·其他肝病·

DOI：10.12449/JCH250823

960例不明原因肝病患者经肝活检病理诊断的病因构成与临床特征分析

龙志聪[1]，刘　爽[1]，陈观子[2]，揭育胜[2]

1 中山大学附属第三医院肇庆医院呼吸与危重症医学科，广东 肇庆 526000

2 中山大学附属第三医院感染科，广州 510630

通信作者：揭育胜，jieyusheng@163.com（ORCID：0000-0003-3756-0653）

摘要：目的　了解不明原因肝病患者经肝活检后明确病因的构成比及趋势。**方法**　回顾性分析2011年1月—2020年12月于中山大学附属第三医院住院的960例不明肝病行肝活检患者的病因，按照年份、年龄阶段进行分类，计数资料多组间比较采用χ^2检验，非正态分布的计量资料多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。**结果**　近10年不明原因肝病构成比总体呈上升趋势，肝活检后确诊疾病谱中第1位为自身免疫性肝病（AILD），共306例（31.9%）；第2位为非酒精性脂肪性肝病（NAFLD），共95例（9.9%）；第3位为药物性肝损伤（DILI），共82例（8.5%）；病因不明者320例（33.3%）。各类病因的性别比、中位年龄分布均有统计学差异（χ^2=155.36，P<0.001；H=182.48，P<0.001）。在2011—2020年已确诊的病因中，AILD一直居于首位，其构成比总体呈下降趋势（χ^2=24.40，P<0.001）。在少年阶段中确诊最多为NAFLD（17.6%），青年、中年、老年阶段确诊最多均为AILD（17.8%、47.3%、56.3%）。**结论**　近10年肝活检患者中不明原因肝病构成比呈上升趋势，其肝活检后诊断疾病谱以AILD为主，其次为NAFLD和DILI，但仍有1/3的患者病因诊断不明。

关键词：肝疾病；活组织检查；疾病谱

基金项目：广东省自然科学基金-面上项目（2021A1515012617）

Analysis of etiological composition and clinical characteristics in 960 cases of unexplained liver disease diagnosed by liver biopsy

LONG Zhicong[1], *LIU Shuang*[1], *CHEN Guanzi*[2], *JIE Yusheng*[2]

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhaoqing Hospital of The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Zhaoqing, Guangdong 526000, China; 2. Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: JIE Yusheng, jieyusheng@163.com (ORCID: 0000-0003-3756-0653)

Abstract: Objective　To investigate the composition ratios and trends of different etiologies after liver biopsy for patients with unexplained liver diseases. **Methods**　A retrospective analysis was performed for the etiology of 960 patients with unexplained liver diseases who were hospitalized and underwent liver biopsy in The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University from January 2011 to December 2020, and the etiologies were categorized by year and age group. The chi-square test was used for comparison of categorical data between multiple groups, and the Kruskal-Wallis H test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between multiple groups. **Results**　There was a tendency of increase in the overall composition ratio of unexplained liver diseases over the past decade. The leading diagnosis after liver biopsy was autoimmune liver disease (AILD) in 306 patients (31.9%), followed by nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 95 patients (9.9%) and drug-induced liver disease (DILI) in 82 patients (8.5%), and there were still 320 patients with undetermined causes (33.3%). There were significant differences in sex ratio and median age distribution between the patients with different etiologies (sex ratio: χ^2=155.36, P<0.001;

median age distribution: H=182.48, P<0.001). AILD had been the leading etiology in 2011—2020, and there was a tendency of reduction in the composition ratio of AILD (χ^2=24.40, P<0.001). NAFLD accounted for the highest proportion of 17.6% in the adolescent stage, while AILD accounted for the highest proportion of 17.8%, 47.3%, and 56.3%, respectively, in the young, middle-aged, and elderly stages. **Conclusion** There is a tendency of increase in the composition ratio of unexplained liver diseases in patients undergoing liver biopsy, with AILD being the main disease diagnosed after liver biopsy, followed by NAFLD and DILI, but one-third of the patients still have an unclear etiological diagnosis.

Key words: Liver Diseases; Biopsy; Spectrum of Disease

Research funding: Natural Science Foundation of Guangdong Province-General Program (2021A1515012617)

不明原因肝病是指肝功能异常或肝脏影像学检查异常，通过常规检验检查无法明确病因的一类肝脏疾病[1]。不明原因肝病给患者带来很大困扰，也给临床诊断和治疗带来了极大的挑战。肝活检作为一种传统而有效的病理学检查方法，在肝病诊断手段中占据着重要的位置[2-3]。本研究通过回顾性分析不明原因肝病患者的肝活检结果，探讨其病因分布，以期为临床诊断和治疗决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 *研究对象* 选取2011年1月—2020年12月在中山大学附属第三医院感染科住院，经常规检验检查后未能明确病因的肝活检患者。

1.2 *资料收集* 根据本院电子病历系统检索肝活检患者，检索词组包括：超声引导下肝穿刺活检、经皮肝穿刺活检、经颈静脉肝活组织检查、腹腔镜下肝活组织检查、闭合性(经皮)针吸肝活组织检查，共检索2 551例，其中病毒性肝炎1 591例，不明原因肝病960例。在病毒性肝炎中，1 549例为乙型肝炎患者，该部分患者做肝活检主要目的是评估肝纤维化和炎症坏死的程度，从而指导抗病毒治疗的决策，并监测治疗效果，部分乙型肝炎患者及35例丙型肝炎患者通过肝活检明确肝占位病变性质，6例戊型肝炎患者及1例EB病毒性肝炎者临床表现较为严重，明确其是否存在合并症。

1.3 *分类方法* 根据病理及临床诊断，将病因分为自身免疫性肝病(autoimmune liver disease，AILD)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、药物性肝损伤(DILI)、遗传代谢性肝病、酒精性肝病、其他肝病及病因不明等7类。其中其他肝病包括由肝囊肿、肝血管瘤、寄生虫病、肝结核、胆道感染、胆管错构瘤等引发的；病因不明指结合临床资料及肝穿刺病理结果仍未明确病因的肝病。根据世界卫生组织的年龄分段，将患者分为4个年龄阶段：0～17岁为少年、18～44岁为青年、45～59岁为中年、≥60岁为老年。

1.4 *统计学方法* 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，不符合正态分布的计量资料以中位数(最小值～最大值)描述，多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验；计数资料多组间比较采用χ^2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *不明原因肝病构成比的变化* 2011—2020年肝活检患者中病毒性肝炎构成比总体呈下降趋势，不明原因肝病构成比总体呈上升趋势，其中2019年在本院因不明原因而做肝活检患者比例首次超过病毒性肝病(图1)。

2.2 *肝活检患者的一般资料* 960例不明原因肝病患者肝活检后确诊病因中第1位为AILD，共306例(31.9%)；第2位为NAFLD，共95例(9.9%)；第3位为DILI，共82例(8.5%)；仍有320例病因不明者(33.3%)。各类病因患者的性别比、中位年龄分布均具有统计学差异(P值均<0.001)(表1)。

2.3 *肝活检后病因构成比及变化* 在2011—2020年已确诊的病因中，AILD一直居于首位，其构成比总体呈下降趋势(χ^2=24.40，P<0.001)，NAFLD及DILI构成比总体无明显变化(χ^2值分别为7.40、9.80，P值均>0.05)(图2)。

2.4 *不同年龄段病因分布及构成比情况* 由图3可见，在少年阶段中不明原因肝病确诊最多为NAFLD(17.6%)，青年、中年、老年阶段确诊最多均为AILD(17.8%、47.3%、56.3%)。不同年龄阶段病因构成比具有统计学差异(χ^2=160.00，P<0.001)。

3 讨论

在本研究中，不明原因肝病患者近10年肝活检的比例呈上升趋势，2019年首次超过了病毒性肝炎，这一变化主要归因于HBV抗病毒治疗指征的扩展。2015年版

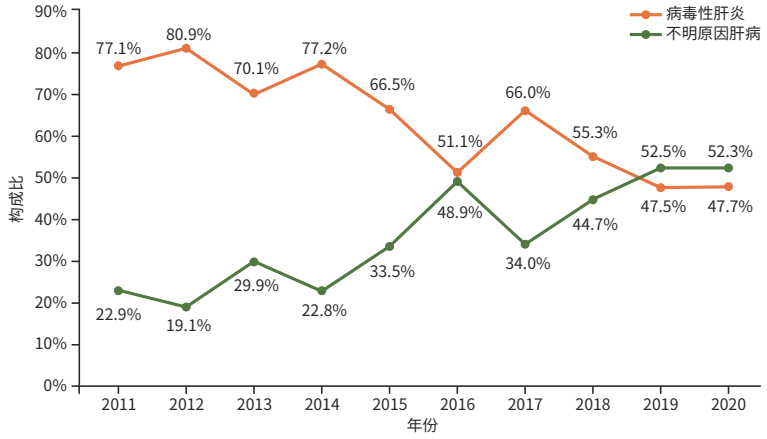

图1　2011—2020年肝活检患者构成比变化趋势

Figure 1　The trend in the composition ratio of patients undergoing liver biopsy from 2011 to 2020

表1　不明原因肝病行肝活检患者的一般资料

Table 1　General information of patients undergoing liver biopsy for unexplained liver disease

肝活检后病因	例数(%)	男/女(例)	年龄(岁)
病因不明	320(33.3)	196/124	37(5～78)
AILD	306(31.9)	71/235	50(8～75)
NAFLD	95(9.9)	76/19	33(11～56)
DILI	82(8.5)	37/45	47(15～67)
遗传代谢性肝病	37(3.9)	26/11	24(13～62)
酒精性肝病	15(1.6)	13/2	47(28～59)
其他肝病	105(10.9)	60/45	40(21～66)
统计值		χ^2=155.36	H=182.48
P值		<0.001	<0.001

慢性乙型肝炎指南推荐，对于ALT水平持续在1～2倍正常值上限之间、年龄超过30岁的患者，需明确肝脏炎症和纤维化程度后决定是否进行抗病毒治疗[4]。2019年版指南进一步建议，对于有肝硬化或肝癌家族史、HBV DNA阳性且年龄超过30岁的患者可以直接开始抗病毒治疗，无须进行肝活检评估[5]。随着2022年版慢性乙型肝炎防治指南进一步扩大抗病毒治疗的指征[6]，慢性乙型肝炎患者需要做肝活检的比例大幅减少，而不明原因肝病患者肝活检的比例相对增长。

AILD是一组以自身免疫异常为特征的肝脏疾病，其诊断与鉴别诊断主要依靠各项自身抗体及肝脏病理特点进行综合评估[7]。在抗体阴性或考虑重叠综合征时，常规检查往往难以确诊，此时肝活检成为关键的诊断手段。在本研究中，AILD作为不明原因肝病的首要病因，占比高达31.9%，尤其在中年和老年人群中，比例分别上升至47.3%和56.3%。韩国的一项大型研究分析了2005—2019年的AILD患者，发现其诊断的平均年龄均处于中老年阶段，这可能与该类疾病起病隐匿、病程漫长有关[8]。本研究中男女AILD患病比例为1∶3.3，与

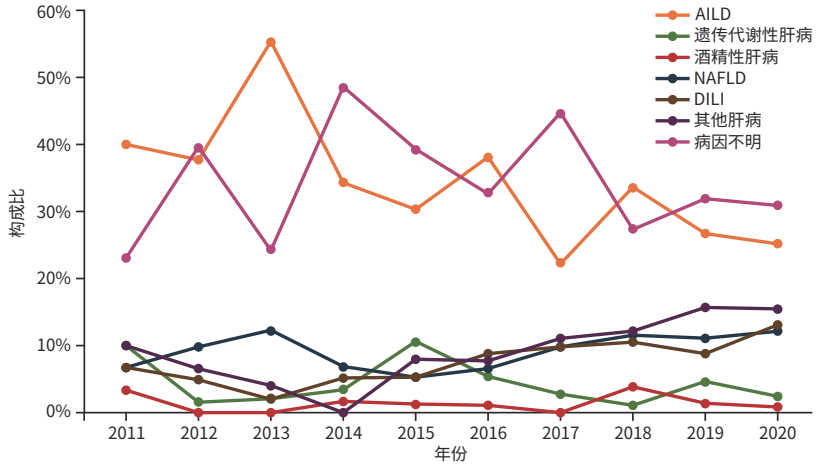

图2　2011—2020年不明肝病肝活检患者构成比变化趋势

Figure 2　The trend in composition ratio changes of unexplained liver disease from 2011 to 2020

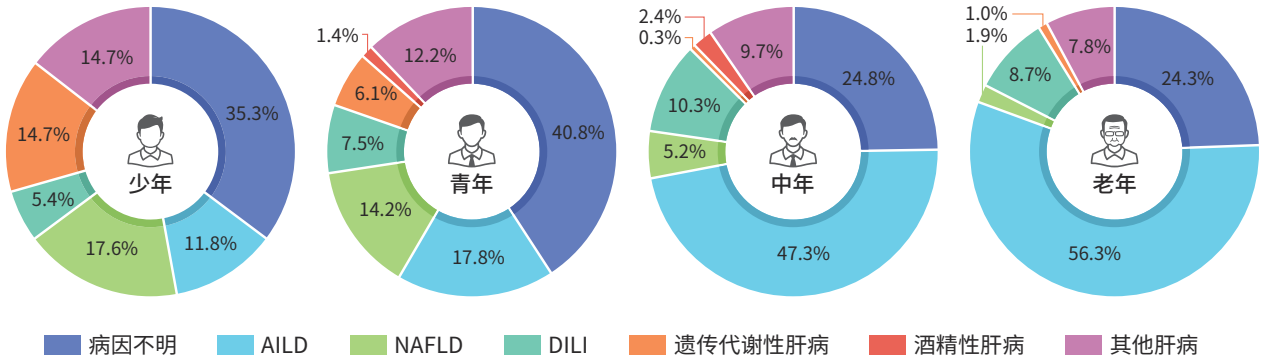

图3 不明原因肝病行肝活检患者不同年龄阶段病因构成比

Figure 3 The etiological composition of unexplained liver disease in patients undergoing liver biopsy at different age stages

北欧地区队列研究中的比例1∶3.5相近[9]，女性患病率均明显高于男性，这可能与性别基因及性激素对免疫细胞功能的影响有关[10]。因此，中老年女性出现不明原因肝病时，应优先考虑AILD，并及早进行肝活检以明确诊断。

NAFLD已成为全球慢性肝病的主要病因，全球患病率约为30%，且儿童发病率亦呈上升趋势[11]。在本研究中，NAFLD位居不明原因肝病病因的第2位，占比9.9%，在少年阶段尤为突出，占比高达17.6%，这与儿童和青少年时期的生活方式、饮食习惯以及日益增加的肥胖率密切相关[12-13]。尽管大多数NAFLD患儿存在超重或肥胖问题，但仍有越来越多的正常BMI儿童被诊断出NAFLD[14]。此外，当患者肝脂肪沉积低于20%或存在肝纤维化时，超声检查的准确性显著下降[15]，可能导致误诊或漏诊。因此，肝活检对于少年NAFLD的早期识别具有重要意义，能够提供更准确的诊断依据。

DILI的临床表现缺乏特异性，可以表现为肝细胞损伤型、胆汁淤积型或混合型损伤，诊断DILI具有挑战性[16-17]。目前，中药、草药和膳食补充剂以及抗结核药物是国内DILI的主要原因[16,18-19]。在本研究中，DILI作为不明原因肝病的第3位病因，占比8.5%，在中年和老年阶段较为常见，分别为10.3%和8.7%。有研究指出，肝活检患者中DILI最常见病因同样是膳食补充剂和草药产品，占比高达31.4%[20]。鉴于此，对于服用中草药及膳食补充剂的人群，特别是中老年人群，建议定期监测肝功能。

综上所述，通过对本院10年来不明原因肝病的临床数据分析显示，肝活检后诊断率前3位依次为AILD、NAFLD和DILI，总诊断明确率达66.7%。有研究发现，通过肝活检确诊的不明原因肝病仅占86%[21]，这可能与肝活检未能采集到合适的肝组织、病变的不均一性以及病理医师的主观性判断有关[22]。此外，多项病例报道指出，在肝活检后未能明确病因的患者中，通过基因检测发现了特定的基因缺失或突变[23-25]，有研究显示，对不明原因肝病伴单纯性黄疸患者基因检测后，91.2%的患者可明确诊断[26]。因此，在面对肝活检后仍病因不明患者时，不能忽视基因检测的重要性，并且需要进行长期的随访和监测，以便于及时发现并诊断潜在的病因。

伦理学声明：本研究方案于2024年4月23日经由中山大学附属第三医院伦理委员会审批，批号：中大附三医伦II2024-141-01。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：龙志聪负责收集数据，分析数据，撰写论文；刘爽、陈观子负责收集数据；揭育胜负责拟定写作思路，指导撰写文章，论文修改并最后定稿。

参考文献：

[1] YANG YF. Road map of diagnosis in patients with unknown causes[J]. J Pract Hepatol, 2018, 21(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.01.001.
杨永峰. 不明原因肝病诊断思路[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.01.001.

[2] CHOWDHURY AB, MEHTA KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: A synopsis[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(2): 273-285. DOI: 10.1007/s10238-022-00799-z.

[3] CAMPBELL MS, REDDY KR. Review article: The evolving role of liver biopsy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20(3): 249-259. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02071.x.

[4] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(12): 1941-1960. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.002.
中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.002.

[5] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2019)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(12): 2648-2669. DOI:

10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.12.007.
[6] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2022 update[J]. Infect Dis Info, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
[7] TOH BH. Diagnostic autoantibodies for autoimmune liver diseases[J]. Clin Transl Immunology, 2017, 6(5): e139. DOI: 10.1038/cti.2017.14.
[8] LIM J, KIM HJ. Epidemiology of autoimmune liver disease in Korea: Evidence from a nationwide real-world database[J]. Orphanet J Rare Dis, 2024, 19(1): 178. DOI: 10.1186/s13023-024-03086-0.
[9] PUROHIT T, CAPPELL MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy[J]. World J Hepatol, 2015, 7(7): 926-941. DOI: 10.4254/wjh.v7.i7.926.
[10] INVERNIZZI F, CILLA M, TRAPANI S, et al. Gender and autoimmune liver diseases: Relevant aspects in clinical practice[J]. J Pers Med, 2022, 12(6): 925. DOI: 10.3390/jpm12060925.
[11] HAN SK, BAIK SK, KIM MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(suppl): S5-S16. DOI: 10.3350/cmh.2022.0424.
[12] GOLDNER D, LAVINE JE. Nonalcoholic fatty liver disease in children: Unique considerations and challenges[J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1967-1983. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.048.
[13] SHAUNAK M, BYRNE CD, DAVIS N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity[J]. Arch Dis Child, 2021, 106(1): 3-8. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318063.
[14] MANN JP, VALENTI L, SCORLETTI E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in children[J]. Semin Liver Dis, 2018, 38(1): 1-13. DOI: 10.1055/s-0038-1627456.
[15] FERRAIOLI G, MAIOCCHI L, RACITI MV, et al. Detection of liver steatosis with a novel ultrasound-based technique: A pilot study using MRI-derived proton density fat fraction as the gold standard[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2019, 10(10): e00081. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000081.
[16] SHEN T, LIU YX, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in Mainland China[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241. e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
[17] FISHER K, VUPPALANCHI R, SAXENA R. Drug-induced liver injury[J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(7): 876-887. DOI: 10.5858/arpa.2014-0214-RA.
[18] WANG YY, XIE P. Risk factors of liver injury in patients with hepatitis B virus infection and pulmonary tuberculosis and predictive model construction[J/OL]. Chin J Exp Clin Infect Dis (Electron Edition), 2023, 17(4): 267-273. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.04.008.
王迎迎, 谢平. 乙型肝炎病毒感染合并肺结核患者发生肝损伤的危险因素及预测模型构建[J/OL]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2023, 17(4): 267-273. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.04.008.
[19] HE Y, LI BL, LI H. Analysis of influencing factors on drug-induced liver injury induced by anti-tuberculosis therapy in patients with newly treated pulmonary tuberculosis combined with hepatitis B virus infection[J]. J Changchun Univ Chin Med, 2024, 40(4): 450-454. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.04.023.
贺毅, 李榜龙, 李慧. 初治肺结核合并乙型肝炎病毒感染患者抗结核治疗诱发药物性肝损伤的影响因素分析[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(4): 450-454. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.04.023.
[20] ETTEL M, GONZALEZ GA, GERA S, et al. Frequency and pathological characteristics of drug-induced liver injury in a tertiary medical center[J]. Hum Pathol, 2017, 68: 92-98. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.08.029.
[21] KHALIFA A, ROCKEY DC. The utility of liver biopsy in 2020[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2020, 36(3): 184-191. DOI: 10.1097/mog.0000000000000621.
[22] CHOWDHURY AB, MEHTA KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: A synopsis[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(2): 273-285. DOI: 10.1007/s10238-022-00799-z.
[23] SCHNEIDER AL, KÖHLER H, RÖTHLISBERGER B, et al. Sodium taurocholate co-transporting polypeptide deficiency[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46(3): 101824. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101824.
[24] LIU ZX, ZHAO WH, CAO CX, et al. Pituitary stalk interruption syndrome and liver cirrhosis associated with diabetes and an inactivating KCNJ11 gene mutation: A case report and literature review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1297146. DOI: 10.3389/fendo.2023.1297146.
[25] LIBERAL R, GRANT CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding[J]. World J Hepatol, 2016, 8(28): 1157-1168. DOI: 10.4254/wjh.v8.i28.1157.
[26] ZHENG YF, ZHANG XL, WENG YH, et al. Etiological spectrum and clinical features of patients with unexplained liver disease manifesting as isolated jaundice: An analysis of 91 cases[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(5): 1105-1109. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.016.
郑玉凤, 张胥磊, 翁宇航, 等. 91例以单纯性黄疸为表现的不明原因肝病患者病因谱及临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1105-1109. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.016.

收稿日期: 2025-01-11;**录用日期:** 2025-03-12
本文编辑: 王莹

引证本文: LONG ZC, LIU S, CHEN GZ, et al. Analysis of etiological composition and clinical characteristics in 960 cases of unexplained liver disease diagnosed by liver biopsy[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1627-1631.
龙志聪, 刘爽, 陈观子, 等. 960例不明原因肝病患者经肝活检病理诊断的病因构成与临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1627-1631.