

# 恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化1例

何文艳, 安红杰, 徐金凤(中国石油天然气集团公司中心医院 感染科, 河北 廊坊 065000)

根据目前资料统计, 全世界有3.5亿人是HBV携带者, 其中约30%的HBV感染者可逐渐发展为进展性或致死性肝脏疾病, 如肝硬化和肝细胞癌。我国CHB肝硬化患者约占全国乙型肝炎患者的15%。肝硬化可分为代偿期和失代偿期, 而失代偿期乙型肝炎肝硬化是由于HBV持续复制、肝炎反复活动而发展形成的, 属于肝病晚期, 该时期患者并发症较多, 预后较差, 治疗困难且费用高, 5年累计生存率仅为14%左右。高病毒载量是发生CHB肝硬化的独立风险因素。当前中国及国际指南<sup>[1-3]</sup>均达成共识, 失代偿期CHB肝硬化患者需长期甚至终生抗病毒治疗, 从而最大限度的抑制和清除病毒, 改善患者的生活质量, 延长生存期。

## 1 病例资料

1.1 主诉 患者, 男性, 56岁, 因“腹胀、下肢水肿、尿少10天”于2010年6月10日以“乙型肝炎肝硬化”收入院。

1.2 现病史 患者于1998年体检发现HBsAg(+), ALT正常, 当时由体检医生告知为“健康携带”, 因无自觉症状, 未再进一步诊治及定期复查。2004年3月体检示ALT 126 U/L, TBil 25  $\mu$ mol/L, HBV标志物HBsAg、HBeAg、HBcAb均为阳性, HBV DNA  $5.3 \times 10^6$  拷贝/ml, 超声示肝脏回声增粗、增强、不均匀, 脾厚4.0 cm。诊断: 病毒性肝炎, 乙型, 慢性型。给予口服甘草酸制剂、拉米夫定, 具体剂量不详, 服用拉米夫定1个月出现严重皮疹, 故停用且未再使用其他抗病毒药物。此后不规律监测肝功能仍有异常, HBV DNA载量为 $10^5 \sim 10^6$  拷贝/ml。本次入院10天前出现腹胀、下肢水肿、尿少。肝功能: ALT 108 U/L, AST 127 U/L, ALB 30.2 g/L, TBil 45  $\mu$ mol/L; 外周血WBC  $3.4 \times 10^9$ /L, PLT  $76 \times 10^9$ /L; HBV标志物HBsAg、HBeAg、HBcAb均为阳性, HBV DNA  $4.9 \times 10^5$  拷贝/ml; 超声示肝硬化, 门脉1.4 cm, 脾肋下3.0 cm, 少量腹水; Child-Pugh评分8分(B级)。

1.3 入院后诊疗经过 入院查体示慢性肝病容, 皮肤巩膜轻度黄染, 肝掌、蜘蛛痣阳性, 心肺查体未见异常, 腹软, 无压痛反跳痛, 肝肋下未触及, 脾肋下3 cm, 质中, 无触痛, 移动性浊音阳性, 下肢轻度指凹性水肿。入院诊断为乙型肝炎肝硬化(失代偿期)。给予静脉输注保肝药物, 利尿, 补充白蛋白。胃内窥镜示食管胃底静脉曲张, 门脉高压性胃病。患者于胃内镜检查当日发生上消化道出

血, 急诊行食管胃底静脉介入栓塞术。术后继续给予静脉输注保肝药物, 利尿, 补充白蛋白, 同时开始服用恩替卡韦抗病毒治疗。服用恩替卡韦后也出现少量皮疹但不严重, 故坚持服用并门诊定期随访。

1.4 既往史 患者既往体健, 无输血及血制品使用史, 未合并其他慢性疾病, 未合并其他肝炎病毒感染。偶尔饮酒, 无慢性肝病家族史。

1.5 辅助检查 门诊随访血常规、肝功能、HBV标志物、HBV DNA前12周每4周1次, 此后每12周1次; 超声、AFP每24周1次; 分别于96周和144周进行FibroScan检测, 见表1、2。

## 2 讨论

我国乙型肝炎肝硬化患者约占乙型肝炎的15%。高病毒载量是发生CHB肝硬化的独立风险因素。失代偿期肝硬化患者, 通过抗病毒治疗可抑制病毒复制, 改善肝功能, 延缓或减少肝移植的需求, 从而改善生活质量, 延长患者生存期。

恩替卡韦作为一种的口服核苷类似物, 其起效快、抗病毒能力强、耐药率低<sup>[4]</sup>, 其对乙型肝炎肝硬化及CHB患者的抗病毒疗效已被多项临床试验证实, 得到医学界的认可<sup>[5-7]</sup>。2012亚太指南<sup>[3]</sup>指出: 对于存在明显肝功能失代偿且为初治患者, 选用恩替卡韦或替诺福韦(TA)。Shim等<sup>[8]</sup>报道应用恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化初始抗病毒治疗患者, 12个月时HBV DNA 低于检测下限的比率将近90%, 随访显示长期治疗可维持HBV DNA 抑制, 无病毒学反弹或耐药的发生。

该病例为乙型肝炎肝硬化失代偿期, 虽然服用过拉米夫定但其疗程短(1个月), 仍属于初治病例。该病例曾对拉米夫定有严重皮肤过敏反应而被迫停药, 但并非不能应用其他核苷(酸)类似物, 故选用恩替卡韦进行抗HBV治疗。通过定期检测显示该病例获得了满意的生化学、病毒学应答。该患者未进行肝脏组织学检查, 但治疗96、144周进行了FibroScan检测。FibroScan是一种新型的肝纤维化检测仪器, 具有快速、便捷、安全、价廉、可重复性好等优点, 有可能成为肝组织活检的替代技术<sup>[9]</sup>。FibroScan在国内外已有广泛研究<sup>[10-13]</sup>, 用于随访患者肝纤维化程度的变化具有重要价值。该患者通过FibroScan检测的肝脏硬度值在治疗过程中出现了明显变化, 应该能够预测该病例肝脏组织学也发生了一定的改变。

表 1 患者常规、生物化学、病毒学检测门诊随访结果

	0周	4周	8周	12周	24周	36周	48周	60周	72周	96周	120周	144周
ALT (U/L)	275.0	67.0	54.0	44.0	37.0	35.0	30.0	31.0	29.0	27.0	29.0	28.0
ALB (g/L)	29.5	33.0	34.0	34.0	37.0	38.0	37.0	40.0	40.0	42.0	41.0	42.0
HBsAg	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HBsAb	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HBeAg	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
HBeAb	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HBVDNA (拷贝/ml)	$4.9 \times 10^5$	$8 \times 10^2$	< 500	< 500	< 500	< 500	< 500	< 500	< 500	< 500	< 500	< 500
WBC ( $\times 10^9/L$ )	3.2	3.1	3.3	3.2	3.1	3.4	3.5	3.4	3.6	3.5	3.6	3.7
PLT ( $\times 10^9/L$ )	65.0	67.0	70.0	69.0	71.0	73.0	72.0	74.0	75.0	75.0	77.0	78.0
AFP	每24周检测1次均正常											

表 2 患者超声及FibroScan检查门诊随访结果

	0周	24周	48周	72周	96周	120周	144周
超声	肝硬化	肝硬化	肝硬化	肝硬化	肝硬化	肝硬化	肝硬化
	门脉1.4 cm	门脉1.2 cm	门脉1.1 cm	门脉1.2 cm	门脉1.2 cm	门脉1.1 cm	门脉1.2 cm
	脾肋下3.0 cm	脾肋下2.8 cm	脾肋下2.5 cm	脾肋下2.9 cm	脾肋下3.0 cm	脾肋下2.9 cm	脾肋下3.0 cm
	少量腹水	无腹水	无腹水	无腹水	无腹水	无腹水	无腹水
FibroScan					肝脏硬度		肝脏硬度
					17.8 kpa		12.6 kpa

该病例的治疗效果理想,提示恩替卡韦治疗失代偿肝硬化临床疗效显著,不仅可以有效控制HBV DNA复制,还可能使肝组织学得到改善,不良反应轻微。

参考文献

[1] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:40-56.

[2] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2012,57:167-185.

[3] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. Hepatol Int,2012,6:531-561.

[4] Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-napatents is rare through 5 years of therapy[J]. Hepatology,2009,49:1503-1514.

[5] Gish RG, Lok AS, Chang TT. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2007,133:1437-1444.

[6] 罗红彬, 胡中伟, 郭家伟. 恩替卡韦治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化

48周疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志,2009,12:121-123.

[7] Fontana RJ. Entecavir in decompensated HBV cirrhosis: The future is looking brighter[J]. J Hepatol,2010,52:147-149.

[8] Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol,2010,52:176-182.

[9] 李海, 贾继东. FibroScan 在慢性乙型肝炎肝纤维化诊断中的应用[J]. 传染病信息,2010,23:133-135.

[10] 徐铭益, 陆伦根. 非创伤性诊断肝纤维化临床研究进展[J]. 传染病信息,2010,23:129-132.

[11] Vergniol J, de L dinghen V. Transient elastography (FibroScan): a new tool in hepatology[J]. Presse Med,2009,38:1516-1525.

[12] Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review[J]. Am J Gastroenterol,2004,99:1160-1174.

[13] Maor Y, Halfon P, Bashari D. Fibrotest or Fibroscan for evaluation of liver fibrosis in haemophilia patients infected with hepatitis C[J]. Haemophilia,2010,16:148-154.

收稿日期: 2014-02-01