

论著/肝纤维化及肝硬化

慢性乙型肝炎患者肝脏硬度值下降趋势 与肝纤维化逆转结局的关系

孔媛媛^a, 孙亚朦^b, 周家玲^b, 吴晓宁^b, 马红^b, 欧晓娟^b, 贾继东^{a,b}, 尤红^b

国家科技重大专项“十二五”逆转乙肝肝纤维化研究组

首都医科大学附属北京友谊医院 a. 临床流行病学与循证医学中心; b. 肝病中心, 北京 100050

摘要:目的 分析抗病毒治疗中慢性乙型肝炎患者肝脏硬度值变化趋势与肝纤维化逆转结局的相关性。方法 基于恩替卡韦初治慢性乙型肝炎患者临床随访队列(2013年7月-2015年9月),检测基线和治疗中每半年HBV DNA水平、肝功能、肝脏硬度值。根据更为严格的标准将治疗前后Ishak评分变化分为3组:确定逆转组,Ishak评分下降 ≥ 2 ;不确定组,Ishak评分下降0~1;进展组,Ishak评分升高 > 1 。多组间比较采用单因素方差分析。采用分段线性混合模型拟合不同肝纤维化逆转结局的慢性乙型肝炎患者肝脏硬度值下降趋势,斜率的显著性及不同组间斜率的比较采用 t 检验。结果 共纳入239例慢性乙型肝炎患者,恩替卡韦治疗1.5年后,18例患者(7.5%)达到肝纤维化组织学确定逆转,196例(82.0%)为不确定,25例(10.5%)为进展。开始抗病毒治疗半年内肝脏硬度值下降率:确定逆转组为 -36.3% [95%可信区间(95% CI): $-52.8\% \sim -19.7\%$],不确定组为 -23.7% (95% CI: $-29.7\% \sim -17.8\%$),进展组为 -12.6% (95% CI: $-31.0\% \sim 5.9\%$)。在确定逆转组与不确定组,肝脏硬度值在治疗后的前6个月比治疗6个月后的下降速度更快(P 值均 < 0.05)。结论 抗病毒治疗半年内肝脏硬度值的下降速度与肝纤维化逆转结局相关性较强,治疗半年时肝脏硬度值下降超过30%者发生肝纤维化确定逆转的可能性更大。

关键词:乙型肝炎,慢性;肝硬化;肝脏硬度值

中图分类号:R512.62; R575.2

文献标志码:A

文章编号:1001-5256(2020)02-0314-05

Association between the reduction in liver stiffness measurement and the histological outcome of liver fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B

KONG Yuanyuan, SUN Yameng, ZHOU Jialing, et al. (Center for Clinical Epidemiology and Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association between the change in liver stiffness measurement (LSM) and the histological outcome of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB) during antiviral therapy. **Methods** In a prospective cohort of CHB patients receiving entecavir-based therapy (from July 2013 to September 2015), HBV DNA, liver function, and LSM were measured at baseline and every 6 months during treatment. According to a more stringent criteria for the change in Ishak score after treatment, the patients were divided into definite regression group (a reduction of ≥ 2 in Ishak score), indeterminate group (a reduction of 0-1 in Ishak score), and progression group (an increase of > 1 in Ishak score). A one-way analysis of variance was used for comparison between multiple groups. The piecewise linear mixed-effects model was used to evaluate the dynamic changes of LSM and its association with the histological outcome of liver fibrosis. The t -test was used for comparison of slope between groups. **Results** A total of 239 CHB patients were enrolled, and after 1.5 years of entecavir treatment, 18 patients (7.5%) achieved the histological outcome of definite regression of liver fibrosis, 196 (82.0%) achieved indeterminate regression, and 25 (10.5%) experienced progression. The rate of reduction in LSM within the first half year of antiviral therapy was -36.3% in the definite regression group (95% confidence interval [CI]: -52.8% to -19.7%), -23.7% in the indeterminate group (95% CI: -29.7% to -17.8%), and -12.6% (95% CI: -31.0% to 5.9%) in the progression group. In the definite regression group and the indeterminate group, the rate of reduction in LSM in the first 6 months of treatment was significantly higher than that thereafter (both $P < 0.05$). **Conclusion** The rate of reduction in LSM is associated with the histological outcome of liver fibrosis within the first 6 months of antiviral therapy. The patients with $> 30\%$ reduction in LSM after the first 6 months of antiviral therapy tend to have a higher probability of definite regression of liver fibrosis.

Key words: hepatitis B, chronic; liver cirrhosis; liver stiffness measurement

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2020.02.016

收稿日期:2019-10-08;修回日期:2019-10-29。

基金项目:国家科技重大专项课题(2018ZX10302204,2018ZX09201016);北京市医院管理局消化内科学科协同发展中心消化专项协作创新课题(XXX0104)

作者简介:孔媛媛(1980-),女,副研究员,博士,主要从事肝病相关方法学临床研究。

通信作者:贾继东,电子邮箱:jia_jd@ccmu.edu.cn;尤红,电子邮箱:youthongliver@ccmu.edu.cn。

肝纤维化是各种慢性肝病发展成肝硬化及终末期肝病的共同病理过程。多项研究证实,经有效抗病毒治疗慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化尚可逆转,而晚期肝硬化则难以逆转^[1]。因此,肝纤维化的正确分期对于评估慢性肝病的进展、决定治疗时机、判断疗效和远期预后具有重要价值,是慢性肝病管理的关键步骤。

肝脏病理学检查是确定肝纤维化分期及判断药物疗效的金标准,但因其有创性、取样误差、判读差异等局限性,在日常临床诊疗活动中的应用受到局限^[2]。肝脏瞬时弹性成像技术(transient elastography, TE)^[3]是一种无创诊断肝纤维化的新技术,其临床诊断价值已得到验证^[4]。但TE技术对于评估和判断抗病毒治疗后肝脏病理学动态变化(逆转、稳定或进展)的价值尚需更多临床研究来证实^[5-6]。为此,本研究基于恩替卡韦初治慢性乙型肝炎患者的临床随访队列,采用更为严格的肝纤维化病理逆转标准,分析了肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)下降趋势与肝纤维化逆转结局的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 所有患者来源于慢性乙型肝炎初治临床随访队列(病例收集:2013年7月-2015年9月)。本研究经首都医科大学附属北京友谊医院医学伦理委员会批准(批号:BJFH-EC/2013-029)。所有纳入研究患者均签署书面知情同意书。入选标准:(1)年龄18~65岁;(2)HBsAg阳性者HBV DNA $> 2 \times 10^4$ IU/ml或HBsAg阴性者HBV DNA $> 2 \times 10^3$ IU/ml。排除标准:(1)合并HCV感染、HIV感染,或酒精性、非酒精性脂肪性、药物性、自身免疫性及遗传代谢性肝病等其他慢性肝病;(2)失代偿期肝硬化;(3)原发性肝癌或其他恶性肿瘤;(4)合并其他重要脏器严重疾病、严重神经及精神疾病患者。

1.2 实验室检查 基线时和治疗中每半年行HBV DNA水平、肝功能、血常规、甲胎蛋白检测及腹部超声检查。其中,血清HBV DNA水平由中心实验室采用COBAS® TaqMan® HBV(美国罗氏分子系统公司)测定,其最低定量水平为20 IU/ml。

1.3 肝纤维化的无创评价 基线时和治疗中每半年检测肝纤维化相关的无创指标。采用基于TE技术的FibroScan(Echosens, 法国)检测LSM来判断肝纤维化。检测结果需满足以下所有条件方可判断为有效检测:至少成功检测10次、检测成功率高于60%、检测值四分位数间距与中位数比值应 < 0.3 。

1.4 肝穿刺组织学评价 根据治疗前和治疗1.5年时肝穿刺组织病理学诊断结果评价慢性乙型肝炎患者肝纤维化逆转结局。所有肝穿刺活检标本由中心实验室的两名病理学专家独立盲法阅片,意见不一致时由第三位资深病理学家仲裁。通过Ishak纤维化评分系统评估肝纤维化分期^[7]。为避免通常采用的以治疗后Ishak下降1

分作为肝纤维化逆转标准的不确定性(阅片者的主观因素造成评价结果的异质性),本研究采用更为严格的标准,根据治疗前后Ishak评分的变化将患者分为3组:确定逆转组,Ishak评分下降 ≥ 2 ;不确定组,Ishak评分下降0~1;进展组,Ishak评分升高 > 1 。

1.5 统计学方法 统计分析采用SAS软件。患者基线特征中不满足正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示;LSM以均值及其95%可信区间(95% CI)表示,多组间比较采用单因素方差分析。采用分段线性混合模型(第一阶段:基线~治疗第6个月;第二阶段:治疗第6个月~24个月)拟合不同肝纤维化逆转结局的慢性乙型肝炎患者LSM的下降趋势,模型的截距代表估计的基线LSM,斜率表示LSM随时间的变化速度,斜率的显著性及不同组间斜率的比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同肝纤维化逆转结局的慢性乙型肝炎患者基线特征 本研究共纳入239例具有治疗前后两次肝穿刺的慢性乙型肝炎患者,患者基线特征见表1。根据更严格的病理学逆转标准,恩替卡韦治疗1.5年后18例(7.5%)患者被判断为确定逆转,196例(82.0%)为不确定,25例(10.5%)为进展。3组患者均以中年男性为主;HBsAg阳性比例在确定逆转组和不确定组均超过70%,但在进展组为56.0%;PLT和ALT水平在不确定组较高;基线Ishak评分和LSM在确定逆转组较高,其他基线特征在3组间相似。

2.2 不同肝纤维化逆转结局的慢性乙型肝炎患者LSM的变化 确定逆转组、不确定组及进展组慢性乙型肝炎患者基线和每半年随访时间点的LSM在3组间差异无统计学意义(P 值均 > 0.05);但治疗第6个月时,LSM在确定逆转组和不确定组下降更快。随着抗病毒治疗时间的延长,各组LSM均呈现持续下降的趋势,抗病毒治疗半年内LSM平均下降率从高到低依次为:确定逆转组为-36.3%(95% CI: -52.8% ~ -19.7%),不确定组为-23.7%(95% CI: -29.7% ~ -17.8%),进展组为-12.6%(95% CI: -31.0% ~ 5.9%)。治疗半年后,不确定组和进展组的LSM在各随访时间点的平均下降率相似,治疗2年时两组LSM平均下降率均超过30%(表2)。

2.3 抗病毒治疗过程中LSM的动态变化趋势 采用分段线性混合模型拟合抗病毒治疗过程中LSM下降率的动态变化趋势(图1)。总体而言,LSM在开始治疗的前6个月(第一阶段)均有快速下降,而6个月后(第二阶段)慢速下降。但是,不同肝纤维化逆转结局患者的LSM下降速度趋势有所不同,且根据更为严格的组织学逆转标准(即治疗后Ishak下降2分为逆转)对患者分组,不同肝纤维化逆转结局患者之间的下降趋势差异性更为明显。

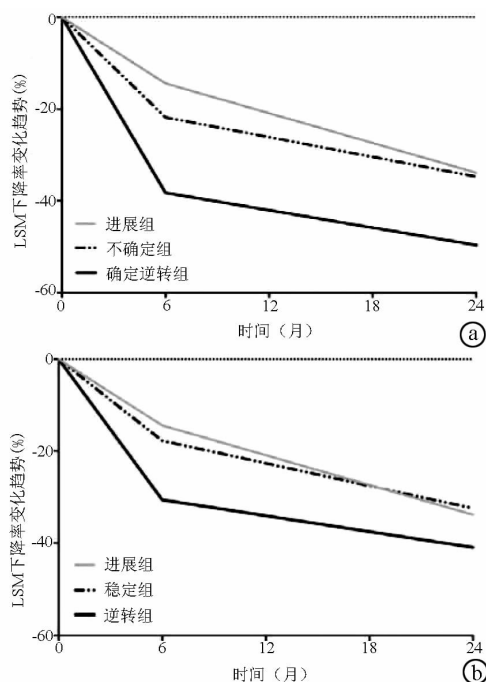
表1 不同肝纤维化逆转结局的慢性乙型肝炎患者基线特征

项目	确定逆转组(n=18)	不确定组(n=196)	进展组(n=25)
年龄(岁)	40(29~45)	37(30~44)	38(27~42)
男性[例(%)]	11(61.1)	148(75.5)	20(80.0)
BMI(kg/m ²)	23.6(20.7~27.7)	22.9(21.1~24.8)	24.6(22.5~25.2)
HBeAg 阳性[例(%)]	13(72.2)	138(70.4)	14(56.0)
HBV DNA(log IU/ml)	6.58(5.11~7.93)	6.54(5.02~7.67)	6.13(4.40~7.22)
PLT(10 ⁹ /L)	150.0(118.0~178.0)	160.5(123.0~197.0)	146.0(116.0~185.0)
ALT(U/L)	53.0(36.0~161.0)	80.5(43.7~143.5)	60.9(43.0~84.0)
AST(U/L)	51.0(37.0~117.0)	52.0(34.0~88.0)	40.5(35.0~58.5)
Alb(g/L)	44.0(42.0~46.0)	42.5(39.0~46.0)	43.9(38.9~48.5)
TBil(μmol/L)	13.8(12.4~18.0)	14.7(11.2~20.1)	15.8(11.2~22.5)
Ishak 评分	4(3~5)	3(2~4)	2(1~3)
1~2[例(%)]	2(11.1)	59(30.1)	15(60.0)
3[例(%)]	3(16.7)	60(30.6)	4(16.0)
4[例(%)]	5(27.8)	47(24.0)	6(24.0)
5~6[例(%)]	8(44.4)	30(15.3)	0
LSM(kPa)	12.8(10.1~22.9)	10.7(7.3~16.0)	9.2(6.5~16.7)

表2 抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者 LSM 的变化

随访时间	确定逆转组(n=18)	不确定组(n=196)	进展组(n=25)	F 值	P 值
LSM(kPa)					
基线	15.8(11.6~20.1)	13.2(11.9~14.5)	12.5(8.7~16.3)	0.85	0.430
6个月	8.3(6.1~10.6)	8.6(8.0~9.3)	11.4(7.6~15.1)	2.87	0.059
12个月	7.5(5.5~9.5)	8.0(7.4~8.6)	8.0(5.9~10.1)	0.12	0.883
18个月	7.5(4.3~10.6)	7.6(6.9~8.2)	9.0(6.9~11.2)	1.11	0.332
24个月	6.9(4.6~9.2)	6.8(6.3~7.3)	6.9(5.6~8.1)	0.01	0.989
ΔLSM(%) ¹⁾					
6个月	-36.3(-52.8~-19.7)	-23.7(-29.7~-17.8)	-12.6(-31.0~5.9)	1.58	0.208
12个月	-43.2(-54.9~-31.5)	-24.6(-30.6~-18.7)	-25.0(-42.7~-7.3)	1.74	0.178
18个月	-47.7(-66.2~-29.1)	-28.7(-34.9~-22.5)	-25.3(-37.1~-13.5)	1.86	0.159
24个月	-49.2(-63.7~-34.8)	-35.8(-40.6~-31.1)	-34.2(-46.9~-21.5)	1.64	0.196

注:1) ΔLSM%=(随访测定值-基线测定值)/(基线测定值×100)。



注:a,以治疗后 Ishak 评分下降2分及以上为逆转;b,以治疗后 Ishak 评分下降1分及以上为逆转。

图1 抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者 LSM 变化趋势

2.4 不同肝纤维化逆转结局的慢性乙型肝炎患者 LSM 下降速度 治疗后的前6个月 LSM 呈现明显下降趋势,下降速度在确定逆转组为-6.37%/月,不确定组为-3.63%/月,进展组为-2.40%/月;其中,确定逆转组比进展组 LSM 的下降速度快3.97%/月,差异具有统计学意义($P=0.013$)。但是,治疗6个月后,确定逆转组与进展组间 LSM 的下降速度并无统计学差异($P=0.434$)。不确定组与进展组间 LSM 的下降速度无论在治疗后的前6个月还是治疗6个月后,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。此外,在确定逆转组与不确定组,LSM 在治疗后的前6个月比治疗6个月后的下降速度更快,两个阶段下降速度的差异具有统计学意义(P 值均 <0.05)(表3)。

3 讨论

本研究发现开始抗病毒治疗半年内 LSM 的下降速度与肝纤维化逆转结局的相关性较强,而治疗半年后 LSM 的下降速度与肝纤维化逆转结局相关性较弱。确定逆转组在治疗半年时 LSM 下降速度最快,其中下降超过30%者发生肝纤维化组织学逆转的可能性更大;而不确定组和进展组的 LSM 在各随访时间点的平均下降率相似。

表3 不同肝纤维化逆转结局的慢性乙型肝炎患者 LSM 估计下降速度

组别	斜率估计值 (%/月)	标准误 (%/月)	t 值	P 值
治疗后的前 6 个月 LSM 下降速度				
确定逆转组	-6.37	1.20	-5.33	<0.001
不确定组	-3.63	0.36	-10.05	<0.001
进展组	-2.40	1.04	-2.30	0.022
Δ(确定逆转组-进展组)	-3.97	1.59	-2.50	0.013
Δ(不确定组-进展组)	-1.24	1.10	-1.12	0.264
治疗 6 个月后 LSM 下降速度				
确定逆转组	-0.63	0.42	-1.49	0.136
不确定组	-0.72	0.13	-5.47	<0.001
进展组	-1.08	0.38	-2.79	0.005
Δ(确定逆转组-进展组)	0.45	0.57	0.78	0.434
Δ(不确定组-进展组)	0.36	0.41	0.89	0.373
Δ下降速度(治疗 6 个月后-治疗后的前 6 个月)				
确定逆转组	5.74	1.47	3.90	0.001
不确定组	2.92	0.44	6.56	<0.001
进展组	1.32	1.30	1.02	0.309
Δ(确定逆转组-进展组)	4.42	1.96	2.26	0.024
Δ(不确定组-进展组)	1.60	1.37	1.17	0.243

本研究显示,在抗病毒治疗过程中 LSM 动态变化趋势分析,比单一随访时间点 LSM 的比较对疗效评价更有价值。有学者^[8]报道抗病毒治疗 1.5 年时 LSM 相对于基线的下降值,并不能代表肝纤维化的消退,本研究同样发现在抗病毒治疗过程中每半年 LSM 及其相对基线的下降率,在不同肝纤维化逆转结局(确定逆转、不确定、进展)组间并无显著性差异。但是,通过分段线性混合效应模型分析证实,不仅抗病毒治疗过程中 LSM 的下降速度呈现“先快后慢”两个阶段的变化趋势^[9-11],而且发现这两个阶段的下降速度差异与肝组织学逆转结局有关。在确定逆转组和不确定组,第一阶段的下降速率明显高于第二个阶段,而在进展组开始治疗的 6 个月内(第一阶段)和 6 个月后(第二阶段)下降速度并无显著性差异。综合第一阶段下降速率及第一阶段和第二阶段下降速率差异,有助于区分组织学上的确定逆转组、不确定组和进展组。

本研究的另一个特点是采用了更为严格的肝纤维化组织学逆转标准,以减少阅片者主观因素对纤维化逆转结局判断的影响。一般研究多采用 Ishak 纤维化分期下降 1 及以上作为肝纤维化逆转的标准,但有研究^[12]显示病理切片观察者间的误差可能对评价结果造成较大影响。本研究采用 Ishak 纤维化分期下降 2 及以上作为肝纤维化明确逆转的标准,减少了阅片者主观因素及个体差异的干扰,提高了信噪比,因而使得不同病理逆转结局组之间的 LSM 趋势差异更明显。由此也可以看出,如果

按此更严格的组织学逆转标准,抗病毒治疗 1.5 年时仅有少数患者达到了组织学逆转,再次说明长期抗病毒治疗对改善组织学的必要性^[13]。

在抗病毒治疗过程中,LSM 的早期下降并非完全反映肝纤维化逆转,也可能与炎症改善等因素有关^[5,14]。另一方面,由于炎症坏死是纤维化驱动因素,故改善炎症坏死就可能改善纤维化^[1],因此这两种作用难以截然分开。本研究证实,抗病毒治疗早期的快速下降与后期肝纤维化逆转密切相关,提示有效抗病毒治疗不仅可以抑制病毒复制快速减轻炎症坏死,同时也为肝纤维化的逆转提供了基础。此外,LSM 还可受胆汁淤积、肝静脉淤血等因素的影响^[15-17],因此,在临床上应全面考虑各种因素,综合判断 LSM 变化的临床意义。

国家科技重大专项“十二五”逆转乙肝肝纤维化研究组成员单位:北京大学人民医院、北京大学、复旦大学附属中山医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、复旦大学上海公共卫生临床中心、上海市第一人民医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院、南方医科大学南方医院、河北医科大学第三医院、首都医科大学附属北京佑安医院、首都医科大学附属北京地坛医院、首都医科大学附属北京天坛医院、延边大学附属医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、石家庄市第五医院、天津市第三中心医院、空军军医大学西京医院、人民武装警察部队后勤大学附属医院、中日友好医院、解放军总医院第五医学中心

参考文献:

- [1] PAROLA M, PINZANI M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues [J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 37–55.
- [2] CASTERA L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(2): 291–303.
- [3] SANDRIN L, FOURQUET B, HASQUENOPH JM, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis[J]. Ultrasound Med Biol, 2003, 29(12): 1705–1713.
- [4] JIA JD, HOU JL, DING HG, et al. Transient elastography compared to serum markers to predict liver fibrosis in a cohort of Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(4): 756–762.
- [5] WONG GL, WONG VW, CHOI PC, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients[J]. Antivir Ther, 2011, 16(2): 165–172.
- [6] CASTERA L. Hepatitis B are non-invasive markers of liver fibrosis reliable? [J]. Liver Int, 2014, 34(Suppl 1): 91–96.
- [7] ISHAK K, BAPTISTA A, BIANCHI L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. J Hepatol, 1995, 22(6): 696–699.
- [8] DONG XQ, WU Z, LI J, et al. Declining in liver stiffness cannot indicate fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B: A 78-week prospective study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(4): 755–763.
- [9] KIM MN, KIM SU, KIM BK, et al. Long-term changes of liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir[J]. Liver Int, 2014, 34(8): 1216–1223.
- [10] LIANG XE, CHEN YP, ZHANG Q, et al. Dynamic evaluation of liver stiffness measurement to improve diagnostic accuracy of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B acute exacerbation[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(12): 884–891.
- [11] KONG YY, SUN YM, ZHOU JL, et al. Early steep decline of liver stiffness predicts histological reversal of fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(5): 576–585.
- [12] BEDOSSA P, DARGÈRE D, PARADIS V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Hepatology, 2003, 38(6): 1449–1457.
- [13] 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.
- [14] LIM SG, CHO SW, LEE YC, et al. Changes in liver stiffness measurement during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(106): 539–545.
- [15] MILLONIG G, REIMANN FM, FRIEDRICH S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (Fibroscan) irrespective of fibrosis[J]. Hepatology, 2008, 48(5): 1718–1723.
- [16] KETTANEH A, MARCELLIN P, DOUVIN C, et al. Features associated with success rate and performance of Fibroscan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: A prospective study of 935 patients[J]. J Hepatol, 2007, 46(4): 628–634.
- [17] CHAN HL, WONG GL, CHOI PC, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B[J]. J Viral Hepat, 2009, 16(1): 36–44.

引证本文: KONG YY, SUN YM, ZHOU JL, et al. Association between the reduction in liver stiffness measurement and the histological outcome of liver fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(2): 314–318. (in Chinese)

孔媛媛, 孙亚朦, 周家玲, 等. 慢性乙型肝炎患者肝脏硬度值下降趋势与肝纤维化逆转结局的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 314–318.

(本文编辑: 王莹)

• 国外期刊精品文章简介 •

诱导和利用肿瘤细胞弱点治疗肝癌

【据《Nature》2019年10月报道】题:诱导和利用肿瘤细胞弱点治疗肝癌(作者 Wang C 等)

由于缺乏针对关键靶点的药物,肝癌仍然难以治疗。广谱激酶抑制剂(如索拉非尼)对肝癌患者作用有限。诱导衰老可能代表了一种治疗癌症的策略,尤其是与另外一种可以选择性消除衰老癌细胞(衰老作用)药物联合使用时。使用针对激酶组的遗传筛选,来自上海交通大学医学院附属仁济医院的 Wang 等发现 DNA 复制激酶 CDC7 的药理学抑制作用选择性诱导 TP53 突变的肝癌细胞衰老。后续化学筛选发现抗抑郁药舍曲林能够杀伤因抑制 CDC7 而衰老的肝癌细胞。舍曲林抑制 mTOR 信号传导,针对该途径的靶向药物可以有效地促进 CDC7 抑制剂诱导的肝癌细胞凋亡。在已经用 CDC7 抑制剂处理过的细胞中,mTOR 信号被抑制后的反馈再激活被阻断,从而导致 mTOR 信号通路持续被抑制和细胞死亡。在多种肝癌小鼠模型中,联合 CDC7 抑制剂和 mTOR 抑制剂能显著抑制肿瘤生长。这些数据表明,利用诱导肿瘤细胞的弱点可能是治疗肝癌的有效方法。

摘译自 WANG C, VEGNA S, JIN H, et al. Inducing and exploiting vulnerabilities for the treatment of liver cancer[J]. Nature, 2019, 574(7777): 268–272.

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 万敏婕 高普均 报道)