

CHB患者抗病毒治疗过程中发生耐药、肾功能不全及周围神经炎1例

谢能平^{1,2}, 蒋元高^{1,3}, 邓金^{1,3}, 谭华炳¹ (1.湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科、肝病研究室, 湖北十堰 442000; 2.湖北省房县大木镇中心卫生院, 湖北 房县 442100; 3.湖北省神农架林区大九湖卫生院, 湖北 十堰 442417)

全球60多亿人口中, 约20亿人曾感染过HBV, 其中3.5亿人为慢性HBV感染, 每年约有100万人死于HBV感染所致的肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌^[1]。我国现有慢性HBV感染者约9300万人, 其中CHB患者约2000万例^[2]。预防CHB-肝硬化-肝癌“三部曲”的主要措施是抗病毒治疗。只要有适应证, 就应进行规范的抗病毒治疗^[2]。临床疗效明确且较常用的抗病毒药物主要分为干扰素、核苷(酸)类似物两大类^[3]。庞大的抗病毒治疗人群、抗病毒治疗的适应证掌握不佳、病毒的变异等因素导致耐药、不良反应发生, 影响CHB的疗效。本文报告1例CHB患者, 用药指征和换药指征准确, 在6年使用核苷(酸)类似物治疗时间内先后出现LAM耐药、ADV肾损害、LdT周围神经炎和骨质疏松症等, 现报告如下。

1 病例资料

1.1 主诉 患者, 男性, 57岁, 已婚, 湖北房县人。因“CHB抗病毒治疗69个月, 腰腿痛8个月”于2013年12月第3次收入湖北医药学院附属人民医院治疗。

1.2 现病史 2008年4月, 患者因右季肋区疼痛、乏力1周, 在某三甲医院诊断为“CHB”, 给予LAM抗病毒(100 mg/次, 每日1次, 口服)及护肝治疗, 1个月后肝功能恢复正常; 3个月后HBV DNA低于检测下限, 继续口服LAM抗病毒治疗。2009年3月因“CHB抗病毒治疗1年, 乏力、尿黄1周”首次收入湖北医药学院附属人民医院治疗, 经HBV DNA、ALT、AST检测, 肝脏彩色多普勒超声诊断为“乙型肝炎后肝硬化, LAM耐药”, 根据患者意愿, 换用ADV(10 mg/次, 每日1次, 口服)抗病毒联合护肝治疗; 治疗2个月后ALT、AST恢复正常, 5个月后HBV DNA < 500 拷贝/ml, 继续抗病毒治疗。2010年11月因“CHB抗病毒治疗32个月, 双下肢水肿1周”第2次收入湖北医药学院附属人民医院治疗, 入院诊断为“乙型肝炎后肝硬化, ADV肾损害”, 停用ADV, 换用LdT(0.6 g/次, 每日1次, 口服)抗病毒、改善肾功能、护肝治疗。2013年2月出现腰腿痛, 腿

痛呈针刺样疼痛, 剧烈至夜间难于入睡; 腰痛致腰部活动困难, 渐至不能行走。在某三甲医院康复科诊断为“腰椎间盘突出”, 治疗3个月效果不佳; 转诊至武汉协和医院确诊为“药物性周围神经炎、骨质疏松症”, 停用LdT, 换用ETV, 同时给予营养神经、补钙治疗, 病情好转后转湖北医药学院附属人民医院进一步治疗。

1.3 入院后诊疗经过 患者入院后查体示神志清楚, 消瘦, 肝病面容, 肝掌, 胸部多个蜘蛛痣, 肝脏肋下未触及, 肝区无叩痛, 脾肋下3 cm, 腹水征(-), 双踝部轻度水肿。脊柱及四肢: 腰椎L₃₋₅压之不适, 拉赛格征(-)。神经系统: 双下肢肌力正常, 病理征均(-)。

1.4 既往史、个人史、家族史 患者于35年前体检时发现HBeAg阴性且HBV携带, 肝功能正常。无血吸虫、疫水接触史、无结核病史。父母HBV感染病史不详, 兄弟姐妹无HBV感染史。

1.5 辅助检查 2008年4月13日, HBV DNA 5.6×10^5 拷贝/ml, ALT 97 U/L, AST 63 U/L, TBil 22.3 μ mol/L, AFP 19 ng/L, GGT 109 U/L; HBsAg、HBeAb、HBcAb均阳性; 腹部彩色多普勒超声示肝脏质地不均, 脾脏稍大。2008年7月11日, HBV DNA < 1×10^3 拷贝/ml, ALT 37 U/L, AST 38 U/L, TBil 18.9 μ mol/L, GGT 87 U/L; 腹部彩色多普勒超声示肝脏质地不均, 脾脏稍大。2009年3月16日, HBV DNA 4.5×10^5 拷贝/ml, ALT 102 U/L, AST 94 U/L, TBil 25.7 μ mol/L, GGT 189 U/L; 腹部彩色多普勒超声示肝脏左叶缩小, 右叶正常, 门静脉宽14.5 mm, 脾脏增大。2009年8月12日, HBV DNA < 1×10^3 拷贝/ml, ALT 35 U/L, AST 32 U/L, TBil 20.9 μ mol/L, GGT 101 U/L。2010年11月16日, HBV DNA < 500 拷贝/ml, ALT 32 U/L, AST 24 U/L, TBil 21.5 μ mol/L, Bun 9.1 mmol/L, Cr 150 μ mol/L, GGT 128 U/L; 尿常规示蛋白阳性, 其余正常; 腹部彩色多普勒超声示肝脏左叶缩小, 右叶正常, 门静脉宽14.5 mm, 脾脏增大。2013年2月13日, 腰椎CT示腰椎间盘突出症; 尿常规均正常。2013年6月1日, HBV DNA < 500 拷贝/ml, ALT 37 U/L, AST 35 U/L, TBil 19.4 μ mol/L, GGT 108 U/L, CK 1921 U/L; 肌电图示

周围神经炎;腹部彩色多普勒超声示肝脏左叶缩小,右叶正常,门静脉宽14.9 mm,脾脏增大。

2 讨论

患者是1例HBeAg阴性HBV携带者-CHB-肝硬化的演变过程,涉及HBeAg阴性HBV感染者病情观察、抗病毒药物应用与不良反应问题。

患者HBeAg阴性并HBV感染30多年,肝功能正常期间未予治疗,符合医疗原则;值得商榷的是,年龄>40岁的HBeAg阴性并HBV感染者未注意肝脏影像学检查,未发现肝脏影像学改变并行肝组织活检;显示炎症坏死活动度和纤维化分期>2,即需要抗病毒治疗^[4],以防如本例患者由HBeAg阴性HBV感染者“无征兆”的发展至肝纤维化。

患者首次肝功能异常住院后,根据患者意愿选用LAM抗病毒治疗,发生LAM耐药后换用ADV而非加用,这与专家意见“在路线图和应答指导下,对部分应答、低应答和发生耐药者,建议加药,即联合治疗,而非换药”^[4]不相符。患者的病情加重显然与LAM耐药相关。应用ADV 1年零8个月,患者又出现水肿、肾功能及尿改变是HBV感染相关性肾病或是ADV导致的肾损害^[5,6]? HBV感染性肾病和ADV导致的肾损害均不少见^[7,8]。从停用ADV后的肾功能和尿改变很快恢复正常看,ADV肾损害可能性大。停用ADV换LdT治疗。因LdT抗病毒治疗对于肾脏功能具有一定的保护作用^[9,10]。LdT治疗2个月,患者尿常规和肾功能恢复正常。2013年2月,患者出现腰腿痛,双下肢疼痛呈针刺样,剧烈疼痛,进行性加重,在某三甲医院诊断为“腰椎病”,治疗无效,渐至不能行走。2013年6月,武汉协和医院诊断为“药物性周围神经炎,药物性骨质疏松症”,停用LdT,换用ETV,并给予神经康复治疗,半年后腰腿痛消失,能直立行走。接受核苷酸类似物治疗的CHB患者中,68%发生骨密度降低^[11];LdT相关性肌炎和周围神经病常见时有报道^[12,13]。本例患者腰痛与骨密度降低导致的骨质疏松有关,而腿痛显然与LdT导致的周围神经病变有关。

本例患者提示,对HBeAg阴性HBV感染者在定期检测HBV DNA、ALT、AST的基础上,注意肝脏影像学变化十分重要。本例患者抗病毒治疗过程中的病情变化,说明

抗病毒治疗过程的复杂性,定期复查的重要性,抗病毒治疗存在医疗安全隐患。为预防抗病毒治疗过程中的医疗安全隐患,须建立CHB(含肝硬化、肝癌)抗病毒治疗告知同意书,严格执行病情告知、知情同意制度,避免了因耐药、并发症导致的医疗纠纷。

参考文献

- [1] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 1118-1129.
- [2] 中华医学会肝病学会, 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.
- [3] 张玲霞, 周先志. 现代传染病学[M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2010: 365-393.
- [4] 庄辉. 规范乙肝的抗病毒治疗[J]. 医学研究杂志, 2010, 39: 1-2.
- [5] 曾彩虹, 黄倩, 范芸, 等. 阿德福韦酯相关肾脏损害[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22: 26-31, 56.
- [6] 阮炳威, 陆小莉, 林延明, 等. 阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎85例不良反应观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29: 104-106.
- [7] 任星峰, 陈燕, 彭隽, 等. 恩替卡韦联合糖皮质激素治疗乙型肝炎相关性肾病的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2013, 13: 110-113.
- [8] 周勇强, 刘俊东. 拉米夫定联合泼尼松治疗乙型肝炎相关性肾病的临床观察[J]. 中国医师杂志, 2012, 14: 130-131.
- [9] 李小溪, 钟春秀, 杨淑玲, 等. 阿德福韦酯和替比夫定单药治疗慢性乙型肝炎对肾功能影响的比较[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32: 826-829.
- [10] Gane EJ, Deray G, Liaw YF, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B[J]. Gastroenterology, 2014, 146: 138-146.
- [11] Vigano M, Lampertico P, Eller-Vainicher C, et al. High prevalence of reduced bone mineral density in patients with chronic hepatitis B under nucleosides analogues treatment[J]. Hepatology, 2010, 52: 526A.
- [12] 杜宁, 胡瑾华, 王慧芬. 替比夫定导致周围神经病变3例报道[J]. 传染病信息杂志, 2009, 22: 254-255.
- [13] 刘敏, 易为, 蔡浩东. 替比夫定及干扰素相关肌炎及周围神经病[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12: 130-131.

收稿日期: 2014-01-16

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》网上查询途径

1. 中华人民共和国新闻出版总署: <http://www.gapp.gov.cn/> → “办事服务” → “新闻出版机构查询” → “连续型电子期刊”

2. 北京市新闻出版(版权)局: <http://www.bjppb.gov.cn/> → “行业资讯” → “北京地区连续型电子出版物”

3. 人民卫生出版社: <http://www.pmph.com/> → “报刊”

4. 中国国家图书馆·中国国家数字图书馆: <http://www.nlc.gov.cn>