

# ALT 持续正常的 HBeAg 阴性的 HBV 感染者肝组织损伤情况及其危险因素分析

徐智华 李文渊 叶卫江

**摘要** 目的 探讨 ALT 持续正常的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者肝组织损伤情况及其危险因素。方法 对 94 例 ALT 持续正常的 HBeAg 阴性慢性 HBV 感染者进行肝活检, 比较肝组织病理不同的患者之间的性别、年龄、家族史、HBV - DNA 水平、HBsAg 的差别, 并采用 Logistic 模型进行独立危险因素的分析。结果 94 例患者中炎症坏死分级  $\geq G2$  的占 74.5%, 纤维化分级  $\geq S2$  的占 27.7%。炎症坏死分级  $\geq G2$  组比  $< G2$  组年龄大、ALT 高、HBV - DNA 载量高, 而且以男性为主常伴有乙型肝炎家族史。纤维化分期  $\geq S2$  组比  $< S2$  组年龄大、ALT 高, 常伴有乙型肝炎家族史, 但在 HBV - DNA 载量及性别构成方面差异无统计学意义。HBV - DNA 和家族史是肝脏炎症坏死  $\geq G2$  的独立危险因素, 而家族史又是纤维化分期  $\geq S2$  的独立危险因素。结论 ALT 正常的 HBeAg 阴性的 HBV 感染者, 无论 ALT 及 HBV - DNA 水平的高低, 实施肝组织穿刺活检是必需的。尤其是对病毒水平高且有乙型肝炎家族史者应积极开展肝穿刺。

**关键词** 乙型肝炎病毒携带者 肝组织病理 危险因素

中图分类号 R512.6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.026

**Histological Injury and Its Risk Factors of HBeAg - negative Chronic Hepatitis B Virus - infected Patients with Persistently Normal Alanine Aminotransferase Levels.** Xu Zhihua, Li Wenyuan, Ye Weijiang. The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang 310053, China

**Abstract Objective** To investigate the histological injury as well as the risk factors for the course of HBeAg - negative chronic hepatitis B virus (HBV) - infected patients with persistently normal alanine aminotransferase (ALT) levels (PNAL). **Methods** Ninety four patients of HBeAg - negative chronic HBV - infected with PNAL were performed liver puncturing. The ALT, HBV markers, and liver histological changes were detected. The gender, age, family history, HBV - DNA and HBsAg levels were compared between different patients with liver inflammation and fibrosis. And the Logistic model was used during the analysis of independent risk factor. **Results** Among 94 cases, patients with inflammatory necrosis classification  $\geq G2$  accounted for 74.5%, fibrosis grading  $\geq S2$  accounted for 27.7%. Patients in the group of inflammatory necrosis classification  $\geq G2$  was older than the group of  $< G2$ , and the ALT level of  $\geq G2$  group was higher, as well as a higher HBV - DNA. What is more, Patients in the group of inflammatory necrosis classification  $\geq G2$  were mainly male, and were associated with a family history of hepatitis B. Patients in the group of fibrosis stage  $\geq S2$  was older than  $< S2$  group, and the ALT level of fibrosis stage  $\geq S2$  group was higher. And those patients were often associated with a family history of hepatitis B, but there was no significant difference among the HBV - DNA level and gender constitution. HBV - DNA and family history were the independent risk factors of liver inflammation necrosis  $\geq G2$ , and family history was the only independent risk factor of fibrosis stage  $\geq S2$ . **Conclusion** The patients of HBeAg - negative chronic HBV - infected with PNAL, regardless of the ALT and HBV - DNA, must have a liver biopsy. The patients with high level of HBV - DNA and with a family history of hepatitis B should be performed liver puncturing accordingly.

**Key words** Hepatitis B carriers; Liver pathology; Risk factors

慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染有显著不同的临床表现, 其中 ALT 水平正常、HBeAg

阴性、HBV - DNA 低复制的患者, 常常被诊断为非活动性 HBV 携带者, 提示临床预后良好。本研究对该类患者进行了肝组织活检, 分析其肝脏组织学、生化学、病毒学等因素, 探讨其发生显著肝脏组织学改变的影响因素, 为其诊疗计划的实施提供依据。

## 对象与方法

1. 研究对象: 选择 2012 年 9 月 ~ 2014 年 8 月于笔者医院

基金项目: 浙江中医药大学校级科研基金资助项目 (2014ZY03)

作者单位: 310053 杭州, 浙江中医药大学第一临床医学院 (徐智华); 310006 杭州, 浙江中医药大学附属第一医院 (李文渊、叶卫江)

通讯作者: 叶卫江, 电子信箱: ywjzhsh@hz.cn

感染科住院,在 B 超引导下经皮肝组织活检的患者 94 例。所有患者签署知情同意书并符合以下入选标准:①HBsAg 阳性持续 6 个月以上;②HBeAg 阴性,抗-HBe 阳性或阴性;③ALT 持续正常,即入组前至少 1 年内、连续 3 次及以上、且每次间隔约 3 个月,检测患者 ALT 均在正常范围;④入组前无抗乙型肝炎病毒治疗史,3 个月内无保肝药物治疗史。排除标准:①甲、丙、丁、戊型肝炎病毒及 HIV 病毒感染者;②非酒精性脂肪肝;③药物或酒精性肝损害及高酒精摄入者(男性>40g/d,女性>20g/d);④肝硬化或肝癌;⑤自身免疫性肝病;⑥肝豆状核变性、血色病等肝代谢性疾病。

2. 实验室检测:(1)肝功能检测:使用全自动生化分析仪 Olympus AU 400,试剂由北京九强生物技术有限公司提供。ALT 参考范围为 20~50U/L。(2)乙型肝炎三系检测:采用电化学发光微粒子法对血清 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc 进行定量检测,试剂盒由雅培公司提供。(3)HBV-DNA 载量检测:血清 HBV-DNA 载量检测采用荧光定量 PCR 技术,试剂盒由深圳匹基生物工程股份有限公司提供,检测限为  $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^8$  拷贝/毫升。

3. 肝脏病理学检查:所有患者操作前常规检测血常规、凝血功能,排除肝脏穿刺禁忌证,B 超定位后,采用巴德 16G 穿刺针,1 秒钟负压法于呼气末进行肝组织活检。要求肝组织长度 $\geq 1\text{cm}$ ,包含 3 个及 3 个以上可供评价汇管区。肝组织标本用 4% 甲醛固定后立即送检,石蜡包埋,连续切片,用苏木精-伊红与网状纤维染色。由笔者医院病理科主任医师独立完成所有病理诊断。

4. 慢性肝炎病理分级分期:肝脏炎症分级与纤维化分期采用 Scheuer 评分系统。根据 Scheuer 首次提出的慢性肝炎组织学评分,将肝组织炎症活动度分为 G0~G4,纤维化程度分为 S0~S4<sup>[1]</sup>。其中 G2 以上及 S2 以上代表明显的炎症及纤维化。

5. 统计学方法:所有数据应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学处理。正态分布数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组均数比较采用 *t* 检验,两样本率用  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 模型进行独立危险因素的分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:每例患者的生化、病毒学指标均采集自肝组织活检前、后 1 周内;所有入组患者详细记录家族史。94 例患者中,男性 58 例(61.7%,58/94),女性 36 例(38.3%,36/94);有家族史 55 例(58.5%,55/94);患者年龄 23~62 岁,平均年龄  $39.94 \pm 8.44$  岁;平均 ALT 水平  $31.53 \pm 13.24\text{U/L}$ ;血清 HBV-DNA $\geq 3\lg$  拷贝/毫升的有 62 例。

2. 肝组织病理学诊断结果:见表 1。94 例患者中,炎性坏死分级 $\geq G2$  者 70 例,占总数的 74.5%,纤维化分期 $\geq S2$  有 26 例,占总数的 27.7%。炎性坏死分级 $\geq G2$ 、纤维化分期 $\geq S2$  即为中度(中度以上)炎性反应或显著纤维化,达到了抗病毒治疗的标准<sup>[2]</sup>。

表 1 94 例患者肝组织病理炎症分级和纤维化分期

| 炎症活动分级 | <i>n</i> | 构成比(%) | 纤维化程度分期 | <i>n</i> | 构成比(%) |
|--------|----------|--------|---------|----------|--------|
| G0     | 0        | 0      | S0      | 16       | 17.0   |
| G1     | 24       | 25.5   | S1      | 52       | 55.3   |
| G2     | 54       | 57.4   | S2      | 10       | 10.6   |
| G3     | 13       | 13.8   | S3      | 6        | 6.4    |
| G4     | 3        | 3.2    | S4      | 10       | 10.6   |

3. 影响肝脏组织炎性活动分级的单因素分析:将研究对象分为炎性活动分级 $\geq G2$  组和  $< G2$  组,见表 2。 $\geq G2$  组患者比  $< G2$  组的年龄大、ALT 水平高、HBV-DNA 拷贝数高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组在性别、家族史构成方面差异有统计学意义( $P > 0.05$ ), $\geq G2$  组以男性为主,且往往有乙型肝炎家族史;两组的 HBsAg 值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 2 炎性坏死分级  $< G2$  与  $\geq G2$  组的临床特征比较

| 临床特征                  | $G < 2$               | $G \geq 2$            | <i>P</i> |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| 例数[ <i>n</i> (%)]     | 24(25.5)              | 70(74.5)              |          |
| 性别[ <i>n</i> (%)]     |                       |                       | 0.041    |
| 男性                    | 19(79.2)              | 39(55.7)              |          |
| 女性                    | 5(20.8)               | 31(44.3)              |          |
| 年龄(岁)                 | $36.92 \pm 7.41$      | $40.97 \pm 8.57$      | 0.042    |
| ALT(U/L)              | $26.21 \pm 11.77$     | $33.36 \pm 13.30$     | 0.022    |
| HBV-DNA<br>(lg 拷贝/毫升) | $0.87 \pm 1.58$       | $3.31 \pm 1.87$       | 0.000    |
| HBsAg                 | $2791.89 \pm 7136.16$ | $3241.68 \pm 5412.59$ | 0.749    |
| 家族史                   |                       |                       | 0.000    |
| 有                     | 6(25)                 | 49(70)                |          |
| 无                     | 18(75)                | 21(30)                |          |

4. 影响肝脏组织纤维化程度分期的单因素分析:将研究对象分为纤维化分期 $\geq S2$  组和  $< S2$  组,见表 3。 $\geq S2$  组比  $< S2$  组的患者年龄大、ALT 水平高,差异有统计学意义;两组在家族史构成方面差异有统计学意义,纤维化程度分期 $\geq S2$  组往往有乙型肝炎家族史。两组在性别构成、HBsAg 含量、HBV-DNA 复制数差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

5. 肝脏病理学改变的独立危险因素探讨:为避免各因素间相互干扰,采用 Logistic 多元回归的方法,分析研究对象肝脏病理改变的独立危险因素(选入方程内变量的方法为全变量),见表 4。结果发现,HBV-DNA 复制数与家族史是炎性坏死分级 $\geq G2$  的独立危险因素( $OR = 1.748, P = 0.010$ ;  $OR = 3.702, P = 0.043$ ;入选变量为 ALT 水平、年龄、家族史、性别、HBV-DNA);而家族史是唯一的纤维化分期 $\geq S2$  的独立危险因素( $OR = 4.611, P = 0.013$ ;入选变量为 ALT 水平、年龄、家族史)。

表 3 纤维化程度分期 &lt;S2 与 ≥S2 组的临床特征比较

| 临床特征       | S < 2             | S ≥ 2             | P     |
|------------|-------------------|-------------------|-------|
| 例数[ n(%) ] | 68(72.3)          | 26(27.7)          |       |
| 性别[ n(%) ] |                   |                   | 0.353 |
| 男性         | 40(58.8)          | 18(69.2)          |       |
| 女性         | 28(41.2)          | 8(30.8)           |       |
| 年龄(岁)      | 38.75 ± 8.21      | 43.04 ± 8.38      | 0.027 |
| ALT(U/L)   | 29.71 ± 12.42     | 36.31 ± 14.36     | 0.030 |
| HBV - DNA  |                   |                   |       |
| (lg 拷贝/毫升) | 2.66 ± 2.19       | 2.75 ± 1.81       | 0.836 |
| HBsAg      | 3572.32 ± 6717.70 | 1855.07 ± 1635.60 | 0.054 |
| 家族史        |                   |                   | 0.001 |
| 有          | 33(48.5)          | 22(84.6)          |       |
| 无          | 35(51.5)          | 4(15.4)           |       |

表 4 肝脏病理改变相关因素的 Logistic 多元回归分析

| 分组    | 独立相关因素    | OR    | 95% CI         | P     |
|-------|-----------|-------|----------------|-------|
| G ≥ 2 | HBV - DNA | 1.748 | 1.269 ~ 2.407  | 0.010 |
|       | 家族史       | 3.702 | 1.044 ~ 13.127 | 0.043 |
| S ≥ 2 | 家族史       | 4.611 | 1.381 ~ 15.401 | 0.013 |

## 讨 论

HBV 感染人体的表现是很复杂的,根据 HBV 感染后的动态过程,2012 年欧洲的慢性乙型肝炎处理指南将 HBV 感染后的自然史分为并非必然连续的 5 个阶段<sup>[3]</sup>:免疫耐受期,HBsAg 阳性的 CHB,非活动性 HBV 携带状态,HBsAg 阴性 CHB,HBsAg 阴性期。中国慢性乙型肝炎的指南则把上述前 4 个阶段分别命名为:免疫耐受期、免疫清除期、非活动性 HBsAg 携带状态或低(非)复制期和再活动期<sup>[2]</sup>。其中,非活动性 HBV 携带状态和 HBeAg 阴性 CHB 都是 HBeAg 阴性的 HBV 感染状态。

20 世纪 90 年代以前认为,HBeAg 阴性患者病毒的复制趋于降低,肝脏炎性反应活动可近乎消退,病情基本稳定,曾被命名为慢性迁延性肝炎。随着 PCR 技术的普及,发现 HBeAg 阴性患者中仍有一部分呈现 HBV - DNA 高复制,此类患者由于前 C 区 1896 位及 C 启动子区 1762/1764 基因突变,HBeAg 产生障碍,表现为 HBeAg 阴性,但仍有肝炎活动,甚至免疫激活成为重型肝炎<sup>[4-6]</sup>。2012 年欧洲的慢性乙型肝炎处理指南指出,非活动性 HBV 携带状态患者的肝组织损伤轻微,不推荐治疗,应每 3 ~ 6 个月定期随访;如果 ALT 值接近临界值或轻度增高,并且年龄超过 40 岁,应考虑肝穿组织活检,若提示中或重度炎症或显著纤维化,再考虑治疗<sup>[3]</sup>。

本研究 94 例 ALT 持续正常的 HBeAg 阴性 HBV 感染患者肝活检结果表明,全部病例均有不同程度肝

脏炎症存在,且部分患者有肝纤维化,无 1 例 G0S0 的患者,其中 70 例(74.5%)肝脏炎性坏死分级 ≥ G2,26 例(27.7%)肝脏纤维化分期 ≥ S2。可见 ALT 正常的 HBeAg 阴性 HBV 感染者大部份为活动性肝炎,结果与朱雄鹰等<sup>[7]</sup>的结论一致。

2010 年我国慢性乙型肝炎防治指南建议,对于 HBeAg 阴性患者,若 ALT < 1 × ULN、HBV DNA < 4 lg 拷贝/毫升,则定期随访;若 ALT(1 ~ 2) × ULN、HBV DNA 4 ~ 5 lg 拷贝/毫升,则考虑行肝组织活检以决定是否需要抗病毒治疗<sup>[2]</sup>。本研究提示 HBV - DNA 是肝脏炎性坏死 ≥ G2 的独立危险因素。但印度的一项大规模研究显示,即使 ALT 持续正常、HBV - DNA < 5lg 拷贝/毫升的 HBeAg 阴性感染者,仍有小部分存在肝脏病变<sup>[8]</sup>。杨艳华等<sup>[9]</sup>的研究也发现类似结果。本研究也发现,在 64 例 HBV - DNA < 4 lg 拷贝/毫升的研究对象中,有 41 例(64.1%,41/64)肝组织炎性坏死程度 ≥ G2,有 20 例(31.3%,20/64)肝脏纤维化分期 ≥ S2 分;在 32 例 HBV - DNA ≤ 3lg 拷贝/毫升,仍有 14 例(43.8%,14/32)患者肝组织炎性坏死程度 ≥ G2;7 例(21.9%,7/32)肝脏纤维化分期 ≥ S2。因此,笔者认为,HBV - DNA 低拷贝并非意味着炎症活动的静止,并且,HBV - DNA 是动态变化的过程,1 次或短期内定量阴性是不够的,需定期反复检测。

近年来,随着实验室技术的发展,HBsAg 定量在慢性 HBV 感染的自然史中意义逐渐被认识。Celik 等<sup>[10]</sup>的研究显示 HBsAg 水平在慢性 HBV 感染的自然史中有较大波动,此外该研究还发现 HBsAg 水平的监测可以帮助确定最佳抗病毒管理策略和决定未来的治疗方案。但是 Tan 等<sup>[11]</sup>的研究结果提示 HBsAg 在区分 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎和非活动性 HBV 携带者两者时不是一个合适的标志物。本研究也显示了类似结果,HBsAg 在炎性坏死分级 < G2 与 ≥ G2 组比较或者纤维化程度分期 < S2 与 ≥ S2 组的比较,HBsAg 差异均无统计学意义。由此可见,HBsAg 定量在慢性 HBV 感染自然史中的意义仍有待于进一步研究证实。

总之,本研究认为,对于 ALT 正常的 HBeAg 阴性的 HBV 感染者,无论 ALT 及 HBV - DNA 水平的高低,实施肝组织穿刺活检是必需的,尤其是对病毒水平高复制且有乙型肝炎家族史者应积极开展肝穿刺。

## 参考文献

- 1 Scheuer P J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment[J]. J Hepatol, 1991, 13(3): 372 - 374

- 2 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1):13-24
- 3 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
- 4 McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. Hepatology, 2009, 49(5 Suppl): S45-55
- 5 Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants[J]. J Viral Hepat, 2002, 9(1): 52-61
- 6 Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2001, 34(4 Pt 1): 617-624
- 7 朱雄鹰, 骆欣, 余吉仙, 等. HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病毒感染者肝组织病理改变的相关因素分析[J]. 中华传染病杂志, 2008, 26(6):362-366
- 8 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
- 9 杨艳华, 谢青, 桂红莲, 等. 丙氨酸转氨酶持续正常的 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎病毒感染者肝组织学改变及其影响因素[J]. 中华传染病杂志, 2008, 26(12):719-724
- 10 Celik M, Arabul M, Cekic C, *et al.* Clinical utility of hepatitis B surface antigen levels during the natural history and treatment of chronic hepatitis B infection[J]. Prz Gastroenterol, 2014, 9(3): 164-167
- 11 Tan Z, Li M, Kuang X, *et al.* Clinical implications of hepatitis B surface antigen quantitation in the natural history of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Clin Virol, 2014, 59(4): 228-234

(收稿日期:2015-01-04)

(修回日期:2015-01-27)

# Expert A2FN 治疗成人股骨干骨折

吴广森 赵东升 黄爱文 孟传龙 吴云峰 吕岩磊 吴晓满

**摘 要** **目的** 观察 Expert A2FN 治疗成人股骨干骨折的临床效果,评价其临床使用价值。**方法** 2010 年 5 月~2014 年 5 月笔者医院收治成人股骨干骨折 23 例,使用 Expert A2FN 内固定治疗,其中,男性 15 例,女性 8 例,患者年龄 19~58 岁,平均年龄  $37.27 \pm 10.34$  岁。术后随访时间 3~28 个月,平均随访时间 15 个月。**结果** 23 例患者均获随访,骨折正常愈合,无切口和骨感染,无断钉和退钉现象,无患肢血管栓塞、肌肉萎缩和关节功能障碍等。**结论** Expert A2FN 是成人股骨干骨折理想的治疗方法,它具有手术创伤小、术中出血少、手术历时短、骨折愈合率高等显著优点。

**关键词** 股骨干骨折 带锁髓内钉 Expert A2FN 内固定

**中图分类号** R683 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.027

**Clinical Effects of Expert A2FN in the Treatment of Adult Femoral Shaft Fractures.** Wu Guangsen, Zhao Dongsheng, Huang Aiwen, *et al.* Traumatic Orthopedic of The 309th Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100091, China

**Abstract Objective** To observe the clinical effect of Expert A2FN treating the adult femoral shaft fractures and evaluate its clinical value. **Methods** From May 2010 to May 2014, there were 23 adults of femoral shaft fractures treated by Expert A2FN internal fixation in our hospital, 15 men and 8 women, aged 19-58 years, mean  $37.27 \pm 10.34$  years old. Patients were followed up 3-28 months, an average of 15 months. **Results** Totally 23 patients had been followed up, fracture healing normally, no incision and bone infection, no broken nails and nail back phenomenon, no limb vascular thrombosis, muscle atrophy and joint dysfunction, etc. **Conclusion** Expert A2FN is an ideal treatment for adult femoral shaft fractures. It has small surgical trauma, less bleeding, short period and high fracture healing rate significantly.

**Key words** Femoral shaft fracture; Interlocking intramedullary nail; Expert A2FN; Internal fixation

随着科技的发展,成人股骨干骨折的治疗技术不断进步,从骨牵引、外固定架、内置接骨板、到带锁髓内钉,目前交锁髓内钉技术因其独特的理念已成为治疗成人股骨干骨折的金标准<sup>[1]</sup>。Expert A2FN 是经过技术改进和个性升级的新一代髓内钉,具有更新的

固定理念和操作方法,笔者自 2010 年 5 月~2014 年 5 月间使用 Expert A2FN 治疗成人股骨干骨折 23 例,取得良好临床效果,现报道如下。

## 资料与方法

1. 一般资料:本组 23 例病例中,其中,男性 15 例,女性 8 例,患者年龄 19~58 岁,平均年龄  $37.27 \pm 10.34$  岁。致伤原因:车祸伤 10 例,高处坠落伤 4,重物压砸伤 1 例。按 ELIIS