

## · 临床论著 ·

# 低病毒载量 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者 肝纤维化特征分析

刘启材<sup>1</sup> 林思炜<sup>2</sup> 何浩岚<sup>1</sup> 廖宝林<sup>1</sup> 蔡卫平<sup>1</sup> 李俊彬<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨低病毒载量HBeAg阴性慢性乙型肝炎(CHB)患者肝组织的病理特征。方法 回顾性收集HBV DNA  $\leq 20\ 000$  IU/ml、HBeAg阴性且行肝组织活检的CHB患者资料,分析其肝纤维化特征及实验室预测指标。**结果** 共纳入194例患者,其中142例(73.2%)伴显著性肝纤维化。HBV DNA  $2\ 000\sim 20\ 000$  IU/ml(95例)与HBV DNA  $< 2\ 000$  IU/ml(99例)两组患者间比较,总体与分别在不同丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平患者间显著性肝纤维化发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。ALT  $\leq$  ULN(123例)与ALT  $>$  ULN(71例)两组患者间比较,总体与分别在不同HBV DNA水平患者间显著性肝纤维化发生率均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Logistic回归分析结果显示,血小板水平与显著性肝纤维化相关( $OR = 0.987$ , 95%CI: 0.980~0.995,  $P < 0.001$ )。**结论** 低水平病毒载量HBeAg阴性CHB患者显著性肝纤维化较常见,建议进行肝纤维化程度评估。

**【关键词】** 肝炎病毒,乙型; HBV DNA; HBeAg 阴性; 肝纤维化

**Analysis on liver fibrosis features of HBeAg negative CHB patients with low viremia** Liu Qicai<sup>1</sup>, Lin Siwei<sup>2</sup>, He Haolan<sup>1</sup>, Liao Baolin<sup>1</sup>, Cai Weiping<sup>1</sup>, Li Junbin<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Guangzhou The 8th People's Hospital, Guangzhou 510060, China; <sup>2</sup>Third Department of Internal Diseases, Yuexiu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510030, China  
Corresponding author: Liao Baolin, Email: polinl@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the characteristics of liver fibrosis in HBeAg negative chronic hepatitis B (CHB) patients with low viremia. **Methods** The data of HBeAg negative CHB patients with HBV DNA  $\leq 20\ 000$  IU/ml and liver biopsy were collected, retrospectively, while the fibrosis characteristics and associated biomarkers of the patients were analyzed, respectively. **Results** Total of 194 patients were included, among whom 142 patients (73.2%) had significant liver fibrosis. Comparison between patients with HBV DNA  $2\ 000\sim 20\ 000$  IU/ml ( $n = 95$ ) and patients with HBV DNA  $< 2\ 000$  IU/ml ( $n = 99$ ), there were no differences in the frequency of significant liver fibrosis in all patients or according to different ALT levels respectively ( $P$  all  $> 0.05$ ). Comparison between patients with ALT  $\leq$  ULN ( $n = 123$ ) and patients with ALT  $>$  ULN ( $n = 71$ ), there were no differences in the frequency of significant liver fibrosis in all patients or according to different HBV DNA levels respectively ( $P$  all  $> 0.05$ ). Logistic regression analysis indicated that the PLT level was associated with significant liver fibrosis ( $OR: 0.987$ , 95%CI: 0.980-0.995,  $P < 0.001$ ). **Conclusions** Significant liver fibrosis is common in HBeAg negative CHB patients with low viremia, liver fibrosis assessment should be considered.

**【Key words】** Hepatitis B virus; HBV DNA; HBeAg negative; Liver fibrosis

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)为肝硬化和肝细胞癌等一系列终末期肝病发生的主要危险因素,严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。肝组织学出现显著

改变的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝脏疾病长期进展更为严重<sup>[2]</sup>,因此,准确检测肝组织学改变及其程度对患者预后评估及治疗决策具有重要意义。我国及国际主要的CHB防治指南均提出对于存在显著性肝组织学异常和HBV DNA水平升高患者建议抗病毒治疗,若不能进行肝组织活检则主要根据生化指标,如丙氨酸氨基

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.02.008

基金项目: 广州地区艾滋病防治科普知识培训项目(No. 2060702)

作者单位: 510060 广州市,广州市第八人民医院感染科<sup>1</sup>; 510030 广州市,越秀区中医医院内三科<sup>2</sup>

通讯作者: 廖宝林, Email: polinl@163.com

转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 与 HBV DNA 水平评估患者是否需要治疗<sup>[3-6]</sup>。

既往研究发现, 伴低病毒血症 CHB 患者中可出现显著性肝纤维化并可进展至肝硬化<sup>[7]</sup>, 而类似的其他研究报道较少。本研究前期结果显示, 伴 ALT 持续正常 CHB 患者中显著性肝纤维化并不罕见<sup>[8]</sup>, 而最新 EASL 指南建议将来研究重点之一为 HBeAg 阴性且 HBV DNA 低于 20 000 IU/ml 患者抗病毒治疗指征<sup>[4]</sup>。因此, 本研究旨在探讨 HBeAg 阴性且 HBV DNA 低于 20 000 IU/ml 的 CHB 患者肝纤维化特征及其实验室预测指标。

资料与方法

一、研究对象

回顾性收集 2006 年 1 月至 2014 年 6 月在广州市第八人民医院肝病科住院诊治并行肝组织活检的 CHB 患者资料。CHB 患者诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版)》<sup>[3]</sup>, 肝组织活检指征为考虑接受抗病毒治疗并在治疗前评估肝脏炎症活动度及肝纤维化分期。患者入选标准为: ① HBsAg 阳性持续至少 6 个月; ② HBeAg 阴性且 HBV DNA 水平 ≤ 20 000 IU/ml; ③ 未曾接受过干扰素和 (或) 核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗。排除标准为: ① 合并有甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、丁型肝炎病毒 (hepatitis D virus, HDV) 或戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) 感染者; ② 合并人类免疫缺陷病毒感染; ③ 药物性肝病或酒精性肝病; ④ 严重代谢性肝病或自身免疫性肝病者。

本研究符合 1975 年赫尔斯基宣言以及经过医院伦理委员会同意, 所有患者及其家属充分知情,

并签署书面知情同意书。

二、研究方法

1. 血清标志物、肝功能及 HBV DNA 检测:

血清标志物检测: HBV 表面标志物 (HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb 与 HBcAb)、抗 -HCV 和抗 -HDV 等均使用化学发光免疫分析仪进行检测。

肝功能检查: 生化检测包括 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、白蛋白 (albumin, ALB)、凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA), 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)。男性与女性患者 ALT 与 AST 的正常值上限 (upper limit normal, ULN) 均为 40 U/L。

HBV DNA 检测: 使用美国 ABI 7300 荧光定量 PCR 仪检测患者血清 HBV DNA 水平, 检测试剂购自中山大学达安基因股份有限公司, 检测下限为 500 IU/ml。

2. 肝组织活检术及肝组织病理学诊断: 肝组织活检采用单人操作法, 选择 16 G 活组织检查穿刺针, 经超声定位后, 在右侧腋前线第 8 肋间常规消毒铺巾, 经皮快速穿刺获取肝组织。获取肝组织必须在 1.5 cm 以上 (至少包括 3 个以上汇管区), 标本用 4% 甲醛溶液固定。常规制片并 HE 及网状纤维染色, 病理诊断肝脏炎症活动度分级为 G0 ~ G4 和纤维化分期为 S0 ~ S4, 由指定 1 位病理医生最后审核诊断<sup>[9]</sup>。显著性肝脏炎症定义为肝脏炎症活动度 ≥ G2, 显著性肝纤维化定义为肝脏纤维化分期 ≥ S2。

三、统计学处理

数据统计学处理采用 SPSS 13.0 软件。计数资料通过数量 (%) 表示, 计量资料通过中位数 (四分位间距) 表示。两组之间计数资料比较采用  $\chi^2$  检

表 1 194 例患者临床特征及伴不同病毒水平患者之间比较

指标	全部患者 (194 例)	HBV DNA = 2 000 IU/ml 患者	HBV DNA = 2 000 ~ 20 000 IU/ml 患者	统计量	P
年龄 (岁)	34 (28~39)	33 (28~38)	35 (29~42)	Z=-1.836	0.066
男性 [例 (%)]	146 (75.3)	66 (66.7)	80 (84.2)	$\chi^2=8.013$	0.005
PLT ( $\times 10^9/L$ )	181 (148~221)	177 (147~223)	182 (149~214)	Z=-0.162	0.871
PTA (%)	99.0 (87.9~110.0)	100.0 (87.9~109.4)	96.0 (87.9~111.6)	Z=-0.568	0.570
ALB (g/L)	45 (42~48)	46 (42~48)	45 (42~47)	Z=-0.715	0.475
ALT (U/L)	33 (23~49)	30 (20~44)	37 (26~59)	Z=-3.164	0.002
AST (U/L)	29 (22~41)	27 (22~38)	32 (23~46)	Z=-2.419	0.016
CHE (kU/L)	8.65 (6.99~10.36)	8.81 (7.08~10.4)	8.50 (6.88~10.20)	Z=-0.942	0.346
ALP (U/L)	93 (72~114)	89 (70~116)	96 (76~112)	Z=-0.661	0.509
HBV DNA (log <sub>10</sub> IU/ml)	3.27 (3~3.85)	2.80 (2.75~3.00)	3.86 (3.57~4.11)	Z=-12.062	< 0.001
显著性肝脏炎症 [例 (%)]	104 (53.6)	51 (51.5)	53 (55.8)	$\chi^2=0.356$	0.551
显著性肝纤维化 [例 (%)]	142 (73.2)	72 (72.7)	70 (73.7)	$\chi^2=0.023$	0.880

注: PLT: 血小板; PTA: 凝血酶原活动度; ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; CHE: 胆碱酯酶; ALP: 碱性磷酸酶

验, 计量资料比较采用非参检验中 Mann-Whitney 检验, 其中 HBV DNA 水平转换成对数值后再进行比较。应用多因素二分类 Logistic 回归分析实验室参数与显著性肝纤维化的关系。以  $\alpha = 0.05$  作为检验水准, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、入选患者的临床特征

共 194 例患者纳入本项研究, 其中 HBV DNA  $< 2\,000$  IU/ml 患者 99 例 (51.0%), HBV DNA 水平在  $2\,000 \sim 20\,000$  IU/ml 患者 95 例 (49.0%)。入选患者大部分由男性构成 (75.3%), 且伴 HBV DNA 水平  $2\,000 \sim 20\,000$  IU/ml 的男性患者比例较 HBV DNA  $< 2\,000$  IU/ml 的显著升高 (84.2% vs 66.7%,  $\chi^2 = 8.013$ ,  $P = 0.005$ ), 同时 HBV DNA 水平  $2\,000 \sim 20\,000$  IU/ml 组 ALT 与 AST 水平亦较显著升高 ( $P$  均  $< 0.05$ )。在所有入选研究患者中, 104 例 (53.6%) 患者伴显著性肝脏炎症, 142 例 (73.2%) 患者伴显著性肝纤维化, 详见表 1。

### 二、显著性肝纤维化流行情况分析

在 HBV DNA  $2\,000 \sim 20\,000$  IU/ml 与 HBV DNA  $< 2\,000$  IU/ml 两组间显著性肝脏炎症与显著

性肝纤维化发生率比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 详见表 1。

根据 HBV DNA 水平分层分析, HBV DNA  $< 2\,000$  IU/ml 患者中, ALT  $> \text{ULN}$  组 ( $n = 27$ ) 与 ALT  $\leq \text{ULN}$  ( $n = 72$ ) 组之间显著性肝纤维化发生率比较差异无统计学意义 (77.8% vs 70.8%,  $\chi^2 = 0.477$ ,  $P = 0.490$ )。HBV DNA  $2\,000 \sim 20\,000$  IU/ml 患者中, ALT  $> \text{ULN}$  组 ( $n = 44$ ) 与 ALT  $\leq \text{ULN}$  ( $n = 51$ ) 组之间显著性肝纤维化发生率比较同样差异无统计学意义 (75.0% vs 72.5%,  $\chi^2 = 0.073$ ,  $P = 0.787$ )。而 ALT  $> \text{ULN}$  组患者显著性肝脏炎症发生率较 ALT  $\leq \text{ULN}$  组患者显著升高 ( $P < 0.001$ ), 但两组间显著性肝纤维化发生率相似 ( $P = 0.494$ ), 详见表 2。

根据 ALT 水平分层分析, 进一步比较发现在 ALT  $\leq \text{ULN}$  患者中, HBV DNA  $< 2\,000$  IU/ml 组与 HBV DNA  $2\,000 \sim 20\,000$  IU/ml 组显著性肝纤维化发生率差异亦无统计学意义 (70.8% vs 72.5%,  $\chi^2 = 0.043$ ,  $P = 0.835$ ), 而在 ALT  $> \text{ULN}$  患者中两组间显著性肝纤维化发生率同样相似 (77.8% vs 75.0%,  $\chi^2 = 0.071$ ,  $P = 0.790$ )。

### 三、显著性肝纤维化的预测指标

单因素分析比较发现伴有显著性肝纤维患者

表 2 ALT 正常与 ALT 升高两组患者之间比较

指标	ALT $\leq \text{ULN}$ (123 例)	ALT $> \text{ULN}$ (71 例)	统计量	$P$
年龄 (岁)	35 (29 ~ 39)	32 (28 ~ 38)	$Z = -1.472$	0.141
男性 [例 (%)]	82 (66.7)	64 (90.1)	$\chi^2 = 13.321$	$< 0.001$
PLT ( $\times 10^9/\text{L}$ )	185 (152 ~ 232)	177 (147 ~ 204)	$Z = -1.521$	0.128
PTA (%)	100.0 (89.2 ~ 111.6)	96.0 (84.1 ~ 109.1)	$Z = -1.235$	0.217
ALB (g/L)	45 (41 ~ 48)	45 (43 ~ 48)	$Z = -1.159$	0.246
ALT (U/L)	25 (19 ~ 32)	64 (47 ~ 106)	$Z = -11.594$	$< 0.001$
AST (U/L)	25 (21 ~ 30)	47 (33 ~ 64)	$Z = -9.030$	$< 0.001$
CHE (kU/L)	8.77 (7.14 ~ 10.21)	8.42 (6.85 ~ 10.79)	$Z = -0.141$	0.888
ALP (U/L)	88 (71 ~ 104)	105 (80 ~ 124)	$Z = -2.487$	0.013
HBV DNA ( $\log_{10}$ IU/ml)	3.14 (2.87 ~ 3.77)	3.53 (3.00 ~ 3.97)	$Z = -3.287$	0.001
显著性肝脏炎症 [例 (%)]	53 (43.1)	51 (71.8)	$\chi^2 = 14.952$	$< 0.001$
显著性肝纤维化 [例 (%)]	88 (71.5)	54 (76.1)	$\chi^2 = 0.467$	0.494

注: PLT: 血小板; PTA: 凝血酶原活动度; ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; CHE: 胆碱酯酶; ALP: 碱性磷酸酶

表 3 伴与不伴有显著性肝纤维化两组患者的比较

指标	S $< 2$ (52 例)	S $\geq 2$ (142 例)	统计量	$P$
年龄 (岁)	33.5 (28 ~ 38)	34 (28 ~ 39)	$Z = -0.634$	0.526
男性 [例 (%)]	37 (71.2)	109 (76.8)	$\chi^2 = 0.643$	0.423
PLT ( $\times 10^9/\text{L}$ )	194 (164 ~ 255)	175 (143 ~ 206)	$Z = -3.944$	$< 0.001$
PTA (%)	104.4 (89.3 ~ 120.0)	98.0 (87.3 ~ 104.9)	$Z = -2.093$	0.036
ALB (g/L)	45 (42 ~ 48)	45 (42 ~ 48)	$Z = -0.914$	0.361
ALT (U/L)	30 (23 ~ 48)	33.5 (23 ~ 50)	$Z = -0.481$	0.631
AST (U/L)	26 (21 ~ 35)	31 (23 ~ 44)	$Z = -2.117$	0.034
CHE (kU/L)	9.61 (7.47 ~ 11.69)	8.52 (6.90 ~ 9.99)	$Z = -2.377$	0.017
ALP (U/L)	89 (70 ~ 108)	95 (75 ~ 114)	$Z = -0.541$	0.588
HBV DNA ( $\log_{10}$ IU/ml)	3.21 (2.91 ~ 3.83)	3.28 (3.00 ~ 3.86)	$Z = -0.666$	0.506

注: PLT: 血小板; PTA: 凝血酶原活动度; ALB: 白蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; CHE: 胆碱酯酶; ALP: 碱性磷酸酶



组与不伴有显著性肝纤维患者组之间 PLT、PTA、AST 与 CHE 水平存差异具有统计学意义, 详见表 3。进一步对这 4 种存在差异的变量纳入到多因素 Logistic 回归分析中, 统计结果显示, 仅 PLT 水平与显著性肝纤维化存在负相关 ( $OR: 0.987$ ,  $95\%CI: 0.980 \sim 0.995$ ,  $P < 0.001$ ), 而与 PTA、AST 及 CHE 水平变化无显著相关性。

## 讨 论

既往研究显示, HBeAg 血清学转换后伴持续 ALT 正常以及超过 10 年肝脏疾病无进展的患者血清 HBV DNA 水平介于  $2\ 000 \sim 20\ 000$  IU/ml 者占 19%, 而  $> 20\ 000$  IU/ml 患者仅占 4%<sup>[10]</sup>。以社区为基础的 REVEAL-HBV 研究显示, 肝细胞癌发生率从伴血清 HBV DNA  $< 10^4$  拷贝/ml ( $< 2\ 000$  IU/ml) 患者中 0.073%/年上升至伴血清 HBV DNA 介于  $10^4 \sim 10^5$  拷贝/ml ( $2\ 000 \sim 20\ 000$  IU/ml) 患者中 0.185%/年, 但仍然较伴血清 HBV DNA  $> 10^5$  拷贝/ml ( $> 20\ 000$  IU/ml) 患者中 0.381%/年  $\sim 1.481\%$ /年显著下降<sup>[11]</sup>。综合以上研究结果推论: 即使病毒水平比较低, CHB 患者仍有可能进展至终末期肝病, 因此, 对该类患者准确评估肝纤维化程度非常重要。

肝脏瞬时弹性成像技术 (transient elastography, TE) 是近年来研发用于评估肝纤维化的无创性诊断方法, 多项临床研究证实其用于诊断进展性肝纤维化、肝硬化准确性较高<sup>[12-13]</sup>, 目前已在国内临床应用。然而不能忽视 TE 的不足, 如较难精确区分轻-中度肝纤维化改变 (F0~F2)、LSM 结果受到肝脏炎症活动度影响等<sup>[14]</sup>。因此, 肝组织活检依然是诊断肝纤维化/肝硬化特别是显著性肝纤维化“金标准”, 而 TE 可作为有效的辅助检测方法<sup>[5]</sup>。然而对所有 CHB 患者进行肝组织活检并不符合实际, 故有必要进行探讨能够反映显著性肝组织学改变的常规实验室指标, 而至今针对伴低病毒载量且 HBeAg 阴性 CHB 患者的相关研究报道较少。

近期有一项伴持续 ALT 正常且 HBeAg 阴性、HBV DNA  $< 20\ 000$  IU/ml 的 CHB 患者中重症肝脏疾病以及其相关因素进行综述<sup>[15]</sup>。该综述提出显著性肝纤维化发生率在该类患者中较少见, 因此并不建议肝组织活检或抗病毒治疗。需要注意的是, 来自欧洲 3 项研究发现仅约 4% 患者伴有显著性肝纤维化<sup>[16-18]</sup>, 而另外来自亚洲两项研究结果则较欧洲报道显著升高。Kumar 等<sup>[19]</sup>对印度伴持续 ALT 正

常 HBeAg 阴性 CHB 患者研究显示, 显著性肝纤维化发生率为 14%; 日本同类患者研究显示, 存在显著性肝纤维化患者高达 35%<sup>[20]</sup>, 而本研究前期试验则提示, 非活动性 HBsAg 携带者中显著性肝纤维化发生率达 30.9%<sup>[8]</sup>。亚洲患者肝纤维化程度较欧洲更为严重, 可能因为亚洲患者多为通过母婴传播感染 HBV 并长期持续性感染, 在患者年幼时期已造成肝脏炎症损伤并逐渐进展累积。本项研究中所纳入的研究人群中肝纤维化发生率较前期研究报道显著升高 (73.2%), 原因可能为本研究对象包含 ALT 升高患者, 并且伴 ALT  $\leq$  ULN 患者组并非持续 ALT 正常而仅代表进行肝组织活检术时的水平, 不排除其 ALT 在肝组织活检前后存在围绕 ULN 出现上下波动。本研究患者入选标准更能反映临床实际特别是初次诊疗工作, 由于中国绝大部分患者并不能做到长期定点随访难以获得多次 ALT 检测结果。

目前对于 ALT 和 HBV DNA 水平与 CHB 患者肝组织学异常的关系存在多种不同意见<sup>[21-23]</sup>。其中研究提示, HBV DNA 水平与肝组织病理改变关系可能需结合 HBeAg 血清学状态分析, 当中与 ALT 异常 HBeAg 阳性患者肝纤维化程度负相关, 而与 HBeAg 阴性患者肝纤维化改变无明显相关性<sup>[8]</sup>。本研究则提示, 患者无论以 HBV DNA  $2\ 000$  IU/ml 或 ALT 的 ULN 水平进行分组, 两组之间显著性肝纤维化发生率差异均无统计学意义。因此, 考虑除了 HBV DNA 与 ALT 这两个最常用的生化指标外, 尚需纳入其余参数综合评估病情。经过多因素 Logistic 回归分析结果显示, PLT 水平与显著性肝纤维化呈负相关关系, 因此, 对于伴病毒水平较低的 HBeAg 阴性 CHB 患者若同时出现较低 PLT 水平, 则需要警惕已进展至显著性肝纤维化可能。可是目前对于伴有病毒水平较低的 CHB 患者该如何治疗仍是目前临床难题之一。尽管指南均提出若该类患者存在显著性肝纤维化应当给予抗病毒治疗, 可是对于其治疗后的长期预后以及价值-有效性分析值需进一步深入探讨。

综上所述, 尽管部分 HBeAg 阴性 CHB 患者的血清病毒水平较低, 但当中大部分患者仍存在显著性肝纤维化。对于该类特别是伴 PLT 水平下降的患者, 强烈推荐通过肝组织活检或至少 TE 进行肝纤维化程度评估, 从而决定下一步治疗方案。

## 参 考 文 献

- 1 Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control

- measures[J]. *J Viral Hepat*,2004,11(2):97-107.
- 2 Mani H, Kleiner DE. Liver biopsy findings in chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2009,49(Suppl 5):S61-S71.
- 3 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. *中华临床感染病杂志*,2011,4(1):1-13.
- 4 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.
- 5 Liaw Y, Kao J, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepatol Int*,2012,6(3):531-561.
- 6 Lok AS, Mc Mahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*,2009,50(3):1-36.
- 7 Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load[J]. *Gastroenterology*,2006,130(3):678-686.
- 8 Liao B, Wang Z, Lin S, et al. Significant fibrosis is not rare in Chinese chronic hepatitis B patients with persistent normal ALT[J]. *PLoS One*,2013,8:e78672.
- 9 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*,2000,8(6):324-329.
- 10 Chen YC, Huang SF, Chu CM, et al. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion[J]. *J Viral Hepat*,2012,19(2):138-146.
- 11 Chen CF, Lee WC, Yang HI, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*,2011,141(4):1241-1248.
- 12 Chan HL, Wong GL, Choi PC, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*,2009,16(1):36-44.
- 13 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*,2009,29(2):242-247.
- 14 Liang XE, Chen YP, Zhang Q, et al. Dynamic evaluation of liver stiffness measurement to improve diagnostic accuracy of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B acute exacerbation[J]. *J Viral Hepat*,2011,18(12):884-891.
- 15 Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, et al. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review[J]. *J Hepatol*,2012,57(1):196-202.
- 16 Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, et al. The role of serial measurement of serum HBV DNA levels in patients with chronic HBeAg(-) hepatitis B infection: association with liver disease progression. A prospective cohort study[J]. *J Hepatol*,2008,49(6):884-891.
- 17 Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers[J]. *J Hepatol*,2002,36(4):543-546.
- 18 Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, et al. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection?[J]. *Hepatology*,2008,48(5):1451-1459.
- 19 Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT[J]. *Gastroenterology*,2008,134(5):1376-1384.
- 20 Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase[J]. *Am J Med*,2006,119(11):977-985.
- 21 Shao J, Wei L, Wang H, et al. Relationship between hepatitis B virus DNA levels and liver histology in patients with chronic hepatitis B[J]. *World J Gastroenterol*,2007,13(14):2104-2107.
- 22 Hui AY, Chan HL, Wong VW, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model[J]. *Am J Gastroenterol*,2005,100(3):616-623.
- 23 Chan HL, Tsang SW, Liew CT, et al. Viral genotype and hepatitis B virus DNA levels are correlated with histological liver damage in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection[J]. *Am J Gastroenterol*,2002,97(2):406-412.

(收稿日期: 2014-07-17)

(本文编辑: 孙荣华)

刘启材, 林思炜, 何浩岚, 等. 低水平病毒载量HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者肝纤维化特征分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2015, 9(2): 186-190.