

HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化病因特点

赵珍珍, 范晓棠, 希尔娜依·阿不都黑力力, 石绣江, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 陈 兰, 何方平

背景资料
肝硬化病因包括病毒、酒精、代谢性因素等多种原因, 多病因混杂在临床也常见, 不同病因将导致治疗策略的调整, 而我国对可能存在混杂因素的肝硬化病例病因探讨的报道较少。

赵珍珍, 范晓棠, 希尔娜依·阿不都黑力力, 石绣江, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 陈兰, 何方平, 新疆医科大学第一附属医院肝病科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054
赵珍珍, 主要从事各种肝病的基础与临床研究。
新疆维吾尔自治区科技支撑基金资助项目, No. 201141137
国家自然科学基金资助项目, No. 81360138
作者贡献分布: 此课题由何方平设计; 研究过程由何方平、赵珍珍及范晓棠操作完成; 数据分析由赵珍珍、范晓棠、希尔娜依·阿不都黑力力、石绣江、哈丽达·夏尔甫哈孜及陈兰完成; 论文写作及修改由赵珍珍与何方平完成。
通讯作者: 何方平, 教授, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山路137号, 新疆医科大学第一附属医院肝病科。
hefp@sina.com
电话: 0991-4311273
收稿日期: 2014-08-08 修回日期: 2014-09-04
接受日期: 2014-09-17 在线出版日期: 2014-11-08

Etiological features of cirrhosis in patients negative for HBsAg but positive for anti-HBs, anti-HBe or anti-HBc

Zhen-Zhen Zhao, Xiao-Tang Fan, Xiernayi·Abuduheilili, Xiu-Jiang Shi, Halida·Xiaerfuhazi, Lan Chen, Fang-Ping He

Zhen-Zhen Zhao, Xiao-Tang Fan, Xiernayi·Abuduheilili, Xiu-Jiang Shi, Halida·Xiaerfuhazi, Lan Chen, Fang-Ping He, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
Supported by: Science and Technology Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 201141137; National Natural Science Foundation of China, No. 81360138

Correspondence to: Fang-Ping He, Professor, Department of Hepatology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 137 Liyushan Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. hefp@sina.com
Received: 2014-08-08 Revised: 2014-09-04
Accepted: 2014-09-17 Published online: 2014-11-08

Abstract

AIM: To investigate the features of the etiology of cirrhosis in patients negative for hepatitis B surface antigen (HBsAg), but positive for hepatitis B surface antibody (anti-HBs), hepatitis B e antibody (anti-HBe) or hepatitis B core antibody (anti-HBc).

METHODS: This was a retrospective case-control study. In patients with cirrhosis treated from January 2001 to December 2013 at the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were initially included. According to hepatitis B virus test results, patients who were HBsAg (-), but anti-HBs (+), anti-HBe (+) or anti-HBc (+) and those with cryptogenic cirrhosis were included into a study group and a control group, respectively. Demographic information and the incidence of metabolic syndrome and liver cancer were compared between the two groups.

RESULTS: Among the initially included 7012 in patients with cirrhosis, 220 (3.14%) were HBsAg negative but anti-HBs, anti-HBe or anti-HBc positive, and 147 (2.10%) had cryptogenic cirrhosis. The mean age was significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The proportions of male patients ($P < 0.05$) and Han patients ($P < 0.05$) and the incidence of liver cancer ($P < 0.05$) were significantly higher, and the incidence of diabetes and high blood pressure ($P < 0.05$) was significantly lower in the study group than in the cryptogenic cirrhosis group.

CONCLUSION: The two groups of patients had statistical differences in gender, age and the incidence of metabolic syndrome and liver cancer, suggesting that there are different etiological factors between HBV-associated cirrhosis and cryptogenic cirrhosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: HBsAg negative; Anti-HBs/Anti-HBe/Anti-HBc; Cryptogenic cirrhosis; Hypertension; Diabetes; Hepatocellular carcinoma

Zhao ZZ, Fan XT, Xiernayi·Abuduheilili, Shi XJ, Halida·Xiaerfuhazi, Chen L, He FP. Etiological features of cirrhosis in patients negative for HBsAg but positive for anti-HBs, anti-HBe or anti-HBc. *Shijie Huaren Xiaohua*

同行评议者
麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脏外科; 白岚, 教授, 主任医师, 南方医院惠侨科

Zazhi 2014; 22(31): 4844-4848 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4844.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i31.4844>

摘要

目的: 了解乙型肝炎中高流行地区乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴性, 乙型肝炎表面抗体/乙型肝炎e抗体/乙型肝炎核心抗体(hepatitis B surface antibody/hepatitis B e antibody/hepatitis B core antibody, anti-HBs/anti-HBe/anti-HBc)阳性肝硬化的病因特点。

方法: 采用回顾性病例对照研究的方法, 以2001-01/2013-12新疆医科大学第一附属医院13年的肝硬化住院病例作为研究对象, 根据乙型肝炎五项检测结果将HBsAg阴性, 但抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc中任意一项阳性的肝硬化作为研究组, 将同时期临床确诊为隐源性肝硬化的住院病例作为对照组, 比较两组一般情况、合并代谢综合征水平及肝细胞肝癌发生情况等。

结果: 7012例肝硬化住院病例中, 符合HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化220例(占3.14%), 符合隐源性肝硬化147例(占2.10%)。两组患者, 研究组年龄均数显著性低于对照组($P<0.05$)、男性患者构成比显著性高于对照组($P<0.05$)、汉族患者比例高($P<0.05$)、研究组具有更高的肝癌发生率($P<0.05$), 而合并糖尿病、高血压的发生率显著性低于隐源性肝硬化组($P<0.05$)。

结论: HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化与隐源性肝硬化患者在性别、年龄、合并代谢综合征水平及肝细胞肝癌发生情况等方面均存在统计学差异, 提示乙型肝炎标志物阳性组肝硬化患者的病因与隐源性肝硬化存在不同的致病因素, 该项研究有助于指导临床医师对两组肝硬化患者的病因诊断。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: HBsAg阴性; 抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化; 隐源性肝硬化; 高血压; 糖尿病; 肝细胞肝癌

核心提示: 多种因素共同作用导致肝硬化将越来越普遍, 不同病因患者可能具有不同临床特征、不同人口学特点, 因此需要不同的干预策略, 制定个体化治疗策略需要对混杂病因做深入分析。

赵珍珍, 范晓棠, 希尔娜依·阿不都黑力力, 石绣江, 哈丽达·夏尔甫哈孜, 陈兰, 何方平. HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化病因特点. 世界华人消化杂志 2014; 22(31): 4844-4848 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4844.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i31.4844>

0 引言

肝病治疗已经进入病因治疗时代, 针对病因治疗可得到较好的治疗效果。临床上大多数肝硬化是由病毒感染、自身免疫性肝病、肝豆状核变性、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、血管性肝病等明确病因所致, 但仍有小部分肝硬化缺乏明确的上述病因, 称之为隐源性肝硬化(cryptogenic cirrhosis)。布鲁汗·哈兰等^[1]对乙型肝炎中高流行地区隐源性肝硬化的病因进行了分析, 结果显示隐源性肝硬化病例中以女性患者为主, 合并糖尿病发生率为40%, 合并高血压发生率为20%, 相对于自身免疫性肝病有更高的肝细胞癌发生率, 提示乙型肝炎高流行地区隐源性肝硬化与非酒精性脂肪性肝病有一定相关性。

我国属乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染中高流行区, 乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性率为9.09%^[2]。部分肝硬化患者, 乙型肝炎五项检测HBsAg阴性, 但抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc中有一项以上阳性, 这类肝硬化患者临床并不少见, 该类患者肝硬化病因是与乙型肝炎病毒感染相关还是合并其他原因, 比如酒精、代谢因素等, 鲜有相关报道。

本项研究为了探讨HBsAg阴性, 但抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc中有一项阳性的肝硬化患者与同时期临床确诊为隐源性肝硬化患者的临床特征有无差异, 进而初步探究在乙型肝炎中高流行地区HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化的可能病因。7012例肝硬化患者中, 符合HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化的患者共220例, 临床确诊为隐源性肝硬化的147例, 就两组人群的一般情况、合并代谢综合征的水平及肝细胞肝癌的发生情况等对比研究, 通过探究两组人群的临床特点, 推测其可能病因, 从而为HBsAg阴性而其他免疫标志物阳性的肝硬化患者的可能病因提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集了新疆医科大学第一附属医院2001-01/2013-12的所有肝硬化住院病例7012例, 有220例(占3.14%)HBsAg阴性、抗-HBs/抗-

研发前沿
临床对乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阴性, 抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性的肝硬化病因存在多种观念, 而基于病例的分析报道很少, 该项研究有助于启发进一步研究的思路。

相关报道
将乙型肝炎标志物出现阳性而HBsAg阴性的肝硬化患者的临床、人口学、代谢性因素与同时期明确诊断为非酒精性脂肪肝来源的肝硬化患者进行对比为首次, 该项研究明确否定了HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化患者与非酒精性脂肪肝的相关性, 而更倾向于酒精因素及多因素混杂导致肝硬化结局。

创新盘点
在肝硬化病因学方面提供间接证据, 否定HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化患者由单纯乙型肝炎病毒感染致肝硬化的观点, 同时又否定了HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化与非酒精性脂肪肝的密切关联, 提出了基于实际病例数据基础上的创新观点, 有利于扩展临床诊断视野。

-HBe/抗-HBc阳性肝硬化即研究组, 有147例(占2.10%)同时期临床确诊的隐性肝硬化即对照组。研究组中男性138例, 女性82例, 平均年龄52.88岁±15.62岁, 汉族153例, 维吾尔族51例, 其他少数民族16例, 对照组中男性56例, 女性91例, 平均年龄56.53岁±15.14岁, 汉族81例, 维吾尔族53例, 其他少数民族13例。HBV DNA检测试剂采用上海科华生物工程股份有限公司生产批号为20050818的荧光定量聚合酶链反应HBV DNA定量检测试剂。

1.2 方法

1.2.1 隐性肝硬化和HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化的诊断依据: 隐性肝硬化诊断标准: 影像学和临床表现符合肝硬化的特征, 乙型肝炎五项定量检测均阴性, 自身免疫性肝炎标志物阴性, 无长期大量饮酒史, 无特殊药物使用史, 无慢性胆道疾病, 并排除血吸虫病、先天性肝病。HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化: 影像学和临床表现符合肝硬化的特征, 自身免疫性肝炎标志物阴性, 无长期大量饮酒史, 无特殊药物使用史, 无慢性胆道疾病, 并排除血吸虫病、先天性肝病, 乙型肝炎5项定量检测中, HBsAg阴性, 但抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc中有一项以上阳性, HBV DNA阴性。将HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化患者再细分为A组: 仅抗-HBs阳性肝硬化; B组: 抗-HBs阳性, 抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化; C组: 抗-HBs阴性, 抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化。3组间进行对比分析。

1.2.2 肝细胞性肝癌及代谢综合征相关疾病的诊断依据: 肝细胞性肝癌: 根据美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)2005年发布的《肝细胞癌临床指南》^[3]: 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的诊断主要包括血清学、影像学和组织细胞学。血清学诊断即肿瘤标志物甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)的检测。影像学诊断包括计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和超声检查。糖尿病: 根据2011年版美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病诊疗指南^[4]糖尿病诊断标准: (1)糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)≥6.5%。试验应该用美国HbA1c标准化计划组织(National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP)认证的方法进

行。并与糖尿病控制与合并症试验研究(diabetes control-complications trial, DC-CT)的检测进行标化; (2)空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)≥7 mmol/L。空腹的定义是至少8 h未摄入热量, 或口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)2 h餐后血糖≥11.1 mmol/L。试验应按照国家卫生组织(World Health Organization, WHO)的标准进行, 用75 g无水葡萄糖溶于水作为糖负荷; (3)有高血糖的典型症状或高血糖危象, 随机血糖≥11.1 mmol/L; (4)如无明确的高血糖症状, 结果应重复检测确认。高血压: 根据中国高血压防治指南2011版^[5]规定: 在未使用降压药物的情况下, 非同日3次测量血压, 收缩压≥140 mmHg和/或舒张压≥90 mmHg, 可诊断为高血压。患者既往有高血压史, 目前正在使用降压药物, 血压即使<140/90 mmHg, 也诊断为高血压。

统计学处理 计量资料用mean±SD表示, 两样本均数比较, 符合正态分布的采用 t 检验, 不符合正态分布的采用Wilcoxon秩和检验; 计数资料用率(%)表示, 单因素分析采用 χ^2 检验。用SPSS17.0统计软件统计。 P 值取双向, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

如表1中描述, HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化组共220例, 其中男性138例, 女性82例, 平均年龄52.88岁±15.62岁, 其中汉族153例, 维吾尔族51例, 其他少数民族16例。隐性肝硬化组共147例, 其中男性56例, 女性91例, 平均年龄56.53岁±15.14岁, 其中汉族81例, 维吾尔族53例, 其他少数民族13例。两组在性别、年龄及族别上均差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组较对照组年龄均数小($P=0.023<0.05$), 男性患者构成比高($P=0.000<0.05$), 汉族患者比例高($P=0.016<0.05$)。两组患者高血压、糖尿病、肝细胞性肝癌的发生率也均有统计学差异($P<0.05$)。HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化组肝细胞性肝癌发生率28%, 高于隐性肝硬化组的4.8%($P=0.011<0.05$), 糖尿病发生率20.0%, 低于隐性肝硬化组的37.4%($P=0.000<0.05$), 高血压发生率9.1%, 低于隐性肝硬化组的17.0%($P=0.023<0.05$)。研究组中划分的3组间对比, 除在族别上有统计学差异($P<0.05$)外, 在性别、年龄、高血压、糖尿病、肝细胞性肝癌的发生率方面的差异均无统计学意义。

应用要点
多因素混杂导致肝硬化正开始成为临床诊疗计划制定的思路, 阻断肝硬化过程需综合考虑多个原因, 如病毒、肥胖和饮酒等。

表 1 HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化和隐匿性肝硬化的对比

分组	研究组	对照组	P值
<i>n</i>	220	147	
性别			0.000<0.05
男	138	56	
女	82	91	
民族			0.016<0.05
汉族	153	81	
维吾尔族	51	53	
其他	16	13	
年龄(岁)	52.88 ± 15.619	56.53 ± 15.137	0.023<0.05
高血压 <i>n</i> (%)	20(9.1)	25(17.0)	0.023<0.05
糖尿病 <i>n</i> (%)	44(20.0)	55(37.4)	0.000<0.05
肝细胞癌 <i>n</i> (%)	28(12.7)	7(4.8)	0.011<0.05

名词解释

隐匿性肝硬化: 影像学 and 临床表现符合肝硬化的特征, 乙型肝炎5项定量检测均阴性, 自身免疫性肝炎标志物阴性, 无长期大量饮酒史, 无特殊药物使用史, 无慢性胆道疾病, 并排除血吸虫病、先天性肝病、隐匿性HBV感染: HBV感染者血清HBsAg阴性, 但血清或肝组织HBV DNA持续存在。

3 讨论

HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化组患者代表既往存在乙型肝炎病毒感染。西方学者认为, 乙型肝炎标志物阳性, HBV DNA阴性的肝硬化不考虑为乙型肝炎所致^[6], 而我国主流学者认为属于隐匿性乙型肝炎病毒感染可能性大, 这两种观点意味着临床治疗方面的不同策略。在HBV感染的中高发地区, HBsAg阴性不能排除HBV感染已经成为共识。随着近十年来分子生物学技术的发展, 的确发现部分HBV感染者血清HBsAg阴性, 但血清或肝组织HBV DNA持续存在, 从而提出“隐匿性HBV感染”的概念^[7,8]。自1978年首次报告抗-HBc阳性的供血者可导致受者HBV感染以来^[9], 组织学检查证实这种现象确实存在, 但是, 尽管如此, 在相关指南中, 并未将抗病毒列为HBsAg阴性、其他标志物阳性的肝硬化患者的治疗手段, 提示该学术领域研究证据缺乏。

Anvari等^[10]对隐匿性乙型肝炎病毒感染进行病因研究时, 使用精确的高灵敏度的PCR法进行HBV DNA检测。目前临床常用的是传统的荧光定量聚合酶链反应方法检测HBV DNA, 故对于HBV DNA低拷贝的肝硬化患者灵敏度低, 为此次研究的不足之处。但隐匿性乙型肝炎感染导致肝硬化的临床危害性研究报道极少, 对其临床特征的分析也少有报道。我国目前HBV DNA检测方法对于分析隐匿性乙型肝炎病毒感染诊断较困难。

隐匿性肝硬化患者, 糖尿病、肥胖、高脂血症等的代谢综合征的组成疾病发生率高, 因而推测隐匿性肝硬化很大部分由非酒精性

脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发展而来^[11-15]。本项研究中, 作为对照组的隐匿性肝硬化以女性患者为主, 年龄均数大, 有较高的糖尿病及高血压发生率, 提示其病因可能与非酒精性脂肪性肝病相关。作为研究组的HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化以男性患者为主, 年龄小于对照组, 有较高的肝癌发生率, 对抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc不同阳性可能进行分组对比后, 在性别、年龄、糖尿病、高血压、肝癌发生率均无统计学差异。提示其与隐匿性肝硬化的临床特征存在显著性区别, 进而得出HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化与非酒精性脂肪性肝病关系不大, 根据人群分布特征, 酒精性因素值得进一步探讨。

酒精性肝病在我国也并不少见, 在普通人群中发病率占4%-8%^[16,17]。由酒精所致肝损害的发生率呈逐渐上升趋势^[18]。我国酒精性肝病饮酒者主要为男性, 女性相对少见, 但饮酒导致的肝硬化患者在临床问诊的过程中, 确切了解饮酒量及酒精性肝病的病史比较困难。

乙型肝炎疫苗接种之前带有乙型肝炎感染标志物证据的人群并不少见, 乙型肝炎疫苗接种之前的流行病学提示, 约70%普通人群免疫学检测有乙型肝炎感染证据。近10年来, 强制乙型肝炎疫苗接种后, 普通人群中HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性者所占比例尚无详细资料。本组人群来源于乙型肝炎疫苗接种之前的人群。

7012例肝硬化患者中, HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化占3.14%。本

同行评价
该项研究创新性
较好, 具有较好的
临床意义.

项研究提示, HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化患者与非酒精性脂肪性肝病相关的隐源性肝硬化存在病因上的区别, 我们考虑不能除外多种因素尤其是酒精因素的作用结果, 对这类患者仔细询问饮酒、肥胖的状况, 有利于临床医生准确制定诊疗方案. 本项研究对HBsAg阴性、抗-HBs/抗-HBe/抗-HBc阳性肝硬化患者病因诊断提供了一定的参考思路.

4 参考文献

- 1 布鲁汗·哈兰, 冯娟, 范晓棠, 希尔娜依·阿不都黑力力, 石绣江, 陈兰, 阿丽亚·热哈提, 何方平. 新疆地区隐源性肝硬化的临床特征及可能病因. 世界华人消化杂志 2014; 22: 1135-1140
- 2 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
- 3 叶胜龙, 陈荣新. 《肝细胞癌临床指南更新》解读. 中华肝病杂志 2011; 19: 251-253
- 4 谢锦桃, 刘军, 伍远征, 江婕, 周盛鹏. 2011年美国糖尿病协会糖尿病诊疗标准执行纲要解读. 中国全科医学 2011; 14: 1993-1997
- 5 朱鼎良. 高血压诊断评估. 国际心血管病杂志 2011; 38: 334-335
- 6 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539 [PMID: 17256718 DOI: 10.1002/hep.21513]
- 7 Bréchet C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Bréchet P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely "occult"? *Hepatology* 2001; 34: 194-203 [PMID: 11431751 DOI: 10.1053/jhep.2001.25172]
- 8 房勇, 梁爽, 陈思佳, 徐维祯, 赵颖新, 谷鸿喜. 中国北方地区隐源性肝炎及乙型肝炎表面抗原阴性肝癌患者中隐匿性HBV感染流行状况分析. 国际免疫学杂志 2013; 36: 472-475
- 9 Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001; 34: 204-206 [PMID: 11431752]
- 10 Anvari FA, Alavian SM, Norouzi M, Mahabadi M, Jazayeri SM. Prevalence and molecular analysis of occult hepatitis B virus infection isolated in a sample of cryptogenic cirrhosis patients in iran. *Oman Med J* 2014; 29: 92-96 [PMID: 24715933 DOI: 10.5001/omj.2014.23]
- 11 Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112 [PMID: 16447287 DOI: 10.1002/hep.20973]
- 12 Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 578-584 [PMID: 15030972]
- 13 Kojima H, Sakurai S, Matsumura M, Umemoto N, Uemura M, Morimoto H, Tamagawa Y, Fukui H. Cryptogenic cirrhosis in the region where obesity is not prevalent. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2080-2085 [PMID: 16610061]
- 14 Sutedja DS, Gow PJ, Hubscher SG, Elias E. Revealing the cause of cryptogenic cirrhosis by post-transplant liver biopsy. *Transplant Proc* 2004; 36: 2334-2337 [PMID: 15561241 DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.07.003]
- 15 徐正婕, 钟妍, 刘娇. 上海地区58例隐源性肝硬化特点分析. 临床肝胆病杂志 2010; 26: 264-266
- 16 陈士林, 孟晓丹, 王炳元, 向同卿. 辽宁省部分城市酒精性肝病流行现状调查. 实用肝脏病杂志 2010; 13: 428-435
- 17 厉有名. 酒精性肝病的流行病学特点. 实用肝脏病杂志 2012; 15: 180-182
- 18 王安莲, 石年. 酒精性肝病研究进展. 安徽预防医学杂志 2009; 15: 454-457

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

