

· 论 著 ·

抗病毒治疗对慢性乙型肝炎患者肝组织病理的影响

杨环文, 陈育霞, 丁红兵, 曾 龙, 刘小龙

[摘要] **目的** 通过对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗前后进行肝组织病理检查, 分析其抗病毒治疗效果。**方法** 收集 2005 年 8 月 - 2012 年 10 月治疗的慢性乙型肝炎 29 例, 在其抗病毒治疗 48 周前后进行肝穿刺活检检查, 比较治疗前后变化。**结果** 与治疗前相比, 完全应答组无论炎症或纤维化程度均明显改善 ($P < 0.01$), 部分应答组炎症程度得到改善 ($P < 0.05$), 纤维化程度则无明显改变 ($P > 0.05$), 而无应答组治疗前后相比, 炎症及纤维化程度均无明显改变 ($P > 0.05$)。**结论** 无论予干扰素或核苷(酸)类似物抗病毒治疗, 获得病毒学完全应答均可明显改善肝脏炎症、纤维化程度。

[关键词] 慢性乙型肝炎; 抗病毒; 肝组织病理检查; 病毒学完全应答

[中图分类号] R512.62 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.04.018

The effect of antiviral therapy on liver histology in chronic hepatitis B patients

YANG Huan-wen, CHEN Yu-xia, DING Hong-bing, ZENG Long, LIU Xiao-long. Clinical Liver Diseases Research Center, 180 Hospital of PLA, Quanzhou, Fujian 362000, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of antiviral therapy in chronic hepatitis B (CHB) patients by histologically examination of liver before and after therapy. **Methods** 29 CHB patients between August 2005 and October 2012 were received biopsy before and after antiviral treatment of 48 weeks, and the histological improvement was evaluated. **Results** Compared with pretreatment, both inflammation grade and fibrosis stage were significantly improved in complete response group ($P < 0.01$). Through compared with pretreatment, only inflammation grade in part-response group were improved significantly ($P < 0.05$), and fibrosis stage was no obvious change ($P > 0.05$). There was no obvious change of inflammation grade and fibrosis stage in non-response group ($P > 0.05$). **Conclusion** CHB patients treated with interferon or nucleoside analogues (acid) achieved virological complete response and can greatly improve the degree of liver inflammation and fibrosis.

[Key words] chronic hepatitis B; antiviral therapy; liver histology; virological response

抗病毒治疗是目前规范化治疗慢性乙型肝炎的关键环节^[1-2], 只有抑制了乙型肝炎病毒的复制, 才能够延缓疾病的进展, 甚至还可能使肝硬化的病理损伤产生逆转。肝组织病理学检查目前是评估肝脏病变程度、明确诊断及考核药物疗效的金标准。目前关于慢性乙型肝炎抗病毒疗效的报道中多以临床指标作为评估标准, 而以肝组织病理变化为评估标准的研究报道相对较少, 为观察抗病毒的治疗效果, 我们收集了 29 例在抗病毒治疗 48 周前后均进行肝脏病理检查的慢性乙型肝炎患者资料, 并对其治疗前后肝脏病理结果进行分析, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 所有病例符合 2010 年中华医学会肝病分会及中华医学会传染病分会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》的临床及病理诊断标准^[3]。病例来自

于 2005 年 8 月 - 2012 年 10 月期间的我院门诊或住院患者。其中男 27 例, 女 3 例, 年龄 18 ~ 59 岁, 均具有抗病毒适应证。符合: ① HBeAg 阳性者, HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/mL; HBeAg 阴性者, HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL; ② 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) ≥ 2 倍正常值上限 (ULN); ③ ALT $< 2 \times$ ULN, 但肝组织学显示诺德 (Knodel) 肝组织学活动指数 (HAI) 评分 ≥ 4 , 或炎症坏死 $\geq G2$, 或纤维化 $\geq S2$ 。在开始治疗前应排除由药物、酒精或其他因素所致的 ALT 升高, 也应排除应用降酶药物后 ALT 暂时性正常。

1.2 治疗方法 根据患者的病情特点及意愿分别给予干扰素或核苷(酸)类似物抗病毒治疗。其中干扰素治疗 18 例, 均采用重组人干扰素 α -1b 5 MU, 隔日 1 次, 皮下注射; 核苷(酸)类似物治疗 11 例, 均采用核苷(酸)类似物, 每日 1 次口服。治疗过程中定期动态检测肝功能、HBVM、HBV DNA, 治疗前、治疗 48 周后每位患者均行经皮肝穿刺活检病理检查。

1.3 实验室检测 肝功能检测采用生化分析仪

东芝TDA120,试剂由北京康大公司生产。HBV 标志物试剂、HBV DNA 核酸荧光定量 PCR 由德国罗氏公司生产,相关试剂由上海申友生物技术有限责任公司提供,最低检测水平为 5×10^2 拷贝/mL。

1.4 病理组织学检测 粗针穿刺(16G),标本长度在 1.5 cm 以上(1.5~2.0 cm)。镜下至少包括 6 个以上汇管区。肝穿刺标本作连续切片,常规作苏木精-伊红、网状纤维染色及 HBsAg、HBeAg 免疫组化染色,并由 2 名病理科医师读片后确定病理诊断结果。病理组织学诊断标准参照文献^[3]。

1.5 临床疗效评价 完全应答:ALT 正常,HBV DNA < 500 拷贝/mL, HBeAg(-);部分应答:HBV DNA 阳性但定量下降大于或等于 10^2 拷贝/mL;无应答:HBV DNA 定量下降 < 10^2 拷贝/mL。

1.6 组织病理学疗效评估 应用半定量计分系统(SSS)^[4],炎症活动度半定量计分系统和纤维化半定量计分系统^[5]。

1.7 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计学软件,计量资料数据经检验满足正态分布,用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组治疗前后比较采用配对 *t* 检验,各组之间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 应答反应 治疗 48 周后,89.7% (26/29) 的患者产生应答反应,其中完全应答占 48.3% (14/29),部分应答占 41.4% (12/29),另有 3 例无应答,占 10.3% (3/29)。

2.2 抗病毒治疗不同应答状态的肝脏组织病理改变 与治疗前相比,完全应答组炎症和纤维化程度均得到明显改善(*P* < 0.01);与治疗前相比,部分应答组炎症程度得到改善(*P* < 0.05),纤维化程度均有不同程度的下降,但差异无统计学意义(*P* > 0.05);而无应答组治疗前后相比,炎症及纤维化程度均无明显改变(*P* > 0.05)。纵向相比,三个不同应答组治疗前后差值比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

3 讨 论

慢性乙型肝炎是一种广泛流行的慢性传染病,全球约有 20 亿人感染过乙型肝炎病毒(HBV)^[6]。而我国是 HBV 感染的高发区,其中慢性乙型肝炎患者就有 3000 多万,在慢性 HBV 感染者中,肝硬化失代偿的年发生率约 3%,5 年累计发生率约 16%^[7],其中 6%~15% 可发展为肝细胞癌^[8],每年约有 30 万人死于与 HBV 感染相关的肝脏疾病^[9]。慢性 HBV 感染者的自然病程与体内 HBV 的复制水平密切相关,HBV DNA 的持续复制是造成慢性乙型肝炎患者肝脏炎症持续发展,并导致肝硬化和肝癌发生的重要因素^[10],而通过治疗长期抑制病毒复制,能减轻肝细胞炎症坏死及肝纤维化,从而延缓和减少肝硬化、肝癌的发生^[11-13]。因此提出抗病毒治疗是慢性乙型肝炎患者治疗的关键,其目的是长期抑制 HBV 复制,阻断病情发展。但在我国近 3000 万的慢性乙型肝炎患者中,仅 19% 的患者在长期接受正规的抗病毒治疗^[9],且逾八成的慢性乙型肝炎患者都在使用低效高耐药的药物治疗^[14],这从某种意义上来说无不反映出患者及医务人员对当前慢性乙型肝炎治疗的态度。

通过对 29 名慢性乙型肝炎患者在其抗病毒治疗 48 周前后进行肝脏病理检查,结果显示,与治疗前比较,完全应答组的炎症程度及纤维化程度均明显下降(*P* < 0.01),部分应答组的炎症程度亦明显下降(*P* < 0.05),但纤维化程度无明显下降(*P* > 0.05),无应答组则炎症程度及纤维化程度均无下降,证实抑制 HBV DNA 的复制,能减轻肝细胞炎症坏死,逆转纤维化,对控制病情进展和演变是具有积极意义。而纵向比较,三组治疗前后差值比较差异无统计学意义,考虑以下几个方面:①多数慢性疾病,组织病理学改变常较临床症状滞后,恢复远落后于临床症状,所以在治疗后仅 48 周行二次活检,各组之间病理学改变尚未能有明显差异;②例数相对较少,因此下一步应动员慢性乙型肝炎行肝穿刺活检,增加试验例数,并将试验周期延长至治疗后 3 年

表 1 抗病毒治疗不同应答状态的肝脏组织病理比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	炎症程度			纤维化程度		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
完全应答组	14	18.07 \pm 7.94	4.57 \pm 4.57**	13.50 \pm 8.03	16.50 \pm 3.76	10.79 \pm 5.97**	5.71 \pm 4.18
部分应答组	12	16.17 \pm 8.12	7.08 \pm 5.32*	9.17 \pm 10.35	13.08 \pm 6.79	10.25 \pm 7.15	2.92 \pm 5.21
无应答组	3	16.33 \pm 13.28	10.33 \pm 10.41	6.00 \pm 9.64	13.00 \pm 10.39	10.33 \pm 9.02	2.67 \pm 4.62

注:与治疗前比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01

甚至 5 年,来观察 HBV DNA 长期获得抑制对肝脏炎症及纤维化程度变化的影响。

【参考文献】

[1] Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues [J]. Liver Int, 2013, 33 (Suppl 1):137-150.

[2] Leung N. Treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues [J]. Liver Int, 2011, 31 (Suppl 1):85-89.

[3] 中华医学会肝病学会,中华医学会传染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14 (2): 83-84.

[4] 曾德民,王泰龄,王宝恩. 肝纤维化诊断与疗效评估共识 [J]. 诊断性理论与实践, 2002, 1 (3):191-192.

[5] 王泰龄. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案 [J]. 中华肝病杂志, 1998, 12 (6):195-196.

[6] McMahon BJ. Chronic hepatitis B virus infection [J]. Med Clin North Am, 2014, 98 (1):39-54.

[7] de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. Proceedings of the European Association for the Study of the Liver (EASL) International Consensus Conference on Hepatitis B. September 14 - 16, 2002.

Geneva, Switzerland [J]. J Hepatol, 2003, 39 (Suppl 1):S1-235.

[8] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma [J]. N Engl J Med, 2002, 347 (3):168-174.

[9] 庄 辉. 我国乙型肝炎病毒感染与挑战 [J]. 中华传染病杂志, 2005, 23 (增刊):2-6.

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

[11] Jafri SM, Lok AS. Antiviral therapy for chronic hepatitis B [J]. Clin Liver Dis, 2010, 14 (3):425-438.

[12] Chen LP, Zhao J, Du Y, et. al. Antiviral treatment to prevent chronic hepatitis B or C-related hepatocellular carcinoma [J]. World J Virol, 2012, 1 (6):174-183.

[13] Tziomalos K. Effect of antiviral treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B [J]. World J Hepatol, 2010, 2 (3):91-93.

[14] 马 飞. 慢性乙肝治疗亟需强效药物抗病毒 [N]. 医药经济报, 2013-7-22 (8).

(收稿日期:2013-10-11; 修回日期:2014-03-08)
(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)

(上接第 387 页)

[3] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34 (3):274-285.

[4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版) [J]. 中华肝病杂志, 2010, 18 (3):163-166.

[5] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35 (1):9-12.

[6] 周晓丹,施 洪. 青年干部脂肪肝检出率与生活习惯、血脂、血清酶相关性分析 [J]. 东南国防医药, 2011, 13 (4):350-351.

[7] 王 颖,钟 勇,史兆荣,等. 中青年非酒精性脂肪肝与代谢综合征的关系 [J]. 东南国防医药, 2012, 14 (2):144-175.

[8] Musso G, Olivetti C, Cassader M, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms [J]. Semin Liver Dis, 2012, 32 (1):49-64.

[9] Sookoian S, Pirola CJ. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis [J]. Obes Surg, 2013, 23 (11):1815-1825.

[10] 曹江晨,李路军,任 伟,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 541 例心电图分析 [J]. 东南国防医药, 2012, 14 (2):159-163.

[11] Hamilton GS, Naughton MT. Impact of obstructive sleep apnoea on

diabetes and cardiovascular disease [J]. Med J Aust, 2013, 199 (8):S27-30.

[12] Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers [J]. J Appl Physiol, 2009, 106 (5):1538-1544.

[13] Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea [J]. N Engl J Med, 2011, 365 (24):2277-2286.

[14] Mirzakhimov AE. Nonalcoholic fatty pancreatic disease and cardiometabolic risk: is there is a place for obstructive sleep apnea? [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13 :29.

[15] Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [J]. QJM, 2010, 103 (2):71-83.

[16] Feng SZ, Tian JL, Zhang Q, et al. An experimental research on chronic intermittent hypoxia leading to liver injury [J]. Sleep Breath, 2011, 15 (3):493-502.

[17] Kallwitz ER, Herdegen J, Madura J, et al. Liver enzymes and histology in obese patients with obstructive sleep apnea [J]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41 (10):918-921.

[18] Shpirer I, Copel L, Broide E, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep apnea associated fatty liver [J]. Lung, 2010, 188 (4):301-307.

(收稿日期:2014-03-14; 修回日期:2014-05-08)
(本文编辑:齐 名; 英文编辑:王建东)