

· 临床论著 ·

## 慢性乙型肝炎病毒携带者肝组织学评分与抗病毒治疗的相关研究

张勇 王拱辰 王力

**【摘要】 目的** 探讨高病毒载量慢性乙型肝炎病毒携带者抗病毒治疗的临床价值。**方法** 我院门诊 72 例 HBsAg 阳性患者,病程均超过 6 个月,血清 HBV DNA  $\geq 10^5$  拷贝/ml (HBeAg 阴性者为  $\geq 10^4$  拷贝/ml),ALT 水平正常,所有患者均接受超声引导下自动活检枪经皮肝穿刺,肝组织学检查由病理科医师完成,对于肝组织学评分 Knodell HAI  $\geq 4$  (和或  $\geq$  G2、S2) 的病例行抗病毒治疗。**结果** 72 例患者肝脏均有不同程度炎症或纤维化,其中 21 例肝组织学评分 Knodell HAI  $\geq 4$  (和或  $\geq$  G2、S2),12 例接受抗病毒治疗,且均产生病毒学应答和部分血清学应答。**结论** 慢性乙型肝炎病毒携带者肝脏病理检查可作为判断是否需要抗病毒治疗的可靠依据。

**【关键词】** 慢性乙肝病毒携带者;肝组织学评分;抗病毒治疗

**The study on hepatic histological evaluation of chronic hepatitis B virus carriers and anti-viral therapy** ZHANG Yong, WANG Gong-chen, WANG Li. Dalian The Sixth People's Hospital, Dalian 116001, China

Corresponding author: ZHANG Yong, Email: wgc8602@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical significance of anti-viral therapy of chronic hepatitis B Virus (HBV) carriers with high serum HBV viral loads. **Methods** Seventy-two outpatients in our hospital were enrolled, whose serum HBsAg were all positive and the period of diseases were longer than 6 months, levels of serum HBV DNA were more than or equal to  $10^5$  copies/ml (HBeAg negative  $\geq 10^4$  copies/ml), and the levels of serum ALT were normal. Percutaneous liver biopsy under ultrasound guidance were performed to all 72 cases of patients, histologic examination of liver specimens were finished by our hospital pathologist. The anti-viral therapy was performed to patients whose liver specimens histologically demonstrated Knodell Hepatitis Active Index (HAI)  $\geq 4$  (and /or necroinflammatory activity and fibrosis activity  $\geq$  G2 and S2). **Results** There were necroinflammatory activity and fibrosis activity of different degrees in all 72 cases of patients, and 21 cases of patients who histologically demonstrated HAI  $\geq 4$  (and /or  $\geq$  G2 and S2). Anti-viral therapy was

作者单位:116001 大连,大连市第六人民医院肝病科(张勇、王拱辰);大连市第六人民医院超声科(王力)

通讯作者:张勇 Email:wgc8602@sohu.com

performed to 12 cases of patients within 21 cases, and all of them demonstrated virological response, and partial serological response. **Conclusions** Biopsy histologic examination of liver specimens of chronic HBV carriers is a liable evidence to judge whether or not anti-viral therapy is necessary.

**【Key words】** Chronic hepatitis B virus carriers; Hepatic histological evaluation; Anti-viral therapy

我国人群中 HBsAg 阳性率为 10%, 可以分为慢性 HBV 携带者和非活动性 HBsAg 携带者, 其中临床学者们对于慢性 HBV 携带者尤其高病毒负荷患者是否进行抗病毒治疗的意见不一, 为此, 我们对 72 例慢性 HBV 携带者中的 12 例进行抗病毒治疗的观察研究, 现总结如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取我院自 2002 年 4 月至 2007 年 5 月肝炎门诊患者 108 例, 其中男 82 例, 女 26 例, 年龄 18 ~ 54 岁, 平均 37.5 岁。全部病例根据临床表现、实验室检查、彩超、等确诊为慢性乙型肝炎, 诊断标准按 2000 年全国传染病与寄生虫会议(西安)修订的标准<sup>[1]</sup>。其中慢性 HBV 携带者 72 例; 慢性乙型肝炎(CHB) 36 例, 轻度 24 例, 中度 12 例。

### 二、材料与方法

72 例慢性 HBV 携带者均行超声引导下肝脏活组织检查。仪器设备, 日本产 TOSHIBA-6000 型超声诊断仪, 日本产东芝 VAG-V9A 型穿刺架, 美国产 BARDXM-1681QING 型活检枪, 配套 16G 活检针, 术前均查血常规、凝血酶原时间, 要求血小板  $> 50 \times 10^9/L$ , 凝血酶原活动度  $> 60\%$ 。穿刺针进入肝组织 1 cm 以上, 切取肝组织 1.5 ~ 2.2 cm, 术后常规在我院监护观察 6 h。肝组织标本染色处理及读片由我院病理科主任完成。对于肝组织学显示 Knodell HAI  $\geq 4$  (和或  $\geq G2, S2$ ) 的病例行抗病毒治疗, 给予口服阿德福韦酯 10 mg (贺维力, 中国天津葛兰素有限公司生产) 或 0.5 mg 恩替卡韦 (博路定, 中美上海施贵宝制药有限公司生产), 1/d, 疗程 6 ~ 24 个月不等。记录临床观察指标, 采集患者治疗前(0 个月)、治疗中 6 个月、12 个月、18 个月外周静脉血, 血清样本当天送至本院实验室检测肝功、肾功、HBV DNA 定量(定量聚合酶链反应法, 定量 PCR), PCR 扩增仪为 PE-5700 型, 操作按说明书。对照组 36 例为我院肝炎门诊 CHB 抗病毒治疗常规随访患者, 亦给予口服阿德福韦酯(贺维力) 10 mg 或恩替卡韦(博路定) 0.5 mg, 1/d, 疗程 18 ~ 24 个月不等, 随访指标同上。

### 三、统计学方法

计数资料以例数和百分数描述, 采用  $\chi^2$  进行检验(或四格表连续性校正法), 计量资料采用  $t$  检验, 资料数据分析采用 SPSS Version 12。

## 结 果

72 例慢性 HBV 携带者病例组行超声引导下肝活检,术中及术后耐受良好未发生出血、严重疼痛、气胸、胆汁性腹膜炎、血管迷走神经损伤等并发症,说明门诊行肝活检安全可靠。21/72 例(29.2%)肝组织学显示 Knodell HAI  $\geq 4$  (和或  $\geq$  G2、S2),对其中 12 例经济条件及依从性好的患者行抗病毒治疗,6 例给予恩替卡韦(博路定)0.5 mg,1/d,5 例给予口服阿德福韦酯(贺维力)10 mg,1 例给予常规重组人  $\alpha$ -2b 干扰素(凯因益生,北京凯因生物技术有限公司)300 万国际单位,隔日一次肌注,因未产生早期病毒学应答,故改口服阿德福韦酯(贺维力)10 mg。应用核苷(酸)类似物治疗 6 个月后,12 例患者均产生病毒学应答,其中 11 例患者维持应答,1 例患者出现病毒学反弹,分析可能与该患服药依从性差有关。对照组 36 例为我院肝炎门诊 CHB 抗病毒治疗常规随访患者,6 个月后均产生病毒学应答,且均有病毒学维持应答。所有病例对核苷(酸)类似物的耐受性良好,未出现肾功、血液系统损伤等严重副作用事件发生。我们对进行抗病毒治疗的 HBV 携带者(12 例)和 CHB 患者(36 例)在治疗前(0 个月)、治疗中 6 个月、12 个月、18 个月的肝功能(以 ALT U/L 表示)、HBV DNA 定量水平(以每毫升拷贝数的常用对数表示,例如:10<sup>7</sup> 表示为 7)进行了比较(见表 1),结果 HBV 携带者组和 CHB 组的 ALT 水平治疗前(0 个月)有显著性差异( $P < 0.05$ ),治疗中 6 个月、12 个月、18 个月 ALT 水平治疗无显著性差异;HBV 携带者组 ALT 水平治疗前、治疗中无显著性差异,而 CHB 组 ALT 水平治疗前、治疗中有显著性差异( $P < 0.05$ );HBV DNA 定量水平,HBV 携带者组和 CHB 组治疗前(0 个月)无显著性差异( $P > 0.05$ ),治疗中 6 个月、12 个月、18 个月 HBV DNA 定量水平均无显著性差异( $P > 0.05$ );HBV 携带者组 HBV DNA 定量水平治疗前、治疗中有显著性差异( $P < 0.05$ ),CHB 组治疗前、治疗中也有显著性差异( $P < 0.05$ ),且随着抗病毒时间的延长,HBV DNA 定量水平与治疗时间呈正相关,12 例中有 3 例在进行抗病毒治疗 1 年后出现血清 HBeAg 转向抗-HBe,因疗程较短及病例较少,相关血清学应答的数据正在随访中,故未行统计学分析。图 1 为一男性慢性 HBV 携带者肝脏组织 HE 染色图左(100 $\times$ )、网状纤维染色图右(200 $\times$ )图片,可以看到汇管区、小叶内均有炎症和纤维形成,行 HAI 评分大于 4 分。

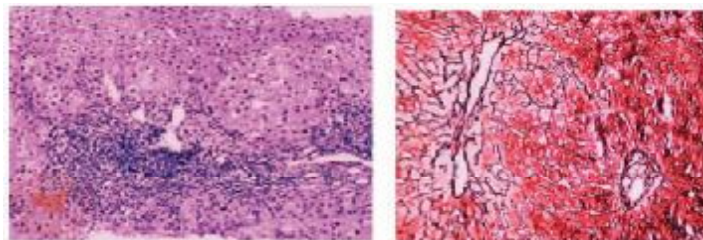


图 1 慢性 HBV 携带者肝脏组织 HE(100 $\times$ )、网状纤维染色(200 $\times$ )病理检查结果(HAI 评分  $> 4$  分)

表 1 病例组与对照组在治疗前、治疗中的肝功能及 HBV DNA 定量水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ALT(U/L)				HBV DNA 定量( $10^3$ )			
	0	6 个月	12 个月	18 个月	0	6 个月	12 个月	18 个月
对照组	189.0 $\pm$ 65.4	39.4 $\pm$ 16.7	26.8 $\pm$ 4.5	32.9 $\pm$ 4.6	7.9 $\pm$ 2.1	3.7 $\pm$ 1.8	2.3 $\pm$ 1.5	1.1 $\pm$ 0.5
病例组	21.9 $\pm$ 6.6	32.8 $\pm$ 7.3	29.6 $\pm$ 9.2	34.2 $\pm$ 5.7	8.2 $\pm$ 1.4	3.6 $\pm$ 1.7	2.4 $\pm$ 1.1	1.3 $\pm$ 0.8

## 讨 论

人感染 HBV 后,病毒持续 6 个月仍未被清除者称为慢性 HBV 感染。感染时的年龄是影响慢性化的最主要因素。在围生(产)期和婴幼儿时期感染 HBV 者中,分别有 90% 和 25% ~ 30% 将发展成慢性感染。HBV 感染的自然史一般可分为 3 个期,即免疫耐受期、免疫清除期和非活动或低(非)复制期及肝病终末状态。免疫耐受期的特点是 HBV 复制活跃,血清 HBsAg 和 HBeAg 阳性,HBV DNA 滴度较高( $>10^5$  拷贝/ml),血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平正常,肝组织学无明显异常。免疫清除期表现为血清 HBV DNA 滴度 $>10^5$  拷贝/ml,但一般低于免疫耐受期,ALT/天门冬氨酸氨基转移酶(AST)持续或间歇升高,肝组织学有坏死炎症等表现。非活动或低(非)复制期表现为 HBeAg 阴性,抗-HBe 阳性,HBV DNA 检测不到(PCR 法)或低于检测下限,ALT/AST 水平正常,肝组织学无明显炎症。在免疫清除期进行抗病毒治疗疗效肯定,但如何界定免疫清除期是临床学家面临的重要课题。现在国内外均将 ALT 水平作为判定指标<sup>[2,3]</sup>,但 Lai 等<sup>[4]</sup>认为一些 ALT/AST 水平正常,但 HBV DNA 定量水平高的患者常存在肝组织显著坏死炎症和纤维化,本项研究的结果支持这一结论,72 例慢性 HBV 携带者中 21 例(29.2%)肝组织学显示 Knodell HAI  $\geq 4$ (和或 $\geq G2, S2$ ),本研究中肝活检病例选择将长期高滴度 HBV DNA 水平、年龄(大于 40 岁)、乙肝家族史作为重要入选指标,此结果与美国 AALSD 2007 年慢性乙型肝炎诊治指南<sup>[5]</sup>推荐意见一致,且 Chen 等<sup>[6]</sup>认为长期高滴度 HBV DNA 水平、而非 ALT 水平是慢性乙型肝炎发展成原发性肝癌的独立危险因素,Wang 等<sup>[7]</sup>研究表明约 46% 处于“免疫耐受期”的亚洲患者有显著的肝纤维化,而 Gigi 等<sup>[8]</sup>对 35 例慢性 HBV 携带者进行肝活检结果表明有 32 例 HAI 评分 $>4$ ,并对其中的 22 例患者进行抗病毒治疗,取得了满意的疗效。

本项研究表明对于慢性 HBV 携带者,尤其年龄大于 40 岁,持续较高滴度 HBV DNA 水平及有肝炎后肝硬化、HBV 相关原发性肝癌家族史的患者,由于 ALT 水平与肝组织学改变相关性较差,且现行我国 ALT 正常值上限可能偏高<sup>[9]</sup>,如无肝活检禁忌症,应常规行肝脏病理检查,筛检需要抗病毒治疗的病例,以阻断向肝炎后肝硬化和原发性肝癌的发展,同时我们也反对在无肝脏病理资料情况下盲目对慢性 HBV 携带者进行抗病毒治疗,因为相当一部分患者肝细胞内的磷酸激酶活性低下,有些糖蛋白对核苷(酸)类似物有泵出功能及 p53 等肿瘤抑制蛋白有核酸外切功能,可能对核苷(酸)类似物疗效较差<sup>[10]</sup>,从费用、效益分析,这部



分患者不适宜进行核苷(酸)类似物治疗。

### 参 考 文 献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志, 2000, 8: 324-329.
- 2 Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med, 2000, 342: 1266-1271.
- 3 Craxi A, Almasio P. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. Hepatology, 1996, 30(Suppl 1): S47- S51.
- 4 Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trail of lamivudine for chronic hepatitis. N Engl J Med, 1998, 339: 61-68.
- 5 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology, 2007, 45: 507-539.
- 6 Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA, 2006, 295: 65-73.
- 7 Wang C, Deubner H, Shuhart M, et al. High prevalence of significant fibrosis in patients with immunotolerance to chronic hepatitis B infection. Hepatology, 2005, 42(Suppl 1): 537A.
- 8 Gigi E, Lalla T, Orphanou E, et al. Long term follow-up of a large cohort of inactive HBsAg (+)/ HBeAg (-)/ anti-HBe (+) carriers in Greece. J Gastrointestin Liver Dis, 2007, 16: 19-22.
- 9 Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4: 936-962.
- 10 Locarnini S, Mason WS. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. J Hepatol, 2006, 44: 422-431.

(收稿日期: 2007-07-04)

(本文编辑: 闫杰、兰孟东)