

病毒性肝炎纤维化病理学与血清学的相关性

姚春斓, 周元平, 顾琳, 卢建溪, 杨绍基

(中山医科大学附属第三医院传染病科, 广东 广州 510630)

摘要: 【目的】探讨病毒性肝炎纤维化的病理改变与血清学指标之间的关系。【方法】在彩色B超定位下穿刺取活体肝组织 299 例, 作苏木素-伊红(HE)、网织纤维(RT)染色, 显微镜下观察分级、分期。血清标本用放射免疫测定检测透明质酸(HA)、III型人前胶原(HPC III)、IV-型胶原(IV-C)。【结果】慢性肝炎轻度 97 例, 血清学纤维化指标升高不明显。慢性肝炎中度 126 例, 血清学纤维化指标均有不同程度升高, 慢性肝炎重度 29 例、肝硬化 47 例, 血清学纤维化指标均显著升高。299 例慢性病毒性肝炎病理的炎症活动度和纤维化分期与血清学纤维化程度有密切关系。【结论】慢性病毒性肝炎纤维化的病理改变和血清学的变化随临床病情的变化而改变。肝组织活检结合血清学指标的检测在临床上具有较高的诊断价值。

关键词: 肝炎, 病毒性, 人/病理学; 肝炎, 病毒性, 人/免疫学; 肝硬化/病理学; 肝硬化/免疫学

中图分类号: R512.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-257X(2001)01-0035-03

Correlation of Pathology and Serology of Fibrosis in Patients with Viral Hepatitis

YAO Chun-lan, ZHOU Yuan-ping, GU Ling, LU Jian-xi, YANG Shao-ji

(Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital,

Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】To study the relationship of pathologic changes and serologic markers of fibrosis in patients with viral hepatitis. 【Methods】Liver specimens were obtained by percutaneous needle biopsy under color Doppler ultrasound guidance in 299 patients with viral hepatitis. The specimens were stained by hematoxylin and eosin (HE), Gordon and Sweet's reticulum methods (RT), in order to determine the degree and the stage of pathologic changes with microscopy. Hyaluronic acid(HA), collagen type IV(IV-C) and human procollagen type III(HPC III) as serum fibrous markers were detected by radioimmunoassay. 【Results】The serum levels serologic markers were slightly increased in 97 patients with mild chronic hepatitis, moderately increased in 126 patients with moderate chronic hepatitis, and significantly increased in 29 severe cases and 47 subjects with cirrhosis. Both the grade of inflammatory activity and the stage of fibrosis were closely related to the levels of serum fibrous markers. 【Conclusion】Chronic viral hepatitis pathologic feature and levels of serum markers of fibrosis change along with clinical process of patients. The combination of liver biopsy and detection of serum markers of fibrosis might be highly valuable for the diagnosis.

Key words: hepatitis, viral, human/pathology; hepatitis, viral, human/immunology; liver cirrhosis/pathology; liver cirrhosis/immunology

目前国内外尚缺乏能明确判断肝内纤维化程度的血清学标准。因此近来肝穿活体组织的病理

诊断倍受重视。我们对本院临床收治的确诊为慢性病毒性肝炎病人进行肝脏组织病理分析及血清

收稿日期: 2000-07-03

基金项目: 广东省医学科研基金(A1999194)

作者简介: 姚春斓(1954-), 女, 广东广州人, 主管技师

学的纤维化程度相关性研究, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

299 例患者均于 1996 ~ 1999 年在中山医科大学附属第三医院传染病科接受肝活体组织检查的门诊及住院病人, 临床诊断为慢性乙型肝炎, 系连续非随机对象。所有患者在治疗前或治疗后 1 周内抽血进行血清纤维化指标检测。

1.2 血清纤维化指标

均采用放射免疫测定法检测。II型人前胶原(human precollagen type III HPC III), 试剂购自重庆市肿瘤研究所; 透明质酸(Hyaluronic acid, HA)、IV-型胶原(collagen type IV, IV-C)为上海海军医研所与上海第二军医大学长征医院联合生产的试剂, 以第二抗体作为分离剂测定血清中的含量。具体操作均按相关试剂的说明书进行。

1.3 病理学检查

所有病例均在美国产 Au 4 型彩色 B 型超声仪引导下, 由配套活检枪使用 16G 活检针进行快速肝穿刺术, 所取肝组织长度约为 1.5 ~ 2.0 cm, 用 1.33 mol/L 多聚甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μ m 连续切片, 常规 HE 染色和 Gordon-Sweet 网织纤维(

reticulum, RT)染色。炎症活动根据 1995 年修订的全国病毒性肝炎防治方案的分级(炎症活动度)和分期(肝纤维化程度)标准以及病理诊断^[1]。由于同一级(期)的炎症(纤维化)病变也常存在一定程度的差异, 我们在级(期)划分的严格标准下, 结果由专一病理医师进行观察分析, 以保证病理诊断的准确性及一致性。

1.4 统计学处理

实验数据采用统计学软件 SPSS 7.0 for windows 98 进行方差分析(ANOVA)。

2 结果

按 95 方案^[1] 299 例患者的病理诊断分别为轻度、中度及重度慢性肝炎和肝硬化 4 种类型。各类型与血清纤维化指标的关系, 见表 1。炎症活动度与血清肝纤维化标志的关系, 见表 2。将 299 例的纤维化分期与血清学纤维化指标逐一进行比较, 见表 3。

2 讨论

肝纤维化是肝脏对各种不同病因所致慢性损伤的共有反应, 关于肝纤维化发生的机制, 现已逐

表 1 不同程度病理改变的病毒性肝炎患者血清纤维化指标

Table 1 Variation of serum fibrosis markers in patients with chronic viral hepatitis ($c/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)

Groups	n	HA	HPC III	IV-C
Mild	97	87.1 \pm 9.1	122.9 \pm 11.1	65.8 \pm 5.8
Moderate	126	221.5 \pm 30.2	198.6 \pm 21.2	122.8 \pm 17.7
Severe	20	335.4 \pm 60.2	189.8 \pm 25.1	155.5 \pm 24.6
Cirrhosis	47	311.6 \pm 51.3	224.5 \pm 19.4	146.3 \pm 20.2

Note: 1) Hyaluronic acid, HA; human precollagen type III, HPC III; collagen type IV, IV-C; 2) Mild form of chronic viral hepatitis compared with moderate form, $P < 0.001$; compared with severe form, $P < 0.004$; compared with cirrhosis, $P < 0.003$

表 2 病毒性肝炎患者组织学炎症活动度与血清肝纤维化标志的关系

Table 2 Relationship of histopathological inflammatory activity degree and serum markers of fibrosis in patients with chronic viral hepatitis ($c/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)

Degree	n	HA	HPC III	IV-C
G1	49	70.4 \pm 11.6	92.6 \pm 13.7	113.2 \pm 16.5
G2	117	142.5 \pm 20.43	151.3 \pm 15.3	120.1 \pm 17.2
G3	109	247.3 \pm 29.5	218.8 \pm 18.9	118.2 \pm 15.1
G4	24	404.1 \pm 82.2	157.8 \pm 35.1	125.3 \pm 16.8

Note: Degree G1 compared with degree G2, $P < 0.05$; compared with degree G3, $P < 0.01$; compared with degree G4, $P < 0.01$

表3 病毒性肝炎患者组织学纤维化程度与血清纤维化标志的关系

Table 3 Relationship of histopathological fibrous phase and serum markers of fibrosis in patients with chronic viral hepatitis

(c/μg·L⁻¹)

Phases	n	HA	HPC III	IV-C
S0	18	80.1±8.3	52.3±6.4	46.7±4.3
S1	71	79.8±8.8	99.1±8.8	69.3±7.6
S2	97	177.3±29.5	191.2±19.8	96.1±15.4
S3	68	233.7±51.1	240.8±36.4	146.3±33.9
S4	45	396.4±47.1	264.3±31.3	170.4±22.3

Note: Phases S0 compared with phases S1, $P < 0.05$; compared with phases S2, $P < 0.01$; compared with phases S3, $P < 0.001$; compared with phases S4, $P < 0.001$

渐明确^[2]。慢性肝炎的病理组织学分期标准^[4]为: S0: 无纤维化; S1: 汇管区扩大, 纤维化, 没有纤维隔; S2: 汇管区周围纤维化, 纤维隔形成, 小叶结构保留; S3: 纤维隔伴小叶结构紊乱, 没有肝硬变; S4: 早期肝硬变。血清中 HA 主要由肝窦内皮细胞摄取分解, 少量小分子由肾小球滤过。血清中 HA 升高主要是由于肝窦细胞摄取与降解 HA 的功能下降, 当肝纤维化或肝硬化时造成肝损害, 间接地影响内皮细胞功能所致^[3]; 血清中 HPC III 在肝细胞内合成后分泌至血清中, HPC III 升高直接反映肝纤维化的活动性; IV-C 是基膜网状结构的主要组成部分, 在肝细胞内合成后直接以前胶原形式参与细胞外间质的构成。血清 IV-C 被认为反映胶原的合成, 与纤维化程度呈正相关。LN 属结构性糖蛋白, 存在于基底膜的透明层中。与纤维化形成有重要关系, 是门脉高压发生的主要基础。

本研究表明, 慢性肝炎中度时血清纤维化指标开始升高, 以重度为最高。S1 期与 S0 期相比, 血清学指标已有显著性的差异, 从 S2 期起血清学纤维化指标明显增加, 与 S0 比较, 3 种指标均有显著性差异。随着肝组织纤维化程度加重, 血清纤维化指标的水平也逐渐升高并在 S4 处于最高水平。

虽然研究证明慢性肝炎的病理分期与血清纤维化水平呈正相关, 但有些病人肝组织分期诊断为肝硬化而血清学纤维化指标处于正常水平。这种情况可见于部分早期肝硬化病人, 但随着病程延长, 其血清纤维化指标即逐渐出现异常。本研究显示血清纤维化指标与肝内炎症活动度呈正相关, 提

示血清纤维化指标主要反应肝内纤维化形成的速度, 而不是程度。由于同一级(期)的炎症(纤维化)病变也常存在一定程度的差异, 加上主观判断因素影响, 以及临床取材受炎症部位的局限, 故肝组织的病理学检查未必能完全反映肝纤维化的程度。目前国内的血清学纤维化指标试剂以同位素标记试剂为主, 因为运输、存放致同位素衰变等因素的存在, 也影响着结果的判断。因此, 同时进行肝组织的病理学检查与血清纤维化指标的检测, 可较真实地反映出肝组织的纤维化程度^[4,5], 值得进一步研究。

参考文献:

- [1] 病毒性肝炎防治方案(试行)[J]. 中华传染病杂志, 1995, 13(4): 241.
- [2] Dioguardi N, Grizzi F, Bossi P, *et al.* Fractal and spectral dimension analysis of liver fibrosis in needle biopsy specimens[J]. *Anal Quant Cytol Histol*, 1999, 21(3): 262.
- [3] Preaux A M, Mallat A, Van-Nhieu J T, *et al.* Matrix metalloproteinase-2 activation in human hepatic fibrosis regulation by cell-matrix interactions[J]. *Hepatology*, 1999, 30(4): 944.
- [4] 汪国运, 蔡卫民, 王金泉, 等. 肝纤维化组织学量化诊断的实验研究[J]. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(4): 201.
- [5] 王泰岭, 刘 霏, 周元平, 等. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案[J]. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(4): 195.

(编辑 黄小延)