

# 白塞病合并慢加急性肝衰竭1例

陈春晓<sup>1</sup>, 王琳<sup>2</sup>, 蒋荣猛<sup>2</sup> (1.萧山区第一人民医院, 杭州 311200; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 感染二科, 北京 100015)

近些年来,随着免疫抑制剂的应用,一些原本不需要抗病毒治疗的慢性HBV携带者出现了HBV再激活。本文报告白塞病(Behcet's disease, BD)经免疫抑制剂治疗后发生HBV活跃导致慢加急性肝衰竭1例,以期临床医生在HBV标志物阳性患者行免疫抑制治疗时应警惕HBV激活,预先做好防范。

## 1 病例资料

1.1 主诉 患者,男性,45岁,因“HBsAg阳性10个月,乏力2周”收入首都医科大学附属北京地坛医院感染二科。

1.2 现病史 患者10个月前行锁骨下动脉瘤手术前体检发现HBsAg阳性,自感无不适,肝功能正常,未予以相应治疗,仅定期监测肝功能。8个月前体检发现肝功能异常,ALT 40~50 U/L,应用保肝药物治疗后,肝功能复常。但此后ALT反复异常,间断口服双环醇、水飞蓟素保肝治疗(具体剂量不详),但ALT进行性升高,大于100 U/L。入院2周前,患者自觉乏力明显,伴恶心,未吐,进食量尚可,尿黄,无腹胀、腹痛等不适,大便正常。

1.3 入院后诊疗经过 入院查体示神志清楚,慢性面容,肝掌阳性,蜘蛛痣阴性,双肺呼吸音清,心律齐,腹软,无压痛及反跳痛,肝、脾肋下未触及。移动性浊音阴性,双下肢无水肿。入院后给予恩替卡韦0.5 mg/次,每日1次,抗病毒、保肝、退黄和支持等治疗。9天后复查肝功能呈进行性恶化,HBV DNA下降不明显。将恩替卡韦加量至1.0 mg/次,每日1次;联合阿德福韦酯10 mg/次,每日1次,加强抗病毒治疗;同时给予输血浆、蛋白等支持治疗。经风湿免疫科会诊后,停用环磷酰胺,泼尼松逐步减量,加沙立度胺50 mg/次,每晚1次。患者病情仍呈进行性恶化,出现自发性细菌性腹膜炎及肝性脑病,给予头孢噻肟舒巴坦控制治疗效果不佳,随后换用万古霉素联合比阿培南治疗。

经以上治疗后,患者肝性脑病、腹腔感染得到控制,HBV DNA低于检测下限,HBsAg明显下降(降至12.14 IU/ml),PTA由最低27%逐渐上升至30%,TBil从最高596.7 μmol/L降至547.3 μmol/L,ALT从最高949.1 U/L将至297.2 U/L,AST从最高1636.5 U/L降至151.7 U/L,肝衰竭有所好转。但动脉瘤持续增大,经多科会诊,无法进行手术治疗,最终因锁

骨下动脉瘤破裂猝死。

1.4 既往史 患者既往有糖尿病病史3年,口服格列吡嗪控制血糖尚可。高血压病史1年,口服吲达帕安降压。1年前在风湿免疫科诊为“白塞病,锁骨下动脉瘤”,口服环磷酰胺50 mg/次,隔日1次;泼尼松12.5 mg/次,每日1次。患者自诉动脉瘤有增大趋势,需要行手术治疗。

1.5 辅助检查 入院前外院检查示肝功能示ALT 323.4 U/L,AST 709.0 U/L,TBil 30.5 μmol/L,DBil 16.2 μmol/L,GGT 145.4 U/L,TBA 10.5 μmol/L;HBV DNA  $6.67 \times 10^6$  拷贝/ml。入院后检查示血常规示WBC  $6.92 \times 10^9/L$ ,RBC  $5.47 \times 10^{12}/L$ ,HGB 167.8 g/L,PLT  $73.8 \times 10^9/L$ ;乙型肝炎病毒标志物示HBsAg > 250.00 IU/ml,HBeAg 925.31 S/CO,HBeAb 14.87 S/CO;AFP 18.3 ng/ml;糖化血红蛋白 17.00%;PTA 73.8%;血K<sup>+</sup> 3.34 mmol/L;肝功能示ALT 418.7 U/L,AST 743.1 U/L,ALB 44.5 g/L,TBil 59.8 μmol/L,DBil 37.0 μmol/L,GGT 143.5 U/L。右侧锁骨下动脉超声示右侧锁骨下动脉起始部假性动脉瘤形成,附壁血栓。腹部平扫+增强CT示肝实质脂肪异常沉积;肝左叶动-门静脉瘘形成,胆囊炎,少量腹水,肝门区多发肿大淋巴结,请结合临床。胸部正位X线片示右上纵隔占位,结合临床CT影像结果,考虑右锁骨下动脉瘤破裂夹层形成;左下肺钙化灶,PICC置管术后。胸部CT平扫示右上纵隔内占位,结合临床病史考虑右上锁骨下动脉瘤破裂?建议行增强扫描进一步检查;两肺多发斑片索条影,考虑少量炎症,建议结合临床;两肺多发钙化灶;两侧局部胸膜增厚。

## 2 讨论

HBV因其发病的特殊性,目前更多的解读为免疫系统疾病,当HBV携带者因其他自身免疫疾病服用免疫抑制剂时,可使HBV的再激活,从而导致严重的肝损害甚至肝功能衰竭<sup>[1]</sup>。有文献<sup>[2]</sup>报道慢性HBV携带者在应用免疫抑制剂或细胞毒性药物治疗后,HBV再激活而导致肝炎活动或重型肝炎的发生率约为24%~78%。

HBV再激活理论认为,HBV在免疫抑制状态下大量复制,停用免疫抑制剂后免疫恢复,肝细胞受到严重的免疫损伤而造成重症肝炎。但也发现有部分患者在应用糖皮质激素的早期,即患者还处在免疫抑制状态就发生重症肝

炎,可能由于HBV在肝细胞内大量复制,大量的病毒抗原干扰了细胞的正常代谢,引起肝细胞缺氧,导致过氧化损伤,加速致肝细胞凋亡和坏死,从而引起肝细胞的破坏<sup>[3]</sup>。参与HBV再激活的相关化学物质还有本文提到的环磷酰胺等烷化剂以及生物碱类、抗代谢药等<sup>[4]</sup>。

BD又称贝赫切特综合征,是一种以血管炎为病理基础的系统性自身免疫性疾病。BD的临床表现包括血管型、胃肠型、神经型以及混合型<sup>[5]</sup>,其潜在的组织病理学改变是静脉、动脉、微血管的炎性病变。影响预后的重要因素是重要脏器的损害,如眼、心血管、消化系统等,虽经积极救治,但大多预后不良<sup>[6]</sup>。BD动脉瘤一般不主张手术治疗,动脉瘤有破裂风险者可考虑治疗<sup>[7]</sup>,如允许择期手术,应尽量避免活动期<sup>[8]</sup>。术后免疫抑制剂及抗凝药物等规范口服药物的维持治疗也是必不可少的<sup>[9]</sup>。

本例患者符合1990年国际BD研究组织制订的BD诊断标准<sup>[10]</sup>以及CT、超声等辅助检查明确血管病变,有BD伴动脉瘤病史1年,长期服用免疫抑制剂(环磷酰胺+泼尼松),病情控制不佳,动脉瘤仍有增大趋势,在准备动脉瘤手术过程中发现HBsAg阳性,随后发现肝功能异常,因保肝治疗而推迟手术治疗近8个月,该患者原本为HBV携带状态,因服用免疫抑制剂,HBV大量复制肝炎活动。治疗上加用核苷类似物抗病毒治疗,仍不能扭转肝功能衰竭的势头;随后调整免疫抑制剂药物,肝功能衰竭有所扭转,但最终加速原发病进展后死亡。

根据患者慢性肝病基础上,短期内发生急性或亚急性肝功能失代偿,诊断为慢加急性(亚急性)肝衰竭<sup>[11]</sup>。在病程中监测动脉瘤增大,有随时破裂风险,但因肝衰竭,失去手术治疗机会。因为肝衰竭时凝血功能障碍、血小板低下等因素,同时调整免疫抑制剂,多方面因素增大了血管瘤破裂的风险。有研究<sup>[12]</sup>表明BD与HBV感染无关联,该患者肝炎活动以及后续的连锁反应均由免疫抑制剂引起,故使用免疫抑制剂前乙型肝炎筛查和抗病毒治疗的重要性。

回顾诊疗过程,当最初发现患者肝功能异常时,在明知HBsAg阳性的情况下未进一步检查HBV DNA、明确HBV DNA复制情况而未及时行抗病毒治疗是病情加重的主要原因;挽救性抗病毒治疗时,初选恩替卡韦单药抗病毒治疗,效果不佳,后加用阿德福韦酯,病毒得到抑制;出现肝损害后,将免疫抑制剂减量可能引发自身免疫增强,是否会导致HBV大量清除,引起肝衰竭及原发病病情加重,值得商榷,同时免疫抑制剂减量对原发病的影响也需更多

关注。

综上所述,本病例强而有效的抗病毒治疗是毫无争议的,但对于随后的免疫抑制剂调整(加量、减量或换药)还有待更多循证学依据明确。HBV再激活后,轻度仅表现为无症状的ALT升高,重度可出现肝衰竭而危及生命。因此,给予免疫抑制剂或化学药物治疗的HBsAg携带者在治疗前应检测HBV DNA及转氨酶水平,必要时给予预防性抗病毒治疗,同时调整原发病的免疫抑制剂的治疗上要慎之又慎。

## 参考文献

- [1] 贾继东. 免疫抑制治疗与乙型肝炎病毒再激活[J]. 中华内科杂志, 2006,45:443-444.
- [2] 黄燕, 范学工. 应用免疫抑制剂或化疗药物的慢性乙肝患者HBV再激活及其治疗[J]. 临床内科杂志, 2012,29:509-511.
- [3] Xiao SY, Lu L, Wang HL. Fibrosing cholestatic hepatitis: clinicopathologic spectrum diagnosis and pathogenesis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2008,1:396-402.
- [4] 谭竞, 魏锦, 邹兴立. 免疫抑制剂致乙肝病毒再激活的临床分析[J]. 临床内科杂志, 2010,27:531-533.
- [5] El Houari T, Oukerraj L, Ghzaïel L, et al. Management of Behcet's disease with multiple complications[J]. Hellenic Cardiol, 2009,50:420-422.
- [6] 张敏, 李向培, 厉小梅, 等. 43例白塞病临床特点及治疗分析[J]. 安徽医学, 2010,7:748-750.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 白塞病诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011,15:345-347.
- [8] Oguzhan K, Sedat Z, Murat U, et al. Treatment of pulmonary artery aneurysm in Behcet's disease few things can make big differences[J]. Interact Cardio Vasc Thorac Surg, 2009,8:390-392.
- [9] 王青山, 唐波, 腾兰波, 等. 血管型白塞病的外科治疗现状[J]. 医学综述, 2012,18:1360-1362.
- [10] International Study Group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease[J]. Lancet, 1990,335:1078-1080.
- [11] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2013,40:1-7.
- [12] Ozkan S, Toklu T, Ilknur T, et al. Is there any association between hepatitis G virus (HGV), other hepatitis viruses (HBV, HCV) and Behcet's disease?[J]. J Dermatol, 2005,32:361-364.

收稿日期: 2014-01-16