

病毒性肝炎后肝硬化发生的临床危险因素研究进展

叶华曦, 张焜和

■背景资料

人群中肝炎病毒感染患者众多,但发展为肝炎后肝硬化者毕竟是少数,宿主因素及环境因素可能都会影响肝炎后肝硬化的发生发展。近年来研究表明,肝炎病毒类型及其基因型、病毒性肝炎的临床特点、饮酒、肝脂肪变性等因素都与肝炎后肝纤维化和肝硬化的发生发展密切相关。

叶华曦, 南昌大学第三附属医院消化内科 江西省南昌市 330008

张焜和, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

通讯作者: 张焜和, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院消化内科. yfyzkh@sina.com

电话: 0791-8692507

收稿日期: 2007-08-21 修回日期: 2007-10-29

Advances in research of clinical risk factors for the development of cirrhosis due to viral hepatitis

Hua-Xi Ye, Kun-He Zhang

Hua-Xi Ye, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330008, Jiangxi Province, China

Kun-He Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Kun-He Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yfyzkh@sina.com

Received: 2007-08-21 Revised: 2007-10-29

Abstract

Patients infected with hepatitis viruses may have different clinical outcomes, some of whom develop liver cirrhosis. Understanding the risk factors for liver cirrhosis is of importance in clinical practice. Recent studies have shown that the development of liver fibrosis and cirrhosis is correlated with the type of hepatitis virus and its genotype, clinical features of viral hepatitis, alcohol consumption, and liver steatosis. These risk factors may contribute independently or jointly to the development of cirrhosis due to viral hepatitis.

Key Words: Liver cirrhosis; Risk factor; Hepatitis virus; Alcohol; Steatosis

Ye HX, Zhang KH. Advances in research of clinical risk factors for the development of cirrhosis due to viral hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(32): 3430-3434

摘要

肝炎病毒感染患者有着不同的临床转归,其中一部分将发展为肝硬化。了解肝硬化发生发展的临床危险因素对临床实践具有重要的指导意义。近年来研究显示,肝炎病毒类型及其基因型、病毒性肝炎的临床特点、饮酒、肝脂肪变性等临床因素与肝纤维化和肝硬化的发生发展密切相关,这些因素可独立或共同促使病毒性肝炎后肝硬化的发生。

关键词: 肝硬化; 危险因素; 肝炎病毒; 酒精; 肝脂肪变性

叶华曦, 张焜和. 病毒性肝炎后肝硬化发生的临床危险因素研究进展. *世界华人消化杂志* 2007; 15(32): 3430-3434

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3430.asp>

0 引言

病毒性肝炎患者有不同的转归,其中一部分将发展为肝炎后肝硬化。2002年全球的死亡率预测数据显示,92.9万人死于慢性乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染所致的肝病,其中包括44.6万人死于肝硬化(HBV相关者23.5万, HCV相关者21.1万)^[1]。近年来,病毒性肝炎后肝硬化发生危险因素的研究已引起人们的重视,国内外学者在这方面做了不少工作。本文拟就病毒性肝炎后肝硬化发生的临床危险因素进展作一综述。

1 肝炎病毒类型与肝炎后肝硬化

1.1 乙肝病毒 HBV感染是肝炎后硬化的主要病因。刘伟 *et al*^[2]统计了病毒性肝炎后硬化的病因,发现HBV占86.88%,远高于HCV(6.38%)和丁肝病毒(HDV, 0.71%)。乙肝后肝硬化患者的乙肝病毒血清标志物检测有一定的特点。白宪光 *et al*^[3]研究表明,乙肝后肝硬化患者中HBsAg、HBeAg及抗-HBc均阳性者占59.0%,抗-HBs阳性者1.5%,余为HBsAg、抗-HBe和抗-HBc阳性,或HBsAg和抗-HBc阳性。吴君 *et al*^[4]对乙型肝炎患者5年追踪随访发现,肝硬化的发生率为16.54%,HBeAg、抗-HBe和HBV DNA持续阳性是肝

硬化发生的危险因素, 相对危险度(RR)分别为5.67、1.21和9.82。血循环HBV病毒载量与肝脏疾病转归之间的关系已引起研究人员的广泛重视^[5-8]。台湾的一项研究显示^[9], 随着血循环HBV病毒载量从低于 3×10^5 拷贝/L至 10^9 拷贝/L, 肝硬化发生率从4.5%升至36.2%。

HBV的基因型分为8型(A-H型)^[10]。研究发现, 亚洲HBV感染者中C型比B型更易发生肝硬化, 而D型则较少发生肝硬化。林裕龙 *et al*^[11]对广东地区HBV感染者中无症状携带者、肝癌和肝硬化3组患者中的HBV基因型分析显示, B型分别占45.0%、30.0%和33.9%, C型分别占33.3%、65.0%和60.7%, D型分别占21.7%、3.4%和5.4%。张汉荣 *et al*^[12]除发现肝硬化患者C型检出率(69.0%)显著高于慢性乙型肝炎(43.2%)外, 还发现CP双变异(nt 1762 A-T和1764 G-A)检出率(72.4%)也显著高于慢性乙型肝炎(45.5%), 且CP双变异在C型(69.2%)显著高于B型感染者(44.1%), 认为CP双变异与C基因型密切相关, 并且导致病情向肝硬化发展。Yotsuyanagi *et al*^[13]和Song *et al*^[14]的研究结果也与上述报道相似。而印度人群中以HBV基因A型和基因D型最为常见, 其基因A型的患者比基因D型的患者更容易发生肝硬化^[15]。

1.2 丙肝病毒 据世界卫生组织统计, 全球HCV的平均感染率约为3%, 约1.7-2.0亿人感染HCV^[16]。我国一般人群抗-HCV阳性率为3.2%, 北方(3.6%)高于南方(2.9%)。感染HCV后有60%-80%的患者发展成为慢性携带者, 在其后的10-20年的时间内有20%-30%发展为肝硬化。我国较大规模的追踪资料显示, HCV慢性化率为70.99%^[17]。与HCV相关的肝纤维化几乎与HCV感染持续时间呈线性关系, 慢性丙型肝炎自然发展过程中HCV准种构成相对稳定^[18]。在日本, HCV感染后发展成肝硬化平均为21.2年; 在美国, 平均为 21 ± 10 年^[19]。

HCV RNA水平与病情的关系文献报道不一。Zechini *et al*^[20]研究认为, HCV RNA水平与血清ALT呈正相关, 而HCV复制常伴随肝细胞损伤及病情加重。但Anand *et al*^[21]研究认为, 血清ALT水平并不一定与病毒水平相平行, 肝脏病变程度也不一定和病毒水平相关。Jang *et al*^[22]报道肝内的HCV RNA水平与肝脏组织学活动密切相关而与抗病毒治疗的反应无关, 而血清HCV RNA水平则与肝脏组织学活动水平无关。

根据HCV基因变异状况可将HCV分为6个

主要基因型和50多个基因亚型, 以1a、1b基因型最常见, 几乎呈全球分布。其中1a基因型主要见于欧美国家, 我国HCV的主要基因型为1b、2a和6型(见于香港)。HCV基因型与肝损伤、疾病进展和转归密切相关。已有不少研究结果显示, 1b基因型感染与肝炎的慢性化进程和严重的肝脏疾病有关^[23]。国内研究表明^[24], 1b基因型在慢性肝炎、肝硬化和肝癌中占绝大多数(80%以上), 同时多表现为血清ALT升高, 导致肝细胞损伤。塞尔维亚最近的一项调查显示^[25], 该国西南部地区慢性HCV感染患者中1b型和3a型占优势, 1b型与肝脏疾病进展、高病毒载量相关。

1.3 丁肝病毒 HDV是一种缺陷病毒, 需在HBV感染的基础上才能复制, 以慢性患者与携带者为主。在美国, 约有7万例HDV携带者, HDV感染所致肝炎约占所有急性肝炎的2%, 所有慢性肝脏疾病的6%。HDV与HBV同时感染和重叠感染后的慢性转化率不同, 前者约5%发展为慢性, 而后者则高达70%。60%-70%的慢性丁肝发展为肝硬化, 从HDV感染至发展为肝硬化一般需2-15年^[26]。Moatter *et al*^[27]研究发现, HDV感染可以发生在任何年龄, 但是通常见于年轻成年男性, 基因I型常见, 多数患者HBV DNA复制被抑制, 49%的患者出现临床肝硬化。

HDV分为3种基因型, I型分布最广泛, II型分布于东亚, III型主要流行于南美洲地区。I型HDV感染及合并HBV持续复制容易导致肝硬化、肝癌甚至死亡等不良临床结局^[28]。台湾学者^[29]的研究显示, 年龄大、HDV基因I型和HBV基因C型的双重感染患者更容易发生肝硬化或肝癌。

1.4 肝炎病毒的混合或重叠感染 慢性乙型肝炎患者同时感染HCV或HIV是病情恶化的危险因素。大约有10%-25%的患者同时合并有HBV和HCV感染, 尤其是吸毒者。在蒙古的慢性肝病患者中, HBV/HCV二重病毒感染占7.7%, HBV/HCV/HDV三重病毒感染占30.0%^[30]。HBV和HCV混合感染者比单病毒感染者肝脏损害更严重, 预后更差。吴君 *et al*^[4]对乙肝合并HCV感染患者的5年随访结果表明, HBV和HCV重叠感染更容易发生肝硬化(RR 5.50)。

合并HIV感染的慢性乙肝同性恋者与HIV感染患者比较有以下特点^[31-34]: (1)HBV复制处于高水平状态, (2)HBeAg自然阴转率降低, (3)增加患肝硬化的机率。Piroth *et al*^[35]随访HBV/HIV

■研究前沿

本文较为系统地综述了近年来关于病毒性肝炎后肝硬化发生的主要临床危险因素, 包括了病毒的基因分型、与HIV等病毒的重叠感染、目前越来越突出的脂肪肝变性和代谢综合征等。

■应用要点

通过对肝炎后肝硬化临床危险因素研究进展的了解,更新现有的相关知识结构,了解相关的危险因素和保护因素,对高危患者实施有效的提前干预,把肝炎后肝硬化的临床防治关口提前。

混合感染患者5年,发现HBeAg转阴率更低,肝纤维化更明显。联合使用替诺福韦或阿德福韦、干扰素抗HBV治疗前后病原学、免疫学或生化指标方面的改善不及单纯HBV感染者。

2 病毒性肝炎的临床特点与肝硬化的发生

病毒性肝炎的临床特点与肝硬化的发生有一定的关系。白宪光 *et al*^[31]对一组546例肝炎后肝硬化患者统计分析,将肝炎后肝硬化的发展模式归为4类: (1)反复发作型,即肝炎症状反复出现,肝功反复异常,占41.8%; (2)间歇型,即有明确肝炎病史,间歇数年后发展为肝硬化,占13.2%; (3)HBV携带型,即HBV标志物阳性,肝功正常,隐匿进展为肝硬化,占15.1%; (4)无症状型,即平素无症状,或血清标志物阴性,起病或体检即发现为肝硬化,占30.0%。他们的统计还表明,从肝炎至肝硬化,病程最短1年,最长38年,其中肝炎反复发作型为(6.2±4.7)年,间歇型为(9.1±7.4)年,表明肝炎反复发作型更易发展为肝硬化,所需时间也更短。不过,无症状病毒携带者发展为肝硬化也很常见。

肝炎后肝硬化的发生有明显的年龄及性别特点。白宪光 *et al*^[31]统计高峰年龄在31岁-60岁,占77.6%; 25岁以下和65岁以上者发病较少,男女比例为4.31:1。吴君 *et al*^[41]发现5年间1850例乙肝患者中有306例出现肝硬化(16.54%),男性发生率为20.61%,女性9.26%,男女之比为2.23:1。

研究表明^[36], HCV感染时的年龄是影响慢性丙型肝炎进展的一个主要因素。感染时的年龄越小,发展至肝硬化的时间越长,一般在30年以上,发展至肝硬化的机会也越低。相反,感染时的年龄越大,发展至肝硬化的危险性明显增加,病程进展也明显加快。Bialek *et al*^[37]指出, HCV感染后达到20年以上将会面临慢性感染的各种并发症包括肝硬化和肝癌,其危险因素包括感染病毒时的年龄、感染持续时间、大量饮酒、合并HIV或HBV感染以及男性患者。但也有报道认为^[38], 患者的年龄、性别、酒精消耗等因素对肝纤维化的预测结果与组织学的相关性很弱(Kappa = 0.13)。

3 饮酒与病毒性肝炎后肝硬化

酒精摄入对乙肝后肝硬化的发生作用是比较肯定的。吴君 *et al*^[41]对贵州省5家医院2250例乙肝患者进行5年的追踪调查显示, 饮酒(250 mL/d以上)是肝硬化发生的危险因素(RR值9.82)。Ribes *et al*^[39]对地中海地区HBsAg阳性的2352例患者

20年的随访结果也显示, 酒精摄入量是促进肝病进展的危险因素之一, OR值为6.3(3.1-12.8)。

Hutchinson *et al*^[40]通过对感染HCV的患者摄入酒精量的多少与发展为肝硬化的危险性做量化Meta分析发现, 大量酒精摄入(定义为至少210-560 g/wk)与肝硬化相关的合并相对危险度为2.33(95% CI 1.67-3.26), 大量酒精摄入相关的HCV肝病的危险性与病程严重程度同步增加即肝纤维化最低(1.63, 95% CI 1.22-2.17), 失代偿性肝硬化最高(3.54, 95% CI 2.14-5.85), 表明慢性HCV感染患者同时饮酒会导致病情恶化。以往研究表明, 女性HCV感染者往往比男性患者存活时间长, 但是Chen *et al*^[41]最近研究发现过量饮酒会使这一优势荡然无存。在众多HCV相关肝纤维化的危险因素中, 饮酒似乎并不十分重要。Monto *et al*^[42]单因素分析显示, 重度饮酒(>50 g/d)与肝纤维化相关, 而中度和少量饮酒则无明显相关。多因素分析显示, 相对于年龄、血清ALT、炎症活动这些独立危险因素来说, 酒精摄入尚不是肝纤维化的决定因素。

4 肝脂肪变性与肝炎后肝硬化

近年来, 肝脂肪变性、代谢综合征、糖尿病等与肝炎后肝硬化的关系引起人们的重视^[43-44]。Hu *et al*^[45]对324例美国慢性丙肝患者进行了回顾性调查, 显示肝脂肪变性的发病率为66.0%, II/III级脂肪变性与III/IV级纤维化和较高组织学活动指数相关。多因素分析发现肝脂肪变性, 尤其是II/III级脂肪变性是III/IV级纤维化的独立危险因子。Vadan *et al*^[46]对无或仅有适度酒精摄入(<40 g/d)的慢性丙肝者肝纤维化的相关因素进行研究, 单因素和多因素分析均显示高级别(II、III级)纤维化与肝脂肪变性有关。但Perumalswami *et al*^[47]对美国国家临床健康研究中心病理数据库中1980-2003年有肝脏活检资料的慢性丙肝患者进行统计, 单变量分析显示肝脂肪变性与组织学坏死炎症活动度和纤维化有关, 而多变量分析发现肝脂肪变性与纤维化无关。有二次肝活检且纤维化加重者也只与年龄大、门静脉周围炎症、ALT增高相关, 与肝脂肪变无关。

有关肝脂肪变性与乙肝后肝硬化的报道不多, 两者的关系尚不够明确。Bondini *et al*^[48]观察了慢性HBV感染者的非酒精性脂肪肝情况, 肝脏活检显示19%的患者合并有非酒精性脂肪肝, 13%的患者合并有非酒精性肝炎, 86%的患者有不同程度的肝纤维化, 39%的患者有严重的肝纤维化。相关因素的分析显示, HBV感染合并非

酒精性肝炎与代谢综合征的几个要素(肥胖、高血压和高脂血症)相关, 肝纤维化除与宿主和病毒因素有关以外, 还与腹部肥胖相关。Kim *et al*^[49]研究显示, HBV表达的x蛋白(HBx)能上调肝细胞内的脂质基因合成脂酶类的表达, 认为可能是乙肝相关的脂肪肝分子机制。但也有研究显示肝脂肪变性与乙肝后肝硬化的关系并不密切。Thomopoulos *et al*^[50]调查了233例单纯性慢性HBV感染患者(排除合并其他病毒感染、其他原因的肝病及大量饮酒), 发现肝脂肪变性与空腹血糖水平和超重(体质量指数 ≥ 25)独立相关, 而与肝纤维化分期、炎症分级及少量酒精摄入等不相关。

5 结论

人群中肝炎病毒感染者众多, 但发展为肝炎后肝硬化者毕竟是少数, 其机制尚未完全阐明。宿主因素及环境因素都是决定肝炎后肝硬化发生的重要危险因素。从临床角度而言, 了解和掌握肝炎病毒感染后发展为肝硬化的各种危险因素, 特别是临床危险因素, 对于预防和治疗肝炎后肝硬化有深远的意义。

6 参考文献

- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-538
- 刘伟, 罗蝉. 病理确诊肝硬化的临床高危因素调查. 现代预防医学 2001; 28: 314-315
- 白宪光, 张丽环, 何文革, 连建奇. 546例肝炎后肝硬化患者的流行病学和临床特点. 第四军医大学学报 2000; 21: 820-823
- 吴君, 程明亮, 丁一生, 刘仁才, 李佳, 王万灵, 胡莲. 病毒性肝炎肝硬化危险因素的5年追踪调查. 世界华人消化杂志 2000; 8: 1365-1367
- Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, Wong BC, Lai KC, Lai CL. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1610-1614
- Matos CA, Perez RM, Lemos LB, Medina-Pestana JO, Lanzoni VP, Alberto FL, Moreira ES, Silva AE, Ferraz ML. Factors associated with the intensity of liver fibrosis in renal transplant patients with hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 653-657
- Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, Shih WL, Kao JH, Chen DS, Chen CJ. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 265-272
- Mahmood S, Niiyama G, Kamei A, Izumi A, Nakata K, Ikeda H, Suehiro M, Kawanaka M, Togawa K, Yamada G. Influence of viral load and genotype in the progression of Hepatitis B-associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25: 220-225
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-686
- Toan NL, Song le H, Kreamsner PG, Duy DN, Binh VQ, Koeberlein B, Kaiser S, Kandolf R, Torresi J, Bock CT. Impact of the hepatitis B virus genotype and genotype mixtures on the course of liver disease in Vietnam. *Hepatology* 2006; 43: 1375-1384
- 林裕龙, 柳青, 彭永正, 冯桂湘, 侯金林. PCR-RFLP检测肝癌和肝硬化患者乙型肝炎病毒基因型. 中华微生物学和免疫学杂志 2004; 24: 330-331
- 张汉荣, 谈国蕾, 孙梅, 曹利, 刘新钰, 赵巍. HBV C基因启动子变异及基因型与肝硬化的相关性研究. 山东医药 2004; 44: 4-5
- Yotsuyanagi H, Hino K, Tomita E, Toyoda J, Yasuda K, Iino S. Precore and core promoter mutations, hepatitis B virus DNA levels and progressive liver injury in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2002; 37: 355-363
- Song BC, Cui XJ, Kim HU, Cho YK. Sequential accumulation of the basal core promoter and the precore mutations in the progression of hepatitis B virus-related chronic liver disease. *Intervirology* 2006; 49: 266-273
- Kumar A, Kumar SI, Pandey R, Naik S, Aggarwal R. Hepatitis B virus genotype A is more often associated with severe liver disease in northern India than is genotype D. *Indian J Gastroenterol* 2005; 24: 19-22
- Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 24 Suppl 2: 3-8
- 魏来, 王齐欣, 徐小元, 万华, 高燕, 田秀兰, 于敏, 孙德贵, 范春蕾, 金剑, 樊文梅, 尹利民, 朱万孚, 陈红松, 庄辉, 王宇. 河北省固安县某农村单采浆献血员丙型肝炎病毒感染的追踪研究. 北京大学学报(医学版) 2002; 34: 574-578
- 王齐欣, 魏来, 高燕, 陈志军, 孙德贵, 蒋栋, 徐小元, 陈红松, 王宇. 丙型肝炎病毒感染自然过程中准种的构成的变化. 中华医学杂志 2003; 83: 841-843
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S35-S46
- Zechini B, Pasquazzi C, Aceti A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patients with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 891-896
- Anand BS, Velez M. Assessment of correlation between serum titers of hepatitis C virus and severity of liver disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2409-2411
- Jang JY, Kim YS, Kim SG, Kim YS, Cho YD, Lee JS, Jin SY, Lee MS, Kim JH, Shim CS, Kim BS. Clinical significance of intrahepatic HCV RNA level in chronic HCV infection. *Korean J Hepatol* 2006; 12: 515-523
- 王琳, 徐东平, 张玲霞. 丙型肝炎病毒基因型分型及临床意义. 肝脏 2006; 11: 416-417
- Lu L, Nakano T, He Y, Fu Y, Hagedorn CH, Robertson BH. Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new genotype 6 variants. *J Med Virol* 2005; 75: 538-549
- Svrtlih N, Delic D, Simonovic J, Jevtovic D, Dokic L, Gvozdenovic E, Boricic I, Terzic D,

■同行评价

本文文章较新颖, 内容丰富, 数据翔实。

- Pavic S, Neskovic G, Zerjav S, Urban V. Hepatitis C virus genotypes in Serbia and Montenegro: the prevalence and clinical significance. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 355-360
- 26 应楹, 张常晶, 姚定康. 肝硬化病因流行病学研究进展. *人民军医* 2001; 44: 594-596
- 27 Moatter T, Abbas Z, Shabir S, Jafri W. Clinical presentation and genotype of hepatitis delta in Karachi. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2604-2607
- 28 Wu JC. Functional and clinical significance of hepatitis D virus genotype II infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 307: 173-186
- 29 Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, Sheen IJ, Chen SW, Lee PC, Lee SD, Wu JC. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 1625-1635
- 30 Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Nishizawa T, Endo K, Inoue J, Okamoto H. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. *J Med Virol* 2005; 77: 491-499
- 31 Sheng WH, Hung CC, Kao JH, Chang SY, Chen MY, Hsieh SM, Chen PJ, Chang SC. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 988-995
- 32 Nunez M, Ramos B, Diaz-Pollan B, Camino N, Martin-Carbonero L, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Virological outcome of chronic hepatitis B virus infection in HIV-coinfected patients receiving anti-HBV active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22: 842-848
- 33 Matthews GV, Cooper DA, Dore GJ. Improvements in parameters of end-stage liver disease in patients with HIV/HBV-related cirrhosis treated with tenofovir. *Antivir Ther* 2007; 12: 119-122
- 34 Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, Rozenbaum W, Le Teuff G, Trylesinski A, Piketty C; TECOVIR Study Group. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006; 43: 548-555
- 35 Piroth L, Sene D, Pol S, Goderel I, Lacombe K, Martha B, Rey D, Loustau-Ratti V, Bergmann JF, Pialoux G, Gervais A, Lascoux-Combe C, Carrat F, Cacoub P. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). *AIDS* 2007; 21: 1323-1331
- 36 Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S47-S56
- 37 Bialek SR, Terrault NA. The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 697-715
- 38 Myers RP, Hilsden RJ, Lee SS. Historical features are poor predictors of liver fibrosis in Canadian patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2001; 8: 249-255
- 39 Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, Casanovas T, Casanova A, Gallen M, Rodriguez C, Moreno V, Bosch FX. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2006; 119: 687-694
- 40 Hutchinson SJ, Bird SM, Glodberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1150-1159
- 41 Chen CM, Yoon YH, Yi HY, Lucas DL. Alcohol and hepatitis C mortality among males and females in the United States: a life table analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 285-292
- 42 Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, Wright TL. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 826-834
- 43 Cholet F, Nousbaum JB, Richecoeur M, Oger E, Cauvin JM, Lagarde N, Robaszkiewicz M, Gouérou H. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 272-278
- 44 Hirche TO, Ignee A, Hirche H, Schneider A, Dietrich CF. Evaluation of hepatic steatosis by ultrasound in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2007; 27: 748-757
- 45 Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, Runyon BA. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 2004; 40: 147-154
- 46 Vadan R, Gheorghe L, Becheanu G, Iacob R, Iacob S, Gheorghe C. Predictive factors for the severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and moderate alcohol consumption. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 183-187
- 47 Perumalswami P, Kleiner DE, Lutchman G, Heller T, Borg B, Park Y, Liang TJ, Hoofnagle JH, Ghany MG. Steatosis and progression of fibrosis in untreated patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2006; 43: 780-787
- 48 Bondini S, Kallman J, Wheeler A, Prakash S, Gramlich T, Jondle DM, Younossi ZM. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007; 27: 607-611
- 49 Kim KH, Shin HJ, Kim K, Choi HM, Rhee SH, Moon HB, Kim HH, Yang US, Yu DY, Cheong J. Hepatitis B virus X protein induces hepatic steatosis via transcriptional activation of SREBP1 and PPARgamma. *Gastroenterology* 2007; 132: 1955-1967
- 50 Thomopoulos KC, Arvaniti V, Tsamantas AC, Dimitropoulou D, Gogos CA, Siagris D, Theocharis GJ, Labropoulou-Karatza C. Prevalence of liver steatosis in patients with chronic hepatitis B: a study of associated factors and of relationship with fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 233-237

编辑 程剑侠 电编 李海寅