治疗肝纤维化：探索中西医结合之路

联用抗病毒药及抗肝纤维化中药治疗或是未来方向

▲本报记者 苏宁宁

刘平 教授

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经病理过程，其准确诊断与有效治疗是改善慢性肝病预后，降低慢性肝病病死率的重要途径之一。

第二十三次全国中西医结合肝病学术会议上，上海中医药大学刘平教授从中西医结合的角度阐述了肝纤维化的诊断治疗方向。

肝活检：并非完美的“金标准”

刘平教授介绍，目前诊断肝纤维化的金标准是病理组织学检查即肝活检。然而由于肝活检的有创性，因而使之难以成为诊断肝纤维化的常规方法。另外肝穿取样组织仅占整个肝脏的1/50 000，加之纤维化分布不均匀，导致肝穿刺活检常存在取样误差（10%~45%）。因此，传统的评价肝纤维化分期的方法，肝活检是一个不完美的金标准。然而，目前肝活检对于肝纤维化的诊断仍是一个不可替代的方法。为此，刘平教授提出，肝活检需与肝脏整体病理及功能相结合，即与肝静脉压梯度测定、肝功能评估以及瞬时弹性成像结合起来，共同诊断肝纤维化。

抗病毒≠抗纤维化

越来越多的证据表明，肝纤维化是可逆的，抗肝纤维化成为慢性肝病临床治疗中不容忽视的问题。然而迄今为止，尚无直接针对纤维结缔组织增生这一纤维化病理变化的生物药或化学药品问世。虽有研究证明，抗病毒治疗可明显改善患者的肝纤维化程度。然而抗病毒并不等于抗纤维化，抗病毒是针对病毒性肝炎，而抗肝纤维化是针对所有慢性肝病。

部分患者经抗病毒治疗后会出现肝纤维化逆转，还有患者对抗病毒治疗无效，由于病毒与炎症持续存在，更易发生肝纤维化。而对于无抗病毒指征的慢性乙肝患者如酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎等，肝纤维化成为治疗上的“盲区”。

目前已有一些抗肝纤维化的中成药应用于临床，但疗效评价是制约中医药肝纤维化发展的关键问题。在对治疗前后肝活体组织检查的评价研究中，观察病例数较少且缺乏不同药物的对照研究。也有研究表明，中药与恩替卡韦联用，可提高慢性乙肝肝纤维化逆转率。但该研究尚缺乏长期随访。

刘平教授最后指出，对于慢性乙肝患者，采用抗病毒治疗与抗肝纤维化中药联用的方法，或可成为降低终末期肝病发生率及病死率的重要途径与发展趋势。但是要加强中药制剂安全性、稳定性以及质量可控性的评价，同时还要建立可靠的临床疗效评价体系。

抗病毒药研制需针对病毒整个生命周期

刘克州 教授

要彻底控制慢性乙型肝炎还有很长的路要走。在抗病毒药物研制方面需要针对病毒吸附、侵入以及复制等生命周期的各个环节进行研制。在免疫抑制剂研制方面免疫细胞治疗、负调控免疫调节治疗或是未来新型抗丙肝病毒药物的研究方向。

慢型乙型肝炎是一种免疫缺陷型疾病。抗病毒药物主要有核苷酸类和干扰素类两类。核苷酸类药物有拉米夫定、以及替诺福韦等。干扰素药物主要有普通干扰素和聚乙二醇干扰素 α。近年来，抗病毒治疗取得了很大进展，一些新的抗病毒药物在慢乙肝治疗中，已取得更好疗效。

浙江大学医学院附属第一医院刘克州教授根据最新研究介绍了慢性乙型肝炎治疗中新的抗病毒药物以及免疫调节药物。

新型抗病毒药主要有：替诺福韦的前体药物（TAF）与乙肝病毒（HBV）包膜源性侵入抑制剂。TAF是一种新的抗病毒药物，与替诺福韦相比，在肝细胞和淋巴组织中低浓度就具有良好效果，并且安全性优于替诺福韦，尤其是其对肾功能和骨密度的改变较小。

HBV包膜源性侵入抑制剂是一种HBV进入体内后的受体阻断剂，该阻断剂为HBV膜蛋白衍生的合成脂肽，可阻断初期HBV感染，并防止HBV扩散。与现有的抗病毒药物联合应用可显著改善治疗效果。

免疫调节药物主要是聚乙二醇干扰素 α 11，它是第三代干扰素。分别对慢性乙型肝炎患者行聚乙二醇干扰素 α 11治疗和聚乙二醇干扰素 α 治疗，48周后，两组患者乙型肝炎e抗原消失和血清学转换率大致相当，然而聚乙二醇干扰素 α 11的不良反应较少，此外停药后的长期随访还在进行中。

刘教授指出，要彻底控制慢性乙型肝炎还有很长的路要走。在抗病毒药物研制方面需要针对病毒吸附、侵入以及复制等生命周期的各个环节进行研制。在免疫抑制剂研制方面免疫细胞治疗、负调控免疫调节治疗或是未来新型抗丙肝病毒药物的研究方向。此外抗病毒药物与免疫调节药的联合应用也会成为未来研究的重点。

新闻速递

频繁吃零食可导致脂肪肝

生活中，常见到一些人桌上堆满了饼干、薯片等高热量垃圾食物。近日，荷兰Karin E. Koopman等研究发现频繁进食高热量食物可导致甘油三酯和腹部脂肪增加，但增加进餐量对甘油三酯和腹部脂肪反而无明显影响。（Hepatology. 2014;60:545）

该研究纳入了36例健康受试者，并将其随机分至高热量以及正常热量饮食组，持续6周。高热量饮食组多余的热量主要是由糖和脂肪组成的高糖高脂组和单纯由糖组成的高糖组，这些高热量事物分别与3餐一起进食或在3餐之间进食，从而增加进餐量或进餐次数。

结果显示，所有高热量饮食者的体质指数均增加且增加幅度相似。随着进餐频率增加，甘油三酯显著增加，但增加进餐量对甘油三酯无明显影响。频繁进食高热量饮食均会增加腹部脂肪，但高糖高脂食物组受试者腹部脂肪增加量要高于单纯高糖食物组。此外，频繁进食高糖高脂食物受试者肝脏胰岛素敏感性也有所下降。

HBV较HCV相关肝细胞癌患者术后生存期更长

美国Franssen B等研究发现，经切除术或移植术后，乙型肝炎病毒（HBV）肝细胞癌患者比丙型肝炎病毒（HCV）肝细胞癌患者生存期明显增加，切除术组HBV相关性肝细胞癌的复发率也较低。（Ann Surg. 2014 ,260:650）

该研究纳入1997-2011年1008例乙型肝炎或丙型肝炎患者，对其行切除术或移植术。

结果，在切除术组中，HBV患者肿瘤较大、α-胎儿蛋白水平较高，但较少卫星灶和大血管侵犯；89%的HBV和68%的HCV为肝硬化。HBV生存期较好，复发率较低。对肝硬化患者进行极限分析，HBV患者的生存期仍较好。在移植术组中，HBV和HCV的肿瘤相似。HBV生存期更好，但两者复发率差异不大。对符合米兰标准的患者进行极限分析，论是切除术还是移植术，HBV患者生存期较HCV患者均更好。