

密切关注转氨酶水平正常的慢性乙型肝炎病毒感染者

袁平戈(重庆医科大学 病毒性肝炎研究所, 重庆 400010)

血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高是存在组织坏死性炎症活动的标志之一。因此 ALT 水平正常一般被认为预示着肝脏组织正常或肝损害处于组织学静止状态。我国 2000 年及以前的“病毒性肝炎防治方案”中,对 HBsAg 携带者的定义为:HBsAg 阳性,但无肝炎症状和体征,各项肝功能检查正常,经半年观察无变化者。对于携带者不应按现症肝炎患者处理,除不能献血及从事直接接触入口食品和保育工作外,可照常工作和学习,但要加强随访^[1]。

随着科学的发展,检测技术的进步,对慢性乙型肝炎病毒感染者的认识日益加深。发现“HBsAg 携带者”这一庞大的人群中,包括了肝脏组织正常的健康携带者、慢性乙型肝炎,甚至肝硬化的不同病变谱。这一人群中血清 HBV DNA 载量有高有低,血清 HBV 标志物模式各种各样。2001 年美国学者提出了“非活动性 HBsAg 携带状态”的新概念^[2],定义为:持续 HBV 感染,但无显著进行性炎症坏死。它的诊断标准为:① HBsAg 阳性超过 6 个月;② HBeAg 阴性,抗-HBe 阳性;③ 血清 HBV DNA < 20 000 IU/ml (1 IU/ml 约相当于 5.6 拷贝/ml, 20 000 IU/ml 约相当于 10^5 拷贝/ml);④ 血清转氨酶持续正常;⑤ 肝脏活体组织检查无明显炎症(炎症坏死评价 ≤ 4)。2005 年我国“慢性乙型肝炎防治指南”^[3]中提出“慢性 HBV 感染”的诊断。根据 HBV 感染者的血清学、病毒学、生物化学试验及其他临床和辅助检查结果,将慢性 HBV 感染分为:① 慢性乙型肝炎(HBeAg 阳性和阴性);② 乙型肝炎肝硬化(代偿期和失代偿期);③ 携带者(慢性 HBV 携带者和非活动性 HBsAg 携带

者);④ 隐匿性慢性乙型肝炎。

慢性 HBV 携带者和非活动性 HBsAg 携带者的特点之一是 ALT 持续正常,其根本区别是前者血清 HBV DNA 阳性,后者 PCR 法检测不到 HBV DNA 或低于最低检测限,而血清 HBV 标志物两者很难区分。携带者与慢性乙型肝炎的临床区别是后者 ALT 持续或反复升高。肝组织学检查前者一般无明显异常或病变轻微,后者有肝炎病变。

ALT 水平是评价肝病状况的指标之一。各国慢性乙型肝炎诊疗指南均将 ALT 升高作为筛选抗病毒治疗对象的必备条件。对于 ALT 升高的慢性乙型肝炎患者,不论 HBeAg 阳性还是阴性,两者处理意见基本一致^[3-5]。但对于 HBV DNA 阳性,ALT 持续正常的 HBV 携带者,不推荐给予抗病毒治疗。理由是:大量临床研究结果表明,ALT 水平低于正常值上限(ULN)2 倍以内者,抗病毒治疗效果不佳。

对于 HBV 处于高复制状态,而 ALT 水平正常的患者如何处理,迄今尚有争论。Lok 和 Dieterich 认为^[6,7]以 ALT 超过 2 倍 ULN 作为抗病毒治疗的指征不尽合理,甚至提出 ALT 水平不应作为抗病毒治疗的判断指标。李嘉等^[8]对 54 例免疫耐受期 HBV 感染者(血清 HBV DNA 滴度 $> 10^5$ 拷贝/ml, HBsAg 和 HBeAg 均阳性,血清 ALT 水平在正常值内)和 47 例非活动复制期感染者(血清 HBeAg 阴性,抗-HBe 阳性,PCR 法 HBV DNA 检测不到或低于检测值下限,ALT 与 AST 水平在正常值内),进行肝活体组织检查。患者 1 年内均连续随访 3 次以上,ALT 值均在正常范围,排除 HAV、HCV、HEV 感染者,均未接受过抗病毒治疗及保肝治疗。研究结果显示:血清 HBV DNA 载量,免疫耐受期患者为 $10^5 \sim 10^8$ 拷贝/ml,其对数

通讯作者:袁平戈 Email: ypgc@tom.com

均值为 7.52 ± 0.70 。非活动复制期患者 89%(42/47) HBV DNA $< 10^3$ 拷贝/ml。肝组织病理检查结果: 两组患者均有炎症改变, 免疫耐受期患者炎症分级(G) G2 为 44.4% (24/54), 非活动复制期 G2 占 34.0% (16/47), 两组差异无统计学意义。纤维化分期(S), 免疫耐受期患者 59.3% (32/54) 无纤维化, S1 16 例, S2 5 例, S3 1 例, S2~S3 共 6 例, 占 11.1%。非活动复制期患者 42.6% (20/47) 无纤维化, S1 15 例, S2 8 例, S3 4 例, S2~S3 共 12 例, 占 25.3%。非活动复制期患者肝纤维化程度重于免疫耐受期患者, $U = 2.004$, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

作者将 101 例患者按 ALT 水平 < 20 U/L 和 $20 \sim 40$ U/L 分为两组, 两组患者肝组织炎症程度差异无统计学意义。ALT < 20 U/L 组, 肝纤维化分期 S0 占 67.4% (31/46), $20 \sim 40$ U/L 组 S0 占 38.2% (21/55), ALT $20 \sim 40$ U/L 组肝纤维化程度高于 < 20 U/L 组, $U = 3.274$, $P < 0.01$, 差异有统计学意义。免疫耐受期患者虽然 ALT 正常, 但病毒载量高且肝脏均有炎症反应, 40.7% 患者有纤维化表现, S2~S3 期占 11.1%。非活动复制期患者均为体检发现, 肝组织均有炎症反应, 57.4% 的患者肝有纤维化改变, 25.3% 纤维化比较严重 (S2~S3), 超过了 2005 年我国“慢性乙型肝炎防治指南”中携带者的标准。认为单纯以 ALT 水平来判断病情及是否需要治疗存在一定的局限性。魏倪等^[9]对 129 例慢性 HBV 携带者和 13 例非活动性 HBsAg 携带者作了肝活体组织检查, 142 例患者 ALT 值均正常, 慢性 HBV 携带者 HBV DNA 均值为 $(7.58 \pm 0.99) \log_{10}$, 其中 91 例 (70.5%) HBV DNA $> 2.0 \times 10^7$ 拷贝/ml。肝组织炎症分级 $\geq G2$ 者 17 例 (13.2%), 纤维化分期 $\geq S2$ 者 5 例 (3.9%), 肝组织正常者 (G0S0) 33 例, 占 25.6%。非活动性 HBsAg 携带者 $\geq G2$ 1 例 (7.7%), $\geq S2$ 1 例 (7.7%), G0S0 3 例, 占 23.1%。142 例中有较明显炎症和纤维化 ($\geq G2 \geq S2$) 且血清 HBV DNA $> 1.0 \times 10^4$ 拷贝/ml 者共 22 例, 包括 1 例肝硬化, 占 15.5%。这部分患者按照现行国内外慢性乙型肝炎诊疗指南, 若不作肝穿, 均将失去治疗机会。范慧敏等^[10]研究了 219 例 ALT 持续正常 6 个月以上的慢性 HBV 携带者 (189 例) 和非活动性 HBsAg 携带者 (30

例) 的肝组织病理学特点。219 例患者中 208 例肝组织有异常改变, 占 95%。慢性 HBV 携带者 G2 37 例, G3~G4 11 例, $\geq G2$ 者共 48 例, 占 25.4% (48/189); S2 58 例, S3~S4 22 例, $\geq S2$ 者共 80 例, 占 42.3% (80/189)。非活动性 HBsAg 携带者 G2 3 例, G3~G4 1 例, $\geq G2$ 者共 4 例, 占 13.3% (4/30); S2 7 例, S3~S4 4 例, $\geq S2$ 者共 11 例, 占 36.7%。两组肝组织炎症和纤维化程度, 差异有统计学意义。219 例中肝组织正常者仅 5%, 约半数病例肝组织病变较轻, 炎症活动度在 2 级以上者约占 1/4, 纤维化分期 $\geq S2$ 者占 1/3 以上, 8.7% 的患者病变已严重。肝组织免疫组织化学检测结果显示: 慢性 HBV 携带组 HBcAg 阳性率为 100%, 非活动性 HBsAg 携带组 HBcAg 阳性率为 33.3%, 说明虽然非活动性 HBsAg 携带者血清 HBV DNA 阴性, 肝组织中仍有病毒和炎症存在。

Lok^[6]报道, 约 20%~30% ALT 正常的 HBV 携带者的肝脏存在中度甚至重度坏死性炎症, 少数患者有显著肝纤维化。ALT 只是间接反映肝组织炎症, 并不与炎症程度呈正相关。石虹等^[11]对 42 例慢性乙型肝炎患者进行了血清肝纤维化标志物, 肝功能和 HBV DNA 检测, 与肝组织病理学改变作了相关性研究。结果发现甲胎蛋白、白蛋白、前白蛋白、凝血酶原时间与肝组织炎症分级相关; 透明质酸、IV 型胶原、甲胎蛋白、凝血酶原时间与肝纤维化分期相关。ALT、AST、HBV DNA 与肝脏炎症和纤维化无相关性。ALT 正常时肝组织炎症可以较重, 而 ALT 较高时肝组织炎症也可以很轻^[15]。

ALT 的 ULN 未必适合 HBV 感染者。有报道 12%~43% ALT 正常的慢性 HBV 感染者的肝活组织检查有 $\geq S2$ 以上肝纤维化。年龄大于 40~45 岁是预测肝明显组织学改变的独立因素, 因此对 40~45 岁 ALT 正常的慢性 HBV 感染者应作肝活组织检查。对 95 533 名男性和 47 522 名女性前瞻性队列研究表明, ALT 轻度升高者肝病死亡的相对危险性极高。与 ALT 水平低于 20 U/L 者比较, ALT 水平在 20~29 U/L 者的肝病死亡相对危险性高 2.9 倍; ALT 水平在 30~39 U/L 者的肝病死亡相对危险性高 9.5 倍。因此, 建议将男性 ALT 正常值上限定为 30 U/L, 女性定为 19 U/L^[12-15]。

2006年美国慢性乙型肝炎病毒感染处理流程^[4]中指出:肝细胞坏死程度与ALT水平不一定相关,ALT检测可能难以确定有炎症坏死和纤维化的患者,因为:①ALT水平与体重指数、性别、血脂和碳水化合物代谢相关;②在亚洲和其他地区的B和C基因型患者易发生HBeAg阴性变异株(前-C和C启动子变异),这些患者在抗-HBe阳性甚至在ALT正常时,HBV可活跃复制。因此,ALT水平正常者不一定不需要治疗。慢性HBV感染者的ALT水平应与血清HBV DNA水平和年龄综合评价,对可测到HBV DNA但ALT正常的患者应考虑做肝活组织检查,特别是35~40岁患者,他们不太可能是免疫耐受。如肝活组织检查有明显肝病[即中度或以上纤维化和(或)明显炎症坏死],应进行治疗;如患者的血清HBV DNA水平为20 000 IU/ml或更高,且ALT水平升高,无论是否做肝活组织检查,均应治疗。

美国2007年慢性乙型肝炎临床实践报告^[5]对ALT持续正常或轻微升高($< 2 \times \text{ULN}$)的患者,一般不实施抗病毒治疗。但对于一过性或轻微ALT升高,应考虑肝活组织检查。2007年的指南特别强调40岁以上患者更应该重视肝活检。2004年指南中,肝活组织检查证实有中或重度炎症坏死可实施抗病毒治疗^[2]。而2007年的指南指出肝活组织检查证实有显著肝纤维化者,也应实施抗病毒治疗^[5]。

综合国内外资料,ALT正常的慢性HBV携带者中,血清HBV DNA载量高,约1/6~1/3其肝脏有中度甚至重度坏死性炎症和纤维化,是实际需要抗病毒治疗者。我国若按1.3亿慢性HBV感染者作为基数计算,此类人群人数高达数以千万计,对慢性HBV感染者应加强随访,结合临床进行肝穿刺很有必要。要加强教育、宣传,让广大医务工作者及患者了解其重要性,应加强对这一人群的前瞻性流行病学和临床大样本对照研究,

以便得出更为客观可靠的结论,为患者提供治疗依据。

参考文献

- [1] 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[S]. 中华肝脏病杂志,2000,8: 324-329.
- [2] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Practice Guideline. Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [J]. Hepatology,2004,39:857-861.
- [3] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2005,13: 881-891.
- [4] Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: An Update [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2006,4:936-962.
- [5] Lok S, McMahon BJ. Chronic hepatitis B [J]. Hepatology,2007,45:507-539.
- [6] Lok AS. HBV treatment strategies should based on published data [J]. AGA Perspectives,2006,2:4-12.
- [7] Dieterich DT. Emerging data and clinical consensus should dictate care [J]. AGA Perspectives,2006,2:5-13.
- [8] 李嘉, 赵桂鸣, 朱理珉, 等. 免疫耐受期和非活动复制期乙型肝炎病毒感染者的肝脏病理与临床特征[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15:326-329.
- [9] 魏侃, 杨栋, 杨方, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者肝组织学特点与临床特征的关系[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15:330-333.
- [10] 范慧敏, 杨湛, 张春兰, 等. 乙型肝炎病毒携带者的肝脏病理学特点[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15: 334-337.
- [11] 石虹, 王吉耀, 刘天舒, 等. 慢性乙型肝炎患者血清生化指标与肝组织病理学炎症及纤维化程度的关系[J]. 复旦学报(医学版),2007,34:246-249.
- [12] Wang C, Deubner H, Shuhart M, et al. High prevalence of significant fibrosis in patients with immunotolerance to chronic hepatitis B infection [J]. Hepatology,2005,42:573A.
- [13] Nguyen MH, Trinh H, Garcia RT, et al. Significant histologic disease in HBV-infected patients with normal to minimally elevated ALT levels at initial evaluation [J]. Hepatology,2005,42:593A.
- [14] Lai M, Hyatt B, Afdahl N. Role of liver biopsy in patients with normal ALT and high HBV DNA. [J] Hepatology,2005,42:720A.
- [15] Kim HC, Nam CH, Jee SH, et al. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study [J]. Br Med J,2004,328:983-989.

收稿日期: 2007-06-11