

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH240501

ALT正常的慢性乙型肝炎患者的血清学特征及肝组织病理学分析

刘珊珊¹, 陆忠华^{1,2}

1 南京医科大学附属无锡医学中心, 江苏 无锡 214000

2 无锡市第五人民医院肝病科, 江苏 无锡 214000

通信作者: 陆忠华, Lu_z_h@126.com (ORCID: 0000-0002-5388-8301)

摘要: 目的 分析ALT正常的慢性乙型肝炎(CHB)患者的肝组织病理学特点及与血清学指标间的关系。方法 收集2018年4月—2021年6月无锡市第五人民医院137例ALT正常CHB患者的临床资料,分析肝组织病理与血清学指标间的差异及相关性。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用Sperman秩相关进行相关性分析。采用Logistic回归进行多因素分析。结果 ALT水平 <20 U/L、 $20\sim 29$ U/L、 $30\sim 40$ U/L患者中分别有57.4%、53.4%、75%具有显著炎症坏死($\geq G2$),63.8%、62.1%、75%具有显著纤维化($\geq S2$)。HBeAg阳性/阴性、不同水平的血清HBV DNA、不同水平的血清HBV RNA在炎症活动程度分级上差异均有统计学意义(χ^2 值分别为10.008、6.911、7.946, P 值均 <0.05);HBeAg阳性/阴性、不同水平的血清HBV RNA在纤维化分期上差异均有统计学意义(χ^2 值分别为7.996、10.874, P 值均 <0.05)。肝脏炎症程度及纤维化分期与血清HBV DNA无明显相关性($r_s=0.024$, $P=0.785$; $r_s=0.039$, $P=0.652$),与血清HBV RNA存在显著相关性($r_s=0.222$, $P=0.009$; $r_s=0.187$, $P=0.029$)。多因素分析提示HBeAg阳性是CHB患者肝脏发生炎症坏死($OR=-0.302$,95% CI : $-1.160\sim 0.386$, $P=0.002$)及纤维化($OR=-0.387$,95% CI : $-1.160\sim 0.386$, $P=0.011$)的独立危险因素。结论 ALT正常的CHB患者的肝脏组织存在不同程度的显著炎症坏死及纤维化,HBeAg阳性是这类患者肝脏组织出现显著炎症坏死及纤维化的独立危险因素。

关键词: 乙型肝炎病毒; 丙氨酸转氨酶; HBV DNA; HBV RNA

基金项目: 无锡市医学重点学科建设项目-创新团队(CXTD2021009);太湖人才计划(20200803)

Serological features and liver histopathology of chronic hepatitis B patients with normal alanine aminotransferase

LIU Shanshan¹, LU Zhonghua^{1,2}. (1. Wuxi Clinical Medical College Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214000, China; 2. Department of Hepatology, Wuxi Fifth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China)

Corresponding author: LU Zhonghua, Lu_z_h@126.com (ORCID: 0000-0002-5388-8301)

Abstract: Objective To investigate the liver histopathological features of chronic hepatitis B (CHB) patients with normal alanine aminotransferase (ALT) and their correlation with serological markers. **Methods** Clinical data were collected from 137 patients with normal ALT who were treated in Wuxi Fifth People's Hospital from April 2018 to June 2021, and the differences in liver histopathology and serological markers were analyzed, as well as the correlation between liver histopathology and serological markers. The chi-square test was used for comparison of categorical data between groups, and the Kruskal-Wallis H test was used for comparison of data between multiple groups. A Spearman rank correlation test was performed, and logistic regression was used to perform the multivariate analysis. **Results** In the ALT ≤ 20 U/L, $20\sim 29$ U/L, and $30\sim 40$ U/L groups, the patients with significant inflammatory necrosis ($\geq G2$) accounted for 57.4%, 53.4%, and 75%, respectively, and the patients with significant fibrosis ($\geq S2$) accounted for 63.8%, 62.1%, and 75%, respectively. There was a significant difference in the degree of inflammatory necrosis between the patients with positive or negative HBeAg, the patients with different levels of serum HBV DNA, and the patients with different levels of serum HBV RNA ($\chi^2=10.008$, 6.911, and 7.946, all $P<0.05$), and there was a significant difference in fibrosis stage between the patients with positive or negative HBeAg and the patients with different levels of serum HBV RNA ($\chi^2=7.996$ and 10.874, both $P<0.05$). The degree of liver inflammation and fibrosis stage were not significantly correlated with serum HBV DNA

($r_s=0.024$, $P=0.785$; $r_s=0.039$, $P=0.652$), while they were significantly correlated with serum HBV RNA ($r_s=0.222$, $P=0.009$; $r_s=0.187$, $P=0.029$). The multivariate analysis showed that in CHB patients, positive HBeAg was an independent risk factor for inflammatory necrosis (odds ratio [OR]=-0.302, 95% confidence interval [CI]: -1.160 to 0.386, $P=0.002$) and fibrosis (OR=-0.387, 95%CI: -1.160 to 0.386, $P=0.011$). **Conclusion** There are varying degrees of inflammatory necrosis and fibrosis in the liver of CHB patients with normal ALT, and positive HBeAg is independent risk factor for significant inflammatory necrosis and fibrosis in liver tissue of these patients.

Key words: Hepatitis B virus; Alanine Transaminase; HBV DNA; HBV RNA

Research funding: Wuxi Medical Key Discipline Construction Project-Innovation Team (CXTD2021009); Taihu Talent Program (20200803)

根据世界卫生组织最新全球调查研究,2020年全球5岁以下儿童HBsAg感染率为0.94%,每年新增HBV感染人口150万,每年死于乙型肝炎及其并发症约82万^[1]。2016年,世界卫生组织制定了全球性战略目标,旨在2030年前消除病毒性肝炎这一全球性公共卫生威胁,将新发感染人数降低90%,死亡率降低65%^[2]。中国感染HBV的患者高达7000万,这给中国完成2030年消除乙型肝炎的任务带来了严峻挑战。中国的HBV感染主要通过母婴传播途径,往往伴随着一个持续时间较长的免疫耐受期,表现以ALT水平持续正常为特征^[3]。多项回顾性研究及荟萃分析^[4]结果表明,ALT持续正常患者的肝组织并不总是完全“正常”的,有40.0%~70.0%的肝组织已经出现显著的炎症坏死($G\geq 2$)或纤维化($S\geq 2$),部分甚至隐匿发展为肝硬化、肝细胞癌。

血清HBV DNA定量是评估HBV复制强度最主要的指标,用于评估疾病病程、确定抗病毒时机、判断疗效及预后等多种用途。1996年德国科学家Köck在人体外周血清中发现HBV RNA^[5]。HBV RNA的本质是肝细胞核内闭合环状DNA(cccDNA)未经逆转录的前基因组RNA(pgRNA),未能有效地转录成松弛环状DNA(rcDNA),而是以病毒样颗粒的形式释放进入血液循环,最终形成“HBV RNA病毒样颗粒”^[6-9]。不同于HBsAg水平受cccDNA的转录和翻译及宿主基因的HBV DNA转录的影响^[10],HBV RNA是cccDNA模板的直接下游产物,能更准确地反映核cccDNA库,尤其在已使用抗病毒治疗的患者中。对已使用抗病毒治疗的人群有研究显示血清HBV RNA与肝组织病变程度及疾病进展均有关^[11],而与未经治疗患者无关^[12]。本研究旨在对不同正常水平ALT的CHB患者的肝组织病理与血清学指标相关性进行分析,为指导抗病毒药物使用的启动时机提供进一步依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2018年4月—2021年6月就诊于无锡市第五人民医院ALT正常的CHB患者的临床资料。所有血清学标本均收集于肝活检前。筛选标准:HBsAg阳性、HBV DNA阳性,血清AST、ALT持续正常(1年内持续随访3次,每次至少间隔3个月)。排除标准:既往抗HBV治疗史;合并其他病毒性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病、结缔组织病、药物性肝损伤、遗传代谢性疾病、累及全身系统性疾病等;明确肝硬化患者;妊娠患者;合并有血液系统疾病、恶性肿瘤等;合并HIV感染者。

1.2 HBV RNA的检测 由上海仁度生物科技股份有限公司提供血清HBV-pgRNA定量检测。使用HBV RNA实时荧光核酸恒温扩增法(Simultaneous Amplification and Testing, SAT)试剂盒HBV-SAT kit (Shanghai Rendu Biotechnology Co., Ltd, China)在AutoSAT全自动核酸检测分析系统上进行检测。具体操作按照AutoSAT仪器和试剂说明书进行。检测范围 $10^2 \sim 10^8$ 拷贝/mL,检测下限为50拷贝/mL。

1.3 肝穿刺活检 所有患者进行肝穿刺活检前完善血常规、凝血功能、腹部超声等常规检查,排除穿刺禁忌证,签署肝穿刺活检知情同意书。患者去枕平卧位,手上抬平放至头部上方,B超引导下进行肝穿刺部位定位,对穿刺部位进行消毒,操作者戴无菌手套,铺巾,局部浸润麻醉,嘱患者配合呼吸,在B超引导下使用一次性全自动肝活体组织检查获得肝组织2条,置于4%甲醛溶液中进行组织固定,后续进行脱水、石蜡包埋、切片。肝组织分别予以HE染色、网状纤维染色、Masson染色、免疫组织化学染色(HBsAg和HBcAg)。

1.4 肝组织病理学诊断 采用我国新修订的慢性肝炎的病理学诊断标准^[13]。将肝脏炎症活动程度 $\geq G2$ 定义为显

著性炎症,纤维化程度 \geq S2定义为显著性纤维化。收集肝组织内HBsAg、HBeAg的免疫组化结果、肝脏炎症活动程度、肝纤维化分期及有无合并肝脏脂肪变性。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用Speraman秩相关进行相关性分析。采用Logistic回归进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入137例CHB患者。其中男71例(51.8%),女66例(48.2%)。ALT \leq 20 U/L 47例,20~29 U/L 58例,30~40 U/L 32例。处于免疫耐受期6例(4.4%),处于免疫清除期0例,处于免疫控制期25例(18.2%),处于再活动期2例(1.5%),处于不确定期104例(75.9%)。

2.2 肝组织病理检查结果 CHB患者肝穿刺结果见表1。其中炎症活动程度分级以G2级(69例,50.4%)为主, \geq G2级82例(59.9%);肝纤维化分期以S0~1期(47例,34.3%)、S2期(47例,34.3%)为主, \geq S2期90例(65.7%)。ALT \leq 20 U/L、20~29 U/L、30~40 U/L组分别有57.4%、53.4%、75%的患者发生显著炎症坏死(\geq G2),63.8%、62.1%、75%发生显著纤维化(\geq S2)。

表1 肝组织病理学炎症活动程度分级、纤维化分期情况

Table 1 The result of liver Liver histopathology inflammation grading, fibrosis staging

炎症活动程度分级	例(%)	纤维化分期	例(%)
G0~1	55(40.1)	S0~1	47(34.3)
G2	69(50.4)	S2	47(34.3)
G3	13(9.5)	S3	22(16.1)
G4	0(0.0)	S4	21(15.3)

2.3 临床资料与炎症活动程度分级和纤维化分期的关系 HBeAg阳性患者的炎症活动程度分级、肝纤维化分期与HBeAg阴性患者之间差异均有统计学意义(P 值均 <0.05);不同水平的血清HBV DNA组间炎症活动程度分级差异有统计学意义($P<0.05$),而纤维化程度差异无统计学意义($P=0.05$);不同水平的血清HBV RNA组间炎症活动程度分级、纤维化分期差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。不同年龄、不同ALT水平的炎症活动程度分级及纤维化分期差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表2)。

2.4 相关性分析结果 CHB患者的炎症分级与肝纤维化分期之间存在相关性($r_s=0.732, P<0.05$)。HBeAg阳性与血清HBV DNA、血清HBV RNA均呈现出正相关性($r_s=0.513, P=0.006; r_s=0.800, P<0.001$)。血清HBV DNA水平与炎症活动程度分级、纤维化分期之间无相关性($r_s=0.024, P=0.785; r_s=0.039, P=0.652$)。血清HBV RNA与

表2 临床资料与炎症活动程度分级、纤维化分期的关系

Table 2 Relationship of clinical data to inflammation grading and fibrosis staging

因素	例数	炎症活动程度分级			χ^2 值	P 值	肝纤维化分期			χ^2 值	P 值
		G0~G1	G2	G3~G4			S0~S1	S2	S3~4		
年龄					1.814	0.404				0.711	0.701
<30岁	8	4	4	0			2	4	2		
30~39岁	38	17	19	2			13	17	8		
\geq 40岁	91	34	46	11			32	26	33		
ALT					4.858	0.088				4.755	0.093
<20 U/L	47	20	23	4			17	22	8		
20~29 U/L	58	27	27	4			22	16	20		
30~40 U/L	32	8	19	5			8	9	15		
血清HBeAg					10.008	0.040				7.996	0.046
阳性	28	8	12	8			10	6	12		
阴性	109	47	57	5			37	41	31		
血清HBV DNA					6.911	0.032				5.910	0.050
<10 ⁴ IU/mL	96	44	44	8			37	32	27		
10 ⁴ ~<10 ⁷ IU/mL	22	3	16	3			2	17	3		
\geq 10 ⁷ IU/mL	19	8	9	2			8	6	5		
血清HBV RNA					7.946	0.019				10.874	0.012
<10 ⁴ 拷贝/mL	96	45	45	6			39	34	23		
\geq 10 ⁴ 拷贝/mL	41	10	24	7			8	13	20		

炎症活动程度分级、纤维化分期之间存在显著相关性($r_s=0.222, P=0.009; r_s=0.187, P=0.029$)。血清HBV DNA与血清HBV RNA间无相关性($P=0.050$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 将ALT、HBeAg、HBV DNA、HBV RNA血清学指标纳入多因素 Logistic 回归分析,结果提示HBeAg阳性是ALT正常的CHB患者肝脏发生炎症坏死($OR=-0.302, 95\%CI: -1.160 \sim 0.386, P=0.002$)及纤维化($OR=-0.387, 95\%CI: -1.160 \sim 0.386, P=0.011$)的独立危险因素。

3 讨论

HBV感染约95%发生在婴儿期和幼儿期,相比之下仅有不到5%在成年后感染^[14]。国内外指南将CHB感染过程分为4个阶段:HBeAg阳性慢性HBV感染(又称免疫耐受期、慢性HBV携带状态)、HBeAg阳性CHB(又称免疫清除期、免疫活动期)、HBeAg阴性慢性HBV感染(又称非活动期、免疫控制期、非活动性HBsAg携带状态)和HBeAg阴性CHB(又称再活动期)。然而临床上存在ALT正常、HBV DNA高水平、HBeAg阳性,看似属于HBeAg阳性的慢性HBV携带状态,也就是免疫耐受期,但其肝组织已出现明显炎症坏死或纤维化,根据血清HBV DNA及ALT水平难以明确感染分期,2016年和2018年美国肝病学会(AASLD)CHB指南^[15-16]将这一情况称为不确定的“灰色地区”。2021年新加坡的一项大队列研究^[17]对处于不确定期未经治疗的非肝硬化的CHB患者进行了平均约12.5年的长期随访,结果显示约有40%患者处于不确定期,持续处于不确定期CHB患者的肝细胞癌风险比不活跃期的CHB患者高14倍,表明不确定期的患者疾病进展风险极大,需要进一步评估抗病毒治疗的时机。中国《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[18]新增“不确定期”,这部分患者占CHB患者的28%~55%。而本研究纳入的137例ALT正常的CHB患者中,75%处于不确定期,65.7%已达到抗病毒指证,比既往研究结果高,因本研究纳入人群为ALT正常的CHB患者,其血清HBV DNA、肝脏病理并不完全一致,致使难以明确分期的患者比例较高。

ALT作为肝细胞受损时最灵敏的肝酶指标,其升高通常被作为抗病毒治疗的指征之一。本研究显示ALT正常的CHB患者的肝组织约59.9%显著炎症坏死,65.7%显著纤维化。进一步将ALT分为不同正常水平研究,结果显示不同正常水平ALT组间炎症活动程度和纤维化程度无明显差异。纪林秀等^[19]对ALT正常及轻度升高的

CHB患者的肝组织活检研究显示,随着ALT的升高,肝组织的炎症坏死及纤维化程度均加重,这与本研究结果不同,可能因为随着HBV感染的进展,ALT逐渐升高,病毒复制引起的免疫反应对肝细胞的损害及炎症坏死逐渐加重,而炎症坏死持续存在或反复出现是慢性HBV感染者病情进展为肝硬化甚至肝癌的重要因素。但若病毒的免疫反应仅引起炎症和纤维化,而未损伤肝细胞,此时位于肝细胞质内的酶未释放入血,血清ALT可处于正常水平。因此,血清ALT水平不能完全准确反映HBV感染者肝脏的病理改变,且其水平受到多种因素的影响。

本研究显示ALT正常的CHB患者的肝脏炎症活动程度分级与纤维化分期之间存在正相关性,随着炎症程度的升高,纤维化程度越严重。ALT水平完全正常时,HBV长期感染使得肝脏反复出现炎症活动,持续不断的炎症活动持续刺激肝星状细胞活化、增殖,使得细胞外基质增生、沉积,导致肝组织内纤维化的程度逐渐升高。

HBV复制周期中,闭合环状DNA(cccDNA)作为乙型肝炎周期的中心,血清HBV DNA定量直接反映cccDNA的水平,也就是HBV的复制水平^[20]。本研究显示不同血清HBV DNA定量与炎症分级、纤维化分期之间均无相关性,这与周旋等^[21]的研究结果一致。周保仓等^[22]研究显示血清HBV DNA与肝脏炎症等级呈正相关,与纤维化分期无相关性。上述结果存在一定差异的原因可能是慢性HBV感染是动态活动过程,是病毒和宿主免疫系统相互作用的结果,随着感染时间的增加,病毒在体内的拷贝数呈现指数级增长,且HBV cccDNA在肝细胞核中复制转录后,病毒基因组包裹在细胞质的衣壳中,逃避宿主的免疫监视^[23],机体的免疫应答未能应对或出现免疫耐受,致血清HBV DNA与肝组织改变间无相关性。

血清HBV RNA作为慢性HBV感染的新型标志物,目前研究主要集中于抗病毒治疗后的变化。本研究对未经治疗且ALT水平正常的CHB患者研究显示,血清HBV RNA与肝脏炎症程度及纤维化分期之间存在正相关性(P 值均 <0.05),这与Liu等^[24]的研究一致。Bai等^[25]研究显示pgRNA病毒粒子的包膜蛋白结构与HBV DNA病毒粒子相似,且细胞外HBV RNA具有作为合成病毒DNA模板的能力,细胞外HBV pgRNA病毒粒子可能具有感染性,使得肝组织内持续的病毒感染、复制,持续的炎症反应导致肝组织发生病变,炎症坏死及纤维化程度逐渐升高。

本研究还发现血清HBV RNA与血清HBV DNA无

相关性。这可能与HBV在肝细胞内的复制过程有关。cccDNA下游的pgRNA有两种去路,其一是被衣壳内的聚合酶通过逆转录将pgRNA转化为rcDNA,再被病毒蛋白(HBsAg脂蛋白外膜)包裹成一个新的完整的HBV释放到细胞外或进入细胞核内补充cccDNA池;其二是由HBcAg组成的核衣壳包裹,形成HBV RNA病毒颗粒并通过多种途径出胞,最终进入外周血中。同时,病毒粒子出胞途径有多种,血清HBV DNA病毒粒子是通过天然内体分选复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)依赖性多泡体途径输出^[26],研究报道裸衣壳的输出是由ESCRT-0成分(肝细胞生长因子调节的酪氨酸激酶底物)和ESCRT-III结合蛋白Alix辅助的,是完整的独立于ESCRT通路。肝细胞中是否存在裸衣壳分泌途径仍有待确定。另一方面,CHB患者血液中的一些裸衣壳可能直接来源于肝脏炎症过程中凋亡的HBV阳性细胞,而不依赖于上述途径。也有可能一些循环衣壳直接从受损的(破碎的)病毒粒子中释放^[27]。这些不同的释放路径都会影响血清HBV RNA在外周血中的定量。

本研究多因素Logistic回归分析显示HBeAg阳性是CHB患者肝组织发生炎症坏死及纤维化的独立危险因素,与Bai等^[28]研究结果一致,且随着HBeAg的升高,血清HBV DNA、HBV RNA逐渐升高。HBeAg阳性提示HBV复制活跃,传染性强,复制过程产物均升高,肝组织出现炎症及纤维化。

总之,ALT正常的HBV感染者存在不同程度的显著炎症坏死及纤维化,且不同正常水平ALT的CHB患者间无明显差异,HBeAg阳性是这类患者肝组织出现显著炎症坏死及纤维化的独立危险因素。同时血清HBV RNA与肝脏炎症坏死及纤维化程度呈正相关,这使其可以作为ALT正常的CHB人群一个潜在的血清学指标,其临床适用性待进一步验证。对于此类患者的抗病毒治疗需结合年龄、家族史、血清HBV DNA等综合评估的基础上,提高肝穿活检的普及性及必要性,更及时明确抗病毒治疗的启动时机,以免延误最佳治疗时机,及时抑制病毒复制,延缓疾病发展。但本研究样本量较小,且来源于单中心,需大规模和多中心队列进一步研究未经治疗的CHB患者的血清HBV RNA,提供更多的循证医学证据。

伦理学声明: 本研究方案于2023年7月18日经由无锡第五人民医院伦理委员会审批,批号:2023-008-1。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 刘珊珊负责数据收集,统计数据,撰写论文;陆忠华负责设计论文框架,修改文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] WHO. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019. Accountability for the global health sector strategies, 2016-2021[R]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] WHO. Global hepatitis report 2017[R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [3] ZHU XH, CHEN ZX, ZHUANG X, et al. Comparative effectiveness of prophylactic strategies for perinatal transmission of hepatitis B virus: A network Meta-analysis of randomized controlled trials[J/CD]. Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Edition), 2018, 12(4): 316-323. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.04.002. 朱晓红, 陈智娴, 庄勋, 等. 不同干预措施预防乙型肝炎病毒母婴传播的网络Meta分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(4): 316-323. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.04.002.
- [4] Viral Hepatitis Group, Hepatology Branch of Chinese Research Hospital Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of chronic hepatitis B virus with persistently normal alanine aminotransferase[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(10): 2286-2291. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.10.007. 中国研究型医院学会肝病分会病毒性肝炎学组. ALT持续正常的慢性HBV感染者诊疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(10): 2286-2291. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.10.007.
- [5] KÖCK J, THEILMANN L, GALLE P, et al. Hepatitis B virus nucleic acids associated with human peripheral blood mononuclear cells do not originate from replicating virus[J]. Hepatology, 1996, 23(3): 405-413. DOI: 10.1002/hep.510230303.
- [6] WANG J, SHEN T, HUANG XB, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound[J]. J Hepatol, 2016, 65(4): 700-710. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.029.
- [7] JANSEN L, KOOTSTRA NA, van DORT KA, et al. Hepatitis B virus pregenomic RNA is present in virions in plasma and is associated with a response to pegylated interferon alfa-2a and nucleos(t)ide analogues[J]. J Infect Dis, 2016, 213(2): 224-232. DOI: 10.1093/infdis/jiv397.
- [8] PRAKASH K, RYDELL GE, LARSSON SB, et al. High serum levels of pregenomic RNA reflect frequently failing reverse transcription in hepatitis B virus particles[J]. Virol J, 2018, 15(1): 1-8. DOI: 10.1186/s12985-018-0994-7.
- [9] LAM AM, REN SP, ESPIRITU C, et al. Hepatitis B virus capsid assembly modulators, but not nucleoside analogs, inhibit the production of extracellular pregenomic RNA and spliced RNA variants[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(8): e00680-e00617. DOI: 10.1128/AAC.00680-17.
- [10] WOODDELL CI, YUEN MF, CHAN HLY, et al. RNAi-based treatment of chronically infected patients and chimpanzees reveals that integrated hepatitis B virus DNA is a source of HBsAg[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(409): eaan0241. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0241.
- [11] WANG J, YU YQ, LI GJ, et al. Relationship between serum HBV-RNA levels and intrahepatic viral as well as histologic activity markers in entecavir-treated patients[J]. J Hepatol, 2018, 68(1): 16-24. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.021.
- [12] HUANG CL, LI Q, XU W, et al. Serum HBV RNA levels predict significant liver fibrosis in patients with chronic HBV infection[J]. Discov Med, 2020, 29(157): 119-128.
- [13] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chi-

- nese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and therapy of hepatic fibrosis (2019) [J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(10): 2163-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.007.
- 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(10): 2163-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.007.
- [14] ODENWALD MA, PAUL S. Viral hepatitis: Past, present, and future [J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(14): 1405-1429. DOI: 10.3748/wjg.v28.i14.1405.
- [15] TERRAULT NA, BZOWEJ NH, CHANG KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 261-283. DOI: 10.1002/hep.28156.
- [16] TERRAULT NA, LOK ASF, MCMAHON BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance [J]. *Hepatology*, 2018, 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
- [17] HUANG DQ, LI XH, LE MH, et al. Natural history and hepatocellular carcinoma risk in untreated chronic hepatitis B patients with indeterminate phase [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(8): 1803-1812.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.019.
- [18] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (2022 version) [J]. *Chin J Infect Dis*, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.
- 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(2022年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.
- [19] JI LX, YANG XX. Liver histological changes and clinical features in chronic hepatitis B with normal or mildly elevated alanine aminotransferase [J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(4): 778-782. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.04.014.
- 纪林秀, 杨兴祥. ALT水平正常或轻度升高慢性乙型肝炎的肝组织学改变及临床特征分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(4): 778-782. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.04.014.
- [20] ZHOU WW, HUANG J, PAN FM. Research progress in epidemiological characteristics and therapeutic drugs of chronic hepatitis B [J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2022, 38(12): 1420-1424. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2022.12.028.
- 周薇薇, 黄俊, 潘发明. 慢性乙型肝炎流行病学特点和治疗药物研究进展[J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(12): 1420-1424. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2022.12.028.
- [21] ZHOU X, LI WZ, MA WT, et al. Correlation between liver histopathology and age, ALT and HBV DNA levels in chronic HBV infected patients with normal ALT [J]. *Chin Hepatol*, 2019, 24(10): 1141-1144. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.10.017.
- 周璇, 李维正, 马文婷, 等. ALT正常慢性HBV感染者肝组织病理与年龄、ALT和HBV DNA水平相关性研究[J]. *肝脏*, 2019, 24(10): 1141-1144. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.10.017.
- [22] ZHOU BC. Pathological characteristics of liver biopsy in patients with chronic hepatitis B with normal or slightly increased transaminase [J]. *Chin Hepatol*, 2019, 24(3): 253-256. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.03.013.
- 周保仓. 转氨酶正常或轻度增高的慢性乙型肝炎患者肝穿刺活检病理特征[J]. *肝脏*, 2019, 24(3): 253-256. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2019.03.013.
- [23] WANG N, TANG CC, WANG LC. Progress in pathogenesis and treatment of chronic HBV infection in immune tolerance period [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2021, 31(7): 596-599. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.07.006.
- 王能, 唐骞宸, 王丽春. 慢性HBV感染免疫耐受期发生机制及治疗进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(7): 596-599. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.07.006.
- [24] LIU YY, JIANG M, XUE JY, et al. Serum HBV RNA quantification: Useful for monitoring natural history of chronic hepatitis B infection [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 1-9. DOI: 10.1186/s12876-019-0966-4.
- [25] BAI L, ZHANG XN, KOZLOWSKI M, et al. Extracellular hepatitis B virus RNAs are heterogeneous in length and circulate as capsid-antibody complexes in addition to virions in chronic hepatitis B patients [J]. *J Virol*, 2018, 92(24): e00798-e00718. DOI: 10.1128/JVI.00798-18.
- [26] SHEN S, XIE ZL, CAI DW, et al. Biogenesis and molecular characteristics of serum hepatitis B virus RNA [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(10): e1008945. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008945.
- [27] DENG R, LIU S, SHEN S, et al. Circulating HBV RNA: From biology to clinical applications [J]. *Hepatology*, 2022, 76(5): 1520-1530. DOI: 10.1002/hep.32479.
- [28] BAI H, LIU HB, CHEN XK, et al. Influence of age and HBeAg status on the correlation between HBV DNA and hepatic inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B patients [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(5): 1355-1362. DOI: 10.1007/s10620-012-2479-7.

收稿日期: 2023-08-04; 录用日期: 2023-10-07

本文编辑: 王莹

引证本文: LIU Shanshan, LU Zhonghua. Serological features and liver histopathology of chronic hepatitis B patients with normal alanine aminotransferase [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(5): 1-6.

刘珊珊, 陆忠华. ALT正常的慢性乙型肝炎患者的血清学特征及肝组织病理学分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 1-6.