

ALT持续正常的慢乙肝患者组织学特点及相关影响因素研究进展

刘宇行, 胡 鹏*

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月30日

摘 要

慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的一种慢性肝炎, 是引起肝癌的主要病因。临床上评估肝脏炎症的常见无创指标为丙氨酸氨基转移酶(ALT), 一般认为, ALT水平正常的乙肝病毒(HBV)感染患者, 要么处于乙肝自然史的免疫耐受阶段, 要么处于低复制阶段, 肝组织没有或只有轻度炎症, 不建议进行抗病毒治疗。然而, ALT水平正常的慢性HBV感染患者并不总是处于稳定状态, 最近有大量研究表明, ALT保持正常的CHB患者存在不同程度的中度和重度炎症或明显的纤维化, 甚至肝硬化, 对于此类患者, 是否抗病毒治疗以及何时开始抗病毒治疗仍是临床实践中的热点问题, 本文就ALT持续正常的CHB患者的肝组织学特点及其相关影响因素进行综述, 旨在改善临床对于此类患者抗病毒治疗指征。

关键词

慢性乙型肝炎(CHB), 肝活检, 正常谷丙转氨酶, 免疫耐受, 抗病毒治疗

Research Progress in Histological Features and Related Influencing Factors of Chronic Hepatitis B Patients with Persistent Normal ALT

Yuhang Liu, Peng Hu*

Department of Infectious Diseases, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 30th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 刘宇行, 胡鹏. ALT 持续正常的慢乙肝患者组织学特点及相关影响因素研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8702-8707. DOI: 10.12677/acm.2023.1351216

Abstract

Chronic Hepatitis B (CHB) is a chronic hepatitis caused by the hepatitis B virus (HBV) and is the leading cause of liver cancer. Alanine aminotransferase (ALT) is a common noninvasive marker for clinical evaluation of liver inflammation. It is generally believed that patients infected with hepatitis B virus (HBV) with normal ALT level are either at the immune tolerance stage of the natural history of hepatitis B or at the low replication stage, with no or only mild inflammation of the liver tissue, and antiviral therapy is not recommended. However, patients with chronic HBV infection with normal ALT levels are not always in a stable state. A large number of recent studies have shown that patients with CHB who maintain normal ALT have varying degrees of moderate and severe inflammation or significant fibrosis or even cirrhosis. For such patients, is antiviral therapy available? When to start antiviral therapy? It is still a hot topic in clinical practice. This paper reviews the liver histological features and related influencing factors of CHB patients with persistent normal ALT, aiming to improve clinical indications for antiviral therapy in such patients.

Keywords

Chronic Hepatitis B (CHB), Liver Biopsy, Normal Alanine Aminotransferase, Immune Tolerance, Antiviral Treatment

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

慢性乙型肝炎病毒感染(HBV)是当前最严重的全球性健康问题之一[1] [2]。据流行病学统计, 2019年全球一般人群乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)的流行率为 3.8%, 约有 150 万新发 HBV 感染者, 2.96 亿慢性感染者, 82 万人死于 HBV 感染所致的肝衰竭、肝硬化或肝细胞癌等相关疾病[3]。同时 HBV 的诊断仍然严重不足, 约 89.7% HBV 感染者未得到诊断[4]。研究发现慢性乙型病毒性肝炎感染是导致肝功能失代偿、肝硬化(LC)和/或肝细胞癌(HCC)发展等疾病和死亡后遗症的重要原因, 对于有疾病进展高风险人群或持续存在肝脏炎症或肝纤维化的患者, 早期发现、早期干预是治疗 HBV、减少慢性 HBV 感染相关并发症的最有效措施[5]。

当患者乙肝病毒检测为阳性后, 持续检测 HBsAg 提示病毒仍未被清除, 病程 ≥ 6 个月并有乏力、腹胀、肝区疼痛等临床症状者, 称为慢性乙型肝炎(简称慢乙肝)感染[6]。HBV 可以通过非免疫个体经皮或黏膜接触感染性生物材料(如血液、精液和唾液)传播, 乙型肝炎病毒在环境中存活 7 天或更长时间, 并且比艾滋病毒更具传染性, 其潜伏期为 1~6 个月[7] [8]。慢性 HBV 感染自然史的划分主要依据病毒学、生物化学及组织学特征等进行综合考虑, 多数指南将慢性 HBV 感染划分为 4 个期, 分别是 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染(也称免疫耐受期、慢性 HBV 携带状态)、HBeAg 阳性 CHB (也称免疫清除期、免疫活动期)、HBeAg 阴性慢性 HBV 感染(也称非活动期、免疫控制期、非活动性 HBsAg 携带状态)和 HBeAg 阴性 CHB (也称再活动期) [9]。评估 HBV 复制状态以指导治疗决策涉及检测 HBV-DNA, 而评估肝病活动性和肝功能损害程度主要基于的无创检查指标包括转氨酶(ALT 和 AST)、血小板计数和弹性成像, 其传染性高低主要取决于血液中 HBV-DNA 水平, 同时慢乙肝患者还可以进行肝组织学检查, 通过肝活检或其他方式

获取肝脏组织样本, 检查是否存在慢性炎症、坏死、纤维化和肝硬化等病变, 肝组织学检查是确定慢性乙肝病情严重程度和治疗方案的重要依据[10]。

慢性乙肝病毒感染不能治愈, 但通过适当的治疗, 可以控制病情进展和减少并发症的风险, 随着研究的不断深入, 慢性乙型肝炎患者的治疗策略也在不断发生改变, 根据欧洲肝病学会欧洲肝炎学会发布的《2017 乙型肝炎病毒感染管理临床实践指南》如果检测到 HBV-DNA 且 ALT 水平异常(即超过正常上限), 患者应启动抗病毒治疗[9]。近期由我国中华医学会肝病学会与中华医学会感染病学分会共同发布的《慢性乙型肝炎防治指南(2022 版)》提出, 部分 ALT 正常的患者群体也应接受治疗, 其中包括① 肝组织学分级(G)≥2 或分期(S)≥2 的患者;② 有 HBV 相关肝硬化或肝细胞癌家族史的患者;③ 年龄 > 30 岁的患者;④ HBV 相关肝外并发症(如 HBV 相关肾小球肾炎、血管炎、结节性多动脉炎等)的患者, 除上述四种情况外的 ALT 正常的患者一般不需要抗病毒治疗[10]。

目前, 越来越多的学者关注于指南适应证以外的慢乙肝患者, 其抗病毒治疗的必要性是一直争论的焦点。最近一项临床研究证实, 在慢性 HBV 感染和正常 ALT 患者中组织学改变与诸多因素相关, 如 HBeAg 状态、年龄和病毒载量等[11] [12] [13] [14]。因此, 临床诊疗中仍需不断完善慢乙肝患者的抗病毒治疗适应证, 更多的个体化关注患者肝脏炎症和肝纤维化情况, 从而减少漏诊、避免误诊, 让需要治疗有疾病进展风险的乙型肝炎高危患者能及时接受抗病毒治疗, 进而减缓疾病进展、防止并发症的发生。

2. 在 ALT 持续正常的慢乙肝患者中, 明显的纤维化并不罕见

目前美国肝病研究协会(AASLD)、欧洲肝脏研究协会(EASL)和亚太肝脏研究协会(APASL)制定的 CHB 实践指南中均有提及, 推荐使用血清谷丙转氨酶(ALT)、HBV-DNA 和乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)检测对患者进行分层以评估肝活检或抗病毒治疗的必要性, 但认为对于 ALT 正常的 CHB 患者(除肝硬化、丙型肝炎或人类免疫缺陷病毒感染、肿瘤化疗等特殊情况下), 无论 HBeAg 状态和 HBV-DNA 水平如何, 均不建议进行治疗和肝活检[7] [9] [15]。而近年来大量研究发现严重炎症的比例为 4%~63%, 显著纤维化的比例为 9%~56%, 肝硬化的比例不超过 19%, 这些研究结果表明在 ALT 保持正常的 CHB 患者中可能存在不同程度的中重度炎症或明显纤维化, 甚至肝硬化[16] [17] [18] [19]。此前, 我国一项荟萃分析的结果发现显著炎症或纤维化的合并比例分别为 35%和 30%, 肝硬化合并比例为 3%, 而在年龄亚组分析中的结果显示, 大于 40 岁患者整体呈现更高的纤维化及肝硬化比例, 约有 30%的初治慢性乙型肝炎患者出现 ALT 正常但有明显的肝组织学改变, 甚至部分患者的结果提示肝硬化[20]。近期一项研究结果显示, 尽管 259 名血清免疫耐受期患者在影像学上均未表现为晚期肝病, 但在 101 例(38.9%)患者中观察到晚期纤维化(≥F3), 而由于 ALT 水平较低, 36.3%受试者(n = 94)的炎症比中度级别更严重[21]。考虑组织学异常与长期风险相关, 因此我国近期更新的指南采取了更积极的管理: 对 30 岁以上的免疫耐受患者应进行肝活检甚至治疗, 扩大了抗病毒治疗适应证, 这些患者可以及时接受抗病毒治疗, 或改善其长期预后[10]。

3. ALT 持续正常的慢乙肝患者的组织学改变与多个因素相关

存在组织学改变的 ALT 持续正常的慢乙肝患者, 其组织学改变的程度与多个因素相关, 以 HBeAg 状态、病毒载量、年龄、ALT 水平较为明显。在一项对 HBeAg 阴性、ALT 水平正常的 HBV 感染者进行炎症分级和纤维化分期的研究中, 约 83.56%的患者(n = 61)存在明显肝纤维化或肝脏炎症(≥G2S2) [22]。根据慢性 HBV 疾病自然进展的四个阶段, HBeAg 阴性、ALT 正常伴 HBV-DNA 阴性的 CHB 患者定义为“非活性载体期”, 其血清 HBV-DNA 通常低于 2000 IU/ml, 一般无明显肝脏炎症[9]。然而国内一项慢性乙型肝炎患者的组织学疾病研究结果发现, 在纳入非活性载体期(<2000 IU/mL)的患者中(n = 221), 27.1%为肝坏死(≥G2), 46.2%为肝纤维化(≥F2), 该研究表明即使 HBV-DNA < 2000 IU/ml, 仍可合并明显

肝脏炎症或纤维化[23]。这一观点与另一项研究结论一致, 该研究同样发现 ALT 持续正常的慢性乙型肝炎患者中约 38.2%的非活跃携带者有明显的肝脏疾病, 认为在非活性载体期的患者出现显著纤维化表现并不少见[24], 我国另一项研究发现, 在分析 HBeAg 阴性的患者亚组中 PNALT 组明显纤维化的比例为 30.9% [16]。因此建议对于此类 HBV 感染后纤维化高风险人群, 临床上应行肝活检或无创组织病理学评估, 再根据其组织学特点确定需要进行抗病毒治疗的患者目标。

年龄和 ALT 水平也是影响患者显著组织学改变的因素, 上述研究在进行亚组分析中提示, 高正常 ALT 组($0.5 \sim 1 \times \text{ULN}$)中出现明显肝纤维化的比例明显高于低正常 ALT 组($\leq 0.5 \times \text{ULN}$) (61.0% vs 41.7%), 在年龄 < 40 岁亚组和年龄 ≥ 40 岁亚组中也有同样情况[23]。既往研究通过发现高正常的 ALT 患者有更显著的肝脏组织病理学, 从而修正了 ALT 的 ULN [25]。既往一项慢性乙型肝炎患者的组织病理学研究结果发现, 在高正常组 CHB 患者比低正常组(40.0% vs 16.6%)有更高的肝脏组织病理学患病率, 预示着更高比例的高正常的患者可能有疾病进展的风险, 年龄因素是 PNALT 患者重要组织病理学的独立预测因子, 对于年龄 > 40 岁的 CHB 患者, 即使 ALT 正常也应考虑进行肝活检[26]。我国一项研究纳入了 114 例 ALT 正常 CHB 感染者, 其中 $\geq \text{G2}$ 者占 73.4%, 中度纤维化以上($\geq \text{S2}$)者占 75.4% (84 例), 研究者进行了年龄、ALT 水平亚组分析, 结果提示年龄越大肝组织纤维化程度越高, 同时 ALT 水平与肝组织炎症分级及纤维化分期相关, ALT 水平越高, 肝脏炎症及纤维化程度越高[27]。早前也有研究建议对所有 ALT 水平正常且病毒血症水平相对较低的患者开始治疗, 其年龄不仅仅局限于 40 岁以上人群, 还应包括 20 岁左右的患者[28]。综上所述, ALT 水平、年龄、病毒载量、HBeAg 状态都与肝脏明显的组织病理学变化之间存在相关性。

4. 小结

慢性乙型肝炎病毒感染的疾病谱和自然史是多样多变的, 它们的范围从无活性载体状态到进行性慢性乙型肝炎(CHB), 然后可能发展为肝硬化和肝细胞癌(HCC), 然而在临床实践中, 一些患者无法被归类到慢性 HBV 感染自然史划定的四期中, 被认为处于“不确定期” [29], 对于这些处于不确定期的患者, 使用 ALT 作为启动抗病毒治疗的指征有一定的局限性, 尽管现有指南更新了关于 ALT 正常的慢乙肝患者治疗启动指征, 但仍有很大一部分治疗指征外的不确定期患者存在疾病进展风险, 如根据我国最新指南[10], 对于 < 30 岁的 ALT 正常 CHB 患者, 每次随访问隔时间可为半年至一年, 暂无明确启动抗病毒治疗指征, 但近年来也有不少研究表明年龄 < 30 岁 ALT 正常 CHB 人群也存在显著肝组织学异常, 苏州的一项研究按年龄是否超过 30 岁为标准对 PNALT 患者数据进行二分类处理, 该研究发现 4.3%的受试者($n = 4$)有明显的坏死炎症, 4 名 PNALT 患者(4.4%)有明显的纤维化表现[18]。另一项研究发现在 ALT 正常的情况下, HBeAg 阳性的患者伴轻微的 HBV-DNA 负荷及 HBeAg 阴性的患者伴 HBV-DNA ≥ 2000 iu/ml 这两类处于不确定期的患者, 其发生显著炎症($G \geq 2$)比例分别为 47.6%及 31.4%, 发生显著纤维化($S \geq 2$)的比例分别为 50%及 46.5% [30]。由此可见, 并非所有处于免疫耐受期及非活性载体期的患者都不需要治疗, 准确评价“真正的免疫耐受”及真正的“非活性载体”是决定治疗与否的关键, 虽然血清 ALT 是反应肝损伤的敏感指标, 但正常的 ALT 并不能排除肝脏无明显炎症, 也不能预测疾病长期进展的风险, 肝活检显示肝脏无明显病理改变, 这是诊断真正的“非活性载体”及免疫耐受期的必要标准。

同时, 研究表明正常 ALT 的上限因区域而异, 正常 ALT 的上限越高, 可能会降低肝脏炎症活动的诊断准确性[23]。由中华医学会肝病学会发布的慢乙肝抗病毒治疗专家共识(2022 版)的更新, 扩大了慢性 HBV 感染抗病毒治疗的适应症, 特别是降低 ALT 治疗门槛(男性 30 U/L, 女性 19 U/L)和年龄 > 30 岁的要求[31]。该更新降低 ALT 的抗病毒治疗阈值, 将显著增加需要治疗的患者比例, 但其实质是可有效筛查出已有明显肝组织学改变的慢乙肝患者。在扩大抗病毒治疗适应症的指导下, 这些患者可以及时

接受抗病毒治疗, 可能改善其长期预后。

当然, ALT 保持正常的 CHB 患者仍有一定比例存在显著肝组织学改变, 产生这一结果的原因可能与目前尚无统一的 ALT 正常值上限标准有关。目前, 不同国家和地区的血清 ALT 检测设备和试剂不同, 正常范围的结果也不相同。ALT 正常值范围的标准化亟待解决, 而“个性化 ALT 参考水平”或许也是未来研究发展的新方向。

综上所述, 慢性乙型肝炎病毒感染系由乙型肝炎病毒感染所引起, 该病已逐渐成为影响全球健康问题的严重疾病之一。HBV 诊断标准包含典型慢性肝病临床症状表现、实验室检测及影像学检查资料以及肝穿刺活检结果等指标, 其中肝活检是确诊疾病、评估患者严重程度和指导治疗方案的重要依据, HBV 传染性高低表现在血 HBV-DNA 水平。而在临床实践过程中, ALT 水平常用于评估患者肝病活动性和肝功能损害程度, 一般情况下 ALT 水平与肝脏炎症、纤维化程度呈正相关。然而, 近期多项研究结果表明慢乙肝感染在 ALT 正常的 HBV 患者中仍可见肝脏炎症及肝纤维化表现。进一步研究发现 ALT 水平、年龄、病毒载量、HBeAg 状态都与肝脏组织病理学变化之间存在相关性。随着基础、临床研究对 HBV 不断深入的探索, 对于识别高危人群和筛选低危人群的方法将更加精准, 更有利于为患者制定个体化的抗乙肝病毒治疗方案。

参考文献

- [1] The Korean Association for the Study of the Liver (KASL) (2022) KASL Clinical Practice Guidelines for Management of Chronic Hepatitis B. *Clinical and Molecular Hepatology*, **28**, 276-331. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0084>
- [2] Boora, S., Sharma, V., Kaushik, S., Bhupatiraju, A., Singh, S. and Kaushik, S. (2023) Hepatitis B Virus-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Persistent Global Problem. *Brazilian Journal of Microbiology*. <https://doi.org/10.1007/s42770-023-00970-y>
- [3] (2021) Global Progress Report on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections. Accountability for the Global Health Sector Strategies 2016-2021: Actions for Impact. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf>
- [4] Cui, F., Blach, S., Manzenigo Mingiedi, C., et al. (2023) Global Reporting of Progress towards Elimination of Hepatitis B and Hepatitis C. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **8**, 332-342. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00386-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00386-7)
- [5] Nguyen, M.H., Wong, G., Gane, E., Kao, J.H. and Dusheiko, G. (2020) Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, **33**, e00046-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-19>
- [6] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版) [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2015, 19(5): 1-18.
- [7] Terrault, N.A., Lok, A.S.F., McMahon, B.J., Chang, K.M., Hwang, J.P., Jonas, M.M., et al. (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] Xu, Y., Liu, H., Wang, Y., Hao, R., Li, Z. and Song, H. (2013) The Next Step in Controlling HBV in China. *BMJ*, **347**, f4503-f4503. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4503>
- [9] (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>
- [10] 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]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20221204-00607>
- [11] 宁会彬, 尚佳. 年龄不应作为 ALT 正常的慢性 HBV 感染患者抗病毒治疗的束缚[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(11): 1246-1247. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20220321-00128>
- [12] Lin, C., Liao, L., Liu, C., et al. (2007) Hepatitis B Viral Factors in HBeAg-Negative Carriers with Persistently Normal Serum Alanine Aminotransferase Levels. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **45**, 1193-1198. <https://doi.org/10.1002/hep.21585>
- [13] 宁会彬, 靳慧鸣, 李宽, 彭真, 尚佳. 丙氨酸转氨酶正常的乙型肝炎 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者的肝脏病理特征及血清学无创诊断模型价值分析[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(12): 729-734. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20220321-00093>

- [14] 刘勇, 邹亚文, 孙赢, 王雪梅, 余祖江. 谷丙转氨酶持续正常 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者肝组织学病变的独立危险因素探讨及无创模型建立[J]. 河南医学研究, 2022(3): 31.
- [15] Sarin, S.K., Kumar, M., Lau, G.K., Abbas, Z., Chan, H.L., Chen, C.J., *et al.* (2016) Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B: A 2015 Update. *Hepatology International*, **10**, 1-98. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
- [16] Liao, B., Wang, Z., Lin, S., Xu, Y., Yi, J., Xu, M., Huang, Z., Zhou, Y., Zhang, F. and Hou, J. (2013) Significant Fibrosis Is Not Rare in Chinese Chronic Hepatitis B Patients with Persistent Normal ALT. *PLOS ONE*, **8**, e78672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078672>
- [17] Tan, Y.W., Zhou, X.B., Ye, Y., He, C. and Ge, G.H. (2017) Diagnostic Value of FIB-4, Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index and Liver Stiffness Measurement in Hepatitis B Virus-Infected Patients with Persistently Normal Alanine Aminotransferase. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 5746-5754. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i31.5746>
- [18] Tan, Y., Ye, Y., Zhou, X., Chen, L. and Wen, D. (2015) Age as a Predictor of Significant Fibrosis Features in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection with Persistently Normal Alanine Aminotransferase. *PLOS ONE*, **10**, e0123452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123452>
- [19] Papatheodoridis, G.V., Manesis, E.K., Manolakopoulos, S., Elefsiniotis, I.S., Goulis, J., Giannousis, J., *et al.* (2008) Is There a Meaningful Serum Hepatitis B Virus DNA Cutoff Level for Therapeutic Decisions in Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection? *Hepatology*, **48**, 1451-1459. <https://doi.org/10.1002/hep.22518>
- [20] Zhang, C., Li, J.W., Wu, Z., Zhao, H. and Wang, G.Q. (2021) Significant Histologic Changes Are Not Rare in Treatment-Naive Hepatitis B Patients with Normal Alanine Aminotransferase Level: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **9**, 615-625. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00136>
- [21] Yoo, J.-J., *et al.* (2023) Long-Term Prognosis and the Need for Histologic Assessment of Chronic Hepatitis B in the Serological Immune-Tolerant Phase. *Clinical and Molecular Hepatology*, **29**, 482-495. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0322>
- [22] Feng, M., Lei, L., Xu, J., Shi, Y. and Yang, W. (2022) Platelet-to-Portal Vein Width Ratio and Platelet-to-Spleen Thickness Ratio Can Be Used to Predict Progressive Liver Fibrosis among Patients with HBV Infection with HBeAg-Negativity and a Normal ALT Level. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 837898. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837898>
- [23] Duan, M., Chi, X., Xiao, H., *et al.* (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>
- [24] Wang, H., Ru, G.Q., Yan, R., Zhou, Y., Wang, M.S. and Cheng, M.J. (2016) Histologic Disease in Chinese Chronic Hepatitis B Patients with Low Viral Loads and Persistently Normal Alanine Aminotransferase Levels. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **50**, 790-796. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000544>
- [25] Assy, N., Beniashvili, Z., Djibre, A., Nasser, G., Grosovski, M. and Nseir, W. (2009) Lower Baseline ALT Cut-Off Values and HBV DNA Levels Better Differentiate HBeAg-Chronic Hepatitis B Patients from Inactive Chronic Carriers. *World Journal of Gastroenterology*, **15**, 3025-3031. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3025>
- [26] 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>
- [27] 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.
- [28] Zoulim, F. and Mason, W.S. (2012) Reasons to Consider Earlier Treatment of Chronic HBV Infections. *Gut*, **61**, 333-336. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300937>
- [29] Huang, D., Li, X., Le, M.H., Le, A.K., Yeo, Y.H., Trinh, H.N., *et al.* (2022) Natural History and Hepatocellular Carcinoma Risk in Untreated Chronic Hepatitis b Patients with Indeterminate Phase. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 1803-1812.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.019>
- [30] Ren, S., Wang, W., Lu, J., Wang, K., Ma, L., Zheng, Y., Zheng, S. and Chen, X. (2022) Effect of the Change in Antiviral Therapy Indication on Identifying Significant Liver Injury among Chronic Hepatitis B Virus Infections in the Grey Zone. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1035923. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1035923>
- [31] 中华医学会肝病学会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2): 131-136. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20220209-00060>