

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH250610

1 267例儿童慢性乙型肝炎患者血清转氨酶水平与肝组织炎症活动程度的相关性分析

赵丹^{1,2a}, 蒋丽娜^{2a}, 刘树红^{2a}, 魏海燕^{2a}, 鲍春梅^{2b}, 赵景民^{1,2a}

1 安徽医科大学解放军307临床学院, 北京 100071

2 中国人民解放军总医院第五医学中心 a. 病理科, b. 检验科, 北京 100039

通信作者: 赵景民, jmzhao302@163.com (ORCID: 0000-0003-4345-2149)

摘要: **目的** 通过比较儿童慢性乙型肝炎(pCHB)患者血清转氨酶水平及其比值与肝组织炎症程度之间的关系,为pCHB患者治疗优势人群选择提供依据。**方法** 收集中国人民解放军总医院第五医学中心2010年1月—2022年8月入院且未经抗病毒治疗的pCHB患者1 267例,分析患者的人口学特征、血常规、血生化、HBV血清学标志物和肝穿刺活检资料。根据肝穿刺活检炎症程度,将患者分为无或轻度炎症活动组(G0~G1)和显著炎症活动组(G2~G4),比较各组的血清转氨酶及其比值水平,分析其与pCHB患者肝脏炎症程度的相关性。同时,按照不同年龄分层,分析在不同年龄亚组中血清转氨酶水平与肝组织炎症程度的关系。正态分布的计量资料2组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料2组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料2组间比较用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman相关分析法。**结果** 1 267例pCHB患者中G0~G1组468例(36.9%),G2~G4组799例(63.1%)。两组相比,AST、ALT、AST/ALT、GGT、总胆红素、直接胆红素、HBeAg定量、低密度脂蛋白、血小板水平差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。相关性分析显示,肝脏炎症活动程度与血小板、低密度脂蛋白水平呈负相关(P 值均 <0.05),与GGT、总胆红素、直接胆红素以及HBeAg滴度呈正相关(P 值均 <0.05),但与患者血清ALT、AST、AST/ALT比值均无相关性(P 值均 >0.05)。在0~12岁组、13~18岁男性组及13~18岁女性组患者中,肝脏炎症程度随着血清ALT、AST表达水平升高而加重,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。0~12岁组AST/ALT >1 与AST/ALT ≤ 1 相比,肝脏显著炎症活动度差异有统计学意义($P<0.001$)。1 267例中ALT <2 倍正常值上限(ULN)的患者447例(35.28%),其中G ≥ 2 有196例(43.85%),占有入组患儿的15.47%。**结论** pCHB患者肝脏炎症活动程度与血清ALT、AST、AST/ALT比值无显著相关,血清转氨酶水平不能真实反映转氨酶 $<2\times$ ULN的pCHB患者肝脏炎症活动;在临床实践中,针对转氨酶 $<2\times$ ULN的患儿,建议行肝穿刺病理检查,进一步明确是否抗病毒治疗。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 转氨酶类; 活组织检查; 儿童**基金项目:** 国家重点研发计划项目(2023YFC2308104, 2023YFC2308100); 北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金资助项目(L202025)

Correlation between the serum levels of aminotransferases and liver inflammation activity in pediatric chronic hepatitis B patients: An analysis of 1 267 cases

ZHAO Dan^{1,2a}, JIANG Lina^{2a}, LIU Shuhong^{2a}, WEI Haiyan^{2a}, BAO Chunmei^{2b}, ZHAO Jingmin^{1,2a}

1. 307 Clinical College, Anhui Medical University, Beijing 100071, China; 2. a. Department of Pathology and Hepatology, b. Department of Clinical Laboratory, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: ZHAO Jingmin, jmzhao302@163.com (ORCID: 0000-0003-4345-2149)

Abstract: Objective To investigate the correlation of the serum levels of aminotransferases and their ratios with liver inflammation activity in pediatric chronic hepatitis B (pCHB) patients, and to provide a basis for selecting the dominant population for treatment. **Methods** This study was conducted among 1 267 pCHB patients who were admitted to The Fifth Medical Center of

Chinese PLA General Hospital from January 2010 to August 2022 and these patients did not receive antiviral therapy. The patients were analyzed in terms of demographic features, blood routine, blood biochemistry, HBV serological markers, and liver biopsy data. According to liver inflammation activity based on liver biopsy, the patients were divided into no or mild inflammation activity (G0—G1) group and significant inflammation activity (G2—G4) group. The serum levels of aminotransferases and their ratios were compared between groups, and their correlation with liver inflammation activity in pCHB patients was analyzed. Additionally, the patients were stratified by the age, and the relationship between serum aminotransferase levels and liver inflammation activity was analyzed in each age group. For comparison of continuous data between two groups, the independent samples *t*-test was used when the data were normally distributed, while the Mann-Whitney *U* test was used when the data were not normally distributed; the chi-square test was employed for comparison of categorical data between two groups. A Spearman's correlation analysis was performed for correlation assessment. **Results** Among the 1 267 pCHB patients, there were 468 (36.9%) in the G0—G1 group and 799 (63.1%) in the G2—G4 group, and there were significant differences between the two groups in the levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), AST/ALT ratio, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin, direct bilirubin, HBeAg quantification, low-density lipoprotein, and platelet count (PLT) (all $P<0.05$). The correlation analysis showed that liver inflammation activity was negatively correlated with PLT and low-density lipoprotein (both $P<0.05$) and was positively correlated with GGT, total bilirubin, direct bilirubin, and HBeAg titer (all $P<0.05$), while it was not significantly correlated with ALT, AST, and AST/ALT ratio (all $P>0.05$). In the 0—12 years group, the 13—18 years male group, and the 13—18 years female group, liver inflammation activity aggravated with the increases in the serum levels of ALT and AST, and there were significant differences between groups (all $P<0.05$). In the 0—12 years group, there was a significant difference in significant liver inflammation activity between the AST/ALT ratio >1 group and the AST/ALT ratio ≤ 1 group ($P<0.001$). Among the 1 267 patients, 447 (35.28%) had an ALT level of $<2\times$ upper limit of normal (ULN), among whom 196 (43.85%) had $G\geq 2$ liver inflammation, accounting for 15.47% of all children enrolled. **Conclusion** Liver inflammation activity is not significantly correlated with ALT, AST, and AST/ALT ratio in pCHB patients, suggesting that the serum levels of aminotransferases cannot truly reflect liver inflammation activity in pCHB patients with an aminotransferase level of $<2\times$ ULN. In clinical practice, liver biopsy should be performed for children with an aminotransferase level of $<2\times$ ULN to clarify whether antiviral therapy should be performed.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Transaminases; Biopsy; Child

Research funding: National Key R & D Program of China (2023YFC2308104, 2023YFC2308100); Beijing Natural Science Foundation-Haidian Primitive Innovation Joint Fund (L202025)

HBV感染呈世界性流行。据世界卫生组织报道,目前全世界约有2.96亿人为慢性HBV感染者^[1]。我国5岁以下儿童HBsAg阳性率为0.32%,约32万感染者^[2]。血清AST、ALT及AST/ALT比值是用于筛查、诊断和管理肝脏疾病的常规指标。目前,国内外指南均将转氨酶水平 >2 倍正常值上限(ULN)作为慢性乙型肝炎(CHB)患者抗病毒治疗的参考指标。儿童慢性乙型肝炎(pediatric chronic hepatitis B, pCHB)患者这类特殊人群由于其年龄特点,多种免疫细胞和免疫因子的数量和功能与成人存在差异,以成人标准筛查儿童抗病毒治疗人群可能会错失治疗时机。儿童患者转氨酶能否反映肝脏炎症的真实状况,其特异性与敏感性如何,能否参考转氨酶水平进行抗病毒治疗等问题仍存在争议,且儿童患者无大宗队列的相关报道。

本研究连续性纳入未经抗病毒治疗的pCHB患者,对其转氨酶水平与肝脏炎症活动程度进行相关分析,以期探究pCHB患者不同年龄分组、转氨酶水平及肝脏实际炎症程度间的关系。鉴于儿童HBV感染后免疫转归与成人存在很大不同,深入探索是否能够通过转氨酶水平变化对pCHB患者肝脏炎症严重程度进行判定具有一定的临床价值,将为pCHB患者临床治疗时机的选择、药物种类的选择及预后判定提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 连续性收集2010年1月—2022年8月经中国人民解放军总医院第五医学中心收治,未经抗病毒治疗的pCHB患者,所有病例均行肝穿刺活检。纳入标准:(1)年龄0~18岁;(2)诊断符合《慢性乙型肝炎防

治指南(2010年版)》^[3]; (3)有完整的肝穿刺活检和临床资料。排除标准: (1)接受过抗病毒治疗; (2)合并甲型、丙型、丁型等其他病毒性肝炎; (3)合并遗传代谢性肝病、自身免疫性肝病等其他慢性肝病; (4)合并其他慢性基础疾病。

1.2 观察指标 (1)人口学特征: 年龄、性别、身体质量指数(BMI); (2)实验室指标: AST、ALT、AST/ALT、GGT、血小板(PLT)、总胆红素、直接胆红素等指标; (3)肝穿刺活检资料: 肝脏炎症活动程度分级(G)。

采用荧光定量PCR仪及其配套试剂(湖南圣湘生物科技股份有限公司)测定HBV DNA载量; 采用美国Beckman全自动生化分析仪(型号为AU5800)及其配套试剂检测生化指标; 采用电化学发光法检测HBsAg、HBeAg, 试剂来源于上海罗氏公司半定量检测试剂盒。

肝穿刺前所有患者法定监护人均签署知情同意书。病理切片由2名资深病理医师分别阅片并按照Scheuer评分系统进行炎症活动度分级, 如诊断不一致时则进行中心阅片。肝组织炎症活动程度分为G0~G4级: G0为无炎症; G1为汇管区炎症(汇管区有炎症细胞浸润, 扩大); G2为轻度(界面肝炎相当于轻型慢性活动性肝炎); G3为中度(相当于慢性活动性肝炎); G4为重度(相当于重型慢性活动性肝炎)^[4]。

1.3 分组依据 按Scheuer评分系统^[4,5], 将入组的pCHB患者分为无或轻度炎症活动组(G0~G1)、显著炎症活动组(G2~G4)。按照我国卫生行业标准《儿童临床常用

生化检验项目参考区间》^[6], 将入组pCHB患者分为0~12岁组, 其ALT、AST水平ULN分别为30 U/L、44 U/L; 13~18岁男性组, 其ALT、AST ULN分别为43 U/L、37 U/L; 13~18岁女性组, 其ALT、AST ULN分别为29 U/L、31 U/L。根据肝穿刺时血清ALT、AST水平分为: <2×ULN组、(2~5)×ULN组和>5×ULN组; 根据AST/ALT比值分为AST/ALT>1组和AST/ALT≤1组。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0对数据进行分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2组间比较采用成组 t 检验; 非正态分布的计量资料用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示, 2组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料2组间比较用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入1 267例pCHB患者, 其中男816例(64.4%), 女451例(35.6%); 中位年龄为6.0(3.0~12.0)岁, 平均BMI为(17.34±3.31)kg/m²; G0~G1组468例(36.9%), G2~G4组799例(63.1%), 其中G4级0例。2组间AST、ALT、AST/ALT、GGT、PLT、总胆红素、直接胆红素、HBeAg定量、低密度脂蛋白水平比较, 差异均有统计学意义(P 值均<0.05)(表1)。

2.2 pCHB患者肝脏炎症活动程度与临床指标相关性分析 相关性分析显示, 肝脏炎症活动程度与患者血清PLT、低密度脂蛋白水平均呈负相关(P 值均<0.05), 与

表1 pCHB患者肝脏不同炎症分级基线临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical baseline characteristics of different levels of liver inflammation in patients with pCHB

指标	G0~G1组(n=468)	G2~G4组(n=799)	统计值	P值
年龄(岁)	5.0(3.0~12.0)	6.0(3.0~12.0)	$Z=-0.123$	0.902
男性[例(%)]	296(63.2)	520(65.1)	$\chi^2=0.433$	0.511
BMI(kg/m ²)	17.41±3.35	17.30±3.29	$t=0.584$	0.560
PLT(×10 ⁹ /L)	267.78±77.72	255.95±72.36	$t=2.667$	0.008
白蛋白(g/L)	45.58±9.40	45.21±9.86	$t=0.632$	0.528
ALT(U/L)	59.5(37.0~95.8)	109.0(65.0~217.0)	$Z=-12.932$	<0.001
AST(U/L)	57(42~83)	94(62~169)	$Z=-12.861$	<0.001
GGT(U/L)	14(11~19)	25(15~47)	$Z=-14.528$	<0.001
AST/ALT	0.94(0.71~1.25)	0.81(0.64~1.14)	$Z=-4.198$	<0.001
总胆红素(μmol/L)	6.60(4.90~9.10)	7.60(5.65~10.60)	$Z=-4.972$	<0.001
直接胆红素(μmol/L)	2.10(1.40~3.10)	2.70(1.90~4.15)	$Z=-7.383$	<0.001
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.23±0.26	1.22±0.29	$t=0.635$	0.525
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.41±0.58	2.33±0.58	$t=2.138$	0.033
肌酐(μmol/L)	49.28±15.55	48.47±15.26	$t=0.869$	0.385
HBsAg(log ₁₀ COI)	3.30(2.79~3.64)	3.30(2.96~3.62)	$Z=-1.465$	0.143
HBeAg(log ₁₀ COI)	2.88(1.22~3.08)	3.04(2.01~3.17)	$Z=-6.724$	<0.001
HBV DNA(log ₁₀ IU/mL)	7.42±1.78	7.41±1.38	$t=0.144$	0.885

GGT、胆红素以及血清HBeAg均呈正相关(P 值均 <0.05),与ALT、AST、AST/ALT均无相关性(P 值均 >0.05)(表2)。

2.3 不同肝脏转氨酶水平的pCHB患者肝脏炎症活动度比较 在0~12岁组957例患者中,随血清ALT、AST水平升高,肝脏炎症活动分级 $G\geq 2$ 的患儿占比升高,差异有统计学意义(P 值均 <0.05);不同AST/ALT比值间,

表2 pCHB患者肝脏炎症程度分级与临床指标相关性分析

Table 2 Correlation analysis between the grade of liver inflammation and clinical indicators in patients with pCHB

指标	相关系数	95%CI	P 值
ALT	-0.003	-0.060 ~ 0.051	0.925
AST	0.006	-0.049 ~ 0.064	0.837
AST/ALT	0.022	-0.031 ~ 0.080	0.425
PLT	-0.082	-0.140 ~ -0.028	0.004
GGT	0.450	0.401 ~ 0.492	<0.001
总胆红素	0.169	0.116 ~ 0.226	<0.001
直接胆红素	0.238	0.180 ~ 0.293	<0.001
低密度脂蛋白	-0.075	-0.138 ~ -0.014	0.016
HBeAg(\log_{10} COI)	0.188	0.136 ~ 0.237	<0.001

表3 957例0~12岁pCHB患者不同血清转氨酶水平的肝组织炎症活动程度比较

Table 3 Comparison of liver tissue inflammation activity with different serum aminotransferase levels in 957 patients aged 0~12 years with pCHB

项目	例数	G0~G1[例(%)]	G2[例(%)]	G3[例(%)]	χ^2 值	P 值
ALT					93.62	<0.001
<2×ULN	307	170(17.76)	134(14.00)	3(0.31)		
(2~5)×ULN	383	138(14.42)	239(24.97)	6(0.63)		
>5×ULN	267	44(4.60)	215(22.47)	8(0.84)		
AST					101.10	<0.001
<2×ULN	531	265(27.70)	260(27.17)	6(0.63)		
(2~5)×ULN	306	78(8.15)	220(22.99)	8(0.84)		
>5×ULN	120	9(0.94)	108(11.29)	3(0.31)		
AST/ALT					16.02	<0.001
<1	562	179(18.70)	375(39.18)	8(0.84)		
≥ 1	395	173(18.08)	213(22.26)	9(0.94)		

表4 238例13~18岁男性pCHB患者不同血清转氨酶水平的肝组织炎症活动程度比较

Table 4 Comparison of liver tissue inflammation activity with different serum aminotransferase levels in 238 male patients aged 13~18 years with pCHB

项目	例数	G0~G1[例(%)]	G2[例(%)]	G3[例(%)]	χ^2 值	P 值
ALT					46.56	<0.001
<2×ULN	112	61(25.63)	41(17.23)	10(4.20)		
(2~5)×ULN	67	19(7.98)	47(19.75)	1(0.42)		
>5×ULN	59	5(2.10)	51(21.43)	3(1.26)		
AST					27.75	<0.001
<2×ULN	129	63(26.47)	56(23.53)	10(4.20)		
(2~5)×ULN	75	18(7.56)	54(22.69)	3(1.26)		
>5×ULN	34	4(1.68)	29(12.18)	1(0.42)		
AST/ALT					3.44	0.179
<1	184	60(25.21)	113(47.48)	11(4.62)		
≥ 1	54	25(10.50)	26(10.92)	3(1.26)		

肝脏炎症活动度差异有统计学意义($P<0.05$)(表3)。

在238例13~18岁男性组中,随血清ALT、AST水平升高,肝脏炎症活动分级 $G\geq 2$ 的患儿占比升高,差异有统计学意义(P 值均 <0.05);不同AST/ALT比值间,肝脏炎症活动度差异无统计学意义($P>0.05$)(表4)。

在72例13~18岁女性组中,随血清ALT、AST水平升高,肝脏炎症活动分级 $G\geq 2$ 的患儿比例升高,差异有统计学意义(P 值均 <0.05);不同AST/ALT比值间,肝脏炎症活动度差异无统计学意义($P>0.05$)(表5)。

2.4 pCHB不同年龄段ALT $<2\times$ ULN的患者中 $G\geq 2$ 者所占比例 分析不同年龄分组中ALT $<2\times$ ULN的447例(35.28%)患儿,其中 $G\geq 2$ 有196例(43.85%),占所有入组患儿的15.47%。0~12岁年龄段中ALT $<2\times$ ULN有307例,其中 $G\geq 2$ 者137例(44.63%);13~18岁男性患儿中ALT $<2\times$ ULN有112例,其中 $G\geq 2$ 者51例(45.53%);13~18岁女性患儿中ALT $<2\times$ ULN有28例,其中 $G\geq 2$ 者8例(28.57%)。

表5 72例13~18岁女性pCHB患者不同血清转氨酶水平的肝组织炎症活动程度比较

Table 5 Comparison of liver tissue inflammation activity with different serum aminotransferase levels in 72 female patients aged 13~18 years with pCHB

项目	例数	G0~G1[例(%)]	G2[例(%)]	G3[例(%)]	χ^2 值	P值
ALT					20.31	<0.001
<2×ULN	28	20(27.78)	6(8.33)	2(2.78)		
(2~5)×ULN	32	11(15.28)	19(26.39)	2(2.78)		
>5×ULN	12	0(0.00)	11(15.28)	1(1.39)		
AST					13.75	<0.001
<2×ULN	38	24(33.33)	12(16.67)	2(2.78)		
(2~5)×ULN	27	6(8.33)	19(26.39)	2(2.78)		
>5×ULN	7	1(1.39)	5(6.94)	1(1.39)		
AST/ALT					3.03	0.220
<1	45	16(22.22)	26(36.11)	3(4.17)		
≥1	27	15(20.83)	10(13.89)	2(2.78)		

3 讨论

HBV感染是导致慢性肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的主要病因之一^[7]。积极的抗病毒治疗能最大限度地抑制CHB患者的病毒复制,减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化,延缓和减少肝衰竭、肝硬化失代偿、肝细胞癌及其他并发症发生风险,延长患者生存时间^[8-9]。国内外指南推荐,CHB抗病毒优势人群的选择主要依靠酶学指标。有相关研究发现,通过转氨酶水平的变化能对临床肝炎种类进行鉴别,并判断CHB患者肝纤维化及炎症程度^[10-12]。儿童HBV感染后免疫转归与成人存在很大不同,转氨酶水平能否作为pCHB患者预测肝脏病理改变的有效因素仍然存疑。

目前,国内外有关儿童HBV感染后的免疫相关研究十分有限。部分患儿处于免疫耐受期^[13],以HBV DNA复制活跃、ALT水平正常或轻度升高、肝组织轻微病理改变或无炎症坏死为特点。还有相当部分的患儿处于免疫状态不稳定的灰区^[14],其血清HBV DNA和ALT水平与HBV感染的4个阶段不完全相符。庄辉^[15]发现,HBV感染者中肝组织学存在显著炎症和纤维化的“免疫灰区”患者占51.6%~81.8%。一项基于北美地区的大型队列研究显示,无论HBeAg阳性或阴性,免疫灰区患儿的血清HBV DNA水平与ALT之间均无相关性^[16]。

ALT主要存在于肝细胞的细胞质中,肝脏受损时被释放到血液中导致血清ALT水平升高。AST主要存在于心肌和肝脏内,有细胞质型和线粒体型两种类型。当肝细胞出现坏死,线粒体型AST会被释放到血液中,导致血清AST水平升高。多数情况下,转氨酶值越高反映肝细胞病变严重。本研究纳入1267例pCHB患者,相关性分析发现,pCHB患者血清转氨酶水平与肝脏炎症活

动程度无明显相关性。在pCHB患者中,转氨酶水平与肝脏损伤程度有一定联系,但并不能直接反映肝损伤程度。即使在ALT正常的CHB患者中,也有20%~40%的患者在肝组织中可观察到炎症及纤维化表现^[17]。有国内外学者^[18-19]对ALT水平正常的CHB患者进行了大量的肝组织病理学检查,发现具有不同程度的肝脏炎症坏死和纤维化。这可能是由于机体感染HBV后长期处于免疫耐受期,转氨酶水平正常但肝细胞持续受损。再者,血清ALT水平也受性别、BMI、碳水化合物和脂质异常代谢、非酒精性脂肪性肝病等影响。仅采用血清ALT水平预测肝组织病变程度会漏掉大部分需要抗病毒治疗的患者。因此,肝脏酶学指标虽然可以帮助评价病情、指导临床治疗,但仍不能代替肝活组织检查。

在本研究队列中,ALT<2×ULN的患儿447例,占入组患儿35.28%,其中G≥2有196例,占ALT<2×ULN患儿43.85%。国内外指南均推荐转氨酶水平>2×ULN作为CHB患者抗病毒治疗的参考指标,这表明如果仅依据转氨酶水平判断肝脏炎症活动,近43.85%的患儿可能因此延误最佳治疗时机。Zhu等^[20]将69例免疫耐受期儿童按2:1的比例随机分成两组,并随访24个月后发现,治疗组和未治疗组的HBV DNA阴转率分别为73.91%和4.5%,HBeAg血清学转换率分别为32.61%和4.35%,HBsAg清除率分别为21.74%和0%。Marrone等^[21]对免疫耐受期儿童进行序贯治疗后发现,HBV DNA阴转率为55%,HBeAg血清转化率为9.1%,HBsAg清除率为0%。由此可见,建议对转氨酶<2×ULN的pCHB患者行肝穿刺检查,明确是否进行抗病毒治疗,从而避免延误治疗时机。

综上,本研究通过单中心、大样本、回顾性研究队列分析发现,pCHB患者肝脏炎症活动程度与血清ALT、AST、AST/ALT比值无显著相关,血清转氨酶水平不能真

实反映转氨酶 $<2\times\text{ULN}$ 的pCHB患者肝脏炎症活动。在临床实践中,针对转氨酶 $<2\times\text{ULN}$ 的pCHB患者,建议行肝穿刺病理检查,进一步明确是否抗病毒治疗。

伦理学声明:本研究方案于2020年1月27日经由中国人民解放军总医院第五医学中心伦理委员会审批,批号:KY-2022-1-5-1,所纳入患儿的知情同意书均由其法定监护人签署。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:赵丹负责数据收集,统计学分析,绘制图表,撰写文章;蒋丽娜设计论文框架,指导撰写文章,修改文章;刘树红、魏海燕、鲍春梅负责论文修改;赵景民负责课题总体设计,经费支持,文章修改及定稿。

参考文献:

- [1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B [J]. *Infect Dis Info*, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
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(2022年版)[J]. *传染病信息*, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
- [2] CUI F, SHEN L, LI L, et al. Prevention of chronic hepatitis B after 3 decades of escalating vaccination policy, China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(5): 765-772. DOI: 10.3201/eid2305.161477.
- [3] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2010 version) [J]. *J Clin Hepatol*, 2011, 27(1): 113-128.
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(2010年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(1): 113-128.
- [4] DESMET VJ, GERBER M, HOOFNAGLE JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging[J]. *Hepatology*, 1994, 19(6): 1513-1520.
- [5] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese 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.
中华医学会肝病学分会, 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.
- [6] National Health Commission. Reference intervals of clinical biochemistry tests commonly used for children: WS/T 780-2021[S/OL]. (2021-04-09). <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9492/202105/170ca00246014d18b82a61cabf9fdb2f.shtml>.
国家卫生健康委员会. 儿童临床常用生化检验项目参考区间: WS/T 780-2021[S/OL]. (2021-04-09). <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9492/202105/170ca00246014d18b82a61cabf9fdb2f.shtml>.
- [7] LEE HM, BANINI BA. Updates on chronic HBV: Current challenges and future goals[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2019, 17(2): 271-291. DOI: 10.1007/s11938-019-00236-3.
- [8] LIU CR, LI YP, DANG HX, et al. Predictors of clinical cure for chronic hepatitis B[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2024, 16(4): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.001.
刘晨瑞, 李亚萍, 党寒香, 等. 慢性乙型肝炎临床治愈预测指标[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024, 16(4): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.001.

- [9] QI Q, YAO X, YANG GD, et al. Clinical application of recommended antiviral drugs for patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. *Int J Virol*, 2023, 30(3): 248-250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2023.03.015.
其七, 姚欣, 杨国栋, 等. 推荐用于乙型肝炎肝硬化失代偿期病例抗病毒治疗药物的临床应用现状[J]. *国际病毒学杂志*, 2023, 30(3): 248-250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2023.03.015.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 370-398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [11] AMERINIA B, MOOSAVY SH, BANOOKH F, et al. FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in bandar Abbas, Iran[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 453. DOI: 10.1186/s12876-021-02038-3.
- [12] NI LP, YU D, WU TF, et al. Gender-specific association between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus among a middle-aged and elderly Chinese population: An observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(6): e24743. DOI: 10.1097/MD.00000000000024743.
- [13] HUI CK, LEUNG N, YUEN ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase[J]. *Hepatology*, 2007, 46(2): 395-401. DOI: 10.1002/hep.21724.
- [14] 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.
- [15] ZHUANG H. Should chronic hepatitis B in the indeterminate phase be treated?[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(9): 2033-2036. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.007.
庄辉. 不确定期慢性乙型肝炎是否应治疗?[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(9): 2033-2036. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.007.
- [16] SCHWARZ KB, LOMBARDELO M, DI BISCEGLIE AM, et al. Phenotypes of chronic hepatitis B in children from a large North American cohort[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 69(5): 588-594. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002467.
- [17] KUMAR K, DIXIT I. Letter to the editor: retreatment decision for hepatitis B flare in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 2081-2082. DOI: 10.1002/hep.31589.
- [18] CHENG JL, WANG XL, YANG SG, et al. Non-ALT biomarkers for markedly abnormal liver histology among Chinese persistently normal alanine aminotransferase-chronic hepatitis B patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(15): 2802-2810. DOI: 10.3748/wjg.v23.i15.2802.
- [19] CHAO DT, LIM JK, AYOUB WS, et al. Systematic review with meta-analysis: The proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase ≤ 40 IU/L and significant hepatic fibrosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(4): 349-358. DOI: 10.1111/apt.12590.
- [20] ZHU SS, ZHANG HF, DONG Y, et al. Antiviral therapy in hepatitis B virus-infected children with immune-tolerant characteristics: A pilot open-label randomized study[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6): 1123-1128. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.037.
- [21] MARRONE A, ZAMPINO R, PORTELLA G, et al. Three-phase sequential combined treatment with lamivudine and interferon in young patients with chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2005, 12(2): 186-191. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2005.00619.x.

收稿日期: 2024-03-03; 录用日期: 2024-12-30

本文编辑: 刘晓红

引证本文: ZHAO D, JIANG LN, LIU SH, et al. Correlation between the serum levels of aminotransferases and liver inflammation activity in pediatric chronic hepatitis B patients: An analysis of 1 267 cases[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(6): 1062-1067.

赵丹, 蒋丽娜, 刘树红, 等. 1 267例儿童慢性乙型肝炎患者血清转氨酶水平与肝组织炎症活动程度的相关性分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(6): 1062-1067.