

# 丙氨酸氨基转移酶正常或轻度升高的慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效的影响因素

欧蔚妮<sup>1</sup> 张娜<sup>2</sup> 王笑梅<sup>1</sup> 杨松<sup>1</sup> 成军<sup>1</sup> 邢卉春<sup>1</sup> 程丹颖<sup>1</sup> 段英<sup>1</sup> 刘庄<sup>1</sup> 赵莹莹<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨肝组织学、丙氨酸氨基转移酶(ALT)等因素与慢性乙型肝炎抗病毒疗效的相关性。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院2005至2010年住院行肝组织活检后抗病毒治疗的慢性HBV感染者共81例,采集患者抗病毒治疗基线人口学、生化学、病毒学及肝组织学结果并收集患者抗病毒治疗随访过程中病毒学指标动态下降情况,分析此类患者抗病毒治疗应答相关因素。**结果** 共纳入患者81例,其中男性60例;平均年龄36.5岁。肝组织学活检提示,肝脏炎症和纤维化 $\geq$  G2S2者54例(66.7%);肝脏炎症和纤维化 $<$  G2S2者27例(33.3%);治疗24周病毒学应答患者63例(77.8%)。肝组织学炎症或纤维化等级、ALT水平及患者平均年龄在抗病毒治疗应答组与无应答组差异均具有统计学意义( $P$ 均 $<$  0.05)。抗病毒药物类型[干扰素/核苷(酸)类似物]与患者病毒学应答无显著相关。**结论** ALT持续正常或轻度异常( $<$   $2 \times$  ULN)的慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效与患者肝组织学炎症/纤维化程度及ALT水平显著相关,建议此类患者行肝组织活检以评价抗病毒指征及预测抗病毒疗效。

**【关键词】** 丙氨酸氨基转移酶; 肝组织学; 肝炎, 乙型, 慢性

**The related factors of antiviral response in ALT normal or mild elevated patients with chronic hepatitis B**  
Ou Weini<sup>1</sup>, Zhang Na<sup>2</sup>, Wang Xiaomei<sup>1</sup>, Yang Song<sup>1</sup>, Cheng Jun<sup>1</sup>, Xing Huichun<sup>1</sup>, Cheng Danying<sup>1</sup>, Duan Ying<sup>1</sup>, Liu Zhuang<sup>1</sup>, Zhao Yingying<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Center of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; <sup>2</sup>Department of Infectious Diseases, The People's Hospital of Weifang City, Weifang 261000, China  
Corresponding author: Xing Huichun, Email: huichunxing@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship among liver histology features, alanine aminotransferase (ALT) level or other factors with the effect of antiviral treatment for patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Total of 81 cases with CHB who accepted liver biopsy in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from 2005 to 2010 were analyzed, respectively. The baseline demographic for antiviral therapy, results of biochemistry, viral and liver histology were collected, meanwhile with the dynamic decline of indicators of viral during the follow-up process and the possible related factors of antiviral response were also analyzed. **Results** Among the 81 patients, there were 60 males, with the mean age of 36.5 years old. Liver inflammation and fibrosis of these patients were detected. There were 54 cases (66.7%) with liver inflammation and fibrosis  $\geq$  G2S2, and 27 cases (33.3%) were  $<$  G2S2. There were 63 cases (77.8%) with 24 weeks of treatment achieved viral response. There were significant differences on the degree of liver inflammation, fibrosis ALT levels and average ages between the CHB patients who received antiviral treatment and had better virological response and with poor virological response ( $P$  all  $<$  0.05). While there were no significant differences between the types of antiviral treatment [interferon (IFN) vs nucleoside (acid) analogue] of the patients with CHB virological response. **Conclusions** Antiviral treatment effect of CHB patients with persistently normal or mildly abnormal ALT level ( $<$   $2 \times$  ULN) were significantly

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.04.007

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No. 2015-3-108); 首都卫生发展科研专项项目(No. 首发2011-2017-02); 首都卫生发展科研专项项目(No. 首发2014-2-2172)

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心<sup>1</sup>; 261000 潍坊, 潍坊市人民医院感染病科<sup>2</sup>

通讯作者: 邢卉春, Email: huichunxing@126.com

correlated with the levels of ALT in patients with liver fibrosis and the degree of liver inflammation and fibrosis, so the patients with persistently normal or mildly abnormal ALT level ( $< 2 \times \text{ULN}$ ) were advised to accept liver biopsy to evaluate antiviral conditions and effects.

**【Key words】** Alanine aminotransferase; Liver pathology; Chronic hepatitis B

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的治疗关键为抗病毒治疗。抗病毒治疗通过持久地抑制HBV复制可改善肝脏组织坏死炎症, 甚至逆转或缓解失代偿及逆转纤维化和肝硬化, 延缓疾病进展, 改善患者的生存质量<sup>[1-7]</sup>。我国《慢性乙型肝炎防治指南》<sup>[1]</sup>对于一般CHB患者抗病毒治疗适应证中对于丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平的要求为: ALT持续升高 $\geq 2 \times$ 正常上限 (upper limits of normal, ULN)。但ALT持续处于 $1 \sim 2 \times \text{ULN}$ 之间且年龄 $> 30$ 岁者以及ALT持续正常的、同时出现肝硬化或者有HCC家族史的 $> 30$ 岁的患者, 建议其行肝组织活检或者通过其他无创性检测, 根据患者肝脏炎症或纤维化程度而获得具体详细的治疗方案。目前对于此类患者肝组织学与患者抗病毒疗效的相关性相关资料尚不充分。本研究针对自2005年1月至2010年12月于首都医科大学附属北京地坛医院住院, 且行肝组织活检的慢性HBV相关性疾病81例患者的资料进行回顾性分析, 探讨ALT持续正常或轻度异常患者肝组织学、ALT水平等因素与抗病毒治疗疗效的相关性, 以期获得适用于此类患者抗病毒治疗的相关指导性数据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

1. 本研究选取的研究对象均来自2005年1月至2010年12月于本院住院的慢性HBV相关性疾病的患者, 均于抗病毒治疗前于本院行肝组织活检术。

入选标准: HBsAg阳性持续6个月以上; ALT  $< 2 \times \text{ULN}$ 持续6个月以上, 未使用任何保肝降酶药; HBV DNA  $> 10^2$ 拷贝/ml; 既往未接受任何抗病毒治疗; 已自愿接受或同意肝组织活检者; 患者获得肝组织学结果后规范应用干扰素 (interferon, IFN) 或核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗。

排除标准: 同时合并其他嗜肝性病毒感染, 如甲型、丙型、丁型和戊型肝炎病毒; 合并人

类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染; 合并非病毒性肝病, 详见本课题组既往研究<sup>[3]</sup>。

依据为基线ALT水平对入组患者进行分组: ALT持续正常组 (persistent normal ALT level, PNAL) 和ALT轻度异常组 ( $1 \times \text{ULN} < \text{ALT} < 2 \times \text{ULN}$ )。

本研究通过院伦理委员会审核通过。

### 二、资料采集

收集所有入组患者的详细临床资料, 包括性别、年龄、既往史、家族史、有可能损伤肝脏的特殊药物用药史、血液检查、腹部超声检查、肝脏弹性测定及肝组织病理结果。血液检查结果包括血常规、凝血、病毒学指标生化结果。所有患者的血液检查均采集自肝组织活检前后1周内, 由本院检验科统一检测。初始治疗的前3个月, 1次/月, 此后1次/3个月, 监测肝功能、HBV DNA、HBV表面标志物 (HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb和HBcAb) 及肝脏弹性测定。

### 三、肝组织学病理检查

患者签署知情同意书及完善术前检查后, 于超声引导下经皮肝脏穿刺活组织检查术 (1秒法), 留取标本后经固定、包埋。染色等处理<sup>[8]</sup>, 由本院病理科两名病理学专家独立阅片。

肝组织病理结果的诊断依据肝组织小叶内、汇管区及其周围炎症和肝组织内纤维组织增生情况将肝脏炎症及纤维化严重程度分别G0~G4及S0~S4。G0~G1为轻度炎症, G2~G4为明显炎症, S0~S1为轻度纤维化和S2~S4为明显纤维化<sup>[1]</sup>。

### 四、统计学处理

研究数据应用SPSS 22.0软件进行统计分析。应用 $t$ 检验进行两组均数间的比较, 应用Mann-Whitney  $U$ 检验两组之间的差异, 多组之间比较应用Kruskal-Wallis检验。不同的两组之前的样本率的比较应用 $\chi^2$ 检验及Fisher精确概率法,  $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、入组患者的一般情况

符合入组条件的患者共81例，其中男性60例，女性21例；其中ALT正常患者14例，ALT轻度异常组67例。患者平均年龄36.5岁。两组患者的性别构成、饮酒史、家族史、年龄、HBeAg和HBV DNA等指标差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。肝组织学活检提示肝脏炎症和纤维化 $\geq$  G2S2者54例(66.7%)；肝脏炎症和纤维化 $<$  G2S2者27例(33.3%)；治疗6个月获得HBV DNA  $<$  500 拷贝/ml患者(病毒学应答) 63例，未获得病毒学应答患者18例。

### 二、基线时肝脏炎症和纤维化对抗病毒疗效的影响

81例患者中肝脏炎症和纤维化 $>$  G2S2者54/81例(66.7%)，抗病毒治疗时病毒学应答佳者47/54例(87.0%)，病毒学应答不佳者7/54例(13.0%)；肝脏炎症和纤维化 $<$  G2S2者27/81例(33.3%)，抗病毒治疗时病毒学应答佳者16/27例(59.3%)，病毒学应答不佳者11/27例(40.7%)，不同肝脏病理状态抗病毒治疗病毒学应答情况比较，详见表1。

### 三、ALT正常或轻度升高的患者基线ALT水平对抗病毒疗效的影响

按照患者ALT水平情况进一步划分，基线时肝脏炎症和纤维化 $\geq$  G2或 $\geq$  S2且ALT水平正常接受抗病毒治疗者中者有14例(14/54, 25.9%)，病毒学应答佳者11/14例(11/14, 78.6%)，不佳者3/14例(21.4%)；肝脏炎症和纤维化 $\geq$  G2或 $\geq$  S2且ALT水平轻度异常接受抗病毒治疗者有49例(49/54, 90.7%)，病毒学应答佳者41

例(41/49, 83.7%)，病毒学应答不佳者8例(8/49, 16.3%)。肝脏炎症和纤维化 $<$  G2S2且ALT 1~2  $\times$  ULN中接受抗病毒治疗者有15/27例(15/27, 55.6%)，应答佳者11例(11/15, 73.3%)，应答不佳者4例(4/15, 26.7%)；基线时肝脏炎症和纤维化 $<$  G2S2且ALT正常7例，应答佳者4例(4/7, 57.1%)，应答不佳者3例(3/7, 42.9%) (见表2)。秩和检验结果显示，4组患者中不同ALT差异具有统计学意义( $\chi^2 = 8.036$ 、 $P = 0.005$ )。

### 四、ALT正常或轻度升高的患者抗病毒药物类型对抗病毒疗效的影响

81例抗病毒治疗的的患者中有19例、24例、9例、19例、10例分别接受恩替卡韦、阿德福韦酯、替比夫定、普通干扰素、聚乙二醇化干扰素初始单药抗病毒治疗，这5种抗病毒药治疗24周HBV DNA  $<$  500 拷贝/ml患者比例依次为84.2% (16/19)、79.1% (19/24)、66.7% (6/9)、84.2% (16/19)和70.0% (7/10)。这5种抗病毒药抗病毒治疗对该部分患者治疗疗效差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.973$ 、 $P = 0.747$ )。

36/81例(44.4%)患者发生HBeAg血清学转换，27例(27/36, 75.0%)接受核苷类似物抗病毒治疗，9例(9/36, 25.0%)接受干扰素抗病毒治疗；2例(2/81, 2.5%)发生HBsAg的血清学转换，两者均接受聚乙二醇化干扰素抗病毒治疗。1例(1/81, 1.2%) HBV慢性感染者发展为肝细胞癌。

### 五、肝组织活检对肝脏纤维化进展的评价

5例抗病毒治疗患者接受了2次肝组织活检，5例肝脏炎症和纤维化程度均明显改善(基线时肝脏

表1 不同肝脏病理状态患者抗病毒治疗病毒学应答情况

疗效	$<$ G2S2 [例 (%) ]	$\geq$ G2或 $\geq$ S2 [例 (%) ]	合计
应答佳	16 (59.3)	47 (87.0)	63
应答不佳	11 (40.7)	7 (13.0)	28
合计	27	54	81

表2 不同肝脏病理状态与 ALT 水平患者抗病毒治疗病毒学应答情况 [ 例 (%) ]

疗效	肝脏炎症和纤维化 $<$ G2S2		肝脏炎症和纤维化 $\geq$ G2S2	
	ALT正常	ALT轻度异常	ALT正常	ALT轻度异常
应答佳	4 (57.1)	11 (73.3)	11 (78.6)	41 (83.7)
应答不佳	3 (42.9)	4 (26.7)	3 (21.4)	8 (16.3)



纤维化 $\geq$  S2者4例), 5例抗病毒治疗患者中无1例患者出现肝脏炎症和(或)纤维化进展。

## 讨 论

我国《慢性乙型肝炎防治指南》建议对ALT持续处于1~2 $\times$  ULN之间且年龄 $>$  30岁者以及ALT持续正常且年龄 $>$  30岁并伴有肝硬化或HCC家族史的患者建议行肝组织活检或无创性检查, 明确肝脏纤维化情况后给予抗病毒治疗。本研究结果显示, ALT持续正常或轻度异常的慢性HBV感染者, 仍有相当一部分出现显著肝脏炎症或纤维化。耿晓霞等<sup>[9]</sup>对ALT $<$  2 $\times$  ULN的CHB患者的肝组织学改变进行研究, 发现228例患者中有56.4%的ALT $<$  2 $\times$  ULN的患者肝组织炎症 $\geq$  G2; 与之类似, 杨兴祥等<sup>[10]</sup>研究发现211例CHB患者中, 即使ALT水平正常的, 也存在明显的肝组织学异常。因此, ALT正常或轻度异常者中有相当一部分患者存在明显的肝脏炎症及纤维化<sup>[11-16]</sup>。

Chan等<sup>[17]</sup>研究表明, 对于ALT正常、HBV DNA载量高水平的HBV携带者即使应用替诺福韦酯(tenofovir disoproxil, TDF) $\pm$ 恩曲他滨(emtricitabine, FTC)长期抗病毒治疗, 患者获得病毒学及血清学应答的几率并不理想。患者应用TDF治疗192周, 仅有55%(35/64)患者获得病毒学应答, 而TDF+FTC患者仅有76%(47/62)患者获得病毒学应答; 所有患者治疗至192周, 仅有5%患者实现HBeAg血清学转换。本研究中对于ALT正常或轻度升高患者进行抗病毒治疗结果表明, 肝脏炎症和纤维化 $\geq$  G2或 $\geq$  S2者中, 有47例(47/54, 87.0%)抗病毒治疗获得病毒学应答。尤其是44.4%患者发生HBeAg血清学转换, 提示对ALT水平正常患者可考虑进行肝组织活检来确定抗病毒治疗指证。

本研究进一步比较了在ALT正常或轻度升高患者中肝脏炎症与纤维化情况与患者抗病毒治疗应答的相关性, 结果表明, 在本组人群中, 肝组织学与患者抗病毒治疗存在显著相关。这与一般基线ALT $>$  2 $\times$  ULN的CHB患者类似。分析此结果, 考虑患者虽不表现为ALT显著升高, 但患者肝脏内炎症及纤维化情况同样提示患者体内免疫激活, 而肝脏炎症及纤维化水平不同提示肝脏免疫激活

程度不同, 从而对于抗病毒治疗疗效不同。

既往大量临床研究表明, 不同类型核苷(酸)类似物之间以及核苷(酸)类似物与干扰素制剂之间在抗病毒治疗的病毒学应答上存在不同程度差异<sup>[18-25]</sup>, 但本研究初步结果提示, 本组患者中应用不同类型核苷(酸)类似物与IFN治疗在病毒学应答率上并无显著性差异, 可能与患者样本量较小有一定关系, 故尚需扩大样本量进一步研究。

综上所述, 本研究回顾性地分析了ALT正常或轻度升高患者进行肝组织活检并进行抗病毒治疗的患者。结果表明, 此类患者即使ALT正常或仅轻度升高, 若肝组织学提示炎症及纤维化进展, 患者对于抗病毒治疗仍具有较好疗效, 且患者抗病毒疗效与其肝组织学炎症及纤维化程度显著相关。

## 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(2015更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905.
- 2 Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. J Hepatol, 2008, 48(2): 335-352.
- 3 参加慢性乙型肝炎长期治疗讨论会专家. 核苷和核苷酸类药物治疗慢性乙型肝炎的长期性[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(12): 884-890.
- 4 Gong X, Yang J, Tang J, et al. A mechanistic assessment of the discordance between normal serum alanine aminotransferase levels and altered liver histology in chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134532.
- 5 Du X, Wang J, Shao L, et al. Histological improvement of long-term antiviral therapy in chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase levels[J]. J Viral Hepat, 2013, 20(5): 328-335.
- 6 Papachrysos N, Hytiroglou P, Papalavrentios L, et al. Antiviral therapy leads to histological improvement of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients[J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(3): 374-378.
- 7 陈永鹏, 汪艳, 侯金林. 肝纤维化/肝硬化的动态变化及其诊断进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 4(23): 244-246.
- 8 张娜, 赵莹莹, 欧蔚妮, 等. 肝功能正常或轻度异常的慢性HBV感染者肝组织病理改变分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 17-21.
- 9 耿晓霞, 林健梅, 杨兴祥, 等. 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[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(10): 735-739.
- 10 杨兴祥, 江南, 黄仁刚, 等. 慢性乙型肝炎丙氨酸转氨酶低于2倍正常上限者的肝组织学改变[J]. 中华消化杂志, 2011, 31(9): 594-597.
- 11 Wang H, Xue L, Yan R, et al. Comparison of histologic characteristics of Chinese chronic hepatitis B patients with persistently normal or mildly elevated ALT[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e05585.
- 12 Zheng X, Wang J, Yang D. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in

- China[J]. *Med Microbiol Immunol*,2015,204(1):115-120.
- 13 Alam MM, Mahtab MA, Akbar SM, et al. Hepatic necroinflammation and severe liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B with undetectable HBV DNA and persistently normal alanine aminotransferase[J]. *Bangladesh Med Res Counc Bull*,2014,40(3):92-96.
- 14 刘顺庆, 朱晓骏, 孙学华, 等. ALT轻度升高的HBeAg阳性和阴性慢性乙型肝炎患者肝组织病理学特点[J]. *中华肝脏病杂志*,2012,20(5):348-352.
- 15 应若素, 杨湛, 陈燕宇, 等. 丙氨酸氨基转移酶水平正常与轻度升高慢性HBV感染者的肝脏病理学特征比较[J]. *中华肝脏病杂志*,2012,20(8):585-588.
- 16 吴泽倩, 谭雷, 刘婷, 等. HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者血清HBsAg水平在不同肝组织炎症分级和纤维化分期的变化[J]. *中华肝脏病杂志*,2014,22(12):895-899.
- 17 Chan HL, Chan CK, Hui AJ, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA[J]. *Gastroenterology*,2014,146(5):1240-1248.
- 18 Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2006,354(10):1001-1010.
- 19 Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, et al. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis[J]. *J Viral Hepat*,2016,23(3):154-169.
- 20 Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments[J]. *World J Gastroenterol*,2014,20(20):6262-6278.
- 21 European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*,2012,57(1):167-185.
- 22 Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*,2009,136(2):486-495.
- 23 颜成果, 姚云清, 毛晓琴. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎病毒携带者近期疗效观察[J]. *中华肝脏病杂志*,2014,22(12):900-903.
- 24 Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. The natural course of chronic hepatitis B virus infection and its management[J]. *Adv Pharmacol*,2013,67:247-291.
- 25 Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. *N Engl J Med*,2006,354(10):1001-1010.

(收稿日期: 2015-08-28)  
(本文编辑: 孙荣华)

欧蔚妮, 张娜, 王笑梅, 等. 丙氨酸氨基转移酶正常或轻度升高的慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效的影响因素[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*,2016,10(4):417-421.

1915  
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION  
中华医学学会