

· 肝纤维化及肝硬化 ·

DOI: 10.12449/JCH240912

年龄≤30岁转氨酶正常的慢性乙型肝炎肝纤维化患者 无创诊断模型的建立

唐情容¹, 赖长祥², 王 方², 卢 瑾¹, 徐春华¹, 李向军¹, 徐逸洲¹

1 长沙市第一医院感染科, 长沙 410000

2 深圳市第三人民医院肝病二科, 广东 深圳 518112

通信作者: 王方, 807874297@qq.com (ORCID: 0009-0003-0092-3403); 卢瑾, 2276984@qq.com (ORCID: 0000-0003-0035-1890)

摘要: **目的** 从慢性乙型肝炎(CHB)患者的临床、生化及影像学等常用无创性指标中筛选出特定指标,构建年龄≤30岁、ALT水平正常CHB患者肝纤维程度无创性诊断模型,在一定程度上避免该类患者行有创的肝穿刺活检,从而指导其抗病毒治疗时机。**方法** 收集2019年1月—2022年1月在深圳市第三人民医院及长沙市第一医院行肝穿刺活检的年龄≤30岁ALT正常的CHB患者251例,其中模型组175例,验证组76例,根据临床经验及相关文献筛选出临床常用指标,计量资料组间比较采用成组 t 检验或两独立样本Mann-Whitney U 秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。经Spearman等级相关逐一分析各指标与肝纤维化之间的关联性,筛选出有关联的指标($P<0.01, r>0.200$),采用Logistic回归创建无创诊断模型,使用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价其能力并进行验证,将该模型与目前广泛使用的模型APRI及FIB-4进行比较。病理结果一致性采用诊断试验的Kappa一致性检验。**结果** 筛选17项临床常用指标,其中9项指标[ALT、AST、GGT、铁蛋白(FERR)、血小板计数(PLT)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢP)、Ⅳ胶原(CIV)、HBV DNA以及脾厚]与肝纤维化有关联($P<0.01, r>0.232$),根据以上指标建立预测模型为: $P=1/(1+e^{-\gamma})$, $\gamma=-1.902+0.106\times\text{AST}-0.011\times\text{PLT}-0.265\times\text{HBV DNA}+0.059\times\text{PⅢP}$ (P 为预测患者肝纤维化 $\geq\text{S2}$ 的概率值, γ 为预测指数),单项指标与模型比较提示该模型曲线下面积最大为0.852,其敏感度为92.7%,特异度为76.9%;以76例患者进行验证,准确度为77.6%。该模型与模型APRI及FIB-4进行比较,显示该模型有较好的准确性。**结论** 本研究创建的无创诊断模型相较于国际上常用模型APRI及FIB-4能更准确地判断该类患者肝纤维化程度,在一定程度上可替代肝组织活检,并指导其抗病毒治疗时机。

关键词: 年龄组; 乙型肝炎, 慢性; 转氨酶类; 诊断**基金项目:** 深圳市重点学科建设项目(SZ XK076)

Establishment of a noninvasive diagnostic model for chronic hepatitis B liver fibrosis patients with normal aminotransferases aged ≤30 years

TANG Qingrong¹, LAI Changxiang², WANG Fang², LU Jin¹, XU Chunhua¹, LI Xiangjun¹, XU Yizhou¹. (1. Department of Infectious Diseases, The First Hospital of Changsha, Changsha 410000, China; 2. Second Department of Liver Diseases, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518112, China)

Corresponding authors: WANG Fang, 807874297@qq.com (ORCID: 0009-0003-0092-3403); LU Jin, 2276984@qq.com (ORCID: 0000-0003-0035-1890)

Abstract: Objective To establish a noninvasive diagnostic model for liver fibrosis in chronic hepatitis B (CHB) patients with normal alanine aminotransferase (ALT) and an age of ≤30 years by selecting specific indicators from the commonly used noninvasive indicators such as clinical, biochemical, and imaging indicators, to avoid invasive liver biopsy in such patients to some extent, and to guide the timing of antiviral therapy. **Methods** A total of 251 CHB patients with normal ALT and an age of ≤30 years who underwent liver biopsy in Shenzhen Third People's Hospital and The First Hospital of Changsha from January 2019 to

January 2022 were enrolled, with 175 patients in the model group and 76 patients in the validation group, and commonly used clinical indicators were obtained based on clinical experience and related articles. The two-independent-samples *t* test or the two-independent-samples Mann-Whitney *U* rank sum test was used for comparison of continuous data between groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. A Spearman rank correlation analysis was used to investigate the correlation between each indicator and liver fibrosis and identify the indicators with correlation ($P < 0.01$, $r > 0.200$); a Logistic regression analysis was used to establish a noninvasive diagnostic model, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate its performance and perform validation of the model; this model was then compared with the widely used models of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4). The Kappa consistency test was used to investigate the consistency of pathological results. **Results** A total of 17 commonly used clinical indicators were obtained, among which 9 indicators (ALT, aspartate aminotransferase [AST], gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], ferritin [FERR], platelet count [PLT], procollagen type III amino-terminal peptide [PⅢP], collagen IV [CIV], HBV DNA, and spleen thickness) were correlated with liver fibrosis ($P < 0.01$, $r > 0.232$). Based on the above indicators, the predictive model was established as $P = 1/(1 + e^{-\gamma})$, $\gamma = -1.902 + 0.106 \times \text{AST} - 0.011 \times \text{PLT} - 0.265 \times \text{HBV DNA} + 0.059 \times \text{PⅢP}$, in which *P* was the probability for predicting $\geq \text{S2}$ liver fibrosis and γ was the predictive index. The comparison between each indicator and the model showed that the model had the largest area under the ROC curve of 0.852, with a sensitivity of 92.7% and a specificity of 76.9%. The model was validated in 76 patients and showed an accuracy of 77.600%. The model was compared with APRI and FIB-4, and the results showed that the model has good accuracy. **Conclusion** Compared with the models of APRI and FIB-4 commonly used in the world, this model can more accurately judge the degree of liver fibrosis in such patients, thereby replacing liver biopsy to some extent and guiding the timing of antiviral therapy.

Key words: Age Groups; Hepatitis B, Chronic; Transaminases; Diagnosis

Research funding: Key Discipline Construction Project of Shenzhen (SZXK076)

《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[1]指出对于ALT≤正常值上限(ULN)慢性乙型肝炎(CHB)患者,存在以下几点:(1)乙型肝炎肝硬化或肝癌家族史;(2)年龄>30岁;(3)有创指标或肝组织学检查,提示肝脏炎症(G2≥2)或纤维化(F≥2);(4)有HBV相关肝外表现为抗病毒治疗适应证。但如排除(1)(2)(4)因素,肝穿刺病理学活检仍是诊断肝纤维化的“金标准”,然而在临床实践中存在着诸多局限性。因此,越来越多的无创性诊断模型得到了临床上的广泛关注,笔者团队先前研究已报道了针对ALT<2×ULN CHB患者的无创诊断模型(DMFibroS),但针对年龄≤30岁、ALT≤ULN患者的无创诊断模型目前仍未见报道。因此,本研究通过多元Logistic回归分析筛选出与肝纤维化程度相关的临床常用指标,建立判断肝纤维化程度≥S2的数学预测模型,并对该模型进行验证及比较分析。

1 资料与方法

1.1 入选对象 收集2019年1月—2022年1月深圳市第三人民医院及长沙市第一医院已行肝组织活检术的CHB患者共2 580例,最终通过纳入及排除标准共筛选出251例。

1.2 纳入标准 (1)CHB患者的临床诊断符合《慢性乙

型肝炎防治指南(2022年版)》^[1]对CHB的诊断标准,HBsAg阳性≥6个月。病理诊断符合2022年中华医学会病毒性肝炎防治方案组织病理学诊断标准^[1];(2)血清ALT≤ULN;(3)HBV DNA阳性;(4)肝活检前未治疗,1年内连续随访3次以上,每次至少间隔3个月(最近1次ALT检测在肝活检前的1周内);(5)年龄≤30岁并有完整病史资料的CHB患者。

1.3 排除标准 (1)ALT≥40 U/L;(2)HBV DNA不可检测;(3)合并HCV、HDV及HEV及HIV等其他病毒感染;(4)合并其他肝病如酒精性肝病、遗传代谢性肝病、自身免疫性肝病、胆汁淤积性肝病等以及晚期肝硬化有失代偿表现与合并肝脏肿瘤者;(5)合并风湿性疾病、系统性红斑狼疮(SLE)、糖尿病、慢性阻塞性肺病、肾衰竭以及肿瘤性疾病等;(6)1周内进行过输血或应用血制品、血液透析、腹膜透析以及服用过影响凝血机制的药物等均不考虑。

1.4 血清学检查 所有患者血清标本均在进行肝组织活检当天或前一天采集和记录,抽取患者空腹肘静脉血。检测17项指标,包括GGT、血清透明质酸(HA)、血小板(PLT)、HBV DNA、脾厚、碱性磷酸酶(ALP)、Ⅳ型胶原(CIV)、门静脉内径(PV)、白细胞(WBC)、Ⅲ型前胶原氨基端肽(PⅢP)、AST、DBil、TBil、层粘连蛋白(LN)、

ALT、铁蛋白(FERR)、总胆汁酸(TBA)。其中生化指标采用美国 Beckman 全自动生化分析仪,HBV DNA 定量测定采用深圳市匹基生物有限公司提供的荧光定量 PCR 检测试验,检测的敏感度为 20 IU/mL。

1.5 超声学检查 检查肝脏、脾脏、胆囊。搜集肝脏彩超中测量肝包膜厚度、肝右叶最大斜径和前后径、肝左下叶角度、肝左叶上下径和前后径、门静脉内径(portal vein,PV)(主干、左支矢状部)、肝静脉内径(左中右)、胆囊壁厚度、脾脏大小(长径、厚径)、脾门静脉内径的数据。

1.6 肝组织学检查 入选患者肝穿前 1~2 周检查血常规、凝血功能及血型,评估其一般情况,排除有肝穿禁忌者。经患者的知情同意后,在 B 超引导下用穿刺活检枪进行肝穿刺,要求穿出的肝组织 1.0~2.2 cm,包含 6 个以上完整汇管区。穿出的肝组织立即用 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,连续切片,常规 HE 及嗜银染色,由两位资深病理医师进行独立阅片,如果得出的结论不同时,2 位医生将共同再次阅片,经讨论得出一致的结论,或由第 3 位病理科医生作出最终判断。按照《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[1]标准将肝纤维化程度分为 S0~S4 期(表 1)。

表 1 中国慢性肝炎分级分期系统

Table 1 Staging standard of liver fibrosis in chronic hepatitis

纤维化分期(S)	描述
S0	无
S1	汇管区纤维化扩大
S2	汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,但小叶结构保留
S3	纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化
S4	早期肝硬化

1.7 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示,组间比较采用成组 t 检验或两独立样本 Mann-Whitney U 秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。使用多因素 Logistic 回归建立模型。通过 Spearman 等级相关筛选预测指标($P<0.01$),以受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价模型的诊断预测能力,病理结果一致性采用诊断试验的 Kappa 一致性检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征 251 例患者分为模型组 175 例与验证组 76 例,基线特征见表 2。两组性别、年龄、肝纤维化分期差异均无统计学意义(P 值均 >0.05),两组基线均衡。

表 2 251 例患者的一般资料

Table 2 General information of 251 patients

基本资料	模型组 ($n=175$)	验证组 ($n=76$)	统计值	P 值
性别(例)			$\chi^2=1.769$	0.208
男	111	41		
女	64	35		
HBeAg 状态(例)			$\chi^2=0.449$	0.653
阳性	86	35		
阴性	89	41		
HBV DNA(例)			$Z=0.440$	0.660
$\geq 6.5 \log_{10}$ IU/mL	67	26		
$5.7\sim 6.5 \log_{10}$ IU/mL	5	3		
$\leq 5.7 \log_{10}$ IU/mL	103	47		
肝组织纤维化分期(例)			$Z=0.448$	0.654
$\leq S0\sim S1$	111	51		
S2	47	21		
S3	12	3		
S4	5	1		

注:S0~S1 为无肝纤维化组; $\geq S2$ (S2、S3、S4)为肝纤维化组。

2.2 诊断肝纤维化相关指标筛选 根据临床经验并参考以下 6 个肝纤维化评分模型,包括模型 APRI、FIB-4、PAPAS 模型、APAG、S 指数及 FibroIndex 模型^[2-3],选择 17 项指标(表 3),通过 Spearman 等级相关分析以 $P<0.05$ 、 $r>0.232$ 作为筛选标准,按相关性强度由高到低排列确定 9 项指标(PLT、AST、C IV、P III P、GGT、FERR、ALT、HBV DNA、脾厚)作为建立模型的基本指标。

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果 将患者肝纤维化程度分组($\leq S1$ 、 $\geq S2$ 两组)为因变量,以各项有一定相关性

表 3 单项参数与肝纤维化的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between single parameter and hepatic fibrosis

指标	P 值	r 值
PLT	<0.001	-0.485
AST	<0.001	0.399
C IV	0.001	0.363
P III P	0.001	0.315
GGT	0.009	0.297
FERR	0.002	0.272
ALT	<0.001	0.268
HBV DNA	<0.001	-0.255
脾厚	<0.001	0.232
PV	0.001	0.184
TBil	0.574	0.043
Alb	0.821	0.018
ALP	0.312	0.077
TBA	0.161	0.106
WBC	0.235	-0.090
HV	0.525	0.050
LN	0.226	0.066

指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,构建肝纤维化程度 $\geq S2$ 的数学预测模型: $P=1/(1+e^{-\gamma})$, $\gamma=-1.902+0.106\times AST-0.011\times PLT-0.265\times HBV\ DNA+0.059\times P\ III\ P$ (P 为预测患者肝纤维化 $\geq S2$ 的概率值, γ 为预测指数)(表4)。

2.4 单项指标与模型诊断肝纤维化能力 9项指标单独诊断肝纤维化 $\geq S2$ 的能力 ROC 曲线下面积(AUC)范围在 0.400~0.739,AUC 均 <0.800 ,诊断肝纤维化的能力并不高,而模型组的 AUC 为 0.852,其敏感度 92.7%,特异度为 76.9%,其最佳诊断值为 0.151(表5、图1)。

2.5 该模型诊断能力的验证 76例年龄 ≤ 30 岁、ALT $<ULN$ 的 CHB 患者以该模型进行验证。51例 $S\leq 1$ 的评分为 0.002~0.505,其中 39例分值均 <0.151 ,准确度达 76.470%;25例 $S\geq 2$ 的评分为 0.006~0.999,其中 ≥ 0.151 的为 20例(80.0%)(表6)。经验证准确度为 77.6%(59/76),敏感度为 76.5%、特异度为 80.0%。经一致性检验,该模型与病理金标准 Kappa 值为 0.573, $P<0.010$,即该模型与病理结果具有较好的一致性。

2.6 本模型与模型 APRI 及 FIB-4 比较 数据显示模型 APRI 的分值基本均 <1 ,只有 1例其分值为 11.864,FIB-4 值基本均 <1.45 ,其中 $S\geq 2$ 只有 4例 >1.45 ,该结果显示

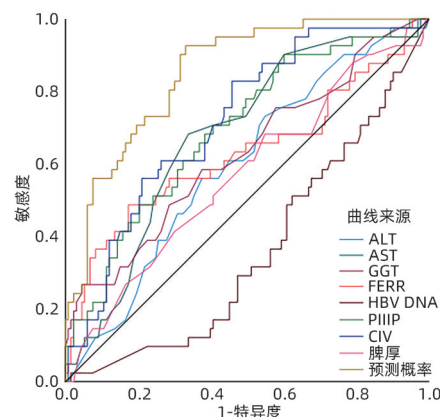


图1 单项参数及模型 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve of single parameter and model

APRI 及 FIB-4 对于年龄 ≤ 30 岁、ALT $<ULN$ 的 CHB 患者无明显诊断价值(表6)。

3 讨论

CHB 是影响人类健康的一大问题,经统计全世界约有 20 亿人感染 HBV,其中超过 4 000 万人为慢性携带者^[4-5],其发病率与死亡率均较高。我国慢性 HBV 感染者达 9 300 万,其中 CHB 患者约有 2 800 万例,是感染率

表4 实验室指标诊断肝纤维化程度 $\geq S2$ 的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of laboratory indexes in diagnosis of liver fibrosis degree $\geq S2$

实验室指标	B 值	SE	Wald 值	df	P 值	OR	95%CI
ALT(U/L)	-0.041	0.034	1.474	1	0.225	0.960	0.898 ~ 1.026
AST(U/L)	0.106	0.049	4.787	1	0.002	1.112	1.011 ~ 1.223
GGT(U/L)	0.022	0.014	2.601	1	0.107	1.022	0.995 ~ 1.050
FERR(ng/mL)	0.002	0.001	3.797	1	0.051	1.002	1.000 ~ 1.004
PLT($\times 10^9/L$)	-0.011	0.005	5.211	1	0.001	0.989	0.979 ~ 0.998
HBV DNA($\log_{10}$ IU/mL)	-0.265	0.085	9.593	1	0.002	0.767	0.649 ~ 0.907
P III P(ng/mL)	0.059	0.026	4.979	1	0.001	1.060	1.007 ~ 1.117
CIV(ng/mL)	0.013	0.018	0.500	1	0.479	1.013	0.978 ~ 1.049
脾厚(mm)	0.006	0.045	0.020	1	0.887	1.006	0.922 ~ 1.098
常量	-1.902	2.231	0.727	1	0.394	0.149	

表5 9项指标单项参数及模型预测低 ALT 水平 CHB 肝纤维化的 AUC

Table 5 9 indicators, single parameter and model to predict AUC of liver fibrosis in chronic hepatitis B with low ALT

实验室指标	AUC	95%CI	最佳诊断值	敏感度(%)	特异度(%)
CIV(ng/mL)	0.739	0.635 ~ 0.804	16.030	82.9	45.9
P III P(ng/mL)	0.717	0.627 ~ 0.797	23.440	70.7	40.6
AST(U/L)	0.712	0.593 ~ 0.791	22.500	68.3	33.8
GGT(U/L)	0.680	0.539 ~ 0.762	44.500	56.8	14.5
FERR(ng/mL)	0.680	0.540 ~ 0.760	288.500	48.8	17.3
ALT(U/L)	0.598	0.502 ~ 0.693	26.500	56.1	37.6
脾厚(mm)	0.568	0.466 ~ 0.670	30.500	68.3	54.9
HBV DNA($\log_{10}$ IU/mL)	0.460	0.311 ~ 0.489	5.805	37.1	40.5
PLT($\times 10^9/L$)	0.400	0.922 ~ 1.098	225.000	26.8	60.2
模型	0.852	0.792 ~ 0.912	0.151	92.7	33.1

表6 76例验证组模型(A)与APRI(B)及FIB-4(C)的比较

Table 6 Comparison of Model (A) with APRI(B) and FIB-4(C) in 76 validation groups

肝纤维化分级	例数	A 诊断例数	准确度(%)	B 诊断例数	准确度(%)	C 诊断例数	准确度(%)
≤S1	51	39	76.470	51	100.000	51	100.000
≥S2	25	20	80.000	1	4.000	4	16.000
总计	76	59	77.630	51	68.420	55	72.300

最高的国家之一^[6-7]。肝纤维化是各种慢性肝病进展的必经阶段^[8-9],由于CHB感染症状较为隐匿,常常较易转变成慢性携带者,最终进展成肝纤维化、肝硬化、肝衰竭甚至肝癌等病变,这无疑使其病死率增加。因此,临床如及时发现肝纤维化并积极有效干预,肝纤维化可逐渐减轻甚至逆转。因此,早发现、精确评估、早治疗成为减少此类患者并发症发生的关键。

《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[1]中指出,对于HBV DNA阳性,ALT≤ULN,有乙型肝炎肝硬化或HCC家族史,年龄>30岁,无创指标或肝组织学显示肝脏存在明显炎症(G≥2)或肝纤维化≥S2期及HBV相关肝外表现时应给予积极的抗病毒治疗。但是部分年龄≤30岁、ALT正常的慢性HBV感染者肝组织病理学结果仍存在一定肝纤维化,刘燕娜等^[10]表示对于ALT正常但已发生HBeAg阴转的慢性HBV感染者,即使年龄≤30岁,也应积极启动抗病毒治疗,以防其进一步发展为肝硬化。目前肝活检仍然是反映该类特定患者肝纤维化程度改变的“金标准”,对其指导抗病毒治疗具有重要意义^[11-12],但由于其侵袭性和有发生各种并发症可能,限制了其应用,这使得临床寻求肝纤维化无创检测成为研究热点^[13-15]。

无创性诊断模型越来越受到临床重视,目前针对年龄>30岁的CHB肝纤维化无创诊断模型研究较多,相关模型如APRI及FIB-4已在临床上广泛使用^[1]。而针对年龄≤30岁CHB肝纤维化无创诊断模型的研究十分少见,目前暂未见相关文献发表,因此本研究通过对临床上常用的与肝纤维化相关的17项指标进行初筛,最终建立预测年龄≤30岁、ALT<ULN的CHB患者无创诊断模型为: $P=1/(1+e^{-\gamma})$, $\gamma=-1.902+0.106\times\text{AST}-0.011\times\text{PLT}-0.265\times\text{HBV DNA}+0.059\times\text{PⅢP}$ 。本研究模型纳入的4项指标是临床上众多模型常用的指标,如AST是常见的肝功能指标,其升高可以反映肝脏存在炎症反应,本研究显示肝纤维化程度与AST呈正相关,既往研究均已明确PLT低水平与肝纤维化进展相关,PLT是预测肝纤维化的独立因素^[16],目前普遍使用的APRI和FIB-4均包含PLT^[2],其原因可能为HBV可影响机体的骨髓造血功能和免疫功能,导致PLT下降;同时慢性肝炎导致充血性脾大及外周血中一种或多种血细胞减少,即影响PLT生成素的生成^[17],该研究显示 $\text{PLT}<225.000\times10^9/\text{L}$ 可预测

是否存在早期肝纤维化,但其单项预测能力敏感度及特异度均不高。HBV DNA水平是反应HBV复制活动的标志,血清HBV复制状态与肝组织纤维化的研究一直受到学者的关注,越来越多的研究显示HBV DNA的水平与肝纤维化程度有关联,有研究^[18-19]认为高水平HBV DNA患者的肝组织损伤明显高于低于HBV DNA检测下线的患者,也有相关研究^[20]认为肝功能正常的CHB中HBV DNA水平与肝脏的炎症和纤维化水平无相关性,本研究发现 $\text{HBV DNA}>5.805\lg\text{ IU/mL}$,肝组织纤维化程度越轻,当肝纤维化程度相对较轻,提示可能处于免疫耐受期的CHB患者暂不需要抗病毒治疗,但其只为单项指标,联合指标可更好预测是否需抗病毒治疗。有研究^[21]表明,早期的肝纤维化可逆转,在肝纤维化四项指标中,血清PⅢP水平主要反映肝纤维合成状态和炎症活动性,早期显著升高,本研究显示PⅢP回归系数为正值,表明其与肝纤维化程度呈正相关。

9项指标单独预测年龄≤30岁、ALT正常的CHB肝纤维化能力并不高,该研究显示该模型AUC较大,为0.852,其敏感度为92.7%,特异度为76.9%,具备较强的诊断肝纤维化的能力。选择76例完整血清病理资料的年龄≤30岁、ALT<ULN CHB患者对该模型进行验证,其准确度为77.6%(59/76),敏感度为76.5%、特异度为80.0%,与建模组相近,换言之,该模型可避免77.6%的该类特定患者进行创伤性肝组织活检,对临床判断此类特定CHB患者的肝纤维化程度以及指导其抗病毒治疗时机具有十分重要的意义。虽然模型的准确度、敏感度及特异度均较高,但是仍存在一定的假阳性及假阴性,这是所有模型无法避免的,当临床上通过模型预测的结果与临床不太相符时,应该高度重视,必要时需进一步完善相关检查来排除假阳性或者假阴性的结果。

但本研究仍具有一定的局限性,为两个中心及回顾性研究,同时未针对HBeAg阳性或阴性的HBV感染者做进一步分析,下一步应在区分HBeAg阳性或阴性情况下行多中心大样本前瞻性研究,进而提高该类特定患者的无创模型的诊断能力,更好地指导临床。

伦理学声明: 本研究方案于2021年7月13日经由深圳市第三人民医院伦理委员会审批,为快速审查,豁免知情同意。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王方、卢瑾负责课题设计;唐情容负责资料分析、写作思路及撰写论文;徐春华、李向军参与修改论文;赖长祥、徐逸洲负责收集及分析数据。

参考文献:

- [1] Hepatology Branch of Chinese Medical Association, Infectious Diseases Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. Chin J Infect Dis, 2023, 41(1): 3-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn311365-20230220-00050.
- [2] SONNEVELD MJ, BROUWER WP, CHAN HL, et al. Optimisation of the use of APRI and FIB-4 to rule out cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: Results from the SONIC-B study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(7): 538-544. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30087-1.
- [3] ZHOU XL, WANG YB, LU W, et al. Value of five noninvasive serum models in the diagnosis of chronic hepatitis B liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(7): 1567-1571. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.018.
- [4] FATTovich G, BORTOLOTTI F, DONATO F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors[J]. J Hepatol, 2008, 48(2): 335-352. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.11.011.
- [5] WU XJ, WANG Y, CHEN J, et al. Baseline predictors of virological response for chronic hepatitis B patients[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(34): 4311-4315. DOI: 10.3748/wjg.15.4311.
- [6] CAO W, CHEN HD, YU YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [7] LIU J, ZHANG SK, WANG QM, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in 2 million men aged 21-49 years in rural China: A population-based, cross-sectional study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(1): 80-86. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00218-2.
- [8] LUO X, QU Y, CAI XB, et al. Effects of antiviral therapy on the reversal of liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(11): 2596-2598. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.11.032.
- [9] MIAO L, JIA CH, CHEN HD, et al. Study on the factors influencing the reversal of liver fibrosis after the treatment of chronic hepatitis B with Entecavir received virological response[J]. Clin J Med Offic, 2024, 52(2): 176-179. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.02.17.
- [10] LIU YN, LI MW, WANG LJ, et al. HBeAg-negative chronic HBV-infected individuals with normal alanine aminotransferase and an age of ≤30 years should be taken seriously when expanding anti-HBV treatment for chronic hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(7): 1477-1481. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.006.
- [11] JURY TE. Easl international consensus conference on hepatitis B [J]. J Hepatol, 2003, 39(S1): 3-25.
- [12] LOK A. Chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2001, 34(6): 1225-1241. DOI: 10.1053/jhep.2001.29401.
- [13] NONG CL, LONG TH, GUO Q. Characteristics of liver histology and the correlated index in patients with chronic hepatitis B and normal ALT levels[J]. J Pract Med, 2012, 28(9): 1447-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2012.09.020.
- [14] YANG Q, LIU HE, YOU J, et al. Noninvasive diagnostic models for chronic hepatitis B liver fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(10): 2420-2424. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.10.034.
- [15] WEN Y, QU ZY, LU JN, et al. Value of liver-muscle signal intensity and serum markers in diagnosis of chronic hepatitis B liver fibrosis [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(3): 573-579. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.03.014.
- [16] LEE MH, CHEONG JY, UM SH, et al. Comparison of surrogate serum markers and transient elastography (fibroscan) for assessing cirrhosis in patients with chronic viral hepatitis[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(12): 3552-3560. DOI: 10.1007/s10620-010-1219-0.
- [17] ADINOLFI LE, GIORDANO MG, ANDREANA A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis[J]. Br J Haematol, 2001, 113(3): 590-595. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02824.x.
- [18] CHEN YC, HSU CW, JENG WJ, et al. Advanced liver fibrosis is associated with necroinflammatory grade but not hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(12): 4492-4500. DOI: 10.1007/s10620-020-06761-x.
- [19] DENG Y, ZHANG S, JI D. Research progress on low-level viremia in chronic hepatitis B[J]. Infect Dis Inf, 2021, 34(4): 342-346. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.04.014.
- [20] LI YD, FAN RS. Analysis of indications for antiviral therapy in chronic HBV patients with persistent normal level of alanine aminotransferase[J/CD]. Electron J Emerg Infect Dis, 2023, 8(1): 44-47. DOI: 10.19871/j.cnki.xfcrbz.2023.01.009.
- [21] ZHENG M, CAI WM, WENG HL, et al. ROC curve in evaluation of serum fibrosis index for diagnosing hepatic fibrosis[J]. Chin J Infect Dis, 2002, 20(4): 225-228. DOI: 10.3760/j.issn.1000-6680.2002.04.009.

收稿日期: 2024-01-29; 录用日期: 2024-03-18

本文编辑: 王亚南

引证本文: TANG QR, LAI CX, WANG F, et al. Establishment of a noninvasive diagnostic model for chronic hepatitis B liver fibrosis patients with normal aminotransferases aged ≤30 years[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1790-1795.

唐情容, 赖长祥, 王方, 等. 年龄≤30岁转氨酶正常的慢性乙型肝炎肝纤维化患者无创诊断模型的建立[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1790-1795.