

· 病例报告 ·

延长聚乙二醇化干扰素疗程治疗HBsAg和HBsAb双阳性慢性乙型肝炎一例

陈铿 应若素 刘惠媛

【摘要】目的 通过对HBsAg和HBsAb双阳性慢性乙型肝炎患者干扰素治疗病例进行回顾性总结,为临床诊疗提供帮助。**方法** 回顾性分析患者的临床资料、诊治经过和实验室资料。**结果** 患者的聚乙二醇化干扰素疗程延长至108周,实现了停药后持久的HBsAg清除。**结论** 在精准的乙型肝炎病毒学、血清学检测引导下,延长干扰素抗病毒疗程,有望达到慢性乙型肝炎理想的治疗终点。

【关键词】 肝炎,乙型,慢性;干扰素;突变;病例报告

A case of prolongable curative course by PegIFN on treating chronic hepatitis B with positive HBsAg and HBsAb Chen Keng, Ying Ruosu, Liu Huiyuan. Department of Hepatopathy, Guangzhou The Eighth People's Hospital, Guangzhou 510060, Guangdong, China

Corresponding author: Liu Huiyuan, Email: gz8hlhy@126.com

【Abstract】Objective To provide better diagnosis and therapy through a retrospective summary of chronic hepatitis B patient with positive HBsAg and HBsAb after interferon therapy. **Methods** The clinical data, treatment and laboratory findings of the patient were analyzed retrospectively. **Results** The sustained HBsAg loss is achieved after discontinuing therapy when the period of Peg-IFN treatment is extended to 108 weeks. **Conclusions** The treatment of chronic hepatitis B is expected to achieve the ideal end point by extending the period of interferon therapy under the guidance of accurate virological and serological detection.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Interferon; Mutation; Case report

慢性乙型肝炎的治疗策略是长期最大限度地抑制病毒复制,或通过增强机体免疫反应来提高清除病毒能力。干扰素是目前公认治疗慢性乙型肝炎的重要药物,具有增强清除病毒的免疫功能和直接抑制病毒的作用^[1-3]。由于干扰素治疗过程中复杂的生化学、病毒学和血清学应答情况,临床上,需要针对患者的具体情况实施个体化治疗方案,必要时甚至适当延长疗程,巩固治疗,以期减少复发机会,达到理想应答。本文对2009年就诊于广州市第八人民医院的1例HBsAg和HBsAb双阳性慢性乙型肝炎患者的诊治经过,介绍如下。

一、病例资料

患者,女性,29岁,广州人,汉族,职员。因“发现HBV表面抗原阳性10余年,肝功能异常7个月余”于2009年8月15日就诊。患者10余年前体检发现“HBsAg阳性”,无不适,未治疗。7个月余前于怀孕期间发现肝功能轻度异常

(ALT: 102 U/L, AST: 50.7 U/L),于广州医科大学附属第三医院予一般护肝降酶治疗后肝功能可恢复正常。1周前因产后满月复诊,查肝功能异常(ALT: 272.5 U/L, AST: 135.1 U/L),诉稍感疲乏,于广州市第八人民医院肝病科住院治疗。无特殊个人史,家族成员无乙型肝炎患者。

入院体查:皮肤巩膜无黄染,可见肝掌,未见蜘蛛痣,腹平软,肝脏、脾脏肋下未触及,移动性浊音阴性。入院后即查血常规, WBC: $3.98 \times 10^9/L$, PLT: $244 \times 10^9/L$; HBV DNA: 1.04×10^6 IU/ml, 2009年8月27日行肝脏组织活检术,病理诊断:病毒性肝炎、慢性、乙型、中度、G3S2。临床诊断:病毒性肝炎(乙型)慢性(中度)G3S2。

于2009年9月2日开始聚乙二醇化干扰素 α -2a (PegIFN- α -2a, 派罗欣,上海罗氏制药有限公司) 180 μ g每周1次腹部皮下注射抗病毒治疗,疗程108周(2009年9月2日~2011年8月16日),治疗期间发热、白细胞数目下降、脱发等不良反应尚轻微,无长期合并用药。治疗过程及停药后随访各指标变化详见表1,其中,HBsAg、HBeAg检测方法为电化学发光法,同一份标本分别由MODULAR E170全自动电化学发光免疫分析仪(检测结果单位为COI)及德国Roche

表 1 治疗及停药随访患者各指标的变化

时间 (周)	HBsAg		HBsAb (IU/ml)	HBeAg		HBeAb (COI)	HBV DNA (IU/ml)	ALT (U/L)
	COI	IU/ml		COI	PEI U/ml			
0 ^a	6 815	—	842.6	1 080	—	7.61	1.04 × 10 ⁶	90
12	664.20	78.86	1030	158.60	31.12	1.59	< 500	—
24	430.40	56.01	845.5	12.43	2.83	0.55	< 500	23
36	44.10	14.48	310.6	0.29	阴性	0.01	< 500	28
48	3.77	11.84	1 000	0.07	阴性	0.01	< 500	41
60	0.43	—	1 000	0.06	—	0.07	< 500	28
72	—	11.05	1 000	—	0.02	0.01	< 12	30
84	0.5	—	1 000	—	—	0.01	—	—
96	—	20.00	1 000	—	0.01	0.01	< 500	25
108	0.34	—	1 000	0.08	—	0.01	< 500	22
32b	0.22	0.05	1 000	0.07	0.01		< 500	21
48 ^b	0.69	—	1 050	0.15	—	0.01	< 500	25
60 ^b	0.74	—	1 000	0.1	—	0.01	< 500	35
120 ^b	0.67	—	888.5	0.1	—	0.01	< 500	28

注：^a 治疗基线；^b 停药后随访；“—”：空格部分因随访当时未做相关检测

电化学发光全自动免疫分析仪（检测结果单位为IU/ml或PEI U/ml）分别检测，因早期HBeAg定值检测无WHO标准品，故PEI（Paul-Ehrlich-Institute）标准品已是最高级的国际标准品，单位为PEI U/ml。HBV DNA检测采用Abl 7300型实时荧光定量PCR核酸分析仪检测，治疗第72周血清HBV DNA由Roche全自动病毒载量检测系统COBAS Taqman检测。表中部分数值因随访当时未做相关检测而缺失。

二、讨论

1. 乙型肝炎病毒（HBV）是一种不完全环状双链DNA分子，在逆转录过程中，由于HBV聚合酶/逆转录酶缺乏校对酶的作用，常发生核苷酸配对错误^[4]，且变异率较高，基因组各个区均可发生，特别是S基因，为HBsAg的编码基因。HBsAg是引起机体产生保护性免疫的主要成份，含有与免疫应答有关的T、B淋巴细胞表位，即“a”决定簇^[5]。S基因变异可导致HBsAg“a”决定簇氨基酸突变，破坏“a”决定簇构型的稳定性，“a”决定簇的二级或三级结构发生改变，改变HBsAg的抗原性和免疫原性，影响免疫应答，使变异前产生的抗体不能中和变异的HBsAg，导致免疫逃逸，HBsAg与HBsAb共存^[6-9]，并且，上述变异不影响HBV的复制，但是否与肝病进展、预后和疗效相关，目前仍有待进一步探讨。本例患者治疗前基线HBV表面抗原抗体双阳性，可能出现S基因变异。

2. 聚乙二醇化干扰素抗HBV治疗时间长，费用较高，在治疗中更早发现可能达到理想疗效的患者尤为重要。学者Fried等^[10]曾报道，聚乙二醇化干扰素α-2a治疗HBeAg阳性患者，治疗24周的HBeAg效价变化结果可预测治疗48周结束后随访第24周的持续HBeAg血清学转换发生率，如果治

疗24周时患者的HBeAg效价≤ 10 PEI U/ml，52%患者可获得持续HBeAg血清学转换。而有学者曾在2011年第62届美国肝病研究学会（AASLD）年会上报道，与PegIFN-α-2a 治疗48周相比，治疗96周可提高停药后24周的HBsAg清除率，而且安全性良好。故本例患者在聚乙二醇化干扰素抗HBV治疗过程中，通过治疗第24、48、72周等检测的HBsAg和HBeAg定量的动态变化^[11]，尝试预测干扰素抗病毒治疗的疗效，对了解患者病程监控治疗效果有着重要的价值，且对延长疗程起指导作用^[12]。对已发生治疗应答的患者，延长巩固治疗时间可提高持续应答率，减少复发机会。

3. 高敏感性和特异性的乙型肝炎病毒学、血清学检测对于HBV感染的诊治特别是治疗过程中的转归和疗效评估十分关键^[13]。在选择合适的慢性乙型肝炎患者基础上，精准地监测疗效，根据检测结果确立个体化的疗程等，可以使疗效达到最大化。本例患者进行了较为精确的乙型肝炎病毒学、血清学检测如Roche电化学发光法、Roche COBAS检测因灵敏度更高，可为抗病毒治疗决定疗程提供更为精准的依据^[14]，同时，一系列检测指标的稳定及好转，又增加患者抗病毒根治治疗的信心，增强了依从性。在病毒学血清学指标导航下，延长干扰素抗病毒治疗疗程，有望达到慢性乙型肝炎理想的治疗终点^[15]，即实现停药后持久的HBsAg清除。

参 考 文 献

1 万谟彬, 翁心华. 干扰素治疗慢性乙型肝炎专家建议(2010年更新)[J]. 中华传染病杂志, 2010, 28(4): 193-200.
2 European association for the study of the liver. EASL clinical

- practice guidelines: Management of chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2009,50(2):227-242.
- 3 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. Hepatology,2009,50:661-662.
- 4 Zhou B, Xiao L, Wang Z, et al. Geographical and ethnic distribution of the HBV C/D recombinant on the Qinghai-Tibet Plateau[J]. PLoS One,2011,6(4):5954-5963.
- 5 许正锯, 潘兴南, 魏开鹏, 等. HBV S基因变异与临床疾病的关系[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版,2013,7(2):70-74.
- 6 张振华, 彭静, 夏剑波, 等. 表面抗原和抗体双阳性慢性乙型肝炎病毒感染者病毒S基因的变异分析[J]. 中华肝脏病杂志,2009,17(4):266-270.
- 7 荆永正, 杨建, 张国英, 等. 烟台地区献血人群感染乙肝病病毒血清学标志的表现模式[J]. 国际病毒学杂志,2011,18(5):150-153.
- 8 王社梁, 董国君. 血清乙型肝炎表面抗原和表面抗体共阳性慢性HBV感染者病毒S基因变异分析[J]. 中华微生物学与免疫学杂志,2012,32(3):249-252.
- 9 Chen WL, Yang Z, Wei SJ, et al. Sequence analysis of hepatitis B virus S gene “a” determinant in patients with positive HBsAg and anti-HBs[J]. Chin J Clin Infect Dis,2009,2(6):23-25.
- 10 Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology,2008,47(2):428-434.
- 11 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.
- 12 窦晓光, 侯金林. 应答指导治疗策略在聚乙二醇干扰素治疗乙型肝炎病毒e抗原阳性慢性乙型肝炎患者中的应用[J]. 中华传染病杂志,2013,31(10):623-625.
- 13 陆忠华, 陈卫, 王娟华, 等. 220例慢性乙型肝炎病毒携带者病理特点及5年随访[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2009,29(4):530-533.
- 14 倪俊明, 孙梅, 吴旭平. 国产荧光定量PCR与COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman V 2.0检测HBV DNA结果比较[J]. 临床检验杂志,2014,32(5):398-399.
- 15 EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol,2012,57(1):167-185.

(收稿日期: 2015-04-27)

(本文编辑: 孙荣华)

陈铿, 应若素, 刘惠媛. 延长聚乙二醇化干扰素疗程治疗HBsAg和HBsAb双阳性慢性乙型肝炎一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(4):510-512.