

· 临床病理讨论 ·

第 004 例——抗病毒治疗时机选择与治疗策略

杨玉英 邢卉春 刘庄

病历摘要

病例 1: 患者贾 XX, 男, 22 岁, 学生。主因“发现 HBsAg(+)16 年, 反复乏力、纳差 8 年, 加重 1 个月”于 2007 年 6 月 17 日入院。患者于 16 年前体检发现 HBsAg(+), 无不适, 肝功能正常, 未系统诊治。8 年前出现乏力、纳差、肝功能异常, 给予一般保肝治疗, 具体不详。7 年前应用 IFN α (安达芬) 治疗 8 个月, 量不详, 病毒下降不满意(具体不详), 但肝功能恢复正常, 自行停药。6 年前肝功能再次异常, ALT 243 U/L, HBV DNA 8.55×10^6 拷贝/ml, 开始服用拉米夫定抗病毒治疗, 自诉 2 个月后 HBV DNA 低于检测下限, HBeAg 滴度明显下降(具体不详), 肝功能正常。5 年前病毒再次阳性, 最高为 1×10^4 拷贝/ml, 肝功能异常, 波动在 100 U/L 左右, 继续应用拉米夫定治疗, 半年后病毒转阴, 肝功能正常。4 年前化验 YIDD(+), YVDD(-), 5 个月后 HBV DNA 反弹, 最高至 1×10^7 拷贝/ml, HBeAg 1.2 左右, 呈低滴度阳性, 继续服用拉米夫定治疗, 自诉肝功能基本稳定(具体不详)。2 年前肝功能出现轻度异常(具体不详), 化验 YMDD(+), HBV DNA 2.89×10^3 拷贝/ml, 3 个月后 ALT 升至 486 U/L, 且 HBV DNA 升至 3.92×10^7 拷贝/ml, 故加服抗病毒治疗。3 个月后复查 HBV DNA 降至 5.26×10^5 拷贝/ml, ALT 降至 52 U/L, 则停用拉米夫定, 继续服用阿德福韦酯(代丁)治疗, 病毒呈缓慢下降趋势, 最低 1×10^3 拷贝/ml, 肝功能基本正常。6 个月前无诱因肝功能再次出现异常, ALT 416 U/L, HBV DNA 回升至 4.52×10^6 拷贝/ml, 患者及家属又要求换用拉米夫定抗病毒治疗, 同时应用双环醇、甘利欣保肝治疗, 肝功能渐恢复。1 个月前患者自觉乏力、纳差、腹胀、厌油腻加重, 查 ALT 483 U/L, HBV DNA 3.4×10^5 拷贝/ml, 为进一步治疗收入我科。

既往 6 岁时患组织细胞增生症, 予输血及化疗治疗, 6 年后治愈。无手术外伤史, 对青霉素过敏。否认肝炎患者密切接触史, 无烟酒嗜好。

入院查体: 神志清楚, 肝掌(-)、蜘蛛痣(-), 皮肤、巩膜无黄染, 心肺无异常, 腹部平软, 无压痛反跳痛, 肝脾肋下未触及, 肝区扣痛(-), 移动性浊音(-), 扑翼征(-)。

实验室及辅助检查结果: 肝功能: ALT 486 U/L, AST 245 U/L, TBil $28 \mu\text{mol/L}$, ALB 41 g/L, GGT 126 U/L, CHE 7128 U/L, PTA 74%, AFP 3.5 ng/ml。血常规: 白细胞计数 $3.96 \times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞比例 44.8%、血红蛋白 160 g/L、血小板计数 $119 \times 10^9/\text{L}$ 。HBV 血清学标志物检查: HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb(+),

作者单位: 100011 北京, 北京地坛医院

通讯作者: 刘庄 Email: zhuang530209@yahoo.com.cn

HBV DNA 7.04×10^4 拷贝/ml, 甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒血清标志物(-)。HBV DNA 其他检查:YMDD(+), 自身抗体(-), 甲状腺功能正常, 铜蓝蛋白正常, T 细胞亚群正常, 心电图正常。彩超:肝回声偏粗, 脾稍大, 门脉血流无异常。肝活检术病理(2006 年 8 月 25 日):慢性乙型肝炎轻度(G2S1)。免疫组织化学 HBsAg(+)、HBeAg(+)、前-S1(-)。

入院后治疗:护肝宁片、甘利欣、还原型谷胱甘肽、苦参素保肝降酶治疗。于 6 月 25 日(3 周前)开始应用恩替卡韦 0.5 mg, 1 次/d 抗病毒治疗, 两周后 HBV DNA 低于检测下限, 肝功能改善。

病例 2:患者刘 XX, 男, 33 岁。主因“间断乏力 1 年, 肝功能异常 1 月余”于 2006 年 6 月 23 日入院。患者于 2006 年 4 月体检发现 HBsAg(+)、HBeAg(+)、HBeAb(+), 未查 HBV DNA, 肝功能正常, 未进一步诊治。2006 年 5 月无诱因感乏力, 化验发现肝功能异常(ALT 60 U/L), HBV DNA 5.93×10^5 拷贝/ml, HBsAg 阳性, HBeAg 阳性, HBeAb 阳性, 在我院门诊予保肝药物(具体不详)治疗, 并于 2006 年 6 月 8 日行肝活检病理检查。病理诊断:轻中度慢性乙型肝炎(G2S3), 免疫组织化学 HBsAg(+)、HBeAg(-)、前-S1(-), 遂入院行抗病毒治疗。

既往无肝炎发作史, 生于北京, 未婚, 无烟酒嗜好。其父可疑 HBsAg(+), 兄弟二人均为 HBsAg(+), 其母情况不详, 无输血及血制品史。

入院查体:神智清楚, 查体合作, 皮肤、巩膜无黄染, 肝掌(-), 蜘蛛痣(-), 心肺无异常, 腹平软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 移动性浊音(-), 双下肢无水肿, 扑翼征(-)。

治疗经过:入院当日开始应用重组人干扰素 α -2b(安福隆)3 MIU 1/d, 肌注; 3 日后将安福隆改为 5 MIU, 1/d, 肌注; 1 m 后改为 5 MIU, 隔日 1 次, 肌注; 5 m 后改为 3 MIU 1/隔日, 肌注, 总疗程 12 m。治疗中曾因 WBC 有所降低而短期加用盐酸小檗胺。

治疗前化验肝功能:ALT 40.3 U/L, AST 38.7 U/L, TBil $7.4 \mu\text{mol/L}$, ALB 42 g/L; 血常规:WBC $6.02 \times 10^9/\text{L}$, HGB 153 g/L, PLT $100 \times 10^9/\text{L}$; 乙型肝炎病毒标志物、HBV DNA 同前。抗病毒治疗后肝功能渐异常(第 6 d, ALT 48.6 U/L, AST 49.1 U/L, TBil 无升高; 第 20 d, ALT 95 U/L), 而 HBV DNA 下降(第 6 d 1.85×10^3 拷贝/ml); 于抗病毒治疗 1 m 时 HBV DNA $< 5 \times 10^2$ 拷贝/ml, HBeAg 转阴, HBeAb 亦阴性, ALT 降至 57 U/L。之后肝功能一直正常(每 1 m 查 1 次), 始终未出现黄疸, HBV DNA 持续 $< 5 \times 10^2$ 。于治疗第 6 m 时, 曾 1 次 HBeAg 阳, 之后始终阴性, HBeAb 一直未出现。而 WBC 及 PLT 一直保持在正常水平。PLT 曾有所下降(最低 $70 \times 10^9/\text{L}$), 但在治疗半年后保持正常。

腹部彩超:治疗前:肝右叶斜径 12.1 cm, 脾厚 3.4 cm, 脾肋下(-); 治疗 6 m 后:肝右叶斜径 11.2 cm, 脾厚 4.3 cm, 脾长径 13.8 cm; 治疗 10 m 后:肝右叶斜径 11.9 cm, 脾厚 4.3 cm, 脾肋下 1.6 cm; 治疗 12 m 后:肝右叶斜径 12.3 cm, 脾厚 4.5 cm, 脾肋下 4.1 cm。门脉血流无异常。

治疗 12 m 后再次行肝活检,肝脏病理:慢性乙型肝炎中度(G3S4)。

临床讨论

主治医师:2 个病例均为青年男性,起病隐匿。病例 1:肝功能反复异常 8 年,无乙型肝炎家族史及饮酒、服用损肝药物史;先后应用干扰素 α 、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦抗病毒治疗,治疗效果不理想。病例 2:青年男性,有乙型肝炎家族史,病毒携带史不清,但推测其感染时间已久,肝功能轻度异常(ALT 60 U/L),但肝活检示:G2S3,肝免疫组织化学检查 HBsAg(+)、HBcAg(-)、前-S1(-),符合我国乙型肝炎防治指南中抗病毒治疗的适应证,选用干扰素抗病毒治疗。在用干扰素 α 治疗后曾有短暂的 ALT 升高,但治疗 1 m 后 HBV DNA 很快降低到检测水平以下,HBcAg 也转阴,但在治疗中 HBcAg 曾有过转阳,随后又低于检测下限。PLT 曾有所下降(最低 $70 \times 10^9/L$),但在治疗半年后保持正常。彩超提示脾脏进行性增大,治疗 1 年后肝组织病理为 G3S4,炎症及纤维化程度似有所加重。因此,我们提出问题:虽然 HBV DNA 检测不到,ALT 复常,HBcAg 转阴(未达到血清学转换),但肝脏炎症及纤维化程度仍在进展,那么,该患者的治疗是成功还是失败?下一步该如何治疗?脾在进行性增大,是肝纤维化进展的结果?还是 IFN- α 的影响?这对于患者是利(清除病毒)或弊(肝纤维化进展)。

病理科主任:首先向大家介绍 2 个患者肝脏组织病理情况。病例 1:肝细胞肿胀变性,少量炎细胞浸润,轻度点灶性坏死,汇管区扩大,可见少量纤维间隔,轻度界面炎,G2S1。免疫组织化学:HBsAg(+)、HBcAg(+)、前-S1(-)。病例 2:汇管区扩大,界面性炎症,不超过 50%,小叶里有灶性坏死,网状纤维染色提示胶原纤维增生。免疫组织化学结果提示肝组织有大量的表面抗原表达,桥接坏死(G3 以上),胶原纤维沉积,表面抗原在肝细胞膜上表达。综上,两个病例可明确诊断为慢性乙型肝炎。

刘主任:病例 1:青年男性,肝功能反复异常,HBV DNA $< 10^8$ 拷贝/ml,病理诊断 G2S1,首选干扰素 α 治疗是正确的,且是有效的,应继续使用。但治疗 8 m 就自行停药,疗效不够稳定。对于核苷类药物治疗,有资料显示 e 抗原阳性较阴性的患者发生 YMDD 变异的机率高,原因可能是 e 抗原阳性患者病毒复制水平高,高水平复制造成碱基错配的机率大,因而造成 YMDD 变异的机会多,e 抗原阴性病例 YMDD 变异率相对低。

卢主任:病历 1:患者病理诊断是轻型慢性乙型肝炎,可能得益于早期干扰素 α 抗病毒治疗,如能坚持使用,疗效可能会更好。后改用核苷类药物出现拉米夫定、阿德福韦酯(代丁)耐药,应用恩替卡韦 0.5 mg/d 治疗,从生化指标、病毒载量变化看治疗是有效的,但指南推荐的是 1 mg/d,应用 0.5 mg/d 是否会加快恩替卡韦的耐药目前仍然是个疑问,如果出现耐药可考虑改为干扰素 α 治疗。病例 2:从临床疗效看较好。干扰素 α 治疗前 ALT 低,其疗效不理想。对于慢性乙型肝炎患者,抗病毒治疗虽然重要,但仍应重视综合治疗,结合我国特色,建议中西医结合治疗。

孙主任:病历 1:为难治性慢性乙型肝炎,已经出现拉米夫定变异,换用阿德福韦酯变异率也会增加。若两者都变异,可选用恩替卡韦 1 mg,但此患者应用 0.5 mg 治疗有效,可继续应用,同时配合中成药抗纤维化治疗。病例 2:病理加重的原因可能有以下几点:(1)肝穿病理组织长度标准不一,可信度不一致;(2)干扰素 α 治疗后引起自身免疫反应所致;(3)血清病毒标志物转阴,但肝组织中病毒复制没有得到抑制,病情仍可继续进展。

病理科郎主任:针对大家提出的病例 2 在抗病毒治疗 1 年后肝病理反而加重的原因,可能存在病理检查局限性的问题。有文献报道,标本越短,越容易诊断为较轻的病变。慢性肝炎的病变虽然是弥漫的,但分布不很均匀,每一腺泡的变性、坏死、再生及每一汇管区的炎细胞浸润程度不尽相同。因而取材标准很重要,肝穿组织长度的不同,可能会影响诊断。目前国际上建议如能显示 11 个汇管区病理结果较可靠。

范主任:抗病毒治疗没有特效的方法及固定的模式,以人为本、适合患者的就是最佳的。指南只是一个推荐,并不适合全体患者,应个体化治疗。对于 HBV DNA 高的患者可选用恩替卡韦,因其起效快、耐药率(变异率)低。对于 HBV DNA 低、ALT 升高的患者,可考虑选择干扰素 α 治疗。

王主任:病历 1:青年男性,已使用多种抗病毒药物,但总体疗效不稳定。对于拉米夫定变异的患者,指南推荐恩替卡韦应使用 1 mg/d,而不是 0.5 mg/d,易发生再变异,再变异率超过 50%。一旦再发生变异,药物将很难选择。针对患者没有家族史,故目前治疗不一定太积极,下一步抗病毒可暂缓。病例 2:干扰素 α 抗病毒治疗疗效较好,但纤维化改善不佳,似有加重的趋势,也可能抗纤维化治疗要有一个过程,以后会好转。建议查自身抗体,除外干扰素 α 治疗后激发的自身免疫过程,导致一过性肝纤维化加重。联合抗病毒治疗并没有实验证明比单一抗病毒治疗疗效好,目前十五攻关课题(中药联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎),对于 e 抗原低于检测下限及 e 抗原血清转换能提高 10 个百分点,这是一条新的治疗途径。

曹主任:对于年轻患者,ALT 升高,HBV DNA $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ 、e 抗原阳性,应首选干扰素 α 治疗,因其疗程短,作用较肯定,若无效可以换药。核苷类药物种类繁多,联合用药费用昂贵,如何搭配比较困惑,不建议按拉米夫定,阿德福韦酯、恩替卡韦单药序贯治疗,很容易导致多重耐药,如经济条件允许建议首选恩替卡韦治疗。

谢主任:病历 1:患者对 2 种核苷类似物产生耐药,目前应用恩替卡韦 0.5 mg/d 敏感,但不能说以后就不产生耐药。目前患者年轻,已对多种核苷类似物耐药,病毒复制阳性,既往使用干扰素 α 治疗是有效的,可以再次应用干扰素 α 治疗。病例 2:干扰素 α 治疗 1 年,e 抗原消失,e 抗体没有出现。每一例 e 抗体出现时间不一致,炎症持续时间也不一样,没有产生抗体可能是继续清除病毒。疾病的加重不单纯表现在病理上,若肝脏损伤加重,可表现为 PTA、白蛋白逐渐下

降,肝脏合成功能减低。该患者可适当延长干扰素 α 治疗时间,如延长至 1 年半,肝脏炎症反应仍明显,可换用核苷类似物。

王副主任:抗病毒治疗是目前的主旋律,抗病毒治疗有效,生化指标改善,病理却在加重是多数患者还是个别患者,这对选择治疗方案很重要。乙型肝炎的发病机制主要是免疫机制。除干扰素 α 具有免疫调节作用外,有些中药也具备免疫调节作用,应重视挖掘中药的潜能。

徐道振教授总结:此次病历讨论有 3 个特点:(1)抓住了乙型肝炎抗病毒这个核心问题;(2)有临床和病理资料,使得讨论更具科学性;(3)介绍了国际上抗病毒治疗指南及其特点,扩大了思路。乙型肝炎病理机制,基本属于免疫病。免疫没有激发时不会产生肝炎,属于免疫耐受。免疫激发后肝脏损伤加重,属于清除病毒过程,但过度清除会导致重型肝炎。清除后会出现一个相对稳定期,即低水平复制期。慢性乙型肝炎治疗抗病毒是第一位的,但也应重视综合治疗。病例 1 是年轻患者,禁忌证,首选干扰素 α 是正确的。但干扰素 α 治疗有一个时机问题,该患者正好处于从免疫耐受进入免疫清除期,该阶段干扰素 α 治疗难度大,应加大剂量,延长疗程。治疗后 HBV DNA、e 抗原下降,说明有效,应该继续使用。干扰素 α 治疗后,e 抗原血清转换大多数发生于治疗 6 m 以后,此外,还有 1/3 患者发生于停药后半年至 1 年内。因此不能根据短期的 e 抗原变化决定干扰素 α 疗程。患者后期选择核苷类似物治疗是有道理的,但出现了病毒变异问题。病毒上升 $\geq 1 \times 10^2$ 拷贝/ml 应考虑变异,应立即换药。目前应用恩替卡韦有效,可继续使用,但也可以改用干扰素 α 治疗。核苷类药物有几个观点需要纠正:(1)核苷类药物治疗中 ALT 升高就应停药,应根据血清学指标、用药时间等具体分析;(2)拉米夫定治疗中发生病毒变异继续服药仍有效,那是过去的观点,现在有 4 种核苷类药物及干扰素 α 可选择;(3)阿德福韦酯有效与否的评价时间不是 3 m,而是 6 m。病例 2:患者治疗时机不同,处于免疫清除后期。长时间病毒清除,会出现肝细胞炎症、坏死、凋亡和纤维化。因此干扰素 α 治疗后炎症加重属必然现象。建议每月复查肝功能,3 个月复查病毒指标,观察 e 抗原滴度变化,因为 e 抗原代表核心抗原,代表免疫应答水平。目前可先修复肝脏,给予胸腺肽调节免疫,观察 e 抗体滴度是否上升,3 个月后滴度没变化可考虑继续干扰素 α 治疗。

(收稿日期:2007-09-15)

(本文编辑:王丹静)