

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 10 月 28 日 第 26 卷 第 30 期 (Volume 26 Number 30)



## 30 / 2018

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 1735 Oddi括约肌功能障碍诊断治疗的现状与困惑

杨迎, 王凯, 王长森

### 基础研究

- 1742 胃腺癌中SIX1和CD147的表达及意义

邱雷, 胡奕, 邓中民

- 1748 miR-128-3p靶向Lin28B增加肝癌细胞对奥沙利铂的敏感性

夏如冰, 王红英, 戴丹, 董陶明, 汪和平, 邹思璐, 张健

### 临床研究

- 1758 胃癌术前化疗疗效预测因素的初步分析

陈春燕, 吴丹, 郭庆渠, 王浩

- 1765 慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武

### 文献综述

- 1772 病因相关肠易激综合征动物模型研究进展

张方, 翁志军, 吴璐一, 包春辉, 杨玲, 赵敏, 吴焕淦, 刘慧荣, 周次利

### 临床实践

- 1778 乌司他丁联合治疗重症胰腺炎患者的疗效及对临床症状、血清学指标和安全性的影响

杨金芬, 陈盛, 夏武政

- 1784 两种联合麻醉方案对行胃肠镜检查老年患者生命体征、苏醒时间及不良反应的影响

王春玉, 龙方

## 消 息

- 1747 《世界华人消化杂志》正文要求  
1757 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1764 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1771 《世界华人消化杂志》栏目设置  
1788 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

## 封面故事

席惠君, 海军军医大学第一附属医院, 副主任护师, 硕士研究生导师, 主攻护理教育和内镜的感染控制方向, 近5年来, 以第一作者或通讯作者共发表学术论文19篇, 其中中文核心期刊13篇, SCI收录6篇, 累计IF = 18.745, 单篇最高IF = 4.16. 主编副主编著作9部, 获批专利10项, 并获得军队医疗成果三等奖及学校教学成果二等奖. 2016年获评上海市“左英”护理奖, 并当选“左英”联合会副主任委员.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-10-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

## 编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

## 编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

## 出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

## 制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

## 定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 30 Oct 28, 2018

### EDITORIAL

- 1735 Current situation and problems in diagnosis and treatment of sphincter of Oddi dysfunction

*Yang Y, Wang K, Wang CM*

### BASIC RESEARCH

- 1742 Significance of expression of SIX1 and CD147 in gastric adenocarcinoma

*Qiu L, Hu Y, Deng ZM*

- 1748 MiR-128-3p increases sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin by targeting Lin28B

*Xia RB, Wang HY, Dai D, Dong TM, Wang HP, Zou SL, Zhang J*

### CLINICAL RESEARCH

- 1758 Predictive factors for curative effect of preoperative chemotherapy in gastric cancer

*Chen CY, Wu D, Guo QQ, Wang H*

- 1765 Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B

*Tu WH, Zhu WJ, Qian F, Zhang JM, Zhu CW*

### REVIEW

- 1772 Etiology related irritable bowel syndrome animal models

*Zhang F, Weng ZJ, Wu LY, Bao CH, Yang L, Zhao M, Wu HZ, Liu HR, Zhou CL*

### CLINICAL PRACTICE

- 1778 Efficacy of ulinastatin combined with octreotide for patients with severe pancreatitis: Effect on clinical symptoms, serological markers and safety

*Yang JF, Chen S, Xia HW*

- 1784 Effect of anesthesia with etomidate plus remifentanyl on life signs, time to wake-up and adverse reactions in elderly patients undergoing gastrointestinal endoscopy.

*Wang CY, Long F*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 30 Oct 28, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Hui-Jun Xi, Deputy Chief Nurse, The First Affiliated Hospital, Naval Medical University, 168 Changhai Road, Shanghai 200433, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** October 28, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



# 慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武

涂文辉, 台州市立医院感染科 浙江省台州市 318000

朱伟君, 台州市立医院病理科 浙江省台州市 318000

钱峰, 朱传武, 苏州市第五人民医院肝病科 江苏省苏州市 215100

张继明, 复旦大学附属华山医院感染科 上海市 200040

涂文辉, 副主任医师, 从事病毒分子生物学及肝炎免疫方向的研究。

基金项目: 浙江省台州市科技计划项目, No. 1402ky19; 中国肝炎防治基金会-天晴肝病研究基金资助课题, No. TQGB20150031。

作者贡献分布: 此课题由涂文辉、张继明及朱传武设计; 临床资料收集由涂文辉完成; 肝穿病理阅片由朱伟君总负责; 数据分析及论文撰写由涂文辉与钱峰完成; 张继明与朱传武负责对课题指导及审阅。

通讯作者: 朱传武, 教授, 主任医师, 215100, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州市第五人民医院肝病科. zhuchw@126.com  
电话: 0512-87806050

收稿日期: 2018-09-03

修回日期: 2018-09-17

接受日期: 2018-09-26

在线出版日期: 2018-10-28

## Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B

Wen-Hui Tu, Wei-Jun Zhu, Feng Qian, Ji-Ming Zhang, Chuan-Wu Zhu

Wen-Hui Tu, Department of Infectious Diseases, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Wei-Jun Zhu, Department of Pathology, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China

Feng Qian, Chuan-Wu Zhu, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, Suzhou 215100, Jiangsu Province, China

Ji-Ming Zhang, Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Supported by: the Science and Technology Plan Project of Taizhou in Zhejiang Province, No. 1402ky19; Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control-Tianqing Liver Disease Research Fund, No. TQGB20150031.

Correspondence to: Chuan-Wu Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Hepatology, the Fifth People's Hospital of Suzhou, 10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215100, Jiangsu Province, China. zhuchw@126.com

Received: 2018-09-03

Revised: 2018-09-17

Accepted: 2018-09-26

Published online: 2018-10-28

## Abstract

### AIM

To explore the necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase (ALT) in patients with chronic hepatitis B (CHB).

### METHODS

A total of 715 CHB patients with undetectable HBV DNA were studied. Of them, 57 were inactive HBsAg carriers (carrier group), 455 were those who previously met antiviral criterion and achieved viral and biochemical response (hepatitis group), and 203 underwent liver biopsy due to their baseline ALT less than 2 times the upper limit of normal (ULN) and accepted antiviral treatment (including 133 cases with ALT < 1 × ULN and 70 cases with ALT 1-2 × ULN) (biopsy group). Clinical data including age, gender, weight, liver function, blood glucose, blood lipids, routine blood parameters, HBV markers, HBV DNA, alpha fetoprotein, and ultrasound findings were collected. Inflammation grade, fibrosis stage and liver function data were also collected for

patients in the biopsy group after one year of antiviral therapy.

## RESULTS

ALT median value was 19 IU/L and the 95% percentile was 31.2 IU/L (95%CI: 30-34 IU/L) in all patients ( $n = 715$ ). The 95% percentile was 34 IU/L in males (95%CI: 31-35 IU/L), and 26.2 IU/L in females (95%CI: 25-30 IU/L). ALT value decreased significantly in the biopsy group after antiviral treatment, and median ALT decreased from 37 IU/L to 23 IU/L, which showed a significant difference ( $F = 111.497$ ,  $P = 0.000$ ). Based on four different ALT ULN, the detection rates of significant inflammation ( $\geq G2$ ) were 0, 38.78%, 63.27% and 84.69%, respectively, in the biopsy group. When ROC was used to analyze ALT and significant histological inflammation, the AUC value was 0.751. Logistic regression analysis showed that ALT was not associated with significant histological inflammation ( $P = 0.331$ ).

## CONCLUSION

The current ALT ULN is relatively high for assessment of liver inflammation in patients with CHB, and there may be a necessity to lower the threshold.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B; Chronic; Histology; Inflammation; Alanine aminotransferase; Upper limit of normal; Lowering

Tu WH, Zhu WJ, Qian F, Zhang JM, Zhu CW. Necessity of lowering the upper limit of normal of alanine aminotransferase in patients with chronic hepatitis B. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(30): 1765-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1765.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1765>

## 摘要

### 目的

初步探讨慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)患者目前采用的丙氨酸氨基转移酶正常值上限(upper limit of normal, ULN)下调的必要性。

### 方法

收集非活动性乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者及接受抗病毒治疗慢性HBV患者715例, 病毒DNA均低于检测值下限, 其中非活动性HBsAg携带者组57例(携带组), 慢性HBV抗病毒治疗组455例(肝炎组), ALT低于2 ULN经肝穿活检后抗病毒治疗组203例(其中ALT<1 ULN 133例, ALT 1-2 ULN 70例)(肝穿组)。收集患者年龄、性别、体重、肝功能、血糖、血脂、血常规、乙肝病毒感染血清学标志物、乙肝病毒DNA定量、甲胎蛋白、肝脾B超等相关数据。肝穿组收集肝组织炎症分级、

纤维化分期及抗病毒治疗1年后肝功能数据。

## 结果

全部患者( $n = 715$ )ALT水平中位数为19 IU/L, 95%百分位数为31.2 IU/L(95%CI: 30-34 IU/L), 95%百分位数男性为34 IU/L(95%CI: 31-35 IU/L), 女性为26.2 IU/L(95%CI: 25-30 IU/L)。肝穿组患者抗病毒治疗后ALT值下降显著, 中位数由37 IU/L降至23 IU/L, 具显著统计学差异( $F = 111.497$ ,  $P = 0.000$ )。根据4种不同ALT正常值上限, 肝脏显著炎症( $\geq G2$ )的检出率分别为0, 38.78%, 63.27%和84.69%。以ROC分析ALT对肝组织学显著炎症的评估价值, AUC值(Az)为0.751, 对ALT与肝组织学炎症程度作Logistic回归分析,  $P$ 值为0.331。

## 结论

目前应用的ALT正常值上限对评估慢性HBV是偏高的, 似乎存在下调的必要性。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 乙型肝炎; 慢性; 组织学; 炎症; 丙氨酸氨基转移酶; 正常值上限; 下调

**核心提要:** 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT)是评价和随访肝病及肝细胞损伤的一个有效的实验室指标, 如果ALT正常值范围偏高, 肝病相关死亡风险则增加。国际上多项研究表明, 目前ALT正常值上限设定过高, 应予以下调。本项目针对慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)这一特殊患者群体进行研究, 结果表明应用目前的ALT正常值上限对评估慢性HBV是偏高的, 似乎存在下调的必要性。

涂文辉, 朱伟君, 钱峰, 张继明, 朱传武. 慢性乙型肝炎患者丙氨酸氨基转移酶正常值上限下调必要性初步探讨. *世界华人消化杂志* 2018; 26(30): 1765-1771 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i30/1765.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i30.1765>

## 0 引言

自从2002年意大利学者Prati等<sup>[1]</sup>报道丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)正常值上限值(upper limit of normal, ULN)设定偏高以来, 国外关于ALT正常值上限下调的相关研究逐步增多。在对健康体检人员、献血者、青少年、肝组织学正常人群的研究中, 排除ALT相关影响因素后, 通过计算95%百分位数, 均认为ALT正常值上限应下调<sup>[2-5]</sup>。来自美国、澳大利亚关于儿童、青少年非酒精性脂肪肝、丙型肝炎的研究也认为, 使用下调后的ALT正常值上限, 肝病检出率明显增高<sup>[4,6]</sup>。

2006年《美国慢性乙型肝炎病毒感染处理流程》

明确提出, 将ALT正常值上限设为男性30 IU/L, 女性19 IU/L<sup>[7]</sup>. 《2016年美国胃肠病学学会临床指南: 异常肝生化指标的评估》建议真正健康人群ALT正常值上限范围: 男性为29-33 IU/L, 女性为19-25 IU/L, 超出范围者应进一步检查评估<sup>[8]</sup>. 《2018AASLD指南: 慢性乙型肝炎的预防、诊断和治疗(更新版)》建议健康成人的ALT正常值上限: 男性为29-33 IU/L, 女性为19-25 IU/L, 进行治疗决策时, 将正常值上限设定为男性35 IU/L, 女性25 IU/L<sup>[9]</sup>. 美国肝病学界在过去十余年间一直在进行ALT正常值上限的调整中, 可见ALT正常值上限的设定仍存在争议.

考虑到社会、经济及心理等多方面因素, 国内关于ALT正常值上限调整持谨慎态度, 主要是考虑到整体人群. 本研究从慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)这一特殊群体出发, 排除影响ALT水平的相关因素, 进一步排除病毒DNA因素, 来探讨在这一特殊人群中ALT正常值真实水平.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本研究共纳入非活动性乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者及接受抗病毒治疗慢性HBV患者715例, 均来自于2013-02/2017-02在台州市立医院就诊或住院患者. 入选标准: (1)患者HBsAg阳性病史均超过6 mo, 诊断符合我国《慢性乙型肝炎防治指南(2010年和2015年版)》中慢性HBV诊断标准; (2)血清HBsAg阳性, HBeAg阴性, HBV DNA低于检测下限, 1年内连续随访3次以上, 每次至少间隔3 mo, ALT均在正常值范围内(本院ULN值, 男 $\leq$ 60 IU/L, 女 $\leq$ 45 IU/L), 为非活动性HBsAg携带者, 该组患者定义为携带组; (3)慢性HBV患者病情发作后(治疗前HBeAg阳性患者, HBV DNA $\geq$ 1 $\times$ 10<sup>3</sup>拷贝/mL, HBeAg阴性患者, HBV DNA $\geq$ 1 $\times$ 10<sup>4</sup>拷贝/mL, 发病时ALT $>$ 2 ULN)给予核苷(酸)类似物抗病毒治疗1年以上, HBsAg阳性, HBV DNA均低于检测值下限, ALT均在正常值范围内, 1年内至少随访2次, 该组患者定义为肝炎组; (4)慢性HBV患者ALT $<$ 2 ULN, 行肝穿刺活检术, 肝组织炎症 $\geq$ G2者给予核苷(酸)类似物抗病毒治疗1年以上, HBsAg阳性, HBV DNA均低于检测值下限, ALT均在正常值范围内, 1年内至少随访2次, 该组患者定义为肝穿组. 排除标准: 合并其他病毒性肝炎(甲、丙、丁、戊型), 人类免疫缺陷病毒感染, 酒精性肝病、自身免疫性肝病、胆汁淤积性肝病、遗传代谢性肝病、肝硬化和肝脏肿瘤, 以及空腹血糖、血总胆固醇、血甘油三酯、血常规明显异常者.

## 1.2 方法

**1.2.1 实验室指标检测:** 血常规采用深圳迈瑞6800全自动血常规分析仪进行检测. 肝功能采用日本日立7600型

全自动生化分析仪检测(试剂盒购自上海和光纯耀化学有限公司). HBV血清标志物检测采用ELISA法(试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司). HBV DNA采用实时荧光定量PCR检测法(美国ABI7300plus荧光定量PCR仪, 上海科华HBV DNA定量分析试剂盒)测定, 其检测下限为5 $\times$ 10<sup>3</sup>拷贝/mL.

**1.2.2 肝脏病理检查:** 患者均签署知情同意书, 在超声引导下行肝穿刺活检术. 采用16G活检针(BARD公司)经皮肤穿获取肝组织, 立即用10%福尔马林液固定, 石蜡包埋切片, 以苏木素-伊红染色后镜下阅片. 肝组织长度 $\geq$ 1.5 cm, 汇管区数量 $\geq$ 6个. 肝组织炎症程度G0-G4分级按照《病毒性肝炎防治方案》<sup>[10]</sup>进行. 由两位病理医师双盲阅片, 意见不一致时, 由第三位高年资病理医师审核、讨论确定诊断.

**统计学处理** 全部数据均以统计软件SPSS 18.0分析完成. 计量资料采用中位数及95%百分位数表示, 部分95%百分位数标注95%可信区间, 部分计量资料做正态性检验. 抗病毒治疗前后ALT水平比较采用单因素方差分析. 计数资料分析采用Pearson  $\chi^2$ 检验. 血生化指标与肝组织学显著炎症相关性采用Logistic回归分析, 血生化指标评估肝组织学显著炎症采用ROC分析,  $P<0.05$ 为差异具统计学意义.

## 2 结果

**2.1 患者基线特征** 共入组慢性HBV感染者715例, 男性478例, 女性237例, 其中携带组57例, 肝炎组455例, 肝穿组203例. 在肝穿组中, 68例ALT $<$ 0.5 ULN, 0.5 ULN $\leq$ ALT $\leq$ 1 ULN者65例, 1 ULN $<$ ALT $<$ 2 ULN者70例; 肝组织炎症程度 $<$ G2者42例,  $\geq$ G2者161例; 98例ALT $<$ 1 ULN者肝组织炎症程度 $\geq$ G2. 年龄、ALT、AST、总胆红素、白蛋白、球蛋白、 $\gamma$ -GT、ALP、血糖、血脂水平等基线资料见表1.

**2.2 总体患者ALT水平** 在全部715例研究对象中, 总体ALT中位数、最小值、最大值、95%百分位数、95%可信区间, 以及按性别分类的分析结果见表2.

**2.3 肝穿组患者抗病毒治疗前后ALT水平变化** 在ALT $<$ 1 ULN患者中, 共有98例患者肝活检提示肝脏具有显著炎症( $\geq$ G2). 治疗前ALT中位数为37 IU/L, 95%百分位数为59.1 IU/L, 治疗后中位数为23 IU/L, 95%百分位数为35.0 IU/L. 单因素方差分析显示, 治疗前后ALT水平具有显著性统计学差异( $F=111.497, P=0.000$ ).

**2.4 不同ALT正常值上限对肝脏显著炎症( $\geq$ G2)的检出率** 采用四种不同的ALT正常值上限, 即目前常用的正常值上限(男 $\leq$ 60 IU/L, 女 $\leq$ 45 IU/L)、操作手册的正常值上限(ALT $\leq$ 40 IU/L)、本研究的正常值上限(男 $\leq$



表 1 慢性乙型肝炎患者的基线特征

| 参数                 | 携带组( <i>n</i> = 57) | 肝炎组( <i>n</i> = 455) | 肝穿组( <i>n</i> = 203) | 合计( <i>n</i> = 715) |
|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| 性别(例, 男/女)         | 20/37               | 310/145              | 148/55               | 478/237             |
| 年龄(岁)              | 35/54               | 44/66                | 41/60                | 43/64               |
| 总胆红素( $\mu$ mol/L) | 15.1/25.5           | 16.0/29.7            | 14.7/26.4            | 15.4/28.1           |
| 白蛋白(g/L)           | 47.2/50.2           | 46.8/51.5            | 43.6/49.7            | 46.2/51.1           |
| 球蛋白(g/L)           | 29.3/36.2           | 29.5/36.3            | 28.0/37.2            | 29.0/36.6           |
| ALT(IU/L)          | 17.0/29.1           | 19.0/29.0            | 22.0/39.6            | 19.0/31.2           |
| AST(IU/L)          | 20.0/31.1           | 20.0/29.0            | 23.0/32.0            | 21.0/30.0           |
| $\gamma$ -GT(U/L)  | 13.0/27.0           | 17.0/43.2            | 29.0/82.0            | 19.0/59.0           |
| ALP(U/L)           | 70.0/191.8          | 81.0/128.0           | 70.0/119.8           | 77.0/124.2          |
| 血糖(mmol/L)         | 4.6/5.7             | 5.0/6.2              | 4.8/6.0              | 4.9/6.1             |
| 总胆固醇(mmol/L)       | 3.9/5.1             | 4.3/5.5              | 4.2/5.8              | 4.2/5.5             |
| 甘油三酯(mmol/L)       | 1.0/1.3             | 1.0/1.8              | 1.0/2.2              | 1.0/1.9             |

考虑到资料非正态分布, 以上数据均以中位数/95%百分位数表示。

表 2 总体患者及按性别分类的正常ALT水平(IU/L)

| 分类     | 中位数 | 最小值 | 最大值 | 95%百分位数 | 95%CI |    |
|--------|-----|-----|-----|---------|-------|----|
|        |     |     |     |         | 下限    | 上限 |
| ALT(总) | 19  | 5   | 52  | 31.2    | 30    | 34 |
| ALT(男) | 20  | 6   | 52  | 34      | 31    | 35 |
| ALT(女) | 15  | 5   | 40  | 26.2    | 25    | 30 |

ALT: 谷丙转氨酶。

35 IU/L, 女 $\leq$ 27 IU/L)和Prati研究的正常值上限(男 $\leq$ 30 IU/L, 女 $\leq$ 19 IU/L), 对本研究中ALT $<$ 1 ULN、肝活检具有显著炎症( $\geq$ G2)的98例患者进行分析, 肝脏显著炎症检出率的比较见表3。

2.5 肝功能指标与肝脏显著炎症( $\geq$ G2)的回归分析及ROC分析 将ALT、AST、 $\gamma$ -GT与肝脏显著炎症( $\geq$ G2)作Logistic回归分析, *P*值分别为0.331, 0.177和0.049; 用ROC分析ALT、AST、 $\gamma$ -GT评估肝脏显著炎症( $\geq$ G2)的价值, AUC值(*Az*)分别为0.751, 0.749和0.709(图1)。

### 3 讨论

血清ALT是评价和随访肝病及肝细胞损伤的一个有效的实验室指标, 其适用性超过肝穿刺活检及目前在研的Micro-RNA、GP73等指标。因不同实验室采用的商业试剂盒及参考人群不同, ALT正常值上限差异较大。目前临床常用的ALT参考值范围是根据美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)方法, 基于100-200个小样本调查表制定的。该方法没有排除非酒精性肝病及其他肝病, 没有排除其他影响ALT及其调节因素, 并且因样本量小, 无法代表总的健康人群, 所以ALT正常值上限常常被质疑<sup>[3]</sup>。目前国内ALT检

测多按说明书标准操作, 应用加入磷酸吡哆醛的方法以提高酶的活性, 说明书推荐的ALT参考值为40 IU/L。但各级临床检验中心推荐的参考值为男性60 IU/L, 女性45 IU/L, 这一标准考虑了研究群体的95%百分位数, 但对于慢性HBV患者特殊群体, 这一标准是偏高的, 容易造成患者的漏诊。

既往大多数观点认为, ALT水平“正常者”肝穿活检时炎症较轻, 预后良好。但很多研究表明, 在ALT正常的慢性HBV患者中, 肝脏活体组织检查发现, 约28%-37%的患者伴有不同程度的炎性坏死或肝纤维化改变, 其中61.8%的HBeAg阴性感染者有显著的肝脏损伤<sup>[11-13]</sup>。这对目前ALT正常值上限反映肝损伤的准确性提出了挑战。Kim等<sup>[2]</sup>报道, ALT水平和肝病相关死亡率呈正相关, ALT正常值范围偏高者, 肝病相关死亡风险是增加的。相较于ALT $<$ 20 IU/L组, 20-29 IU/L及30-39 IU/L组, 调整后的肝病死亡相对风险系数(adjusted relative risks, ARR)男性分别是2.9和9.5, 女性分别是3.8和6.6。可见, ALT正常值上限设定过高, 将造成患者肝病死亡风险的增高。

2006年以色列Kariv等<sup>[3]</sup>研究表明, 在普通健康人群中, ALT正常值上限应为37.5 IU/L。该研究样本取自以

表 3 不同ALT正常值上限对肝脏显著炎症( $\geq G2$ )检出率的比较

| ALT正常值上限                                  | 显著炎症( $\geq G2$ )检出率 | Pearson $\chi^2$ | P值    |
|---|----------------------|------------------|-------|
| 男 $\leq 60$ IU/L, 女 $\leq 45$ IU/L        | 0                    | 155.982          | 0.000 |
| 按操作手册ALT $\leq 40$ IU/L                   | 38.78%               |                  |       |
| 本研究男 $\leq 35$ IU/L, 女 $\leq 27$ IU/L     | 63.27%               |                  |       |
| Prati研究男 $\leq 30$ IU/L, 女 $\leq 19$ IU/L | 84.69%               |                  |       |

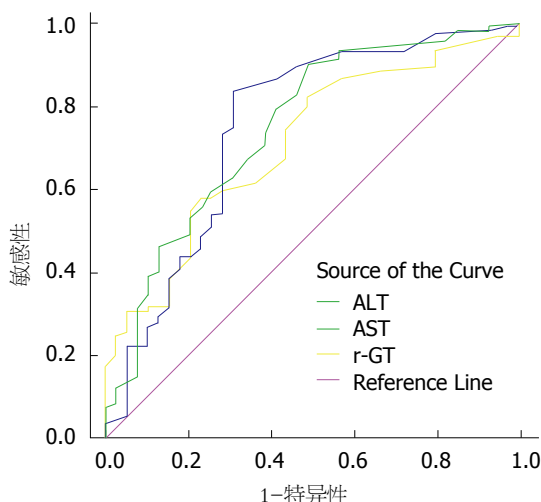


图 1 血生化参数评估肝脏显著炎症的ROC分析.

色列马卡比医疗保健服务中心(Maccabi Health Care Services), 该研究排除了影响ALT的相关调节因素, 如: 血糖、血胆固醇、甘油三酯、体重指数、谷草转氨酶、r-谷氨酰转肽酶、血红蛋白、用药史及基础肝病等, 筛选出17496例真正意义的“健康人群”进行分析. 研究表明ALT正常值上限应从52 IU/L调整为37.5 IU/L. Prati等<sup>[14]</sup>报道慢性丙型肝炎病毒学持续应答者, ALT正常值上限男、女均为30 IU/L, 显著低于治疗前所采用的ALT正常值上限.

本研究关注慢性HBV患者这一特殊群体, 排除了血糖、血脂、脂肪肝及其他肝病等对ALT的影响, 并进一步排除HBV DNA对检测结果的影响, 对715例患者的数据分析显示, ALT正常值95%百分位数为31.2 IU/L(95%CI: 30-34 IU/L), 男性为34 IU/L(95%CI: 31-35 IU/L), 女性为26.2 IU/L(95%CI: 25-30 IU/L), 因此建议将慢性HBV患者ALT正常值上限调整为男性35 IU/L, 女性27 IU/L, 这与以色列、韩国、美国等国的研究结果是一致的<sup>[3,5,15]</sup>.

对ALT小于正常值上限, 即男性 $< 60$  IU/L, 女性 $< 45$  IU/L, 经肝穿活检证实炎症活动度大于G2( $n = 98$ )的患者进行抗病毒治疗, 治疗前ALT中位数为37 IU/L, 95%百分位数为59.1 IU/L, 治疗后中位数为23 IU/L, 95%百分位数为35 IU/L, 治疗前后具有显著统计学差异( $F = 111.497$ ,

$P = 0.000$ ).表明该部分患者按原正常值范围, 易造成肝炎患者的漏诊, 延误治疗时机. 抗病毒药物本身对ALT无任何影响, 抗病毒治疗后ALT明显下降, 分析其原因, 应归为病毒得以控制后肝内炎症获得缓解的缘故.

国外报道对于ALT在正常范围内的献血者, 应用不同ALT正常值上限定义, 异常ALT从4%增加到18%, 存在14%的变化范围; 对于ALT正常范围内的慢性丙肝患者, 应用不同ALT正常值上限定义, 异常ALT从16%增加到27%, 存在11%的变化范围; 干扰素治疗慢性丙肝患者, 应用不同ALT正常值上限定义, 应答率从25%上升至42%, 存在17%的变化范围<sup>[16]</sup>. 本研究对98例ALT正常者结合肝穿刺活检结果, 采用不同ALT正常值上限标准, 分析ALT超出正常值上限时, 肝脏显著炎症( $\geq G2$ )的检出率分别为0%, 38.78%, 63.27%和84.69%, 随着ALT正常值上限的降低, 肝脏显著炎症的检出率逐步上升. 这从侧面反映了降低ALT正常值上限可以提高目标治疗患者的筛查率. 当然, 本组患者肝穿刺活检指征把握严格, 考虑了患者的年龄、HBeAg抗原状态及滴度、肝纤维化指标、肝脏超声(含肝脏硬度值测定)、乙肝家族史及相应肝病体征等, 综合分析后再建议行肝穿活检术, 故肝脏显著炎症的阳性率较高.

多个样本比较的秩和检验分析显示, 肝穿活检后予以抗病毒治疗患者ALT水平显著下降, 但仍高于携带组及肝炎组, 差异均具统计学意义( $P = 0.000$ ).表明这部分患者经抗病毒治疗后, 获得免疫控制的水平可能低于携带组及肝炎组, 肝内可能仍存在轻微炎症.

我们进一步研究了低水平ALT与肝组织显著炎症( $\geq G2$ )之间的关系, 通过Logistic回归分析及ROC分析表明, 低水平ALT对于肝内炎症的预测价值不大( $P = 0.331$ ,  $Az = 0.751$ ). 国内研究表明, 在乙肝病毒自然史中, 随着ALT水平的增加, 肝内炎症活动度呈逐步上升趋势<sup>[17]</sup>. 但在本研究中, 对ALT在正常范围内或轻度增高患者, ALT水平和肝穿炎症分级无明显对应关系, 难以用ALT直接判断肝组织学炎症. 但比较而言,  $\gamma$ -GT对于肝脏显著炎症具有一定的预测价值( $P = 0.049$ ,  $Az = 0.709$ ), 这与既往的报道一致<sup>[18]</sup>. 当然, ALT正常值上限下调, 势必造成肝功能异常患者数量增加. 对于这部分患者, 可以

密切随访, 也可以考虑行肝穿刺活检术. 肝脏炎症显著者给予抗病毒治疗, 炎症程度轻者仍可随访观察. 本研究也存在一定的不足, 主要为入组患者数量仍然偏少, 样本量不够大. 也缺少体重指数(body mass index, BMI)数据, 尚不能完全排除肥胖、轻度脂肪肝等因素的干扰. 另外, 每家医院使用试剂的ALT标准值不一样, 试剂的同质化也是目前需要解决的问题.

总之, 本研究可以得出以下结论: (1)针对乙肝表面抗原阳性人群, ALT正常值上限似乎存在下调的必要性, 旨在发现更多需要治疗的患者; (2)应用目前ALT正常值上限, 易造成部分慢性HBV患者的漏诊, 建议将ALT正常值上限设为男性35 IU/L, 女性27 IU/L; (3)ALT在正常值范围内或轻度升高的情况下, ALT与肝组织炎症无显著相关性, 不能用于预测肝组织炎症程度, 也不能用于指导抗病毒治疗时机选择.

## 文章亮点

### 实验背景

自从2002年意大利学者Prati等报道丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)正常值上限值(upper limit of normal, ULN)设定偏高以来, 国际上在对健康体检人员、献血者、青少年、肝组织学正常人群的研究中, 排除ALT相关影响因素后, 通过计算95%百分位数, 均认为ALT正常值上限应下调. 《2018AASLD指南: 慢性乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)的预防、诊断和治疗(更新版)》建议健康成人ALT正常值上限: 男性为29-33 IU/L, 女性为19-25 IU/L, 进行治疗决策时, 将正常值上限设定为男性35 IU/L, 女性25 IU/L.

### 实验动机

考虑到社会、经济及心理多方面因素, 国内关于ALT正常值上限调整持谨慎态度, 主要是考虑到整体人群. 本研究从慢性HBV这一特殊群体出发, 排除影响ALT水平的相关因素, 以探讨这一特殊人群中ALT正常值的真实水平.

### 实验目标

确定在慢性HBV患者群体中, ALT正常值上限的真实水平.

### 实验方法

收集非活动性乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者及接受抗病毒治疗慢性HBV患者715例, 病毒DNA均低于检测下限, 其中非活动性HBsAg携带者组57例(携带组), 慢性HBV抗病毒治疗组455例(肝炎

组), ALT低于2 ULN经肝穿活检后抗病毒治疗组203例(肝穿组). 分析715例患者ALT水平, 通过计算95%百分位数确定ALT正常值上限. 肝穿组ALT<1 ULN患者, 比较抗病毒治疗前后ALT水平变化情况. 通过使用不同ULN标准, 比较肝脏显著炎症的检出率. 应用回归分析及ROC分析, 评估ALT与肝脏显著炎症的相关性.

### 实验结果

应用目前ALT正常值上限评估慢性HBV, 易造成部分患者的漏诊, 建议ALT正常值上限设定为男性35 IU/L, 女性27 IU/L. 肝穿组患者抗病毒治疗后ALT值下降显著, 中位数由37 IU/L降至23 IU/L. 根据4种不同ALT正常值上限, 肝脏显著炎症( $\geq G2$ )的检出率分别为0, 38.78%, 63.27%和84.69%. ALT在正常值范围内或轻度升高的情况下, ALT与肝组织学炎症无显著相关性, 不能用于预测肝组织炎症程度, 也不能用于指导抗病毒治疗时机选择.

### 实验结论

本研究发现在慢性HBV患者群体中, 目前使用的ALT正常值上限设定过高, 易造成肝炎患者的漏诊, 似乎存在下调的必要性.

### 展望前景

研究表明, ALT正常值上限在慢性HBV患者中似乎存在下调的必要性. 但本研究也存在一定的不足之处, 主要为样本量不够大. 另外缺乏BMI数据, 难以完全排除肥胖、轻度脂肪肝等因素的干扰, 后期仍需要完整数据的大样本研究来确定慢性HBV患者中ALT正常值上限的真实水平.

## 4 参考文献

- 1 Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sircchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10 [PMID: 12093239 DOI: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006]
- 2 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 [PMID: 15028636 DOI: 10.1136/bmj.38050.593634.63]
- 3 Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E, Noff D, Zelber-Sagie S, Sheinberg B, Oren R, Halpern Z. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006; 26: 445-450 [PMID: 16629648 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01197.x]
- 4 Van der Poorten D, Kenny DT, Butler T, George J. Liver disease in adolescents: A cohort study of high-risk individuals. *Hepatology* 2007; 46: 1750-1758 [PMID: 18023024 DOI: 10.1002/hep.21918]
- 5 Lee JK, Shim JH, Lee HC, Lee SH, Kim KM, Lim YS, Chung

- YH, Lee YS, Suh DJ. Estimation of the healthy upper limits for serum alanine aminotransferase in Asian populations with normal liver histology. *Hepatology* 2010; 51: 1577-1583 [PMID: 20162730 DOI: 10.1002/hep.23505]
- 6 Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, Sirlin CB. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 1357-1364; 1364.e1-1364.e2 [PMID: 20064512 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.052]
- 7 Keeffe 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 [PMID: 16844425 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.016]
- 8 Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 18-35 [PMID: 27995906 DOI: 10.1038/ajg.2016.517]
- 9 Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67: 1560-1599 [PMID: 29405329 DOI: 10.1002/hep.29800]
- 10 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
- 11 Hu KQ, Schiff ER, Kowdley KV, Min AD, Shiffman ML, Lee WM, Goodman ZD, Dau LO, Peschell KJ, Fagan EA, Flaherty JF. Histologic evidence of active liver injury in chronic hepatitis B patients with normal range or minimally elevated alanine aminotransferase levels. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 510-516 [PMID: 20179614 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181d34c65]
- 12 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]
- 13 Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, Kao JH. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 2007; 45: 1193-1198 [PMID: 17464993 DOI: 10.1002/hep.21585]
- 14 Prati D, Shiffman ML, Diago M, Gane E, Rajender Reddy K, Pockros P, Farci P, O'Brien CB, Lardelli P, Blotner S, Zeuzem S. Viral and metabolic factors influencing alanine aminotransferase activity in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 679-685 [PMID: 16487620 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.004]
- 15 Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012; 55: 447-454 [PMID: 21987480 DOI: 10.1002/hep.24725]
- 16 Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, Sansonetti N, Opolon P. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998; 27: 1213-1219 [PMID: 9581673 DOI: 10.1002/hep.510270505]
- 17 邵建平, 李迪华, 汪闰月. 慢性乙型肝炎病毒感染肝脏病理变化及丙氨酸氨基转移酶与病毒学关系研究. *中华医院感染学杂志* 2014; 24: 4979-4981
- 18 咸建春, 徐洪涛, 何义林, 沈美龙, 陈亚宝, 张立新, 肖丽, 李阳, 韩立彬, 李浩, 陆伦根. 丙氨酸氨基转移酶升高小于2倍正常值上限的慢性乙型肝炎患者肝组织学变化的预测指标. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 431-435

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

