

# 丙氨酸氨基转移酶低于2倍正常值的慢性乙肝患者肝组织学的改变

陈恩强, 何伶俐, 王丽春, 雷秉钧, 白浪, 刘聪, 雷学忠, 唐红

## ■背景资料

乙型肝炎病毒 (HBV) 感染呈全球性分布, 是导致慢性肝脏疾病最常见的原因, 严重危及公众健康。我国是 HBV 高感染地区, 慢性 HBV 感染者有 1.2 亿。如果不积极进行治疗, 25%-30% 的患者将发展为终末期肝病, 并死于肝衰竭和/或肝细胞癌。目前认为, 抗病毒治疗是阻止乙肝疾病进展的关键, 而抗病毒治疗的时机需要在免疫清除期, 其指征是 ALT  $\geq 2 \times$  ULN 或组织学炎症  $\geq G_2$ 。

陈恩强, 何伶俐, 王丽春, 雷秉钧, 白浪, 刘聪, 雷学忠, 唐红, 四川大学华西医院感染疾病中心, 生物治疗国家重点实验室 (四川大学) 感染性疾病研究室 四川省成都市 610041

陈恩强, 2007 级四川大学华西医院感染性疾病中心硕士, 主要从事病毒性肝炎的基础与临床研究。

国家重点基础研究计划 (973) 资助项目, No. 2007CB512902, No. 2006CB504302

作者贡献分布: 本文撰写由陈恩强完成; 文章思路由唐红提出并提供基金支持; 唐红, 雷秉钧及王丽春对文章进行审阅并提出修改意见; 白浪, 刘聪及雷学忠提供病例资料; 陈恩强与何伶俐对病例资料进行整理和分析。

通讯作者: 唐红, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西医院感染疾病中心。htang6198@hotmail.com

电话: 028-8542264

收稿日期: 2008-05-15 修回日期: 2008-06-04

接受日期: 2008-06-12 在线出版日期: 2008-08-08

## Change of liver histology in chronic hepatitis B patients with alanine aminotransferase less than two-time up limits of normal

En-Qiang Chen, Ling-Li He, Li-Chun Wang, Bing-Jun Lei, Lang Bai, Cong Liu, Xue-Zhong Lei, Hong Tang

En-Qiang Chen, Ling-Li He, Li-Chun Wang, Bing-Jun Lei, Lang Bai, Cong Liu, Xue-Zhong Lei, Hong Tang, Center of Infectious Diseases, West China Hospital, Sichuan University; Molecular Biology Division of Infectious Diseases, State Key Laboratory of Biotherapy (Sichuan University), Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: the National Basic Research Program (973 Program) of China, No. 2007CB512902, No. 2006CB504302

Correspondence to: Hong Tang, Center of Infectious Disease, West China Hospital Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. htang6198@hotmail.com

Received: 2008-05-15 Revised: 2008-06-04

Accepted: 2008-06-12 Published online: 2008-08-08

## Abstract

**AIM:** To analyze the change of hepatic histology in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection whose alanine aminotransferase (ALT) level is lower than two-time up limit of normal (ULN) and discuss the factors affecting the change of liver histology.

**METHODS:** According to ALT  $\leq 0.5 \times$  ULN, 0.5

$\times$  ULN  $<$  ALT  $\leq 1 \times$  ULN and  $1 \times$  ULN  $<$  ALT  $<$   $2 \times$  ULN, 170 patients were divided into group I ( $n = 39$ ), group II ( $n = 87$ ) and group III ( $n = 44$ ). We retrospectively analyzed whether the change of liver histology was related to ALT level, HBeAg status, HBV DNA duplication and the age of patients.

**RESULTS:** The rates of grade 2 or 2+ inflammation in group I, II and III were 43.6%, 56.4% and 65.9%, respectively, and the rates of stage 2 or 2+ fibrosis were 38.4%, 48.3% and 61.3%, respectively. There were 5.1%, 8.1% and 18.2% patients with liver cirrhosis (stage 4) in the three groups. The activity of liver inflammation and degree of fibrosis were related to ALT level ( $F = 4.162, 3.992$ ; both  $P < 0.05$ ) and the age of patients ( $F = 32.831, 20.084$ ; both  $P < 0.05$ ), while the degree of liver fibrosis was related with HBeAg positive rate ( $\chi^2 = 7.839, P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Of the patients with chronic HBV infection, 55.9% have grade 2 or 2+ inflammation even if ALT level is less than  $2 \times$  ULN. Thus for the patient with a long medical history, especially those over 40 years old, conventional liver biopsy should be performed, which may help us decide whether to start anti-viral therapy.

**Key Words:** Chronic hepatitis B; Alanine aminotransferase; Histology; Liver biopsy

Chen EQ, He LL, Wang LC, Lei BJ, Bai L, Liu C, Lei XZ, Tang H. Change of liver histology in chronic hepatitis B patients with alanine aminotransferase less than two-time up limits of normal. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(22): 2476-2481

## 摘要

**目的:** 分析丙氨酸氨基转移酶低于2倍正常值上限(upper limits of normal, ULN)的慢性乙肝患者肝组织学改变情况, 并探讨影响肝脏组织学改变的因素。

**方法:** 根据 ALT  $\leq 0.5 \times$  ULN、 $0.5 \times$

## ■同行评议者

吴君, 主任医师, 贵州省贵阳医学院附属医院感染科

ULN $<$ ALT $\leq$ 1 $\times$ ULN和1 $\times$ ULN $<$ ALT $<$ 2 $\times$ ULN将170患者分成I( $n=39$ )、II( $n=87$ )、III组( $n=44$ ), 对肝组织学改变是否同ALT水平、HBeAg状态、HBV DNA复制水平及年龄存在相关性进行回顾性分析。

**结果:**共纳入170例患者, I、II、III组炎症活动度为G<sub>2</sub>及G<sub>2</sub>以上者分别为43.6%、56.4%和65.9%; 纤维化分期为S<sub>2</sub>及S<sub>2</sub>以上者分别为38.4%、48.3%和61.3%, 三组中分别有5.1%、8.1%和18.2%的患者组织学表现为肝硬化(S<sub>4</sub>)。炎症活动度及纤维化程度与ALT均有关( $F=4.162, 3.992$ , 均 $P<0.05$ ), 炎症活动度及纤维化程度与年龄有关( $F=32.831, 20.084$ , 均 $P<0.05$ ), 纤维化程度与HBeAg阳性率有关( $\chi^2=7.839, P<0.05$ )。

**结论:**慢性HBV感染者即使ALT $<$ 2 $\times$ ULN, 也有55.9%的患者肝组织炎症活动度在G<sub>2</sub>或G<sub>2</sub>以上, 因此对于病史较长, 特别是年龄在40岁以上的患者建议常规进行肝组织活检, 根据肝组织活检病理结果决定是否对其进行抗病毒治疗。

**关键词:**慢性乙型肝炎; 丙氨酸氨基转移酶; 组织学; 肝活检

陈恩强, 何伶俐, 王丽春, 雷秉钧, 白浪, 刘聪, 雷学忠, 唐红. 丙氨酸氨基转移酶低于2倍正常值的慢性乙肝患者肝组织学的改变. 世界华人消化杂志 2008; 16(22): 2476-2481  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2476.asp>

## 0 引言

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈全球性分布, 是导致慢性肝脏疾病最常见的原因, 严重危及公众健康。我国是HBV高感染地区, 慢性HBV感染者有1.2亿。如果不积极进行治疗, 25%-30%的患者将发展为终末期肝病, 包括肝硬化, 失代偿性肝硬化, 肝细胞癌, 并死于肝衰竭和/或肝细胞癌<sup>[1]</sup>。目前认为, 抗病毒治疗是阻止乙肝疾病进展的关键, 而抗病毒治疗的时机需要在免疫清除期, 其指征是ALT $\geq$ 2 $\times$ ULN或组织学炎症 $\geq$ G<sub>2</sub><sup>[1]</sup>。有文献报道在ALT持续正常的慢性HBV感染者中有相当一部分患者存在显著的肝脏组织学改变<sup>[2-4]</sup>。为进一步了解与肝组织学改变相关的因素, 我们对肝活检前6 mo内血清ALT $<$ 2 $\times$ ULN的170例慢性HBV感染者的ALT水平、HBeAg状态、HBV DNA复制水平及年龄等因素与肝组织学改变程度间的关系进行了分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 华西医院传染科2006-04/2008-01行肝穿刺活检的慢性HBV感染者, 诊断标准依据2005年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[1]</sup>。患者行肝穿刺前未曾接受过抗病毒药物[核苷(酸)类似物或干扰素]治疗, 肝穿前6 mo内血清ALT持续低于2 $\times$ ULN, 影像学检查无肝硬化及肝癌, 无丙肝(hepatitis C virus, HCV)、戊肝(hepatitis E virus, HEV)及艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)合并感染, 无自身免疫性肝病, 无药物性肝炎及长期酗酒史, 患者在肝穿前具有完整的肝功能, HBV DNA及乙肝标志物定性检测结果, 共170例患者纳入分析。

**1.2 方法** 血清ALT采用日本Olympus AU5400型全自动生化分析仪检测, 其正常值上限(ULN)男为55 IU/L, 女为38 IU/L; 乙型肝炎标志物采用ELISA检测(试剂购自厦门英科新创科技有限公司); 血清HBV DNA采用实时荧光定量PCR检测法(ABI 7500实时PCR定量检测仪, 试剂购自中山大学达安基因股份有限公司)。超声定位引导下局部麻醉, 用16G肝穿刺针获取肝组织, 长度均在1 cm以上, 标本置40 g/L甲醛缓冲液固定, 常规石蜡包埋、切片、HE及网状纤维染色。由本院病理科医师读片, 病理学诊断按炎症活动度分级(G<sub>0</sub>-G<sub>4</sub>)、纤维化分期(S<sub>1</sub>-S<sub>4</sub>), 具体标准参照2000年修订的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[5]</sup>。收集肝活检病理结果及穿刺前血清ALT、HBV DNA和乙肝标志物定性检测结果。将纳入的患者按照ALT $\leq$ 0.5 $\times$ ULN、0.5 $\times$ ULN $<$ ALT $\leq$ 1 $\times$ ULN和1 $\times$ ULN $<$ ALT $<$ 2 $\times$ ULN分成I、II、III组, 对ALT水平、HBeAg状态、HBV DNA水平及年龄等因素同肝组织学改变的关系进行对比分析。

**统计学处理** 采用SPSS13.0软件对研究数据进行统计学分析。计量资料采用mean $\pm$ SD表示, 正态分布的多组均数比较采用方差分析; 计数资料用例数和百分比表示, 率和构成比的比较采用卡方检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 ALT水平与肝组织学改变的关系** 符合本研究纳入标准的患者共170例, 其中I组39例, II组87例, III组44例。I组中, 仅2.6%(1例)的患者肝组织学无炎症改变(G<sub>0</sub>), 53.8%(21例)的患者达G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>及G<sub>2</sub>以上患者达43.6%(17例); II组中, 1.1%(1例)的患者为G<sub>0</sub>, 42.5%(37例)的患者为

### ■研究前沿

对于ALT低于2倍正常值的慢性HBV感染者是否需要抗病毒治疗是目前国内外学者研究的热点、难点

## ■相关报道

2007年美国肝病学会关于慢性乙肝的临床实践指南指出,对于ALT波动或ALT轻度升高(1-2倍正常值)的患者应考虑肝活检,尤其是年龄大于40岁者。上海交通大学附属瑞金医院谢青教授通过对ALT持续正常的慢乙肝患者的组织学改变进行研究后发现23.7%的患者存在显著肝脏组织学改变,认为这部分患者也应该是抗病毒治疗的适应人群。

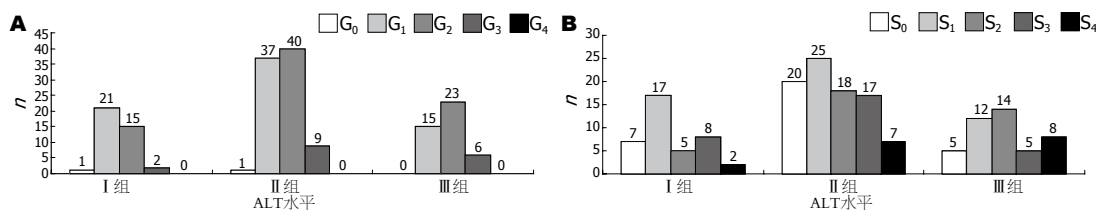


图1 各组患者不同ALT水平肝组织炎症活动度以及纤维化程度的分布. A: 炎症活动度; B: 纤维化程度.

表1 不同ALT水平研究人群的特征

特征	I	II	III
性别(男:女)	29:10	68:19	33:11
年龄(岁)	31.18 ± 10.94	33.45 ± 9.97	32.84 ± 8.82
HBeAg阳性(n, %)	11(28.2)	24(27.6)	19(43.2)
HBV DNA载量 (log copies/mL)	5.18 ± 1.85	5.37 ± 1.90	5.23 ± 1.63
炎症活动度(级)	1.46 ± 0.64	1.66 ± 0.68	1.80 ± 0.67
纤维化程度(期)	1.51 ± 1.17	1.61 ± 1.26	1.98 ± 1.27

G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>及G<sub>2</sub>以上患者达56.4%(49例); III组中所有患者肝组织学均有不同程度的炎症,其中G<sub>1</sub>占34.1%(15例),G<sub>2</sub>及G<sub>2</sub>以上患者占65.9%(29例)(图1A).

I组中18%(7例)的患者肝组织学无纤维化(S<sub>0</sub>),43.6%(17例)的患者为S<sub>1</sub>,S<sub>2</sub>及S<sub>2</sub>以上患者达38.4%(15例),其中有5.1%的患者组织学表现为肝硬化;II组中,23%(20例)的患者肝组织学无纤维化表现,28.7%(25例)的患者表现为S<sub>1</sub>,S<sub>2</sub>及S<sub>2</sub>以上患者达48.3%(42例),其中有8.1%(7例)的患者组织学表现为肝硬化;III组中,11.4%(5例)的患者肝组织学无纤维化表现,27.3%(12例)的患者表现为S<sub>1</sub>,S<sub>2</sub>及S<sub>2</sub>以上患者达61.3%(27例),其中有18.2%(8例)的患者组织学表现为肝硬化(图1B).

I、II、III组患者均以男性为主,三组间性别构成无明显差异( $\chi^2 = 0.288, P > 0.05$ );各组年龄分布无明显差异( $F = 0.902, P > 0.05$ );各组间HBeAg阳性率差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.575, P > 0.05$ );各组间HBV DNA对数值差异亦无统计学意义( $F = 0.310, P > 0.05$ ).三组患者肝组织炎症分布存在差异( $F = 4.162, P < 0.05$ ),纤维化分布亦存在差异( $F = 3.992, P < 0.05$ ,表1),肝组织炎症和纤维化程度均随ALT水平升高而逐渐加重(图2).

2.2 HBV DNA复制水平与肝组织学改变的关系 按照HBV DNA  $< 10^5$ 、 $10^5 \leq \text{HBV DNA} < 10^7$ 和HBV DNA  $\geq 10^7$ (copies/mL),将纳入患者分成level 1、level 2和level 3三组(表2).其中level 1

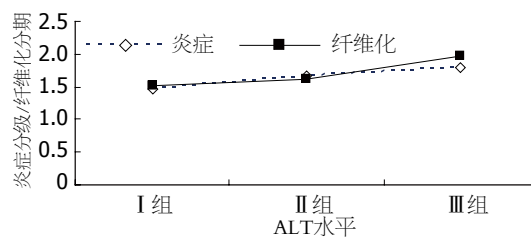


图2 I、II、III组患者的肝组织炎症和纤维化数值大小分别为各组患者相关指标的均数,肝组织炎症和纤维化程度随ALT水平增高而呈逐渐加重的趋势.

组78例,炎症活动度(G)为 $1.69 \pm 0.73$ ,纤维化程度(S)为 $1.81 \pm 1.35$ ; level 2组40例,炎症活动度为 $1.65 \pm 0.66$ ,纤维化程度为 $1.70 \pm 1.26$ ; level 3组52例,炎症活动度为 $1.42 \pm 0.50$ ,纤维化程度为 $1.48 \pm 1.06$ .三组间肝脏炎症活动度差异无统计学意义( $F = 0.454, P > 0.05$ ),三组间纤维化程度亦无差别( $F = 1.078, P > 0.05$ ),但三组患者年龄分布存在显著差异( $F = 12.736, P < 0.001$ ).

2.3 HBeAg状态与肝组织学改变的关系 170例的患者中,仅2例患者炎症活动度表现为G<sub>0</sub>,将G<sub>0</sub>和G<sub>1</sub>合并组成G<sub>0-1</sub>,合并后的G<sub>0-1</sub>共有75例患者,其中38.7%(29例)的患者HBeAg阳性;G<sub>2</sub>患者78例,其中26.9%(21例)的患者HBeAg阳性;G<sub>3</sub>患者17例,其中23.5%(4例)的患者HBeAg阳性.G<sub>0-1</sub>、G<sub>2</sub>和G<sub>3</sub>三组HBeAg阳性率分布差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.217, P > 0.05$ ,图3A).

170例患者中S<sub>0</sub>期32例,其中56.2%(18例)的患者HBeAg阳性;S<sub>1</sub>期54例,37.0%(20例)的

表 2 不同HBV DNA复制水平肝组织学的分布特征 (mean  $\pm$  SD)

HBV DNA	<i>n</i>	年龄	G	S
level 1	78	35.19 $\pm$ 10.44	1.69 $\pm$ 0.73	1.81 $\pm$ 1.35
level 2	40	32.83 $\pm$ 9.85	1.65 $\pm$ 0.66	1.70 $\pm$ 1.26
level 3	52	29.09 $\pm$ 7.96	1.58 $\pm$ 0.61	1.48 $\pm$ 1.06
<i>F</i>		12.736	0.454	1.078
<i>P</i>		<0.001	>0.05	>0.05

## ■创新盘点

本文分析了ALT在半年内持续低于2倍正常值的患者组织学特征及其改变相关因素。

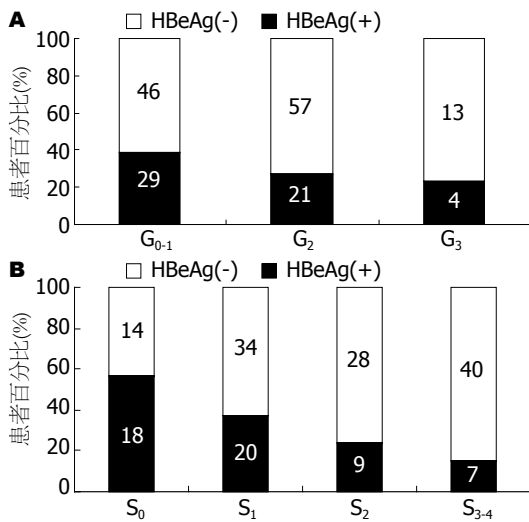


图 3 HBeAg状态在不同炎症活动以及纤维化分期中的分布。A: 炎症活动( $\chi^2 = 0.217, P > 0.05$ ); B: 纤维化分期( $\chi^2 = 7.839, P < 0.05$ )。

表 3 不同年龄段肝组织学改变的特征 (mean  $\pm$  SD)

年龄(岁)	<i>n</i>	G(级)	S(期)
<30	62	1.39 $\pm$ 0.55	1.23 $\pm$ 1.07
30-39	62	1.66 $\pm$ 0.75	1.82 $\pm$ 1.32
$\geq 40$	46	1.98 $\pm$ 0.58	2.11 $\pm$ 1.18
<i>F</i>		32.831	20.084
<i>P</i>		<0.001	<0.001

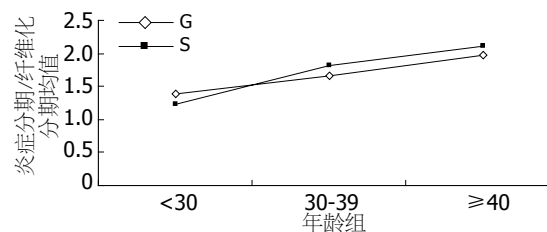


图 4 肝组织炎症和纤维化随年龄的增长呈加重的趋势。

患者HBeAg阳性; S<sub>2</sub>期37例, 24.3%(9例)的患者HBeAg阳性; S<sub>3-4</sub>期47例患者, 14.9%(7例)的患者HBeAg阳性。HBeAg阳性率有随纤维化程度增高而呈递减的趋势, 且该差异具有统计学意义( $\chi^2 = 7.839, P < 0.05$ , 图3B)。

**2.4 年龄与肝组织学改变的关系** 按照年龄水平将170例患者分成三组(表3)。年龄<30岁组62例, 其炎症活动度平均为1.39  $\pm$  0.55, 纤维化分期平均为1.23  $\pm$  1.07; 30-39岁组62例, 其炎症活动度平均为1.66  $\pm$  0.75, 纤维化分期平均为1.82  $\pm$  1.32; 年龄 $\geq 40$ 岁组46例, 其炎症活动度平均为1.98  $\pm$  0.58, 纤维化分期平均为2.11  $\pm$  1.18, 肝组织炎症有随年龄增加而呈加重的趋势(图4), 且这种差异具有统计学意义( $F = 32.831, P < 0.001$ ), 肝纤维化亦随年龄增加呈加重趋势(图4), 这种差异亦具有统计学意义( $F = 20.084, P < 0.001$ )。

### 3 讨论

ALT是肝细胞膜损伤或细胞溶解坏死时释放入血的一种肝细胞胞质酶, 他的升高通常认为是肝脏炎症坏死的指示性标志物<sup>[5]</sup>。2005年版《慢

性乙型肝炎防治指南》将ALT $\geq 2 \times$ ULN或组织学炎症 $\geq G_2$ 做为抗病毒治疗的重要指征。在临床实际工作中, 相当一部分处于免疫清除期的慢乙肝患者, 他们的血清ALT水平并不高于2  $\times$  ULN, 对这部分患者我们通常的处理原则是定期随访而并不考虑抗病毒治疗。

纳入的170例患者中仅2例肝组织活检完全正常(G<sub>0</sub>S<sub>0</sub>), 55.9%(95/170)的患者炎症分级 $\geq G_2$ , 符合抗病毒治疗原则, 故对这部分患者如不进行肝穿刺活检, 可能延误治疗时机。我国慢乙肝患者多系母婴垂直传播或儿童时期感染所致, 故我国慢乙肝患者病史绝大多数较长, 本研究纳入的170例患者平均年龄约为35岁, 而肝组织学改变是一个逐渐发展和累积的过程, 因此这可以解释为什么本研究结果中有55.9%的患者肝组织炎症活动度在G<sub>2</sub>或G<sub>2</sub>以上, 49.4%的患者纤维化分期在S<sub>2</sub>或S<sub>2</sub>以上。

有学者通过对139例ALT水平持续正常且可检测到病毒载量的患者进行了肝活检, 发现23.7%的患者存在显著的肝脏组织学改变( $\geq G_2$

### ■应用要点

对ALT<2倍正常值,特别是年龄在40岁以上的患者,建议常规行肝组织活检,以便及时进行合理的抗病毒治疗。

或 $\geq S_2$ ),其中有13例(9.4%)患者已经发展到肝硬化阶段<sup>[2]</sup>。有文献报道称ALT正常或轻度异常的慢性HBV感染者的肝组织检查可有显著的纤维化<sup>[4,7-8]</sup>,本研究共纳入170例患者中约有50%的患者纤维化分期 $\geq S_2$ 。对于这样的患者如果能及时的行肝组织活检,进行及时有效的抗病毒和(或)抗纤维化治疗,可以有效控制疾病的进展<sup>[9-12]</sup>。

有文献报道称ALT水平同肝组织学改变存在相关性<sup>[2,13]</sup>。本研究发现I、II和III组肝组织炎症分布存在差异( $P<0.05$ ),纤维化分布亦存在差异( $P<0.05$ ),这与以往报道的结果基本一致,但ALT水平受多种非肝脏独立因素影响,比如年龄、性别、体质量、血脂血糖代谢异常等,且在ALT不是很高的慢性HBV感染者中可存在合并丙型肝炎和非酒精性脂肪肝等肝病,因此个体间可存在明显差异<sup>[6]</sup>。近年有学者认为现行标准无法正确评价ALT是否正常,建议将男性ALT正常值上限定为30 IU/L,女性为19 IU/L<sup>[6]</sup>。本研究是一项回顾性研究,只收集并分析了患者行肝穿刺活检前6 mo内的病史资料,而对6 mo前的这些患者的ALT是否一直低于 $2\times ULN$ ,是否有过波动( $>2\times ULN$ )及通过保肝降酶等辅助治疗使之正常的情况,我们没有确切证据,因此本研究不排除在病例资料的纳入上存在选择性偏倚的可能。通过对I、II和III组患者肝组织炎症及纤维化改变进行两两比较后发现,I组与III组肝组织炎症分布存在差异( $P<0.05$ ),纤维化改变存在差异( $P<0.05$ ),II组与III组纤维化改变存在差异( $P<0.05$ ),而I组与II组肝组织炎症及纤维化改变均无差异( $P>0.05$ ),因本研究纳入的研究对象仅为ALT $<2\times ULN$ 的患者,ALT水平差异并不大,故ALT $<2\times ULN$ 的患者ALT水平与肝组织学改变的相关性有待进一步研究证实。

本研究结果提示HBV DNA复制水平与肝组织炎症及纤维化无关,与文献报道一致<sup>[2,14-16]</sup>。血清HBV DNA水平可反映HBV的复制情况,并在一定程度上间接反映机体的免疫状态,但不能反映肝组织炎症损伤程度和纤维化程度,不能仅凭HBV DNA水平判断肝炎是否活动及其程度。HBV主要是通过引起宿主自身的免疫反应造成肝细胞的损伤,宿主的免疫功能特别是细胞的免疫功能对HBV感染后的临床转归有重要作用<sup>[15-16]</sup>。从本研究显示的数据,HBV DNA复制水平虽与肝组织炎症及纤维化无关,但存在负相关的趋势,通过对不同DNA复制水平患者的

年龄进行分析后发现,三组患者年龄分布存在差别( $P<0.05$ ),HBV DNA复制水平高者,年龄偏小。这种现象可能与免疫耐受有关,符合病毒高复制期及轻度炎症活动的内涵,亦可能与病程有关,因为随着时间的推移,病毒复制能力逐步减弱<sup>[17]</sup>。

以往多篇文献报道肝组织学炎症分级和纤维化分期均与HBeAg状态无明显相关性<sup>[3,14]</sup>,然亦有研究表明肝纤维化程度高者以HBeAg阴性者居多<sup>[16-18]</sup>。本研究发现HBeAg阳性率与肝纤维化程度有关( $P<0.05$ ),随着纤维化程度的增加,血清HBeAg阳性率有逐渐减少的趋势,这种现象可能与患者体内HBV DNA preC/C区变异及病程长等有关<sup>[19-21]</sup>。故HBeAg状态是否与肝纤维化分期之间存在关系,尚需进一步研究证实。对于长期HBeAg阴性的慢性HBV感染者,要定期随访,必要时行肝活检,以便及时治疗<sup>[22-23]</sup>。

有文献报道年龄 $>40$ 岁的持续ALT正常或轻微异常患者发生肝脏显著组织学改变者的比例明显增高,本研究亦显示40岁以上人群肝组织学显著改变者较其他年龄段明显增多<sup>[2,24,28]</sup>。这可能与此部分患者不太可能还处于免疫耐受期有关<sup>[28]</sup>。当然这种现象亦可能与患者病程较长及既往有过隐匿性炎症反应有关。有研究提示随着病程延长,肝脏炎症及纤维化程度加重,以10年病程为主,年龄是纤维化进展的独立预测因素<sup>[15-16]</sup>。2007年AASLD指南推荐对于年龄在40岁以上,ALT正常或轻微异常的患者建议常规行肝穿刺活检<sup>[22]</sup>,此举可为是否进行抗病毒治疗提供可靠证据,进而控制病情的发展<sup>[25-26]</sup>。

通过本次研究,我们认为对于可检测到HBV DNA的,ALT $<2\times ULN$ ,特别是年龄在40岁左右的患者,应考虑肝穿刺活检,从而决定是否对其进行抗病毒治疗。

### 4 参考文献

- 1 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. 中华传染病杂志 2005; 23: 421-431
- 2 桂红莲, 俞红, 谢青, 王晖, 蔡伟, 林之莓, 姜山, 许蓓, 周霞秋, 郭清. 丙氨酸氨基转移酶持续正常的慢性乙型肝炎病毒感染者的肝脏组织学改变. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 881-885
- 3 魏倪, 杨栋, 杨方, 王颖, 赵兵, 吕大刚. 慢性乙型肝炎病毒携带者肝组织学特点与临床特征的关系. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 330-333
- 4 Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, Chauhan R, Bose S. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently



- normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 1376-1384
- 5 Kew MC. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *Lancet* 2000; 355: 591-592
- 6 Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 983
- 7 Bataller Sifré R, Gómez García MA, Bataller Alberola RB, Bataller Alberola R, Alberola García MD. [Viral replication, histologic damage and enzymatic activity in chronic hepatopathies caused by B virus] *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1989; 75: 620-624
- 8 Wang CC, Lim LY, Deubner H, Tapia K, Lau AW, Manansala J, Krows M, Shuhart MC, Kowdley KV. Factors Predictive of Significant Hepatic Fibrosis in Adults With Chronic Hepatitis B and Normal Serum ALT. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 820-826
- 9 Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-962
- 10 Andriulli A, Festa V, Leandro G, Rizzetto M. Usefulness of a liver biopsy in the evaluation of patients with elevated ALT values and serological markers of hepatitis viral infection: an AIGO study. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1409-1415
- 11 Guido M, Rugge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 89-97
- 12 Saleh HA, Abu-Rashed AH. Liver biopsy remains the gold standard for evaluation of chronic hepatitis and fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 425-426
- 13 王莹, 甄真, 高峰, 刘俊茹, 王冬. 166例慢性乙型肝炎病毒感染者丙氨酸转氨酶水平与肝组织病理的关系. *临床荟萃* 2007; 16: 1189-1190
- 14 柳龙根, 方国平, 马春明, 翟德芳, 钱梅云. 乙肝患者 HBeAg 含量与其临床、病理及 HBV DNA 的关系. *苏州大学学报(医学版)* 2004; 24: 775-776
- 15 吴赤红, 斯崇文, 田庚善, 于岩岩, 徐小元, 王泰龄. 慢性乙型肝炎病毒携带者的病理与临床及预后分析. *中华肝脏病杂志* 2007; 15: 577-581
- 16 张春兰, 杨湛, 范慧敏, 李文, 张健珍, 易俊卿. 62例慢性 HBV 携带者肝组织学改变与临床的关系. *热带医学杂志* 2005; 5: 148-150
- 17 Shao J, Wei L, Wang H, Sun Y, Zhang LF, Li J, Dong JQ. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2104-2107
- 18 姜湘宁, 王功遂, 尹建军. 慢性乙型肝炎患者血清 HBeAg 和 HBV DNA 水平与肝组织病理关系的探讨. *实用肝脏病杂志* 2004; 7: 86-88
- 19 Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, Hui CK, Wong DK, Doutreloigne J, Wong BC, Chan AO, Lai CL. Relationship between the development of precore and core promoter mutations and hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2002; 186: 1335-1338
- 20 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
- 21 Lindh M, Horal P, Dhillon AP, Norkrans G. Hepatitis B virus DNA levels, precore mutations, genotypes and histological activity in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2000; 7: 258-267
- 22 Aguilar Reina J. [Chronic hepatitis B: treatment candidates. Need for liver biopsy.] *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 Suppl 2: 20-22
- 23 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
- 24 Lai M, Hyatt BJ, Nasser I, Curry M, Afdhal NH. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007; 47: 760-767
- 25 Lefkowitz JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res* 2007; 38: 634-643
- 26 Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol* 2007; 20 Suppl 1: S3-S14
- 27 Tsang PS, Trinh H, Garcia RT, Phan JT, Ha NB, Nguyen H, Nguyen K, Keefe EB, Nguyen MH. Significant prevalence of histologic disease in patients with chronic hepatitis B and mildly elevated serum alanine aminotransferase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 569-574
- 28 Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 636-641

## ■同行评价

本研究选题新颖, 实验方法合理, 结果客观, 书写层次较分明, 文献引用尚恰当, 对临床有指导应用价值。

编辑 李军亮 电编 何基才