

ALT小于2倍正常上限的HBeAg+/-慢性HBV感染者肝脏病理及临床分析196例

耿晓霞, 林健梅, 杨兴祥, 黄仁刚, 江南

耿晓霞, 林健梅, 杨兴祥, 黄仁刚, 江南, 四川省医学科学院·四川省人民医院感染科 四川省成都市 610072

耿晓霞, 硕士, 主治医师, 主要从事病毒性肝炎基础与临床研究。中国肝炎防治基金会王宝恩肝纤维化研究基金资助项目, No. 2010-xjs001

作者贡献分布: 本文病例资料整理、分析及文章撰写由耿晓霞完成; 林健梅、杨兴祥及黄仁刚提供病例资料; 江南对文章进行审阅并提出修改意见。

通讯作者: 江南, 主任医师, 610072, 四川省成都市一环路西二段32号, 四川省医学科学院·四川省人民医院感染科。jiangn-dr@163.com

电话: 028-87394030

收稿日期: 2013-03-19 修回日期: 2013-05-06

接受日期: 2013-05-12 在线出版日期: 2013-06-18

Liver histopathology and clinical manifestations between HBeAg-positive and -negative patients with chronic HBV infection and mildly elevated ALT level (less than two-time up limit of normal): An analysis of 196 cases

Xiao-Xia Geng, Jian-Mei Lin, Xing-Xiang Yang, Ren-Gang Huang, Nan Jiang

Xiao-Xia Geng, Jian-Mei Lin, Xing-Xiang Yang, Ren-Gang Huang, Nan Jiang, Department of Infectious Diseases, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Nan Jiang, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, 32 West Second Section First Ring Road, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. jiangn-dr@163.com

Received: 2013-03-19 Revised: 2013-05-06

Accepted: 2013-05-12 Published online: 2013-06-18

Abstract

AIM: To compare hepatic histopathological changes and clinical features between HBeAg-positive and -negative patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection and mildly elevated alanine transaminase (ALT) level (less than two-time up limit of normal (ULN)), and to analyze factors affecting liver histology in the two groups.

METHODS: One hundred and ninety-six patients were divided into an HBeAg-positive group and an HBeAg-negative group based on the HBeAg status. The sex ratio, age, serum ALT level, HBV DNA, thickness of spleen, breadth of portal vein, liver stiffness measurement (LSM) detected by Fibroscan, grade of liver inflammation and stage of liver fibrosis were compared between the two groups. Subsequently, the above clinical indexes were assessed among patients with different hepatic histopathological changes.

RESULTS: There were 136 patients in the HBeAg-positive group. The grades of liver inflammation in this group were G1 and G2, and the stages of liver fibrosis were S0, S1 and S2. Seventy (51.5%) patients had G2 hepatitis and 14 (10.3%) patients had S2 fibrosis. There were 60 patients in the HBeAg-negative group. The grades of liver inflammation in this group were G1, G2 and G3, and the stages of liver fibrosis were S0, S1 and S2. Forty-nine (81.7%) patients had \geq G2 hepatitis and 19 (31.7%) patients had S2 fibrosis. Compared to the HBeAg-positive group, the male patient's ratio, age, serum ALT level, HBV-DNA level, LSM index and degree of liver inflammation and fibrosis in the HBeAg-negative group were obviously increased. In the HBeAg-positive group, serum ALT level, thickness of spleen, breadth of portal vein and LSM index were obviously increased with the aggravation of liver inflammation, although there were no obvious changes in the sex ratio, age and HBV DNA level. With the aggravation of liver fibrosis, the thickness of spleen, breadth of portal vein and LSM index were obviously increased, while there were no obvious changes in the sex ratio, age, ALT and HBV DNA level. In the HBeAg-negative group, with the aggravation of liver inflammation and fibrosis, the male patient ratio, age, thickness of spleen, breadth of portal vein and LSM index were obviously increased; however, although ALT and HBV-DNA levels were markedly increased with the

■背景资料

目前国内外研究已证实, 在谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)<2×ULN的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者中仍然有相当一部分患者存在显著的肝脏组织学改变, 仍然需要接受抗病毒治疗。然而, 对于这部分患者在不同乙型肝炎E抗原(hepatitis E antigen, HBeAg)状态下, 其肝脏病理与临床特征以及肝脏病理相关临床指标的差异需进一步探讨, 从而为ALT<2×ULN的HBeAg+/-慢性HBV感染者抗病毒治疗方案的制定、时机的选择提供重要的临床线索及依据。

■同行评议者

杨江华, 副教授, 皖南医学院弋矶山医院感染科

■研究前沿

对于ALT $<2\times$ ULN的HBeAg+/-慢性HBV感染者,尤其是HBeAg阴性患者,探讨肝组织病理学与临床改变的相关性以及无创性诊断肝脏病理改变的指标是目前国内外学者研究的热点、难点。

aggravation of liver inflammation, there were no obvious changes in the two indexes with the aggravation of liver fibrosis.

CONCLUSION: In patients with chronic HBV infection whose ALT levels were $<2\times$ ULN, more severe liver histopathological changes were observed in HBeAg-negative patients than in HBeAg-positive ones. Serum ALT, thickness of spleen, breadth of portal vein and LSM index can imply liver histopathological changes. In HBeAg-negative patients with chronic HBV infection whose ALT level was $<2\times$ ULN, especially male patients, age and HBV DNA level are closely related to liver histopathological changes.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B virus infectors; Alanine aminotransferase; HBeAg; Histopathology

Geng XX, Lin JM, Yang XX, Huang RG, Jiang N. Liver histopathology and clinical manifestations between HBeAg-positive and -negative patients with chronic HBV infection and mildly elevated ALT level (less than two-time up limit of normal): An analysis of 196 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(17): 1607-1615 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1607.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i17.1607>

摘要

目的: 对比谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) <2 倍正常值上限(upper limits of normal, ULN)的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者中,乙型肝炎E抗原(hepatitis E antigen, HBeAg)阳性患者与HBeAg阴性患者肝组织病理学及临床改变的差异,并寻找这两部分患者中与肝组织学改变相关的因素。

方法: 将196例患者分为HBeAg阳性组与HBeAg阴性组,对比两组患者性别、年龄、血清ALT、HBV-DNA定量、脾脏厚度、门静脉内径、肝脏瞬时弹性测定仪(FibroScan)测定肝硬度值(liver stiffness measurement, LSM)及病理检测肝脏炎症活动度、纤维化程度的差异,并进一步分析这两部分患者中,不同肝脏病理改变时上述临床资料的变化。

结果: (1)HBeAg阳性患者为136例,肝脏炎症改变在G1-G2级,纤维化程度在S0-S2期,其中达G2、S2者分别为70例(51.5%)、14例(10.3%);HBeAg阴性患者为60例,肝脏炎症改变在G1-G3级,纤维化程度在S0-S2期,其中 \geq G2、达S2者分别为49例(81.7%)、19例(31.7%)。HBeAg阴性患者的男性患者比例、

年龄、血清ALT、HBV-DNA定量、LSM值及肝脏病变程度均明显高于HBeAg阳性患者,差异有统计学意义;(2)在HBeAg阳性患者中,随着肝脏炎症程度的加重,血清ALT、脾脏厚度、门静脉内径、LSM值明显增加,而性别比例、年龄、HBV-DNA定量无明显变化;随着肝脏纤维化程度的加重,脾脏厚度、门静脉内径、LSM值明显增加,而性别比例、年龄、血清ALT、HBV-DNA定量无明显变化;(3)在HBeAg阴性患者中,随着肝脏炎症及纤维化程度的加重,男性患者比例、年龄、脾脏厚度、门静脉内径、LSM值均明显增加,且血清ALT水平、HBV-DNA定量随肝脏炎症程度的加重亦明显增加,差异均有统计学意义,但以上两指标随肝脏纤维化程度的加重无明显变化。

结论: 对于ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者,HBeAg阴性患者的肝脏病变明显重于HBeAg阳性患者,在这两部分患者中,密切随访血清ALT、脾脏厚度、门静脉内径、LSM测值,对于协助了解肝脏病理变化、决定抗病毒治疗时机有一定的提示作用;对于HBeAg阴性、ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者,尤其是男性患者,同时密切随访年龄、HBV-DNA水平,更有利于及时了解肝脏病理变化。

© 2013版权归Baishideng所有。

关键词: 慢性乙型肝炎病毒感染;丙氨酸氨基转移酶;乙型肝炎E抗原;组织病理学

核心提示: 对于ALT $<2\times$ ULN的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)感染者,乙型肝炎E抗原(hepatitis E antigen, HBeAg)阴性患者与HBeAg阳性患者比较,具有年龄较大、病程较长、病毒复制较低但肝脏病理改变较重的特征,同时二者的肝脏病理改变相关临床指标亦有所不同;因此,结合患者的HBeAg状态进行分析更有利于确切评估病情,以便及时进行干预性治疗。

耿晓霞,林健梅,杨兴祥,黄仁刚,江南. ALT小于2倍正常上限的HBeAg+/-慢性HBV感染者肝脏病理及临床分析196例. *世界华人消化杂志* 2013; 21(17): 1607-1615 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1607.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i17.1607>

0 引言

目前大量研究已证实^[1-4],在谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT) $<2\times$ ULN的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染者中仍然有相当

一部分患者存在显著的肝脏组织学改变. 然而, 对于这部分患者在不同乙型肝炎E抗原(hepatitis E antigen, HBeAg)状态下, 肝脏病理、临床特征有何差异及临床意义呢? 尤其对于HBeAg阳性或阴性患者的肝脏病理相关临床指标是否也有所不同, 从而在随访中各有不同侧重点呢? 为此, 我们对比分析了196例ALT<2×ULN的慢性HBV感染者在不同HBeAg状态下的肝脏病理及临床特征, 并进一步分别探讨了HBeAg阳性及阴性患者中年龄、性别、血清ALT、HBV DNA定量、超声改变情况、FibroScan测值与肝组织学改变的关系, 寻找ALT<2×ULN的慢性HBV感染者在不同HBeAg状态下与肝组织学改变相关临床因素的差异, 对于这部分患者抗病毒治疗方案的制定、时机的选择有重要的临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 选择四川省人民医院感染科2010-05/2012-05住院经肝穿刺活检的慢性HBV感染者, 共196例患者纳入分析, 诊断标准依据我国2010年修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]. 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×ULN, 影像学检查无肝硬化及肝癌, 无丙型肝炎、戊型肝炎及艾滋病病毒合并感染, 无自身免疫性肝病, 无药物性肝炎、脂肪性肝病及长期酗酒史. 每例患者临床及生化、影像学资料均采集自肝穿刺前1 wk之内.

1.2 方法

1.2.1 肝脏病理学检查: 全部病例均无肝穿刺禁忌证. 首先行彩超定位确定穿刺深度, 局部麻醉后用美国巴德活检针MN1816获取肝组织, 长度均在1 cm以上, 包含4个及4个以上可供评价汇管区. 标本置于10%甲醛溶液固定, 石蜡包埋切片, 行HE、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(G0-G4)、纤维化分期(S0-S4), 具体标准参照2000年修订的《病毒性肝炎防治方案》^[6].

1.2.2 实验室检查: (1)血清ALT采用日本Olympus AU2700型全自动生化分析仪检测, 其正常值上限为40 IU/L; (2)乙型肝炎标志物采用ELISA检测(HAMILTON全自动酶免分析仪2420, 试剂购自北京万泰生物药业有限公司); (3)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).

1.2.3 影像学检查: 全部病例肝活检前采用NE-MIO30彩色多普勒超声仪检测脾厚度、门静脉内径.

1.2.4 肝脏弹性检测: 其具体的技术背景和操作流程见相关文献[7,8]. 所有患者经FibroScan (购自法国EchoSens公司)行肝硬度值(liver stiffness measurement, LSM)检测. 连续10次成功采集患者检测数据, 取中位数值为最终检测结果, 肝脏的硬度值以kPa表示, 检测成功率<60%为检测失败, 四分位数间距(inter-quartile range, IQR)大于或等于中位数值值的30%, 代表LSM的测定值无效, 需排除.

统计学处理 采用SPSS15.0软件对研究数据进行统计学分析. 计量资料采用mean±SD表示, 正态分布的多组均数比较采用方差分析, 两组均数比较采用 t 检验; 血清HBV-DNA定量转化为其对数值进行比较; 计数资料用例数和百分比表示, 率和构成比的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 HBeAg阳性与HBeAg阴性慢性HBV感染者基本情况、肝脏病理、彩超检测的比较

2.1.1 196例患者基本情况比较: 符合本研究纳入标准的患者共196例, HBeAg阳性患者136例(69.4%), HBeAg阴性患者60例(30.6%). 196例患者均以男性为主, HBeAg阴性组的男性患者比例明显多于HBeAg阳性组, 差异有统计学意义($P<0.01$); 196例患者年龄在18-59岁, HBeAg阳性组患者平均年龄明显小于HBeAg阴性组, 差异有统计学意义($P<0.01$); HBeAg阳性患者的平均血清ALT、LSM值明显低于HBeAg阴性患者, 但前者血清HBV-DNA定量却明显高于后者, 差异均有统计学意义($P<0.01$)(表1).

2.1.2 196例患者肝脏病理及彩超结果比较: 196例患者中, 肝组织均有不同程度炎症改变, HBeAg+/-组患者均以G2为主, HBeAg阴性组中有部分患者肝脏炎症达G3, HBeAg阳性、阴性组中达G2及以上患者分别为70例(51.5%)、49例(81.7%), 二组间总的炎症活动度比较差异有统计学意义($P<0.01$), HBeAg阳性组的炎症程度明显低于HBeAg阴性组.

196例患者中, 肝组织伴或不伴纤维化改变, 两组患者均以S1为主, 但仍有部分患者达S2改变, HBeAg阳性、阴性组达S2者分别占10.3%、31.7%, 前者的纤维化程度明显低于后者, 差异

■ 相关报道

秦恩强等研究发现, 我国血清ALT持续正常、HBeAg阴性慢性HBV感染者肝组织病理不存在真正的“非活动性”状态, 年龄20岁以上患者应密切随访, 及时进行肝活检, 并给予恰当的治疗; HBeAg阴性与HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者在机体免疫状态、HBV致病力、肝脏损害等方面存在较大差异, 林国贤等研究报道除肝功能改变外, 患者年龄、血清HBV DNA载量可作为HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者肝脏病变程度的有效预测指标.

■创新盘点

本文对比分析了ALT<2×ULN的HBeAg阴性和阳性慢性HBV感染者肝组织病理学及临床改变的差异,并进一步探讨了这两部分患者中与肝组织学改变相关的临床因素,对这两部分患者抗病毒治疗方案的制定、时机的选择有着重要的临床意义。

表 1 196例患者的基本情况比较

分组	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	ALT(U/L)	HBV-DNA(Ig)	LSM值(kPa)
HBeAg+组	136	74/62	27.04±5.86	40.14±11.41	6.40±0.96	5.64±1.43
HBeAg-组	60	46/14	41.92±8.37	53.12±11.81	5.02±0.87	8.26±2.67
		$\chi^2 = 8.69$	$t = 12.49$	$t = 7.26$	$t = 9.53$	$t = 7.14$
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

ALT: 谷丙转氨酶; LSM: 肝硬度值; HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原。

表 2 196例患者的肝组织炎症活动度、纤维化程度、彩超检测比较

分组	<i>n</i>	炎症活动度 <i>n</i> (%)			纤维化程度 <i>n</i> (%)			脾脏厚度(cm)	门静脉内径(cm)
		G1	G2	G3	S0	S1	S2		
HBeAg+组	136	66	70	0	26	96	14	3.41±0.52	1.15±0.18
HBeAg-组	60	11	25	24	4	37	19	3.45±0.58	1.14±0.16
		$\chi^2 = 64.89$			$\chi^2 = 16.00$			$t = 0.45$	$t = 0.46$
<i>P</i>		<0.01			<0.01			>0.05	>0.05

HBeAg: 乙型肝炎E抗原。

表 3 HBeAg阳性患者不同肝组织炎症分级组的年龄、性别、ALT、HBV-DNA比较

炎症分级	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	ALT(U/L)	HBV-DNA(Ig)
G1	66	32/34	26.06±4.34	37.70±10.77	6.42±1.05
G2	70	42/28	27.96±6.91	42.44±11.59	6.37±0.87
		$\chi^2 = 1.82$	$t = 1.93$	$t = 2.47$	$t = 0.32$
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原。

表 4 HBeAg阳性患者不同肝组织炎症分级组彩超及FibroScan检测的比较

炎症分级	<i>n</i>	脾脏脾厚(cm)	门静脉内径(cm)	LSM值(kPa)
G1	66	3.25±0.50	1.10±0.15	5.15±0.90
G2	70	3.57±0.50	1.20±0.19	6.10±1.67
<i>t</i>		3.73	3.37	4.20
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

LSM: 肝硬度值; HBeAg: 乙型肝炎E抗原。

有统计学意义($P<0.01$)(表2)。

196例患者中肝脏彩超检测结果显示,两组患者的脾脏厚度、门静脉内径均无明显差异($P>0.05$)(表2)。

2.2 HBeAg阳性慢性HBV感染者肝脏病理与患者基本情况、彩超检查的关系

2.2.1 HBeAg阳性慢性HBV感染者中不同肝组织炎症活动度患者基本情况的比较: HBeAg阳性

患者共136例,均有不同程度炎症改变,炎症分级以G2为主,达70例(51.5%),G1组患者以女性为主,G2组以男性为主,二组患者年龄分布有随炎症分级增加而增大趋势,但二者的性别比例、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$);血清HBV-DNA水平的比较差异亦无统计学意义($P>0.05$),但两组的血清ALT值随肝脏炎症程度加重而显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

表 5 HBeAg阳性患者不同肝组织炎症分级组的年龄、性别、ALT、HBV-DNA比较

纤维化分期	n	男/女	年龄(岁)	ALT(U/L)	HBV-DNA(Ig)
S0	26	14/12	27.35 ± 3.17	36.69 ± 7.42	6.15 ± 0.97
S1	96	54/42	27.10 ± 6.36	40.65 ± 12.82	6.52 ± 0.91
S2	14	8/6	28.43 ± 6.94	43.00 ± 7.50	6.07 ± 1.21
		$\chi^2 = 0.89$	$F = 0.29$	$F = 1.68$	$F = 2.48$
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原.

表 6 HBeAg阳性患者不同肝组织纤维化分期组的彩超及FibroScan测值比较

纤维化分期	n	脾脏厚度(cm)	门静脉内径(cm)	LSM值(kPa)
S0	26	3.23 ± 0.56	1.08 ± 0.12	5.18 ± 0.68
S1	96	3.41 ± 0.48	1.15 ± 0.18	5.68 ± 1.52
S2	14	3.86 ± 0.71	1.24 ± 0.21	6.84 ± 2.22
F		6.68	4.01	5.96
P		<0.01	<0.05	<0.01

LSM: 肝硬度值; HBeAg: 乙型肝炎E抗原.

表 7 HBeAg阴性患者不同肝组织炎症分级组年龄、性别、ALT、HBV-DNA的比较

炎症分级	n	男/女	年龄(岁)	ALT(U/L)	HBV-DNA(Ig)
G1	11	5/6	37.82 ± 5.17	45.73 ± 8.36	4.55 ± 0.69
G2	25	20/5	40.64 ± 9.13	52.24 ± 10.97	4.92 ± 0.86
G3	24	21/3	45.13 ± 7.77	57.42 ± 12.48	5.33 ± 0.87
		$\chi^2 = 7.72$	$F = 3.68$	$F = 4.23$	$F = 3.63$
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原.

2.2.2 HBeAg阳性慢性HBV感染者中不同肝组织炎症活动度患者彩超及FibroScan检测的比较: 136例HBeAg阳性患者中随炎症分级的增加, 脾脏厚度、门静脉内径值、LSM值均显著增加, 差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)(表4).

2.2.3 HBeAg阳性慢性HBV感染者中不同肝组织纤维化程度患者基本情况的比较: 136例HBeAg阳性患者肝组织伴或不伴纤维化改变, 肝脏纤维化分期以S1为主(70.6%), 但仍有10.3%的患者达S2. 各纤维化分期组均以男性患者为主, 3组间性别比例、HBV-DNA差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 3组中患者的年龄、血清ALT有随纤维化分期的增加而增加趋势, 但总的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表5).

2.2.4 HBeAg阳性慢性HBV感染者中不同肝组

织纤维化程度患者彩超及FibroScan检测的比较: S0、S1、S2组中脾脏厚度、门静脉内径、LSM值均随纤维化程度加重而逐渐增加, 各指标总的差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其中S2组与S0、S1组的脾脏厚度、LSM值分别比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 而S0组与S1组的脾脏厚度、LSM值比较差异无统计学意义($P > 0.05$); S0与S2组的门静脉内径差异有统计学意义($P < 0.01$), 而S0与S1、S1与S2组门静脉内径比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表6).

2.3 HBeAg阴性慢性HBV感染者肝脏病理与患者基本情况、彩超检查的关系

2.3.1 HBeAg阴性慢性HBV感染者中不同肝组织炎症活动度患者基本情况的比较: HBeAg阴性患者共60例, 均有不同程度炎症改变, 炎症分级

应用要点

对于ALT < 2 × ULN的慢性HBV感染者, HBeAg阴性患者的肝脏病变明显重于HBeAg阳性患者, 在这两部分患者中, 密切随访血清ALT、脾脏厚度、门静脉内径、LSM测值, 对于协助了解肝脏病理变化、决定抗病毒治疗时机有一定的提示作用; 对于HBeAg阴性、ALT < 2 × ULN的慢性HBV感染者, 尤其是男性患者, 同时密切关注随访年龄、HBV-DNA水平, 更有利于及时了解肝脏病理变化.

■同行评价

课题设计合理,具有一定创新性,数据较为可靠,对临床具有一定指导意义。

表 8 HBeAg阴性患者不同肝组织炎症分级组彩超及FibroScan检测的比较

炎症分级	<i>n</i>	脾脏厚度(cm)	门静脉内径(cm)	LSM值(kPa)
G1	11	3.06 ± 0.33	1.02 ± 0.12	6.05 ± 0.75
G2	25	3.22 ± 0.47	1.13 ± 0.14	7.68 ± 2.80
G3	24	3.86 ± 0.54	1.20 ± 0.17	9.86 ± 2.14
<i>F</i>		15.50	6.16	11.50
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

LSM: 肝硬度值; HBeAg: 乙型肝炎E抗原。

表 9 HBeAg阴性患者不同肝组织纤维化分期组年龄、性别、ALT、HBV-DNA的比较

纤维化分期	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	ALT(U/L)	HBV-DNA(Ig)
S0	4	1/3	31.25 ± 9.11	52.50 ± 16.18	4.25 ± 0.50
S1	37	29/8	42.19 ± 8.11	52.78 ± 14.70	4.89 ± 0.97
S2	19	16/3	44.11 ± 7.15	55.21 ± 14.69	5.11 ± 1.15
		$\chi^2 = 6.63$	<i>F</i> = 4.41	<i>F</i> = 0.18	<i>F</i> = 1.22
<i>P</i>		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

ALT: 谷丙转氨酶; HBV: 乙型肝炎病毒; HBeAg: 乙型肝炎E抗原。

表 10 HBeAg阴性患者不同肝组织纤维化分期组彩超及FibroScan测值比较

纤维化分期	<i>n</i>	脾脏厚度(cm)	门静脉内径(cm)	LSM值(kPa)
S0	4	2.90 ± 0.18	0.95 ± 0.10	5.40 ± 0.66
S1	37	3.36 ± 0.57	1.12 ± 0.14	7.78 ± 2.61
S2	19	3.85 ± 0.46	1.23 ± 0.16	9.79 ± 2.22
<i>F</i>		8.18	7.43	7.28
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

LSM: 肝硬度值; HBeAg: 乙型肝炎E抗原。

以G2为主,达25例(41.7%),但有24例患者达G3水平(40%)。G1组患者以女性为主,G2、G3组以男性为主,3组患者的男性患者比例、年龄、血清ALT、HBV-DNA均随肝脏炎症程度的加重而增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表7)。

2.3.2 HBeAg阴性慢性HBV感染者中不同肝组织炎症活动度患者彩超及Fibroscan检测比较: 60例HBeAg阴性患者不同肝脏炎症分级组中,脾脏厚度、门静脉内径、LSM值均随炎症程度的加重而明显增加,各指标总的差异有统计学意义(P 均<0.01),其中G3组与G1、G2组的脾脏厚度、LSM值分别比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),而G1组与G2组的脾脏厚度、LSM值比较差异无统计学意义($P > 0.05$); G1组与G2、G3组的门静脉内径差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),而G2

与G3组的门静脉内径比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表8)。

2.3.3 HBeAg阴性慢性HBV感染者中不同肝组织纤维化程度患者基本情况的比较: 60例HBeAg阴性患者中大部分有肝脏纤维化改变,纤维化分期以S1为主(61.7%),但达S2者高达占31.7%。S0组以女性患者为主,S1、S2组均以男性患者为主,3组间男性患者比例、年龄随纤维化分期的增加而明显增加,差异有统计学意义(P 均<0.05); S0、S1、S2组中患者的血清ALT、HBV-DNA有随纤维化分期的增加而增加趋势,但3组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)(表9)。

2.3.4 HBeAg阴性慢性HBV感染者中不同肝组织纤维化程度患者彩超及FibroScan检测的比较: 60例HBeAg阴性患者不同肝脏纤维化分期组

中, 脾脏厚度、门静脉内径、LSM值均随纤维化程度的加重而明显增加, 各指标总的差异有统计学意义(均 $P<0.01$), 其中S2与S0、S1组的脾脏厚度、LSM值分别比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$), 而S0组与S1组的脾脏厚度、LSM值比较差异无统计学意义($P>0.05$); 各组间门静脉值分别比较差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)(表10).

3 讨论

目前, 越来越多的研究^[1-4]表明, ALT正常或轻度异常慢性HBV感染者的肝组织检查仍然可有显著的炎症病变及纤维化改变. 然而, ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者在不同HBeAg状态下, 肝脏病理与临床特征以及肝脏病理相关临床指标有何差异呢? 因此, 我们分析了196例ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者在不同HBeAg状态下与肝组织学改变相关的临床特征, 以期寻找这两部分患者中, 各自肝脏病理相关的临床随访指标, 从而有针对性、及时、准确地决定抗病毒治疗时机.

研究结果显示, 196例ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者中, 以HBeAg阳性患者为主, 占136例(69.4%), HBeAg阴性患者占60例(30.6%), 两组患者肝组织均有不同程度炎症改变, 或不伴纤维化改变. 其中, HBeAg阴性组有81.7%的患者肝脏炎症分级 $\geq G2$, 肝脏纤维化程度达S2期者占31.7%, 而HBeAg阳性组肝脏病理达G2、S2的患者分别占51.5%、10.3%, 因此, ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者中仍然有相当部分患者需要接受抗病毒治疗, 仅凭ALT决定是否抗病毒治疗将会遗漏部分已达G2或/和S2的患者, 肝组织活检才能更准确地了解肝脏病变严重程度, 以及时开始抗病毒治疗^[9].

HBV感染的自然史可分为免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低(非)复制期, 各期HBV复制和肝组织的病理损伤存在一定差别, 随着年龄增长, HBeAg阴性患者比例增多, 但HBV-DNA复制水平降低^[10]. 我们对196例ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者的研究结果亦显示, HBeAg阴性患者的男性患者比例、年龄、血清ALT水平、LSM值、肝脏病变程度均明显高于HBeAg阳性患者, 但前者的HBV-DNA则明显小于后者. 这可能是由于在ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者当中, HBeAg阳性的患者较年轻, 多处于免疫清除前期, 而HBeAg是一种免疫调节因子, 可抑制细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic

T lymphocyte, CTL)的细胞毒活性, 因此形成对HBV感染的免疫耐受, 从而不能有效清除病毒, 故HBV DNA定量较高, 但肝脏病变不重、ALT不高^[11]; 而HBeAg阴性慢性HBV感染者患者年龄较大(平均年龄41.92岁 \pm 8.37岁), 病程较HBeAg阳性长, 由于HBV前C区G1896A或核心区启动子A1762T和G1764A突变等原因^[12-14]导致机体经历HBeAg/抗HBe血清转换, 在此过程中免疫耐受状态被打破, 部分患者可能已进入免疫清除期, 病毒复制可能会反复激发机体的免疫, 造成肝脏病变加重及HBV DNA水平下降, ALT水平开始有一定波动, 但水平较低^[15,16]. 因此, 对于HBV DNA(+)/HBeAg(-)慢性HBV感染者的应更积极主动监测病情演变, 必要时行肝穿活检, 并及时进行干预性治疗. 另外, HBeAg阴性组和阳性组患者的脾脏厚度、门静脉内径无明显差异, 可能与本研究纳入患者系血清ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者, 肝脏病变最严重也仅达G3、S2, 故影像学改变尚未形成明显差异.

以上研究结果提示对于ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者, HBeAg阴性患者与HBeAg阳性患者比较, 具有年龄较大、病程较长、病毒复制较低但肝脏病理改变较重的特征, 结合患者的HBeAg状态进行分析更有利于确切评估病情, 以便及时进行干预性治疗. 然而对于不同HBeAg状态、ALT $<2\times$ ULN的慢性HBV感染者, 肝脏病理相关临床指标有哪些呢? 临床上应如何进行有针对性的随访以早期、及时的启动抗乙肝病毒治疗呢? 为此我们进行了进一步的研究. 结果显示, 随着两组患者肝脏炎症、纤维化程度的加重, HBeAg阳性组患者的年龄、性别比例均无明显变化, 而HBeAg阴性组患者的年龄、男性患者比例明显增加, 提示年龄是ALT $<2\times$ ULN的HBeAg阴性慢性HBV感染者肝脏病变严重程度的危险因素^[17], 这与多数学者研究结果一致^[18]. 另有学者研究发现^[19]对于ALT正常的HBeAg阴性慢性HBV感染者, 男性并不比女性更容易发生炎症和纤维, 这与我们的结果不一致, 可能与纳入研究患者的ALT水平、病程及年龄不同有关.

在196例ALT $<2\times$ ULN的HBeAg阴性或阳性慢性HBV感染者中, 均表现出随肝脏炎症程度的加重, ALT水平明显升高, 提示ALT与炎症病变有一定相关性, 无论HBeAg阴性或阳性的患者均可作为随访抗病毒治疗与否的指标之一. 但由于ALT未达抗病毒标准但部分患者肝脏仍

有隐匿进展表现^[20-22],故病理学依据仍然是决定是否抗病毒治疗的“金标准”。这一现象可能由于ALT水平变化较快,而肝组织炎症损害的进展或恢复相对缓慢,导致具体时间点的ALT水平难以准确反映当时肝组织损害的程度。

进一步研究结果还显示,随肝脏炎症、纤维化程度的加重,HBeAg阳性组患者的HBV-DNA定量无明显变化,但HBeAg阴性组患者的HBV-DNA定量随肝脏炎症程度的加重明显增加。这可能是由于HBeAg阳性慢性HBV感染者处于免疫清除前期,HBeAg的存在能引起免疫耐受,HBV DNA复制并不直接引起肝损伤^[15]。本研究中HBeAg阴性慢性HBV感染者血清HBV DNA定量随肝组织炎症分级的加重而增加,提示对于HBeAg阴性慢性HBV感染者,肝组织损伤机制除免疫攻击外,可能存在HBV的直接参与^[23,24]。另外,有学者研究认为在肝功能正常的慢性HBV感染者中,HBV DNA阳性和阴性两组的肝组织炎症分级和纤维化分期比较无差异^[25],与本研究结果不同,可能与未将HBeAg阴性和阳性患者分开讨论有关。因此,对于ALT<2×ULN、HBeAg阴性的慢性HBV感染者,密切随访ALT、HBV-DNA水平有助于判断肝脏病理改变情况^[26]。而在探讨慢性HBV感染者HBV DNA水平和肝脏病变之间的关系时,按照不同HBeAg状态进行统计分析将更加合理,结果会更加准确。

同时,研究结果还显示,随着这两部分患者肝脏炎症病变、纤维化程度逐渐增加,超声测量脾脏厚度及门静脉内径均显著增加,提示对于这部分患者,定期检测脾脏厚度、门静脉内径对早期发现肝纤维化有重要参考价值^[27-29]。

FibroScan作为一种无创快速和可重复性的操作,用来检测LSM以评估肝纤维化程度已被广泛应用于临床^[30]。我们在研究中发现,随着两组患者肝脏纤维化及炎症程度的加重,LSM值明显增加,但两组患者均表现出S0组与S1组的LSM值无显著差异,而S2组的LSM值明显高于S0、S1组。提示FibroScan能较好的区分S2期与S0、S1期的肝纤维化改变,而对S0与S1期的变化未能显著区分,因而FibroScan对于检测分级程度较高的肝纤维化准确性较好。

有研究表明,当肝脏存在炎症或胆汁淤积时,LSM值明显上升^[31]。我们在研究中也发现,HBeAg阴性组与阳性组患者均表现出随肝脏炎症程度的加重,LSM值明显升高;同时,HBeAg

阴性组的LSM值明显高于HBeAg阳性组,这可能与HBeAg阴性组的肝脏炎症及纤维化程度明显重于HBeAg阳性组有关。另外,研究还发现,在相同肝纤维化分期情况下,HBeAg阴性组的LSM值却高于HBeAg阳性组,这可能由于炎症分级不同而导致相同纤维化分期患者LSM值亦有所不同,提示我们在分析LSM值时同样应结合HBeAg状态分别进行分析。

总之,对于ALT<2×ULN的慢性HBV感染者,HBeAg阴性患者的肝脏病变明显重于HBeAg阳性患者,在这两部分患者中,密切随访血清ALT、脾脏厚度、门静脉内径、LSM值,对于协了解肝脏病理变化、决定抗病毒治疗时机有一定的提示作用;另外,与HBeAg阳性患者不同的是,对于HBeAg阴性的ALT<2×ULN的慢性HBV感染者,尤其是男性患者,除上述指标外同时密切随访年龄、HBV-DNA水平,更有利于及时了解肝脏病理变化。

4 参考文献

- 1 马丽娜,何智敏,曹振环,张永宏,陈新月.乙型肝炎病毒携带者的肝脏病理学与临床特征.中华肝脏病杂志 2010; 18: 433-436
- 2 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 [PMID: 18458642]
- 3 耿晓霞,林健梅,杨兴祥,黄仁刚,江南.慢性HBV感染者肝脏病理及临床特征分析128例.世界华人消化杂志 2009; 17: 2099-2104
- 4 耿晓霞,林健梅,杨兴祥,黄仁刚,江南.慢性乙型肝炎病毒携带者和ALT轻度升高慢性乙型肝炎患者的肝脏病理及临床特征.中华肝脏病杂志 2009; 17: 735-739
- 5 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(2010年版).中华临床感染病杂志 2011; 4: 1-13
- 6 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案.中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
- 7 Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Hori-kawa H, Kurita S, Saito Y, Iwai H, Ishii H. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res* 2004; 29: 97-103 [PMID: 15163431 DOI: 10.1016/j.hepres]
- 8 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Zioli M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713 [PMID: 14698338]
- 9 谭友文,史正全,於学军,杨丽君,陈丽,孙丽.丙氨酸转氨酶正常的慢性乙型肝炎病毒感染者的肝脏病理学分析.中华传染病杂志 2010; 28: 354-358
- 10 McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-S55

- [PMID: 19399792 DOI: 10.1002/hep.22898]
- 11 林国贤, 黄庆华, 郭伯棋, 林玉英, 吴智宏, 邱荣仙, 何雄志, 叶向阳. HBeAg阳性与HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者的临床和病理对照. 中华实验和临床感染病杂志 2010; 4: 27-32
 - 12 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 [PMID: 15871997]
 - 13 Rezende RE, Fonseca BA, Ramalho LN, Zucoloto S, Pinho JR, Bertolini DA, Martinelli AL. The precore mutation is associated with severity of liver damage in Brazilian patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2005; 32: 53-59 [PMID: 15572007]
 - 14 杨艳华, 谢青, 王晖周, 惠娟, 桂红莲, 蔡伟, 郭斯敏, 俞红, 郭清. 病毒学因素对ALT持续正常的e抗原阴性慢性乙型肝炎病毒感染者肝脏组织学改变的影响. 中华肝脏病杂志 2009; 17: 434-439
 - 15 杨岩, 张小亚, 盛慧萍, 赖娅芳, 王国宁. HBeAg阳性/阴性慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA与肝组织炎症的相关性. 宁夏医科大学学报 2011; 33: 525-527
 - 16 张健珍, 张春兰, 易俊卿, 陈厚志, 姚细安, 林俐红, 谭奕洲. HBeAg阳性与HBeAg阴性慢性HBV携带者肝组织病理结果分析. 热带医学杂志 2010; 10: 822-826
 - 17 付秀梅, 陈波, 李伍芽. HBeAg阴性慢性乙型肝炎生化、病毒学及病理特征 探讨. 实用临床医学 2009; 10: 3-5
 - 18 杨艳华, 谢青, 桂红莲, 周惠娟, 王晖, 郭斯敏, 石翠翠, 蔡伟, 俞红, 郭清. 丙氨酸转氨酶持续正常的HBeAg阴性慢性乙型肝炎病毒感染者肝组织学改变及其影响因素. 中华传染病杂志 2008; 26: 719-724
 - 19 秦恩强, 赵鹏, 张新伟, 王福生. 血清ALT持续正常及HBeAg阴性慢性HBV感染者86例肝脏病理特征分析. 临床内科杂志 2009; 16: 251-253
 - 20 桂红莲, 俞红, 谢青, 王晖, 蔡伟, 林之莓, 姜山, 许蓓, 周霞秋, 郭清. 丙氨酸转氨酶持续正常的慢性乙型肝炎病毒感染者的肝组织学改变. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 881-885
 - 21 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
 - 22 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 [PMID: 18471514 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.075.]
 - 23 吴丽萍, 张建军, 杜瑞清, 王艳, 王建彬. e抗原阴性和阳性慢性乙型肝炎患者血清HBV DNA定量与肝组织病理学关系. 肝脏 2009; 14: 113-115
 - 24 陆传统, 周文红, 胡爱荣. HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者血清病毒载量与肝组织学改变的关系. 中华实验和临床病毒学 2010; 24: 184-186
 - 25 吴丽萍, 张建军, 杜瑞清, 王艳, 王建彬. 肝功能正常的慢性乙型肝炎病毒感染者血清HBeAg及HBV DNA与肝组织病理改变的关系. 肝脏 2009; 14: 269-271
 - 26 朱雄鹰, 骆欣, 余吉仙, 陈公英. HBeAg阴性慢性乙型肝炎病毒感染者肝组织病理改变的相关因素分析. 中华传染病杂志 2008; 26: 362-366
 - 27 徐桂娟, 杨晴, 刘东屏, 陈阳. 超声量化指标对慢性肝炎肝纤维化的诊断价值研究. 中国全科医学 2011; 14: 687-689
 - 28 杜瑞清, 马春华, 孝奇, 吴小霞. 乙型肝炎病毒感染者门静脉及脾静脉血流量与肝组织学变化的关系. 中国介入影像与治疗学 2008; 5: 374-377
 - 29 温小凤, 蒋忠胜, 柯柳, 陈念, 覃川, 李敏基. 门静脉和肝中静脉内径与肝纤维化相关性的临床研究. 临床超声医学杂志 2008; 10: 673-675
 - 30 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 242-247 [PMID: 18637064 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01802.x]
 - 31 Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan HY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Clinical factors associated with liver stiffness in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 227-233 [PMID: 19121647 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.10.023]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

2012 年度《世界华人消化杂志》发文情况

本刊讯 2012-01-01/2012-12-31,《世界华人消化杂志》共收到稿件1539篇,退稿887篇,退稿率57.63%,发表文章652篇,所有文章均经过编委专家同行评议.其中,发表述评34篇(5.21%),基础研究94篇(14.42%),临床研究61篇(9.36%),焦点论坛20篇(3.07%),文献综述114篇(17.48%),研究快报86篇(13.19%),临床经验222篇(34.05%),病例报告21篇(3.22%);文章作者分布遍及全国各地,绝大多数来自高等院校及附属医院.在此,特别感谢为《世界华人消化杂志》进行同行评议的各位编委专家,你们的同行评价对文章发表质量做出了重要贡献;也希望各位编委踊跃为《世界华人消化杂志》继续撰写高质量的评论性文章,为科学知识的传播做出贡献!(《世界华人消化杂志》编辑部)