

ALT正常的慢性HBV感染者抗病毒治疗必要性研究进展

胡益帆, 高晓红*

延安大学附属医院感染病科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年3月7日; 录用日期: 2023年4月1日; 发布日期: 2023年4月14日

摘要

对ALT (Alanine transaminase)正常的慢性HBV感染者群体, 针对这些患者何时进行抗病毒治疗一直是存在争议与讨论。调查证实, ALT长期正常的慢性HBV感染者(People with chronic HBV infection)的肝脏细胞也可以出现严重的炎症反应或纤维化, 部分可隐匿发展, 治疗有效性与可负担度的提高为治愈铺垫了通道, 及时进行抗病毒治疗, 有助于减缓病情发展。非侵入性检测以及必要时行肝穿刺可用作诊断工具, 对存在肝脏炎症/纤维化的感染者进行积极抗病毒治疗。本文主要就ALT正常的慢性乙型肝炎的研究现状、肝组织病理改变情况、抗病毒治疗疗效, 以及健康管理为切入点, 来论述了抗病毒治疗的必要性。

关键词

HBV感染, 丙氨酸转移酶, 抗病毒治疗

Research Progress on the Need for Antiviral Therapy in Chronic HBV Infected Patients with Normal ALT

Yifan Hu, Xiaohong Gao*

Department of Infectious Diseases, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 7th, 2023; accepted: Apr. 1st, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

For chronic HBV-infected people with normal ALT (Alanine transaminase), it has been controver-

*通讯作者。

sial and discussed when to treat these patients with antiviral drugs. Investigations have confirmed that liver cells of chronic HBV infection with long-term normal ALT can also have severe inflammatory reactions or fibrosis, some of which can develop insidiously, and the improvement of treatment effectiveness and affordability paves the way for cure, and timely antiviral therapy helps to slow down the development of the disease. Noninvasive testing and, if necessary, liver aspiration can be used as diagnostic tools to initiate aggressive antiviral therapy in infected patients with liver inflammation/fibrosis. This article mainly discusses the research status of ALT on normal chronic hepatitis B, the pathological changes of liver tissue, the efficacy of antiviral therapy, and the need for antiviral therapy from the starting point of health management.

Keywords

HBV Infection, Alanine Aminotransferase, Antiviral Therapy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着人类对慢性 HBV 感染了解的逐步加深,越来越多的学者认为虽然 ALT 正常程度尚无法确切反映慢性乙型肝炎肝脏状态,但肝已可能出现不同程度损害,出现病变的隐匿性发展,并面临着恶性病变发展的危险。在医学实践上,基于病毒学和血清学的方法对这类病人定期的检测可能会产生漏治,甚至引起病情的继续发展。

2. 对免疫耐受期的认识

ALT 通常是反映肝脏炎症最实用的指标,其上升程度往往表明肝脏炎症的严重;仅仅依靠 ALT 作为评估 HBV 治疗必要性的指标是不够的,因为肝炎发作可能伴随着几种临床指标的变化,如 HBsAg (Hepatitis B surface antigen)、HBV DNA 定量(Hepatitis B virus DNA quantification)、甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein)等;然而 ALT 水平正常的乙肝患者肝脏情况并不总是处于稳定状态,肝损伤的发生及其严重程度取决于 HBV 与宿主免疫系统之间的相互作用。宿主免疫反应不仅可以清除乙肝病毒,还可以导致肝脏炎症[1]。由于宿主细胞对 HBV 的高免疫耐受力,目前已经显示出部分病人的 ALT 正常,HBsAg 为阳性,但 HBV 的 DNA 浓度却很高。因此目前,针对这一类病人,指南中并不建议抗病毒治疗,除非存在肝损伤的证明[2]。近来,有研究对“免疫耐受期”的概念准确度提出了质疑,因为存在所谓的该期的患者中仍可能出现免疫反应进而导致肝脏损伤[3]。在“免疫耐受期”中,确实存在肝脏免疫反应。没有确定的免疫耐受时间尽管目前对这些看法还未能取得一致认同,但是这种研究发现已经证实,所谓的免疫耐受时间并不代表着 HBV 没有对肝脏产生损伤。近来研究表明, Koffas A 等[4]分析了 97 例初治患者的全 HBV 基因组 NGS 数据,发现在免疫耐受阶段中,与肝硬化、肝癌的疾病进展相关的特定 HBV 变异很常见。因此,提出在人类免疫耐受期这个阶段筛查特定的病毒变异体和早期进行抗病毒干预,可能长期有助于降低恶性事件发生的风险。正因为如此,更多的专家认为所谓的“免疫耐受期”患者的临床策略只是定期随访,慢性 HBV 感染伴正常 ALT 是否应考虑抗病毒治疗。

HBV 感染的“免疫耐受期”在很多的 CHB 管理准则中均有规定和说明。目前,不同国家诊疗指南标准[5] [6] [7] [8]中对免疫耐受期的界定并不相同,其中主要体现在血清 HBV DNA 定量和 ALT 正常值

两项标准上。然而因为在血清 HBV DNA 的定量标准与 ALT 水平之间仍然存在着相当大的争议, 因此临床工作者在诊断慢性 HBV 感染者中是否存在着“免疫耐受期”时, 需严谨。只有定期监测 HBeAg (Hepatitis B E antigen) 值、ALT 水平和 HBV-DNA 定量才会为临床工作者提供判断患者病情程度的理论依据[9]。在人体当前的免疫耐受阶段和非活跃阶段之间, 就存在着所谓的“灰色地带”, 慢性 HBV 感染者病人年龄基数较大和/或不存在血清高水平 HBV DNA 定量, 通常不存在真正的免疫耐受能力[10]。目前诸多研究中观察到的疾病的发展和恶化可能来自免疫耐受期的患者, 所以处于“灰色地带”的患者应得到更多重视。在这项研究中[11], 将 ALT 被确定为显著肝脏炎症的独立预测因子之一(OR = 1.079, $p = 0.002$), 一项台湾的一项研究还发现[12], ALT 的水平与 ALT 正常的 HBV 感染患者的显著肝脏炎症有关(OR = 1.82, $p = 0.019$), 二者实验结论相同。另外, 周璇等研究同样表明, ALT 水平即使处于正常范围内, 其水平高低与肝脏炎症和纤维化程度相关($p < 0.05$), ALT 的水平越高, 其炎症、纤维化分级越高[13]。研究表明[14][15], 并不是所有处于“免疫耐受期”的患者肝脏病情都较轻, 依然会有轻微或者显著肝纤维化; 血清中存在 HBeAg 表明肝细胞中的病毒复制活跃, 这些研究通过建立 Cox 比例风险回归模型, 其中独立危险因素包括 HBeAg 血清学状态, 该风险预测因素均具有统计学意义, 所以 HBeAg 状态可作为预测肝癌的一个预测因素, 但也指出不能只关注该指标, 需根据患者其他危险因素如年龄、有无肝癌家族史等综合评价。

3. ALT 正常的 HBV 感染者肝活检病理结果

肝脏穿刺组织切片, 是诊断慢性肝炎炎症、纤维化等的“金标准”。Ning HB 等[16]对 721 例 ALT 正常慢性乙型肝炎患者的肝病理结果分析, 将近半数的患者同时存在明显的肝脏炎症和纤维化。D Uan M 等人[17]研究结果证实, 至少一半以上的 HBeAg 阴性或 ALT 水平正常病人都有明显的肝脏纤维化, 在所有患者血清中 ALT 值 > 20 U/L 的病人中, 大约有 2/5 的患者存在明显的肝脏坏死性炎症, 3/5 的患者有明显的肝纤维化, 甚至一半的 HBV DNA 浓度降低($< 20,000$ iu/mL)病人也有明显的肝纤维化。Zeng Z 等[18]实验中, 纳入 1474 例转氨酶正常的患者, 有 48.17% 的患者存在明显的肝脏组织病理学($G > 1$ 和/或 $S > 1$)。同样胡爱荣等[19]团队研究中纳入 667 例, 大约 50% 的患者符合治疗指征($\geq G2$ 和/或 $\geq S2$)。综上, 大量研究证明, ALT 正常的慢性乙型肝炎患者肝活检后仍有明显肝炎症或纤维化, 甚至达到早期肝硬化; 即使 ALT 水平处于正常范围内, ALT 水平可作为明显肝脏炎症、肝纤维化的发生率独立危险因素之一。

4. ALT 正常的慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗疗效

识别需要抗病毒治疗的正常 ALT 患者具有挑战性, 因为肝活检作为有创性检查, 存在操作后并发症, 不能再临床中广泛应用。在理想情况下, 建议 ALT 正常的慢性 HBV 感染的成年患者应抗病毒治疗, 尽早预防疾病向肝硬化、肝癌进展来, 提高长期生存机会。目前, 各种指南中确定慢性 HBV 感染患者的治疗开始是基于血清 ALT 水平。Wei S 等[20]研究中, 对 74 例 ALT 正常存在明显肝脏炎症或/和肝纤维化的患者抗病毒治疗随访中, 结果在第 67、85 和 58 周, ALT 正常组的累积病毒抑制率分别为 97.86%、31.93%, 以及 4.24%, 与基线肝硬度值相比, 分别在第 48 周和第 96 周明显降低。欧蔚妮等[21]人共选择了 81 个在进行过 CHB 肝脏活检后满足抗病毒治疗适应症的患者进行系统的治疗, 其中 78.6% 的患者治疗效果尚佳; 对其中 5 名患者进行了第 2 次的肝脏组织学活检, 肝脏炎症与肝脏纤维化情况都得到改善, 治疗组患者未出现疾病发展。Zhao Q 等[22]研究表明抗病毒治疗显著降低肝细胞癌风险, 与接受治疗的患者相比, 未经治疗的患者每 100,000 人年的肝细胞癌发病率显著更高。Takagi M 等[23]分析了来自 381 例乙型肝炎患者的临床资料, ALT 在正常范围内, 随访期为大于 3 年, 有 4.5% 患者发生了肝细胞癌, 结果还表明, 高 HBV-DNA 水平和低血小板计数与这些患者的肝细胞癌发展有关。Kim GA 等[24]这项历史队列研

究纳入了 20 年间在韩国三级转诊医院进行的 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者, 这些患者极基线时具有高 HBV DNA 水平, 但并没有肝硬化的证据, 未经治疗的患者发生肝细胞癌和死亡/移植的风险高于接受治疗的患者。Chu CM 等[25]研究表明, 接受抗病毒治疗的患者 HBsAg 下降率远远高于未治疗组患者。大量调查研究证实了, 对 ALT 水平正常人群及早进行抗病毒治疗的重要性, 进行合理的抗病毒治疗能够明显地减少慢性乙型肝炎病人出现终末期肝病及其他死亡事故的可能性。

5. 对于 ALT 正常慢性 HBV 感染者的管理

总而言之, 以 ALT 水平不能完全反映肝脏情况, 以它作为是否治疗判断指标不太准确, 所以对于临床工作者准确评估患者是否拥有免疫耐受性才是开始治疗的重中心问题。而对于真正处于正常免疫耐受期(ALT 水平低于正常值, HbeAg 状态为阳性, 高病毒载量 HBV-DNA $> 10^7$ IU/ml, 肝脏无明显炎症和/或纤维化, 年龄小于 30 岁)[5]且已经排除了肝外疾病的患者, 治疗时间就可以推迟, 即便处于“免疫耐受期”的患者进展成肝硬化、肝癌等恶性事件的风险相对较低, 但也不容忽略, 因此全面且定期的随访和监测就成为了最重要的措施。当发现随访患者一旦进入了正常免疫清除期时, 就必须立即开始抗病毒治疗。而对于无法确定疾病具体进展到免疫分期的患者, 积极对患者进行疾病的宣教, 强调定期随访的必要性, 提高患者对疾病的认知。值得注意的是, 在决定是否接受抗病毒治疗时, 一定要以患者为中心, 临床医生只是起到引导作用。风险和机会的共存使得任何小概率事件的发生对患者来说都是 100% 的事实[2]。有些学者通过建立无创检测模型, 比如 Wu Z 等[26]研究中设置天冬氨酸氨基转移酶、抗乙型肝炎病毒核心抗体和肝硬度是识别抗病毒治疗组织学指征的独立变量, 通过建立无创模型(AAF)在自变量和其他无创模型中表现最好, 工作特征曲线下面积为 0.887。结论表示: 非侵入性模型可用作抗病毒治疗决策的可靠工具, ALT 正常或升高的患者具有相似的抗病毒疗效, 可作为一种参考指标, 对为患者提供治疗有一定的指导意义。还有学者 Li Q 等[27]开发了一种归因于患者年龄、ALT 水平和 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)的新算法(AAG)用于诊断 ALT 水平正常或轻度升高的慢乙肝患者的显著的肝脏组织学变化。研究结果, 发现 GGT 是预测明显肝脏炎症或者纤维化的独立因素。AAG 算法重新开辟了一条新的计算途径, 可以决定治疗开始和时机, 识别预后病情进展情况。

6. 结语

实际上, 在评估是否需要 HBV 感染者进行抗病毒治疗时, 对 HBV 感染者进行定期的随访、科学的健康管理都十分重要, 需加强患者对疾病进展的认知。随着研究的深入, 越来越多的专家认为, 需重新定义“免疫耐受期”的概念, 扩大指南治疗规定范围, 降低 ALT 的正常阈值[28]; 我国是乙肝患病大国, 所以更要提高警惕, 加大重点人群的筛查与诊治, 从根源上降低 HBV 感染率, 加大力度推广疫苗的注射, 早日实现清除乙肝的宏伟计划。

参考文献

- [1] 韦丽, 李虎, 胡鹏. ALT 正常的慢性 HBV 感染者疾病进展相关危险因素[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(12): 995-998.
- [2] Zhou, J., Wang, F.-D., Wang, M.-L., et al. (2021) Antiviral Therapy for Chronic HBV Infection with Persistently Normal Alanine Aminotransferase: Controversy and Consensus. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 717125. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.717125>
- [3] Kennedy, P.T.F., Sandalova, E., Jo, J., Gill, U., Ushiro-Lumb, I., Tan, A.T., Naik, S., Foster, G.R. and Bertolotti, A. (2012) Preserved T-Cell Function in Children and Young Adults with Immune-Tolerant Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*, **143**, 637-645. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.009>
- [4] Koffas, A., Petersen, J. and Kennedy, P.T. (2020) Reasons to Consider Early Treatment in Chronic Hepatitis B Patients. *Antiviral Research*, **177**, Article ID: 104783. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104783>

- [5] Hong, Y.M. and Yoon, K.T. (2022) [Definition and Management of the Immune Tolerance Phase in Chronic Hepatitis B]. The Korean Journal of *Gastroenterology*, **79**, 156-160. (In Korean) <https://doi.org/10.4166/kjg.2022.049>
- [6] Korean Association for the Study of the Liver (KASL) (2019) KASL Clinical Practice Guidelines for Management of Chronic Hepatitis B. *Clinical and Molecular Hepatology*, **25**, 93-159. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.1002>
- [7] Terrault, N.A., Lok, A.S.F., McMahon, B.J., Chang, K.M., Hwang, J.P., Jonas, M.M., Brown Jr., R.S., Bzowej, N.H. and Wong, J.B. (2018) Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, **67**, 1560-1599. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
- [8] European Association for the Study of the Liver (2017) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **67**, 370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- [9] Wong, G.L.-H. (2018) Management of Chronic Hepatitis B Patients in Immunotolerant Phase: What Latest Guidelines Recommend. *Clinical and Molecular Hepatology*, **24**, 108-113. <https://doi.org/10.3350/cmh.2017.0068>
- [10] 段梦慧, 刘学恩, 庄辉. 慢性乙型肝炎病毒感染免疫耐受期的新认识[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(3): 284-288. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20200629-00352>
- [11] Li, Q., Zhou, Y., Huang, C., Li, W. and Chen, L. (2018) A Novel Diagnostic Algorithm to Predict Significant Liver Inflammation in Chronic Hepatitis B Virus Infection Patients with Detectable HBV DNA and Persistently Normal Alanine Transaminase. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 15449. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33412-z>
- [12] Gui, H.L., Wang, H., Yang, Y.H., Wu, Y.W., Zhou, H.J., Guo, S.M., Lin, L.Y., Wang, L., Cai, W., Chen, R., Guo, Q., Zhou, X.Q., Bao, S.S. and Xie, Q. (2010) Significant Histopathology in Chinese Chronic Hepatitis B Patients with Persistently High-Normal Alanine Aminotransferase. *Journal of Viral Hepatitis*, **17**, 44-50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01270.x>
- [13] 周璇, 李维正, 马文婷, 薛冬英. 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.
- [14] Yang, H.I., Yuen, M.-F., Chan, H.-L., Han, K.-H., Chen, P.-J., Kim, D.-Y., Ahn, S.-H., Chen, C.-J., Wong, V.-W. and Seto, W.-K. (2011) Risk Estimation for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B (REACH-B): Development and Validation of a Predictive Score. *The Lancet Oncology*, **12**, 568-574. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70077-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70077-8)
- [15] Jeon, M.Y., Kim, B.K., Lee, J.S., Lee, H.W., Park, J.Y., Kim, D.Y., Ahn, S.H., Han, K.H. and Kim, S.U. (2021) Negligible Risks of Hepatocellular Carcinoma During Biomarker-Defined Immune-Tolerant Phase for Patients with Chronic Hepatitis B. *Clinical and Molecular Hepatology*, **27**, 295-304. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0216>
- [16] Ning, H.B., Jin, H.M., Li, K., Peng, Z. and Shang, J. (2022) Analysis of Hepatic Pathological Inflammation and Fibrosis Condition and Its Influencing Factors in 721 Patients with Chronic Hepatitis B with Normal ALT. *Chinese Journal of Hepatology*, **30**, 746-751.
- [17] Duan, M., Chi, X., Xiao, H., Liu, X. and Zhuang, H. (2021) High-Normal Alanine Aminotransferase Is an Indicator for Liver Histopathology in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Hepatology International*, **15**, 318-327. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10153-2>
- [18] Zeng, Z., Hao, H., Bi, X., Lin, Y., Yang, L., Wang, S., Shen, G., Chang, M., Jiang, T., Deng, W., Lu, H., Sun, F., Lu, Y., Gao, Y., Liu, R., Xu, M., Chen, X., Hu, L., Zhang, L., Li, M. and Xie, Y. (2022) Study on Liver Histopathology of Chronic HBV Infected Patients with Different Normal ALT Values. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1069752. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1069752>
- [19] 胡爱荣, 胡耀仁. ALT 正常慢性 HBV 感染者不宜“全员治疗”[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7): 1527.
- [20] Wei, S., Hu, M., Chen, H., Xie, Q., Wang, P., Li, H. and Peng, J. (2022) Effectiveness of Antiviral Treatment in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Patients with Normal or Mildly Elevated Alanine Aminotransferase: A Retrospective Study. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 387. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02471-y>
- [21] 欧蔚妮, 张娜, 王笑梅, 等. 丙氨酸氨基转移酶正常或轻度升高的慢性乙型肝炎患者抗病毒疗效的影响因素[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2016, 10(4): 417-421.
- [22] Zhao, Q., Liu, K., Zhu, X., Yan, L., Ding, Y., Xu, Y., Lou, S., Zhao, G., Xie, Q., Gao, Y., Bao, S. and Wang, H. (2020) Anti-Viral Effect in Chronic Hepatitis B Patients with Normal or Mildly Elevated Alanine Aminotransferase. *Antiviral Research*, **184**, Article ID: 104953. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104953>
- [23] Kumada, T., Toyoda, H., Kiriya, S., Sone, Y., Tanikawa, M., Hisanaga, Y., Kanamori, A., Atsumi, H., Takagi, M., Arakawa, T. and Fujimori, M. (2010) Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection Who Have Normal Alanine Aminotransferase Values. *Journal of Medical Virology*, **82**, 539-545. <https://doi.org/10.1002/jmv.21686>
- [24] Kim, G.-A., Lim, Y.-S., Han, S., Choi, J., Shim, J.H., Kim, K.M., Lee, H.C. and Lee, Y.S. (2018) High Risk of Hepatocellular Carcinoma and Death in Patients with Immune-Tolerant-Phase Chronic Hepatitis B. *Gut*, **67**, 945-952.

-
- <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314904>
- [25] Chu, C.-M. and Liaw, Y.-F. (2018) Prognosis of Immune-Tolerant Phase Chronic Hepatitis B. *Gut*, **67**, 988. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315603>
- [26] Wu, Z., Ma, A.-L., Xie, Q., Zhang, X.-Q., Cheng, J., Zhang, D.-Z., Wang, G.-Q. and Zhao, H. (2021) Significant Histological Changes and Satisfying Antiviral Efficacy in Chronic Hepatitis B Virus Infection Patients with Normal Alanine Aminotransferase. Antiviral Therapy Decision in Chronic HBV Patients with Normal ALT. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **45**, Article ID: 101463. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.05.011>
- [27] Li, Q., Huang, C., Xu, W., Hu, Q. and Chen, L. (2019) A Simple Algorithm for Non-Invasive Diagnosis of Significant Liver Histological Changes in Patients with CHB and Normal or Mildly Elevated Alanine Transaminase Levels. *Medicine*, **98**, e16429. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016429>
- [28] 张佳怡, 陈姝延, 尤红. 扩大慢性乙型肝炎初始治疗: 降低 ALT 治疗阈值[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(1): 29-30.