

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.02.022

无创方法诊断 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者肝内炎症反应程度

叶雅妹,周丽娜,杨文彦,孙芳,林勇,林春,潘晨[△]
福建医科大学孟超肝胆医院代谢性肝病科,福建福州 350000

摘要:目的 建立由简单常规实验数据组成的模型,以预测 HBeAg 阳性且丙氨酸氨基转移酶(ALT)≤2 倍正常上限的慢性乙型肝炎(CHB)患者的肝脏炎症反应程度。方法 选取 2019 年 4 月 1 日至 2021 年 5 月 8 日 151 例 HBeAg 阳性且 ALT≤2 倍正常上限的 CHB 患者作为研究对象,根据肝脏病理检查结果分为轻度炎症反应[肝组织炎症分级(G)G0~1]组和中度炎症反应(G≥2)组,采用多因素 Logistic 回归分析 CHB 患者发生中度炎症反应的独立危险因素并建立诊断模型。结果 53.0%(80/151 例)的研究对象出现 G≥2。G≥2 组 ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平均明显高于 G0~1 组,胆碱酯酶(ChE)、前蛋白比(PA)、HBsAg 均明显低于 G0~1 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ALT、AST 与 G 分级均呈弱正相关($r=0.212, 0.303, P<0.05$),ChE、PA、HBsAg 与 G 分级均呈弱负相关($r=-0.371, -0.330, -0.173, P<0.05$)。高水平 AST、低水平 PA、低水平 logChE 为 CHB 患者发生中度炎症反应的独立危险因素($P<0.05$)。模型 CPA 对预测发生 G≥2 的受试者工作特征曲线下面积为 0.842(95%CI:0.741~0.935)。当 CPA≤0.3,其排除 G≥2 的阴性预测值为 84.21%;当 CPA≥0.6 时,CPA 诊断发生 G≥2 的阳性预测值为 84.00%。结论 AST、PA 和 logChE 与 HBsAg 阳性且 ALT≤2 倍正常上限的 CHB 患者的肝内炎症反应程度相关。CPA 对发生 G≥2 具有较好的诊断效能,且该模型涉及的指标简单易得,适合临床推广使用。

关键词:慢性乙型肝炎; 乙型肝炎 e 抗原; 肝穿刺; 炎症反应; 无创模型

中图法分类号:R512.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)02-0237-06

Diagnostic Value of Noninvasive method to Predict Liver Inflammation in HBeAg-Positive Hepatitis B Patients

YE Yamei, ZHOU Lina, YANG Wenyan, SUN Fang, LIN Yong, LIN Chun, PAN Chen[△]
Department of Metabolic Hepatology, Mengchao Hepatobiliary Hospital, Fujian Medical
University, Fuzhou, Fujian 350000, China

Abstract: Objective To establish a model composed of simple routine experimental data to predict the degree of liver inflammation response in chronic hepatitis B (CHB) patients with HBeAg positive and alanine aminotransferase (ALT) ≤2 times the upper limit of normal. **Methods** A total of 151 CHB patients with HBeAg positive and ALT≤2 times the upper limit of normal from April 1, 2019 to May 8, 2021 were selected as the research objects. According to the results of liver pathological examination, they were divided into mild inflammation response [liver tissue inflammation grade (G) 0—1] group and moderate inflammation response (G≥2) group. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent risk factors of moderate inflammation in CHB patients and establish a diagnostic model. **Results** The research object of 53.0% (80/151 cases) appeared G≥2. The levels of ALT and AST in G≥2 group were significantly higher than those in G0—1 group ($P<0.05$). The levels of ChE, PA and HBsAg in G≥2 group were significantly lower than those in G0—1 group ($P<0.05$). The levels ALT and AST were weakly positively correlated with G grade ($r=0.212, 0.303, P<0.05$), ChE, PA, HBsAg were negatively and weakly correlated with G grade ($r=-0.371, -0.330, -0.173, P<0.05$). High level of AST, low level of PA and low level of logChE were independent risk factors for moderate inflammation response in CHB patients ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve of model CPA for predicting the occurrence of G≥2 was 0.842 (95%CI: 0.741—0.935). When CPA≤0.3, the negative predictive value of excluding G≥2 was 84.21%. When CPA≥0.6, the positive predictive value of CPA for G≥2 was 84.00%. **Conclusion** AST, PA and logChE are associated with the degree of intrahepatic inflammation response in CHB patients with HBsAg positive and ALT≤2 times upper limit of normal. CPA has a good diagnostic efficacy for the occurrence of G≥2, and the indica-

tors involved in the model are simple and easy to obtain, which is suitable for clinical application.

Key words: chronic hepatitis B; HBeAg; liver biopsy; inflammation response; noninvasive model

中国是乙型肝炎(简称乙肝)大国,其乙肝病毒(HBV)感染人数占全世界 HBV 感染者总数的 29.0%,慢性乙肝(CHB)是我国常见且严重的公共卫生问题,其增加进展为肝硬化和肝癌的风险^[1]。有研究表明,严重的肝脏炎症反应和纤维化将明显增加 CHB 患者发生肝硬化、肝癌的风险^[2]。及时、有效的抗病毒治疗能阻止或延缓病情进展^[3],因此,对 CHB 患者选择恰当的抗病毒治疗时机至关重要。评估肝脏病理变化的金标准仍为肝穿刺活组织检查,但因其可能出现严重并发症,且费用高、不易进行多次活检等缺点^[4],使其在临床的应用受到限制。因此,运用无创诊断方法动态评估肝组织病理改变十分必要。目前国内外采用肝硬度测定、肝纤维化-4、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)/血小板计数(PLT)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)/PLT(GPR)等无创方法预测、评估 HBV 感染者肝组织纤维化程度的研究较多^[5-7],但采用无创方法评估 HBV 感染者肝组织炎症反应程度的相关研究较少。本研究旨在建立一个准确且使用常规的生化指标来预测 HBeAg 阳性且丙氨酸氨基转移酶(ALT) ≤ 2 倍正常上限的 CHB 患者显著肝组织炎症模型,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月 1 日至 2021 年 5 月 8 日就诊于本院 HBeAg 阳性超过半年且接受肝穿刺活检的 444 例患者,排除既往接受抗乙肝病毒治疗患者 79 例,重叠自身免疫性肝炎 4 例,考虑重叠 Gilbert 综合征 2 例,重叠原发性胆汁性胆管炎 3 例,考虑合并药物性肝损伤 1 例,合并酒精性肝病 1 例,白血病患者骨髓移植后考虑移植抗宿主排斥反应所致肝组织改变 1 例,HBeAg 数据缺失 16 例,HBeAg 阴性患者 158 例,HBeAg 阳性且 ALT > 2 倍正常上限 28 例,最终纳入 HBeAg 阳性且 ALT ≤ 2 倍正常上限的未接受抗病毒治疗的 CHB 患者 151 例作为研究对象,因部分检查、检验资料为外院所查,故有部分数据缺失。根据肝脏病理检查结果分为轻度炎症反应和中度炎症反应,其诊断标准符合慢性乙型肝炎防治指南 2022 年更新版^[8]。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(2023-112-01)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集 151 例 CHB 患者一般资料,包括年龄、性别、是否有乙肝家族史、身高、体质量;记录肝穿刺前 1 个月内的血常规、生化、乙肝两对半定量、HBV DNA 指标,以及彩超检查报告、肝弹性测定

数据。

1.2.2 组织学检查 患者无肝穿刺禁忌证;在有经验的彩超科医生超声引导下定位后由临床医生用 16 G 肝穿刺快速活检针获取肝组织,长度大于 1.5~2.0 cm,存放于 40% 甲醛溶液送病理科,经固定、包埋、切片、HE 染色和网状纤维染色,由 2 名病理科医生独立诊断,出现差异时,由经验丰富的病理科医生审查。根据 SCHEUER^[9] 系统进行肝组织炎症分级(G),共分为 5 级:G0、G1、G2、G3、G4。定义轻度炎症反应为 G0~1,纳入 G0~1 组,中度炎症反应为 G2~3,纳入 G ≥ 2 组,重度炎症反应为 G4;根据 METAVIR 系统进行纤维化分级^[11],共分 5 级:S0、S1、S2、S3、S4。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关对肝组织炎症反应程度与血清 ALT、AST、胆碱酯酶(ChE)、前蛋白比(PA)、HBsAg 的相关性进行分析。采用多因素 Logistic 回归分析 CHB 患者发生中度炎症反应的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及实验室指标水平比较 151 例 HBeAg 阳性 CHB 患者中男 94 例,女 57 例;平均年龄(35.4 ± 7.86)岁;其中 G0 2 例(1.3%),G1 69 例(45.7%),G2 65 例(43.0%),G3 15 例(9.9%),G4 0 例(0.0%);53.0%(80/151)的患者 G ≥ 2 。G0~1 组中男 48 例,女 23 例;平均年龄(34.70 ± 7.44)岁。G ≥ 2 组中男 46 例,女 34 例;平均年龄(36.13 ± 8.20)岁。G0~1 组和 G ≥ 2 组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。G ≥ 2 组 ALT、AST 水平均明显高于 G0~1 组,ChE、PA、HBsAg 均明显低于 G0~1 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。将肝组织炎症反应程度与血清 ALT、AST、ChE、PA、HBsAg 进行相关性分析,结果显示,ALT、AST 与 G 分级均呈弱正相关($r = 0.212, 0.303, P = 0.008, 0.002$),ChE、PA、HBsAg 与 G 分级均呈弱负相关($r = -0.371, -0.330, -0.173, P = 0.001, 0.005, 0.039$)。

2.2 CHB 患者发生中度炎症反应的多因素 Logistic 回归分析 单因素分析结果显示,ALT、AST、GGT、logChE、PA 为 CHB 患者发生中度炎症反应的预测指标,临床上常考虑家族史、HBV DNA 载量、HBsAg

与肝脏炎症反应程度相关,联合以上指标均纳入多因素 Logistic 回归分析,其中家族史(有=0,无=1)、HBV DNA($<5\log_{10}=0, \geq 5\log_{10}=1$),其他指标均原值输入,结果显示,高水平 AST、低水平 logChE、低水平 PA 是肝组织中度炎症反应的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组一般资料及实验室指标水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)
G0~1 组	71	11.90(9.80,16.20)	44.24 $\pm$ 2.91	29.00(23.00,43.00)	25.00(21.00,29.00)	76.51 $\pm$ 17.00
G $\geq$ 2 组	80	12.50(9.40,16.58)	43.29 $\pm$ 3.36	36.50(27.25,53.25)	29.50(24.25,37.75)	79.37 $\pm$ 25.15
<i>Z/t/</i> χ^2		-0.287	1.847	-2.583	-3.691	-0.807
<i>P</i>		0.774	0.067	0.010	<0.001	0.421

组别	<i>n</i>	GGT(U/L)	ChE(U/L)	PA(mg/L)	WBC($\times 10^9$ /L)	PLT($\times 10^9$ /L)
G0~1 组	71	20.00(15.00,30.00)	9 031.50(8 416.75,10 997.50)	252.06 $\pm$ 54.70	5.62(4.88,7.30)	224.77 $\pm$ 49.59
G $\geq$ 2 组	80	21.50(15.00,34.50)	8 172.00(7 181.50,8 876.25)	218.21 $\pm$ 42.48	6.07(4.90,6.97)	221.96 $\pm$ 49.86
<i>Z/t/</i> χ^2		-0.979	3.360	2.880	-0.528	0.347
<i>P</i>		0.327	0.001	0.005	0.598	0.729

组别	<i>n</i>	HBsAg (IU/mL)	抗-HBc (IU/mL)	HBV DNA(IU/mL)		家族史	
				<5log ₁₀	$\geq 5\log_{10}$	有	无
G0~1 组	71	39 918.06(13 045.01,71 324.25)	10.11(7.46,389.13)	6(8.6)	64(91.4)	39(54.9)	32(45.1)
G $\geq$ 2 组	80	19 843.66(3 842.48,4 552.93)	11.10(8.51,500.32)	10(12.8)	68(87.2)	37(46.3)	43(53.8)
<i>Z/t/</i> χ^2		2.630	-1.489	0.691		1.134	
<i>P</i>		0.009	0.137	0.406		0.287	

注:TBIL 为总胆红素,ALB 为清蛋白,ALP 为碱性磷酸酶,WBC 为白细胞计数,HBV DNA 中因为点变量数据无法收集,所以少于总例数。

表 2 CHB 患者发生中度炎症反应的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
家族史	1.096	0.713	2.360	2.992(0.739~12.104)	0.125
ALT	0.033	0.041	0.660	1.034(0.954~1.119)	0.416
AST	0.121	0.048	6.311	1.129(1.027~1.241)	0.012
GGT	0.033	0.027	1.472	1.034(0.980~1.091)	0.225
logChE	-11.094	3.994	7.716	1.520×10^{-5} ($6.053 \times 10^{-9} \sim 0.038$)	0.005
PA	-0.016	0.007	4.602	0.984(0.970~0.999)	0.032
logHBsAg	-0.248	0.486	0.260	0.780(0.301~2.023)	0.610
PLT	0.003	0.006	0.175	1.003(0.990~1.015)	0.676

注:—表示无数据。

2.3 评估肝组织炎症反应的无创模型 通过 Logistic 回归建立一个新的方程式:CPA = 40.821 - 10.488 $\times X_{\log\text{ChE}}$ + 0.132 $\times X_{\text{AST}}$ - 0.014 $\times X_{\text{PA}}$,其曲线下面积(AUC)为 0.842。CPA 与各独立危险因素的 AUC 比较显示其预测肝组织炎症反应程度的效果高于各独立危险因素,与 GPR、AST 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。将该模型用于预测肝内显著炎症反应程度($G\geq 3$)时,其 AUC 为 0.975,其检测肝组织显著炎症反应程度的效果高于各独立危险因素,与 AST、GPR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3、4。

表 3 CPA、logChE、AST、PA、GPR 对 $G\geq 2$ 的诊断价值

指标	最佳 截断值	灵敏度	特异度	AUC (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
CPA	0.444	0.829	0.758	0.842(0.741~0.935)	—
logChE	3.923	0.778	0.650	0.724(0.608~0.840)	0.129
AST	28.50 U/L	0.718	0.588	0.674(0.588~0.760)	0.012
PA	237.50 mg/L	0.611	0.706	0.686(0.562~0.811)	0.055
GPR	0.003	0.915	0.275	0.540(0.448~0.633)	<0.001

注:—表示无数据。

表 4 CPA、logChE、AST、PA、GPR 对 G≥3 的诊断价值					
指标	最佳截断值	灵敏度	特异度	AUC (95%CI)	P
CPA	0.939	1.000	0.968	0.975(0.938~1.000)	—
logChE	3.917	1.000	0.620	0.777(0.630~0.925)	0.013
AST	35.50 U/L	0.733	0.853	0.812(0.694~0.930)	0.011
PA	226.00 mg/L	1.000	0.600	0.849(0.698~1.000)	0.119
GPR	0.004	0.400	0.934	0.679(0.521~0.837)	0.001

注：—表示无数据。

2.4 无创模型对肝组织炎症反应程度预测的最佳截断值及诊断准确性 选择一个 CPA 较低最佳截断值 (≤ 0.3), 其对肝组织炎症反应程度预测的灵敏度为 90.09%, 特异度为 54.29%, 阳性预测值为 61.22%, 阴性预测值为 84.21%, 见表 5; 另选择一个 CPA 较高最佳截断值 (≥ 0.6), 其对肝组织炎症反应程度预测的灵敏度为 63.64%, 特异度为 91.50%, 阳性预测值为 84.00%, 阴性预测值为 78.18%, 见表 6。

表 5 CPA 诊断 G≥2 的较低最佳截断值范围及诊断准确性 (n)			
较低最佳截断值	n	G0~1	G≥2
≤0.3	19	16	3
>0.3	49	19	30

表 6 CPA 诊断 G≥2 的较高最佳截断值范围及诊断准确性 (n)			
较高最佳截断值	n	G0~1	G≥2
<0.6	25	4	21
≥0.6	43	31	12

3 讨 论

慢性 HBV 感染的具体发病机制尚未完全阐明, 目前认为肝组织的病理变化主要机制与病毒引起的免疫应答相关^[8]。持续肝组织炎症反应促进肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌的发展^[11]。因此, 在 CHB 患者中, 选择正确的抗病毒治疗时机对阻止或延缓病情进展至关重要。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2022 版)》已修订抗病毒治疗的适应证, 对于 HBV DNA 阳性且 ALT ≤ 2 倍正常上限的患者, 如符合无创指标或肝组织学检查, 提示肝脏存在明显炎症($G\geq 2$)或纤维化($S\geq 2$)时, 建议进行抗病毒治疗^[8]。因肝穿刺活检术有价格昂贵、可重复性低且为有创性等缺点, 因此, 采用无创方法评估肝组织炎症反应及纤维化程度具有重要意义。本研究的目的是分析、识别与肝组织炎症反应程度相关的因素, 并建立无创模型评估 ALT ≤ 2 倍正常上限的 HBeAg 阳性且 HBV 感染者

肝组织炎症反应程度。

本研究发现, ALT、AST 与 G 分级均呈正相关, 与文献[11-12]报道结论一致。目前越来越多的研究显示, 即使 ALT 水平正常, 仍然可观察到 13%~42% 的患者存在至少中度肝组织炎症反应^[13-15], 由此提示 ALT 水平在预测肝组织炎症反应方面存在局限性。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 高水平 AST 为发生 $G\geq 2$ 的独立危险因素($P<0.05$), 提示 AST 较 ALT 对于肝组织炎症反应程度的预测效能更佳^[16-18], 可能与 ALT 水平受性别、体质量指数、新陈代谢异常等多种因素影响有关。此外, 肝组织出现炎症反应常伴有肝纤维化^[19], 且促进肝纤维化进展^[11]。有研究表明, AST 清除较 ALT 清除延迟, 与肝内纤维化所致的线粒体损伤相关^[20]。本研究发现, HBsAg 与肝组织炎症反应程度呈负相关, 与既往研究结果一致^[11, 21]。有研究表明, HBsAg 降低与持续的肝内炎症反应促进肝纤维化进行性进展导致有效肝细胞数量减少相关, 当 HBV 感染肝细胞减少时, HBsAg 产生减少^[22]。PA 是肝细胞分泌的急性反应蛋白, 其半衰期为 2 d, 当肝细胞存在炎症反应时, PA 水平下降。ChE 是肝脏合成的指标, 当肝组织炎症反应发生时 ChE 水平下降, 肝组织炎症反应程度越高, ChE 水平下降越明显, 与其他学者报道一致^[23-24]。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析确定高水平 AST、低水平 PA、低水平 logChE 是肝组织中度炎症反应的独立危险因素($P<0.05$), 根据多因素 Logistic 回归建立一个由 AST、PA、logChE 组成的新模型指标 CPA 来预测 $G\geq 2$, 其 AUC 为 0.842, 其预测效能优于 AST、PA、logChE。当 CPA ≤ 0.3 时其阴性预测值为 84.21%, 可比较准确地排除患者存在 $G\geq 2$ 的肝组织炎症反应程度。当 CPA ≥ 0.6 时其阳性预测值为 84.00%, 可考虑患者存在 $G\geq 2$ 的肝组织炎症反应程度。因此, CPA 可作为预测 ALT ≤ 2 倍正常上限的 HBeAg 阳性 CHB 患者肝组织炎症反应程度的有效工具。且 CPA 在预测 $G\geq 3$ 时, 其 AUC 为 0.975, 灵敏度、特异度分别为 100.00%、96.83%, 患者可避免行肝穿刺活检。因此, CPA 有望成为肝组织炎症反应程度的有效预测模型。有文献报道表明, GGT、PLT 在肝组织显著炎症组与轻度炎症组存在差异, 且 GPR 对预测显著肝组织炎症反应的预测效能良好^[25-26]。本研究结果显示, 在 G0~1 组与 $G\geq 2$ 组 GGT 与 PLT 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 且 GPR 在预测 $G\geq 3$ 的诊断效能欠佳, 可能与本研究中 $G\geq 3$ 的样本量较少及本研究的对象中包含了 HBV DNA $\leq 2\ 000$ 的样本有关。有文献报道表明, 抗-HBc 可作为预测肝组织炎症反应的有效指

标^[16], 本研究中未见抗-HBc 与肝组织炎症反应程度有相关性, 考虑与本研究纳入对象为 HBeAg 阳性患者有关。曾湛等^[21]研究表明, HBsAg 可预测肝组织炎症反应程度, 但其诊断效能低, 特异度仅为 0.452。

在无法实行肝穿刺病理检查时, 使用无创性方法来判断肝脏炎症反应存在, 使 $ALT \leq 2$ 倍正常上限的 HBeAg 阳性 HBV 感染者选择正确时机、有效抗病毒治疗尤为重要。本研究 ALT、AST、HBsAg、PA、logChE 在 $G_0 \sim 1$ 与 $G \geq 2$ 的 CHB 患者中均存在明显差异, 进一步采用多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 高水平 AST、低水平 PA、低水平 logChE 是 CHB 患者发生中度炎症反应的独立危险因素 ($P < 0.05$)。并建立了新的无创模型 CPA 预测肝组织炎症反应, 有良好的预测肝组织炎症反应程度的效能, 具有无创性和低成本等优点, 其临床指标容易获得, 为临床制订抗病毒决策提供了参考依据, 特别是对于不具备肝穿刺活检的基层医院有参考价值。

本研究存在局限性, 本研究为单中心研究, 样本量较少, 特别是 $G=0$ 、 $G \geq 3$ 的样本量不足, 可能使研究产生偏倚。本研究为回顾性研究, 可能存在选择偏倚, 进一步研究可以增加中心数量和样本量及前瞻性研究来纠正上述偏差。本研究局限于 HBeAg 阳性患者, 今后可进一步分析 HBeAg 阴性患者的肝组织炎症反应程度是否也适合该无创模型。

综上所述, 在 HBeAg 阳性且 $ALT \leq 2$ 倍正常上限的 CHB 患者中, 血清 AST、PA、ChE 水平与 G 均相关, CPA 模型预测肝组织炎症反应 $G \geq 2$ 的效能良好, 且构成 CPA 模型的指标在临床上极易获取, 对于无条件进行肝穿刺活检的医院, 具有临床推广应用价值。

参考文献

- [1] YUE T, ZHANG Q, CAI T, et al. Trends in the disease burden of HBV and HCV infection in China from 1990-2019[J]. Int J Infect Dis, 2022, 122: 476-485.
- [2] 钟丽华, 蒋艳明, 娄国强, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 HBsAg 水平与肝脏炎症和纤维化程度相关性研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(2): 92-94.
- [3] TANG L, COVERT E, WILSON E, et al. Chronic Hepatitis B infection: a review[J]. JAMA, 2018, 319(17): 1802-1813.
- [4] TAKYAR V, ETZION O, HELLER T, et al. Complications of percutaneous liver biopsy with Klatzkin needles: a 36-year single-centre experience[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(5): 744-753.
- [5] YANG L, LI J, MA L, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B carriers with sound touch elastography: study of surgical pathology specimens[J]. Expert Rev Med Devices, 2020, 17(8): 845-853.
- [6] WANG W, ZHAO X, LI G, et al. Diagnostic thresholds and performance of noninvasive fibrosis scores are limited by age in patients with chronic hepatitis B[J]. J Med Virol, 2019, 91(7): 1279-1287.
- [7] 龚航, 李良平. FibroScan 分别与 GPR、APRI、NFS、FIB-4 联合应用对慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病进展期肝纤维化的诊断价值比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 541-545.
- [8] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [9] SCHEUER P J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment[J]. J Hepatol, 1991, 13(3): 372-374.
- [10] LOK A S, ZOULIM F, DUSHEIKO G, et al. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1296-1313.
- [11] ZHAO J, BIAN D, LIAO H, et al. Serum HBsAg and HBcrAg is associated with inflammation in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1083912.
- [12] CHI Z, ZHAO W, LI J W, et al. Combination of quantitative hepatitis B core antibody (qHBcAb) and aspartate aminotransferase (AST) can accurately diagnose immune tolerance of chronic hepatitis B virus infection based on liver biopsy[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2021, 45(6): 101563.
- [13] CHANG X, WANG J, CHEN Y, et al. A novel nomogram to predict evident histological liver injury in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection[J]. EBioMedicine, 2021, 67: 103389.
- [14] YAO K, WANG J, WANG L, et al. Association of anti-HBc and liver inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus-infected patients with normal ALT and detectable HBV DNA[J]. J Med Virol, 2022, 94(2): 659-666.
- [15] 施文娟, 张妍, 王兆勋, 等. 91 例丙氨酸氨基转移酶低于正常值上限二倍的慢性乙型肝炎患者肝组织病理特征与实验室指标的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(2): 138-143.
- [16] CHEONG J Y, KIM D J, HWANG S G, et al. Serum markers for necroinflammatory activity in patients with chronic viral hepatitis and normal or mildly elevated aminotransferase levels[J]. Liver Int, 2011, 31(9): 1352-1358.
- [17] GAN Q, HUANG Y, ZHU C, et al. qHBsAg for the identification of liver histological abnormalities in HBeAg-negative chronic Hepatitis B patients with(下转第 246 页)

综上所述,血清 Ficolin-3、Omentin-1、FGF19 与 GDM 的发生密切相关,临床可通过其早期预测 GDM 发生的风险,以便制订后续治疗方案。

参考文献

[1] 段锐,刘明春,王瑜. 超声心动图及超声速度向量成像技术评估妊娠期糖尿病患者心肌功能损伤价值[J]. 中国计划生育学杂志,2023,31(1):121-124.

[2] 周英凤,黄娜,李丽,等. 基于保护动机理论的妊娠期糖尿病孕妇血糖管理决策行为模型的构建[J]. 中华护理杂志,2023,58(4):433-439.

[3] 郭莹,吴蕾,韩研,等. 二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病对孕妇血糖控制和妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2023,31(1):104-107.

[4] 周欢珍,徐学麟,虞晓潇,等. 血清 ficolin-3、ALA 水平与妊娠期糖尿病的相关性分析[J]. 中华内分泌外科杂志,2022,16(2):196-200.

[5] 徐燕,李晶. 孕早期妇女血清人吻素、网膜素-1 和 Lipasin 水平检测对早期预测妊娠期糖尿病发生风险的价值[J]. 现代检验医学杂志,2022,37(3):119-123.

[6] 张艳君,李桂梅. 成纤维细胞生长因子 19 在肥胖和糖尿病中的作用[J]. 国际生物医学工程杂志,2021,44(6):491-495.

[7] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(8):561-569.

[8] 高云鹤,郑海清,何耀娟. 妊娠期糖尿病患者孕中期糖化

血红蛋白水平与孕中晚期胎盘功能早熟的相关性分析[J]. 中国生育健康杂志,2023,34(2):156-159.

[9] 邱青梅,梁莉,陆洁清,等. 妊娠期糖尿病患者孕期增重情况调查及对母婴并发症发生率影响[J]. 临床军医杂志,2023,51(1):86-88.

[10] 付建茹,陈雨,陈佩. 血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 B1 纤维胶凝蛋白-3 及亲吻素水平与妊娠期糖尿病的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2022,37(16):2928-2931.

[11] 李明星,谢冰秀,张康婧,等. 血清 sFRP4 和 ficolin-3 水平与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. 河北医药,2019,41(19):2951-2954.

[12] 何慧梅,李丽凤,阮兆娟,等. 孕早期 PAPP-A、NGAL、ApoCⅢ及 Ficolin-3 对妊娠期糖尿病的预测价值[J]. 中国妇幼保健研究,2022,33(5):20-25.

[13] 张东方,王茜,李娟,等. 高龄妊娠期糖尿病患者血清 miR-351、FGF19 和 LP-PLA2 表达水平及其与产后糖代谢异常的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志,2023,38(1):66-72.

[14] 李瑞,苏叶青,安燕,等. omentin-1 及 vaspin 在妊娠期糖尿病早期预警中的价值[J]. 徐州医科大学学报,2022,42(7):491-494.

[15] 舒玲,龚波,王婧,等. 基于正念的补充替代疗法对妊娠期糖尿病孕妇血糖水平和炎症因子及脂肪因子的影响研究[J]. 中国全科医学,2023,26(5):563-568.

(收稿日期:2023-04-24 修回日期:2023-11-02)

(上接第 241 页)

normal and mildly elevated ALT levels[J]. Can J Gastroenterol Hepatol,2022,2022:8695196.

[18] WU Z,DONG X,WANG G,et al. Clinical noninvasive markers for antiviral therapy decision in chronic hepatitis B with alanine aminotransferase less than two times upper limit of normal[J]. J Viral Hepat,2019,26(2):287-296.

[19] SONNEVELD M J,BROUWER W P,HANSEN B E,et al. Very low probability of significant liver inflammation in chronic hepatitis B patients with low ALT levels in the absence of liver fibrosis[J]. Aliment Pharmacol Ther,2020,52(8):1399-1406.

[20] XIAO G,YANG J,YAN L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis[J]. Hepatology,2015,61(1):292-302.

[21] 曾湛,高媛娇,毕潇月,等. HBsAg 水平对 ALT 正常的 HBeAg 阳性慢性 HBV 感染者肝脏炎症发生的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(5):1030-1034.

[22] TAN L,XU S L,MO Z S,et al. The clinical value of serum hepatic parenchyma cell volume-normalized hepatitis

B surface antigen levels in hepatitis B e antigen -positive and -negative chronic hepatitis B patients[J]. Ann Transl Med,2021,9(18):1431.

[23] ZENG Z,LIU R,CAO W,et al. Study on pathological and clinical characteristics of chronic HBV infected patients with HBsAg positive,HBV DNA negative,HBeAg negative[J]. Front Immunol,2022,13:1113070.

[24] HU Q,WANG Q,XU W,et al. Development and validation of a non-invasive model to predict liver histological lesions in chronic Hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase and detectable viremia[J]. Front Med (Lausanne),2022,9:944547.

[25] WANG J,XIA J,YAN X,et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio predicts liver inflammation in chronic hepatitis B with normal or mildly elevated alanine transaminase[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2020,44(6):913-922.

[26] WANG J,XIA J,ZHANG R,et al. A novel index using routine clinical parameters for predicting significant liver inflammation in chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat,2018,25(10):1151-1160.

(收稿日期:2023-05-08 修回日期:2023-10-25)