

肝功能正常的CHB患者应用Peg-IFN- α 2a 抗病毒治疗致HBsAg低于检测下限1例

高朋彬¹, 路遥², 申戈², 吴淑玲², 常敏², 吴云忠², 张璐², 李明慧², 谢尧² (1. 石家庄市第五医院, 石家庄 050021; 2. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015)

我国HBV感染者基数庞大, 据推测, 我国现有慢性HBV感染者约9300万人, 其中CHB患者约2000万例^[1]。HBV携带者与CHB患者的区别主要为后者ALT持续或反复异常, 肝组织学检查肝细胞有炎症改变^[2]。肝组织学检查为有创操作, 具体实施率较庞大的基数而言微乎其微。CHB患者ALT水平与肝脏组织炎症损伤之间无绝对的平行关系^[3], 在某些情况下, 肝功能持续正常有可能成为一个伪像, 在这一伪像下, 仍有肝脏进行性受损, 直至发病时最佳治疗时机已经错过, 多见于HBeAg阴性的CHB患者。首都医科大学附属北京地坛医院内四科有1例典型病例, 患者肝功能正常但肝组织活检示肝细胞受损明显, 应用Peg-IFN- α 2a抗病毒治疗方案治疗, 并取得良好结果, 现报告如下。

1 病例资料

1.1 主诉 患者, 男性, 57岁, 因“HBsAg阳性1个月”于2010年9月1日首次入院。

1.2 现病史 患者于2010年8月体检发现HBsAg、HBeAg阳性, 无乏力、腹胀、食欲不振、肝区不适等症状。于门诊查肝功能: ALT 40.4 U/L, AST 19.8 U/L, ALB 46.2 g/L, TBil 24.3 μ mol/L, DBil 3.3 μ mol/L, AFP 3.7 ng/ml, 为进一步诊疗于首都医科大学附属北京地坛医院内四科住院治疗。

1.3 入院后诊疗经过 患者首次入院后查体示生命体征正常, 神志清, 精神尚可, 面色稍灰暗, 全身皮肤、巩膜未见黄染, 未见蜘蛛痣及肝掌, 肺心未见明显异常。腹平软, 未见腹壁静脉曲张, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, Murphy氏征阴性, 肝区无叩痛及叩空, 移动性浊音阴性。双下肢无水肿。入院诊断: 病毒性肝炎, 乙型; 非酒精性脂肪肝; 2型糖尿病; 肾结石。患者HBsAg阳性, 肝功能正常, 但患者积极要求抗病毒治疗, 故入院后给予保肝、调节免疫力等治疗, 同时行肝组织活检。患者于2010年9月10日给予Peg-IFN- α 2a针剂180 μ g, 皮下注射, 每周1次。患者抗病毒治疗4周, HBV DNA低于检测下限, 但患者自觉乏力、尿黄。患者于2010年10月11日再次入院, HBsAg

0.20 IU/ml, HBeAg 5.55 S/CO, HBeAb 0.15 S/CO, HBV DNA < 500拷贝/ml, 由于肝功能异常明显, 停用IFN, 给予积极保肝治疗, 初治6周后, HBsAg及HBeAg均低于检测下限(HBsAg 0.03 IU/ml, HBeAg 0.40 S/CO); 肝功能: ALT 50.4 U/L, AST 34.1 U/L, ALB 34.4 g/L, TBil 39.6 μ mol/L, DBil 18.6 μ mol/L。患者继续应用Peg-IFN- α 2a针剂135 μ g/次, 每周1次抗病毒治疗, 总疗程约28周。2011年3月23日, HBsAb 241.74 mIU/ml, 停用Peg-IFN- α 2a针剂, 随访至2013年11月23日, HBsAg 0.02 IU/ml, HBsAb 215.30 mIU/ml, 实现CHB患者抗病毒理想结果, 见表1。

1.4 既往史 患者有肝脏恶性肿瘤家族史、糖尿病病史8年, 饮食控制, 未规律诊治, 血糖水平差, 否认高血压、冠心病病史, 7年前行胆囊切除术。

1.5 辅助检查 首次入院行肝组织活检, 结果示肝组织一条, 汇管区11个, 肝细胞胞浆疏松化, 嗜酸性变, 小叶内III区轻度肝细胞脂肪变性, 约占30%, 肝小叶内散在少量点灶状坏死, 中央静脉轻度炎, 可见窦周纤维化, 汇管区轻-中度扩大, 淋巴细胞浸润, 轻度界面炎, 纤维化纤维组织增生, 肝管轻度增生; 免疫组织化学结果: CK19 (+), CMV (-), EBV (-), HBeAg (-), HBsAg (-), HCV (-), Pre-S1 (-); 特染结果: Masson (+), 网织染色 (+), D-PAS (-), 病理诊断为(肝)慢性肝炎伴脂变, 轻度F1G2S2。

2010年9月10日, 肝功能示ALT 966.3 U/L, AST 642 U/L, TBil 85.8 μ mol/L, DBil 43.1 μ mol/L。乙型肝炎病毒标志物: HBsAg > 250 IU/ml, HBeAg 355.63 S/CO, HBeAb 21.02 S/CO; HBV DNA 1.25×10^6 拷贝/ml。肝功能示ALT 32.5 U/L, AST 16.4 U/L, ALB 41.1 g/L, TBil 18.4 μ mol/L, DBil 3.4 μ mol/L。血常规示WBC 6.05×10^9 /L, N 3.29×10^9 /L, RBC 4.54×10^{12} /L, Hb 142.6 g/L, PLT 157.8×10^9 /L; PTA 140%。肿瘤系列、自身抗体均阴性; 心电图、胸部X线片无异常。彩色多普勒超声示脂肪肝, 右肾小, 左肾结石, 左肾盂扩张, 脾肋间厚21 mm, 门脉系统未见明显异常。

2 讨论

CHB患者抗病毒治疗时机主要取决于患者是否处于免

表1 肝功能正常CHB患者应用Peg-IFN- α 2a抗病毒治疗治疗中生物化学及病毒学指标变化

	2010年9月2日 治疗前基线	2010年10月12日 停用PEG-IFN	2010年10月19日 HBsAg低于检测下限	2010年10月26日 再次应用PEG-IFN	2010年11月2日	2010年12月22日	2011年2月23日
ALT (U/L)	32.50	650.90	164.30	50.40	42.50	40.60	104.20
AST (U/L)	16.40	300.80	58.00	34.10	26.30	24.40	52.60
TBil (μ mol/L)	18.40	85.80	82.40	39.60	24.10	24.70	18.40
DBil (μ mol/L)	3.40	46.10	47.70	18.60	11.50	6.80	7.60
ALB (g/L)	41.10	33.20	31.10	34.40	37.40	43.50	
PTA (%)	140.00	129.00	127.00	129.00	140.00		
HBsAg (IU/ml)	> 250.00	0.20	0.03	0.03		0.01	0.01
HBsAb (mIU/ml)	0.06	2.71	4.64	2.99		2.27	53.89
HBeAg (S/CO)	355.63	5.55		0.40		0.01	
HBV DNA (拷贝/ml)	1.25×10^6	< 500.00					< 500.00
WBC ($\times 10^9/L$)		6.05	6.42	6.27	4.95		
	2011年3月23日 停用PEG-IFN	2011年5月11日	2011年6月15日	2011年10月15日	2012年4月14日	2012年10月20日	2013年9月30日 复查
ALT (U/L)	91.80	93.60	54.30	35.00	19.70	22.00	23.00
AST (U/L)	41.90	40.10	33.30	17.60	15.20	11.60	18.30
TBil (μ mol/L)	18.20	19.90	20.20	24.40	15.70	10.40	15.30
DBil (μ mol/L)	7.20	6.90	7.60	8.90	4.90	3.20	5.40
ALB (g/L)	44.90	43.60	47.90	47.60	46.70	49.20	48.20
PTA (%)							
HBsAg (IU/ml)	0.02	0.01	0.03	0.00	0.00	0.01	0.02
HBsAb (mIU/ml)	241.74	408.47	474.91	663.38	504.77	590.28	215.30
HBeAg (S/CO)				0.31	0.28		0.37
HBV DNA (拷贝/ml)				< 500.00	< 500.00	< 500.00	
WBC ($\times 10^9/L$)							

疫清除期^[2]。故对该期的判断至关重要。该患者治疗前ALT正常, HBV DNA 1.25×10^6 拷贝/ml, 肝组织学提示G2S2, 中度炎症及纤维化, 肝脏病变程度通常以肝脏组织学指标为金标准, 故患者目前处于免疫清除期。免疫耐受一经突破即不可逆转, 就必须积极抗病毒治疗, 延误治疗可导致肝细胞炎症坏死, 继而肝纤维化, 部分患者可发展为肝硬化和肝衰竭^[2]。

针对该患者ALT正常, 肝组织学却提示中度炎症及纤维化等不对称关系, 刘家俊等研究分析其原因可能为: ①血中ALT和AST的升高仅能体现肝细胞的单位膜通透性改变, 不能体现肝纤维化程度; ②CHB患者肝脏炎症活动不是一成不变的, 血清ALT仅能代表检验当时肝细胞的单位膜通透性改变, 并不能正确反应一年或数月内的平均情况; ③当肝细胞大量坏死和纤维化时, ALT反而降低, 如重型肝炎时的疸酶分离和肝硬化时的低转氨酶^[4]。另有研究^[5]认为免疫耐受期的患者当病毒载量 $> 10^6$ IU/ml ($1 \text{ IU/ml} \times 5.6 = 1$ 拷贝/ml) 时, 肝组织多没有或仅有轻微的损伤。当病毒开始下降, 即开始进入免疫清除期, 尽管ALT正常或轻度升高, 肝组织可能发生明显损伤。对于这样的人群应该及时做肝组织病理学检查, 随时开始抗病毒治疗^[6]。

该患者经Peg-IFN- α 2a抗病毒4周后, HBV DNA低于检测下限, 应答良好, 同时出现ALT、AST、TBil升高, ALB下降, 肝脏受损明显, 考虑为特异性免疫应答强烈, 机体内树突状细胞刺激大量内源性干扰素的生成, 发生类似急性乙型肝炎通过自身免疫清除病毒的病程, 大量肝细胞坏死, 从而出现转氨酶、胆红素升高等情况, 故期间一度中断抗病毒治疗, 患者经6周实现HBsAg、HBeAg低于检测下限, 经保肝治疗, 患者肝功能好转后, 继续应用Peg-IFN- α 2a针剂抗病毒治疗, 总疗程约为28周, HBsAb 241.74 mIU/ml, 相应抗体有足够保护性, 停用Peg-IFN- α 2a针剂, 随访3年, HBsAb 215.30 mIU/ml, 仍具有明显保护性, 达到治愈目的。

在临床工作中, 高病毒载量, ALT正常的CHB患者基数庞大, 针对此类人群要密切随访, 定期复查是关键, 否认很容易出现漏诊, 错过最佳治疗时机。尤其是对于年龄 > 40 岁, 特别是男性或有HCC家族史者, 即使ALT正常或者轻度升高, 也强烈建议做肝组织活检, 确定其是否需抗病毒治疗^[7]。更有积极观点认为如果患者的年龄 > 40 岁, 尽管从生物化学、血清学及病毒学指标均支持免疫耐受期也应该开始治疗, 因为发生HCC的风险性较大, 而且可以不经

肝硬化直接进展为HCC。其他研究也证实高病毒载量发生肝硬化或HCC的危险性较大,因此主张对于此种情况下不确定进入免疫清除期患者应该结合肝组织活检,确定抗病毒治疗^[8,9]。

参考文献

- [1] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J(Engl),2009,122:3-4.
- [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] 李明慧, 谢尧, 吴云忠, 等. 干扰素治疗慢性乙型肝炎时e抗原血清学转换的相关因素[J]. 中华肝脏病杂志,2007,15:481-484.
- [4] 刘家俊, 吴晓鹭, 陈志杰. 慢性乙型肝炎患者的血清生化学指标变化与病理相关性分析[J]. 传染病信息,2004,17:167-168.
- [5] Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase[J]. Hepatology,2007,4:395-401.
- [6] 窦晓光. 乙型肝炎病毒感染的免疫耐受状态是否需要打破[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20:730-732.
- [7] 中华医学会感染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(摘录)[J]. 浙江中西医结合杂志,2013,23:687-688.
- [8] Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT[J]. Gastroenterology,2008,134:1376-1384.
- [9] Croagh CM, Bell SJ, Slavin J, et al. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Liver Int,2010,30:1115-1122.

收稿日期: 2014-03-25

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》征稿启事

《中国肝脏病杂志(电子版)》为卫生部主管、人民卫生出版社主办的肝脏病学专业学术电子期刊,是一本在载体形式上与纸媒体相互补的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式,运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大肝脏病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果,以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

- (1)继续医学教育(视频);
- (2)临床病理讨论(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,紧跟国际医学发展趋势,及时反映我国肝脏病临床和科研工作的重大进展,促进国内外肝脏病学学术交流。

本杂志为季刊,16开,80页,逢季末月20日出版。每期定价20元,全年定价80元。本刊已被收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部

邮编:100015

电话:010-84322058

传真:010-84322059

网址:www.j-ditan.com

Email:editordt@163.com