

# 隐匿性慢性乙型肝炎5例

张颖, 高庆伟, 王淑兰 (大连市第六人民医院, 大连市 116031)

隐匿性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是指血清学检测HBsAg阴性, 而血清和 (或) 肝组织HBV DNA阳性的一种HBV感染状况<sup>[1]</sup>, 这种感染状态可发生于抗-HBc和 (或) 抗-HBs阳性的患者, 也可见于HBV血清标志物均阴性的个体<sup>[2]</sup>。临床上约5%~10%慢性肝病患者依据临床表现、常规生化和血清学检查仍不能明确病因, 其中一部分患者通过肝活检和 (或) 血清HBV DNA的检测, 确诊为隐匿性HBV感染<sup>[3,4]</sup>。而隐匿性HBV感染可引起不明原因肝病, 甚至可能引起肝细胞肿瘤<sup>[5]</sup>, 此外, 隐匿性HBV感染者还可能作为传染源造成HBV的传播。我国HBV感染常见, 普通人群HBsAg阳性率7.18%<sup>[6,7]</sup>, 而对隐匿性HBV感染所致隐匿性慢性乙型肝炎的临床观察报告较少。

## 1 资料与方法

选择从隐匿性乙型肝炎病毒感染者进展为隐匿性慢性乙型肝炎患者5例, 入选病例平均年龄37.6岁, 其中男性3例、女性2例。5例患者中, 既往有急性乙型肝炎病史者1例, 无肝炎病史者4例; 有家族史2例, 无家族史2例, 家族史不详1例; 首诊时间2003年1月至2005年6月, 首诊化验

结果: HBV DNA阳性5例, 其中HBsAb、HBcAb阳性2例, HBsAb、HBcAb、HBeAb阳性2例, HBsAb阴性、HBeAb阳性1例; 诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南》, 排除其他类型肝炎病毒、HIV等合并感染, 排除药物性肝病、酒精性肝病及自身免疫性肝病。HBV DNA的检测采用乙型肝炎病毒核酸定量检测试剂盒 (PCR荧光探针法, Diagnostic Kit for Quantification of Hepatitis B Virus DNA, PCR-Fluorescence Probing), 仪器为7500 Real Time PCR system, 见表1。

## 2 结果

5例患者分别于2006年02月至2010年03月明确诊断, 均有肝区不适、乏力、食欲不振等症状, 肝功能化验: ALT 50~300 U/L, HBV DNA  $2.0 \times 10^3 \sim 5.3 \times 10^7$  IU/ml。1例患者给予口服恩替卡韦0.5 mg/d, 分别随访24、48周, ALT  $\leq 40$  U/L, HBV DNA  $\leq 500$  IU/ml, 治疗效果稳定。3例患者给予口服拉米夫定0.1 g/d, 其中2例因耐药加用阿德福韦酯10 mg/d, 分别随访24、144周, ALT  $\leq 40$  U/L, HBV DNA  $\leq 500$  IU/ml, 治疗效果稳定。1例无耐药继续口服拉米夫定0.1 g/d, 2个月后进展为结节性肝硬化、肝癌行手术治疗, 随访24周, ALT  $\leq 40$  U/L,

表 1 5例患者基线特征

序号	性别	年龄	既往史	家族史	首诊时间	首诊化验结果
1	男	32	无肝炎病史	母亲HBsAg阳性	2003年1月	HBsAb、HBcAb、HBV DNA阳性
2	男	28	一年前患急性乙型肝炎	无	2004年5月	HBsAb、HBcAb、HBeAb、HBV DNA阳性
3	女	45	无肝炎病史	母亲HBsAg阳性	2004年9月	HBsAb、HBcAb、HBV DNA阳性
4	女	48	无肝炎病史	无	2005年6月	HBsAb、HBcAb、HBeAb、HBV DNA阳性
5	男	35	无肝炎病史	不详	2005年2月	HBsAb阴性, HBeAb、HBV DNA阳性

通讯作者: 高庆伟 Email:gao-qingwei@163.com

HBV DNA  $\leq 500$  IU/ml, 治疗效果稳定。1例患者拒绝抗病毒治疗但病情稳定, 随访24、48周, ALT  $\leq 40$  U/L, HBV DNA  $\leq 500$  IU/ml, 见表2。

### 3 讨论

隐匿性HBV感染于上世纪70年代发现, 近10年来, 随着分子生物学的发展, 隐匿性HBV感染逐渐引起人们的重视并逐渐被阐明。隐匿性HBV感染是指血清HBsAg阴性但血清(或)肝组织HBV DNA持续阳性者。多方面证据表明隐匿性HBV感染客观存在, 且具有传染性和致病性, 在肝脏疾病病因学诊断、献血安全和器官移植接受者的HBV感染等方面均具有重要意义, 其发生机制可能与基因变异、HBV低水平复制、基因整合、HBsAg的表达和分泌被抑制等有关<sup>[8-11]</sup>。亦有研究认为HBV DNA在急性乙型肝炎自限后可作为隐匿性感染长期存在<sup>[12]</sup>, 尽管病毒复制水平低, 但依然促进肝脏病变, 导致肝纤维化、肝硬化和肝癌<sup>[10]</sup>。隐匿性HBV感染在机体免疫系统受到抑制的情况下有可能再次复制, 血清中HBsAg等免疫学标志物再次出现, 演变成为典型的乙型肝炎。隐匿性慢性乙型肝炎指血清HBsAg阴性, 但血清和(或)肝组织中HBV DNA阳性, 并有慢性乙型肝炎的临床表现。除HBV DNA阳性外, 患者可有血清HBsAb、HBeAb和(或)HBcAb阳性, 但约20%隐匿性慢性乙型肝炎患者的血清学标志物均为阴性, 诊断需排除其他病毒及非病毒因素引起的肝损伤。

5例隐匿性慢性乙型肝炎病毒感染者从首诊到确诊隐匿性慢性乙型肝炎的平均时间为4.1年, 平均年龄37.6岁。既往有急性乙型肝炎病史者1例, 无肝炎病史者4例, 有家族史2例, 无家族史2例, 家族史不详者1例。5例患者中有4例先后给予抗病毒治疗, 1例患者未应用抗病毒药物, 且在服药期间1例进展为肝癌手术治疗至今。5例隐匿性慢性乙型肝炎患者均发病年龄小、肝功能损害轻、血清HBV DNA病毒载量为 $8.0 \times 10^2 \sim 5.3 \times 10^7$  IU/ml; 隐匿性慢性乙型肝炎的发生与既往是否有急性乙型肝炎病史和HBV感染家族史无明显关联, 且抗病毒治疗效果稳定。治疗上国内外目前尚无明确的关于隐匿性慢性乙型肝炎的治疗方案, 但隐匿性慢性乙型肝炎的病原学治疗仍然十分迫切和必要。

### 参考文献

- [1] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from thetaormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection[J]. Hepatol, 2008, 49: 652-657.
- [2] 张振华, 叶珏, 杨东亮. 隐匿性乙型肝炎病毒感染的研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11: 200-203.
- [3] 王霞, 陈常云, 张加军, 等. 隐匿性乙型肝炎病毒感染的检测及临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23: 243-245.
- [4] Honarkar Z, Alavian SM, Samiee S, et al. Occult hepatitis B among chronic liver disease patients[J]. Saudi Med J, 2005, 26: 601-606.
- [5] Pollicino T, Raffa G, Costantino L, et al. Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2007, 45: 277-285.
- [6] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Epidemiological serosurvey

表 2 5例患者诊疗与转归

序号	确诊时间	ALT (U/L)	HBV DNA (IU/ml)	临床诊断	抗病毒治疗	转归
1	2009年12月	230	$2.0 \times 10^3$	隐匿性慢性乙型肝炎	无	临床随访中
2	2009年8月	80	$2.0 \times 10^3$	隐匿性慢性乙型肝炎	恩替卡韦 0.5 mg/d	临床随访中
3	2006年2月	50	$6.0 \times 10^5$	隐匿性慢性乙型肝炎	拉米夫定 0.1 g/d, 2年后耐药加用阿德福韦酯 10 mg/d	临床随访中
4	2010年3月	78	$5.0 \times 10^3$	隐匿性慢性乙型肝炎	拉米夫定 0.1 g/d	2010年5月因结节性肝硬化、肝癌手术治疗至今, 临床随访中
5	2008年9月	300	$5.3 \times 10^7$	隐匿性慢性乙型肝炎	拉米夫定 0.1 g/d, 2年后耐药加用阿德福韦酯 10 mg/d	临床随访中

- of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination[J]. Vaccine,2009,27:6550-6557.
- [7] Liang X, Bi S, Yang W, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China[J]. J Infect Dis,2009,200:39-47.
- [8] Tian YJ, Xu Y, Zhang ZH, et al. The amino acid residues at positions 120 to 123 are crucial for the antigenicity of hepatitis B surface antigen[J]. J Clin Micro,2007,45:2971-2978.
- [9] Takaguchi K, Satou A, Ando M, et al. Detection of hepatitis B virus DNA in the liver and serum of patients with hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody negative chronic liver disease[J]. Hepatol Res,2002,22:139-144.
- [10] Pollicino T, Raffa G, Costantino L, et al. Molecular and functional analysis of occult hepatitis B virus isolates from patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology,2007,45:277-285.
- [11] Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B[J]. Hepatology,2003,37:1172-1179.
- [12] Berrajah-Fki L, Ben Halima S, Guermazi F, et al. Significance of "anti HBc alone" serological profile in 284 patients suspicious of being infected with hepatitis B virus[J]. Ann Biol Clin (Paris),2006,64:451-455.

收稿日期: 2011-01-09

## • 消息 •

## 《中国医学前沿杂志（电子版）》征稿启事

《中国医学前沿杂志（电子版）》为卫生部主管、人民卫生出版社主办、北京大学第一医院承办的一本集纸版、光盘版、网络版三位一体的国家级电子期刊。

《中国医学前沿杂志（电子版）》创刊于2008年6月，由北京大学第一医院霍勇教授担任主编，现为双月刊，标准刊号：ISSN 1674-7372，CN 11-9298/R，100P/期。

本刊常设栏目有论著、专家论坛、述评、综述、临床病例讨论、病例报告、医海拾零、指南共识、版权合作（美国医学杂志）、名刊速览、继续教育园地、百家讲坛（视频）、会议报道、读者•作者•编者等。本刊内容主要包括临床各领域有关诊断、预防、治疗等临床研究的最新进展及实践经验，欢迎国内外专家及同行踊跃投稿。

通讯地址：北京市朝阳区南朗家园18号恋日国际807室

邮编：100022

电话：010-85867815/16-8006/8013

Email: yixueqianyan@sina.com

网址：http://www.chinesefms.com