

· 综述 ·

慢性乙型肝炎的长期抗病毒治疗可逆转肝硬化

蒲春文 刘威 李梅 王炳元 侯雅惠 马大鹏 纪民 赵亮

全球乙型肝炎病毒 (HBV) 的慢性感染者约 4 亿例, 发病率和病死率均很高^[1], 每年约 100 万人死于乙型肝炎相关的并发症^[2]。病毒持续复制的慢性乙型肝炎患者中, 有 15% ~ 20% 的患者发生肝硬化^[3]。慢性肝功能衰竭和肝细胞癌主要发生于慢性乙型肝炎肝硬化患者中, 而肝纤维化和肝硬化曾被认为像煮熟的鸡蛋是不可逆转的, 而且对肝纤维化和肝硬化是可以被逆转的命题还遭到了质疑。越来越多的研究发现在长期抑制 HBV 之后即可逆转肝脏的炎症状态和肝纤维化水平甚至使肝硬化逆转, 为此, 本文就慢性乙型肝炎患者接受各种核苷 (酸) 类似物抗病毒治疗后肝组织穿刺检查肝脏炎症、纤维化程度的变化情况及 HBV 复制情况进行综述。

一、各种核苷 (酸) 类似物长期抗病毒治疗后肝组织的改变

尽管相关文献不多、且例数较少, 但可以看出慢性乙型肝炎患者接受核苷 (酸) 类似物长期治疗后肝纤维化程度得以改善, 且近 3/4 的患者不再具有肝硬化的组织学特征。

1. 拉米夫定: 2004 年 Yuen 等^[4]对 85 例服用拉米夫定 (LAM) 的乙型肝炎患者分别在基线和 1 年时进行了肝组织穿刺, 有 31 例患者 3 年后行再次肝组织学穿刺复检。基线时无论 YMDD 是否变异, 炎症及纤维化计分无显著性区别。1 年后 67 例患者肝组织的坏死性炎症不论 YMDD 存在与否都有改善, 坏死性炎症计分由 7 分降至 5 分, 但纤维化计分水平基本无变化。该研究中服用拉米夫定 2 ~ 3 年后有 76% 的患者出现了 YMDD 变异, HBV DNA 与 YMDD 变异有紧密联系, 虽然 1 年时的差异并不明显, 但随着时间的延长, 病毒变异后 ALT 和 HBV DNA 有显著性变化。存在 YMDD 变异与未出现者, 坏死性炎症加重的比例分别为 53.8% 和 25%。耐药性的出现也影响了组织学的改善, 尤其是纤维化改善的情况。3 年后 31 例肝组织学穿刺复检者, 有 56% 患者坏死性炎症得到了改善, 未出现 YMDD 变异的患者中有 24% 纤维化水平有所改善, 提示延长抗病毒治疗的疗程后纤维化的进程明显延迟。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.04.033

基金项目: 辽宁省科技厅博士启动基金 (No. 20131024)

作者单位: 116001 大连市, 大连市第六人民医院肝病科 (蒲春文、马大鹏、李梅、孙万里、纪民、赵亮); 大连医科大学 (侯雅惠); 中国医科大学附属第一医院干诊科消化与代谢病房 (王炳元)

通讯作者: 赵亮, Email: zhaoliang-zx@126.com

2. 阿德福韦酯: (1) HBeAg 阳性患者: 2008 年 Marcellin 等^[5]对 171 例口服阿德福韦酯 (ADV) 的 HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者进行 5 年的研究。15 例患者 (9%) 在基线和随访结束时做了肝组织学穿刺检查, Knodell 炎症坏死计分平均改善了 4 分, Ishak 纤维化计分改善了 1 分, 肝组织炎症及纤维化的改善率分别 67% 和 60%。这些患者 240 周时 HBeAg 消失和转换率分别为 58% 和 48%, 15 例肝组织学穿刺患者中有 6 例 (40%) 患者 HBV DNA 低于检测下限, 2 例出现了 HBeAg 的血清学转换, 4 例 HBeAg 消失但未出现抗 HBeAg, 9 例 HBeAg 持续阳性, 5 例出现 ADV 耐药。

(2) HBeAg 阴性患者: 在 2006 年发表的一项 5 年的随机对照研究结果中, 入组了 125 例 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者, 在 96 周的双盲期, 患者分别服用 ADV 或安慰剂, 之后均同时继续服用 ADV 治疗, 有 86% 的患者达 240 周。在双盲期接受 ADV 的患者中有 72% 在服用 48 周后 HBV 病毒不可测。经 240 周的治疗后有 67% 的患者 HBV DNA 水平 1 000 拷贝/ml 以下, 62% 的患者 400 拷贝/ml 以下, 58% 患者 169 拷贝/ml 以下, 29 例患者出现了 ADV 耐药突变。83% 的患者获得了炎症水平的改善, 75% 的患者获得了纤维化程度的改善 (即计分减少了 1 分)。12 例存在桥接纤维化或肝硬化的患者中有 7 例 Ishak 纤维化计分减少了 2 分, 4 例肝硬化患者中有 3 例减少了 4 分, 提示肝硬化患者的肝组织亦可获得改善。尽管 13 例出现变异, 仍然有 8 例获得了组织学的改善^[6]。

3. 替比夫定: 2011 年侯金林等^[7]对 70 例 HBsAg 阳性的患者 (HBV 基因 B/C 型的中国人) 进行了 6 年的持续性抗病毒治疗, 38 例患者持续服用替比夫定 6 年, 32 例患者在初始 2 年接受拉米夫定治疗后换用替比夫定继续 4 年的疗程。对其中 57 例患者在基线和治疗第 5 年均进行了肝组织学穿刺。HBeAg 阳性和阴性患者, 基线时肝脏 Knodell 炎症坏死计分为 7.6, 5 年后均为 6.3 分; 84.2% 的患者在基线时 Knodell 炎症坏死计分大于 4 分, 而在第 5 年时 98.2% 的患者小于 3 分; 基线时 75.4% 的患者 Ishak 纤维化计分大于 2 分, 在 5 年后有 84.2% 的患者计分小于 1 分; 6 例为进展期肝纤维化或肝硬化的患者 (Ishak 计分大于 4 分), 经过 5 年的治疗 Ishak 计分平均减少了 3 分; 9 例 Ishak 积分为 1.1 的患者计分无变化; Ishak 纤维化计分为 2.2 分的患者在第 5 年时改善了 0.9 分; 但

也有4例Ishak计分为1.0的患者积分增加到2.8,其中有1例患者出现了病毒学突破,1例患者合并感染HEV病毒。在病毒复制方面,78.6%的患者在24周时病毒不可测,5年时100%的患者HBV DNA低于检测下限,累积HBeAg消失及转换率分别为88.4%和76.7%,HBsAg消失及转换率为6.1%和4.5%,ALT复常率为82%。

4. 恩替卡韦:2010年Chang等^[8]给予293例慢性乙型肝炎患者口服恩替卡韦(ETV)并入组3期ETV-91研究,其中69例(HBeAg阳性50例和HBeAg阴性19例)在基线时、48周及长期随访280周左右进行了肝组织学穿刺检查,57例符合肝组织评价标准。长期随访6年时86%的人ALT水平正常,研究者同时对至少3个门脉区进行了评价,基线Knodell炎症坏死计分和Ishak纤维化计分分别是8.0和2.4,10例(18%)Ishak纤维化计分是4,即进展期肝纤维化或肝硬化。治疗48周后73%的患者组织学改善,32%纤维化计分得以改善。而6年时肝组织学改善和纤维化计分改善率分别提高到96%和88%。长期治疗后Knodell炎症坏死计分从48周时改善1.63分增加至改善5.02分,Ishak计分的改善也从48周时的0.20分增加至1.53分。10例晚期肝纤维化和肝硬化患者的Ishak纤维化计分平均下降了1.5分,4例基线时Ishak纤维化计分在5分的肝硬化患者都下降了3分,基线时为6分的肝硬化患者在48周时没有变化,但在268周时Ishak纤维化计分为2分,已经不存在肝硬化的表现。57例患者的基线HBV DNA水平是 $9.4 \log_{10}$ 拷贝/ml,长期随访6年时所有患者的HBV DNA水平均小于300拷贝/ml,55%的HBeAg阳性患者HBeAg消失,33%的患者出现HBeAg血清学转换,无出现HBsAg的阴转的病例。

5. 替诺福韦酯:2013年Marcellin等^[9]发表在Lancet杂志上的一项开放、双盲的3期临床试验,641例慢性乙型肝炎患者(266例HBeAg阳性和375例HBeAg阴性的患者),接受了富马酸替诺福韦酯(TDF)或ADV 48周的治疗后,再接受开放标签的TDF共4年的治疗,若在72周时患者的血清HBV DNA仍大于400拷贝/ml者给予恩曲他滨治疗。共585例(91%)接受了TDF开放标签的研究,其中489例(76%)完成了这5年的随访观察研究。其中有348例患者在基线时和5年后均做了肝组织学活检,有87%的患者(304例)在5年后均获得了组织学的改善,有51%的患者(176例)肝纤维化程度有了改善。相比之下,出现明显桥接纤维化或肝硬化的患者比例从基线时的38%下降到1年时的28%和5年时的12%。252例基线时无肝硬化的患者中,仅12例(5%)纤维化有所加重,135例(54%)无变化,105例(42%)在5年时纤维化明显改善。在96个基线时已为肝硬化的患者中,除1例患者,其他患者的Ishak纤维化计分改善程度大

于2分,56例(58%)大于3分,71例(74%)患者治疗5年后不再具有有肝硬化的组织学特征。

第5年时97%的HBeAg阳性患者和99%HBeAg阴性患者HBV DNA均小于169拷贝/ml(这里排除了缺失的患者,但包括了在72周时添加恩曲他滨的患者),提示给予高耐药基因屏障的抗病毒药物且长期治疗可使近100%的患者维持病毒抑制状态。

二、核苷(酸)类似物长期抗病毒治疗后肝硬化逆转的原因分析

既往的研究报道了慢性乙型肝炎患者经过短期核苷(酸)类似物治疗,虽然有部分患者的肝脏炎症程度减轻了,但肝纤维化水平却变化不大。REVEAL(Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer)研究揭示了乙型肝炎后肝硬化和肝癌相关的疾病进展和病死率的增加均与HBV DNA紧密关联^[10-11]。HBV DNA < 300拷贝/ml的患者肝硬化的累积发病率为4.5%,而 10^6 拷贝/ml患者肝硬化的累积发病率则提高到36.2%。一些研究提示大多数慢性乙型肝炎患者经长期抗病毒治疗后,肝纤维化或肝硬化的组织学可取得实质性的改善,所获得组织学的改善与病毒抑制后减少了对肝组织的损伤有关,而纤维化水平的改善则需要长时间的保持病毒学阴性才有望达到。研究显示抗病毒治疗的益处和时间上的顺序依次如下:获得病毒学水平的抑制,继之为肝脏炎症程度的减轻,最后为肝纤维化的改善。因肝硬化组织得以逆转的基础归因于病毒水平的长期抑制,这就要求抗病毒药物有强有力的抗病毒治疗活性及高耐药屏障。

肝脏是一个快速再生的器官,持续的肝损伤导致愈合和瘢痕形成,最终形成肝纤维化和肝硬化。肝损伤时维生素A储存细胞活化成肝星状细胞并分泌胶原纤维致肝纤维化^[12-14]。虽然纤维化以前被认为是不可逆的,但最近的研究都使得我们重新审视这个观点。而肝脏纤维组织可以被降解或者说肝纤维化是一个动态的过程,肝纤维化动物模型表明,肝损伤的根本病因去除后,活化的肝星状细胞被清除,细胞外基质被吸收,肝纤维化从而得以逆转^[15-17]。其他一些研究观察到恩替卡韦或拉米夫定治疗后患者门静脉压力也随之降低,也反映了肝硬化组织结构的变化^[18-19]。

三、肝组织学穿刺病理研究的设计思路

目前,有很多研究涉及肝组织学穿刺病理检查,在实验设计上渐趋科学,从以往的研究经验得知,为使今后的研究更具说服力,需要注意的事项有以下几点。

1. 患者数要充足:Marcellin等^[9]研究中共有348例患者在基线时和5年后均做了肝组织学活检,是治疗前后肝组织学病理检查的患者数量最多,影响也是巨大的。研究时如果能在治疗基线和随访后同时得到

较多的肝组织学病理组织学结果则意义更大。

2. 病理组织检查结果要可靠: 所有的病理组织切片都应由同一个病理学家阅片, 且不告知其组织活检的时间, 从而避免对于随诊活检的心理偏差。得到的组织长度和门管区的数量上都需符合要求。这一点很重要, 因为肝硬化的诊断取决于肝组织周围是否均被纤维组织环绕。如果活检组织太小则肝硬化的诊断率会下降。

四、结语

如同慢性丙型肝炎患者经干扰素 γ 治疗实现了持续的病毒学应答的研究^[20], 遗传血色病患者经放血治疗病情得到控制的研究^[21], NASH 患者经胃切除并长期控制体重的研究等一样^[22], 在造成肝损伤的基础原因被控制之后, 肝脏的纤维化是可逆的。强效低耐药的核苷(酸)类似物长期治疗可以改善慢性乙型肝炎患者的临床结局, 并逆转肝硬化, 仍需更多的临床研究和总结。

参考文献

- 1 McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B[J]. *Semin Liver Dis*,2005,25(Suppl 1):3-8.
- 2 Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden treatment and current and emerging prevention and control measures[J]. *J Viral Hepatol*,2004,11(2): 97-107.
- 3 Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study[J]. *Hepatology*,1988,8(3):493-496.
- 4 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.
- 5 Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2008,48(3):750-758.
- 6 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.
- 7 Hou JL, Dao ZX, Shi GF, et al. Long term telbivudine therapy with effective viral control results in resolution of liver fibrosis and inflammation achieving treatment goals in patients with chronic hepatitis B[C]. *AASLD*,2011.
- 8 Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatology*,2010,52(3):886-893.
- 9 Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. *Lancet*,2013,381(9865):468-475.
- 10 Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. *JAMA*,2006,295(1):65-73.
- 11 Hloje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load[J]. *Gastroenterology*,2006,130(3):678-686.
- 12 Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? [J]. *Gut*,2000,46(4):443-446.
- 13 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. *Gastroenterology*,2008,134(6):1655-1669.
- 14 Elsharkawy AM, Oakley F, Mann DA. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis[J]. *Apoptosis*,2005,10(5):927-939.
- 15 Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors[J]. *J Clin Invest*,1998,102(3):538-549.
- 16 Issa R, Williams E, Trim N, et al. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors[J]. *Gut*,2001,48(4):548-557.
- 17 Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ[J]. *J Clin Invest*,2007,117(3):539-548.
- 18 Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension[J]. *J Hepatol*,2009,51(3):468-474.
- 19 Pozzi M, Pizzala DP, Maldini FF, et al. Portal pressure reduction after entecavir treatment in compensated HBV cirrhosis[J]. *Hepatogastroenterology*,2009,56(89):231-235.
- 20 Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*,2008,135(3):821-829.
- 21 Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, et al. Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases[J]. *Hepatology*,2006,44(2):472-477.
- 22 Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss[J]. *Hepatology*,2004,39(6):1647-1654.

(收稿日期: 2013-12-27)

(本文编辑: 孙荣华)

蒲春文, 刘威, 李梅, 等. 慢性乙型肝炎的长期抗病毒治疗可逆转肝硬化[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(4): 577-579.