

供者淋巴细胞输注联合替比夫定治疗慢性乙型肝炎一例

李勇年, 翟佩任, 燕青松, 杨燕, 吴炜强 (解放军第323医院 感染科, 西安 710054)

尽管目前临床上已有多种能够有效抑制HBV的药物可供选择, 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的治疗仍面临许多挑战, 如长期使用可能出现病毒基因发生耐药突变等^[1]。对HBeAg阳性CHB患者而言, HBeAg血清学转换被认为是满意的治疗终点, 也是病情得到控制的重要指征^[2]。但是经过1年核苷(酸)类药物治疗的平均HBeAg血清学转换率仅为20%^[3-7]。笔者尝试采用供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte infusion, DLI)联合替比夫定(telbivudine, LdT)治疗1例CHB患者, 现报告如下。

1 病例资料

1.1 主诉 患者女性, 26岁, 因“发现乙型肝炎病毒血清标志物阳性13年”入院。

1.2 现病史 患者13年前体检中发现乙型肝炎病毒血清标志物阳性, 无自觉症状。2008年3月于门诊查HBsAg、HBeAg、抗-HBc均阳性, 抗-HCV阴性, ALT 85 U/L, AST 62 U/L, A/G 2.1, HBV DNA 2.57×10^8 拷贝/ml, 开始口服LdT (600 mg, 每日1次), 治疗2个月后HBV DNA降至可检测水平之下($< 10^3$ 拷贝/ml), ALT、AST恢复正常, 并维持至治疗15个月, 但HBsAg、HBeAg、抗-HBc仍为阳性。

1.3 入院后诊疗经过 患者于2009年11月20日入院, 入院常规查体无异常指征。为患者提供淋巴细胞的孪生妹妹平素体健, 曾按程序接种乙肝疫苗, 无CHB等传染病及慢性病史, 体检未发现异常体征, 血常规、肝肾功能、血糖、血脂均正常, 胸部X线片、心电图、腹部超声未见异常,

HBsAg、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc均为(-), 抗-HBs(±), 除外HCV、HIV、CMV、HSV、风疹病毒、梅毒等感染。在DLI治疗前, 先为患者及供者进行血液和HLA组织配型, 两人均为AB血型, HLA-A、HLA-B、HLA-C 3个等位基因完全相同(HLA-A: 02XX, 11XX; HLA-B: 27XX, 46XX; HLA-C: 08XX, 14XX)。治疗前2周为供者行乙肝疫苗强化注射(基因重组乙肝疫苗 20 μg, 肌肉注射)。采用Spectra™ 血细胞分离机(美国Caridian BCT公司)为供者行淋巴细胞采集, 淋巴细胞采集总数为: $(2.30 \sim 2.53) \times 10^9$ 个, CD3/CD4 29~31, CD3/CD8 25~28。患者治疗前后分别行血常规、尿常规、便常规、肝肾功能、血糖、血脂、胸部X线片、心电图、腹部超声等检查, 并行HBsAg、HBeAg定量检测(美国雅培i2000全自动免疫发光分析仪), 同时记录患者的症状和体征。患者共接受供者淋巴细胞输注治疗4次, 每次间隔7~9天, 同时继续LdT治疗。患者接受DLI治疗之后, 无特殊不适, 治疗后血常规、肝肾功能、血糖、电解质同治疗前相比均在正常范围之内。

1.4 既往史 既往有慢性乙型肝炎病史13年, 患者有一健康的孪生妹妹。

1.5 辅助检查 治疗前及治疗后1、7、22、48周的HBsAg、HBeAg分别为3851 IU/ml, 54.64 PEI U/ml; 3559 IU/ml, 16.2 PEI U/ml; 1776 IU/ml, 45.66 PEI U/ml; 86.24 IU/ml, 11.4 PEI U/ml; 0.575 IU/ml, 0.102 PEI U/ml。HBV-M定性检测HBeAg(-), 抗-HBe(+), HBV DNA $< 10^3$ 拷贝/ml。

2 讨论

LdT为临床常用的抗HBV药物, 抑制HBV作用

强、可提高患者细胞免疫水平、患者耐受性好、HBeAg血清学转换高(治疗5年可达到50%)及耐药发生率低于拉米夫定等优点^[8,9]。供者淋巴细胞输注是将骨髓捐献者的外周血淋巴细胞输给接受骨髓捐献的患者,临床主要用于白血病的治疗,其目的是通过移植抗肿瘤作用即利用供者提供的T淋巴细胞来杀伤患者体内残存的肿瘤细胞,减少肿瘤的复发。与肿瘤免疫相类似,抗HBV免疫也是以细胞免疫为主^[10,11]。黑猩猩和人急性HBV感染的研究证实,机体清除HBV感染的主要方式是依赖CD4细胞诱导的CTL反应,而前者受自身MHC II类分子限制,后者受MHC I类分子限制^[12]。由于患者接受的是来源于具有相同MHC背景的同胞姐妹的T淋巴细胞,因此,能够识别患者自身肝细胞表面的MHC分子和HBV抗原,从而诱导CTL反应,促进HBV感染肝细胞的溶解或者通过分泌细胞因子清除肝细胞内的HBV。同时作为孪生子的供者和受者具有相同遗传背景,也避免了移植宿主反应的发生。

在现有核苷(酸)类抗病毒药物中,LdT治疗HBeAg血清学转换率相对较高,在治疗24周行病毒应答预测的HBeAg阳性CHB患者中,4年的累积HBeAg血清学转换率超过50%^[13]。使用包括LdT在内的核苷(酸)类似物治疗后,HBsAg消失的发生率一般低于3%^[14,15]。该患者应用LdT治疗15个月未发生HBeAg血清学转换,联合DLI治疗后7周出现HBsAg和HBeAg逐步下降,48周后HBsAg和HBeAg降至检测水平之下,并实现HBeAg血清学转换。尽管目前尚不清楚引起患者HBsAg和HBeAg下降及HBeAg血清学转换是否仅为LdT或者LdT与DLI共同作用的结果,但DLI作为一种新的CHB免疫治疗方法,值得进一步探索。

参考文献

[1] Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current

approach to antiviral therapy[J]. J Hepatol,2008,48(Suppl 1):S2-S19.

- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2009,50:227-242.
- [3] Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia hepatitis lamivudine study group[J]. N Engl J Med,1998,339:61-68.
- [4] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2003,348:808-816.
- [5] Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2006,354:1011-1020.
- [6] Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2007,357:2576-2588.
- [7] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med,2008,359:2442-2455.
- [8] Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2009,51:11-20.
- [9] 贾继东, 侯金林, 尹有宽, 等. 替比夫定或拉米夫定抗乙型肝炎病毒的疗效预测探讨[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15:342-345.
- [10] Komori T, Sugiyama H, Ogawa H, et al. Treatment of a patient in a relapse after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia with the systemic administration of allogeneic lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2[J]. Eur J Haematol,1989,43:184-185.
- [11] 李佳, 吴学宾. 供者淋巴细胞输注研究在白血病治疗中的进展[J]. 军事医学科学院院刊,2009,33:392-394.
- [12] Monjardino J. Molecular Biology of Human Hepatitis[M]. First edition. London:Imperial College Press. 1998.23-35.
- [13] Jia JD, Edward Gane, Wang YM, et al. Prolonged efficacy and safety of 4 years continuous telbivudine treatment in chronic hepatitis B (CHB) patients from GLOBE and 015 studies[J]. Hepatol Int,2010,4:56.
- [14] McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus[J]. Ann Intern Med,2001,135:759-768.
- [15] Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses[J]. Gastroenterology,2010,139:1218-1229.

收稿日期: 2010-11-16