

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.17.012

# ALT 水平正常的 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者肝组织病理学特点研究<sup>\*</sup>

刘 娜<sup>1</sup>, 张瑞芹<sup>1</sup>, 李春霞<sup>1</sup>, 东 冰<sup>1</sup>, 周路路<sup>1</sup>, 张 楠<sup>1</sup>, 徐光华<sup>1</sup>, 武 琼<sup>2△</sup>

1. 延安大学附属医院感染病科, 陕西延安 716000; 2. 陕西省榆林市第二医院消化内科, 陕西榆林 719000

**摘 要:**目的 探讨丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平正常( $\leq 40$  U/L)的乙型肝炎病毒(HBV)e 抗原(HBeAg)阳性的慢性 HBV 感染者的肝组织病理学特点, 进一步研究影响肝组织炎症反应分级及纤维化分期的相关因素。方法 185 例 ALT 正常的 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染患者作为研究对象, 肝组织明显炎症反应者(A2~A3)29 例, 占 15.7%; 肝组织明显纤维化者(F2~F4)32 例, 占 17.3%。回顾性分析纳入者的人口学、临床及病理学特征, 应用单因素和多因素回归模型筛选影响肝组织明显炎症反应和纤维化的相关因素, 并应用受试者工作特征(ROC)曲线评估其诊断价值。结果 单因素和多因素回归分析结果显示, ALT 和肝脏弹性测量值(LSM)是肝组织明显炎症反应的独立预测因素( $HR=1.078, 1.492, P=0.019, P<0.001$ ); 家族史、HBsAg 和 LSM 是肝组织明显纤维化的独立预测因素( $HR=4.398, 0.343, 1.308, P=0.023, 0.022, 0.008$ )。ALT、LSM 在诊断肝组织明显炎症反应的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.669、0.742( $P<0.05$ ); 以 ALT $\geq 30.5$  U/L 为截断值, 诊断肝组织明显炎症反应的灵敏度、特异度、准确度分别为 55.2%、73.7%、67.9%; 以 LSM $\geq 6.4$  kPa 为截断值, 诊断肝组织明显炎症反应的灵敏度、特异度、准确度分别为 51.7%、83.3%和 75.4%。LSM 在诊断肝组织明显纤维化的 AUC 为 0.688( $P<0.05$ ); 以血清 LSM $\geq 8.1$  kPa 为截断值, 诊断肝组织明显纤维化的灵敏度、特异度、准确度为 40.6%、92.8%和 85.4%。结论 在 HBeAg 阳性的慢性 HBV 感染的患者中, 正常的 ALT 水平并不总是代表肝组织没有炎症反应及纤维化的存在; 高 ALT 水平和高 LSM 是肝组织明显炎症反应的独立预测因素, 有家族史、低 HBsAg 和高 LSM 水平是肝组织明显纤维化的独立预测因素; 血清 ALT 水平与 LSM 能够较准确地诊断肝脏炎症反应程度, LSM 能够较准确地诊断患者肝纤维化程度。

**关键词:**丙氨酸氨基转移酶; HBeAg; 肝脏弹性测量值; 肝活检; 诊断

**中图法分类号:**R512.6+2

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2020)17-2471-05

## Pathological characteristics of liver tissue in HBeAg-positive patients of chronic hepatitis B virus infection with normal level of ALT<sup>\*</sup>

LIU Na<sup>1</sup>, ZHANG Ruiqin<sup>1</sup>, LI Chunxia<sup>1</sup>, DONG Bing<sup>1</sup>, ZHOU Lulu<sup>1</sup>,  
ZHANG Nan<sup>1</sup>, XU Guanghua<sup>1</sup>, WU Qiong<sup>2△</sup>

1. Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China; 2. Department of Gastroenterology, Yulin Second Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China

**Abstract: Objective** To investigate the liver histopathological features in HBeAg-positive patients of chronic hepatitis B virus (HBV) infection with normal level of alanine aminotransferase (ALT $\leq 40$  U/L), and further analyze the influential factors of liver inflammation and fibrosis. **Methods** A total of 185 HBeAg-positive patients of chronic HBV infection with normal level of ALT were recruited in the study. There were 29 cases (15.7%) of significant liver inflammation (A2–A3), 32 cases (17.3%) of significant fibrosis in liver tissue (F2–F4). The demographic, clinical and pathological data in patients were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate regression models were used to screen the related factors of liver inflammation and fibrosis, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value. **Results** Univariate and multivariate regression analysis showed that ALT and liver stiffness measurement (LSM) were independent predictors of liver inflammation ( $HR=1.078, 1.492, P=0.019, P<0.001$ ). Family

<sup>\*</sup> 基金项目: 延安市科技惠民计划项目(HM2009-04)。

作者简介: 刘娜, 女, 副主任医师, 主要从事肝病防治的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 397549777@qq.com。

history, HBsAg and LSM were independent predictors of liver fibrosis ( $HR=4.398, 0.343, 1.308, P=0.023, 0.022, 0.008$ ). The area under ROC curve of ALT and LSM in the diagnosis of liver inflammation was 0.669 and 0.742, respectively ( $P<0.05$ ). When ALT $\geq 30.5$  U/L was taken as the cut off value, the sensitivity, the specificity and the accuracy of diagnosing significant inflammation were 55.2%, 73.7% and 67.9% respectively. When LSM $\geq 6.4$  kPa was taken as the cut off value, the sensitivity, the specificity and the accuracy of diagnosing significant inflammation were 51.7%, 83.3% and 75.4% respectively. The area under the ROC curve of LSM was 0.688 ( $P<0.05$ ). When LSM $\geq 8.1$  kPa was taken as the cut off value, the sensitivity, the specificity and the accuracy of diagnosing significant fibrosis were 40.6%, 92.8% and 85.4% respectively.

**Conclusion** Normal level of ALT do not always indicate the absence of histological inflammation and fibrosis in patients with HBeAg-positive of chronic HBV infection. The high levels of ALT and LSM were independent predictors of significant liver inflammation, while family history, the low level of HBsAg and high level of LSM were independent predictors of significant liver fibrosis. ALT and LSM could accurately diagnose the degree of liver inflammation, while LSM could accurately diagnose the stage of liver fibrosis.

**Key words:** alanine aminotransferase; HBeAg; liver stiffness measurement; liver biopsy; diagnosis

乙型肝炎病毒(HBV)感染仍是世界范围内严重影响人类健康问题的疾病之一。据估计,近 4 亿人长期感染 HBV<sup>[1]</sup>。HBV 表面抗原(HBsAg)阳性率在 1~4 岁、>4~14 岁和 >14~29 岁的中国人中,分别为 0.32%、0.94% 和 4.38%<sup>[2]</sup>。慢性 HBV 感染是一种潜在的危及生命的肝病,可导致肝硬化(LC)和肝细胞癌(HCC)的发展<sup>[3]</sup>。免疫耐受期即慢性 HBV 感染自然史的第一阶段,血清 HBsAg 和 HBV e 抗原(HBeAg)阳性,HBV 脱氧核糖核酸(HBV DNA)水平高,丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平正常,肝组织无明显异常或轻度炎性反应坏死,无或仅有缓慢肝纤维化的进展<sup>[4]</sup>。然而,免疫耐受期阶段并不总是良性的。有研究发现,慢性炎性反应可导致肝纤维化程度增加,最终出现肝硬化并发症,这也是 HCC 发生的背景<sup>[5]</sup>。故对慢性 HBV 感染者给予早期组织病理学诊断,精准掌握肝脏炎性反应分级及肝纤维化程度,会为下一步治疗提供重要依据。肝活检仍是迄今诊断肝组织病理学病变程度的“金标准”<sup>[6]</sup>。本文以 185 例 ALT 水平正常的 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者作为研究对象,探讨肝组织活检病理学与人口学特征及临床特征的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 10 月至 2018 年 8 月延安大学附属医院感染病科有完整病史资料并进行经皮肝组织活检的 ALT 水平正常的 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者 185 例为研究对象,男 99 例,女 86 例;年龄 27~64 岁,中位年龄 32 岁;肝组织明显炎性反应者(A2~A3)29 例,占 15.7%;肝组织明显纤维化者(F2~F4)32 例,占 17.3%。纳入标准:(1)诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》<sup>[2]</sup>;(2)对本研究知情,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并甲、丙、丁、戊型等其他肝炎病毒感染;(2)由其他病

因导致慢性肝病,如脂肪肝、药物性肝病、酒精性肝病、肝癌、遗传性肝病、血吸虫性肝病及自身免疫性疾病;(3)既往接受过抗病毒和免疫抑制剂治疗。

**1.2 仪器与试剂** 肝功能检测仪器为德国 SIE-MENS ADVIA 2400 全自动生化分析仪,试剂为 SIE-MENS ADVIA 2400 配套试剂;肝炎血清标志物检测使用美国雅培公司 ARCHITECT<sup>®</sup> i2000 全自动分析仪,试剂为原装配套试剂盒;2015 年 9 月前 HBV DNA 检测使用美国 ABI 公司 7500 型荧光 PCR 检测仪,试剂盒由中山大学达安基因有限公司提供;2015 年 9 月后 HBV DNA 检测使用美国雅培公司 AB-BOTT m2000 Real Time 全自动高精度核酸检测仪,试剂盒由泰普生物科技(中国)有限公司提供;腹部 B 超检测仪器为日本东芝 Nemio 彩色超声检测仪(型号:SSA-550A);瞬时肝弹性测定由法国 Echosens 公司 502 型肝纤维化扫描仪检测;肝组织活检采用美国 BARD 公司生产的 MAGNUM 活组织穿刺枪,16G 穿刺活检针。

## 1.3 方法

**1.3.1 病理学诊断** 常规局部麻醉下行肝活检术,应用 1 s 经皮肝穿刺法,标本采集后立即置塑料标本管内冰冻送检。肝组织置塑料包埋盒中,进行中性甲醛固定,石蜡包埋切片,苏木素-伊红染色和网状纤维染色。肝组织标本的质量评价和肝组织病理学诊断由 2 名有经验的病理学医师独立完成,诊断采用 METAVIR 评分系统<sup>[7]</sup>,肝组织病理学炎性反应分级包括 A0、A1、A2、A3;纤维化分期包括 F0、F1、F2、F3、F4 期。病理学分期 $\geq A2$ 和 $\geq F2$ 分别被定义为肝组织学明显炎性反应及纤维化。

**1.3.2 肝脏弹性测量值(LSM)** 基于超声原理的非植入性医疗设备,通过专门的软件系统控制(软件开机后可以自动运转),用于快速无痛、无创测量 LSM,

如果满足以下条件:(1)≥10 次瞬态弹性成像(TE)成功拍摄;(2)成功率>60%;(3)中间四分位数比≤30%,则判断为结果可靠。TE 的结果以 kPa 表达。

**1.3.3 肝功能检测** 采用速率法,血清 ALT 正常值上限为 40 U/L。

**1.3.4 肝炎标志物检测** HBV 血清标志物检测包括 HBsAg、HBeAg、HBV e 抗体(HBeAb)和抗乙 HBV 核心抗体(HBcAb),采用化学发光微粒子免疫分析法检测。

**1.3.5 HBV DNA 检测** 运用体外核酸扩增(PCR)方法,对 HBV 感染者血清或血浆中的 HBV 病毒载量进行定量检测。

**1.4 统计学处理** 统计分析采用 SPSS20.0 软件。呈正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,呈偏态分布的计量资料用  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示。采用单因素和多因素 Logistic 回归模型分析影响患者发生明显炎症反应及纤维化的独立危险因素,用 *HR* 和 95%*CI* 表示;将单因素分析中有意义的自变量纳入多因素 Logistic 回归分析,采用向前逐步回归法,以是否存在明显炎症反应或明显纤维化(无明显炎症反应=0,明显炎症反应=1;无明显纤维化=0,明显纤维化=1)为因变量。采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)判断临床参数诊断的准确度,最佳截断值的确定依据为约登指数(灵敏度+特异度-1)的最大化。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 影响患者发生肝组织明显炎症反应的单因素和多因素 Logistic 回归分析** 结果显示,高 ALT 水平、高 LSM 为患者肝组织存在明显炎症反应的独立危险因素。见表 1、2。

| 表 1 肝组织存在明显炎症反应的单因素分析 |                            |          |
|-----------------------|----------------------------|----------|
| 项目                    | 单因素分析                      |          |
|                       | <i>HR</i> (95% <i>CI</i> ) | <i>P</i> |
| 年龄(岁)                 | 1.023(0.986~1.060)         | 0.233    |
| 男性                    | 0.918(0.415~2.031)         | 0.833    |
| 家族史                   | 1.031(0.425~2.501)         | 0.946    |
| HBV DNA(Ig IU/mL)     | 0.830(0.641~1.075)         | 0.158    |
| HBsAg(Ig IU/mL)       | 0.358(0.196~0.655)         | 0.001    |
| HBeAg(Ig S/CO)        | 0.571(0.360~0.906)         | 0.017    |
| HBcAb(S/CO)           | 1.043(0.893~1.220)         | 0.593    |
| ALT(U/L)              | 1.083(1.023~1.146)         | 0.006    |
| AST(U/L)              | 1.065(1.015~1.117)         | 0.010    |
| TB(μmol/L)            | 1.013(0.942~1.089)         | 0.724    |
| ALB(g/L)              | 0.963(0.885~1.048)         | 0.380    |
| LSM(kPa)              | 1.526(1.262~1.846)         | <0.001   |

注:AST 为无门冬氨酸氨基转移酶;TB 为血清总胆红素;ALB 为清蛋白。

| 表 2 肝组织存在明显炎症反应的多因素分析 |                            |          |
|-----------------------|----------------------------|----------|
| 项目                    | <i>HR</i> (95% <i>CI</i> ) | <i>P</i> |
| ALT(U/L)              | 1.078(1.012~1.148)         | 0.019    |
| LSM(kPa)              | 1.492(1.240~1.797)         | <0.001   |

注:AST 为无门冬氨酸氨基转移酶;TB 为血清总胆红素;ALB 为清蛋白。

**2.2 影响患者发生肝组织明显纤维化的单因素和多因素 Logistic 分析** 结果显示,有家族史、低 HBsAg、高 LSM 为患者肝组织存在明显纤维化的独立危险因素。见表 3、4。

| 表 3 肝组织明显纤维化单因素分析 |                            |          |
|-------------------|----------------------------|----------|
| 项目                | 单因素分析                      |          |
|                   | <i>HR</i> (95% <i>CI</i> ) | <i>P</i> |
| 年龄(岁)             | 1.002(0.967~1.038)         | 0.920    |
| 男性                | 0.725(0.338~1.556)         | 0.409    |
| 家族史               | 3.200(1.063~9.632)         | 0.039    |
| HBV DNA(Ig IU/mL) | 0.660(0.515~0.846)         | 0.001    |
| HBsAg(Ig IU/mL)   | 0.251(0.135~0.467)         | <0.001   |
| HBeAg(Ig S/CO)    | 0.380(0.241~0.601)         | <0.001   |
| HBcAb(S/CO)       | 1.044(0.899~1.213)         | 0.574    |
| ALT(U/L)          | 1.036(0.986~1.089)         | 0.161    |
| AST(U/L)          | 1.041(0.944~1.090)         | 0.086    |
| TB(μmol/L)        | 1.022(0.954~1.095)         | 0.531    |
| ALB(g/L)          | 1.001(0.921~1.088)         | 0.978    |
| LSM(kPa)          | 1.463(1.221~1.753)         | <0.001   |

| 表 4 肝组织明显纤维化多因素分析 |                            |          |
|-------------------|----------------------------|----------|
| 项目                | <i>HR</i> (95% <i>CI</i> ) | <i>P</i> |
| 家族史               | 4.398(1.228~15.760)        | 0.023    |
| HBsAg (Ig IU/mL)  | 0.343(0.172~0.686)         | 0.022    |
| LSM(kPa)          | 1.308(1.072~1.594)         | 0.008    |

**2.3 LSM 和 ALT 诊断肝组织明显炎症反应和明显纤维化的价值** LSM 和 ALT 在诊断肝组织明显炎症反应的 AUC 分别为 0.742(0.647~0.836)和 0.688(0.580~0.796)。当 LSM≥6.4 kPa 时,诊断肝组织明显炎症反应的灵敏度、特异度、准确度分别为 51.7%、83.3% 和 75.4%;以血清 ALT≥30.5 U/L 为截断值,诊断肝组织明显炎症反应的灵敏度、特异度、准确度分别为 55.2%、73.7%、67.9%。LSM 在诊断肝组织明显纤维化的 AUC 为 0.688(0.580~0.796),以血清 LSM≥8.1 kPa 为截断值,诊断肝组织明显纤维化的灵敏度、特异度、准确度分别为 40.6%、92.8%和 85.4%。见表 5。



表 5 LSM 和 ALT 诊断肝组织明显炎症反应和明显纤维化的价值

| 指标        | AUC(95%CI)         | 标准误   | P      | 截断值  | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 阳性预测值 (%) | 阴性预测值 (%) | 准确度 (%) | 约登指数  |
|-----------|--------------------|-------|--------|------|---------|---------|-----------|-----------|---------|-------|
| 肝组织明显炎症反应 |                    |       |        |      |         |         |           |           |         |       |
| LSM(kPa)  | 0.742(0.647~0.836) | 0.048 | <0.001 | 6.4  | 51.7    | 83.3    | 75.6      | 63.3      | 75.4    | 0.350 |
| ALT(U/L)  | 0.669(0.561~0.777) | 0.055 | 0.004  | 30.5 | 55.2    | 73.7    | 67.7      | 62.2      | 67.9    | 0.289 |
| 肝组织明显纤维化  |                    |       |        |      |         |         |           |           |         |       |
| LSM(kPa)  | 0.688(0.580~0.796) | 0.055 | 0.001  | 8.1  | 40.6    | 92.8    | 84.9      | 61.0      | 85.4    | 0.387 |

3 讨 论

亚洲慢性 HBV 感染者通常在围生期通过母婴垂直传播而感染 HBV<sup>[8]</sup>,导致绝大多数患儿处于 ALT 水平正常的 HBeAg 阳性慢性感染状态。但随着患者年龄增加,病情进展的风险就越大。慢性 HBV 持续感染导致炎症细胞释放促炎性反应因子,进一步使肝星状细胞(HSC)激活、增值,促使细胞外基质(ECM)过度沉积在肝中,正常的肝脏结构被破坏,最终形成肝纤维化<sup>[9]</sup>。若治疗及时,可延缓肝组织纤维化进展,甚至被逆转。所以如何早期发现肝组织炎症反应及纤维化进展是阻止患者向肝硬化、肝癌发生的关键。且 HBeAg 阳性慢性感染者高水平 HBV DNA,尤其是当血清 HBV DNA 水平>2 000 IU/mL 时,被认为是肝癌发生的主要危险因素<sup>[10]</sup>。虽然肝活检病理诊断是判断患者肝组织炎症反应及纤维化的“金标准”,但因为是有创检查,可能会造成患者出血、感染等并发症,常常不被患者或者家属所接受。

通过单因素和多因素分析发现,家族史是肝组织明显纤维化的独立预测因素。张原青等<sup>[11]</sup>研究发现,乙型肝炎家族史是肝硬化患者实现持续病毒学抑制后肝癌发生的危险因素( $HR=2.537, P=0.014$ )。可见,乙型肝炎家族史是慢性 HBV 感染不良结局的危险因素。可能与 HBV DNA 早期整合和克隆肝细胞扩增有关<sup>[10]</sup>,感染的年龄越早,肝癌发生的危险性就越大;也可能与遗传因素中的宿主基因多态性相关,在其发展过程中起着重要作用,特别是肿瘤坏死因子- $\alpha$  和 GSTT 1 基因多态性与肝癌的发现呈明显正相关<sup>[12]</sup>。HBsAg 是肝组织明显纤维化的独立预测因素( $HR=0.343, P=0.022$ )。MARTINOT-PEIGNOUX 等<sup>[13]</sup>研究发现,在 HBeAg 阳性的慢性 HBV 感染中、重度肝组织纤维化(F2~F4)患者血清中,HBsAg 水平明显低于无或轻度纤维化患者(F0~F1)。HBeAg 阳性患者肝纤维化的进展与血清 HBsAg 水平降低的相关机制目前尚不清楚,可能是因为特定的 HBsAg 颗粒类型激活了宿主免疫系统。

本研究结果显示,ALT 和 LSM 是肝组织明显炎症反应的独立预测因素;且 LSM 是肝组织明显纤维化的独立预测因素。以  $ALT\geq 30.5$  U/L 和  $LSM\geq$

6.4 kPa 为截断值,诊断肝组织明显炎症反应的灵敏度、特异度、准确度分别为 55.2%、73.7%、67.9%和 51.7%、83.3%和 75.4%。以  $LSM\geq 8.1$  kPa 为截断值,诊断肝组织明显纤维化的灵敏度、特异度、准确度分别为 40.6%、92.8%和 85.4%。研究表明,ALT 水平升高是机体对 HBV 感染肝细胞免疫应答的结果<sup>[14]</sup>。肝细胞坏死增加导致肝细胞膜通透性增加,ALT 会释放到血液中,故 ALT 水平升高可以在一定程度上反映肝细胞受损的情况,较高的 ALT 水平通常会导致更广泛的肝细胞损伤。然而,ALT 可能受到多种因素的影响,其并非是一个可靠的评估指标。目前研究显示,LSM 是利用弹性剪切波在肝脏中的传播速度来判断肝脏的硬度值,与组织学检查具有较高的一致性,尤其在筛查和诊断乙型肝炎患者中、重度肝组织炎症反应及纤维化方面具有很好的应用价值<sup>[15]</sup>。有研究报道,ALT 在 ALT 水平正常的慢性 HBV 感染患者预测 F2~F4 的最佳截断值为 6.0 kPa<sup>[16]</sup>。另一个多中心、回顾性研究比较了 FIB-4 指数、AST 血小板比值指数(APRI)和 LSM 诊断 ALT 水平持续正常的慢性 HBV 感染患者肝组织明显纤维化的价值,发现 LSM 的诊断价值更大( $AUC=0.769$ ),其灵敏度、特异度分别为 70.1%和 79.2%,诊断截断值为 7.3 kPa<sup>[17]</sup>。本研究诊断肝组织明显纤维化的 LSM 截断值相对较高,可能的主要原因是前两项研究没有对 LSM 在 HBeAg 的不同状态进行分别分析。

综上所述,本研究结果表明,对于 ALT 水平正常的 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者,要高度重视有乙型肝炎家族史、高 ALT、低 HBsAg 水平、高 LSM 水平的患者,对于这些患者应密切监测。除了必要的影像学检查之外,肝穿刺病理学检查仍是较为可靠的手段,其不仅对 HBV 感染的治疗评估有重要意义,而且对控制疾病进展也有重要意义。

参考文献

[1] SCHWEITZER A, HORN J, MIKOLAJCZYK R T, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published

- between 1965 and 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(3):1546-1555.
- [2] 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 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12):888-905.
- [3] DIENSTAG J L. Hepatitis B virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(14):1486-1500.
- [4] 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.
- [5] LIAW Y F, CHU C M. Hepatitis B virus infection[J]. *Lancet* (London, England), 2009, 373(9):582-592.
- [6] BRAVO A A, SHETH S G, CHOPRA S. Liver biopsy [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7):495-500.
- [7] BEDOSSA P, POYNARD T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR co-operative study group[J]. *Hepatology*, 1996, 24(2):289-293.
- [8] LAI C L, RATZIU V, YUEN M F, et al. Viral hepatitis B [J]. *Lancet* (London, England), 2003, 362(9401):2089-2094.
- [9] VAN LINTHOUT S, MITEVA K, TSCHÖEPE C. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(2):258-269.
- [10] MASON W S, GILL U S, LITWIN S, et al. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(5):986-998.
- [11] 张原青, 彭利军, 曹忆嵘, 等. 慢性乙型肝炎肝硬化患者发生肝细胞癌的危险因素分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(7):512-516.
- [12] TAROCCHI M, POLVANI S, MARRONCINI G, et al. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis[J]. *World J Gastroen*, 2014, 20(33):11630-11640.
- [13] MARTINOT-PEIGNOUX M, CARVALHO-FILHO R, LAPALUS M, et al. Hepatitis B surface antigen serum level is associated with fibrosis severity in treatment-naïve, e antigen-positive patients[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(6):1089-1095.
- [14] RUKUNUZZAMAN M, KARIM M B. Chronic hepatitis B in children-a review[J]. *Mymensingh Med J*, 2015, 24(3):649-656.
- [15] TAPPER E B, LOK A S F. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(8):756-768.
- [16] LI Q, CHEN L, ZHOU Y. Diagnostic accuracy of liver stiffness measurement in chronic hepatitis B patients with normal or mildly elevated alanine transaminase levels[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):5224-5227.
- [17] TAN Y W, ZHOU X B, YE Y, et al. Diagnostic value of FIB-4, aspartate amino-transferase-to-platelet ratio index and liver stiffness measurement in hepatitis B virus-infected patients with persistently normal alanine aminotransferase[J]. *World J Gastroen*, 2017, 23(31):5746-5754.

(收稿日期:2019-12-30 修回日期:2020-04-02)

(上接第 2470 页)

- against West Nile virus challenge in mice[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2017, 6(9):e81.
- [6] TURGAY C, EMINE T, OZLEM K, et al. A rare cause of acute flaccid paralysis: Human coronaviruses[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2015, 10(3):280-281.
- [7] 脊髓灰质炎疫苗: 世界卫生组织立场文件—2016 年 3 月[J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22(6):715-720.
- [8] MOMEN A A, SHAKURNIA A. An epidemiological analysis of acute flaccid paralysis in Khuzestan Province, southwest Iran, from 2006 to 2010[J]. *Epidemiol Health*, 2016, 38(2):e2016030.
- [9] 樊春祥, 温宁, 苏琪茹, 等. 中国 2013 年急性弛缓性麻痹病例监测信息报告管理系统数据分析[J]. *中国疫苗和免疫*, 2015, 21(2):181-184.
- [10] 许燕, 冷红英, 吴昀, 等. 江苏省急性弛缓性麻痹病例流行病学特征分析[J]. *中国热带医学*, 2019, 19(1):83-86.
- [11] 闫真, 徐冬冬, 闫绍宏, 等. 2005—2015 年内蒙古自治区急性弛缓性麻痹病例的流行病学分析[J]. *现代预防医学*, 2016, 43(20):3652-3654.
- [12] PONS-SALORT M, OBERSTE M S, PALLANSCH M A, et al. The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: patterns and drivers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(12):3078-3083.
- [13] 彭靖尧, 赵华, 黄为, 等. 2013—2018 年重庆市急性弛缓性麻痹病例监测分析[J]. *公共卫生与预防医学*, 2019, 30(5):25-28.
- [14] 吕海英, 周海, 高赛珍. 中山市 15 岁以下健康人群脊髓灰质炎中和抗体水平监测分析[J]. *华南预防医学*, 2008, 34(1):53-54.
- [15] WIECZOREK M, KRZYSZTOSZEK A. Molecular characterization of enteroviruses isolated from acute flaccid paralysis cases in Poland, 1999-2014[J]. *Pol J Microbiol*, 2017, 65(4):443-450.
- [16] 吴昀, 冷红英, 毕诚, 等. 2010 年—2014 年江苏省急性弛缓性麻痹相关非脊髓灰质炎肠道病毒监测分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26(6):863-865.
- [17] 杨宏, 王华庆. 人类距离实现消灭脊髓灰质炎的目标还有一公里——消灭脊髓灰质炎进展和挑战[J]. *中国疫苗和免疫*, 2018, 24(3):354-359.

(收稿日期:2020-01-20 修回日期:2020-05-06)