核苷(酸)类似物治疗慢性 HBV 感染者至 HBV DNA 阴转后 ALT 异常的因素分析

吴元凯，陈淑如，林国莉，黄明星，揭育胜，李向永，张 敏，崇雨田*
(中山大学附属第三医院感染科//热带病防治研究教育部重点实验室，广东 广州 510630)

摘 要：【目的】探明慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者接受核苷(酸)类似物(NA)治疗至 HBV DNA 降至不可检测水平后，丙氨酸氨基转移酶(ALT)仍然异常的高危因素。【方法】2006 年 1 月至 2014 年 2 月期间，回顾加前瞻性随访核苷(酸)类似物初始治疗至 HBV DNA 阴转(<20 IU/mL)后的慢性 HBV 感染者(n = 388)，对比 ALT 复常者(n = 298)及异常者[n = 90；定义为在每 1 ~ 3 个月的随访间隔中，连续 2 次以上 ALT > 40 U/L(男)或 > 35 U/L(女)]的临床特征，使用 logistic 多因素回归分析 ALT 异常的高危因素。【结果】总随访中位数为 42.0 月。两组在人口学和病史数据(性别、年龄、乙肝/肝硬化/肝癌家族史、既往嗜酒史等)，基线特征(HBeAg 阳性率、ALT、AST、HBV DNA 水平等)，核苷(酸)类似物治疗方案构成比，治疗后的病毒学突破和优化治疗率、治疗中的肝癌发生率等，均无显著差异。但 ALT 异常组体质指数[(24.1 ± 3.5) vs. (22.5 ± 3.2)kg/m^2，t = 4.165，P < 0.001]、基线肝硬化比例(45.6% vs. 27.2%，P = 0.001)和 HBeAg 转换率[58.1%(25/43) vs. 39.2%(49/125)，P = 0.016]高于 ALT 复常组。Logtistic 多因素回归分析发现：抗病毒基线时即诊断肝硬化(OR = 2.472，95% CI = 1.424–4.292，P =0.001)、高体质量指数(OR = 1.170，95% CI = 1.077–1.271，P < 0.001)和治疗 1 年时 HBV DNA 水平(OR = 1.727，95% CI = 1.017–2.933，P = 0.043)是 NA 治疗至 HBV DNA 不可测后 ALT 仍然异常的独立危险因素。【结论】治疗前有肝硬化，更高的体质指数和治疗 1 年时 HBV DNA 的对数水平是慢性 HBV 感染者核苷(酸)类似物治疗至 HBV DNA < 20 U/mL 后，ALT 持续异常的独立危险因素。

关键词：核苷(酸)类似物；慢性乙型肝炎；病毒学应答；生化学异常
中图分类号：R54 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-3554(2014)04-0525-08

ALT Abnormality in HBV Chronically Infected Patients Achieved Undetectable Serum HBV DNA with Nucleos(t)ide Analogs Therapy

WU Yuan-kai, CHEN Shu-ru, LIN Guo-li, HUANG Ming-xing, JIE Yu-sheng, LI Xiang-yong, ZHANG Min, CHONG Yu-tian*
(Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University//Key Laboratory of Tropical Disease Control, Ministry of Education, Guangzhou 51063, China)

Abstract:【Objective】To define the risk factors correlated with biochemical abnormality after complete viral response (CVR) in chronic hepatitis B (CHB) patients treated with nucleos(t)ide analogs (NA).【Methods】 A total of 388 chronically HBV infected patients ongoing naive NA therapy, who achieved undetectable serum HBV DNA (< 20 U/mL) during January 2006 and February 2014, were retro- and prospectively followed. Patients were divided into two groups: patients with normal alanine aminotransferase (ALT) (n = 298) and with abnormal ALT (n = 90) (defined as serum ALT > 40 U/L in male or >35 U/L in female at least twice consecutively with a interval of 1-3 months after achieving undetectable HBV DNA). Logistic regression analysis was used to screen the risk factors of ALT abnormality.【Results】 The median follow-up duration was 42.0 months. The demographic characteristics (gender, age, family history of HBV infection/cirrhosis/ hepatocellular carcinoma (HCC), alcohol abuse history, et al), baseline

收稿日期：2014-04-03
基金项目：“十二五”重大科技专项：艾滋病和病毒性等重大传染病防治(2012ZX10004-902)
作者简介：吴元凯，硕士，主治医师，主要研究方向：病毒性肝炎，E-mail：wuyk2007@126.com；* 通信作者：崇雨田，主任医师，E-mail：ytchong2005@126.com

data (HBeAg positivity, ALT, AST, HBV DNA level, et al), antiviral agents, rates of viral breakthrough or optimized therapy and progressing to HCC during therapy, were comparable in both groups. The body mass index (BMI) (24.1±3.5 vs. 22.5±3.2 kg/m^2, P < 0.001), rates of preexisting cirrhosis (45.6% vs. 27.2%, P = 0.001) and HBeAg seroconversion (58.1% (25/43) vs. 39.2% (49/125), P = 0.016) in the patients with abnormal ALT levels were higher than patients with normal ALT levels. Multivariate logistic regression analysis showed preexisting cirrhosis (OR = 2.472, 95% CI = 1.424–4.292, P = 0.001), higher BMI (OR=1.170, 95% CI = 1.077–1.271, P<0.001), and HBV DNA levels at year 1 (OR=1.727, 95% CI = 1.017-2.933, P = 0.043) rather than baseline HBV DNA levels, antiviral agents or alcohol intake, were independent risk factors for ALT abnormality after achieving undetectable HBV DNA. 【Conclusion】 Patients with preexisting cirrhosis, higher BMI and HBV DNA levels at year 1 were more likely to show abnormal ALT levels even after achieving undetectable HBV DNA during NA therapy.

Key words: nucleos(t)ide analogues; chronic hepatitis B; complete viral response; biochemical abnormality

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2014,35(4):525–532]

丙氨酸氨基转移酶 (alamine aminotransferase, ALT)是最常用于评估肝功能的敏感生化指标,ALT反复异常是慢性HBV感染者抗病毒治疗的重要指征之一,ALT是否复常也是抗病毒治疗效果的重要评价标准[1-3]。接受核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues,NA)治疗1年时,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者ALT复常率为61%~79%[4]。HBV DNA降至不可检测水平后以及随着疗程延长,ALT复常率可逐渐缓慢上升, 如恩替卡韦(ETV) 治疗HBeAg阳性患者,ALT复常率在48、96、144、196周时分别为68%、87%、90%、86%[5],治疗HBeAg阴性者48、96周时分别为78%、89%[6]。但临床上仍然有不少患者在HBV DNA降至不可检测水平后,ALT仍然不能复常, 如阿德福韦酯(ADV) 治疗HBeAg阴性者5年时仍有31%患者ALT持续异常[7],在最重要的病毒因素被限制后,是否有其他原因参与ALT的持续异常, 目前国内外未见相关研究探讨。与此同时,ALT升高(即使只是正常高值)(未抗病毒治疗) 被证明与肝病不良预后(肝硬化并发症和肝癌)相关[8-9],那么NA治疗至HBV DNA阴转后ALT仍然异常是否与不良预后相关,也未见相关研究报道。因此,非常有必要探明慢性HBV感染者接受NA治疗后,HBV DNA降至不可检测水平后,ALT仍然异常的高危因素, 以给予必要的临床干预并减少患者的长期不良预后。

1 材料和方法

1.1 研究对象

所有病例均来自中山大学附属第三医院慢性乙型肝炎随访门诊患者, 所有患者均签署知情同意书。随访时间由2006年1月至2014年2月,采取连续入组方式,回顾加前瞻性随访患者,所有患者均符合2010年和2005年版《中国慢性乙型肝炎防治指南》的诊治标准及抗病毒治疗标准[2],包括慢性乙肝和乙肝肝硬化患者。

1.2 入选和排除标准

入选标准:①HBsAg阳性>6个月;②抗病毒治疗前lg HBV DNA≥5 U/mL(HBeAg阳性)或≥4 U/mL(HBeAg阴性),且ALT≥2 ULN(正常值上限,男40 U/L,女35 U/L);③核苷(酸)类似物(NA) 初始治疗;(4)NA治疗至HBV DNA低于检测下限(<20 IU/mL),即实现完全病毒学应答。排除标准: ①合并HAV、HCV、HDV、HEV、CMV或HIV等病毒感染者;②合并酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病者和妊娠妇女;③既往有NA或干扰素治疗史;④随访期间仍然嗜酒(酒精量:女性 > 20 g/d,男性 > 30 g/d)[10];⑤在研究期间剧烈运动以及合并肌炎、心肌梗死或心功能不全的患者;⑥HBV DNA阴转后使用甘草酸类、五味子、联苯双酯等各种降酶药物; ⑦随访期间服用其他药物者。

1.3 治疗药物

在符合抗病毒治疗指征并签订抗病毒治疗知情同意书后, 患者分别接受每天1次拉米夫定(LAM) 100 mg、阿德福韦酯(ADV) 10 mg、替比夫定(LDT) 600 mg、恩替卡韦(ETV)0.5 mg,以及LAM+ADV联合治疗。

1.4 随访及观察指标

患者每1~3月回访一次,记录患者的人口学资料, 每次回访检测肝肾功能指标、肌酸激酶(CK)、HBV DNA水平,HBsAg和HBeAg水平。

1.5 病例分组

在 HBV DNA 阴转后(不同患者 HBV DNA 阴转的时间不一致,确定 HBV DNA 阴转后即纳入本研究),按血清 ALT 水平是否异常,分为:ALT 复常组和 ALT 异常组。ALT 异常的定义:HBV DNA 降至不可测水平(< 20 U/mL)后多次的随访中(每 1 ~ 3 月回访一次),连续两次及以上 ALT > 1 ULN。

1.6　检测方法

肝肾功能检测采用日本的 Hitachi 7180 和 Olympus 64。血清 HBV DNA 用罗氏公司第二代 Cobas TaqMan HBV test （线性范围 20 ~ 1.7×10^8 IU/mL）(CAP-CTM; Roche Molecular Systems) RT-PCR 方法[11],根据试剂盒说明书操作,检测下限 （< 20 IU/mL)。血清 HBsAg、HBeAg 半定量检测,采用电化学发光检测技术,试剂购于德国罗氏公司(罗氏诊断,慕尼黑,德国),使用罗氏公司 Elecsys 2010 电化学发光检测仪,操作严格按说明书进行,截止值(cut-off index, COI)=1.0。在我院肝病实验室检验中心完成检测。

1.7　统计学方法

数据采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析处理,计量资料正态分布者采用 t 检验,非正态分布计量资料采用中位数表示，组间比较采取秩和检验 （Mann- Whitney test)；计数资料采用 χ^2 检验,使用单因素和多因素 logistic 回归分析,逐个筛选 ALT 异常的高危因素。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　患者的基本资料

从 601 例规律随访、NA 初治的慢性 HBV 感染者中,剔除 209 例 HBV DNA ≥ 20 U/mL,4 例使用护肝降酶药物者后,最终纳入满足本研究条件,即 NA 治疗至血清 HBV DNA 降至并维持不可测 (< 20 U/mL)的慢性 HBV 感染者共 388 例,其中 ALT 复常者 298 例 （76.8%),ALT 仍然异常者 90 例 （23.2%)。其中,54.4%的患者有乙肝家族史,15.5%有肝硬化或肝癌(CIR/HCC)家族史,17.3%有既往嗜酒史，从首次发现肝功能异常到抗病毒治疗的时间为 43.1 月，两组的抗病毒疗程中位数为分别为 39.4 和 46.2 月(表 1)。

2.2　ALT 复常组和异常组之间的差异

如表 1,两组在性别构成比、年龄、乙肝家族史、肝硬化/肝癌家族史、既往嗜酒史、肝功能异常到抗病毒治疗的时间等人口学和病史数据，和基线 HBeAg 阳性率、基线 ALT、AST、TBil、Cr 水平、基线 HBV DNA 和 HBsAg 水平等基线特征，以及所选用的 NA 药物构成比、治疗后的病毒学突破和优化治疗率、治疗中的肝癌发生率等,均无显著差异。在 HBV DNA 降至不可检测水平后,ALT 异常组患者多次回访中,ALT 均值的中位数高于 ALT 复常组(48.0 vs. 23.7 U/L,$P < 0.001$),均低于基线水平。

但 ALT 异常组中 HBeAg 转换率 （58.1%,25/43)高于 ALT 复常组(39.2%,49/125;$\chi^2 = 5.754$,$P = 0.016$),但 HBeAg 消失率则相反,综合后 HBeAg 转换或消失率两组间则无显著差异。ALT 异常组体质指数 （24.1 ± 3.5 vs. 22.5 ± 3.2 kg/m^2, $t = 4.165$,$P < 0.001$） 和基线肝硬化比例 （45.6% vs. 27.2%,$\chi^2 = 10.826$,$P = 0.001$)高于 ALT 复常组。

2.3　NA 治疗至 HBV DNA 不可检测(<20 U/mL)后 ALT 仍然异常的高危因素

为明确哪些临床因素导致患者在实现完全病毒学应答后 ALT 仍异常，以 ALT 异常为终点事件,首先进行单因素 logistic 回归分析,协变量逐个选入表 1 中各项因素,选择“enter”法,逐个筛选可能的危险/保护因素。逐个运行后,得出单因素 logistic 回归分析的可能影响因素 （单因素回归分析中 $P < 0.15$ 的因素将纳入到多因素回归分析)。其次进行多因素 logistic 回归分析,将上述运算得到的可能影响因子全部作为协变量选入，采用 Forward LR 法 （基于偏最大似然估计的前进法),模型的进入和剔除 P 值分别设为 0.05 和 0.10。预测准确率最高，且 $P < 0.05$ 的模型包含的因子为最终危险因子。最终得到：高体质量指数 （OR=1.170,95% CI=1.077-1.271, $P < 0.001$)、抗病毒基线时即诊断肝硬化 （OR = 2.472,95% CI = 1.424-4.292, $P = 0.001$)和治疗时 1 年时 HBV DNA 水平 (1Y lg DNA;OR = 1.727,95% CI = 1.017-2.933, $P = 0.043$） 是 NA 治疗至 HBV DNA 不可测后 ALT 仍然异常的独立危险因素(表 2)。

3　讨　论

丙氨酸氨基转移酶(ALT)主要存在于肝细胞胞浆中,在肝脏炎症和肝细胞受损时,被释放到血

表 1 NA 治疗至 HBV DNA<20 IU/mL 的慢性 HBV 感染者的基本资料

Table 1 Characteristics of patients with undetectable HBV DNA after NA therapy $n(\%)$ or $\bar{x} \pm s$ or $M(Q_1-Q_3)$

	Pts with normal ALT(n = 298)	Pts with abnormal ALT(n = 90)	Total (n = 388)	Statistics	P
Male	239(80.2)	80(88.9)	319 (82.2)	χ^2 = 3.568	0.059
Age/years	40.9 ± 11.4	40.2 ± 10.9	10.7 ± 11.3	t = 0.476	0.634
BMI/ (kg/m^2)	22.5 ± 3.2	24.1 ± 3.5	22.9 ± 3.3	t = 4.165	<0.001
Alcohol abuse history	56(18.8)	11(12.2)	67(17.3)	χ^2 = 2.088	0.148
Family history of HBV infection	160(53.7)	57(63.3)	217(55.9)	χ^2 = 2.607	0.106
Family history of Cir/HCC	43(14.4)	17(18.9)	60(15.5)	χ^2 = 1.052	0.305
Time from abnormal liver function to antiviral therapy/months	40.2(10.4–109.7)	56.1(9.7–134.9)	43.1(10.4–114.6)	Z = 1.195[1)]	0.232
Baseline data					
Diagnosed as cirrhosis	81(27.2)	41(45.6)	122(31.4)	χ^2 = 10.826	0.001
HBeAg positivity	125(41.9)	43(47.8)	168(43.3)	χ^2 = 0.957	0.329
AST /(U/L)	72.0(45.0–142.0)	64.0(43.0–118.0)	69.5(44.0–132.8)	Z = 1.038[1)]	0.299
ALT /(U/L)	64.0(36.0–151.5)	61.0(40.0–154.5)	64.0(36–152.5)	Z = 0.134[1)]	0.894
TBil/ (μmol/L)	18.0(12.3–26.0)	15.4(10.7–23.1)	16.9(11.7–24.9)	Z = 1.584[1)]	0.113
CK /(U/L)	96(71.5–134.5)	113(86–167)	103.5(74.3–139.5)	Z = 1.981[1)]	0.048
Cr/ (μmol/L)	76(63.5–86.9)	74.1(65.6–81.3)	75.5(63.9–85.1)	Z = 0.845[1)]	0.398
0M lg HBsAg / (COI)	3.46 ± 0.63	3.39 ± 0.71	3.44 ± 0.65	t = 0.4778	0.564
0M lg DNA /(U/mL)	5.95 ± 1.42	5.68 ± 1.58	5.89 ± 1.46	t = 1.530	0.127
3M lg DNA/ (U/mL)	2.33 ± 0.69	2.38 ± 0.65	2.34 ± 0.68	t = 0.626	0.532
6M lg DNA/U/mL)	2.24 ± 0.71	2.23 ± 0.53	2.24 ± 0.67	t = 0.071	0.944
1Y lg DNA/(U/mL)	1.97 ± 0.44	2.09 ± 0.60	2.00 ± 0.48	t = 0.082	0.935
Antiviral agents (NA)				χ^2 = 6.513	0.164
LAM	31(10.4)	5(5.6)	36(9.3)		
ADV	59(19.8)	25(27.8)	84(21.6)		
LDT	17(5.7)	9(10.0)	26(6.7)		
ETV	166(55.7)	43(47.8)	209(53.9)		
LAM+ADV	25(8.4)	8(8.9)	33(388)		
Antiviral duration /months	39.4(28.1–55.2)	46.2(33.4–58.3)	42.0(28.9–56.7)	Z = 1.942[1)]	0.052
Time to achieve undetectable HBV DNA from baseline/months	7.5(5.3–12.0)	6.0(3.0–24.0)	6.0(4.5–12.0)	Z = 0.351[1)]	0.726
Average ALT levels after achieving undetectable HBV DNA/ (U/L)	23.7(17.0–30.0)	48.0(40.4–57.8)	26.8(18.5–34.9)	Z = 9.2791)	<0.001
HBeAg seroconversion	49(39.2)	25(58.1)	74(44.0)	χ^2 = 5.754	0.016
HBeAg loss	18(14.4)	1(3.8)	19(11.3)	χ^2 = 4.7692)	0.029
HBeAg seroconversion or loss	67(53.6)	26(60.5)	93(55.4)	χ^2 = 1.586	0.212
Viral breakthrough	4(1.3)	2(2.2)	6(1.5)	χ^2 = 0.323[2)]	0.570
Optimized therapy	12(4.0)	3(3.3)	15(3.9)	χ^2 = 0.092[2)]	0.761
Progressing to HCC during therapy	11(3.7)	5(5.6)	16(4.1)	χ^2 = 0.568	0.451

1) nonparameter test (Mann–Whitney test); 2) Fisher's exact test; Pts, Patients; BMI, body mass index; NA, nucles(t)ide analogues; LAM, lamivudine; ADV, adefovir dipivoxil; LDT, telbivudine; ETV, entecavir; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TBil, total bilirubin; CR, creatinine; CK, creatine kiNAe; HCC, hepatocelluar carcinoma.

表 2　NA 治疗至血清 HBV DNA 不可检测后 ALT 仍然异常的独立危险因素

Table 2　Risk factors for abnormal ALT levels in chronic HBV infectors with undetectable HBV DNA after NA therapy

Logistic regression analysis	Univariate			Multivariate		
	P	OR	95% CI	*P*	OR	95% CI
NA[1)]						
LAM	0.175	–	–			
ADV	0.072	2.627	0.916–7.538			
LDT	0.061	3.282	0.947–11.376			
ETV	0.354	1.606	0.589–4.376			
LAM+ADV	0.277	1.984	0.577–6.824			
Gender (male)[1)]	0.063	1.975	0.965–4.043			
Age	0.633	0.995	0.974–1.016			
BMI[1)]	< 0.001	1.165	1.080–1.257	<0.001	1.170	1.077–1.271
Alcohol abuse history	0.152	0.602	0.300–1.205			
Family history of HBV infection	0.108	1.490	0.917–2.421			
Family history of Cir/HCC	0.307	1.381	0.744–2.564			
Time from abnormal liver function to antiviral therapy[1)]	0.081	1.002	1.000–1.005			
Antiviral duration	0.154	1.008	0.997–1.020			
Time to achieve undetectable HBV DNA from baseline	0.465	1.026	0.957–1.100			
Baseline data						
Diagnosed as cirrhosis[1)]	0.001	2.242	1.377–3.648	0.001	2.472	1.424–4.292
HBeAg positivity	0.328	1.266	0.789–2.033			
AST	0.357	0.999	0.998–1.001			
ALT	0.922	1.000	0.999–1.001			
TBil	0.302	0.997	0.991–1.003			
CK	0.324	1.001	0.999–1.003			
Cr	0.647	0.996	0.982–1.012			
0M lg HBsAg	0.562	0.843	0.473–1.503			
0M lg DNA[1)]	0.127	0.881	0.749–1.037			
3M lg DNA	0.531	1.130	0.771–1.654			
6M lg DNA	0.944	0.987	0.678–1.435			
1Y lg DNA[1)]	0.057	1.602	0.986–2.603	0.043	1.727	1.017–2.933
HBeAg seroconversion[1)]	0.018	1.954	1.123–3.400			
HBeAg loss	0.092	0.175	0.023–1.328			
HBeAg seroconversion or loss	0.213	0.714	0.420–1.214			
Viral breakthrough	0.557	1.670	0.301–9.273			
Optimized therapy	0.765	0.822	0.227–2.979			
Progressing to HCC during therapy	0.439	1.535	0.519–4.540			

1)　risk factors in univariate logistic regression analysis with statistical significance were enrolled into multivariate logistic regression analysis; CIR, cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; OR: Odds Ratios; 95% CI, 95% confidence interval; BMI, body mass index; NA, nucles(t)ide analogues; LAM, lamivudine; ADV, adefovir dipivoxil; LDT, telbivudine; ETV, entecavir; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TBil, total bilirubin

清中而被检测出升高,是最常用的肝功能指标[12]。在社区人群中,多种病因可导致 ALT 升高[10],而对 HBV 感染者而言,ALT 意义更为重大,其被作为抗病毒指征之一及生化学应答判断标准[1,3]。临

床上多数慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B,CHB)患者在抗病毒过程中，尤其在实现完全病毒学应答(HBV DNA降至不可检测水平)后,以及随着治疗时间延长,ALT复常率可达60%～90%[5-7],但始终有部分病例ALT异常，目前国内外均未见对此现象的原因分析。本研究发现高体质量指数(OR=1.170,95% CI=1.077–1.271,$P<0.001$)、抗病毒基线时即进展至肝硬化（OR = 2.472,95% CI = 1.424–4.292，$P = 0.001$）和治疗时1年时HBV DNA水平（1Y lg DNA)(OR = 1.727,95% CI = 1.017–2.933，$P = 0.043$)是NA治疗至HBV DNA不可测(< 20 U/mL)后ALT仍然异常的独立危险因素。其他人口学和病史数据,基线特征,以及所选用的NA药物构成比、治疗后的病毒学突破和优化治疗率、治疗中的肝癌发生率等,在ALT复常组和异常组均无显著差异。对于治疗药物的选择,ALT异常组和复常组不存在差异,NA的选择不影响ALT复常率。

3.1 HBV DNA

尽管CHB患者肝脏损伤机制是免疫损伤[13],但体内HBV是启动免疫系统抗原识别后攻击肝细胞、导致肝脏炎症活动的重要因素,而随着HBV DNA复制被抑制,ALT多数逐渐复常。因此,为避免(或尽量减少)HBV复制对ALT水平的影响,本研究仅纳入血清HBV DNA已经被抑制至< 20 IU/mL后的患者，但在这种情况下仍有23.2%的患者出现ALT持续异常。原因可能为：①HBV DNA仍未完全彻底抑制。患者HBV DNA在血清仍然存在微量的病毒核酸，至少肝内仍然残存病毒,仍导致肝脏炎症。本研究logistic回归分析显示NA治疗至1年时的HBV DNA对数值是其高危因素，说明HBV DNA下降缓慢或不彻底,是ALT升高的重要危险因素，提示在选择初治药物时,应该选用高效药物,以使HBV DNA快速阴转(最好在1年内)。此外,基线HBV DNA并未成为ALT异常的高危因素，可能与本研究仅纳入实现了病毒学应答者,基线HBV DNA的影响已经很小了,也可能被基线存在肝硬化这一因素淡化了(存在基线肝硬化者血清HBV DNA水平更低)。②有HBV之外的途径导致ALT升高,如肝硬化,代谢因素等。

3.2 基线肝硬化

一般认为,慢性HBV感染者ALT升高与肝脏炎症活动有关[3],但即使是正常的ALT水平(0.5～1 ULN),对于> 40岁的男性而言,也可能有明显的炎症坏死和纤维化[14],因此指南将这些人群的抗病毒指征放宽[2]。如果患者抗病毒治疗时患者即已进展至肝硬化，不仅HBV的抑制率偏低,生化学应答率也较低。尽管有研究显示抗病毒治疗长期抑制HBV DNA至不可测后,肝脏纤维化可以逆转[15-16],但肝硬化一旦发生,多数患者肝脏炎症和纤维化将继续进展，单纯的抗病毒治疗难以阻止肝脏纤维化或炎症进展。本研究结果提示,基线肝硬化是DNA阴转后ALT持续异常的独立危险因素(OR = 2.472),说明这些患者ALT升高,肝硬化是最重要的原因之一。但也有研究[17-20]显示ALT异常与肝脏纤维化无良好的相关性。因此,在HBV DNA持续被抑制的情况下,是否肝脏的持续炎症或纤维化导致ALT仍然异常，尚需要进一步深入研究。

3.3 体质指数(BMI)

BMI是常用的反应代谢状态的简单而实用的指标之一[10]。有研究证实肝细胞的脂肪含量随BMI升高而升高[21],而BMI是CHB患者的肝脏炎症坏死和纤维化的预测因子[17, 22]。随着BMI的升高,肝内脂肪变性和炎症、纤维化加重,ALT异常也更加容易理解。但是也有研究[23]认为CHB患者的肝脏炎症,主要由HBV感染所致的肝脏损伤有关,而与BMI、胰岛素抵抗等代谢综合征无关。但无论如何，在抗病毒控制HBV DNA的前提下,同时进行饮食控制和适当锻炼,减少肝脏脂肪沉积,同时借助适当的脂肪肝治疗药物，可能获得更好的生化学应答和长期预后。

3.4 治疗应答

ALT持续异常,提示肝脏有持续损伤,即使处于正常范围高值的ALT，也意味着更高的长期肝硬化并发症甚至肝癌的风险[8-9]。由于本研究观察期尚短，未能观察到这些患者的长期预后，那么ALT持续异常对短期治疗应答是否有影响？本研究的随访期内,患者病毒学突破率、优化治疗率和发生肝癌的比例与ALT复常组均无显著差异,说明这些患者ALT持续异常对病毒学应答的影响不

明显,且短时间内,不导致更高的肝癌风险,但长期风险尚不能确定。而 ALT 异常组中 HBeAg 转换率(58.1% vs. 39.2%,P = 0.016),高于 ALT 复常组,则可能由于前者处于更活跃的免疫清除期,HBeAg 转换率相应较高[2]。由于 ALT 居高不下是 CHB严重不良预后的重要危险因素[24],因此近期发布的《肝脏炎症及其防治专家共识》[25]指出:抗病毒治疗不能替代抗炎治疗,对于 NA 正规治疗后 ALT 仍持久波动或复升者,应考虑抗炎保肝治疗。

为避免 ALT 的生理性或其他可能的病理性升高,本研究在入选病例时排除其他常见可能引起 ALT 升高的疾病(如合并肌炎或心脏疾疾病),以及在研究期间大量饮酒、剧烈运动、服用其他药物者,且除 NA 外,在 HBV DNA 阴转后,不得服用护肝、降酶药物,同时为避免 ALT 的偶尔波动,定义在 HBV DNA 阴转(<20 U/mL)后,每 1~3 月复查肝功能的情况下,需连续两次及以上 ALT>1 ULN(男:40 U/L,女:35 U/L)才被认为是 ALT 异常。

3.5　本研究仍存在一些不足

本研究由于大量患者缺失血脂、血糖等代谢相关的数据,因此没有联合这些代谢指标进行分析,仅有 BMI 一项反应代谢的指标。此外,关于基线肝硬化的诊断,以及 ALT 异常患者是否有更严重的纤维化或炎症坏死时,本研究缺乏肝脏病理的支持,本研究将在代谢相关指标以及肝脏病理、局部免疫和炎症相关因子方面做进一步探讨。但作为一个初步的临床研究,本研究筛查出了 NA 治疗者实现 HBV DNA 阴转后 ALT 仍然异常的原因,为下一步的研究提供了很好的思路和方向。

总之,在接受 NA 治疗后实现完全病毒学应答的慢性乙肝患者中,ALT 仍然异常者往往存在肝硬化基础,且体质指数、治疗 1 年时 HBV DNA 水平也更高。因此,在慢性 HBV 感染者的长期抗病毒治疗中,应尽量选择高效快速抑制 HBV 的药物,尽快实现 HBV DNA 阴转,同时要注意控制体重,避免超重,也应该考虑是否加用抗纤维化或抗炎治疗。

参考文献

[1] 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.

[2] 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]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(01): 1-15.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Infectious Diseases of Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B:2010 version [J]. Chin Prev Med, 2011, 12(1): 1-15.

[3] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update [J]. Hepatology International, 2012, 6(3): 531-561.

[4] Dienstag J. Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49(5): S112-S121.

[5] Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues[J]. Hepatol Int, 2008, 2(2): 163-178.

[6] Shouval D, Akarca US, Hatzis G, et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027)[J]. J Hepatol, 2006, 44(2): S21-S22.

[7] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years [J]. Gastroenterology, 2006, 131(6): 1743-1751.

[8] Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications [J]. Gut, 2005, 54 (11): 1610-1614.

[9] Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values[J]. J Med Virol, 2010, 82(4): 539-545.

[10] Zhang H, Jiang YF, He SM, et al. Etiology and prevalence of abnormal serum alanine aminotransferase levels in a general population in Northeast China [J]. Chin Med J, 2011, 124(17): 2661-2668.

[11] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, et al. Performance of version 2.0 of the Cobas AmpliPrep/

Cobas Taqman real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(10): 3641-3647.

[12] Jamali R, Khonsari M, Merat S, et al. Persistent alanine aminotransferase elevation among the general Iranian population: prevalence and causes[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(18): 2867-2871.

[13] Gu XB, Yang XJ, Wang D, et al. Relationship between serum HBV DNA level and HBV-specific, nonspecific cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in patients with chronic hepatitis B [J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(18): 2129-2132.

[14] Lai M, Hyatt BJ, NAser I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection[J]. J Hepatol, 2007, 47(6): 760-767.

[15] Yuen MF, Chow DH, Tsui K, et al. Liver histology of Asian patients with chronic hepatitis B on prolonged lamivudine therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(7): 841-849.

[16] Chang TT, Lai CL, Kew YS, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2010, 51(2): 422-430.

[17] Hui AY, Chan HL, Wong VW, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model [J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(3): 616-623.

[18] Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT [J]. Gastroenterology, 2008, 134(5): 1376-1384.

[19] Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver disease[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(11): 2537-2545.

[20] Seto WK, Lai CL, Ip PPC, et al. A large population histology study showing the lack of association between alt elevation and significant fibrosis in chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e32622.

[21] Goodman ZD. The impact of obesity on liver histology [J]. Clin Liver Dis, 2014, 18(1): 33-40.

[22] Lee IC, Huang YH, Chan CC, et al. Impact of body mass index and viral load on liver histology in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B [J]. Clin Nutr, 2011, 30(5): 647-652.

[23] Park SH, Kim DJ, Lee HY. Insulin resistance is not associated with histologic severity in nondiabetic, noncirrhotic patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(5): 1135-1139.

[24] Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(4): 628-638.

[25] 中华医学会肝病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(2): 152-162.
Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Expert Committee for Prevention and Management of Liver Inflammation. Prevention and management of liver inflammation: an expert consensus in China[J]. Chin J Pract Intern Med, 2014, 34(2): 152-162.

(编辑 刘清海)