文章编号:1000-5404(2008)17-1665-03

论著

非酒精性脂肪性肝病的临床、病理与 CT 的关系

朱超慧,陈东风,艾正琳,史洪涛,杨 丽,钟西琳 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科,重庆 400042)

摘 要:**目的** 研究非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)的病理变化、临床特征与肝脏 CT 影像学改变的关系。**方法** 对 45 例患者的肝组织标本按脂肪变、炎症和纤维化程度分级、分期,并研究其与腰围、臀围、腰臀比、体质量指数、血清生化指标的关系,其中 16 例行肝脏 CT,分别测定肝脏及脾脏不同断面的平均 CT 值,并对肝组织脂肪变程度进行分析。**结果** 45 例患者按肝组织脂肪变分级:12 例为 F_0(设为对照组),19 例为 F_1,13 例为 F_2,1 例为 F_3;肝组织炎症活动度分级:9 例为 G_0,14 例为 G_1,17 例为 G_2,5 例为 G_3;肝组织纤维化分级:11 例为 S_0,9 例为 S_1,16 例为 S_2,5 例为 S_3。肝组织脂肪变程度与腰围($r=0.357$,$P=0.028$)、腰臀比($r=0.463$,$P=0.0016$)、总胆固醇(TC)($r=0.484$,$P=0.004$)呈显著正相关。其中 16 例病例行肝脏 CT 检查,肝组织脂肪变与肝脏 CT 值呈显著负相关($r=-0.592$,$P=0.016$),F_0、F_1、F_2各组之间肝脾比值无显著差异($P>0.05$)。**结论** 随着腰围、腰臀比、TC 的增高,NAFLD 患者肝组织脂肪变程度逐渐加重;转氨酶高低并不与肝组织脂肪变程度相平行;随着肝细胞脂肪变程度的加重,肝脏 CT 值逐渐减低,但肝脾比值不能准确反映脂肪肝程度的差异。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;病理;CT 检查
中图法分类号:R361;R575.5;R814.42 **文献标识码**:A

Relationships among pathological changes, clinical features and CT manifestation of nonalcoholic fatty liver disease

ZHU Chao-hui, CHEN Dong-feng, AI Zheng-lin, SHI Hong-tao, YANG Li, ZHONG Xi-lin (Department of Gastroenterology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To study the pathological changes, clinical features and CT manifestation of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** The relationships among histopathologic features of the liver, serum biochemical parameters and other clinical data of 45 NAFLD patients were studied. CT examinations were performed in 16 patients. **Results** According to liver fatty degeneration grading, 12 cases were classified to F_0, 19 cases to F_1, 13 cases to F_2 and 1 case to F_3. As to the grading of inflammatory activities, 9 cases were G_0, 14 G_1, 17 G_2 and 5 G_3. As to the grading of fibrosis, 11 cases were S_0, 9 S_1, 16 S_2 and 5 S_3. The hepatocyte steatosis was correlated to waistline ($r=0.357$, $P=0.028$), waist-to-hip ratio ($r=0.463$, $P=0.0016$), and total cholesterol ($r=0.484$, $P=0.004$). The levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) showed no significant difference among each grade of liver inflammatory activity. The grade of hepatic steatosis was negatively correlated with liver value of CT. The liver-to-spleen ratios were not significantly different among F_0, F_1 and F_2. **Conclusion** In NAFLD patients, with the increment of waistline, waist-to-hip ratio and TC, the steatosis gets worse. The levels of ALT and AST do not parallel with the hepatic steatosis. The degree of steatosis is negatively correlated with the liver value of CT, but the liver-to-spleen ratio does not reflect the grade of the liver degeneration.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease; pathology; CT

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)是指除酒精和其他明确的损肝因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征,包括单纯性脂肪肝以及由其演变的脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis,NASH)和肝硬化,现已成为发达国家和地区的第一大肝病。在我国随着人民生活水平的提高,NAFLD 发病率也不断攀高且起病渐趋低龄化,这使 NAFLD 成为肝病研究领域的重

作者简介:朱超慧,女,吉林省吉林市人,硕士研究生,主治医师,主要从事脂肪肝方面的研究。电话:(023)66309357,E-mail:chaohui1995@sohu.com
通信作者:陈东风,电话:(023)68757741,E-mail:chendf1981@126.com
收稿日期:2007-12-10;修回日期:2008-02-26

点[1]。本研究就NAFLD患者的组织病理学与临床指标及肝脏CT值的变化进行研究，为进一步了解该病临床特点、病变程度和预后提供信息。

1 资料与方法

1.1 临床病例的选取

入选条件 选取2007年1－5月，在本科住院的无明显原因右上腹不适并同意行肝脏穿刺的患者及在本院外科行择期手术，术前B超发现脂肪肝并同意术中取少量肝组织的患者共45例。其中男性18例，年龄为(45.3±14.9)岁；女性27例，年龄为(42.7±16.3)岁。排除条件 急性炎症、肿瘤、自身免疫性肝炎、病毒性肝炎及其他肝脏疾病；每周摄入乙醇量>140 g或近期有服药史者；年龄>70岁或<16岁者。所有患者均测量身高、体质量、腰围、臀围。

1.2 血液生化检查

晨起空腹从肘静脉抽血5 ml，4 000 r/min，离心5 min，常规检测血常规、肝肾功能、血脂、肝炎病毒标志物。

1.3 计算体质量指数(BMI)、腰臀比

根据公式 BMI(kg/m^2)＝体质量(kg)/身高^2(m^2)。BMI分级标准(WHO提出的亚洲人BMI标准)：BMI 18.5～22.9 kg/m^2为正常体质量，23.0～24.9 kg/m^2为超重，25.0～29.9 kg/m^2为Ⅰ度肥胖，>30 kg/m^2为Ⅱ度肥胖。腰臀比＝腰围(cm)/臀围(cm)

1.4 CT检查

采用完全随机分组方法随机选取其中的16例患者进行了CT检查。用GE lightspeed 64CT机，对肝脏作轴位平扫，扫描范围自肝顶至肝下极，层厚6.25 mm，层距6.25 mm。取4个平面(肝顶、肝门头侧、肝门尾侧和肝右叶下缘)测定CT值，每一个平面分别测定肝脏4个CT值(选取中间密度相对均匀的部位测CT值，避免周围组织的容积效应，并且避开血管)，脾脏2个CT值，测量肝、脾的感兴趣区(ROI)，大小范围为40～60 mm^2[2]。

1.5 肝组织标本处理

对内科患者的肝组织标本均行肝脏穿刺，对外科手术患者取约100 mg肝组织。组织用福尔马林溶液固定，常规石蜡切片，进行HE染色及Masson染色，按中华医学会肝脏病学分会制定的NAFLD诊疗指南(2006年2月)的组织病理学诊断对肝组织进行分级[3]。另外，将每张病理随机取3个中倍视野，计算每个视野的脂肪面积百分比。所有标本均由同一位病理科主治医师阅片，由同一位病理科主任医师审校。

1.6 统计学分析

用SPSS 10.0软件进行统计处理，临床血生化结果及肝、脾CT值的F_0、F_1、F_2组之间用单因素方差进行处理，相关关系用Spearman进行处理。

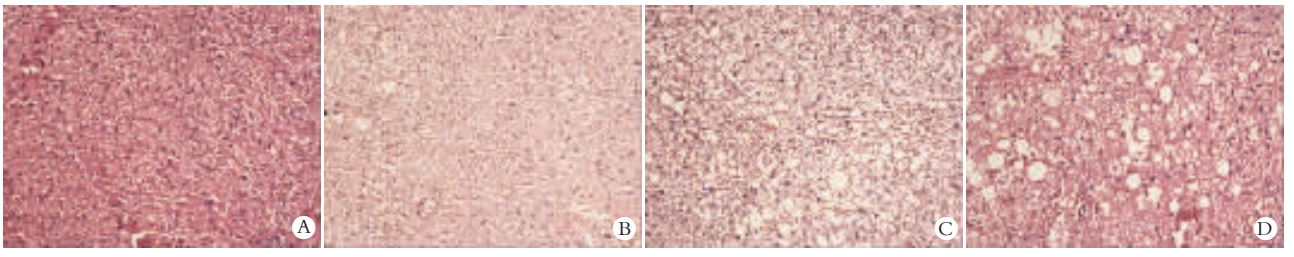
2 结果

2.1 肝组织病理学

2.1.1 肝组织脂肪变分级 45例患者中F_0为12例(26.67%，设为对照组)，F_1为19例(42.22%)，F_2为13例(28.89%)，F_3为1例(2.22%)，F_4的病例无。肝组织炎症活动度分级：G_0为9例(20.0%)，G_1为14例(31.11%)，G_2为17例(37.78%)，G_3为5例(11.11%)。肝组织纤维化分级：S_0为11例(33.33%)，S_1为9例(20%)，S_2为16例(35.56%)，S_3为5例(11.11%)。行CT检查的16例患者的肝脂肪变分级如下：4例为F_0，7例为F_1，4例为F_2，1例为F_3。

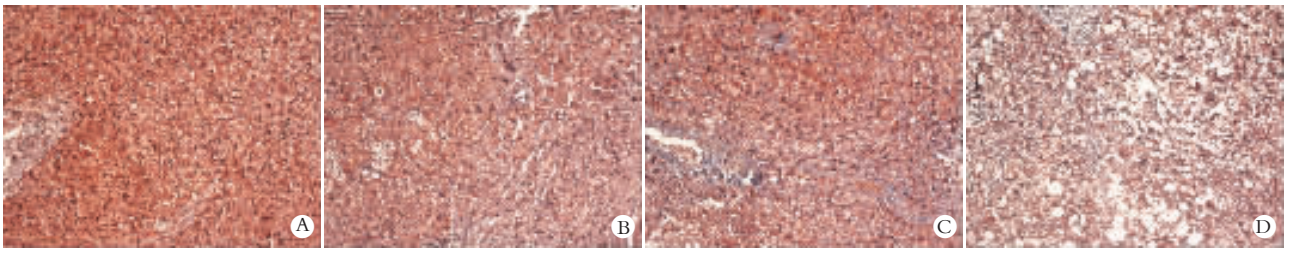
2.1.2 肝组织病理切片观察 肝组织经HE染色于光镜下可见腺泡3带肝细胞呈大泡性肝细胞脂肪变性或大小泡混合性脂肪变，伴气球样变；多数切片可见腺泡3带肝细胞有气球样变(图1)。

肝组织经Masson染色，显示肝纤维化程度多较轻微，可见腺泡3带局灶性纤维化(图2B、C)，仅1例脂肪变达F_3级的患者纤维化重达S_3(图2 D)，可见汇管区周围广泛纤维化，并扩展到门管区。



A：F_0组；B：F_1组；C：F_2组；D：F_3组

图1 脂肪肝患者肝脏病理组织脂肪变分级切片 (HE×200)



A：S_0组；B：S_1组；C：S_2组；D：S_3组

图2 脂肪肝患者肝脏组织纤维化分级切片 (Masson×200)

表 1　不同程度脂肪肝患者的临床指标比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	腰围（cm）	臀围（cm）	腰臀比	BMI（kg/m^2）	ALT（U/L）	AST（U/L）	PLT（$\times 10^9$）	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）
F_0组	12	80.94 ± 9.89	89.67 ± 7.69	0.879 ± 0.053	22.97 ± 3.14	49.37 ± 68.43	43.79 ± 59.97	149.85 ± 56.86	4.15 ± 0.97	0.94 ± 0.35
F_1组	19	88.54 ± 7.34[a]	94.53 ± 5.92	0.925 ± 0.048[a]	24.23 ± 4.02	48.96 ± 59.47	32.56 ± 27.86	157.85 ± 86.84	5.37 ± 0.95[a]	1.79 ± 1.34
F_2组	14	89.85 ± 6.34[ab]	93.83 ± 4.31[a]	0.937 ± 0.032[ab]	25.32 ± 2.32	79.56 ± 146.04	67.87 ± 98.85	145.48 ± 47.76	5.62 ± 1.21[ab]	1.97 ± 1.24

a：$P < 0.05$，与 F_0 组比较；b：$P < 0.05$，与 F_1 组比较

2.2　不同程度脂肪肝患者的临床指标比较

所有患者临床资料见表 1（F_3 仅有 1 例，故并入 F_2 组中）。肝细胞脂肪变程度与腰围（$r = 0.357$，$P = 0.028$）、腰臀比（$r = 0.463$，$P = 0.0016$）、总胆固醇（TC）（$r = 0.484$，$P = 0.004$）呈显著正相关。按不同的脂肪变程度分组后 ALT、AST 在各组间无统计学差异（$P > 0.05$）。臀围在 F_0 与 F_2 组之间相差有统计学意义（$P < 0.05$）。而 BMI 及血小板计数（PLT）在 F_0、F_1、F_2 3 组之间无统计学差异（$P > 0.05$）。

2.3　CT 扫描

根据肝组织标本结果，将 F_0 组作为对照组，F_1 组为轻度脂肪肝组，F_2 组为中度脂肪肝组（F_3 仅有 1 例，故并入 F_2 组中），所有患者的肝脏、脾脏 CT 值见表 2。肝细胞脂肪变与肝脏 CT 值呈显著负相关（$r = -0.592$，$P = 0.016$）。F_0、F_1 组之间肝脾比值统计学上无显著差异（$P > 0.05$）。F_0、F_2 组之间肝脾比值相差显著（$P < 0.05$）。F_0 组和 F_1 组患者的肝脾 CT 值相近（$P > 0.05$），F_2 组肝脏 CT 值明显低于脾脏 CT 值（$P < 0.05$）。

表 2　各组脂肪肝患者的肝、脾 CT 值的比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	肝脏	脾脏	肝/脾
F_0组	4	64.35 ± 5.03	58.76 ± 2.44	1.085 ± 0.083
F_1组	7	50.31 ± 7.90[a]	55.79 ± 4.35	0.932 ± 0.124
F_2组	5	20.23 ± 9.82[a b]	54.87 ± 4.50	0.384 ± 0.125[a]

a：$P < 0.05$，与 F_0 组比较；b：$P < 0.05$，与 F_1 组比较

3　讨论

自 1980 年和 1986 年 Ludwig 和 Schaffner 等[4] 相继提出 NASH 和 NAFLD 的概念以来，其作为独立疾病或临床疾病综合征逐渐受到关注，但当时的观点认为其病程发展慢、预后好。20 世纪 80 年代，随着 B 超和 CT 检查的普及，脂肪肝作为一种影像学发现逐渐引起医学界的关注。时至今日，NAFLD 已经成为西欧、美国、澳大利亚、日本的第一大慢性肝病及肝功能异常的首要原因。因此，NAFLD 患者临床特点、CT 表现与病理学改变之间的相关性受到了广大临床医师的关注。

脂肪肝根据病程长短可分为急性和慢性，后者在病理学上呈现为大泡性脂肪变或以大泡性为主的混合性脂肪肝[5]。本研究 NAFLD 患者肝组织病理学结果显示，肝细胞脂肪变多数为大泡性和大小泡混合性肝细胞脂肪变，故提示本研究 NAFLD 患者为慢性脂肪肝。

目前临床上常认为脂肪变越重转氨酶水平越高。而本研究表明不同程度肝脂肪变各组之间，转氨酶水平相差不显著。F_0 和 F_1 两组的 ALT 值相近，而 F_2 组的 ALT 值较前两组明显升高。F_1 组的 AST 值略低于 F_0 组，而 F_2 组 AST 值则明显增高。根据以上趋势考虑其机制可能为：轻度脂肪肝时，肝脏虽有病变，但其代偿功能较好，转氨酶水平尚可维持正常。达到中度脂肪肝时，肝脏受损，细胞膜通透性增大，转氨酶水平迅速增高。而重度脂肪肝其转氨酶水平是进一步增高还是对损伤耐受保持正常，尚有待大样本量试验考证。

我们的研究还发现腰围、腰臀比、TC 增高的患者其 NAFLD 发病率明显增高，提示腹型肥胖及高脂血症为 NAFLD 发病的高危因素。而 BMI 在 F_0、F_1、F_2 3 组患者中无明显差别，即正常体质量的患者也可能发生 NAFLD。有些患者的体质量正常但腰围增粗，表现为单纯的腹型肥胖，这种腹型肥胖与 NAFLD 发病关系密切。我们的结果与国内外大量流行病学研究结果一致，即 NAFLD 与腹型肥胖、血脂异常、糖耐量异常和糖尿病、高血压密切相关，尤其与腹型肥胖密切相关[6]。

影像学检查因其无创在 NAFLD 诊断中起重要作用，CT 检查在 NAFLD 诊断中尤其占有重要的一席之地。本研究显示肝脏平扫中，肝脂肪变性越重，肝脏 CT 值越低，但肝脾比值与肝脂肪变无明显相关性。2006 年中华医学会制定的 NAFLD 诊疗指南中规定，NAFLD 影像学诊断指标为肝脾比值 < 1，在我们的研究中 7 例轻度脂肪肝患者，4 例其肝脾比值 > 1，即以肝脾比值是否大于 1 作为 NAFLD 的诊断标准，其对轻度脂肪肝患者的漏诊率较高。这与国外文献[7]报道的 CT 诊断脂肪肝的敏感性依赖于肝脂肪变程度，当脂肪变程度较轻时 CT 检查敏感性下降这一结论相一致。

参考文献：

[1] 代雪枫，陈东风. 非酒精性脂肪肝再生信号转导异常的研究进展[J]. 第三军医大学学报，2005，27（22）：2295－2297.

[2] Duman D G，Celikel C，Tuney D，*et al*. Computed tomography in non-alcoholic fatty liver disease：a useful tool for hepatosteatosis assessment [J]. Dig Dis Sci，2006，51（2）：346－351.

[3] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志，2006，14（3）：161－163.

[4] Raman M，Allard J. Non alcoholic fatty liver disease：a clinical approach and review[J]. Can J Gastroenterol，2006，20（5）：345－349.

[5] 周光德，赵景民. 非酒精性脂肪性肝病病理学研究进展[J]. 肝脏，2006，11（5）：353－355.

[6] Socha P，Wierzbicka A，Neuhoff－Murawska J，*et al*. Nonalcoholic fatty liver disease as a feature of the metabolic syndrome[J]. Rocz Panstw Zakl Hig，2007，58（1）：129－137.

[7] Wieckowska A，McCullough A J，Feldstein A E. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis：present and future [J]. Hepatology，2007，46（2）：582－589.

（编辑　张　维）