

برگشت‌پذیری سیروز در هپاتیت B مزمن

دکتر رضا ملک‌زاده^۱، دکتر مهدی محمدنژاد^۲، دکتر امیرعلی سهراب‌پور^۳، دکتر ناصر رخشانی^۴،
دکتر سیاوش ناصری مقدم^۵، دکتر شاهین مرآت^۶، دکتر سید محمد توانگر^۷
۱ - استاد (گوارش)*، ۲ - دستیار فوق تخصصی (گوارش)*، ۳ - پژوهشیار (عمومی)*، ۴ - پژوهشیار (پاتولوژی)*،
۵ - استادیار (گوارش)*، ۶ - استادیار (گوارش)*، ۷ - استادیار (پاتولوژی)**
* - مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد - دانشگاه علوم پزشکی تهران
** - بخش آسیب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

فیروز کبدی و سیروز، پیامد بسیاری از انواع بیماری‌های مزمن کبدی هستند و تشکیل ندول و بافت جوشگاه در کبد که مراحل انتهایی فیروز تلقی می‌شوند، عموماً برگشت‌ناپذیر تلقی می‌شده‌اند. در این مطالعه ۳ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن با شواهد بالینی، بیوشیمیایی و بافت‌شناختی سیروز معرفی شده‌اند. این بیماران تحت درمان با اینترفرون-آلفا یا لامیوودین قرار گرفتند و در زمانی که در بهبود بالینی، بیوشیمیایی و ویروس‌شناختی بودند از آنان بیوپسی کبد انجام شد. نمونه‌های بیوپسی به طور تصادفی و جفت نشده بر اساس بیمار کدبندی شدند و دو پاتولوژیست مستقل بر مبنای شاخص فعالیت هپاتیت (HAI) با حداکثر درجه فیروز (stage) ۶ آنان را امتیازدهی کردند. میانگین فاصله بین بیوپسی‌ها ۵/۵ سال بود. میانگین سطح آلانین آمینوترانسفراز از U/L ۱۱۳/۷ به ۲۸/۳ کاهش یافت. همچنین، میانگین سطح بیلی‌روبین از ۲/۴ mg/dL به ۰/۹ mg/dL و میانگین زمان پروترومبین از ۱۶/۳ ثانیه به ۱۲/۳ ثانیه تقلیل یافت. میانگین امتیاز Child-Pough از ۸ به ۵ رسید. میانگین درجه فیروز از ۵/۸ به ۰/۵ ($p=0/004$)، و میانگین امتیاز نکروانفلاماسیون (grade) از ۱۰/۸ به ۳/۲ ($p=0/017$) کاهش یافت. این مطالعه نشان می‌دهد که سیروز ناشی از هپاتیت B مزمن می‌تواند در برخی از بیمارانی که به درمان ضدویروسی پاسخ می‌دهند برگشت‌پذیر باشد.

کلواژگان

سیروز، فیروز کبدی، هپاتیت B مزمن

مقدمه

شروع درمان تحت بیوپسی کبد قرار گرفته‌اند شرح داده می‌شود. نمونه‌های بیوپسی با رنگ‌های هماتوکسیلین و ائوزین، تریکروم Masson و رتیکولین، رنگ‌آمیزی و به صورت جفت نشده کدبندی شدند و با استفاده از شاخص فعالیت هپاتیت امتیازدهی شدند^(۶). شدت فیروز (stage) از صفر تا ۶ درجه‌بندی گردید. درجه فیروز صفر نشان‌دهنده فقدان فیروز و درجه فیروز ۶ بیانگر سیروز محتمل یا قطعی بود.

دو پاتولوژیست که نمونه‌های بیوپسی را تفسیر می‌کردند از داده‌های بالینی و توالی بیوپسی‌های انجام شده بی‌اطلاع بودند. در بیوپسی دوم که متعاقب درمان موفق با داروهای ضدویروسی انجام شد، فیروز کبدی از بین رفته، یا به میزان چشمگیری کاهش یافته بود.

امروزه مشخص شده که فیروز یک فرایند پویا و برگشت‌پذیر است اما سیروز استقرار یافته که عبارت از فیروز پان لیولار به همراه تشکیل ندول است، عموماً یک ضایعه برگشت‌ناپذیر قلمداد می‌شود^(۱). پیشرفت‌های به دست آمده در درمان بیماری‌های کبدی ثابت کرده‌اند که درمان طبی می‌تواند در مبتلایان به سیروز مفید باشد. پسرفت فیروز کبدی متعاقب درمان علت زمینه‌ای در سیروز صفراوی اولیه^(۲)، سیروز صفراوی ثانویه^(۳)، هپاتیت اتوایمیون^(۴) و هپاتیت C مزمن^(۵) گزارش شده است. در این گزارش، سیر بالینی سه بیمار مبتلا به فیروز پیشرفته و سیروز در زمینه هپاتیت B مزمن که چند سال پس از

«گزارش موارد»

بیمار ۱:

(جدول ۱)، و HBV-DNA PCR منفی شده بود. آسیت و اسپلنومگالی از بین رفته بود. در بیوپسی کبد که ۴ سال پس از بیوپسی اول انجام شد، فیروز پورت ناچیز مشهود بود (شکل ۲).

بیمار ۳:

سومین بیمار، آقای ۳۴ ساله‌ای با سابقه ۳ ماهه زردی، بی‌حالی و اتساع شکم بود. این ضعف و بی‌حالی از یک سال پیش از مراجعه وجود داشته است. در معاینه، ایکتر خفیف اسکلا و طحال قابل لمس مشهود بود. در سونوگرافی شکم آسیت خفیف وجود داشت. در بررسی‌های پاراکلینیک HBsAg مثبت، HBeAb مثبت، HBeAg منفی و HBV-DNA PCR مثبت بود. سطح AST و ALT به ترتیب 160 U/L و 76 U/L آلبومین سرم $3/8 \text{ g/dL}$ ، بیلی‌روبین توتال 2 g/dL و PT 16 ثانیه بود. بیمار به مدت ۶ ماه تحت درمان با 100 میلی‌گرم لامیوودین خوراکی قرار گرفت که به دنبال آن HBV-DNA PCR منفی شد و PT به 13 ثانیه کاهش یافت. در این مرحله نتیجه بیوپسی کبد، گرید ۹ و درجه فیروز ۶ گزارش شد. درمان با لامیوودین به مدت ۱۵ ماه دیگر ادامه یافت. ۵ سال و نیم بعد در مراجعات پی‌گیری، معاینه فیزیکی، سونوگرافی شکم و آزمون‌های عملکرد کبدی بیمار نرمال بودند. بیوپسی مجدد کبد نشان‌دهنده التهاب خفیف بدون فیروز (گرید ۳، درجه فیروز صفر) بود (جدول ۱).

بحث

در این مطالعه به معرفی ۳ بیمار مبتلا به هیپاتیت B مزمن پرداختیم که دچار سیروز یا فیروز پیشرفته اثبات شده بودند. این بیماران پاسخ بالینی، بیوشیمیایی و ویروس‌شناختی کامل به درمان نشان دادند و بیوپسی‌های مجدد پسرفت کامل یا تقریباً کامل فیروز را نشان داد.

فیروز کبدی پیامد مشترک اکثر آسیب‌های مزمن کبدی است^(۱). آسیب به هیپاتوسیت‌ها و سلول‌های کوپفر منجر به تولید واسطه‌های واکنشگر اکسیژن می‌شوند که قادر به فعال‌سازی سلول‌های ستاره‌ای کبدی (Hepatic Stellate Cells) هستند^(۲). فیروز در نتیجه ترشح پروتئین‌های ماتریکسی از سلول‌های ستاره‌ای فعال شده ایجاد می‌شود^(۳). در مدل‌های جانوری، کاهش تخریب ماتریکس در نتیجه مهار فعالیت کلاژناز بینابینی توسط مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۱ (TIMP-1)، یکی از عوامل پیشرفت فیروز کبدی است^(۴). TIMP-1 همچنین سبب مهار آپوپتوز سلول‌های ستاره‌ای کبدی می‌شود که خود عامل محرک فیروز است^(۵).

اولین بیمار یک خانم ۴۹ ساله با خستگی مفرط و زردی و سرولوژی مثبت از نظر HBsAg بود. سطح آمینوترانسفرازهای وی بیش از ۴ برابر نرمال بود. ۶ ماه بعد، سرولوژی از نظر HBsAg کماکان مثبت بود. سایر آزمایش‌های سرولوژیکی و ویروسی از این قرار بود: HBeAg منفی، HBeAb مثبت، و HBV-DNA PCR مثبت. سطح آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) برابر 119 U/L ، سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) برابر 115 U/L و بیلی‌روبین توتال بیمار $2/2 \text{ mg/dL}$. زمان پروترومبین (PT) ۱۵ ثانیه و سطح آلبومین سرم 4 g/dL بود (جدول ۱). بیوپسی لوب راست کبد از طریق پوست نشان‌دهنده هیپاتیت مزمن و سیروز بود (شکل ۱).

بیمار تحت درمان با اینترفرون آلفا-2b با دوز ۶ میلیون واحد سه بار در هفته به مدت ۱۲ ماه قرار گرفت. ۵ سال بعد بیوپسی مجدد انجام شد که فیروز در آن مشهود نبود (شکل ۱). در آخرین ویزیت پی‌گیری، سطح ALT و AST سرم نرمال، PT ۱۵ ثانیه و سطح آلبومین سرم $4/5 \text{ g/dL}$ بود (جدول ۱). در این زمان HBsAg و HBV-DNA PCR منفی بودند.

بیمار ۲:

دومین بیمار یک خانم ۴۷ ساله با آسیت مختصر و اسپلنومگالی بود. در اندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش دو ردیف واریس مری (گرید ۱) وجود داشت. نتیجه آزمایش‌های بیمار از این قرار بود:

AST = 167 U/L

ALT = 150 U/L

PT = ۱۸ ثانیه

بیلی‌روبین توتال = 3 mg/dL

آلبومین = 3 g/dL

HBsAg مثبت،

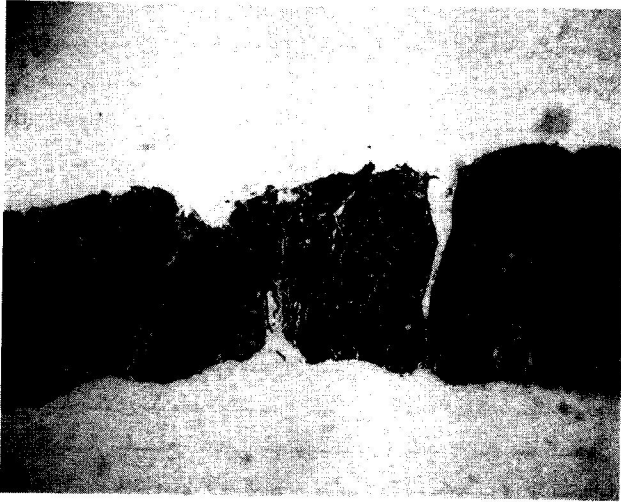
HBeAg منفی،

HBV-DNA PCR مثبت.

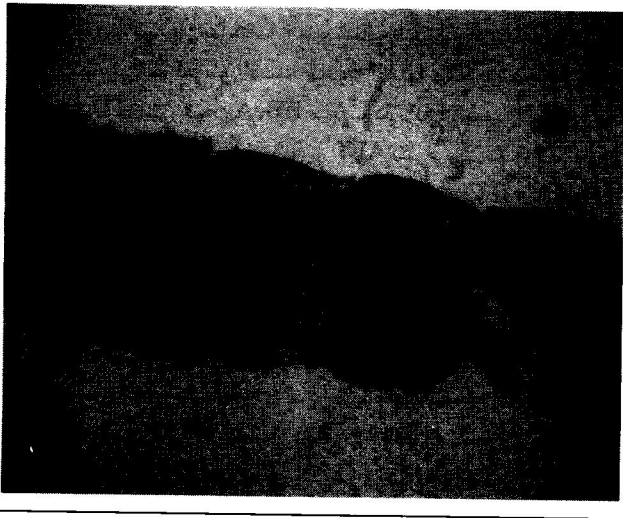
برای بیمار ۱۰۰ میلی‌گرم لامیوودین در روز شروع شد. سه ماه بعد PT ۱۶ ثانیه بود. بیوپسی کبد سیروز فعال را نشان داد (شکل ۲). درمان با لامیوودین برای ۲۷ ماه دیگر ادامه یافت. در پایان این دوره زمانی، مقادیر آزمایشگاهی شامل ALT، AST، بیلی‌روبین توتال، PT و سطح آلبومین سرم نرمال بودند.

شکل ۱- ویژگی‌های بافت‌شناختی نمونه‌های بیوپسی کبد که قبل و بعد از درمان بیمار اول تهیه شده‌اند. این بیمار به سیروز ناشی از عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B مبتلا بود.

(الف) نمونه ای از بیوپسی نخست بیمار اول که قبل از درمان انجام شده است. مجرای پورت توسط فیروز متسع شده و ندول تشکیل شده است.



(ب) نمونه‌ای که ۵۸ ماه بعد از کبد همان بیمار تهیه شده است و فیروز در آن وجود ندارد. (کلیه نماها با رنگ آمیزی تریکروم Masson هستند).



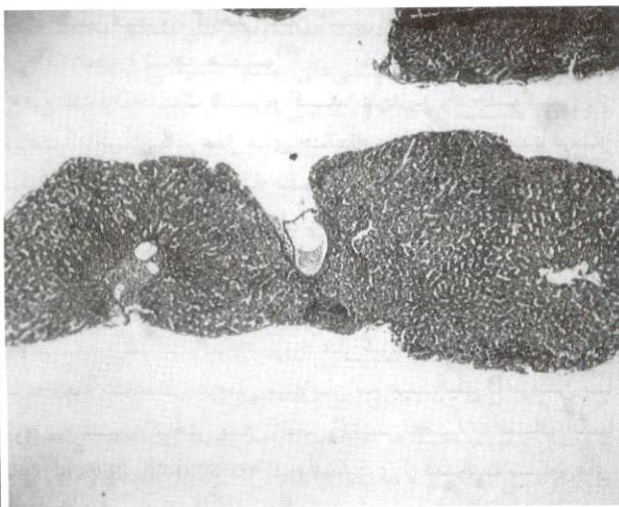
داده‌های جدید نشان می‌دهند که تجمع ماتریکس خارج سلولی یک رویداد ایستا یا یکطرفه نیست، بلکه یک فرایند پویا و تنظیم شده است که می‌توان در آن مداخلاتی انجام داد^(۱۱). در مطالعات جانوری، حتی در فیروز پیشرفته نیز امکان بازسازی ساختار کبد وجود دارد و رویداد کلیدی در این فرایند، آپوپتوز سلول‌های ستاره‌ای کبد است^(۸). آپوپتوز، سلول‌های ستاره‌ای فعال شده را که به ترشح بیش از حد ماتریکس خارج سلولی و انواع TIMP می‌پردازند، از بین می‌برد. بنابراین، در جریان برطرف شدن فیروز، کاهش بیان ژنی انواع TIMP و افزایش فعالیت کلاژناز را شاهد هستیم^(۸).

رفع عامل محرک فیروز کبد، بهترین راه جلوگیری از پیشرفت آن است^(۱). در مدل‌های جانوری، برقراری مجدد درناز صفراوی پس از فیروز ثانویه صفراوی سبب افزایش آپوپتوز سلول‌های ستاره‌ای کبدی و برطرف شدن فیروز می‌شود^(۱۲). احتمال دارد در انسان‌ها نیز پس از رفع عامل محرک (مثلاً ویروس هپاتیت B)، سلول‌های ستاره‌ای دچار آپوپتوز شوند و به این ترتیب فرایند پسرقت فیروز آغاز گردد. به عنوان نمونه، در یک مطالعه شاهددار، درمان مبتلایان به هپاتیت B مزمن با لامیوودین سبب کاهش بیان ژنی اکتین عضلات صاف آلفا (α -smooth muscle actin) که مارکری از فعالیت سلول‌های ستاره‌ای کبد است شد^(۱۳).

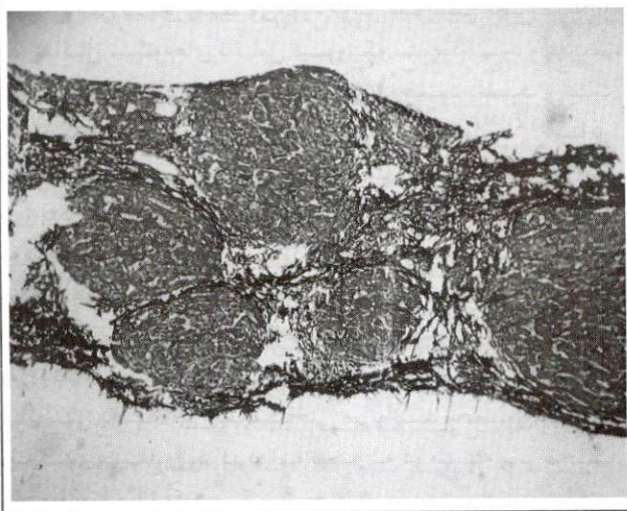
در مطالعه‌ای که در بیماران سیروتیک ناشی از هپاتیت B مزمن با HBeAg مثبت انجام شده، درمان با لامیوودین سبب پسرقت سیروز (از stage ۴ به stage صفر یا ۱) در ۳ نفر از ۱۱ بیمار شده است^(۱۴). Wanless و همکاران نیز موردی از سیروز ناشی از هپاتیت B مزمن را گزارش کرده‌اند که درمان با لامیوودین، پسرقت سیروز در وی را به دنبال داشته است؛ البته در مورد گزارش شده توسط وی، در آخرین بیوپسی انجام شده از کبد کماکان سپتوم‌های ناکامل فیبروتیک مشهود بود و علایم بالینی جبران‌نشده‌گی (decompensation) وجود داشت و افت عملکرد کبد متعاقب درمان برطرف نشده بود^(۱۴،۱۵). اما در بیماران ما آخرین بیوپسی کبد نشان‌دهنده فیروز در حد درجه فیروز صفر یا ۱ بود. بر اساس اطلاعات ما، این اولین گزارش از پسرقت سیروز در بیماران سیروتیک HBeAg منفی است که با اینترفرون یا لامیوودین درمان شده‌اند. باید اذعان کرد که اثبات پسرقت کامل سیروز احتمالاً نیازمند تهیه بیوپسی وسیع و معاینه تمامی بافت کبد است و بر این اساس نمی‌توان این احتمال را که گوناگونی یافته‌های بافت‌شناختی می‌توانند محصول خطای نمونه‌گیری باشند را رد کرد؛ اما توجه به دو مسئله بر صحت نتایج مطالعه ما تأکید می‌کنند. نخست، پسرقت بافت‌شناختی فیروز با بهبود آشکار بالینی و بیوشیمیایی بیماران همراه بود

شکل ۲- ویژگی‌های بافت‌شناختی نمونه‌های بیوپسی کبد که قبل و بعد از درمان بیمار دوم تهیه شده‌اند.

(الف) نمونه‌ای از بیوپسی نخست بیمار دوم که قبل از درمان انجام شده است. مجرای پورت دچار فیبروز وسیع است و ندول تشکیل شده است.



(ب) نمونه‌ای که ۵۵ ماه بعد از کبد همان بیمار تهیه شده است و نشان‌دهنده فیبروز ناچیز در مجرای پورت و ساختار سالم بافت کبد است.



(پسرفت واریس مری و آسیت در بیمار دوم). نکته دوم، در یک کارآزمایی شاهددار بزرگ درمان هیپاتیت C با اینترفرون، فیروز تنها در بیماران درمان شده (و نه در گروه شاهد) کاهش یافته بود^(۱۷). ما با درخواست از دو پاتولوژیست، که از داده‌های بالینی و توالی نمونه‌های بیوپسی کبد اطلاع نداشتند، تورش را به حداقل رساندیم. نتایج ما مؤید گزارش‌های پیشین در مورد پسرفت فیروز پیشرفته و سیروز در هیپاتیت خودایمن است^(۱۸) و بر این واقعیت تأکید دارند که فیروز حتی در مرحله نهایی خود می‌تواند کاملاً برگشت‌پذیر باشد.

یافته‌های ما باید پزشکان بالینی را ترغیب کند که همه بیماران سیروتیک را که به بیماری زمینه‌ای فعال اما قابل درمانی مبتلا هستند، حتی در مواردی که شواهد بالینی جبران‌ناشدگی (decompensation) و شواهد بافت‌شناختی فیروز پیشرفته یا سیروز وجود دارد، تحت درمان مناسب قرار دهند. سیر بالینی یکی از بیماران ما که در کلاس C در تقسیم بندی Child-Pough قرار داشت بر این واقعیت تأکید دارد که حتی سیروز کلاس C نیز می‌تواند برگشت‌پذیر باشد. همه بیماران ما بیماری فعال کبدی داشتند و میانگین سنی آنها ۴۳/۵ سال بود. آنزیم‌های کبدی در تمامی آنها افزایش یافته بود و در بیوپسی کبد گرید بالای نکروانفلاماسیون گزارش شده بود. بیماران در پایان درمان پاسخ کامل بیوشیمیایی و پاسخ نسبتاً کامل بافت‌شناختی به درمان داشتند. بنابراین برگشت‌پذیری سیروز متعاقب درمان احتمالاً بیشتر در بیماران جوانتر با بیماری فعال کبدی، و زمانی اتفاق می‌افتد که پاسخ کامل به درمان وجود دارد.

برگشت‌پذیری فیروز پیشرفته زمان بیشتری را طلب می‌کند، چراکه میانگین فاصله میان بیوپسی‌ها در این گزارش حدود ۵ سال و نیم بوده است. بنابراین، تکرار بیوپسی با هدف بررسی پسرفت سیروز باید تا چند سال پس از پاسخ بالینی و ویروس‌شناختی به تعویق افتد. حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد مبتلایان به هیپاتیت B مزمن که HBeAg مثبت دارند، در سیر درمان با اینترفرون-آلفا دچار افزایش مقادیر ALT سرم می‌شوند^(۱۹). این یافته ممکن است در افراد سیروتیک کلاس Child B یا Child C به بدتر شدن وضعیت بالینی بیماران منجر شود. اما تجویز اینترفرون-آلفا در مبتلایان به بیماری جبران‌شده کبدی بی‌خطر است^(۲۰). بیمار اول که تحت درمان با اینترفرون-آلفا قرار گرفت، در کلاس Child A سیروز بود و در طول مدت درمان دچار تشدید بیماری نشد. علاوه بر این، معلوم شده است که در مبتلایان به هیپاتیت B مزمن دارای HBeAg منفی، یک دوره ۱۲ ماهه درمان با اینترفرون اثربخش‌تر از دوره‌های کوتاه‌مدت‌تر درمان است^(۲۱). بنابراین، درمان یکساله با اینترفرون-آلفا در بیمار

جدول ۱- ویژگی‌های بیماران مورد مطالعه و نتایج آزمایش‌های آنها

بیمار	جنس	بیوپسی	سن (سال)	ALT U/L	AST U/L	Alb g/dL	Bil mg/dL	PT (ثانیه)	HBV-DNA PCR	مدت پیگیری (سال)	مدت درمان (سال)	امتیاز Child-Pough	رژیم درمانی	فاصله بین بیوپسی‌ها* (ماه)	گرید† (grade)	استیج‡ (stage)
۱	زن	اول	۴۹	۱۱۵	۱۱۹	۴	۲/۲	۱۵	+	۶	۱	۶	IFN-α	۵۸	۱۰-۱۲	۶-۶
		آخر		۳۱	۳۰	۴/۵	۱۳	-	۵	۶	۶					
۲	زن	اول	۴۷	۱۵۰	۱۶۷	۳	۳	۱۸	+	۵	۲/۵	۱۰	LVD	۵۵	۱۲-۱۴	۶-۶
		آخر		۳۶	۳۷	۴/۱	۱۲	-	۵	۵	۲					
۳	مرد	اول	۳۴	۷۶	۱۶۰	۳/۸	۲	۱۶	+	۷	۲	۸	LVD	۸۵	۹-۸	۶-۵
		آخر		۱۸	۱۹	۴/۷	۱۲	-	۵	۵	۲					
میانگین	-	اول	۴۳/۵	۱۱۳/۷	۱۴۸/۷	۳/۶	۲/۴	۱۶/۳		۶	۱/۸	۸	-	۶۶	۱۰/۸†	۵/۸†
		آخر		۲۸/۳	۲۸/۷	۴/۴	۱۲/۳		۵	۵	۱/۵†	۳/۲†				

* - فاصله از بیوپسی اول
 † - مقادیر برای هر پاتولوژیست به طور جداگانه ارائه شده‌اند.
 ‡ - محاسبه شده بر اساس میانگین مقادیر گزارش شده توسط دو پاتولوژیست.

IFN-α = اینترفرون ؛ LVD = لامیوودین

در برگشت‌پذیری سیروز است. به این ترتیب می‌توان نتیجه گرفت که در بیماران سیروتیک مبتلا به هیاتیت ویروسی، در صورت امکان باید درمان با دوز و مدت زمان مشابه با بیماران غیرسیروتیک تجویز شود، چراکه درمان با دوز کمتر یا برای مدت کوتاه‌تر نمی‌تواند به پسرقت مراحل پیشرفته فیروز بینجامد.

اول منطقی به نظر می‌رسد. نکته جالب در مطالعه ما آن است که دو نفر از بیماران بیش از ۲ سال لامیوودین دریافت کرده بودند. بیمار سوم که به خوبی به اینترفرون پاسخ داده بود، دوره یکساله درمان را به اتمام رسانده بود. بنابراین، بیماران برای مدت کافی تحت درمان اثربخش قرار گرفته بودند. این یافته بر این واقعیت تأکید دارد که درمان بهتر و مؤثرتر عامل محرک فیروز احتمالاً عامل کلیدی

مراجع:

- Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanisms and treatment strategies. N Engl J Med 1993;328:1828-35.
- Poupon RE, Balkau B, Eschewege E, Poupon R, UDCA-PBC Study Group. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1991;324:1548-54.
- Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. N Engl J Med 2001;344:418-23.
- Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. Ann Intern Med 1997;127:981-5.
- Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2000;32:1131-7.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-9.
- Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis, pathogenesis and principles of therapy. Clin Liver Dis 2001;5:315-34.
- Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, et al. Mechanism of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. J Clin Invest 1998;102:538-49.

Abstract:

Reversibility of Hepatitis virus B - induced Cirrhosis

Malekzadeh R, Mohammad-Nejad M, Sohrabpour A, Rakhshani N, Nasseri-Moghadam S, Merat S, Tavangar SM.

Tehran University of Medical Sciences

Hepatic fibrosis and cirrhosis is the consequence of many types of chronic liver disease, and at its final stage when liver nodule and scarring develops is generally considered to be irreversible. Here, we describe three chronic hepatitis B patients with clinical, biochemical, and histologic evidences of cirrhosis. They underwent treatment with interferon-alfa or lamivudine and had follow-up liver biopsy while in clinical, biochemical, and virologic remission. Biopsy specimens were randomly coded in unpaired manner according to patient and were read independently by two pathologists using the modified hepatitis activity index (with a maximum stage of 6). The mean interval between biopsies was 5.5 years. The mean alanine aminotransferase level decreased from 113.7 U/L to 28.3 U/L. The mean bilirubin level decreased from 2.4 mg/dL to 0.9 mg/dL, and the mean prothrombin time decreased from 16.3 seconds to 12.3 seconds. The mean Child-Pough score decreased from 8 to 5. The mean fibrosis score decreased from 5.8 to 0.5 ($P=0.004$), and the mean grading score from 10.8 to 3.2 ($P=0.017$). In conclusion, cirrhosis due to chronic hepatitis B may be reversible in some patients who respond to antiviral therapy.

Key Words:

Cirrhosis, Liver fibrosis, chronic hepatitis B

9. Iredale JP, Benyon RC, Arthur MJ, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 messenger RNA expression is enhanced relative to interstitial collagenase messenger RNA in experimental liver injury and fibrosis. *Hepatology* 1996;24:176-84.
10. Murphy FR, Issa R, Zhou X, et al. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition: implications for reversibility of liver fibrosis. *J Biol Chem*. 2002 Mar 29;277(13):11069-76.
11. Bonis PA.L, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible?. *N Engl J Med* 2001;344:452-4.
12. Issa R, Williams E, Trim N, et al. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001;48:548-57.
13. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, et al. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;35:749-55.
14. Dienstag J, Goldin R, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
15. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal fibrosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1599-607.
16. Wanless IR. In reply. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124: 1592-3.
17. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group. *Gastroenterology* 1999;116:378-86.
18. Cotler SJ, Jakate S, Jensen DM. Resolution of cirrhosis in autoimmune hepatitis with corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:428-30.
19. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-41.
20. Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, Ma OC, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992;102:2091-097.
21. Manesis, EK, Hadziyannis, SJ. Interferon alpha Treatment and Retreatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B. *astroenterology* 2001; 121:101.