

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH251110

不确定期慢性HBV感染者发生显著肝组织病理学损伤的危险因素分析

王文畅^{1,2,3}, 李旭阳⁴, 王春艳², 贺梦雯⁴, 郭忆凡⁴, 付懿铭², 刘森^{1,3}, 纪冬^{1,2,4}

1 中国人民解放军医学院, 北京 100853

2 中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部, 北京 100039

3 中国人民解放军总医院三防医学教研室, 北京 100853

4 北京大学三〇二临床医学院, 北京 100039

通信作者: 纪冬, jidg302@126.com (ORCID: 0000-0001-8214-462X); 刘森, liumiaoimbxb@163.com (ORCID: 0000-0002-7975-6702)

摘要: 目的 分析不确定期慢性HBV感染者肝组织病理学损伤特点,探讨此类患者启动抗病毒治疗的时机。方法 回顾性筛选2018年3月—2022年4月在中国人民解放军总医院第五医学中心住院并接受肝活检的慢性HBV感染者,纳入其中符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》定义的不确定期者,收集其临床资料。肝组织病理学分期基于Scheuer标准,将炎症程度(G)分为0~4期,纤维化程度(S)分为0~4期,按照存在显著炎症($\geq G2$)及存在显著纤维化($\geq S2$)分别进行分组。正态分布的计量资料2组间比较采用成组 t 检验;非正态分布计量资料2组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料2组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用Spearman秩相关分析探讨肝组织病理学与临床因素之间的关联,通过Logistic回归模型筛选显著炎症和肝纤维化的独立影响因素。结果 共纳入271例不确定期慢性HBV感染者,61例(22.5%)存在显著炎症,124例(45.8%)存在显著肝纤维化。Logistic回归分析显示,ALT $\geq 30/19$ U/L(男/女)(OR=2.69, 95%CI: 1.39~5.21, $P=0.003$)、HBV DNA ≥ 2000 IU/mL (OR=2.75, 95%CI: 1.38~5.48, $P=0.004$)以及LSM ≥ 6.0 kPa (OR=4.57, 95%CI: 2.17~9.62, $P<0.001$)是显著炎症的独立风险因素。HBV DNA ≥ 2000 IU/mL (OR=1.82, 95%CI: 1.01~3.32, $P=0.049$)以及LSM ≥ 6.0 kPa (OR=2.06, 95%CI: 1.23~3.43, $P=0.006$)是显著肝纤维化的独立影响因素。结论 不确定期慢性HBV感染者中有较高比例的患者具有显著肝组织病理学改变,具有高危因素的患者需要及时启动抗病毒治疗。

关键词: 乙型肝炎病毒; 炎症; 肝纤维化; 不确定期**基金项目:** 国家重点研发计划课题(2023YFC2306800); 国家自然科学基金(82470632)

High-risk factors for significant liver histopathological damage in patients with indeterminate phase of chronic HBV infection

WANG Wenchang^{1,2,3}, LI Xuyang⁴, WANG Chunyan², HE Mengwen⁴, GUO Yifan⁴, FU Yiming², LIU Miao^{1,3}, JI Dong^{1,2,4}

1. Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; 2. Senior Department of Hepatology, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 3. Department of Anti-Nuclear, Biological and Chemical Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 4. Peking University 302 Clinical Medical School, Beijing 100039, China

Corresponding authors: JI Dong, jidg302@126.com (ORCID: 0000-0001-8214-462X); LIU Miao, liumiaoimbxb@163.com (ORCID: 0000-0002-7975-6702)

Abstract: Objective To investigate the features of liver histopathological damage in patients with indeterminate phase of chronic HBV infection, as well as the timing for initiating antiviral therapy in such patients. **Methods** A retrospective screening was performed for the patients with chronic HBV infection who were hospitalized in The Fifth Medical Center of Chinese PLA General

Hospital and underwent liver biopsy from March 2018 to April 2022, among whom the patients who met the criteria for indeterminate phase defined in Chinese guidelines for chronic hepatitis B prevention and treatment (2022 edition) were enrolled, and their clinical data were collected. Liver histopathological stage was determined using the Scheuer scoring system, with stages 0—4 for inflammation grade (G) and stages 0—4 for fibrosis degree (S), and the patients were divided into groups based on the presence of significant necroinflammation ($\geq G2$) and significant liver fibrosis ($\geq S2$). The independent samples *t*-test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between two groups. A Spearman's rank correlation analysis was used to investigate the correlation between liver histopathology and clinical factors, and the Logistic regression model was used to identify the independent influencing factors for significant necroinflammation and liver fibrosis. **Results** A total of 271 patients with indeterminate phase of chronic HBV infection were enrolled, among whom 61 (22.5%) had significant necroinflammation ($\geq G2$) and 124 (45.8%) had significant liver fibrosis ($\geq S2$). The Logistic regression analysis showed that alanine aminotransferase ≥ 30 U/L (for male patients) or ≥ 19 U/L (for female patients) (odds ratio [OR]=2.69, 95% confidence interval [CI]: 1.39—5.21, $P=0.003$), HBV DNA $\geq 2\ 000$ IU/mL (OR=2.75, 95%CI: 1.38—5.48, $P=0.004$), and liver stiffness measurement (LSM) ≥ 6.0 kPa (OR=4.57, 95%CI: 2.17—9.62, $P<0.001$) were independent risk factors for significant inflammation. HBV DNA $\geq 2\ 000$ IU/mL (OR=1.82, 95%CI: 1.01—3.32, $P=0.049$) and LSM ≥ 6.0 kPa (OR=2.06, 95%CI: 1.23—3.43, $P=0.006$) were independent influencing factors for significant liver fibrosis. **Conclusion** Among the patients with indeterminate phase of chronic HBV infection, a substantial proportion of patients have significant liver histopathological damage. Antiviral therapy should be initiated in a timely manner for patients with high-risk factors.

Key words: Hepatitis B Virus; Inflammation; Hepatic Fibrosis; Indeterminate Phase

Research funding: National Key Research and Development Program Project (2023YFC2306800); National Natural Science Foundation of China (82470632)

慢性HBV感染自然史分为:免疫耐受期、免疫清除期、非活动期与再活动期^[1-4],但仍存在27.8%~59.5%的不确定期患者,其中存在显著坏死炎症或纤维化的患者占比较高^[5-6],聚焦此类患者中真正需要抗病毒治疗的人群,是优化临床管理的重中之重。肝活检是评估肝组织病理学的金标准,但因有创性、取样误差大、不易被接受等原因,极大限制了其普遍应用^[7]。无创检测如肝弹性检测(liver stiffness measurement, LSM)、ALT、AST和HBV DNA定量等在疾病管理中具有更好的临床实用性。本研究通过筛选不确定期慢性HBV感染者发生显著肝组织病理学改变的风险因素,为进一步无创识别需要接受抗病毒治疗的患者,优化个体化管理、推动指南更新提供新的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性筛选2018年3月—2022年4月在中国人民解放军总医院第五医学中心住院的慢性HBV感染者,纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)未接受过抗病毒治疗;(3)接受肝活检;(4)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[8]定义的不确定期(HBsAg持续阳性且

HBeAg阴性,ALT持续 ≤ 40 U/L并且HBV DNA >20 IU/mL,持续1年以上)。排除标准:(1)重要临床数据缺失;(2)合并其他病毒感染;(3)合并药物性肝损伤、酒精性肝病、代谢相关脂肪性肝病、遗传性肝病、自身免疫性肝病等其他肝脏疾病;(4)肝硬化失代偿期、肝细胞癌或其他恶性疾病;(5)严重的心脏、肾脏或者其他脏器的原发疾病或精神系统疾病。根据欧洲肝病学会(EASL)HBV感染管理临床实践指南^[3]和我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[8]标准,将患者分为3个年龄段,即 <30 岁、 $30\sim 39$ 岁和 ≥ 40 岁。

1.2 检测方法 采用贝克曼库尔特AU5421全自动生化仪检测血清ALT、AST、TBil、PLT等。乙型肝炎血清学标志物采用罗氏E170电化学发光法检测。血清HBV DNA采用高灵敏度罗氏COBAS方法,最低检出限为20 IU/mL。ALT分组界值参考世界卫生组织最新定义的30 U/L(男)、19 U/L(女)^[9]。

1.3 肝组织病理分期 采用16G活检针进行超声引导下经皮肝活检,肝组织长度 ≥ 15 mm,包括8个以上汇管区^[9]。肝组织病理学分期标准采用基于Scheuer评分系统修订的慢性肝炎病理学诊断标准,将炎症程度(G)分

为0~4期(G0:汇管区及周围无炎症或忽略不计,小叶内无活动度;G1:炎症局限在汇管区未向肝实质内扩散,小叶内可有轻微炎症但无肝细胞坏死;G2:轻度碎屑样坏死,小叶内有肝细胞坏死或出现嗜酸小体;G3:中度碎屑样坏死,小叶内重度灶状肝细胞坏死;G4:重度碎屑样坏死,小叶内看到融合性坏死);纤维化程度(S)分为0~4期(S0:无纤维化;S1:纤维化局限于汇管区;S2:汇管区周围出现星芒状纤维化或出现P-P纤维间隔,且肝小叶结构保持完好;S3:纤维化开始破坏肝小叶结构,出现P-C纤维间隔,且无明显肝硬化;S4:可疑或肯定的肝硬化)^[10-11]。按照是否存在显著炎症($\geq G2$)及显著肝纤维化($\geq S2$)分别进行分组。

LSM采用FibroTouch(无锡海斯凯尔)测量,患者取仰卧位并右手上举充分暴露右肋部,探头在右侧腋前线至腋中线第7~8肋间连续测量10次,取中位值。根据《瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)》^[12]推荐的肝纤维化分期标准,按LSM <6.0 kPa、LSM ≥ 6.0 kPa分组。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用成组 t 检验。非正态分布计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,2组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料2组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用Spearman秩相关分析探讨肝组织病理学与临床因素之间的关联,通

过Logistic回归模型筛选显著炎症和肝纤维化的独立影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 筛选完成肝活检的HBV患者953例,排除334例ALT >40 U/L、329例HBeAg阳性以及19例数据缺失较多患者,共纳入271例不确定慢性HBV感染者,平均年龄(41.0 ± 10.6)岁,男性占63.1%,HBV DNA均值为(3.7 ± 1.4)log₁₀ IU/mL,61例(22.5%)存在显著炎症($\geq G2$),124例(45.8%)存在显著肝纤维化($\geq S2$)。按照炎症程度分为2组,2组之间的HBV DNA载量、ALT、AST、PLT以及LSM差异均有统计学意义(P 值均 <0.05) (表1);按照纤维化程度分为2组,2组之间PLT、LSM差异均有统计学意义(P 值均 <0.05) (表2)。

2.2 肝组织病理学特征 Spearman相关分析显示,肝脏炎症程度与ALT、HBV DNA、LSM水平均呈正相关(P 值均 <0.05),而肝纤维化程度仅与LSM水平呈正相关($P < 0.001$) (图1)。

按ALT水平分组,高ALT组(男: ≥ 30 U/L,女: ≥ 19 U/L) $\geq G2$ 占比为32.4%,明显高于低ALT组(男: <30 U/L,女: <19 U/L)的15.4% ($P=0.001$),两组之间 $\geq S2$ 占比无明显差异($P=0.404$)。在低ALT组LSM高值(≥ 6.0 kPa)的 $\geq G2$ 占比高于低值者(<6.0 kPa) (21.7% vs 6.3%, $P=0.008$), $\geq S2$ 占比也高于低值组(53.3% vs 29.7%, $P=0.003$)。在高

表1 纳入患者按照肝脏炎症程度分组的一般特征

Table 1 General characteristics of enrolled patients grouped by the degree of hepatic inflammation

指标	总计($n=271$)	G0~1($n=210$)	$\geq G2$ ($n=61$)	统计值	P 值
男[例(%)]	171(63.1)	131(62.4)	40(65.6)	$\chi^2=0.21$	0.649
年龄(岁)	41.0 ± 10.6	41.3 ± 10.1	39.8 ± 12.2	$t=0.90$	0.371
HBV DNA(log ₁₀ IU/mL)	3.7 ± 1.4	3.5 ± 1.4	4.1 ± 1.6	$t=2.33$	0.022
LSM(kPa)	6.2(5.1~8.0)	6.1(5.1~7.2)	8.1(6.5~12.5)	$Z=5.70$	<0.001
ALT(U/L)	24.3 ± 8.2	23.3 ± 8.2	27.8 ± 7.3	$t=3.93$	<0.001
AST(U/L)	24.7 ± 7.9	22.9 ± 5.9	30.9 ± 10.4	$t=5.74$	<0.001
Alb(g/L)	41.2 ± 2.7	41.4 ± 2.6	41.0 ± 3.0	$t=0.89$	0.377
PLT($\times 10^9/L$)	178.5 ± 56.3	182.6 ± 54.3	164.2 ± 61.1	$t=2.27$	0.024

表2 纳入患者按照肝纤维化程度分组的一般特征

Table 2 General characteristics of the enrolled patients grouped by the degree of hepatic fibrosis

指标	S0~1($n=147$)	$\geq S2$ ($n=124$)	统计值	P 值
男[例(%)]	90(61.2)	81(65.3)	$\chi^2=0.49$	0.486
年龄(岁)	40.8 ± 10.1	41.2 ± 11.1	$t=0.30$	0.765
HBV DNA(log ₁₀ IU/mL)	3.6 ± 1.4	3.8 ± 1.5	$t=1.05$	0.294
LSM(kPa)	6.1(4.9~7.3)	6.8(5.5~9.1)	$Z=3.53$	<0.001
ALT(U/L)	23.7 ± 8.3	25.0 ± 8.0	$t=1.34$	0.181
AST(U/L)	24.3 ± 8.5	25.2 ± 7.1	$t=0.99$	0.323
Alb(g/L)	41.3 ± 2.7	41.2 ± 2.8	$t=0.35$	0.727
PLT($\times 10^9/L$)	196.2 ± 53.1	157.4 ± 53.0	$t=5.99$	<0.001

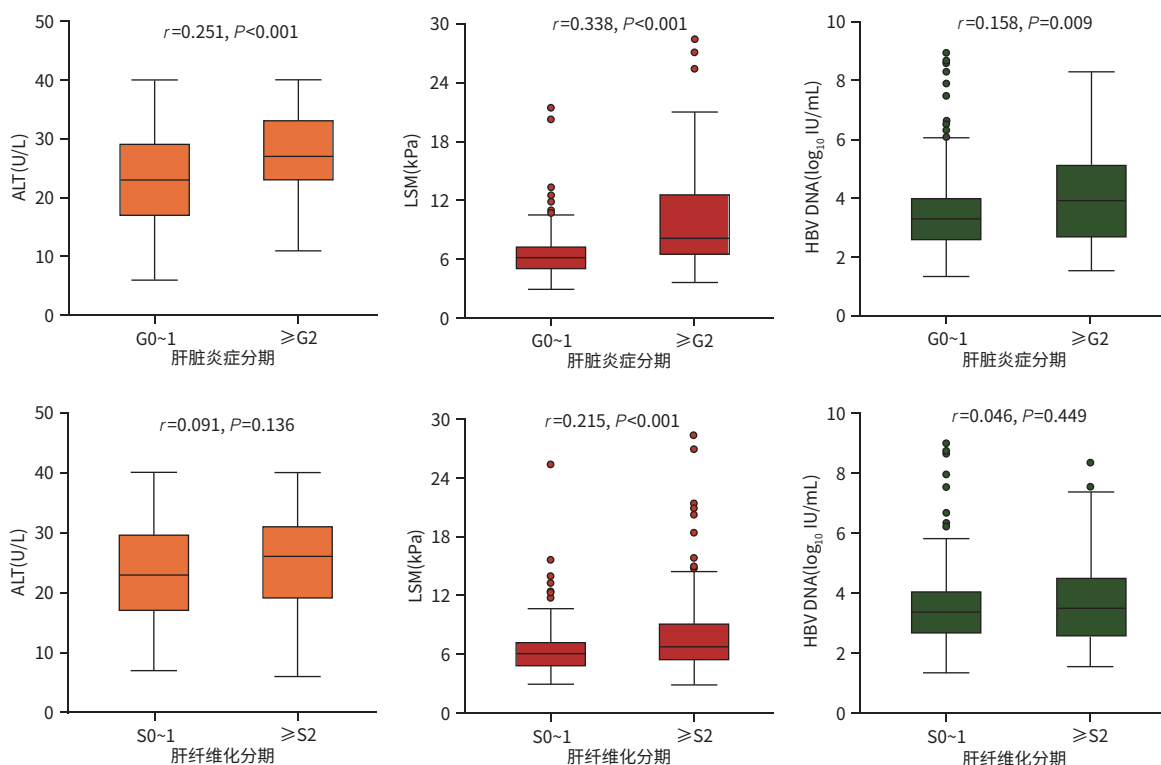


图1 不同无创检测指标与肝脏炎症及肝纤维化的相关性

Figure 1 Correlation between diverse noninvasive modalities and hepatic inflammation with fibrosis progression

ALT组中发现LSM高值(45.2% vs 17.0%, $P=0.001$)及高HBV DNA载量($\geq 2\ 000$ IU/mL)(43.2% vs 25.4%, $P=0.047$)的 $\geq G2$ 比例均高于低值组(图2)。

按LSM分组,LSM高值组的 $\geq G2$ 占比明显高于低值组(30.8% vs 10.7%, $P<0.001$), $\geq S2$ 比例明显高于低值组(52.8% vs 35.7%, $P=0.005$)。无论是LSM <6.0 kPa或 ≥ 6.0 kPa,高ALT组(18.0% vs 4.8%, $P=0.008$; 62.5% vs 29.8%, $P=0.003$)与高HBV DNA载量组(25.8% vs 4.9%, $P=0.004$; 43.1% vs 22.3%, $P=0.025$) $\geq G2$ 占比均高于低值组(图2)。

按HBV DNA分组,高病毒载量组 $\geq G2$ 占比为36.4%,明显高于低病毒载量组的18.1%($P=0.002$),两组之间 $\geq S2$ 占比无明显差异($P=0.053$)。在低病毒载量组高ALT的 $\geq G2$ 比例高于低ALT(25.4% vs 14.2%, $P=0.048$);LSM高值组的 $\geq G2$ 比例高于低值组(26.9% vs 5.8%, $P<0.001$), $\geq S2$ 占比也高于低值组(50.4% vs 31.4%, $P=0.007$)。而在高病毒载量组中,未发现肝组织病理学改变的显著差异(P 值均 >0.05)(图2)。

2.3 单因素及多因素 Logistic 回归分析 Logistic 回归分析显示,ALT $\geq 30/19$ U/L($OR=2.69$, $P=0.003$)、HBV DNA $\geq 2\ 000$ IU/mL($OR=2.75$, $P=0.004$)以及LSM ≥ 6.0 kPa

($OR=4.57$, $P<0.001$)是肝脏显著炎症的独立风险因素(表3、4)。

HBV DNA $\geq 2\ 000$ IU/mL($OR=1.82$, $P=0.049$)和LSM ≥ 6.0 kPa($OR=2.06$, $P=0.006$)是显著肝纤维化的独立影响因素(表3、4)。

3 讨论

根据2017年EASL乙型肝炎指南定义,HBeAg阴性、ALT水平持续正常且HBV DNA $<2\ 000$ IU/mL为HBeAg阴性慢性HBV感染,既往被称为“无活性携带者”,传统观点认为其肝脏并发症发生风险较低^[3]。然而本研究发现此类患者中有18.1%存在显著炎症,42.4%存在显著肝纤维化。这一结果与我国另外两项研究相符^[13-14],均提示其潜在的疾病进展风险被低估。Huang等^[15]研究表明,不确定期患者接受抗病毒治疗后显著降低其发生肝细胞癌的风险,因此应更加重视真正需要治疗的不确定期患者,基于多维度评估优化患者的临床管理。

目前大多数国外指南已经将ALT的治疗界值定义为30/19 U/L(男/女),我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》仍定义为40 U/L,并指出调整ALT治疗界

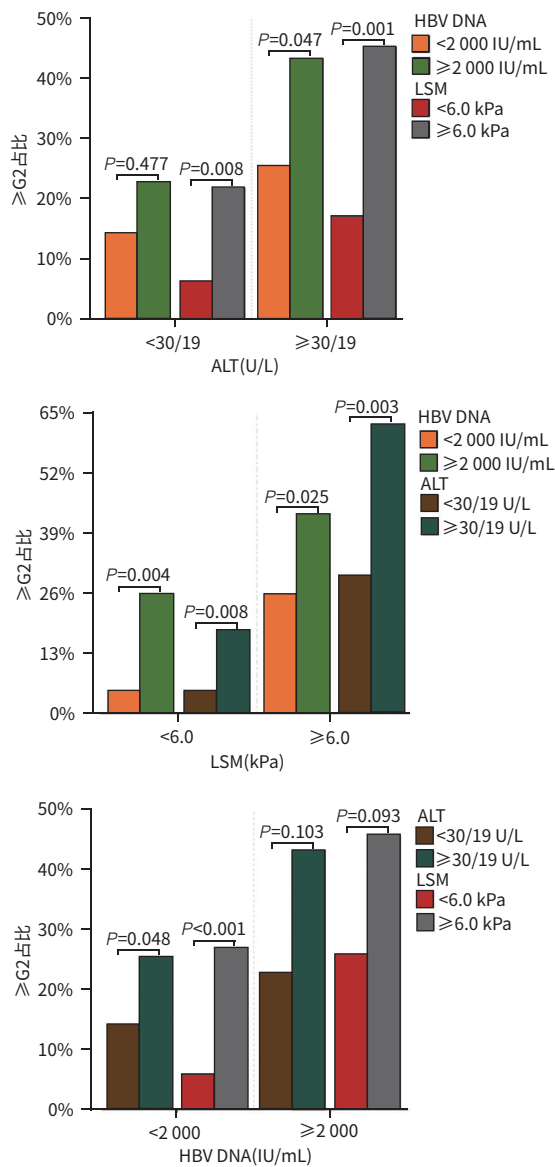


图2 不同无创检测指标与肝脏显著炎症的关系
Figure 2 Association of different non-invasive tests and grouping with significant hepatic inflammation

值是否适用于我国人群仍存在争议^[8]。本研究发现, ALT \geq 30/19 U/L(男/女)的不定期患者具有更显著的肝脏炎症,并且在HBV DNA $<$ 2 000 IU/mL以及LSM $<$ 6.0 kPa患者中也发现同样的结果。近年来国内外对于ALT正常值上限的研究发现^[14],即使ALT $<$ 40 U/L,肝脏炎症活动程度与ALT水平也密切相关,而且ALT \geq 30/19 U/L(男/女)的患者具有更显著的肝组织病理学改变,这与本研究结果相一致,并且其发生肝硬化、肝细胞癌等肝病进展事件的可能性更高^[16-17]。因此ALT \geq 30/19 U/L(男/女)的患者更需要进行肝活检或其他无创检查以明确肝组织学改变。

LSM为检测肝纤维化的非侵入性手段,与肝穿刺活检相比具有操作便捷、可重复性强以及安全性高的优势,尤其适用于动态监测疾病进展以及评估阶段治疗效果,但易受肝脂肪变性、ALT、胆红素水平、高BMI、肝外胆汁淤积等因素影响出现假阳性或假阴性结果。韩国一项关于1 130例慢性乙型肝炎患者的研究表明,LSM是显著肝纤维化的独立预测因素,且当LSM增高时肝癌的比例显著增加^[18]。同时,本研究结果提示,LSM的升高与肝组织炎症及肝纤维化程度呈正相关,因此建议LSM \geq 6.0 kPa的不定期患者积极采取抗病毒治疗。值得强调的是,即使LSM $<$ 6.0 kPa,也需结合ALT、HBV DNA及组织学特征综合评估,以制定个体化抗病毒治疗决策。

既往研究表明,年龄增长是显著肝纤维化的独立预测因素^[19],但本研究结果显示,年龄与肝脏显著炎症及肝纤维化无显著相关性。我国HBV感染以母婴垂直传播为主,占新发感染的40%~50%,围生期感染后慢性化风险高达90%^[20-21]。HBeAg阴性多数由HBeAg阳性患者经历血清学转换和HBV DNA抑制演变而来,其中年龄 $<$ 40岁的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者更容易发生

表3 显著肝组织病理学改变的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of significant hepatic histopathological alterations

项目	肝脏显著炎症		显著肝纤维化	
	OR (95%CI)	P值	OR (95%CI)	P值
年龄				
<30岁	1.00		1.00	
30~39岁	0.51(0.22~1.18)	0.116	0.72(0.35~1.50)	0.386
\geq 40岁	0.59(0.29~1.19)	0.142	1.05(0.56~1.99)	0.874
性别(男)	1.15(0.63~2.09)	0.649	1.17(0.68~2.01)	0.561
ALT(\geq 30/19 U/L)	2.61(1.45~4.68)	0.001	1.23(0.76~1.99)	0.405
HBV DNA(\geq 2 000 IU/mL)	2.59(1.40~4.80)	0.002	1.73(0.99~3.03)	0.055
LSM(\geq 6.0 kPa)	3.71(1.87~7.38)	$<$ 0.001	2.02(1.23~3.31)	0.006

表4 显著肝组织病理学改变的多因素分析
Table 4 Multivariate analysis of significant hepatic histopathological alterations

项目	肝脏显著炎症		显著肝纤维化	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
年龄				
<30岁	1.00		1.00	
30~39岁	0.50(0.20~1.24)	0.134	0.74(0.35~1.57)	0.435
≥40岁	0.51(0.23~1.12)	0.095	1.07(0.55~2.06)	0.848
性别(男)	1.14(0.62~2.48)	0.538	1.17(0.68~2.01)	0.561
ALT(≥30/19 U/L)	2.69(1.39~5.21)	0.003	1.13(0.66~1.91)	0.663
HBV DNA(≥2 000 IU/mL)	2.75(1.38~5.48)	0.004	1.82(1.01~3.32)	0.049
LSM(≥6.0 kPa)	4.57(2.17~9.62)	<0.001	2.06(1.23~3.43)	0.006

自发性HBeAg血清学转换^[22]。值得注意的是,血清学转换过程中,特异性免疫反应及炎性细胞浸润可能介导肝组织病理损伤,由于HBV本身不直接导致肝细胞损伤,当宿主-病毒免疫平衡重建后ALT可恢复正常^[23]。本研究发现不确定期患者在任何年龄都有可能发展至显著肝损伤,因此,临床实践中任何年龄的不确定期患者均不能忽视,需加强持续性监测,并结合个体化精准管理,以指导抗病毒治疗决策。

既往研究发现性激素可能是HBV相关肝病出现性别差异的原因,并且影响着疾病进展^[24]。有研究认为男性(OR=2.51,95%CI:1.32~4.74,P=0.005)是肝纤维化发生的重要危险因素^[25],而另一项关于HBeAg阴性患者的研究发现,女性(OR=2.10,95%CI:1.23~3.60,P=0.007)是肝脏显著炎症改变的危险因素^[14]。本研究发现性别与肝脏显著病理学改变无关,所以性别与肝脏显著组织学损伤的关系需进一步研究来明确。

本研究优势在于所有入组病例均完成肝活检,肝组织炎症及纤维化评价准确,同时严格依据最新国内外临床指南标准,针对特定亚组患者进行分析,聚焦于不确定期治疗热点问题。但是作为单中心回顾性研究仍存在以下不足:(1)样本量相对有限,在病例筛选和数据采集过程中可能存在选择偏倚,同时研究结果可能缺乏普遍适用性;(2)研究期间HBsAg通过化学发光法半定量而不是免疫荧光法定量检测,并且由于既往对HBsAg定量不够重视,较多患者未进行HBsAg定量检测,故无法纳入分析。期望未来能够通过多中心前瞻性研究以进一步验证研究结论。

综上所述,不确定期患者具有显著肝组织病理学改变的患者比例较高,ALT≥30/19 U/L(男/女)、HBV DNA≥2 000 IU/mL和LSM≥6.0 kPa均是评估显著肝组织病理学改变的独立影响因素,具有上述高危因素的患者需要

及时启动抗病毒治疗,助力实现世界卫生组织提出的2030年消除病毒性肝炎公共卫生威胁的全球战略目标。

伦理学声明: 本研究方案于2024年10月8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-2024-10-156-1。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王文畅负责设计论文框架,起草论文;李旭阳、王春艳、付懿铭负责数据收集;贺梦雯负责统计学分析;郭忆凡负责绘制图表;刘森负责拟定写作思路;纪冬负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] JENG WJ, PAPTODORIDIS GV, LOK ASF. Hepatitis B[J]. Lancet, 2023, 401(10381): 1039-1052. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01468-4.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] WANG CY, YANG WC, TAN WH, et al. Value of a nomogram model in predicting significant liver injury in patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(7): 1529-1533. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.010.
王春艳, 杨武才, 谭文辉, 等. 慢性乙型肝炎免疫耐受期患者显著肝损伤的列线图模型及其预测价值分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7): 1529-1533. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.010.
- [5] GAN QY, WANG JX, QIAN F, et al. Clinical and histological features of patients with chronic hepatitis B virus infection in the grey zone [J]. J Viral Hepat, 2023, 30(10): 803-809. DOI: 10.1111/jvh.13873.
- [6] ZHUANG H. Further discussion on the antiviral treatment of chronic hepatitis B patients with indeterminate phase[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(10): 2273-2276. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.001.
庄辉. 不确定期慢性乙型肝炎抗病毒治疗再探讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2273-2276. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.001.
- [7] BRAVO AA, SHETH SG, CHOPRA S. Liver biopsy[J]. N Engl J Med, 2001, 344(7): 495-500. DOI: 10.1056/nejm200102153440706.
- [8] 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.
- [9] WONG GL, LEMOINE M. The 2024 updated WHO guidelines for the prevention and management of chronic hepatitis B: Main changes and potential implications for the next major liver society clinical practice guidelines[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(5): 918-925. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.12.004.
- [10] 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.
- [11] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update[J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(12): 1941-1960. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.002.
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(2015年更新版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(12): 1941-1960. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.12.002.
- [12] Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control; Chinese Society of Infectious Disease and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Liver Disease Committee of Chinese Research Hospital Association. Consensus on clinical application of transient elastography detecting liver fibrosis: A 2018 update[J]. *Chin J Hepatol*, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.
中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.
- [13] WANG H, RU GQ, YAN R, et al. Histologic disease in Chinese chronic hepatitis B patients with low viral loads and persistently normal alanine aminotransferase levels[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(9): 790-796. DOI: 10.1097/mcg.0000000000000544.
- [14] DUAN MH, CHI XL, XIAO HM, et al. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2): 318-327. DOI: 10.1007/s12072-021-10153-2.
- [15] HUANG DQ, TRAN A, YEH ML, et al. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase[J]. *Hepatology*, 2023, 78(5): 1558-1568. DOI: 10.1097/hep.0000000000000459.
- [16] ZENG Z, HAO HX, BI XY, et al. Study on liver histopathology of chronic HBV infected patients with different normal ALT values[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1069752. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1069752.
- [17] SONNEVELD MJ, BROUWER WP, HANSEN BE, et al. Very low probability of significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with low ALT levels in the absence of liver fibrosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(8): 1399-1406. DOI: 10.1111/apt.16067.
- [18] JUNG KS, KIM SU, AHN SH, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan)[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 885-894. DOI: 10.1002/hep.24121.
- [19] TAN YW, YE Y, ZHOU XB, et al. Age as a predictor of significant fibrosis features in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal alanine aminotransferase[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123452. DOI: 10.1371/journal.pone.0123452.
- [20] XU Y, LIU H, WANG Y, et al. The next step in controlling HBV in China[J]. *BMJ*, 2013, 347(jul16 1): f4503. DOI: 10.1136/bmj.f4503.
- [21] INDOLFI G, EASTERBROOK P, DUSHEIKO G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(6): 466-476. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30042-1.
- [22] LIAW YF, LAU GKK, KAO JH, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion: A critical event in chronic hepatitis B virus infection[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(10): 2727-2734. DOI: 10.1007/s10620-010-1179-4.
- [23] ISOGAWA M, TANAKA Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(2): 179-189. DOI: 10.1111/hepr.12439.
- [24] WANG SH, CHEN PJ, YEH SH. Gender disparity in chronic hepatitis B: Mechanisms of sex hormones[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(8): 1237-1245. DOI: 10.1111/jgh.12934.
- [25] WU JF, SONG SH, LEE CS, et al. Clinical predictors of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection from children to adults[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(9): 1408-1416. DOI: 10.1093/infdis/jiy048.

收稿日期: 2025-04-22; 录用日期: 2025-07-11

本文编辑: 刘晓红

引证本文: WANG WC, LI XY, WANG CY, et al. High-risk factors for significant liver histopathological damage in patients with indeterminate phase of chronic HBV infection[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2258-2264.
王文物, 李旭阳, 王春艳, 等. 不确定期慢性HBV感染者发生显著肝组织病理学损伤的危险因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2258-2264.