

# 拉米夫定和普通干扰素初始联合治愈HBeAg阳性CHB患者1例

郭鹏<sup>1</sup>, 刘园园<sup>1</sup>, 李小芳<sup>2</sup>, 詹一飞<sup>2</sup>, 郑秋莹<sup>2</sup>, 冯倩<sup>2</sup>, 石香玉<sup>2</sup>, 谭华炳<sup>1</sup> (1.湖北医药学院附属人民医院肝病研究所 感染性疾病科, 湖北 十堰 442000; 2.湖北医药学院第三临床学院, 湖北 十堰 442000)

**摘要:** 实现HBsAg转阴和转化是CHB治疗的理想终点。本文报告1例HBeAg阳性CHB患者初始联合拉米夫定和普通干扰素治疗, 治疗48周后实现HBsAg转阴, 在继续联合抗病毒治疗的基础上接种乙肝疫苗(0个月、1个月、6个月), 64周时HBsAb达50 mIU/ml, 72周时达150 mIU/ml, 判定为临床治愈, 停止抗病毒治疗。提示科学合理联合抗病毒治疗, 必要时加用乙肝疫苗和免疫增强剂, 可能使CHB患者达到临床治愈。

**关键词:** 肝炎, 乙型, 慢性; 乙型肝炎病毒e抗原; 核苷(酸)类似物; 干扰素; 乙肝疫苗; 联合治疗

## A case of CHB patients with HBeAg positive who was treated with initial combination of lamivudine and interferon

GUO Peng<sup>1</sup>, LIU Yuan-yuan<sup>1</sup>, LI Xiao-fang<sup>2</sup>, ZHAN Yi-fei<sup>2</sup>, ZHENG Qiu-ying<sup>2</sup>, FENG Qian<sup>2</sup>, SHI Xiang-yu<sup>2</sup>, TAN Hua-bing<sup>1</sup> (1. Department of Infectious Diseases, Institute of Liver Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2. Third Clinical College, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China)

**Abstract:** Realization of HBsAg negative conversion and transformation is the ideal endpoint of CHB therapy. We reported a case of CHB patients with HBeAg positive who was given combination treatment of lamivudine (LAM) and interferon (IFN) for 48 weeks, and HBsAg converted to be negative. On the basis of anti-viral treatment, the patients were inoculated with hepatitis B vaccine (0 month, 1 month and 6 month). The level of HBsAb was 50 mIU/ml at 64 week and 150 mIU/ml at 72 week. The patients get clinical cure and discontinued antiretroviral treatment. Among the different possibilities contemplated, combined treatment is effective in HBV infection. The effectiveness of combined treatment should be researched with hepatitis B vaccine or immunopotentiator, as occasion requires.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Hepatitis B e antigen; Nucleot(s)ide analog; Interferon; Hepatitis B vaccine; Combination treatment

HBV感染严重危害人类健康, 全球约20亿人曾感染HBV, 其中2.4亿为慢性HBV感染者<sup>[1]</sup>。HBV感染者一方面作为传染源传播乙型肝炎病毒, 另一方面通过慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)—肝硬化(hepatocirrhosis, HC)—肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)“三部曲”发展至终末期肝病(end stage liver disease, ESLD)。全世界每年发生HCC 130万例, 其中53.5%为中国人, HCC是中国发病率居第5位的恶

性肿瘤, 病死率居第3位<sup>[2,3]</sup>。抗病毒治疗清除体内病毒是公认的抑制“三部曲”发生的关键。在HBV DNA持续低于检测下限的基础上, 实现HBsAg的转阴和转换是临床最佳疗效指标。《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》将“HBsAg转阴和转换”作为CHB患者临床治愈的指标<sup>[4]</sup>。

抗HBV药物有核苷(酸)类似物[nucleot(s)ide analogue, NA]和干扰素(interferon, IFN)两类。NA和IFN抗HBV的作用机制不同, 以“HBsAg转阴和转换”作为临床治愈指标, 单独使用NA或IFN效果均不十分理想。国内医学界探索开展了基于NA长期治疗基础上加用IFN治疗CHB的研究<sup>[5-8]</sup>, 也有

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.01.018

基金项目: 2014年湖北医药学院附属人民医院创新团队项目(201404); 湖北医药学院校级创新训练项目(2015XS06)

通讯作者: 谭华炳 Email: renmthb@163.com

在初始联合NA和聚乙二醇化干扰素成功治疗CHB的报道<sup>[9]</sup>。本文报告1例HBeAg阳性CHB患者,初始联用NA和普通干扰素治疗48周实现HBsAg转阴,再通过24周的后续治疗实现HBsAb转换的病例,以期对临床CHB的治疗提供新思路,现报告如下。

## 1 病例资料

1.1 主诉 患者女性,28岁,因“乏力、纳差、尿黄1周”于2015年10月30日入院。

1.2 现病史 患者于1周前不明原因出现乏力、食欲不振、尿黄1周,不伴发热。

1.3 入院后诊疗经过 体格检查:神清,咽无充血,皮肤巩膜无黄染,有肝掌,未见蜘蛛痣,浅表淋巴结无肿大,甲状腺不大,心肺(-),腹平软,肝肋下1.5 cm,肝叩痛(+),脾肋下未及,murphy征(-),腹水征(-)。诊断:慢性乙型肝炎。治疗:予拉米夫定(100 mg,每日1次,山东齐鲁制药有限公司)联合重组人工干扰素 $\alpha$ -2b(rIFN $\alpha$ -2b,安徽安科生物工程股份有限公司)抗病毒治疗(300万IU,隔日1次)、护肝降酶(还原型谷光甘肽)、退黄等治疗。患者临床症状消失,肝功能恢复正常出院。出院后继续抗病毒治疗,定期复查HBV DNA、HBsAg、HBsAb和ALT。治疗至8周时HBV DNA低于检测下限;治疗至48周时HBsAg转阴,继续给予IFN联合拉米夫定治疗,同时给予乙肝疫苗20  $\mu$ g在三角肌同一部位注射(0个月、1个月、6个月),HBsAb变化见表1,治疗至72周停用抗病毒药物。

1.4 既往史 患者HBV携带史2年,无输血或血制品使用史。

1.5 辅助检查 住院期间常规辅助检查:HBsAg(+),HBeAg(+),HBcAb(+),ALT 86 U/L,AST 72.0 U/L,DBil 40.5  $\mu$ mol/L,GGT 90 U/L。HCV-Ab(-),HAV-Ab(-),HEV-Ab(-)。甲状腺功能检查、自身免疫性肝病抗体检测、血常规、肾功能、电解质及肝纤维化四项均正常。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原-II(protein induced by vitamin K absence-II, PIVKA-II)正常。肝胆脾胰

彩超检查无异常。治疗过程中HBV DNA、HBsAg和HBsAb定量见表1。

## 2 讨论

本例患者为年轻女性,有肝病相关症状和体征,既往有HBV携带史,实验室检查显示为HBeAg阳性,HBV DNA载量高,肝功能受损,通过病史、体格检查和辅助检查可排除其他原因导致的肝功能损伤,临床诊断CHB明确。本例患者的特殊之处在于根据患者病情以及既往经验,初始联合NA和IFN治疗48周实现了HBsAg转阴,并通过后续治疗实现了HBsAg的血清学转换。

实现CHB临床治愈是医患双方的最高追求,临床治愈的标志是HBsAg的转阴和血清学转换。在NA治疗基础上加用IFN、先使用NA再替换为IFN或单用IFN治疗实现CHB临床治愈均有报道。Mangano等报道了1例口服拉米夫定4年的CHB患者,实现病毒完全抑制38个月后加用聚乙二醇化干扰素获得HBsAg阴转<sup>[10]</sup>。Ouzana等报道了10例口服NA的HBeAg阴性、HBV DNA低于检测下限至少3年的CHB患者,加用IFN治疗1年后4例获得HBsAg阴转,联合治疗2年后6例获HBsAg阴转<sup>[11]</sup>。国内一些病例中单用或在NA基础上联用IFN也可实现HBsAg血清学转换<sup>[12-14]</sup>。本例患者与以上研究不同,在治疗初始即使用NA联合IFN治疗,治疗48周实现HBsAg转阴,治疗72周实现HBsAg的血清学转换。

NA和IFN可发挥协同作用,长期使用NA可降低HBsAg水平<sup>[15]</sup>。IFN诱导的抗病毒物质能降解HBV前基因组RNA,抑制病毒复制和cccDNA补偿,同时IFN能诱导碱基切除修复通路,在不损伤肝细胞情况下消除肝细胞内HBV cccDNA<sup>[16]</sup>。cccDNA是造成CHB治疗后复发的重要因素,清除肝脏内cccDNA是CHB治愈的标志,但肝脏标本不易取得,监测肝脏内cccDNA的变化较困难。血清HBsAg水平与肝细胞内cccDNA水平呈正相关<sup>[17,18]</sup>,HBsAg定量是预测IFN治疗能否取得病毒学应答的重要指标<sup>[19,20]</sup>,可作为肝内病毒cccDNA水平的替代指标,亦可反映机体的免疫状态。因此,监测

表1 治疗过程中HBV DNA、HBsAg、HBsAb定量变化

项目	0周	4周	8周	12周	20周	28周	36周	48周	56周	64周	72周
HBV DNA (IU/ml)	$1.33 \times 10^7$	$1.57 \times 10^3$	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HBsAg (IU/ml)	3288	3080	2980	1880	1100	900	480	-	-	-	-
HBsAb (IU/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	150

注:“-”表示低于检测下限

HBsAg变化与监测cccDNA水平有相似的效果, 本例患者治疗过程中HBsAg/HBsAb发生了有利于临床治愈的变化, 最终达到临床治愈。

#### 参考文献

- [1] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. *Vaccine*, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [4] 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(2015)[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2015, 9(5): 570-589.
- [5] 范彩仙, 李小芳, 詹一飞, 等. 长期被核苷酸类似物完全抑制e抗原阴性CHB患者加用干扰素 $\alpha$ -2b的疗效[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(11): 983-988.
- [6] 石彦, 叶欣. 血清HBsAg水平检测在干扰素联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎患者疗效评估中的意义[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7(2): 92-95.
- [7] 顾生旺, 周曙, 刘欢, 等. 干扰素联合核苷类似物对慢性乙型肝炎患者HBsAg和HBeAg定量影响的平台效应[J]. *肝脏*, 2016, 21(7): 557-560.
- [8] 陈新月, 柳雅立. 干扰素联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎的评价与探索[J]. *中华传染病杂志*, 2014, 32(1): 55-58.
- [9] 陈文美. 干扰素 $\alpha$ -2a并恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎实现HBsAg血清转换1例[J]. *齐鲁医学杂志*, 2016, 31(2): 252.
- [10] Mangano C, Squadrito G, Cacciola I, et al. Effectiveness of add-on pegylated interferon alfa-2a therapy in a lamivudine-treated patient with chronic hepatitis B[J]. *Ann Hepatol*, 2011, 10(1): 84-87.
- [11] Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, et al. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs[J]. *J Clin Virol*, 2013, 58(4): 713-717.
- [12] 李金科, 谭华炳. 干扰素治疗e抗原阳性慢性乙型肝炎患者发生表面抗原血清学转换2例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2012, 4(1): 37-38.
- [13] 占国清, 谭华炳, 李芳, 等.  $\alpha$ -干扰素治疗慢性乙型肝炎完全应答后5年随访报告[J]. *实用肝脏病杂志*, 2014, 17(4): 380-383.
- [14] 邱华, 雷旭, 张兴文, 等. 聚乙二醇化干扰素为主治愈慢性乙型肝炎并非酒精性脂肪性肝病1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7(3): 147-148.
- [15] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 132-143.
- [16] Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, et al. IFN- $\alpha$  inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2): 529-537.
- [17] Li W, Zhao J, Zou Z, et al. Analysis of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA and serum viral markers in treatment-naïve patients with acute and chronic HBV infection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89046.
- [18] Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(12): 1462-1468.
- [19] Chan HL, Wong VW, Chim AM, et al. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(11-12): 1323-1331.
- [20] Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, et al. Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to PEG-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B[J]. *J Clin Virol*, 2009, 46(2): 117-123.

收稿日期: 2017-05-20

郭鹏, 刘园园, 李小芳, 等. 拉米夫定和普通干扰素初始联合治愈HBeAg阳性CHB患者1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018, 10(1): 86-88.