

乙型肝炎失代偿期肝硬化合并系统性硬化症1例

高晓琴, 张立婷, 周丹, 王珊 (兰州大学第一医院 肝病科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 目前, 关于乙型肝炎病毒感染合并系统性硬化症的报道较少。本例患者为56岁中年女性, 患慢性乙型肝炎16年, 突发面部红斑1个月, 查体可见面部皮肤肿胀并鼻翼旁、额头毛细血管扩张, 躯干处皮肤发硬并弥漫性色素沉着斑夹杂色素减退, 双手指皮肤弹性差, 指尖变细, 雷诺征阳性。根据2013年美国风湿病学学会/欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)发布的分类标准诊断为乙型肝炎失代偿期肝硬化合并系统性硬化症, 但该患者已进展至失代偿期肝硬化, 治疗存在局限性, 预后差。临床医师在慢性乙型肝炎患者管理中应注重体格检查, 识别系统性疾病相关症状体征、注意筛查自身抗体, 早期识别和诊断系统性硬化症, 以便早期干预, 改善预后。

关键词: 肝炎, 乙型; 系统性硬化症

A case of hepatitis B related decompensated cirrhosis complicated with systemic sclerosis

Gao Xiaoqin, Zhang Liting, Zhou Dan, Wang Shan (Department of Hepatology, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Lanzhou 730000, China)

Abstract: At present, few literature reports on the co-existence of hepatitis B virus infection and systemic sclerosis had been reported. The case was a 56-year-old woman with chronic hepatitis B for 16 years and had sudden facial erythema for 1 month. Physical examination showed swelling of the facial skin, dilatation of capillaries near the nose and forehead, stiff skin on the trunk and diffuse pigmentation spots with hypopigmentation, poor elasticity of the fingers on both hands, thinning of the fingertips and positive Raynaud sign. According to the classification criteria issued by the American College of Rheumatology/European League against Rheumatism in 2013, the patient was diagnosed with hepatitis B related decompensated cirrhosis complicated with systemic sclerosis, and the patient had progressed to the decompensated stage of cirrhosis with limited treatment and poor prognosis. Clinicians should pay attention to physical examination in the management of patients with chronic hepatitis B, identify symptoms and signs related to systemic diseases, screen for autoantibodies, and identify and diagnose systemic sclerosis early in order to intervene early and improve the prognosis.

Keywords: Hepatitis B; Systemic sclerosis

系统性硬化症是一种以局限性或弥漫性皮肤增厚和纤维化为特征的、可累及多系统(包括皮肤、食管、肠、心脏和肾脏等)的自身免疫性结缔组织疾病。系统性硬化症的发病机制包括遗传易感性^[1]、职业、环境因素以及感染^[2]。乙型肝炎病毒

(hepatitis B virus, HBV)是一种DNA病毒, 与自身免疫有明确关联。然而关于HBV与系统性硬化症间关系的报道较少。现分享1例乙型肝炎失代偿期肝硬化合并系统性硬化症的患者资料, 其病情进展快, 预后差。

1 病例资料

1.1 主诉 患者女性, 56岁, 主因“慢性乙型肝炎16年, 突发面部红斑1个月”于2022年10月收住入院。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.01.011

基金项目: 甘肃省教育科技创新项目(2022B-004); 兰州大学第一医院院内青年基金项目(ldyyyn2021-88); 兰州大学第一医院院内青年基金项目(ldyyyn2021-77)

通信作者: 张立婷 Email: lcheneye@163.com

1.2 现病史 患者16年前体检发现乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)阳性,未规律诊治。入院前7年无明显诱因出现腹胀,查HBsAg、乙型肝炎病毒e抗原(hepatitis B virus e antigen, HBeAg)及乙型肝炎病毒核心抗体(hepatitis B virus core antibody, HBcAb)均阳性,HBV DNA 3.52×10^3 IU/ml,上腹部计算机体层成像(computed tomography, CT)示:①肝实质内多发低密度小结节影,三期未见明显强化,考虑肝硬化结节,建议必要时进行特异性增强磁共振检查;②肝硬化、脾大、腹水,门脉高压,门静脉侧支开放;③门静脉主干内条状充盈缺损影,考虑血栓;④胆囊结石、胆囊炎;⑤副脾;⑥肝脏多发小囊肿,肝脏多发小钙化灶。诊断“乙型肝炎失代偿期肝硬化、脾功能亢进”,行“脾脏切除术”,并长期口服“恩替卡韦”抗病毒治疗。于入院前2年出现呕血、黑便,行胃镜示:①食管-胃底静脉曲张(LemigfD1.0Rf1);②失代偿期肝硬化;③门脉高压性胃病伴胃潴留。肝脏CT血管成像示:①肝硬化,腹水,食管下段胃底静脉、附脐静脉曲张;②肠系膜上静脉、脾静脉、门静脉主干及分支内弥漫性血栓形成,门静脉主干及分支周围大量侧支血管开放;③肝脏多发点状钙化灶,肝脏多发小囊肿。诊断明确后行胃镜下食管胃底静脉曲张套扎治疗。入院前1个月无明显诱因出现颜面部红斑、伴明显乏力,遂来院就诊。近1个月体质量未见明显增减。

1.3 既往史及家族史 患者无特殊既往史。家族中一哥哥患有乙型肝炎肝硬化,无系统性硬化症及其他结缔组织病家族史。

1.4 入院后诊疗经过及辅助检查 入院体格检查:系统查体呈肝病面容,腹壁静脉显露,余未见明显异常。皮肤科检查:面部皮肤肿胀并鼻翼旁、额头毛细血管扩张(图1),躯干处皮肤发硬并弥漫性色素沉着斑夹杂色素减退斑(图2);双手指皮肤弹性差,指尖变细,雷诺征阳性(图3)。血常规:白细胞计数 3.26×10^9 /L,红细胞计数 3.7×10^{12} /L,血红蛋白136 g/L,血小板计数 186×10^9 /L;生物化学检查:丙氨酸氨基转移酶20.3 U/L,天冬氨酸氨基转移酶37.8 U/L,总胆红素21.1 μ mol/L,直接胆红素8.2 μ mol/L,碱性磷酸酶140 U/L, γ -谷氨酰转移酶24 U/L,乳酸脱氢酶236 U/L, α -羟丁酸脱氢酶189.0 U/L。HBV血清学标志物:HBsAg阳性(1247.0 IU/ml),乙型肝炎病毒表面抗体(hepatitis B surface antibody, HBsAb)为阴性,HBeAg阴性(0.099 COI),乙型肝炎病毒e抗体(hepatitis B virus e antibody, HBeAb)阳性

(0.002 COI),HBcAb阳性(0.007 COI)。HBV DNA < 100 IU/ml。自身抗体全项:抗核抗体(IFF 1:100)阳性,抗核抗体(IFF 1:320)阳性,抗核抗体(IFF 1:1000)阳性,抗核抗体核型着丝点型,着丝点B蛋白抗体阳性,抗中性粒细胞浆抗体阳性;免疫球蛋白+补体+铜蓝蛋白:IgG 15.90 g/L,免疫球蛋白IgA 7.27 g/L,免疫球蛋白IgM 0.65 g/L,补体C3 0.73 g/L,补体C4 0.08 g/L,铜蓝蛋白0.33 g/L;风湿三项:类风湿因子63.20 IU/ml,血氨100.2 μ mol/L;抗环瓜氨酸肽抗体4.9 RU/ml;狼疮抗凝物正常。甲状腺功能正常。胸部X光片示双肺纹理增重。肝脏CT血管成像:①肝硬化、少量腹水、食管下段及胃底静脉曲张、附脐静脉开放,肝病胆囊;②肠系膜上静脉近端、脾静脉、门静脉主干及分支内弥漫性血栓形成,管壁钙化,门静脉主干及分支周围大量侧支血管开放,较前未见明显变化;③肝脏多发点状钙化灶,肝脏多发小囊肿,右肾小囊肿;④腹膜后及肠系膜根部多发小淋巴结,腹腔多发钙化淋巴结;⑤脾脏切除术后,术区类圆形软组织密度影,考虑种植脾。其余尿便常规、凝血、肌酸激酶无异常,心脏、胆囊、胰腺、肾脏彩色超声无异常。根据2013年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟发布的分类标准^[1]诊断为乙型肝炎失代偿期肝硬化合并系统性硬化症。经与风湿科会诊后治疗方案调整为:恩替卡韦抗病毒,硝苯地平片10 mg,每日3次;前列腺素20 μ g,每日3次;迈之灵300 mg,每日2次;羟氯喹0.2 g,每日2次;甘草酸二钠1 g,每日2次。治疗6个月复查,患者逐渐出现进食哽咽感,干性食物下咽困难,皮肤色素异常未见明显改善,面部红斑较前改善,乏力症状较前好转,再次查胃镜提示:①食管-胃底静脉曲张(LemigfD1.0Rf0);②失代偿期肝硬化;③门脉高压性胃病,排除食管及胃占位性病变可能,考虑为系统性硬化症进行性加重累及食管所致。患者因消化道大出血于2023年3月死亡。



图1 患者面部毛细血管扩张



图2 患者皮肤发硬并色素沉着/减退斑



图3 雷诺现象

2 讨论

面部毛细血管扩张是本例患者此次就诊的主要原因。根据2013年美国风湿病学学会/欧洲抗风湿病联盟发布的分类标准^[3], 该患者存在面部毛细血管扩张（2分），躯干及四肢皮肤弥漫性肿胀、发硬（4分），雷诺现象（3分）及自身抗体阳性（3分），总分> 9分，诊断系统性硬化症成立，结合病史该患者诊断为乙型肝炎失代偿期肝硬化合并系统性硬化症。目前关于HBV与系统性硬化症间关系的报道很少，2019年Tiosano等^[4]首次发表了关于病毒性肝炎和系统性硬化症共病的大规模研究，发现系统性硬化症患者HBV和丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）感染率均高于对照组（分别为1.56%比0.5%和1.23%比0.65%），系统性硬化症与HBV和HCV均独立相关（ $OR = 2.97$, 95% CI : 1.92~4.53; $OR = 1.73$, 95% CI : 1.10~2.66），但具体是因为HBV感染导致系统性硬化症发生还是二者偶然合并目前研究尚无定论。

HBV是一种DNA病毒，与自身免疫有明确的关联，HBV参与自身免疫性肝炎、系统性红斑狼疮、葡萄膜炎、类风湿关节炎、1型糖尿病、抗磷脂综合征等的发病^[4]。HBV感染与自身免疫间的联系被认为依赖于丧失免疫耐受和分子拟态机制以及

产生实际的自身抗体而发展为自身免疫性疾病^[5]。这一过程的可能机制是抗原和自身蛋白的分子拟态，HBV抗原和抗体免疫复合物的产生或通过细胞凋亡/组织损伤暴露细胞内抗原。许多细菌或病毒蛋白的氨基酸序列与自身抗原序列具有同源性。有研究表明感染HBV的系统性硬化症患者中酒精滥用和透析治疗率增加，这也反映了这些患者的相对免疫损害^[4]。事实表明，病毒感染在系统性硬化症病理特征的发展中发挥重要作用，然而导致这一现象的机制尚不明确^[6]。致癌病毒感染，如人类疱疹病毒8、EB病毒、HBV和HCV是免疫缺陷患者中最常见的病毒病原体^[7]。此前有研究报道，在一些自身免疫性疾病（如系统性硬化症）中，抗人巨细胞病毒抗体水平升高、并可检测到人疱疹病毒6、人疱疹病毒8、HBV、HCV以及人类免疫缺陷病毒^[8,9]，因此，病毒和宿主免疫系统间的相互作用可能是系统性硬化症发生发展的机制^[10]。虽然大多数文献关注的是感染后系统性硬化症的发生率，但值得注意的是，有研究表明病毒性肝炎和系统性硬化症间的关联也可用相反的机制来解释，即系统性硬化症患者对嗜肝病毒的易感性较高。这可能是由于系统性硬化症患者的全身免疫受损（如在使用皮质类固醇或生物制剂治疗时）。另一种可能机制是硬化的皮肤或黏膜的微创伤可作为局部感染性病原体（如肝炎病毒）的入口^[11]；有研究表明慢性系统性硬化症患者中病原体的院内感染常见^[2]。Amson等^[12]一项研究表明系统性硬化症患者乙型肝炎病毒核心抗体IgG滴度显著高于对照组，这也说明HBV可能导致系统性硬化症的发病及病情进展。对于本例患者既往长期HBV感染病史及近1个月出现系统性硬化症相关临床表现，笔者认为并非偶然，可能与HBV感染丧失免疫耐受和分子拟态，产生实际的自身抗体而发展为自身免疫性疾病有关。另外，该患者自身抗体全项检测提示高滴度抗核抗体（IFF 1:1000），着丝点B蛋白抗体阳性，抗中性粒细胞浆抗体阳性，可能亦与上述机制相关，由于该患者处于失代偿期肝硬化，存在肝脏活检禁忌证，未能深入研究。

系统性硬化症是一种病因不明的罕见慢性结缔组织病，虽然其患病率相对较低，但在所有风湿性疾病中的病死率最高^[13,14]。在选择最佳治疗策略时，需要整体评估，平衡不良反应与疗效，并根据患者具体情况制定个体化方案^[13]。研究发现炎症和自身免疫反应在系统性硬化症中发挥关键的致病作用。抗炎和免疫抑制对系统性硬化症有帮助^[15]。然而，目前尚无已知的系统性硬化症治愈方法，探索

新的有效治疗方法极为重要。糖皮质激素具有抗炎和免疫抑制作用;在已发表的研究中,由于糖皮质激素疗效有限及其相关不良风险,其在系统性硬化症中的应用仍存在争议^[15]。皮肤硬化是系统性硬化症的主要症状,存在于大多数患者中,呈弥漫性或局限性分布。大多数临床试验都集中在早期弥漫性皮肤系统性硬化症,其中免疫疗法可能有助于逆转和减轻疾病负担。麦考酚酯通常用作弥漫性皮肤系统性硬化症的一线治疗,利妥昔单抗、环磷酰胺和造血干细胞移植最常用于难治性弥漫性皮肤系统性硬化症。随机对照试验已证明环磷酰胺、霉酚酸酯和造血干细胞移植可显著改善皮肤硬化^[16]。本例患者存在系统性硬化症的全身表现且合并乙型肝炎失代偿期肝硬化,多次消化道出血,有明显食管胃底静脉曲张,存在糖皮质激素禁忌;另外,考虑到患者肝功能及HBV潜在再激活风险,未能选择环磷酰胺、霉酚酸酯进行治疗,所以对该患者采用抗病毒治疗为主联合羟氯喹治疗。后期随访,该患者于诊断系统性硬化症后半年因上消化道大出血死亡,未能行胃镜检查明确为肝硬化食管胃底静脉曲张出血还是系统性硬化症累及胃肠道导致胃窦血管扩张出血。

综上所述,结合本病例临床表现及文献复习,对于临床上遇到的慢性乙型肝炎患者应注意筛查自身抗体、注重查体及系统性疾病相关症状体征,早期识别和诊断系统性硬化症,进而做到早期干预,尤其是免疫抑制剂的早期使用,可能有助于延缓病情进展、改善预后。

参考文献

- [1] ASANO Y, BUJOR A M, TROJANOWSKA M. The impact of Fli1 deficiency on the pathogenesis of systemic sclerosis[J]. *J Dermatol Sci*,2010,59(3):153-162.
- [2] RUBIO-RIVAS M, MORENO R, CORBELLA X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*,2017,36(3):569-582.
- [3] JOHNSON S R. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification[J]. *Curr Rheumatol Rep*,2015,17(5):32.
- [4] TIOSANO S, COHEN A D, AMITAL H. The association between hepatitis B, hepatitis C and systemic sclerosis: a cross-sectional study[J]. *Curr Opin Rheumatol*,2019,31(5):493-498.
- [5] VERGANI D, MIELI-VERGANI G. Autoimmune manifestations in viral hepatitis[J]. *Semin Immunopathol*,2013,35(1):73-85.
- [6] BILGIN H, KOCABAŞ H, KEŞLI R. The prevalence of infectious agents in patients with systemic sclerosis[J]. *Turk J Med Sci*,2015,45(6):1192-1197.
- [7] AHMADI GHEZELDASHT S, HASSANNIA T, RAFATPANAH H, et al. Oncogenic virus infections in the general population and end-stage renal disease patients with special emphasis on Kaposi's sarcoma associated herpes virus (KSHV) in northeast of Iran[J]. *Jundishapur J Microbiol*,2015,8(3):e14920.
- [8] BARBOSA V S, SILVA N A, MARTINS R M. Hepatitis C virus seroprevalence and genotypes in patients with diffuse connective tissue diseases and spondyloarthropathies[J]. *Braz J Med Biol Res*,2005,38(5):801-805.
- [9] HASHEMPOUR A, MOAYEDI J, MUSAVI Z, et al. First report of HHV-8 viral load and seroprevalence of major blood-borne viruses in Iranian patients with systemic sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*,2021,51:102872.
- [10] FARINA A, FARINA G A. Fresh insights into disease etiology and the role of microbial pathogens[J]. *Curr Rheumatol Rep*,2016,18(1):1-8.
- [11] BELLANDO RANDONE S, LEPRI G. Infections, cellulitis, and osteomyelitis: diagnosis and management[M]. Berlin: Springer International Publishing,2019:95-98.
- [12] ARNISON Y, AMITAL H, GUIDUCCI S, et al. The role of infections in the immunopathogenesis of systemic sclerosis--evidence from serological studies[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2009,1173:627-632.
- [13] VOLKMANN E R, ANDRÉASSON K, SMITH V. Systemic sclerosis[J]. *Lancet*,2023,401(10373):304-318.
- [14] ELHAI M, MEUNE C, BOUBAYA M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis[J]. *Ann Rheum Dis*,2017,76:1897-1905.
- [15] MAEHARA T, KANEKO N, PERUGINO C A, et al. Cytotoxic CD4⁺ T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis[J]. *J Clin Invest*,2020,130(5):2451-2464.
- [16] NAMAS R, TASHKIN D P, FURST D E, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post hoc analyses from two randomized placebo-controlled trials[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*,2018,70(3):439-444.

收稿日期: 2024-01-13

高晓琴, 张立婷, 周丹, 等. 乙型肝炎失代偿期肝硬化合并系统性硬化症1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2025,17(1): 69-72.