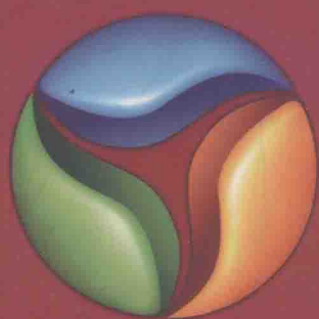


肝脏疾病 疑难与经典病例



| 第二辑 |

任 红 / 主编



科学出版社

肝脏疾病疑难与经典病例

第二辑

任 红 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书共包含 58 例肝脏病病例,以肝脏的常见病、多发病为重点,兼顾少见病及疑难病。内容上以完整临床病例描述为主线,以病例的临床特点及体征、症状为切入点,结合影像学 and 实验室检查;注重病案与学科新进展结合,并特邀数十位全国知名的肝脏病学专家主审和点评,从多角度分析和解决肝脏病相关临床问题。书中每个病例均体现了诊治过程中的临床思维和治疗原则,讨论病例的相关知识点及诊治过程中的经验和教训。

本书可供肝病科医师、研究生,以及其他相关科室医师参考。

图书在版编目(CIP)数据

肝脏疾病疑难与经典病例.第二辑/任红主编. —北京:科学出版社, 2016. 11

ISBN 978-7-03-050423-4

I. 肝… II. 任… III. 肝疾病-病案-分析 IV. R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 253727 号

责任编辑:沈红芬 / 责任校对:张怡君

责任印制:肖 兴 / 封面设计:黄华斌

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 11 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2016 年 11 月第一次印刷 印张:17

字数:400 000

定价:108.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

编 委 会

主 编 任 红

副主编 窦晓光 陆伦根 徐小元 张大志

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

蔡大川 陈成伟 陈东风 程明亮 范学工

韩 英 胡 鹏 江家骥 江建宁 李 军

李 武 蔺淑梅 茅益民 南月敏 牛俊奇

尚 佳 唐 红 谢 青 于岩岩 张伦理

张文宏 张欣欣 赵龙凤

前 言

疑难与经典病例报道和研究是临床医师进行疾病诊断与鉴别诊断、培养思维能力的重要方式，深受临床医师的喜欢。

《中华肝脏病杂志》秉承求实创新、追求卓越的办刊理念，以为临床服务为宗旨，从2013年起连续5年主办的全国肝病疑难与经典病例征集与分享活动，获得全国肝病临床医生的积极响应和支持。我们现从2015年1月~2016年5月征集到的全国近千家医院的肝病医师提供的2000多份病例中，组织专家挑选出58份病例编撰而成《肝脏疾病疑难与经典病例 第二辑》，以供全国肝病专业医师参阅，也可供其他相关专业医师及医学生阅读。本书以肝脏的常见病、多发病为重点，兼顾少见病及疑难病。内容上以完整临床病例描述为主线，以病例的临床特点及体征、症状为切入点，结合影像学和实验室检查；注重病案与学科新进展结合，并特邀数十位全国知名的肝脏病学专家主审和点评，从多角度分析和解决肝脏病相关临床问题。力求用具体病例体现诊治过程中的临床思维和治疗原则，讨论病例的相关知识点及诊治过程中的体会、经验及教训。期盼能为临床医师及医学生进行疾病诊断与鉴别诊断、临床思维能力培养提供有益的实践训练。

由于篇幅限制和兼顾病种，同道们热情提供的不少病例只能忍痛割爱。在此，对所有提供病例的全国同道表示衷心感谢，并热情邀请和恳求你们继续提供支持与帮助，共同培育《肝脏疾病疑难与经典病例》丛书的发展。在此，我要感谢参与病例点评的各位专家，你们的点评，已成为每例经典病例的点睛之笔。同时，也要感谢正大天晴药业集团股份有限公司对本丛书出版所作出的无私奉献。

尽管我们有编写成一套精品经典病例丛书的愿望并尽了最大的努力，但由于疾病临床表现纷繁芜杂，临床工作永无止境，加之我们的水平和能力有限，书中疏忽、缺点甚至错误难免。因此，真诚祈盼同道和读者不吝赐教，提出宝贵意见和建议，以便《肝脏疾病疑难与经典病例》丛书日益完善。



2016年10月

目 录

病例 1	妊娠合并慢性乙型肝炎的优化治疗 1 例	1
病例 2	小儿慢性乙型肝炎病毒感染合并肾病综合征 1 例	5
病例 3	恩替卡韦分散片联合干扰素 α -2b 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎出现 HBsAg 血清学转换 1 例	9
病例 4	拉米夫定导致多重耐药引起肝衰竭致死 1 例	12
病例 5	阿德福韦酯致范科尼综合征 1 例	17
病例 6	阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎致继发性范科尼综合征 1 例	21
病例 7	阿德福韦酯致范科尼综合征伴低磷骨软化症、骨质疏松 2 例	26
病例 8	慢性乙型肝炎合并甲亢致肝衰竭 1 例	32
病例 9	慢性乙型肝炎合并巨大血小板综合征 1 例	35
病例 10	重症肌无力激素治疗后慢性乙型肝炎再活动 1 例	39
病例 11	经肝脏穿刺确诊先天性肝纤维化 1 例	42
病例 12	原发性胆汁淤积性肝硬化 1 例	46
病例 13	肝硬化合并腹膜间皮瘤 1 例	50
病例 14	1 例肝硬化患者“发热”引发的思考	53
病例 15	乙肝肝硬化合并乙肝相关肾病激素治疗 1 例	58
病例 16	经颈内静脉肝内门体分流术治疗肝硬化异位静脉曲张破裂出血 1 例	64
病例 17	聚乙二醇干扰素治疗慢性丙型肝炎致甲状腺功能减低性肌病 2 例	69
病例 18	聚乙二醇干扰素治疗慢性丙型肝炎中并发自身免疫性甲状腺炎 1 例	72
病例 19	聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗丙型肝炎致缺血性肠坏死 1 例	76
病例 20	丙型肝炎合并特发性成人肝内胆管缺失症 1 例	81
病例 21	丙型肝炎肝硬化肾移植后 P/R 抗病毒治疗 1 例	84
病例 22	甲状腺功能亢进症合并急性戊型肝炎 1 例	87
病例 23	急性戊型肝炎致血小板减少 1 例	92
病例 24	自身免疫性肝炎/原发性胆汁性肝硬化重叠综合征 1 例	97
病例 25	抗精神病药物引起恶性综合征伴肝损伤 1 例	101
病例 26	抗结核药物致药物超敏反应综合征 1 例	104

病例 27	何首乌致慢性药物性肝损伤 1 例	110
病例 28	甲亢合并肝功能损害 1 例	114
病例 29	染发剂致药物性肝炎 1 例	118
病例 30	终末期肝病患者的综合治疗 1 例	121
病例 31	反复腹泻伴肝脏多发占位性病变 1 例	126
病例 32	巨大肝细胞腺瘤破裂出血 1 例	135
病例 33	肝细胞腺瘤 1 例	141
病例 34	罕见疾病“肝脏炎性假瘤” 1 例	146
病例 35	肝脏原发性恶性黑色素瘤 1 例	149
病例 36	重叠综合征合并肝低分化癌 1 例	153
病例 37	原发性肝脏神经内分泌癌伴脑、骨转移 1 例	157
病例 38	巨细胞病毒性肝炎合并再障 1 例	163
病例 39	以脂肪肝为首发症状的肝豆状核变性 1 例	167
病例 40	慢性乙型肝炎重叠成人巨细胞病毒性肝炎 1 例	172
病例 41	巨细胞病毒感染致肝衰竭 1 例	176
病例 42	男性肝豆状核变性与生殖异常 1 例	180
病例 43	肝豆状核变性误诊肾炎 1 例	183
病例 44	骨髓纤维化合并门静脉高压 2 例	187
病例 45	肝静脉阻塞型布-加综合征合并肝脏巨块再生结节 1 例	191
病例 46	布-加综合征误诊药物性肝硬化 1 例	196
病例 47	肝岛型肝窦阻塞综合征 1 例	200
病例 48	疑诊为药源性横纹肌溶解症的抗 Jo-1 抗体综合征 1 例	207
病例 49	Ⅱ型 Crigler-Najjar 综合征 1 例	213
病例 50	腹胀、纳差、肝大原因待查：原发性淀粉样变性 1 例	218
病例 51	抗结核药物相关特发性门静脉高压症 1 例	223
病例 52	腹痛查因：肝窦阻塞综合征 1 例	230
病例 53	肝窦阻塞综合征并骨髓红系抑制 1 例	235
病例 54	肝脏嗜酸性肉芽肿 1 例	240
病例 55	腹胀、不明原因大量腹水 1 例	244
病例 56	亚急性甲状腺炎致黄疸性肝炎、继发侵袭性肺部真菌病 1 例	247
病例 57	先天性非溶血性高胆红素血症 1 例	256
病例 58	发热伴重度黄疸 1 例	260

病例 1 妊娠合并慢性乙型肝炎的优化治疗 1 例

关键词：慢性乙型肝炎；妊娠；抗病毒治疗

一、病例介绍

患者女，25 岁，就诊前 2 年体检发现 HBV 标志物阳性、肝功能正常且无自觉症状。因常规复查提示 ALT 升高而就诊。实验室检查结果：ALT 52U/L、AST 42U/L、HBsAg 7370IU/ml、HBeAg 741S/CO、HBV DNA $>1.7\times 10^8$ IU/ml；肝穿刺活组织病理检查提示：慢性肝炎、轻度 G1/S0（图 1-1），建议患者随访。患者妊娠 3 个月时，出现乏力症状，实验室检查：ALT 412U/L、AST 347U/L、TBIL 13.1 μ mol/L、HBsAg 8340 IU/ml、HBeAg 622S/CO、HBV DNA 3.8×10^7 IU/ml，开始口服替比夫定（LdT，600mg，每天 1 次）抗病毒治疗^[1]，治疗过程中相关实验室检查结果见表 1-1。

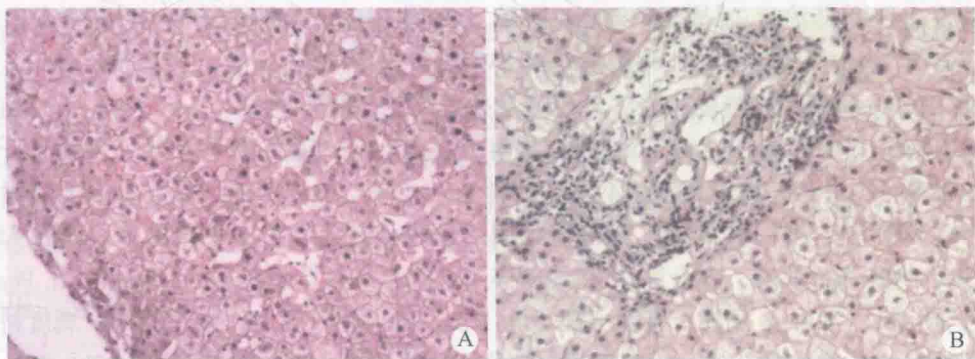


图 1-1 肝活检病理表现

表 1-1 LdT 治疗过程中检测指标变化

	基线 (妊娠 3 个月)	12 周 (妊娠 6 个月)	24 周 (分娩)	48 周 (产后 6 个月)	96 周 (产后 1 年半)
ALT (U/L)	412	57	43	22	25
TBIL (μ mol/L)	13.1	7.7	6.2	8.5	10.0
HBV DNA (IU/ml)	3.8×10^7	2.1×10^3	<20	<20	<20
HBeAg (S/CO)	622	43.8	5.72	0.42	0.36
抗-HBe (S/CO)	13.1	7.46	2.03	0.03	0.01
HBsAg (IU/ml)	8340	5332	1420	1590	1435

	Peg-IFN α -2a		Peg-IFN α -2a+ETV			Peg-IFN α -2a		
	基线	4 周	8 周	12 周	16 周	24 周	36 周	48 周
ALT (U/L)	25	280	79	31	26	28	37	30
TBIL (μ mol/L)	10.0	9.4	6.8	10.4	7.0	8.2	8.0	7.6
HBV DNA (IU/ml)	<20	1.3×10^3	<20	<20	<20	<20	<20	<20
HBeAg (S/CO)	0.36	0.41	0.63	0.15	0.24	0.20	0.32	0.10
抗-HBe (S/CO)	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01
HBsAg (IU/ml)	1435	1682	931	556	128	13.7	0.01	0.01
抗-HBs (mIU/ml)	—	—	—	—	—	—	1.3	24.5

三、治疗体会

该病例是一个成功的乙型肝炎优化治疗病例，回顾整个治疗过程（图 1-2）：患者妊娠 3 个月 CHB 发作时开始 LdT 单药治疗，24 周 HBV DNA 阴转，48 周时 HBeAg 血清学转换及 HBsAg 定量值低水平，巩固治疗 1 年 HBsAg 无继续下降趋势。换用 Peg-IFN 单药治疗，治疗 4 周时 ALT 升高，HBV DNA 反弹，联合 ETV 治疗 12 周，ALT 复常，HBV DNA 持续抑制后停用 ETV。Peg-IFN 治疗 36 周时 HBsAg 阴转，48 周时 HBsAg 血清学转换，达到理想治疗终点，成功停药。



图 1-2 治疗全程方案变化

从该病例的治疗过程看，CHB 优化治疗的概念应该体现在患者的整个治疗过程中，包括治疗起点的优化及治疗终点的优化。在治疗初始时，我们就应该选择适合的患者、找准适合的治疗时机、给予最适合的治疗方案。正如该病例，患者为年轻女性，人群合适；患者处于免疫清除期，治疗时机合适；HBeAg 阳性的孕妇选用妊娠 B 级药物 LdT，药物选择合适。关于治疗终点的优化：对于 NAs 经治患者，取得 HBeAg 阴转甚至血清学转换后可换用 Peg-IFN 治疗。若治疗基线 HBsAg 定量值低，可能最终获得 HBsAg 清除/血清学转换，达到理想的治疗终点，实现更持久的免疫控制。

四、专家点评

(1) 患者为年轻女性，妊娠前 2 年发现乙型肝炎病毒感染，肝功能正常，妊娠开始前发现 ALT 轻度升高，相关乙肝病毒标志物阳性，符合慢性乙型肝炎诊断，进一步肝穿刺活检示 G1/S0，按照我国新版乙型肝炎防治指南，予以随访，未行抗病毒治疗。妊娠 3 个月时患者出现乏力、ALT 等肝酶指标明显升高，考虑妊娠合并慢性乙型肝炎发作，按照指南，妊娠期间乙型肝炎发作者，ALT 轻度升高可密切观察，肝脏病变较重者，在与患者充分沟通并权衡利弊后，可以使用 TDF 或 LdT 抗病毒治疗。本病例开始采用 LdT 抗病毒治疗。

(2) 按照我国 2015 年新版指南，对于 HBeAg 阳性的乙肝患者，核苷（酸）类药物（NAs）治疗的总疗程至少 4 年，在达到 HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常，HBeAg 血清学转换后再巩固治疗至少 3 年（每隔 6 个月复查一次），仍保持不变者可考虑停药，延长疗程可减少复发。本病例 LdT 抗病毒治疗 48 周达到上述要求，继续 LdT 抗 HBV 治疗至产后一年半。

(3) 理想的抗病毒治疗终点是停药后 HBsAg 持久消失。我国新版指南提出对于部分合适的患者应尽可能追求慢性乙肝的临床治愈，即停止治疗后持续的病毒学应答，HBsAg

消失,并伴有 ALT 复常和肝组织学的改善。为了达到理想的治疗目标及临床治愈,本病例结合 NEW SWITCH 研究,换用了聚乙二醇干扰素 (Peg-IFN),治疗 4 周时出现病毒学突破,联合 ETV 治疗 12 周, Peg-IFN 治疗 36 周时 HBsAg 消失,并且出现血清学转换。指南推荐的干扰素抗病毒疗程为 1 年,故本病例 Peg-IFN 总疗程 48 周时停药。

(4) 本病例很好地结合了国内外相关指南及研究结果,在规范治疗的基础上优化了一例妊娠合并乙型肝炎患者的抗病毒治疗,在治疗开始、换药及停药时机上均做出了较好的选择并及时优化。为此类患者的个体化治疗提供了一个很好的学习和参考范例。

作者:盛秋菊(中国医科大学附属盛京医院)

点评者:谷雷雷 张欣欣(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

参考文献

- [1] Zhang H, Pan CQ, Pang Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology*, 2014, 60: 468-476.
- [2] European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 2012, 57 (1): 167-185.
- [3] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2016, 63 (1): 261-283. doi: 10.1002/hep.28156. Epub 2015 Nov 13.
- [4] Liaw YF, J-HK, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International*, 2012, 6: 531-561.
- [5] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版). *中华肝脏病杂志*, 2015, 23 (12): 888-905.
- [6] Hu P, Jia S, Zhang WH, et al. A multi-center randomized study on the efficacy and safety of switching to peginterferon-2a (40 kDa) for 48 or 96 weeks in HBeAg positive CHB patients with a prior NUC history for 1 to 3 years: an interim analysis of NEW SWITCH study. *Hepatology*, 2014, 60 (6).

病例2 小儿慢性乙型肝炎病毒 感染合并肾病综合征1例

关键词：乙型肝炎；肾病综合征；儿童；恩替卡韦；干扰素；乙肝相关性肾炎

一、病例介绍

患儿男，3岁，主因“眼睑及双下肢肿3周”入院。患儿于入院前3周受凉后出现眼睑及双下肢肿，同时伴有泡沫尿，就诊于天津市儿童医院，考虑为“肾病综合征”，同时化验发现乙肝病毒标志物阳性、肝功能轻度异常。考虑不排除存在“乙肝相关性肾炎”，建议完善肾穿检查，家属拒绝。予以对症治疗后，患儿水肿有所减轻，遂建议就诊于笔者所在医院进一步治疗。于2014年4月10日住入笔者所在医院。患儿既往体健，足月剖宫产，第1胎，人工喂养，生长发育正常，按时预防接种。母亲为“乙肝病毒携带者”。入院查体：血压110/75mmHg，生长发育正常，营养中等，皮肤、巩膜无黄染，未见慢性肝病体征，双眼睑水肿，腹部移动性浊音阳性，双下肢中度指凹性水肿。入院初步诊断考虑为：①病毒性肝炎，乙型、慢性、轻度；②肾病综合征：乙肝相关性肾炎？入院后完善相关检查：血、便常规正常，尿常规提示尿蛋白3+，未见红白细胞。凝血功能正常，未提示高凝状态。肝功能轻度异常，仅表现为轻度升高，ALT 67U/L，AST 45U/L。乙肝五项：HBsAg 25986IU/ml，HBeAg 1568COI；HBV DNA 2.6×10^7 拷贝/ml 提示乙肝病毒高度活跃复制。FibroScan：E 6.2kPa；腹部彩超：肝、胆、胰、脾、双肾未见明显异常。血脂：CHO 7.8mmol/L，胆固醇明显增高，存在高脂血症。白蛋白明显减低，ALB 22.4g/L，肾功能正常，BUN 4.1mmol/L，Cr 32.9 μ mol/L。再度建议完善肾穿及肝穿检查，患儿家属拒绝。入院后予以降压、利尿、抗凝、补充白蛋白及保肝等对症支持治疗，并开始应用普通干扰素抗乙肝病毒治疗。治疗4周，复查表面抗原和HBeAg略有下降，HBV DNA下降了1个log，尿蛋白减少，白蛋白升高。但在治疗12周时，表面抗原和HBV DNA回升至基线水平，尿蛋白未再减少，血白蛋白水平较前下降。治疗期间患儿出现了发热、消瘦、脱发、粒细胞下降等不良反应。效果欠理想，予以优化治疗方案——更换为恩替卡韦[0.02mg/(kg·d)]抗病毒治疗。治疗4周，HBsAg和HBeAg及HBV DNA均明显下降，血清白蛋白显著回升，尿蛋白消失，水肿症状消失。治疗12周，HBV DNA<500 拷贝/ml、HBeAg进一步下降，前往天津市儿童医院肾内科就诊提示肾病控制理想，建议继续抗乙肝病毒治疗。治疗满24周时，肝功能完全正常，HBsAg、HBeAg进一步下降，抗-HBe出现，高敏HBV DNA为 2.1×10^2 IU/ml。治疗效果非常理想。至此，患儿已在肾内科专科指导下停用肾病相关药物，仅服用恩替卡韦抗病毒治疗（图2-1）。

二、临床诊治思维过程

面对该病例，需要考虑两个方面，即肝损伤和肾损伤，这两方面既相互独立，又相互



图 2-1 患儿抗乙肝病毒治疗经过

影响。通过化验可以得知，肝脏损伤很轻，对于儿童而言我们考虑其仍处于免疫耐受阶段，通常情况下予以保肝治疗即可，如需明确是否存在抗病毒指征，则需进行肝穿。另一方面，患儿肾脏损伤十分明显，其病理类型对于治疗具有十分重要的意义，如为乙肝相关性肾炎，抗病毒治疗对于减轻肾脏损伤起着决定性作用，故而再度建议进行肾穿来指导下一步治疗。综上，是否需进行抗乙肝病毒治疗，取决于患儿肝脏、肾脏病理情况。但家属仍拒绝任何有创操作，那么在无法取得病理结果的情况下是否要进行抗病毒治疗呢？

我们针对抗病毒治疗的利弊进行了分析。如果进行治疗，患儿的收益有以下几方面：首先，患儿已存在轻度的转氨酶升高，今后如肝功能反复异常，就一名年仅3岁的儿童而言，病情进展会非常迅速，后果严重。如进行有效的抗病毒治疗，就可以控制肝损伤进展。其次，患儿如为乙肝相关性肾炎，有效的抗病毒治疗即可最大限度地抑制HBV的复制及其相关病毒抗原蛋白的产生，减轻免疫性损伤，促进肾组织炎症的缓解与消除。此外，即使患儿肾损伤与乙肝病毒无关，肾病综合征治疗过程中需要抑制肾脏的免疫反应，大多需要应用激素，有效地控制乙肝病毒复制，也可为上述治疗营造条件、保驾护航。关于抗病毒治疗带来的负面问题我们也做了分析，主要有以下两方面：第一，如果患儿处于免疫耐受阶段，不但抗病毒治疗效果欠佳，而且可能会打破现有的免疫平衡，诱发肝损伤，增加病毒变异的概率，导致其今后的治疗难度增高。第二，抗病毒药物部分会经由肾

脏代谢,是否会加重目前的肾脏损伤,还是未知数。在与患儿家属反复沟通和充分告知利弊的前提下,患儿家属选择了抗病毒治疗。

在选择治疗方案时,我们查阅了一些国内外儿童抗乙肝病毒治疗的文献,当时美国FDA批准用于儿童慢性乙肝治疗的药物仅有普通 α -干扰素和拉米夫定,拉米夫定有效率高,但其高耐药率是我们最为担心的一个问题,患儿仅3岁,一旦出现耐药,今后漫长的岁月中治疗的难度会大大增加。因此我们首先选择了普通干扰素治疗。但由于干扰素疗效欠佳,当时看来唯一安全可用的就是拉米夫定了,但其耐药率高的问题,又让我们望而却步。正当治疗一筹莫展之时,我们幸运地在Healio上找到了一则消息:FDA允许恩替卡韦用于2岁及以上儿童抗乙肝病毒治疗;同时在国内也找到了文献支持。以此为依据,更换为恩替卡韦治疗,并取得了满意的治疗效果。

三、诊疗体会

儿童期乙肝病毒感染大多源于围生期,易于形成免疫耐受而呈现慢性化。如果本例患儿仅是一名乙肝病毒携带者,通常不建议抗病毒治疗,但患儿却存在严重的肾损伤,如为乙肝相关性肾炎,抗病毒可以有效地控制病情,在这样相互矛盾的情况下,我们还不得不面对儿童用药的安全性问题,这些构成了这个病例的特殊性。临床中儿童抗病毒治疗的病例较少,在肝病基础上合并肾损伤更为少见,因此在治疗方案的选择上我们十分慎重。治疗初期普通干扰素治疗效果欠佳,我们反思,这与干扰素发挥作用的机制有关。干扰素主要的优点在于对乙肝病毒感染具有抗病毒和免疫调控双重作用,免疫增强作用使其不适用于自身免疫性疾病的治疗^[1],如患儿为乙肝相关性肾炎,干扰素则在该病的治疗过程中受限。而核苷类似物具有快速抑制病毒、安全性较好、服用方便等优点,适合用于该病的治疗,但存在长期应用可产生耐药性的缺点。恩替卡韦以其“高效低耐药”的优点已被指南推荐为抗乙肝病毒治疗的首选用药^[2]。目前已经美国FDA认证,可用于2岁以上儿童的抗病毒治疗^[3],且在国内一些专家也已尝试应用,并取得了良好效果。这使我们在今后面对类似病例时,有了更好的选择。

四、专家点评

(1) 本病例为3岁男性患儿,存在水肿、蛋白尿、低蛋白血症等,符合肾病综合征表现,同时发现HBV感染,肝功能轻度异常。除了继发于狼疮性肾炎、糖尿病肾病、肿瘤、肾淀粉样变、先天性肾病等,肾病综合征也可继发于乙肝相关性肾炎,要明确是否有乙肝相关性肾炎,一是需要有HBV感染的血清学证据;二要有肾病综合征的临床表现;三是肾组织中证实有乙肝病毒抗原的沉积(如能发现HBV DNA或HBsAg则提示HBV在肾脏内复制),本例患儿临床表现及血清学指标均符合,但由于家属拒绝肾穿刺活检,故只能临床上判断有乙肝相关性肾炎继发肾病综合征可能。

(2) 本病例考虑到对患儿肾病综合征的病因治疗,以及配合可能的激素治疗,权衡各方面利弊后予以抗病毒治疗。我国2015年新版乙肝防治指南指出,儿童期抗病毒治疗需考虑长期治疗的安全性及耐药性问题,1岁以上儿童可考虑IFN- α 治疗,2岁以上可选用ETV治疗,12岁以上可选用TDF治疗。同时指南也指出,对于已存在肾脏疾患及其高风险的CHB患者,应尽可能避免应用ADV或TDF。故本病例开始选用IFN- α 治疗,但对

患儿的乙肝病毒血清学指标及肾病的改善均不理想,而且不良反应明显,后改用 ETV 抗病毒治疗后获得了满意的疗效。

(3) 通过本病例的诊治过程,我们学习到儿童期慢乙肝抗病毒治疗及合并肾病时抗病毒治疗的注意事项,抗病毒治疗安全、有效及耐药性问题是关键。该病例也很好印证了相关指南推荐的有效性和安全性。

作者:李 爽(天津市第二人民医院)

点评者:谷雷雷 张欣欣(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

参考文献

- [1] Saadah OI, Sindi HH, Bin-Talib Y, et al. Entecavir treatment of children 2-16 years of age with chronic hepatitis B infection. Arab J Gastroenterol, 2012, 13 (2): 41-44.
- [2] 中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版). 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 5: 570-589.
- [3] FDA. Entecavir approved for children 2 years and older for hepatitis B virus infection. Healio, 2014.

病例3 恩替卡韦分散片联合干扰素 α -2b 治疗 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎出现 HBsAg 血清学转换 1 例

关键词：肝炎，乙型，慢性；治疗

一、病例介绍

患者男，52 岁，教师。体检发现 HBV 感染 20 余年，每年体检肝功能未见异常。2011 年 5 月因乏力、纳差 1 周来笔者所在医院就诊。查体：患者一般情况尚可，皮肤、巩膜无黄染。腹平软，肝脾肋下未扪及，肝区无叩痛。双下肢不肿。查肝功能：ALT 361U/L，AST 281U/L，ALB 30g/L，TBIL 20.53 μ mol/L；HBV DNA 7.13 $\times 10^7$ 拷贝/ml；乙型肝炎病毒标志物检测：HBsAg 阳性，抗-HBe 阳性，抗-HBc 阳性；腹部 B 超：肝实质弥漫性病变，脾稍大。门诊诊断：HBeAg 阴性慢性乙型肝炎（CHB）、肝炎肝硬化。门诊予以水飞蓟宾+拉米夫定治疗。2011 年 6 月复查肝脏功能：ALT 65U/L，AST 48U/L，ALB 31g/L，TBIL 18.6 μ mol/L，HBV DNA 3.45 $\times 10^4$ 拷贝/ml。患者精神、食欲改善，自觉乏力症状减轻。1 个月后再次复查，肝功能示转氨酶恢复正常，ALB 升高到 33g/L，血清 HBV DNA 也逐渐下降至 <1000 拷贝/ml。停用水飞蓟宾，继续服用拉米夫定抗病毒治疗。患者继续服用拉米夫定 2 年，其间肝功能除 ALB 低于正常，其余指标未见异常。血清 HBV DNA 检测持续 <1000 拷贝/ml。于 2013 年 1 月因临近春节，患者自行停止拉米夫定抗病毒治疗。停药 3 个月后，加之春节劳累，患者于 2013 年 4 月再次出现疲乏无力、食欲下降、易疲惫等临床表现，再次到笔者所在医院就诊。查肝功能：ALT 320U/L，AST 265U/L，ALB 32g/L，TBIL 21.12 μ mol/L；HBV DNA 5.23 $\times 10^7$ 拷贝/ml；乙型肝炎病毒标志物检测：HBsAg 阳性，抗-HBe 阳性，抗-HBc 阳性。结合患者病情及个人要求，予以恩替卡韦分散片（润众）联合干扰素 α -2b 抗病毒和保肝治疗。2 个月后复查肝功能：ALT 41U/L，AST 38U/L，ALB 38g/L，TBIL 19.23 μ mol/L；3 个月后复查 HBV DNA <1000 拷贝/ml。2014 年 5 月检测 HBsAg 阴性，并出现抗-HBs 阳性。考虑患者出现抗-HBs 阳性，干扰素 α -2b 延长至一年半巩固疗效，于 2014 年 10 月停用，继续服用恩替卡韦分散片抗乙肝病毒。肝功能、HBV DNA 载量每 3 个月复查一次，未见异常，乙型肝炎病毒标志物检测提示抗-HBs 持续阳性。患者目前仍在服用恩替卡韦分散片抗病毒。

二、临床诊治思维过程

恩替卡韦分散片是一种鸟嘌呤核苷类似物，它能够有效抑制乙肝病毒多聚酶，并与天然底物乙肝病毒多聚酶的三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷相互竞争，对病毒多聚酶产生抑制作用^[1]，影响 HBV DNA 链合成，进而降低 HBV DNA 浓度，改善肝组织学，恢复肝功能^[2]。恩替卡韦分散片对 HBV DNA 多聚酶的抑制能力远高于其对正常细胞 DNA 的抑制，对正常细胞 DNA 的毒性非常小，而且恩替卡韦分散片主要从肾脏以原型形式排出而从体内清

除,通过肝脏生物转化清除的比例很小,所以恩替卡韦分散片对肝功能的影响较小^[3]。因此其安全性好,可长期服用,耐药性低。

干扰素 α -2b 是一种广谱抗病毒药物,可直接杀伤病毒或抑制病毒复制,其机制主要是通过细胞表面受体作用使细胞产生抗病毒蛋白,能够与患者体内对应的受体发生结合,结合反应发生后激活抗病毒蛋白基因,从而诱导机体内部大量抗病毒蛋白的产生与释放^[4]。

本例患者服用拉米夫定后取得满意的效果,出现转氨酶恢复,乙肝病毒载量明显下降,低于检测下限。患者病情稳定后停药,3 个月后病情复发。因为核苷类似物抗病毒药物不能消除肝细胞核内病毒的超螺旋形 cccDNA,停药后病毒可能再次复制,且可能出现 HBV DNA 的变异,使病毒产生耐药性,增加治疗难度^[5]。再次治疗时我们采用恩替卡韦分散片联合干扰素 α -2b 抗病毒治疗,干扰素 α -2b 可增强自然杀伤细胞(NK 细胞)、巨噬细胞和 T 淋巴细胞活性,从而起到免疫调节作用,增强抗病毒能力^[6]。联合恩替卡韦治疗可显著降低 HBsAg 的定量水平,提高 HBsAg 血清学转换率,故有利于实现停药后持久应答,故患者出现 HBsAg 血清学转换与此有关。

三、诊疗体会

本例患者抗病毒治疗适应证明确,但抗病毒治疗不规范,治疗疗程不足。HBeAg 阳性 CHB 推荐总疗程至少 4 年,在达到 HBV DNA 低于检测下限、ALT 复常、HBeAg 血清学转换后,再巩固治疗至少 3 年。HBeAg 阴性 CHB 抗病毒治疗具体疗程不明确,且停药后肝炎复发率高,治疗疗程宜长。故初始应用 NAS 治疗 CHB 首选高耐药基因屏障的药物,以提高疗效和减少耐药的产生。患者再次抗病毒治疗采用了恩替卡韦分散片联合干扰素 α -2b 的治疗方案,目前该方案是否能提高疗效仍不确切,且合用干扰素 α -2b 治疗可能带来更多的不良反应和增加经济负担,但该患者较幸运,出现了 HBsAg 阴转和 HBsAg 血清学转换,为了巩固疗效,防止再次复发,我们认为仍需坚持抗病毒治疗,定期复查。如果抗-HBs 的水平能达到一个较高的水平,再考虑停药观察。干扰素 α -2b 与恩替卡韦两种药物的作用机制和作用特点不同,从理论上推测,两种药物的联合使用能发挥更好的疗效,极大地抑制乙型肝炎的病程进展,减少相关并发症的发生,同时也有助于减少耐药和不良反应的发生,因此联合用药是抗 HBV 感染治疗的研究方向^[7]。

四、专家点评

这是一例应用恩替卡韦联合干扰素成功治愈核苷类似物经治患者的病例。患者初治时符合抗病毒治疗适应证,使用阿米夫定也获得完全病毒学应答,但疗程不足 2 年,按 2015 版中国指南, HBeAg 阴性患者,核苷类似物治疗需达到 HBsAg 阴转不伴或伴抗-HBs 阳转方可停药。因此,该患者停药 3 个月,不仅发生病毒学复发(5.23×10^7 拷贝/ml),同时出现生化学反弹(ALT 320U/L),此时,应该重新抗病毒治疗。在选择抗病毒药时,应考虑:①适合用核苷类药物还是干扰素?②是否对拉米夫定耐药?根据患者停药时已经获得病毒学应答,推断没有发生拉米夫定耐药,但复发时病毒载量较高,如果单用干扰素效果欠佳,选用高效低耐药的恩替卡韦是正确的。另外,复发时 ALT 水平较高,表明机体已经具有一定的免疫清除能力,在恩替卡韦基础上联合干扰素,通过干扰素的免疫调节