

# 恩替卡韦联合肝康Ⅱ号治疗亚急性肝衰竭、肝硬化结节患者结节消失1例

胡波, 李儒贵, 李金科, 谭华炳 (湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科, 十堰市 442000)

2006年全国乙型肝炎流行病学调查结果表明,我国1~59岁人群HBsAg携带率为7.18%,5岁以下儿童HBsAg携带率仅为0.96%<sup>[1]</sup>。相当一部分HBsAg阳性携带者可发展为慢性肝炎,部分慢性乙型肝炎可在短时间内出现肝功能衰竭,其成活者可发生坏死后性肝硬化,抗病毒治疗在病毒性肝病的治疗中占有重要地位。恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化患者有显著疗效,安全性较好<sup>[2]</sup>。本文报告1例亚急性肝衰竭、坏死后结节性肝硬化患者,使用拉米夫定抗病毒治疗,病毒低于检测下限,擅自停用后病毒对拉米夫定出现耐药;换用阿德福韦酯,发生病毒耐药;换用恩替卡韦联合肝康Ⅱ号治疗后结节消失、脾脏恢复正常,停用恩替卡韦后肝脏再次出现质地不均、脾脏增大,加用恩替卡韦后再次恢复正常的病例,现报告如下。

## 1 病例资料

1.1 主诉 患者,男性,40岁,农民,因“乏力、尿黄半月”于2011年8月第4次入院。

1.2 现病史 2004年2月首次入院查体体温36.4℃,心率90次/分,呼吸19次/分,血压120/80 mm Hg,神志清楚,皮肤巩膜中度黄染,无蜘蛛痣及肝掌,浅表淋巴结无肿大,心肺听诊无异常,腹平软,无压痛及反跳痛,肝、脾肋下未触及,Murphy's征(一),肝上界右锁骨中线第5肋间,肝区轻叩痛,移动性浊音阳性,双下肢无水肿。诊断:亚急性肝衰竭。第2、3、4次入院均诊断为:肝炎肝

硬化,乙型,失代偿期,活动性,脾功能亢进。

1.3 入院诊疗经过 患者因“乏力、纳差、尿黄10余天”于2004年2月17日首次入院。入院后患者拒绝抗病毒治疗,给予降酶、护肝、促肝细胞生长素及中药肝康Ⅱ号治疗。2004年2月24日,在原有治疗基础上,给予血浆及人血白蛋白交替加强支持治疗。出院后,仍拒绝抗病毒治疗,间断服用护肝药物。患者因“乏力、腹胀、下肢肿胀20天”于2006年2月26日第2次入院,给予护肝、利尿、肝康Ⅱ号、抗病毒(拉米夫定)治疗10天后出院,服用拉米夫定6个月后自行停用。患者因“乏力、纳差、腹胀半月”于2006年10月28日第3次入院,给予拉米夫定抗病毒及护肝治疗。2006年12月30日,考虑患者发生拉米夫定耐药。2007年1月,换用阿德福韦酯联合肝康Ⅱ号治疗。2007年7月,考虑患者发生阿德福韦酯耐药。2007年8月,开始应用恩替卡韦(0.5 mg/次)联合肝康Ⅱ号治疗。2011年2月患者自行停用恩替卡韦。患者于2011年8月第4次入院,再次加用恩替卡韦联合肝康Ⅱ号治疗,1个月后复查肝功能正常:AFP 38 μg/L,HBV DNA < 500拷贝/ml,坚持治疗至今。

1.4 既往史 既往于2003年体检发现HBsAg、HBeAg、HBcAb阳性,肝功能、肝脏超声示正常,未进行治疗。

1.5 辅助检查 2004年2月16日肝功能:ALT 1787 U/L,AST 2256 U/L,TBil 107.5 μmol/L,DBil 57.2 μmol/L,GGT 185 U/L,ALB 33.1 g/L;HBV-M:HBsAg(+),HBeAg(+),HBcAb(+),HBcAb-IgM(+);PT 25.4秒,PTA 21.6%;彩色多普勒超声示肝实质



回声增粗,腹水(少量)。2004年2月24日肝功能:ALT 423 U/L,AST 371 U/L,TBil 315.4  $\mu\text{mol/L}$ ,DBil 179.2  $\mu\text{mol/L}$ ,GGT 292 U/L,ALB 26.7 g/L;超声示肝实质回声增粗,腹水(中到大量);PT 27.4秒,PAT 20.78%。2004年3月2日肝功能:ALT 105 U/L,AST 132 U/L,TBil 387.4  $\mu\text{mol/L}$ ,DBil 203.2  $\mu\text{mol/L}$ ,GGT 285 U/L,ALB 26.7 g/L。2004年3月10日肝功能:ALT 78 U/L,AST 45 U/L,TBil 204.1  $\mu\text{mol/L}$ ,DBil 136.8  $\mu\text{mol/L}$ ,GGT 195 U/L,ALB 32 g/L;PT 17.78秒,PTA 55.62%;HBV DNA:  $9.35 \times 10^6$  拷贝/ml;血常规:WBC  $3.3 \times 10^9/\text{L}$ ,N 52.7%,L 38.2%,PLT  $75 \times 10^9/\text{L}$ ;彩色多普勒超声示肝硬化(门脉内径1.4 cm),腹水中量,脾大。2004年3月22日肝功能:ALT 54 U/L,AST 52 U/L,TBil 89.7  $\mu\text{mol/L}$ ,DBil 61.7  $\mu\text{mol/L}$ ,GGT 198 U/L,ALB 35.6 g/L;PT 15.2秒,PTA 87.12%;超声示肝实质回声增粗、脾大。2004年4月10日肝功能:ALT 38 U/L,AST 32 U/L,TBil 25.3  $\mu\text{mol/L}$ ,DBil 12.0  $\mu\text{mol/L}$ ,GGT 78 U/L,ALB 41.2 g/L。2006年10月28日血液生物化学检测:WBC  $2.9 \times 10^9/\text{L}$ ,N 45.9%,RBC  $3.31 \times 10^{12}/\text{L}$ ,PLT  $56 \times 10^9/\text{L}$ ;PT 20.7秒;ALT 48 U/L,AST 137 U/L,TBil 28  $\mu\text{mol/L}$ ,ALB 29.5 g/L;HBV DNA  $7.2 \times 10^6$  拷贝/ml;AFP 66  $\mu\text{g/L}$ ;彩色多普勒超声示肝硬化(门脉内径1.5 cm)、肝内多发实性占位、腹水中量、脾大;增强MSCT示肝右叶多发占位性病变,最大为 $3.5 \times 4.4 \text{ cm}$ ,多考虑为硬化结节;肝硬化伴腹水、脾大;肝脏病理学示肝硬化结节。2006年12月30日HBV DNA  $9.2 \times 10^7$  拷贝/ml。2007年4月1日HBV DNA  $4.71 \times 10^6$  拷贝/ml,ALT 78 U/L,AST 69 U/L,TBil 25.1  $\mu\text{mol/L}$ ,ALB 31.2 g/L。2007年7月ALT 77 U/L,AST 95 U/L,TBil 34.1  $\mu\text{mol/L}$ ,ALB 28.4 g/L,AFP 54  $\mu\text{g/L}$ ;HBV DNA  $3.25 \times 10^8$  拷贝/ml;彩色多普勒超声示肝硬化、肝内多发实性占位、脾大(厚5.4 cm)、少量腹水。2007年9月HBV DNA  $6.23 \times 10^5$  拷贝/ml,ALT 56 U/L,AST 61 U/L,TBil 24.3  $\mu\text{mol/L}$ ,ALB 32.2 g/L,AFP 50  $\mu\text{g/L}$ 。2007年12月HBV DNA < 500 拷贝/ml,ALT 35 U/L,AST 40 U/L,TBil 21.3  $\mu\text{mol/L}$ ,ALB 35.0 g/L,AFP 45  $\mu\text{g/L}$ ;彩色多普勒

超声示肝硬化、肝内多发实性占位、脾大(厚5.1 cm)。2008年8月HBV DNA < 500 拷贝/ml,ALT 32 U/L,AST 27 U/L,TBil 12.3  $\mu\text{mol/L}$ ,ALB 39.0 g/L,AFP 40  $\mu\text{g/L}$ ;彩色多普勒超声示肝实质回声增粗、肝内多发实性占位、脾大(厚4.7 cm)。2009年8月HBV DNA < 500 拷贝/ml,肝功能正常,AFP 34  $\mu\text{g/L}$ ;血常规:WBC  $4.9 \times 10^9/\text{L}$ ,N 65.9%,RBC  $4.31 \times 10^{12}/\text{L}$ ,PLT  $127 \times 10^9/\text{L}$ ;彩色多普勒超声示肝实质回声增粗、脾稍大(厚4.1 cm)。2010年多次复查HBV DNA < 500 拷贝/ml,血常规、AFP及肝功能正常;彩色多普勒超声示肝实质回声稍增粗(脾厚3.7 cm)。2011年4月自行停用恩替卡韦。2011年5月复查AFP、肝功能正常;HBV DNA < 500 拷贝/ml;彩色多普勒超声示肝实质回声欠均匀。2011年8月HBV DNA  $3.26 \times 10^4$  拷贝/ml,ALT 42 U/L,AST 45 U/L,TBil 16.5  $\mu\text{mol/L}$ ,ALB 41.0 g/L,AFP 44  $\mu\text{g/L}$ ;彩色多普勒超声示肝实质回声增粗,脾稍大(厚4.0 cm)。2011年9月复查肝功能正常,AFP 38  $\mu\text{g/L}$ ,HBV DNA < 500 拷贝/ml,坚持治疗至今。

## 2 讨论

患者符合亚急性肝衰竭(腹水型)诊断标准<sup>[3]</sup>,起病较急(TBil在1周内由107.5  $\mu\text{mol/L}$ 上升至315.4  $\mu\text{mol/L}$ ),10多天出现腹水,PT 27.4秒,PTA 20.78%,既往无慢性肝炎病史,HBsAg(+)、HBeAg(+)、HBeAb(+)

对于乙型肝炎肝硬化患者,抗病毒治疗通过抑制病毒复制,改善肝脏功能,能提高患者的生存质量<sup>[4]</sup>。目前对HBV DNA阳性的肝衰竭患者,大部分学者提倡抗病毒治疗,对HBsAg(+)、HBV DNA检测不出的患者,亦应考虑抗病毒治疗<sup>[5]</sup>。目前国内批准上市的核苷(酸)类似物有拉米夫定、阿德福韦酯、替比夫定和恩替卡韦。应用拉米夫定长期治疗耐药发生率较高,且耐药后常伴有肝炎的复发<sup>[6]</sup>。本例患者在亚急性肝衰竭时由于自身原因未进行抗病毒治疗,通过中西医结合的方法使患者经过了“坏死”、“增生期”;发生坏死后性肝硬化后,使用拉米夫定应答良好,停



用后肝脏出现结节,并且发生耐药。换用阿德福韦酯后肝功能无改善、白蛋白下降、病毒载量增高,提示存在阿德福韦酯耐药。

换用恩替卡韦抗病毒,使用肝康Ⅱ号辨证治疗抗纤维化。5个月后病毒低于检测下限,肝功能恢复正常、白蛋白上升。恩替卡韦治疗前,肝脏彩色多普勒超声、MSCT均提示肝脏多发占位、脾脏肿大、脾功能亢进;治疗1年后肝脏占位消失、脾脏缩小、无脾功能亢进;治疗3年后肝实质回声欠均匀,脾脏正常,病毒阴性;治疗3.5年后,自行停用恩替卡韦,停药4个月后出现病毒反弹( $3.26 \times 10^4$ 拷贝/ml)、生物化学反弹、脾脏增厚;再次使用恩替卡韦,1个月后病毒低于检测下限,肝功能恢复正常。目前再次使用恩替卡韦已经5个月,病毒阴性,肝功能正常,脾脏正常。

肝康Ⅱ号治疗慢性肝衰竭的疗效已经得到公认<sup>[7,8]</sup>;抗纤维化作用已经得到证实<sup>[9,10]</sup>。本例患者通过抗病毒及肝康Ⅱ号联合应用,取得了良好疗效。

本例患者有如下启示:①提高依从性是肝硬化抗病毒治疗的关键。本例患者病程长,从“拒绝使用”到“擅自停用”,导致耐药的发生,幸运的是停用恩替卡韦后未产生耐药;②避免单药序贯治疗,在发生耐药后主张联合治疗。本例患者发生拉米夫定耐药后,换用阿德福韦酯,同样耐药;幸运的是恩替卡韦未发生耐药。有临床研究表明,因对某一核苷(酸)类药物发生耐药而先后改用其他核苷(酸)类药物治疗,可筛选出对多种核苷(酸)类耐药的变异株,因此,应避免单药序贯治疗<sup>[11]</sup>;③选择高耐药屏障的药物

是预防耐药的关键;在疾病进展期选用高效抗病毒药物是治疗关键。目前,国内仅恩替卡韦具有高耐药屏障、强效。以恩替卡韦进行初治的CHB患者,罕见病毒学突破,耐药发生率低。国外报道的恩替卡韦耐药也多发生在LAM治疗失败或有YMDD变异的患者中,同时需要多个位点置换才能发生<sup>[11]</sup>;④慢性乙型肝炎相关性肝病,抗病毒治疗是关键,肝康Ⅱ号抗纤维化疗效能够予以肯定。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27:1-16.
- [2] 张馨,高蕾,王银玲,等.恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝硬化96周疗效观察[J].实用肝脏病杂志,2011,14:197-199.
- [3] 杨绍基,任红.传染病学(第七版)[M].北京:人民卫生出版社.2009.36-37.
- [4] Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology,2007,133:1437-1444.
- [5] 李娟,于红卫,张剑,等.1例慢加亚急性肝衰竭临床诊治剖析[J].临床肝胆病杂志,2010,26:654-656.
- [6] Zhang FK. Lamivudine treatment of decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2006,5:10-15.
- [7] 邓文钦,李金科,李红,等.肝康Ⅱ号联合促肝细胞生长素治疗慢性重型肝炎的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2003,23:392-393.
- [8] 谭华炳,李刚,胡波,等.肝康Ⅱ号联合血浆置换治疗慢性肝衰竭临床分析[J].中国中医急症杂志,2011,20:1223-1225.
- [9] 占国清,邓文钦,李金科,等.肝康Ⅱ号抗肝纤维化的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2005,25(增刊1):63-66.
- [10] 占国清,邓文钦,李金科,等.肝康Ⅱ号治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的临床观察[J].临床肝胆病杂志,2006,22:328-329.
- [11] 孙奎霞,李杰,庄辉.中国慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的耐药现状[J].肝脏,2011,16:147-149,166.

收稿日期:2012-02-24