

长期有效的抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝纤维化的影响

闫雪华, 陈小勇, 李斌华, 李佳栗, 马媛芝

闫雪华, 陈小勇, 李斌华, 李佳栗, 马媛芝, 兰州市第二人民医院肝病科 甘肃省兰州市 730046

闫雪华, 副主任医师, 主要从事病毒性肝炎防治机制的研究。

作者贡献分布: 闫雪华与陈小勇对此文所作贡献均等; 此课题由闫雪华与陈小勇设计; 研究过程与临床资料由闫雪华、陈小勇、李斌华、李佳栗及马媛芝提供与操作完成; 数据分析由闫雪华完成; 本论文写作由闫雪华与陈小勇完成。

通讯作者: 陈小勇, 主任医师, 730046, 甘肃省兰州市城关区靖远路388号, 兰州市第二人民医院肝病科。chenxy682144@sina.com 电话: 0931-8368621

收稿日期: 2014-04-17 修回日期: 2014-05-05

接受日期: 2014-05-12 在线出版日期: 2014-07-18

Long-term antiviral treatment improves hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients

Xue-Hua Yan, Xiao-Yong Chen, Bin-Hua Li, Jia-Li Li, Yuan-Zhi Ma

Xue-Hua Yan, Xiao-Yong Chen, Bin-Hua Li, Jia-Li Li, Yuan-Zhi Ma, Department of Hepatology, the Second People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou 730046, Gansu Province, China

Correspondence to: Xiao-Yong Chen, Chief Physician, Department of Hepatology, the Second People's Hospital of Lanzhou City, 388 Jingyuan Road, Chengguan District, Lanzhou 730046, Gansu Province, China. chenxy682144@sina.com

Received: 2014-04-17 Revised: 2014-05-05

Accepted: 2014-05-12 Published online: 2014-07-18

Abstract

AIM: To observe the impact of long-term antiviral treatment on the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: Fifty-six patients with CHB underwent liver biopsy to stage liver fibrosis and received effective antiviral therapy. Five years later, all the patients underwent liver transient elastography to determine FibroScan (FS) value.

RESULTS: HBV DNA was undetectable in 56 patients after treatment, and the percentages of patients with significant fibrosis ($\geq S2$ or F2) (32.1% vs 62.5%, $P < 0.01$), severe fibrosis ($\geq S3$ or F3) (10.7% vs 33.9%, $P < 0.01$) and early cirrhosis (S4 or F4) (0% vs 8.9%, $P < 0.01$) were significantly

cantly decreased after treatment. The changes of liver fibrosis degree in patients achieving complete response and incomplete response showed no significant difference ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Long-term effective antiviral treatment can improve liver fibrosis and even reverse early cirrhosis in CHB patients.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Liver fibrosis; Antiviral treatment; FibroScan

Yan XH, Chen XY, Li BH, Li JL, Ma YZ. Long-term antiviral treatment improves hepatic fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(20): 2933-2936 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2933.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i20.2933>

摘要

目的: 观察长期抗病毒治疗对慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 肝纤维化程度的影响。

方法: 选择56例CHB患者行肝活检检测肝组织病理肝纤维化分期, 并进行有效的抗病毒治疗。于治疗5年后行肝脏瞬时弹性检测 (FibroScan, FS)。

结果: 56例患者治疗后均达到HBV DNA水平长期处于检测线以下, 其显著纤维化($\geq S2$ 或F2)(32.1% vs 62.5%, $P < 0.01$)、严重纤维化($\geq S3$ 或F3)(10.7% vs 33.9%, $P < 0.01$)及早期肝硬化(S4或F4)(0% vs 8.9%, $P < 0.01$)所占比例在治疗后均有显著下降。经治疗部分患者达到完全应答, 达到完全应答者与不完全应答者其肝纤维化变化程度比较无明显差异 ($P > 0.05$)。

结论: 长期有效的抗病毒治疗可以明显改善CHB组织学, 逆转部分早期肝硬化。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■背景资料

肝纤维化是慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 进展为肝硬化的重要过程。近年来, 肝纤维化的可逆性已得到广泛认可。随着抗病毒治疗的广泛使用, 已有临床和病理学证据显示, 抗病毒治疗可以阻断甚至逆转CHB患者的肝纤维化程度及早期肝硬化。

■同行评议者

党双锁, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

■研究前沿

与其他肝纤维化的评价方法相比, 瞬时弹性测定仪(FibroScan, FS)操作相对简便、重复性好, 用肝脏硬度值来反映肝纤维化程度也更加直观。

关键词: 慢性乙型肝炎; 肝纤维化; 抗病毒治疗; 瞬时弹性测定仪

核心提示: 长期的抗病毒治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)可阻断甚至逆转CHB患者的肝纤维化及早期肝硬化。经对CHB进行长期治疗与随访, 提示纤维化程度均有显著下降。另外, FibroScan检测值可作为连续性观察指标, 使其成为抗肝纤维化治疗效果的重要评价手段之一。

闫雪华, 陈小勇, 李斌华, 李佳栗, 马媛芝. 长期有效的抗病毒治疗对慢性乙型肝炎肝纤维化的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(20): 2933-2936 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2933.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i20.2933>

0 引言

肝纤维化是肝脏慢性损伤向肝硬化发展过程中的病理组织学表现, 是影响慢性肝病预后的主要因素。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染可导致肝纤维化、肝硬化及肝癌等肝脏损害, 长期的抗病毒治疗可以最大限度地长期抑制或消除HBV, 减轻肝脏炎症, 抑制及逆转肝纤维化, 减少和防止肝硬化、肝癌及其并发症的发生。为了解抗病毒治疗对肝纤维化的影响, 本文回顾性分析了长期应用抗病毒治疗下慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝纤维化分期的变化。报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2007-10/2009-02兰州市第二人民医院住院或门诊治疗的CHB患者56例, 其中男41例, 女15例, 年龄17-49岁, 平均32.1岁, 病程2-30年, 平均13.8年。诊断符合2000-09中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的《病毒性肝炎防治方案》诊断标准^[1]、2002年中华肝脏病学学会肝纤维化学组达成的《肝纤维化诊断及疗效评估共识》^[2]。所有患者治疗前血清HBV DNA $>10^4$ cps/mL, 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) >50 U/L, 体质量指数(body mass index, BMI) <28 kg/m², 排除自身免疫性肝病、脂肪性肝病、药物性肝炎、酒精性肝病及甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)、戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)等其他嗜肝病毒感染。近半年内未使用过抗病毒及免疫调节药物的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 患者均行肝组织活检穿刺术, 标本长度要求须在1 cm以上(1.5-3.5 cm), 镜下至少包括6个以上汇管区。肝活检标本用40 g/L甲醛固定, 石蜡包埋, 连续切片, 常规作HE、网状纤维染色。依炎症活动度、纤维化程度分级和分期, 炎症活动度在G ≥ 2 和/或S ≥ 2 。按肝纤维化程度设定3个判定点, 分别为显著纤维化(\geq S2期), 严重纤维化(\geq S3期)和早期肝硬化(S4期)。所有患者均进行抗病毒治疗, 其中使用普通干扰素9例, peg-干扰素6例, 拉米夫定5例, 替比夫定11例, 阿德福韦酯13例, 恩替卡韦12例。6例干扰素治疗者达到完全应答并于18 mo后停药, 1例拉米夫定、4例替比夫定、2例阿德福韦酯治疗者达到完全应答并停药, 多次复查6例未复发, 1例替比夫定治疗者出现停药反跳继续给予替比夫定治疗后HBV DNA再次维持于检测线以下, 3例拉米夫定及替比夫定治疗者治疗期间发生病毒耐药反跳, 加用阿德福韦酯后HBV DNA持续在检测线以下, 11例阿德福韦酯及12例恩替卡韦治疗者持续维持于HBV DNA在检测线以下。

1.2.2 观察指标: 收集患者治疗前及治疗后5年的资料, 包括年龄、性别、BMI、肝功能、HBV DNA定量, 并于治疗5年后使用肝脏瞬时弹性测定仪(FibroScan, FS)检测。根据FS值与Metavir评分系统的相关性^[3]将 ≥ 7.2 kPa、 ≥ 10.5 kPa、 ≥ 18.2 kPa分别设定为显著纤维化(\geq F2)、严重纤维化(\geq F3)和早期肝硬化(F4)判定点。治疗期间每12-24 wk复查肝功能及HBV DNA水平。肝功能检查采用Beckman全自动生化分析仪; HBV DNA定量测定采用荧光定量PCR法(最低检测下限值为500 cps/mL); FS测定使用FibroScan 502(法国ECHOSENS公司生产)检测。

统计学处理 采用SPSS19.0医学统计软件对数据进行统计分析, 组间差异显著性检验采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前后肝纤维化程度变化比较 长期的抗病毒治疗后, 56例患者显著纤维化(\geq S2或F2)、严重纤维化(\geq S3或F3)及早期肝硬化(S4或F4)所占比例在治疗前后均有显著下降, 分别为18(32.1%) vs 35(62.5%)、6(10.7%) vs 19(33.9%)、0(0%) vs 5(8.9%), $P<0.01$, 差异有统计学意义(表1)。

2.2 抗病毒治疗后12例患者达到完全应答, 与44

■相关报道

目前认为肝纤维化可以部分逆转, 且FS所判断的肝纤维化程度与肝活检的结果一致性良好。

表 1 治疗前后肝纤维化程度变化比较 [$n = 56, n(\%)$]

分组	显著纤维化($\geq S2$ 或 $F2$)	严重纤维化($\geq S3$ 或 $F3$)	早期肝硬化($S4$ 或 $F4$)
治疗前	35(62.5)	19(33.9)	5(8.9)
治疗后	18(32.1) ^b	6(10.7) ^b	0(0) ^b

^b $P < 0.01$ vs 治疗前.

■创新盘点

本文对CHB进行长期的治疗和随访,并结合肝活检与FS结果判断经过长期治疗下的CHB患者其肝脏纤维化程度的变化,对乙型肝炎治疗具有指导作用.

表 2 完全应答者与不完全应答者治疗前后肝纤维化程度变化比较 $n(\%)$

分组	n	显著纤维化($\geq S2$ 或 $F2$)		严重纤维化($\geq S3$ 或 $F3$)		早期肝硬化($S4$ 或 $F4$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
完全应答	12	8(75)	4(33.3)	4(33.3)	1(8.3)	2(16.7)	0(0)
不完全应答	44	27(59.1)	14(31.8)	15(34.1)	5(11.4)	3(6.8)	0(0)

例不完全应答者治疗前后肝纤维化程度变化比较 达到完全应答的患者治疗后其显著纤维化($\geq S2$ 或 $F2$)、严重纤维化($\geq S3$ 或 $F3$)及早期肝硬化($S4$ 或 $F4$)所占比例与不完全应答的患者相比,分别为4(33.3%) vs 14(31.8%)、1(8.3%) vs 5(11.4%)、0(0%) vs 0(0%), $P > 0.05$, 差异无统计学意义(表2).

2.3 不良反应及并发症 治疗及观察期间患者均未出现过敏反应,干扰素治疗者有发热、血细胞下降等不良反应,经对症处理均能完成治疗,均未出现严重的不良反应.治疗期间未发生肝硬化失代偿并发症及死亡.

3 讨论

有前瞻性研究表明,CHB发展为肝硬化的估计年发生率为2.1%;另一项对HBeAg阴性CHB患者进行平均9年(1-18.4年)的随访研究表明,进展为肝硬化的发生率为23%^[4].肝纤维化是CHB进展为肝硬化的重要过程,如果能够及时治疗,肝脏纤维化甚至是早期肝硬化是可以阻断甚至逆转的^[5].

目前肝组织病理组织学检查仍然是判断肝脏纤维化程度的“金标准”.但由于他是一种有创检查,可以引起疼痛甚至危及生命的并发症,患者接受程度差,因此,临床应用受到限制且难以重复进行^[6,7].另外,由于肝穿组织只占整个肝脏的1/50000以及纤维化分布不均匀,导致肝穿活检存在取样误差(10%-45%),影响了其准确性.其次,病理观察者自身及观察者之间存在的差异,对纤维化分级和炎症分期也有很大影响.研究发现即使肝穿标本长度达到25 mm,对

慢性肝炎肝纤维化病理分期的误判率仍可达到25%.因此,当纤维化分级作为随访和疗效观察的重要指标时,肝穿病理检查并非最佳选择.

FS是一种准确、方便、可重复性强的肝纤维化无创检查新技术^[8].他采用切变弹性探测仪对患者进行瞬时肝脏弹性测定.肝组织硬度越大,弹性波在肝内传播速度则越快,仪器显示的弹性值也越高,据此可判断出肝纤维化程度.其临床应用价值已经在慢性丙型肝炎、CHB中得到广泛验证^[9,10].与肝组织活检相比,FS具有快速、无创、易重复及价格低等优势.多项研究表明,FS值反映的肝纤维化程度与肝活检组织病理学结果一致性良好,可部分替代肝组织学活检^[11-13],同时在预测肝纤维化和肝硬化方面优于其他无创性肝纤维化判断指标^[14].

本研究在长期的抗病毒治疗CHB过程中,治疗前行肝活检术明确肝脏纤维化程度,于治疗5年后检测FS值指标,结果显示随着长期保持病毒水平的检测线以下,临床观察无进展为失代偿肝硬化的患者,FS值显示肝脏纤维化程度较治疗前明显下降,早期肝硬化逆转,各项指标差异均有统计学意义($P < 0.01$),且无论患者是否获得完全应答FS值均下降,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),提示无论是否取得血清学转换,均可改善肝脏组织学.

总之,长期的抗病毒治疗CHB可阻断甚至逆转CHB患者的肝纤维化及早期肝硬化.由于FS操作简单、无创伤、重复性好,有利于随访及监控患者疾病进展,为治疗策略提供相应证据^[15],其检测值可作为连续性观察指标,使其成为抗肝纤维化治疗效果的重要评价手段之一.

■应用要点

FS有利于随访及监控患者疾病进展,为治疗策略提供相应证据,其检测值可作为连续性观察指标,使其成为抗病毒治疗、抗肝纤维化治疗效果的重要评价手段之一.

■同行评价

乙型肝炎抗病毒与管理是目前抗乙型肝炎治疗的关键,本文通过对56例CHB患者进行5年的治疗和随访,发现肝纤维化程度较前显著下降,提示长期有效的抗病毒治疗可以改善CHB组织学,逆转部分早期肝硬化。对于指导乙型肝炎治疗,尤其是抗纤维化、抗病毒治疗有一定参考意义。

4 参考文献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
- 2 中华肝脏病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. 中华肝脏病杂志 2002; 10: 327-328
- 3 de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 58-67 [PMID: 18973847 DOI: 10.1016/S0399-8320(08)73994-0]
- 4 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 866-870
- 5 温欣, 王学梅, 王炳元. Fibroscan对肝纤维化诊断价值的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3223-3228
- 6 Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 196-200 [PMID: 11124836]
- 7 Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457 [PMID: 14647056 DOI: 10.1016/j.hep.2003.09.022]
- 8 Patel K. Noninvasive tools to assess liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 227-233 [PMID: 20179592 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283383c68]
- 9 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M. Non-invasive

- assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 242-247 [PMID: 18637064 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01802.x]
- 10 杨爱婷, 白艳峰, 尤红. Fibroscan对乙型肝炎肝纤维化诊断的研究进展. 实用肝脏病杂志 2009; 12: 142-144
 - 11 Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-847 [PMID: 18334275 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.008]
 - 12 Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Non-invasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 325-335 [PMID: 21254180 DOI: 10.1002/hep.24013]
 - 13 Clark PJ, Patel K. Noninvasive tools to assess liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 210-216 [PMID: 21248634 DOI: 10.1097/MOG.0b013e328343e9a3]
 - 14 李海, 贾继东. Fibroscan在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的应用. 传染病信息 2010; 23: 133-135
 - 15 Kim SU, Kim do Y, Park JY, Lee JH, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, Lee KS, Chon CY, Choi EH, Song KJ, Park YN, Han KH. How can we enhance the performance of liver stiffness measurement using FibroScan in diagnosing liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B? *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 66-71 [PMID: 19609218 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a95c7f]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

WJG 总被引频次排名位于第 174 名

本刊讯 *World Journal of Gastroenterology* (WJG)被Science Citation Index Expanded (SCIE)和MEDLINE等国际重要检索系统收录,在国际上享有较高声誉和影响力。WJG在PubMed Central (PMC)统计,单月独立IP地址访问58 257次,全文网络版(HTML Full Text)下载94 888次,全文PDF下载59 694次。另外根据基本科学指标库(essential science indicators)统计,2000-01-01/2010-12-31, SCIE检索的临床医学(clinical medicine)期刊有1 105种,总被引频次排名, WJG位于第174名。(2011-05-14 马连生 董事长/总编辑)