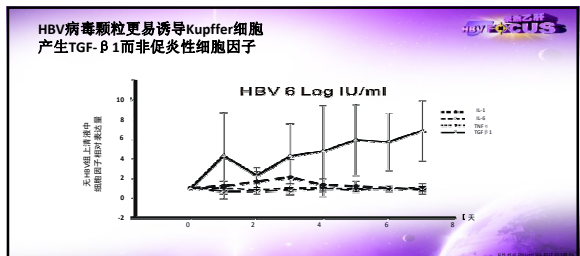
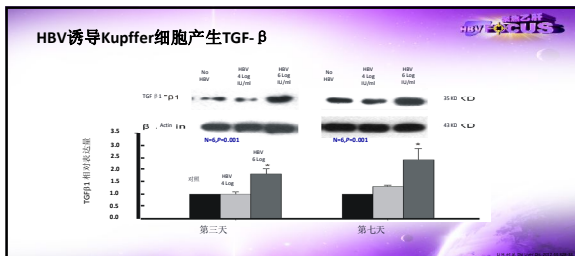
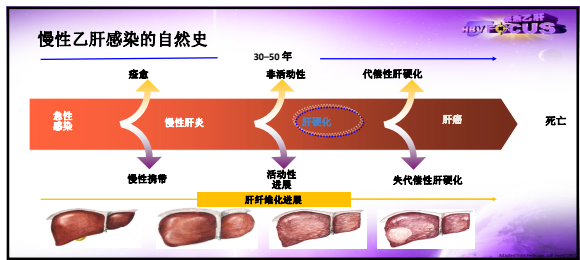
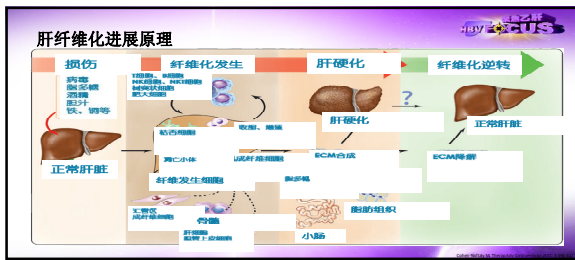


从肝组织学的改善看长期获益

杨益大

- ### 内容提要
- 慢性乙型肝炎的组织学进展及其发生机制
 - 肝纤维化在慢性乙型肝炎疾病进展中的作用
 - HBV感染与纤维化进程
 - 长期抗HBV治疗可改善或逆转肝脏组织学进展
 - 肝脏组织学检测技术的新进展及临床价值



cccDNA可能是影响组织学进展的重要因素之一

- 一项台湾国立成功大学开展的二期临床研究纳入49名慢性乙型肝炎患者，分别接受ETV (n=13)、ADV (n=22) 和安慰剂 (n=14) 治疗一年。
- ETV治疗后血清HBV DNA和肝内总HBV DNA下降幅度均显著大于ADV。
- ETV治疗组cccDNA平均下降0.17 copies/cell，ADV治疗组cccDNA平均下降0.01 copies/cell。
- 活检显示cccDNA与治疗后的组织学变化显著相关 (p=0.015)。

	组织学、宿主病毒载量相关性		纤维化	
	相关性	P值	相关性	P值
年龄	0.64	0.061	0.254	0.078
ALT	0.419	0.003	0.207	0.154
血清HBV DNA	0.002	0.987	0.242	0.776
肝内总HBV DNA	0.186	0.184	0.154	0.297
肝内cccDNA	0.527	<0.001	0.938	0.005

内容提要

- 慢性乙型肝炎的组织学进展及其发生机制
- 长期抗HBV治疗可改善或逆转肝脏组织学进展
 - 短期抗HBV治疗对肝脏组织学的疗效
 - 长期抗HBV治疗对肝脏组织学的疗效
- 肝脏组织学检测技术的新进展及临床价值

各种肝纤维化分期半定量评估系统

评分	Knodell	Ishak	Scheuer	METAVIR
0	无纤维化	无纤维化	无纤维化	无纤维化
1	汇管区扩大	有些PP±短纤维隔	汇管区扩大	PP无纤维隔
2	桥接纤维化	多数PP，偶有P-P	桥接纤维形成	PP，少量间隔
3	桥接纤维化 P-P/P-C	多数PP，偶有P-P	纤维隔伴小叶结构紊乱	间隔纤维化
4	肝硬化	PP伴明显P-P和P-C	可能或肯定肝硬化	肝硬化
5		明显P-P/P-P-C伴有结节		
6		可能或肯定肝硬化		

注：PP为汇管区纤维化；P-P为汇管桥接纤维化；P-C为汇管-中央桥接纤维化

核苷(酸)类似物长期治疗均能获得一定程度的组织学改善

- 1年的核苷(酸)类似物治疗可使50-70%的乙型肝炎肝硬化患者获得改善；但纤维化程度一般仍没有改变
- 长期的病毒抑制不仅能改善炎症，还能逆转纤维化和肝硬化

研究	NAC	核苷(酸)	核苷(酸)治疗组患者数	随访时间(周)	纤维化改善率(%)	肝硬化改善率(%)
Deming et al (2003)	LAM	IFN	14	48/52	3	0/100%
Reinherz et al (2003)	LAM	IFN	11	48/76	3	0/100%
Hedberg et al (2006)	ADV	IFN	11	48/25	4.5	0/100%
Chang et al (2005)	ETV	IFN	11	52/79	5	0/100%
Manns et al (2002)	TDF	IFN	11	348/341	5	2/100%

ETV-901研究：长期治疗使重度纤维化及肝硬化患者100%获得纤维化改善

- ETV-901研究的重度纤维化/肝硬化患者组 (n=10)，总治疗时间6年 (267-297周)。所有患者的Ishak纤维化评分≥4
- 所有患者均获得Knodell炎症坏死评分和Ishak纤维化评分的改善
- Knodell评分平均下降7.6分，Ishak评分平均下降2.2分
- 4名肝硬化患者的Ishak评分均下降至4分或更低

TDF治疗5年获得的炎症与纤维化改善

- TDF注册临床试验的后续开放性研究，其中348人完成基线及治疗240周时的活检
- 所有获得纤维化改善的患者的HBV DNA在治疗5年时均为不可测

抗病毒治疗随访10年数据证实： 长期治疗可使组织学获得明显改善

- 4006研究中，入选Ishak纤维化评分 ≥ 4 的患者
- 随访结束时，16例患者接受了第二次肝组织学检查
 - > 12例（75%）达到组织学改善
 - > 3例Ishak纤维化评分5实现肝纤维化完全逆转

	基线 (n=16)	随访末 (n=16)	P 值
HAI 肝组织学活动指数	7.1 \pm 3.2	1.1 \pm 1.4	<0.0001
Ishak 纤维化评分	5.3 \pm 0.7	3.6 \pm 2.2	0.011

耐药可抵消抗病毒治疗长期获益

数据来源自蔡天文定4006研究，这是一项蔡天文定与安慰剂对照的随机对照试验，4006研究3年随访结果表明，治疗过程中如果发生蔡天文定耐药，会明显抵消抗病毒治疗的长期获益，其长期进展比例显著升高。

荟萃分析：ETV和TDF是组织学改善作用最强的两种药物

- 对现有20项核苷（酸）类似物治疗1年的随机对照研究的荟萃分析，使用Bayesian混合治疗比较法（MTC）对比各种治疗方案间的相对疗效
- 结果显示：ETV和TDF是对组织学改善作用最强的两种药物

内容提要

- 慢性乙型肝炎的组织学进展及其发生机制
- 长期抗HBV治疗可改善或逆转肝脏组织学进展
- 肝脏组织纤维化检测技术进展及临床价值

组织病理学诊断

组织学诊断方法：肝活检

—— 目前“金标准”

“金标准”的缺陷：

- 肝穿刺的有创性——潜在的重度并发症
- “金标准”含量不足
 - 取样误差：标本不足致低估肝纤维化、漏诊肝硬化
 - 标本要求：肝组织标本至少长2.0cm，含11个完整汇管区

国内外指南中对于肝纤维化评估的认识

2010年中国指南

目前指南定义是一种无创性检查，其优势为操作简便、可重复性好、能够比较准确地检测出轻度和中度纤维化或早期肝硬化；但其准确性与检测区域大小、检测面积大小等因素影响，其测定受检测者经验、患者病情轻重等因素影响较大。

2012 APASL指南

“此法可用于分期、鉴别及排除其他病因判断是否有治疗需要，鉴别预后，鉴别疗效。”

2012年 EASL

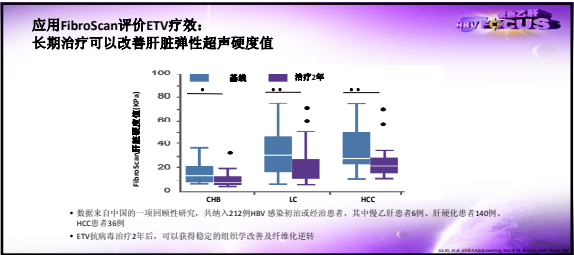
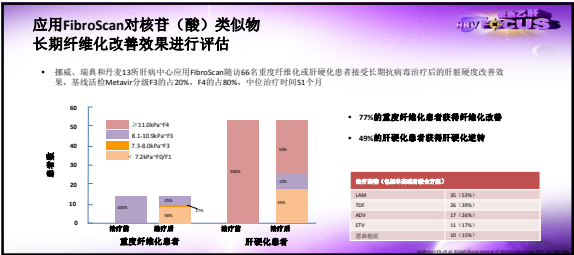
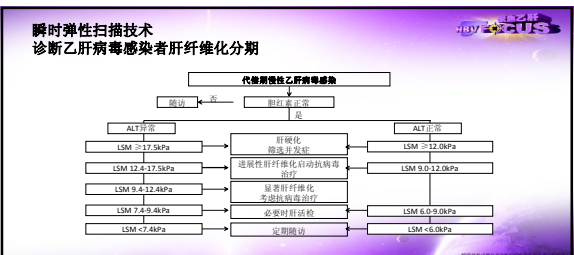
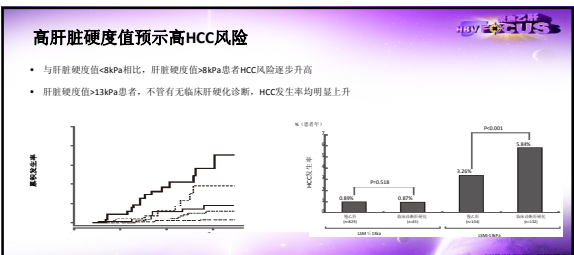
对于应用无创方法检测肝纤维化的策略正在增加，包括血清标志物和瞬时弹性成像，以补充或替代肝活检。瞬时弹性成像作为一种无创方法，在临床实践中，对纤维化的评估提供了很高的诊断准确性，但其准确性可能受到肝硬度在不同研究中不同肝纤维化程度的影响。

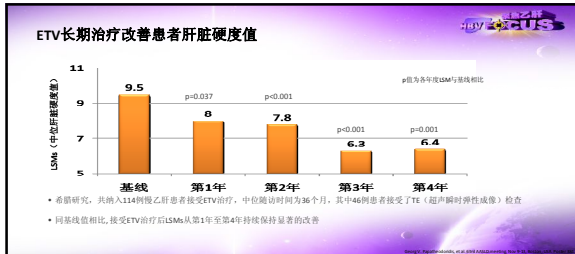
肝纤维化无创诊断尽可能减少而非完全替代肝活检需要

- 肝纤维化诊断方法应避免误诊肝纤维化分期
- 尤其应避免低估肝纤维化分期及漏诊肝硬化
- 无创诊断首先应用于区分可以准确诊断病例的肝纤维化分期
- 不可能准确诊断病例，无创诊断不宜应用，应当通过肝活检进行明确

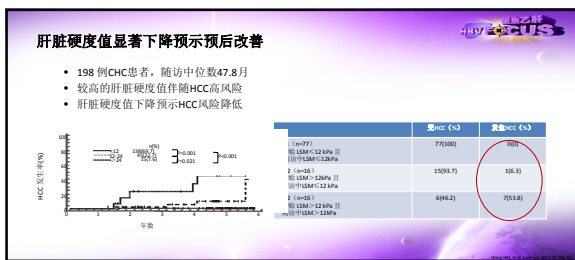
瞬时弹性成像技术诊断CHB肝纤维化

研究	作者	分期	AUC	灵敏度	特异性	NPV	PPV	LR+	LR-	DOR	PLV	
F0	Manns	正常ALT	0.90	11.0	93	99	0.98	87	38	7.0		
		异常ALT	0.95	18.2	57	96	0.44	97	87	19		
	Chan	正常ALT	0.90	8.0	100	100	0	77	60	3.0		
		异常ALT	0.94	8.4	60	87	0.42	95	82	12.9		
	Chen	正常ALT	0.90	13.4	75	92	0.27	93	78	11.1		
		异常ALT	0.90	10.6	83	88	0.20	76	49	3.3		
	Ba	正常ALT	0.90	16.9	59	90	0.45	94	72	16.2		
		异常ALT	0.90	17.5	60	95	0.43	93	95	8.81		
	F1	Manns	正常ALT	0.93	8.1	86	95	0.16	85	65	5.7	
			异常ALT	0.95	10.5	72	91	0.20	95	84	14.4	
Chan		正常ALT	0.90	6.0	93	88	0.15	47	82	1.8		
		异常ALT	0.87	7.5	96	94	0.07	59	65	2.1		
Chen		正常ALT	0.90	14.0	51	88	0.41	94	96	24.5		
		异常ALT	0.87	7.5	96	94	0.07	59	65	2.1		
Ba		正常ALT	0.88	12.4	58	81	0.44	95	86	12.3		
		异常ALT	0.82	7.4	82	83	0.11	74	72	3.4		
Chen		正常ALT	0.89	10.6	82	81	0.19	92	88	10.5		
		异常ALT	0.89	7.5	93	81	0.11	65	89	2.8		
Ba	正常ALT	0.89	12.7	64	89	0.38	96	95	15.3			
	异常ALT	0.89	12.7	64	89	0.38	96	95	15.3			





- ### NAs抗病毒治疗后 FibroScan对在组织学的监测价值
- 48周抗病毒治疗：LSM下降与炎症评分显著下降有关
 - 较大程度的LSM下降预示CHB纤维化的改善：
 - > 11/38(39%)例LSM减少>30%的患者肝纤维化减轻
 - > 28/41 (68%)例LSM减少<30%患者肝纤维化无变化
 - > 2例LSM升高>30%中1例出现肝纤维化加重
 - 2年抗病毒治疗的LSM下降似乎更真实反映肝纤维化改善：
 - > 4例接受2年抗病毒治疗CHB患者两次肝活检显示，随着LSM下降，肝纤维化均有不同程度改善



- ### 对未来的探讨：FibroScan如何真实反映NAs治疗后纤维化改善程度？
- FibroScan监测过程的主要影响因素：炎症
- 炎症控制后，需要重新FibroScan诊断临界值的参数吗？
- LSM持续下降可反映肝组织学及预后改善
- 但需要长期的监测数据 (>2年)

- ### 总结
- 在慢性乙型肝炎疾病进程中，肝组织学进展发挥重要作用
 - HBV感染影响慢性肝纤维化进展的重要因素
 - 核苷（酸）类似物都具有一定的组织学改善效果，而肝纤维化改善的关键是能够长期坚持治疗
 - 强效核苷（酸）类似物ETV和TDF能持久抑制病毒，具有丰富的组织学改善和肝硬化逆转相关临床证据
 - 成熟的FibroScan技术可对慢性乙肝临床管理产生重大影响，帮助更多患者及时调整治疗和监测方案