

# 監測 B 肝 有良方

文 / 曾岱宗 臺北慈濟醫院肝膽腸胃科主治醫師

慢性 B 型肝炎感染，對全球，尤其是亞洲地區而言，是一項相當重要的衛生議題。B 型肝炎病毒 (HBV)，為全長 3200 鹼基配對之不完全雙股 DNA 病毒。在 HBV 基因體上，包含了四個彼此部份重疊的開放閱讀序框 (open

reading frame)，可以轉譯出數種主要的蛋白質，其中包含了「表面抗原」(HBsAg) 及「e 抗原」(HBeAg)。隨著分子生物技術的發展，血清中「病毒濃度」(HBV DNA) 的定量，已經成為評估病患不可或缺的指標，而近年來，血清中表面抗原也進展到可以加以定量。透過表面抗原定量的應用，就可以知道如何改善慢性 B 型肝炎疾病進展、以及治療的監測。

## B 肝帶原者的病史四部曲

在臺灣，大部分的慢性 B 型肝炎感染的患者，都是在兩歲之前得到感染。B 型肝炎自然病史的分期，可以依據病毒和宿主之間的交互作用分為三期 (圖一)。

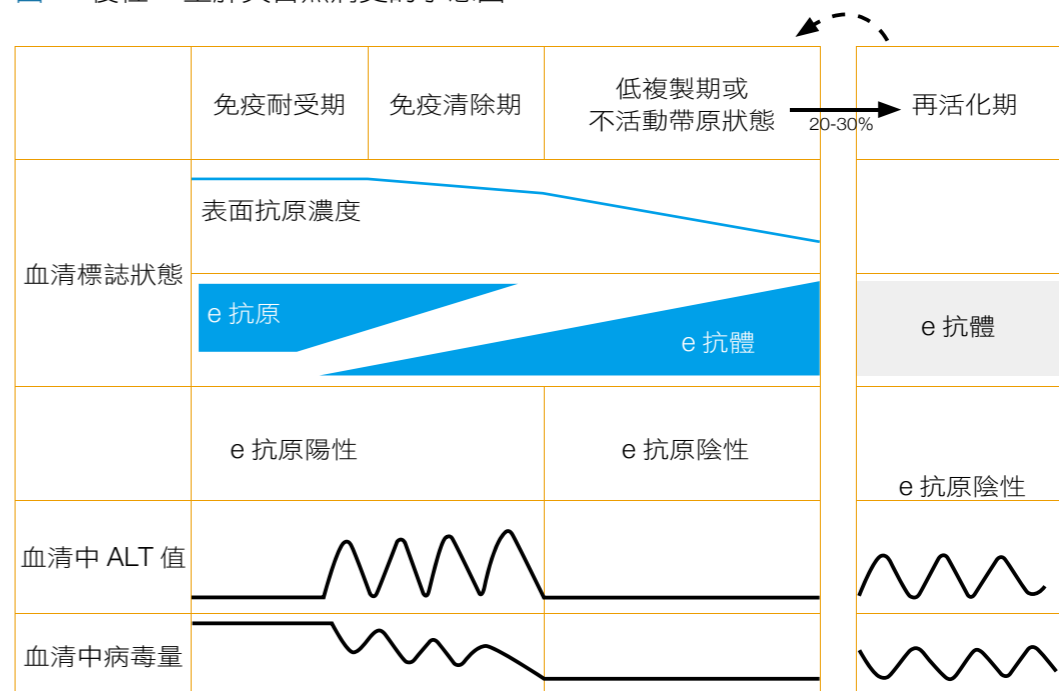
第一個時期是「免疫耐受期」：大部分的孩童及年輕人皆屬於這個時期，其臨床表現為血清中 e 抗原呈陽

性且病毒量高 (>2×10<sup>7</sup> IU/ml)，但血清中的 ALT 數值 (肝功能指數) 卻是正常或是輕微的上升。在此時期肝臟中病毒大量的複製，但宿主對 B 型肝炎病毒的免疫反應卻相當有限，因此稱為免疫耐受期。到了十幾至三十多歲間，會進入第二個時期，稱之為「免疫清除期」：之前沒有症狀的帶原者，會開始有一些急性發作的症狀，同時血清中的 ALT 也會反覆的上升。在肝臟中，肝細胞會因為宿主的免疫反應而遭破壞。而在經過一段時期肝臟反覆的發炎之後，病人的 e 抗原會被清除，e 抗體會出現，稱之為 e 抗原的血清轉換。同時，病人血清中的病毒

量也會隨之下降。

接著病患會進入第三個時期，稱之為「低複製期」：在這個時期，血清中的病毒量通常較低 (< 2000 IU/ml)，ALT 數值正常。肝臟中的病毒複製活動會被抑制，同時肝臟細胞也不再遭到破壞。由於病毒的複製僅被抑制，但病毒並未被清除，故病人血清中的表面抗原仍為陽性。這群病人在長期追蹤後，每年有百分之一至二的人會發生表面抗原消失。然而有部分不活動帶原者，會以每年百分之二點二至百分之三點三的機會，產生 B 型肝炎病毒的再活化，也就是進入「再活化期」；這些病人的臨床表徵包括血清

圖一 慢性 B 型肝炎自然病史的示意圖



曾岱宗醫師找出病毒和表面抗原濃度與肝癌發生的關係，讓民眾更便於自我監測肝臟健康。攝影／程千芳

中病毒量上升 (>2000 IU/ml)、ALT 數值上升，以及肝臟細胞再次受到免疫系統的破壞。而一旦肝臟持續的發炎，形成肝硬化的風險就會增加，而一旦產生肝硬化，每年就有百分之五到十的機會產生肝癌。所以慢性肝炎，肝硬化，及肝癌，就成為我們所熟知的慢性肝病三部曲。

### 黃金雙指標 病毒量及表面抗原濃度

血清中病毒量及表面抗原濃度，會隨著自然病史中，不同時期的演進而逐漸的降低。從橫斷面的研究指出，在免疫耐受期，病毒量及表面抗原的

濃度最高，而進到免疫清除期後，兩者濃度持續降低，若屬於低複製期的不活動帶原者，兩者濃度最低，若有發生 e 抗原陰性的慢性肝炎，則病毒量會大於 2000 IU/mL，而表面抗原濃度則會略為上升。

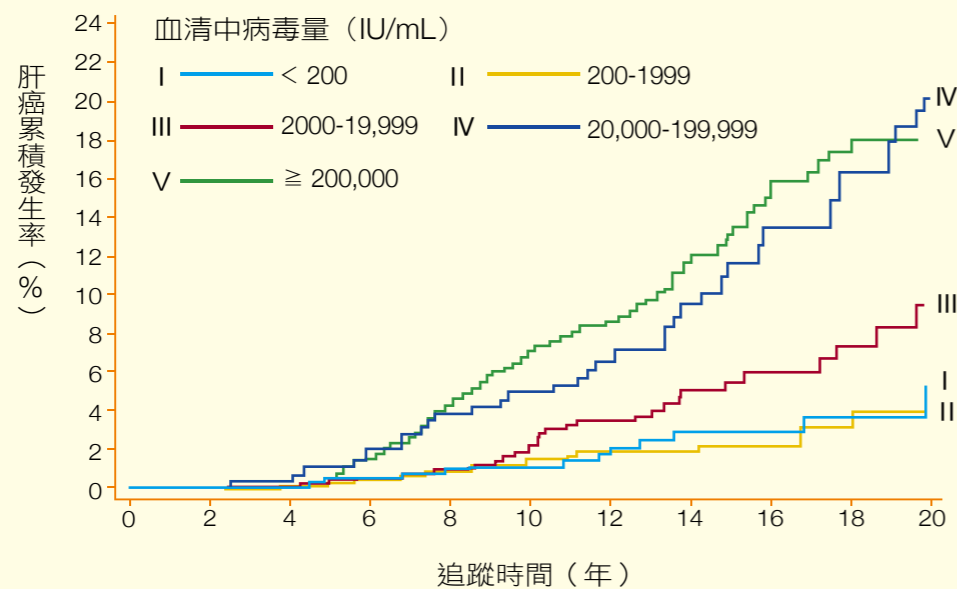
而在一項臺大和慈濟合作的長期追蹤世代研究中指出，對於感染慢性 B 型肝炎的患者，表面抗原的濃度越低，日後清除表面抗原的機會越高，對於 e 抗原陰性的患者，若表面抗原濃度下降至 10 IU/mL，則每年產生表面抗原消失的機會，可以從一般患者的百分之一至二，上升至百分之七。

而對於肝癌的預測，病毒量的高低，一直扮演一項重要的角色，病毒量越高，發生肝癌的機會越大，而肝癌風險上升的閾值，則為「2000 IU/mL」。無獨有偶的，最近一項慈濟和臺大合作的研究也指出，病毒量大於 2000 IU/mL 的患者，肝癌的風險的確有明顯的上升（如圖二）。對於 e 抗原陰性且病毒量濃度 <2000 IU/mL 的患者，則病毒量不具有預測的角色，但若其表面抗原濃度  $\geq 1000$  IU/mL，日後產生肝癌的風險比為表面抗原 <1000 IU/mL 的十三點七倍（如圖三）。同樣的，對於低病毒量的患者，表面抗原濃度  $\geq 1000$  IU/mL 的患者，

日後產生慢性肝炎急性發作及肝硬化的風險，也較表面抗原濃度 <1000 IU/mL 來的高。換言之，對於病毒量小於 2000 IU/mL 之慢性 B 型肝炎患者，表面抗原濃度  $\geq 1000$  IU/mL，則日後產生慢性肝病三部曲的風險，都有顯著的增加。

綜合以上的研究，近日所發展出來的血清中表面抗原的定量，能夠輔助血清中病毒量，讓臨床醫師能夠更精準的預測慢性 B 型肝炎患者的預後，也期待在未來，合併這兩項病毒指標，讓臨床醫師能夠提供患者更佳個人化的醫療。

圖二 血清中病毒量和肝癌累積發生率的關係



圖三 低病毒量患者 (小於 2000 IU/mL) 血清中表面抗原濃度和肝癌累積發生率的關係

