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、胆碱酯酶(CHE)的关系。**结果** 134 例患者中, 轻度炎症患者 83 例(61.94%), 中度炎症 40 例(29.85%), 重度炎症 11 例(8.21%); 轻度纤维化患者 87 例(64.92%), 中度纤维化 36 例(26.87%), 重度纤维化 11 例(8.21%)。肝组织炎症活动度与 AST、PT、ALP 及 TBil 呈正相关($r=0.29, 0.19, 0.32, 0.26, P<0.05$), 与 PA、CHE 呈负相关($r=-0.25, -0.31, P<0.05$)。肝组织纤维化程度与 AST、PT、ALP 及 TBil 呈正相关($r=0.28, 0.18, 0.31, 0.25, P<0.05$), 与 CHE 呈负相关($r=-0.33, P<0.05$)。**结论** AST、PT、ALP、CHE 等血清生化指标能在一定程度上反映肝组织炎症活动度、纤维化程度, 并且 PA 与肝组织炎症活动度关系密切。

关键词: 乙型肝炎; 肺结核; 炎症; 肝纤维化; 生化指标

中图分类号: R512.6+2; R521

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)21-3127-04

Relationship between liver tissue inflammatory activity and fibrosis degree with changes of serum biochemical indicators in patients with hepatitis B complicating pulmonary tuberculosis

ZHANG Guang¹, SHAN Qianjin²

1. Outpatient Department, Northwest University of Political Science and Law, Xi'an, Shaanxi 710122, China; 2. Department of Radiology, Shaanxi Aerospace Hospital, Xi'an, Shaanxi 710025, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the inflammation activity and fibrosis of liver tissue with the changes of serum biochemical indexes in the patients with hepatitis B complicating with pulmonary tuberculosis (TB). **Methods** One hundred and thirty-four cases of hepatitis B complicating pulmonary TB treated in the hospital from January 2016 to December 2018 were selected as the research subjects, and liver biopsy and serum biochemical indexes detection were performed. The relationships between the degree of inflammation activity and fibrosis degree of liver tissue with serum biochemical indexes such as ALT, AST, PA, PT, ALP, GGT, ALB, TBil and CHE were compared in all research subjects. **Results** Among 134 cases, 83 cases (61.94%) had mild inflammation, 40 cases (29.85%) had moderate inflammation and 11 cases (8.21%) had severe inflammation; 87 cases (64.92%) had mild fibrosis, 36 cases (26.87%) had moderate fibrosis and 11 cases (8.21%) had severe fibrosis. The liver tissue inflammatory activity had the significantly positive correlation with AST, PT, ALP and TBil ($r=0.29, 0.19, 0.32, 0.26, P<0.05$); and had the significantly negative correlation with PA and CHE ($r=-0.25, -0.31, P<0.05$). The liver fibrosis degree had the significantly positive correlation with AST, PT, ALP and TBil ($r=0.28, 0.18, 0.31, 0.25, P<0.05$); and had the significantly negative correlation with CHE ($r=-0.33, P<0.05$). **Conclusion** Serum biochemical indicators such as AST, PT, ALP and CHE can reflect the inflammation activity and fibrosis of liver tissue to a certain extent, moreover PA closely related to the activity of liver tissue inflammation in liver tissue.

Key words: hepatitis B; pulmonary tuberculosis; inflammation; liver fibrosis; biochemical indicators

乙型肝炎(乙肝)和肺结核都是临床常见疾病,并且均有发病率高、发病缓慢、清除困难、复发率高等特点。乙肝主要是机体感染乙肝病毒引起的,临床常表现为乏力、发热、恶心、多梦、腹胀、肝区疼痛等症状^[1]。肺结核主要是机体感染结核分枝杆菌引起的,临床常表现为盗汗、乏力、纳差、消瘦、咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、呼吸困难等症状^[2]。当患者被乙肝病毒和结核分枝杆菌合并感染后,机体生理状况更加复杂,而常用的抗结核有效药物大多对肝脏具有较大的损害性,并且临床评估肝组织病理学的重要指标——炎症活动度和纤维化程度需通过肝穿刺组织病理学检查获得,可因肝穿刺属于创伤检查,并发症发生风险较高^[3]。因此,采用无创血清生化指标检测对提高诊断简便性、减少患者机体损伤具有重要作用。基于此,本研究选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月陕西航天医院收治的 134 例乙肝合并肺结核患者作为研究对象,旨在探讨能有效反映肝组织炎症活动度、纤维化程度的血清生化指标,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医学伦理委员会批准,选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月陕西航天医院收治的 134 例乙肝合并肺结核患者作为研究对象,其中男 89 例,女 45 例;年龄 20~65 岁,平均(47.54±13.67)岁;BMI(25.02±2.36)kg/m²;HBeAg 阳性 78 例,阴性 56 例。纳入标准:(1)临床资料完整;(2)乙肝诊断符合《慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版)》^[4]中的相关标准,并经病理学检查证实;(3)肺结核符合《WS288-2017 肺结核诊断》^[5]中的相关标准,并经病理学或影像学检查证实;(4)均为首次发病,且既往未进行抗乙肝病毒和抗结核杆菌治疗;(5)住院时间>3 d;(6)进行肝组织活检者;(7)患者知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并有严重心、脾、肾等重要脏器疾病者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)近期感染甲肝病毒、丙肝病毒等其他病毒者;(4)存在严重心理或精神疾病者。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 (1)肝组织标本获取:所有患者左侧卧位进行局部麻醉,采用 B 超引导,避开肝脏中主要血管和胆管,快速穿刺取少量肝组织病理标本。(2)血清标本获取:所有患者入院后第 2 天抽取清晨空腹静脉血 15~20 mL,3 000 r/min 离心 20 min,分离出血清后-80 ℃保存等待检测。

1.2.2 观察指标 (1)肝组织病理学。病理标本常规制片后,行 HE 染色、胶原纤维染色及网织纤维染色,并由 2 名从业 5 年以上的病理科技师参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》对肝组织炎症活动度及纤维化程度进行评价。炎症活动度、纤维程度分期标准:①G_{0~2}(轻度炎症)、S_{0~2}(轻度肝纤维化)期时,肝细胞变性,出现点、灶状坏死或凋亡小体;汇管区可伴有炎症细胞浸润,扩大,局部碎屑坏死;小叶结构完整。②G₃(中度炎症)、S₃(中度肝纤维化)时,汇管区炎症明显,伴中度碎屑坏死;小叶内融合坏死或伴少数桥接坏死;纤维间隔出现,小叶结构小部分丧失。③G₄(重度炎症)、S₄(重度肝纤维化)时,汇管区严重炎症,可伴重度碎屑坏死;桥接坏死累及多数小叶;大量纤维间隔,小叶结构大部分丧失,或形成早期肝硬化。(2)生化指标检测。采用 PUZS-300 全自动生化分析仪(北京普朗医疗)对血清指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、前清蛋白(PA)、凝血酶原时间(PT)、碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、清蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、胆碱酯酶(CHE)进行检测。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 处理数据,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,等级资料采用 Spearman 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理学检查结果 134 例患者中,轻度炎症患者 83 例(61.94%),中度炎症 40 例(29.85%),重度炎症 11 例(8.21%);轻度纤维化患者 87 例(64.92%),中度纤维化 36 例(26.87%),重度纤维化 11 例(8.21%)。见表 1。

表 1 肝组织炎症活动度及纤维化程度分级结果[n(%)]

纤维化程度	炎症活动度					合计
	G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	
S ₀	0(0.00)	5(3.73)	3(2.24)	0(0.00)	0(0.00)	8(5.97)
S ₁	0(0.00)	27(20.15)	25(18.65)	0(0.00)	0(0.00)	52(38.80)
S ₂	0(0.00)	3(2.24)	16(11.94)	8(5.97)	0(0.00)	27(20.15)
S ₃	0(0.00)	0(0.00)	4(2.99)	29(21.64)	3(2.24)	36(26.87)
S ₄	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(2.24)	8(5.97)	11(8.21)
合计	0(0.00)	35(26.12)	48(35.82)	40(29.85)	11(8.21)	134(100.00)

表 2 肝组织炎症活动度与血清生化指标的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	PA(g/L)	PT(s)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	ALB(g/L)	TBil(μmol/L)	CHE(mU/L)
G ₀	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/
G ₁	35	62.21±12.11	45.22±7.18	0.19±0.03	11.66±1.94	83.54±16.11	89.39±14.85	38.55±6.12	12.51±3.81	8.06±2.31
G ₂	48	61.02±11.38	49.36±7.25	0.16±0.04	12.42±1.57	94.84±17.58	93.92±13.47	39.91±7.65	14.86±3.66	7.22±2.18
G ₃	40	59.32±9.65	52.71±8.12	0.15±0.03	13.74±1.87	119.92±19.47	97.54±16.11	42.01±8.55	16.77±4.47	6.47±2.09
G ₄	11	54.69±11.63	64.73±9.21	0.13±0.02	14.23±1.32	136.21±20.57	94.65±11.87	41.22±7.58	18.22±5.66	5.08±2.15
<i>r</i>		0.08	0.29	−0.25	0.19	0.32	−0.06	0.08	0.26	−0.31
<i>P</i>		0.231	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.123	0.246	<0.01	0.011

注:/表示无数据

表 3 肝组织纤维化程度与血清生化指标的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	ALT(U/L)	AST(U/L)	PA(g/L)	PT(s)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	ALB(g/L)	TBil(μmol/L)	CHE(mU/L)
S ₀	8	63.17±12.52	44.19±6.33	0.23±0.04	11.17±1.52	83.17±16.52	88.19±11.33	38.23±5.97	12.04±2.76	8.34±2.76
S ₁	42	62.31±11.94	45.24±7.22	0.19±0.05	11.72±1.95	84.64±16.21	90.41±14.92	38.57±6.12	12.51±3.85	7.53±2.14
S ₂	27	60.42±11.59	49.44±7.35	0.17±0.04	12.44±1.63	94.90±17.62	93.93±13.56	39.96±7.69	14.93±3.68	6.38±1.94
S ₃	33	59.74±10.87	52.74±8.13	0.16±0.05	13.79±1.87	119.99±19.51	98.61±16.14	43.05±8.64	16.77±4.52	5.23±1.29
S ₄	11	55.23±9.44	64.75±9.28	0.12±0.03	14.23±1.33	138.28±20.66	96.73±12.62	42.24±7.25	18.30±5.66	5.04±1.25
<i>r</i>		0.09	0.28	−0.26	0.18	0.31	−0.07	0.09	0.25	−0.33
<i>P</i>		0.895	0.001	0.207	<0.001	<0.001	0.157	0.117	<0.001	0.013

2.2 肝组织炎症活动度与血清生化指标的关系 肝组织炎症活动度与 AST、PT、ALP 及 TBil 呈显著正相关($P<0.05$);与 PA、CHE 呈负相关($P<0.05$);与 ALT、GGT、ALB 无相关性($P>0.05$)。见表 2。

2.3 肝组织纤维化程度与血清生化指标的关系 肝组织纤维化程度与 AST、PT、ALP 及 TBil 呈正相关($P<0.05$);与 CHE 呈负相关($P<0.05$);与 ALT、PA、GGT、ALB 无相关性($P>0.05$)。见表 3。

3 讨 论

我国是乙肝和结核高发地区,乙肝合并肺结核在临床也较为常见^[6]。然而,常用的抗肺结核药物对于肝脏的损害具有不断增多的趋势,致使肺结核治疗陷入左右为难的境地:如继续治疗,易加重肝脏损害,如停止治疗又易使其恶化^[7-8]。因此,临床应监测药物对肝脏的损害,及时调整治疗方案,以减少药物对肝脏造成不可逆的损害。目前,肝组织炎症活动度和纤维化程度是评价肝脏损害的重要标准,并且,肝组织炎症活动度在反映治疗情况、评估药物疗效等方面具有重要意义,一般认为肝组织炎症活动度在 G₂ 期及以上就应该进行抗病毒治疗;而纤维化程度是肝脏在慢性损伤修复过程中纤维沉积与降解动态失衡的结果^[9-10]。因此,肝组织炎症活动度、纤维化程度越高,则表明乙肝病情越严重。肝穿刺是目前比较好的肝脏检查手段,也是检查肝组织炎症活动度和纤维化程度的方法,其准确率在 80% 以上,不但可以直接了解组织的病理变化,判断病情,还可以指导治疗、评估预后;然而,肝穿刺对患者机体的创伤性很大,很多患者

不易接受,在临床上也不是常规检查项目^[11]。因此,寻找能有效表现肝组织炎症活动度、纤维化程度的血清生化指标意义重大。

肝脏炎症和纤维化是肝炎的主要病理改变。肝脏是机体许多重要因子合成和转化的重要器官,PA 和大部分凝血因子可在肝脏合成,而 PT 可随着凝血因子水平的升高而降低,因此 PA、PT 与有功能的肝细胞的数量密切相关,当肝脏炎症加深,会导致肝细胞受到的炎性损害加重,出现坏死现象,从而造成机体 PA、PT 水平随之变化。并且,当肝脏发生损害时,肝脏自发进行再生修复,而在创伤一愈合的过程中,大量胶原等细胞外基质在肝脏门管区及窦周间隙过度沉积,造成肝窦毛细血管化,如进一步发展,纤维组织逐渐向肝细胞延伸,使肝细胞失活,部分患者可发展为肝硬化,乃至肝癌。所以,张巍等^[12]研究表明,乙肝患者血清 PA 水平随着肝脏炎症活动度和纤维化程度的升高而减少;因而本研究中,肝组织炎症活动度与 PA 呈显著负相关。PT 是反映凝血功能的指标,随着纤维化向肝小叶的延伸,肝小叶结构遭到破坏,凝血因子分泌减少,PT 延长。AST 主要分布在心肌,其次是肝脏,一般情况下,血清中 AST 水平较低,当肝细胞受到损伤时,细胞膜通透性增加,细胞质中的 AST 释放到血液中,导致血清中 AST 水平上升。ALP 是广泛分布于人体组织的一种酶,并经肝脏向胆外排出,肝脏组织发生炎症和纤维化等病理变化时其排出受阻,导致机体 ALP 水平上升。肝脏对胆红素的代谢起着重要作用,而 TBil 是直接胆红素和间接

胆红素的总和,因此当肝脏发生病理变化时,胆红素代谢受阻,导致机体内 TBil 聚积。而吕文静^[13]通过对 254 例乙肝患者进行研究也证实,TP、AST、ALT、TBil 等水平随着炎症活动度和纤维化等病理程度的加深而上升。这与本研究结果中肝组织炎症活动度、纤维化程度与 AST、PT、ALP 及 TBil 呈正相关结果保持一致。CHE 是一种特异性较高的酶,由肝脏合成,当肝细胞受损害时,血清 CHE 含量偏低。林涛^[14]研究发现,血清 CHE 可较明确反映肺结核合并乙肝患者抗结核治疗中肝脏炎症活动度及纤维化等病理损伤,并随着病理程度的加重而减少;因此,本研究中,CHE 随着炎症活动度及纤维化程度的加深而降低。此外,甘昭平等^[15]通过对乙肝患者肝组织炎症活动度和纤维化程度进行研究发现,乙肝合并肺结核患者血清生化指标 AST、ALP、TBil、CHE 与肝组织炎症活动度、纤维化程度关系密切。所以,以上研究说明,肝组织炎症活动度、组织纤维化程度与 AST、PT、ALP 及 TBil 呈显著正相关,与 CHE 呈显著负相关,且肝组织炎症活动度与 PA 也呈显著负相关。然而,值得注意的是,本研究只能表明 AST、PT、ALP、CHE 等血清生化指标与肝组织炎症活动度、纤维化程度相关,而炎症活动度与纤维化程度哪一种指标更严重,还需后续研究。

综上所述,乙肝合并肺结核患者 PA 只与肝组织炎症活动度相关,而 AST、PT、ALP、TBil、CHE 与肝组织炎症活动度、纤维化程度均相关,且能在一定程度上反映肝组织的炎症活动度、纤维化程度。

参考文献

- [1] EIKENBERRY S, HEWS S, NAGY J D, et al. The dynamics of a delay model of hepatitis B virus infection with logistic hepatocyte growth[J]. Math Biosci Eng, 2017, 6 (2):283-299.
- [2] ALKER N F, STEK C, WASSERMAN S, et al. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2018, 13(6):512-521.
- [3] 郑玉兰, 刘华. 两种抗结核治疗方案对慢性乙肝合并肺结核患者肝功能的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44 (7):63-65.
- [4] 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎诊断标准(2015 年版)[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6):384.
- [5] 高孟秋.《WS288-2017 肺结核诊断》新标准中关于临床诊断患者判定的解析[J]. 中国防痨杂志, 2018, 40(3):243-246.
- [6] 张莹, 裘愉东. 乙型肝炎合并肺结核患者 2HRZE/4HR 联合拉米夫定治疗的临床研究[J]. 中国医师杂志, 2018, 20 (4):607.
- [7] 凌云涛, 陶臻. 抗结核药物对肺结核并乙肝病毒感染患者肝损害的影响[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(3):119-121.
- [8] 童维佳, 王洁, 陆磊, 等. 个体化抗结核治疗对肺结核合并慢性 HBV 感染患者肝功能的影响[J]. 广西医学, 2018, 40(3):266-268.
- [9] HABET K, CHAN H L, PETTA S, et al. The MBOAT7 variant rs641738 increases inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2017, 65 (6):1840-1850.
- [10] 李鹏, 张振国. 磁共振弥散加权成像对慢性乙型肝炎肝纤维化程度和炎症活动程度的判断价值分析[J]. 肝胆外科杂志, 2017, 25(4):31-34.
- [11] HAGSTRÖM H, NASR P, EKSTEDT M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD [J]. J Hepatol, 2017, 67(6):1265-1273.
- [12] 张巍, 崔中峰. 血清前白蛋白检测在治疗继发性肺结核合并乙型肝炎患者药物性肝损伤的诊断价值研究[J]. 肝脏, 2017, 22(5):444-447.
- [13] 吕文静. 254 例乙肝患者血清甘胆酸与其他肝功能指标对比分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(2):286-287.
- [14] 林涛. 血清胆碱酯酶临床评估 HBV 感染合并肺结核患者抗结核治疗致肝损伤价值[J]. 河北医学, 2018, 24(1):6-10.
- [15] 甘昭平, 张燕, 杨跃青. 乙肝合并肺结核患者血清生化指标与肝组织病理学的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(24):15-19.

(收稿日期:2019-03-21 修回日期:2019-08-09)